氏　　名	FEDRI RULUWEDRATA RINAWAN
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第学９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	A study on relationship of Dengue disease with environmental factors using satellite data― Analysis in Bandung City, Indonesia― （衛星データを用いたデング熱と環境要因との関係に関する研究 ― インドネシア・バンドン市における分析　―）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　近藤　昭彦 （副査）教授　建石　隆太郎　准教授　本郷　千春 （外部審査委員）　融合科学研究科教授　ヨサファットT.S.S

論　文　内　容　の　要　旨

Dengue disease incidence is related with environmental factors. This study was conducted to identify spatiotemporal dengue disease patterns (DDPs) and their relationship with environmental factors. Analysis procedure was done in 3 steps by geographical analysis and remote sensing technique: (1) method on (DDPs) identification using mosquito characteristics combined with patients' onset date of illness and their addresses, (2) environmental factors identified from satellite data, and (3) their relationships using global regression continued with geographical regression. Our findings showed that hotspot, random and dispersed DDPs were found in the study area. The correlation of hotspot DDP with environmental factors was stronger than of random and dispersed DDPs. Roofs and vegetation had higher trends than other environmental factors. In conclusion, DDPs can be classified into 3 types: area with high risk by inter-related chain of infections, middle risk by un-related infections, and low risk without infection chain by intentional defense. Roofs with stagnant water are the highest risk factor by which mosquito eggs can hatch. Potential cause was falling leaves from trees. Our DDPs identification method may be promising for other regions.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

論文の背景として、インドネシアにおけるデング熱の増加傾向に対しての対策が求められていることがある。デング熱は蚊（ヤブカ）が媒介する感染症であり、その対策には蚊の棲息可能な場所を絞り込む必要がある。本研究の目的は、蚊の棲息に関連する家屋の屋根、植生、降水量、温度、標高などのパラメータとデング熱の発症との関係を明らかにすることである。本研究では、対象地域をバンドン市とし、使用データとして屋根の大きさ・分布と植生量を衛星データから求め、他のパラメータは既存のデータを利用し、デング熱の発症例は市からデータを得ている。これらのパラメータ間の関係を Geographically Weighted Regression の手法により地理空間的に分析することにより次の結果を得ている。①水が溜まりやすいタイプの屋根の分布とデング熱発症地点との相関が高い。②乾季における雨の日と蚊のライフサイクルを分析しデング熱の危険度の高い期間を推定することが出来た。③デング熱の発症例と蚊のライフサイクルを地理的・時間的に分析することにより、患者が互いに感染している地域と独立して別ルートから感染している地域とに分けることができ、デング熱の危険度の高い地域を同定することができた。

本審査委員会および公聴会は 2016 年 2 月 1 日に開催した。審査の結果、本論文はデング熱の危険性の高い地域、期間を同定し、対策を取るべきタイプの屋根を明らかにしたことに対して意義を認めた。予備審査で指摘された問題点（すなわち（１）目的と結論を対応させた記述にする、（２）パラメータ間の関係解析の結果から導かれる一般化した結論を加える、（３）発表においてパラメータ間の関係解析の手法の説明をより詳しく行う。）が改善されていることを確認した。また、１月 25 日に剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 学術 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	飯塚　将太
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理８９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Si-p/n 界面における複合不純物の電子構造とトンネル電流特性
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　音　賢一
	（副査）准教授　大濱　哲夫　教授　倉澤　治樹
	教授　中山　隆史
	（外部審査委員）スペクトラ・クエスト・ラボ株式会社社長　室　清文

論　文　内　容　の　要　旨

半導体中の不純物は、バンドギャップ内に不純物準位をつくり、半導体の伝導･光学物性を大きく変化させる。これまでの研究によりドナー･アクセプター･深い準位などの単独不純物に関する知見は多いが、複合不純物については未解明な点が多い。最近、Si に Al と N を同時にドープすると、Al と N がペアになり p/n 接合でのトンネル電流を 1 桁増加させるという実験結果が報告された。しかし、Al と N はどんな形態のペアになっているか、その電子状態はどんな特徴を持つか、何故ペアの時トンネル電流が増加するかなど、未だ明らかでない。そこで本論文では、第一原理計算を用いて、Si 中の種々のカチオン＋アニオン不純物ペアの安定性と電子状態を解析し、トンネル電流増加の仕組みを調べた。

まず、全エネルギー計算により、Si 中の B＋N、Al＋N、Mg＋O 等の種々の不純物ペアの安定性を調べた。その結果、いずれのペアも最近接で安定になること、その原因はカチオン･アニオン間のイオン結合にあること、原子半径の大きいペアは置換型となるが小さいペアは格子間に入ること等を明らかにした。また、電子構造を解析することで、Al+N ペアは N の 3s 軌道を起源とした電子非占有で広がった状態をバンドギャップ内に発生することを明らかにした。

次に、様々な不純物系の電子構造をもとに、トンネル電流特性について検討した。その結果、不純物準位の局在性が波数保存則を破りトンネル電流を増加させること、単独不純物ではトンネル電流の増加は難しいこと、Al+N ペアを介した電流値は実験結果と符合すること等を明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

半導体中の単独不純物は、バンドギャップ内に不純物準位をつくり、半導体の伝導･光学物性を大きく変化させることが知られているが、複合不純物については未解明な点が多い。最近、Si に Al と N を同時にドープすると、Al と N がペアになり p/n 接合でのトンネル電流を数桁増加させる実験が報告された。しかし、ペアの形態と電子構造、トンネル電流増大の起源など未だ明らかでない。そこで本論文では、第一原理計算を用いて、Si 中の種々のカチオン+アニオン不純物ペアの安定性と電子状態を解析し、トンネル電流増加の仕組みを研究した。

本論文ではまず、全エネルギー計算により、Si 中の B＋N、Al＋N、Mg＋O、Ga+As など数種類の等価電不純物ペアの安定性を調べ、カチオン･アニオン間のイオン結合が原因でいずれのペアも最近接で安定になること、原子半径の大きいペアは置換型、小さいペアは格子間型になること等を明らかにした。また、電子構造を解析し、Al+N ペアは電子非占有で 10Å程に弱く局在したギャップ状態を発生させること、この状態は N の 3s 軌道を起源とし N や O の軽原子に特有の状態であることを解明した。次に、得られた電子構造をもとにトンネル電流特性について検討し、単独不純物ではトンネル電流の増加は起こらないこと、ギャップ状態は波数保存を破って擬直接遷移を可能にして発光を引き起こすと共に、トンネル長を短くしてトンネル確率の増加を引き起こすこと、得られたトンネル確率の増加率は実験結果と符合することを明らかにした。本論文は、等価電という新しい複合不純物欠陥の電子構造と伝導物性をはじめて明らかにした点に学術的価値があると共に、軽原子不純物のデバイス応用に新たな知見を与えるものである。剽窃チェックは 2016 年 1 月 28 日に行い、本論文はオリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	飯塚　秀行
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	有機半導体界面における励起子の散乱過程：界面乱れとエネルギー散逸
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　音　賢一 （副査）准教授　三野　弘文　教授　倉澤　治樹 教授　中山　隆史 （外部審査委員）融合科学研究科教授　石井　久夫

論　文　内　容　の　要　旨

有機半導体のドナー/アクセプター界面における励起子の散乱･解離は、有機太陽電池の発電効率を決める重要な基礎過程である。特に、乱れた界面や励起子の高エネルギー励起においては効率が高いことが実験から示唆されている。しかし、こうした系を対象にした理論研究はなく、未だその理由は明らかではない。そこで本論文では、励起子波束の時間発展の数値計算法を開発して、励起子の界面での散乱過程を調べ、界面構造の乱れや高エネルギー励起･エネルギー散逸が散乱過程に与える効果を研究した。

まず、清浄界面および様々な乱れた界面における散乱を比較･解析することで、界面の乱れは界面の面積を増やし励起子の解離確率を増加させること、特に励起子半径のスケールの乱れで解離確率は最大になること等を明らかにした。この結果は実験結果を定性的に説明する。

次に、高エネルギー励起で発生するホット励起子や荷電励起子の散乱過程を調べた。その結果、ホット励起子は束縛エネルギーが小さく広がっているために基底状態の励起子より解離しやすいこと、荷電励起子は界面で分裂して界面束縛励起子を発生させること等を明らかにした。さらに、励起子の散乱過程に格子振動によるエネルギー散逸効果を取り入れると、乱れた界面では界面束縛励起子の状態密度の増加と多重散乱が原因となり、界面束縛励起子の生成確率が清浄界面に比べて増大することを明らかにした。この結果は、界面構造の乱れや励起子のエネルギー変化は散乱過程に大きな影響を及ぼすことを示すものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

有機半導体のドナー/アクセプター界面における励起子の解離は、有機太陽電池の発電を引き起こす重要な基礎過程である。乱れた界面や励起子の高エネルギー励起においては解離効率が高いことが実験から示唆されているが、その原因を説明する理論研究は未だない。また、解離とエネルギー散逸による界面束縛励起子の発生は従来別々に議論されることが多く、両者の関係は明らかでない。そこで本論文では、励起子波束の時間発展の数値計算法を開発して、励起子の界面における散乱過程を調べ、界面構造の乱れや高エネルギー励起、エネルギー散逸が散乱過程に与える効果を研究した。

論文ではまず、清浄界面および様々な乱れた界面における散乱を比較･解析することで、界面の乱れは界面の面積を増やし励起子の解離確率を増加させること、特に励起子半径スケールの乱れで解離確率が最大になることを明らかにした。この結果は、実験結果をはじめて定性的に説明するものである。次に、高エネルギー励起で発生するホット励起子や荷電励起子の散乱過程を調べ、ホット励起子は束縛エネルギーが小さくサイズが大きいために基底状態の励起子より解離しやすいこと、荷電励起子は界面で分裂して界面束縛励起子を発生させること等を明らかにした。さらに、励起子の散乱過程に分子振動によるエネルギー散逸効果を取り入れて界面束縛励起子の発生確率を調べ、界面形態や分子振動種に依存した発生の特性を明らかにした。

本論文は、新しい計算手法を開発して有機半導体界面における励起子の散乱過程、特に乱れた界面や高エネルギー励起、エネルギー散逸の効果をはじめて明らかにした点に学術的価値があると共に、有機太陽電池開発に有益な基礎的知見を与えるものである。剽窃チェックは 2016 年 1 月 26 日に行い、本論文はオリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	金子　竜也
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Theoretical Study of Excitonic Phases in Strongly Correlated Electron Systems （強相関電子系における励起子相の理論的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　音　賢一 （副査）教授　花輪　知幸　教授　太田　幸則 （外部審査委員）理化学研究所・准主任研究員　柚木　誠司

論　文　内　容　の　要　旨

励起子相は、バンドギャップの狭い半導体やバンドの重なりの小さい半金属において、基底状態が励起子の量子凝縮として記述される電子相である。励起子相の研究は理論的には古くから存在するが、近年になり遷移金属化合物において候補物質がいくつか報告されたため、スピンと格子の自由度が複雑に絡み合う強相関電子系の理論において、その物性を再評価することが急務の課題として浮上してきた。

本論文では、こうした背景のもと、強相関電子模型における励起子相の理論的研究を実施した。まず、励起子相の最小模型である拡張 Falicov-Kimball 模型に対し、厳密対角化法や変分クラスター近似などを用いて、励起子凝縮状態の BCS-BEC クロスオーバーを研究した。特に、弱結合から強結合領域における非対角異常グリーン関数に着目し、このクロスオーバー現象を解明した。また、スピン自由度を考慮した励起子相の理論を構築するため、多バンド Hubbard 模型における励起子相の研究を実施した。変分クラスター近似を用いて解析を行った結果、フント結合などの軌道間交換相互作用がスピン三重項励起子相を安定化させることを示した。さらに、この模型に電子-格子相互作用を加えた結果、これが強い場合はスピン三重項励起子相よりもスピン一重項励起子相の方が安定化することを示した。得られた結果に基づいて、現実の強相関物質においてどのようにスピン一重項もしくは三重項の励起子相が安定化するかを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

励起子相は、バンドギャップの狭い半導体やバンドの重なりの小さい半金属において、基底状態が励起子の量子凝縮として記述される電子相である。励起子相の研究は理論的には古くから存在するが、近年になり遷移金属化合物において候補物質がいくつか報告されたため、スピンと格子の自由度が複雑に絡み合う強相関電子系の理論において、その物性を再評価することが急務の課題として浮上してきた。

本論文では、こうした背景のもと、強相関電子系における励起子相の理論的研究を実施した。まず、励起子相の最小模型である拡張 Falicov-Kimball 模型に対し、厳密対角化法や変分クラスター近似などを用いて、励起子凝縮状態の BCS-BEC クロスオーバーを研究した。特に、弱結合から強結合領域における非対角異常グリーン関数に着目し、このクロスオーバー現象を解明した。また、スピン自由度を考慮した励起子相の理論を構築するため、多バンド Hubbard 模型における励起子相の研究を実施した。変分クラスター近似を用いて解析を行った結果、フント結合などの軌道間交換相互作用がスピン三重項励起子相を安定化させることを示した。さらに、この模型に電子-格子相互作用を加えた結果、これが強い場合はスピン三重項励起子相よりもスピン一重項励起子相の方が安定化することを示した。得られた結果に基づいて、現実の強相関物質においてどのようにスピン一重項もしくは三重項の励起子相が安定化するかを明らかにした。また、遷移金属カルコゲナイド Ta2NiSe5 がスピン一重項励起子系であることを指摘した。

本論文は、強相関電子系の励起子相に関して、最初の一連の理論研究の成果を報告するものであり、高い学術的価値を有する。剽窃チェックは 1 月 21 日に行い問題ないことを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	Benny Permana
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Oxidized single-walled carbon nanotubes as a potential drug delivery platform for water-insoluble anticancer drugs （難水溶性抗がん剤に有効なドラッグデリバー材料としての酸化単層カーボンナノチューブの基盤研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　泉　康雄 （副査）教授　東郷　秀雄　教授　勝田　正一 准教授　大場　友則　教授　加納　博文

論　文　内　容　の　要　旨

The aim of this study is to explore the potentialities of single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) to be developed as a suitable nanocarrier for delivering anticancer drugs in the cancer therapy. Firstly, we have developed a procedure for the preparation of high purity oxidized SWCNTs using acids in two step processes, where carbonaceous impurities and metal residues are removed with high efficiency. Defects on the wall of SWCNTs which is formed during acid treatment are effectively converted to functionalisable carboxylic acid groups. The results also have proved that this oxidation procedure improving the water dispersibility of SWCNTs. All of these assessments have been demonstrated and characterized by many methods, infrared spectroscopy, raman spectroscopy, gas adsorption, scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), thermal gravimetry, and titration. Next, in this study we have evaluated systematically the adsorption of water-insoluble anticancer drug on the Ox-SWCNTs in order to explore the potentialities of Ox-SWCNTs as an efficient nanocarrier for loading and delivering water insoluble aromatic drugs. As a drug model, we used camptothecin (CPT), a potent anticancer agent extracted from Camptotheca acuminate. Many methods have been employed in order to characterize and study the interaction phenomena between these Ox-SWCNTs and CPT, such as infrared spectroscopy, gas adsorption, transmission electron microscopy (TEM), thermal gravimetry, UV-Vis spectroscopy, and fluorescence spectroscopy. The quenching phenomenon, which is indicative of the interactions between CPT and the Ox-SWCNTs, was observed during this study. The equilibrium sorption and isotherms studies, effect of temperature on adsorption and thermodynamics studies, and kinetics study also were performed. In this study we also evaluate systematically non-covalent conjugation of another water-insoluble anticancer drug, methotrexate (MTX), on the Ox-SWCNTs through physical adsorption and covalent conjugation of this drug via EDC carbodiimide crosslinker method in order to explore the potentialities of Ox-SWCNTs as an efficient nanocarrier for loading and delivering MTX.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗がん剤投与のためのドラッグデリバリーに有効なキャリアの開発が求められており、その候補として単層カーボンナノチューブ（SWCNT）が有望とされている。特にSWCNTを酸化することで官能基を付与し、キャップや壁に孔をあけ、内部空間を利用できる酸化単層カーボンナノチューブ（Ox-SWCNT）は抗がん剤キャリアとして大きな可能性が期待されている。本研究では、Ox-SWCNTのキャリアとしての基礎特性を把握するために、難水溶性の抗がん剤であるカンプトテシン（camptothecin, CPT）とメトトレキサート（methotrexate, MTX）の溶液から、Ox-SWCNTへのそれぞれの吸着挙動を基礎的に検討し、吸着機構について考察した。

レーザーアブレーション法で調製されたSWCNTを硫酸及び硝酸で処理した方法（A-1）と、さらに過酸化水素を用いた方法（A-2）でそれぞれ精製した。得られた試料の形状観察、熱重量変化、77 Kにおける窒素吸着、および中和滴定により、基礎特性を調べた。その結果A-2の方法で得られたOx-SWCNT試料がより適切な試料であることが分かった。CPTの溶液からのOx-SWCNTへの吸着挙動を、分光法を用いて基礎的に検討した。実験結果は、CPTのOx-SWCNTへの吸着が発熱反応であることを示し、CPT吸着がエンタルピー駆動で進むことが明らかになった。また、速度論的解析から、３段階の反応により進行することが示唆された。MTXの吸着挙動は溶液のｐＨに依存し、低いpHでより多くの吸着量が得られた。熱力学的及び速度論的結果はCPTの吸着挙動と同様の内容であった。

このように、抗がん剤であるCPTとMTXのOx-SWCNTとの相互作用や吸着挙動を基礎的に明らかにした点で、本論文は学術的及び応用分野においても大変意義のある知見を提供するものと認められた。

本論文の剽窃チェックを１月12日に行い、問題のないことを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	臼木　貴子
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	モデルマウスを用いたジアシルグリセロールキナーゼδの脳における機能解析
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　米澤　直人 （副査）教授　勝田　正一　教授　村田　武士 教授　坂根　郁夫

論　文　内　容　の　要　旨

脂質代謝酵素ジアシルグリセロール（DG）キナーゼ（DGK）はDGのリン酸化を触媒してホスファチジン酸を産生する酵素である．我々はDGKのδアイソザイムはマウス脳に高発現することを明らかにしているが，DGKδの脳における機能や神経疾患との関連は未だほとんどわかっていない．そこで，その解明のための基礎的知見を得るために，まず，1~32週齢の発達中のマウスの脳におけるDGKδの蛋白質・mRNAの局在を解析した．その結果，DGKδは大脳皮質に最も強く，次いで嗅球，海馬，小脳に多く発現すること，さらに，DGKδ蛋白質の発現量は神経突起が盛んに形成される生後1~4週齢に急激に増加することがわかった．次に，最近作製した脳特異的DGKδ欠損マウスの行動解析を行なった．強迫性障害の指標となるビー玉埋め試験を行ったところ，DGKδ欠損マウスはコントロールに比べより多くのビー玉を埋める傾向があった．また，新規物体探索試験から，物体に対して不合理で過剰な接触行動をとることがわかった．これらの結果は，本マウスが強迫性障害様の表現型を示すことを強く示唆している．更に，このDGKδ欠損マウス由来の神経初代培養細胞は，3本以上の長い神経突起を持つ細胞の割合がコントロールに比べ有意に増加することがわかった．また，DGKδの発現を低下させたNeuro-2a神経芽腫細胞でも同様の傾向が確認された．以上の結果から，DGKδは大脳皮質や海馬，小脳において神経突起の本数を負に制御し，DGKδの発現低下は脳神経の過剰なネットワーク形成を誘導し，強迫性障害様の行動を引き起こすことが示唆された．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脂質代謝酵素ジアシルグリセロール（DG）キナーゼ（DGK）はDGのリン酸化を触媒してホスファチジン酸を産生する酵素である．我々はDGKのδアイソザイムはマウス脳に高発現することを明らかにしているが，DGKδの脳における機能や神経疾患との関連は未だほとんどわかっていない．そこで，その解明のための基礎的知見を得るために，まず，1~32週齢の発達中のマウスの脳におけるDGKδの蛋白質・mRNAの局在を解析した．その結果，DGKδは大脳皮質に最も強く，次いで嗅球，海馬，小脳に多く発現すること，さらに，DGKδ蛋白質の発現量は神経突起が盛んに形成される生後1~4週齢に急激に増加することがわかった．次に，最近作製した脳特異的DGKδ欠損マウスの行動解析を行なった．強迫性障害の指標となるビー玉埋め試験を行ったところ，DGKδ欠損マウスはコントロールに比べより多くのビー玉を埋める傾向があった．また，新規物体探索試験から，物体に対して不合理で過剰な接触行動をとることがわかった．これらの結果は，本マウスが強迫性障害様の表現型を示すことを強く示唆している．更に，このDGKδ欠損マウス由来の神経初代培養細胞は，3本以上の長い神経突起を持つ細胞の割合がコントロールに比べ有意に増加することがわかった．また，DGKδの発現を低下させたNeuro-2a神経芽腫細胞でも同様の傾向が確認された．以上の結果から，DGKδは大脳皮質や海馬，小脳において神経突起の本数を負に制御し，DGKδの発現低下は脳神経の過剰なネットワーク形成を誘導し，強迫性障害様の行動を引き起こすことが示唆された．

以上，本論文は脂質代謝酵素DGKのδアイソザイムの生理機能と病態との関連に関する重要な知見を提供している．従って，本研究は生化学・医学・薬学を始めとする生命科学において重要な貢献をなすと考えられた．2016年1月15日に剽窃チェックを行い問題が無いことも確認した．

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した．

氏　　名	小倉　優太
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Development of Photofuel Cell Comprising Two Semiconductor Photocatalysts for Use of Acidic Water as a Medium （水を媒質とし２つの半導体光触媒を利用した光燃料電池の開発）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　加納 博文 （副査）教授　東郷 秀雄　准教授　工藤 義広 教授　勝田 正一　准教授　泉 康雄

論　文　内　容　の　要　旨

アノードを酸化チタン、カソードを銀担持酸化チタンの二つの光触媒により、アノードで水の光酸化反応(2H20 → 02 + 4H+ + 4e-)、カソードで酸素の光還元反応(02 + 4H+ + 4e- → 2H20)を組み合わせた、光と酸水溶液のみで発電する光燃料電池を開発した。

まず、光燃料電池の光発電を確かめ、光燃料電池の電解液の pH やカソードの担持銀量がどのように発電に影響するのか調べた結果、発電時の生成電流は電解液の水素イオン濃度の 1/2 乗に、カソード担持銀量の 1/3 乗 に比例した。pH2.0 の塩酸を電解液としてカソードの銀担持量が 3.0 wt%の光燃料電池の性能が一番高く、短絡電流 73.7　□開回路電圧 1.59 V、最大出力 14.0 μW だった。次にカソードの担持銀種の発電時の構造変化を追跡した。担持銀種は光照射時に Ag0 に還元され、これが酸素を還元させる活性点となった。

さらに、ガス供給せずに発電する光燃料電池の開発を行った。光燃料電池ではアノード電極反応で発生した酸素により逆反応が起き、電池性能が低下する。また、アノード、カソードに N2、02 を外部から供給する必要があった。そこで、ガスの外部供給なしで、アノードに有機相を追加しアノードで生成した 02 を分配により優先的に有機相に取り込み、アノードとカソードを仕切るプロトン伝導膜の上部に通気口を開けることでアノード気相の 02 をアノード-カソード間の気圧差により、カソードへ拡散させ 02 の循環を行った。アノード有機相により、アノード内の 02 濃度を閉鎖系の 10%にまで抑えることができ、逆反応が防止され、生成電流値が 32.2　□A から 51.9　□向上した。

本論文は学術および応用の観点から大変重要な成果である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アノードを酸化チタン、カソードを銀担持酸化チタンの二つの光触媒により、アノードで水の光酸化反応(2H20 → 02 + 4H+ + 4e-)、カソードで酸素の光還元反応(02 + 4H+ + 4e- → 2H20)を組み合わせた、光と酸水溶液のみで発電する光燃料電池を開発した。

まず、光燃料電池の光発電を確かめ、光燃料電池の電解液の pH やカソードの担持銀量がどのように発電に影響するのか調べた結果、発電時の生成電流は電解液の水素イオン濃度の 1/2 乗に、カソード担持銀量の 1/3 乗に比例した。pH 2.0 の塩酸を電解液としてカソードの銀担持量が 3.0 重量%の光燃料電池の性能が一番高く、短絡電流 73.7 □開回路電圧 1.59 V、最大出力 14.0 μW だった。次にカソードの担持銀種の発電時の構造変化を追跡した。担持銀種は光照射時に Ag0 に還元され、これが酸素を還元させる活性点となった。さらに、ガス供給せずに発電する光燃料電池の開発を行った。光燃料電池ではアノード電極反応で発生した酸素により逆反応が起き、電池性能が低下する。また、アノード、カソードに N2、02 を外部から供給する必要があった。そこで、ガスの外部供給なしで、アノードに有機相を追加しアノードで生成した 02 を分配により優先的に有機相に取り込み、アノードとカソードを仕切るプロトン伝導膜の上部に通気口を開けることでアノード気相の 02 をアノード-カソード間の気圧差により、カソードへ拡散させ 02 の循環を行った。アノード有機相により、アノード内の 02 濃度を閉鎖系の 10%にまで抑えることができ、逆反応が防止され、生成電流値が 32.2 □μA 51.9 □向上した。

本論文は学術および応用の観点から大変重要な成果である。また、剽窃チェックを 2016 年 1 月 14 日に行ったところ、剽窃は認められなかった。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	長谷川　桃
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	光学活性二環性 N-ヘテロサイクリックカルベン触媒の開発と応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　柳澤　章
	（副査）教授　東郷　秀雄　教授　加納　博文
	教授　荒井　孝義　准教授　吉田　和弘

論　文　内　容　の　要　旨

近年 N-ヘテロサイクリックカルベン(NHCs)は金属錯体として、また極性変換を引き起こす稀有な有機触媒として注目を集めている。

最近申請者の所属する研究室で、NHCs の前駆体となる独自の構造を持った二環性イミダゾリウム塩の汎用的合成法の開発および得られた NHCs の触媒としての性能検証を行った。当手法ではピロリジン縮環イミダゾールをアルキル化することで NHCs の前駆体となるイミダゾリウム塩を得ており、従来の合成法と比較すると共通する基本骨格を合成したのちにアルキル化剤を適宜変えることで性能の異なる触媒を作り分けることができる利便性を持つ。続く性能検証では独自に開発した NHC-イリジウム錯体が不斉水素化反応の触媒として高い活性とエナンチオ選択性を示したほか、同じく独自開発の NHCs 触媒を用いたエノラート経由の不斉五員環ラクトン化反応で中程度の収率と選択性が得られた。しかしながら、本合成法の原料となるキラルイミダゾールの一種として報告したピロリジン縮環イミダゾールは分取キラル HPLC によるラセミ体の分離によって得ていたため、目的物の入手が非効率である点が問題であった。

当研究では安価な原料を基質に速度論的光学分割を取り入れるエナンチオ選択的なピロリジン縮環イミダゾールの大量合成法の開発を行った。

また、当研究で開発したピロリジン縮環イミダゾールから誘導した独自の構造を持つ NHCs を α，β-不飽和アルデヒドとケトンの五員環ラクトン化反応の触媒として用い、その性能を検証した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

光学活性なN-ヘテロサイクリックカルベン（NHC）は、不斉有機触媒として、また金属錯体の不斉配位子として重要な地位を確立している。これまでに窒素原子上に不斉置換基を有するタイプやN-ヘテロサイクル内に不斉源を有するタイプなど様々な光学活性NHCの開発が行われているが、不斉有機触媒の分野で特に優れた実績をあげたものとしては、二環性骨格を有するトリアゾリウム塩やイミダゾリウム塩から調製されるNHCを挙げることができる。しかし、これらのアゾリウム塩は、合成の都合上、いずれも窒素原子上にAr基を有するという特徴をもつ。

本研究では、N原子上にアルキル基を含めたより広範囲な置換基の導入を行うべく、光学活性な二環性イミダゾールのエナンチオ選択的合成法の開発を検討した。その結果、適切な合成ルートを考案し、安価に入手可能な合成原料から目的のイミダゾールをホモキラル体（>99% ee)として得ることに成功している。また、新たなイミダゾリウム塩合成法を用いることで、様々な二環性NHC触媒を独自に開発し、α,β-不飽和アルデヒドとケトンの五員環ラクトン化反応に有用な不斉触媒を数種見出した。これらの知見は、NHC不斉有機触媒反応の有益な成果であり、大変意義のある知見である。なお、本論文の剽窃チェックを１月１４日に行い、問題がないことを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	濵本　拓也
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	イオン液体を用いた陽イオン性薬毒物の分離分析に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　加納　博文
	（副査）教授　東郷　秀雄　准教授　工藤　義広
	准教授　沼子　千弥　教授　勝田　正一

論　文　内　容　の　要　旨

イオン液体（IL）／水二相系における物質の分配を支配する因子や規則性を解明することは，IL を抽出溶媒として応用する上で重要である．しかし，IL による多価のイオン性物質の抽出については未知な部分が多い．一方で，科学捜査において重要な分析対象薬毒物であるパラコート（$[PQ]^{2+}$）は，2 価の陽イオンで高親水性であるため，水性試料からの分離濃縮が容易ではなく，微量分析が困難な対象である．このような成分に対して IL を用いて高倍率で分離濃縮することができれば，分析上有用である．

そこで本研究では，(1) 種々の IL／水二相系における 2 価陽イオン $[PQ]^{2+}$ の分配挙動を調べ，分配を支配する因子・規則性と陽イオンの価数の影響について解析すると共に，(2) 規則性に基づいて選択した IL を用いて，水中の微量 $[PQ]^{2+}$ を高倍率で分離濃縮する方法の検討を行なった．

まず，(1) の研究によって，以下の 2 点を定量的に説明することができた．(1a) IL／水系での n 価陽イオン T^{n+} の分配比は，水相中での T^{n+} の初濃度と平衡濃度の差に依存し，価数 n が大きいほどその依存性が顕著になる．(1b) T^{n+} の無限希薄条件下における分配比は，IL の水への溶解度に大きく依存し，n が大きいほどその依存性が顕著になる．

また，(2)の研究によって，$[PQ]^{2+}$ に対して分配比が 1 億に達する超高抽出能を示す IL，1-エチル-3-メチルイミダゾリウム・ビス(ノナフルオロブタンスルホニル)アミドを見出した．これによって水中の数 ppb レベルの $[PQ]^{2+}$ を濃縮・定量することに成功し，薬毒物分析上有用な結果を得ることができた．

以上の成果は，抽出溶媒としての IL の理解と分析への応用に役立つものと期待される．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

科学捜査上重要な分析対象薬毒物であるパラコート（$[PQ]^{2+}$）は、高親水性の 2 価陽イオンであるため、水試料からの抽出による分離濃縮が容易ではなく、微量分析が困難な対象である。一方、近年新しい抽出溶媒としてイオン液体（IL）が注目されているが、IL による多価イオンの抽出については研究例がほとんどない。そこで本研究では、まず種々の IL/水二相系における $[PQ]^{2+}$ の分配挙動を詳しく調べた。さらに、得られた知見に基づいて、水中の微量 $[PQ]^{2+}$ を高倍率濃縮可能な優れた抽出能をもつ IL を探索し、$[PQ]^{2+}$ の微量分析に応用した。

IL/水二相系における $[PQ]^{2+}$ の分配挙動を他の 1 価陽イオンと比較した結果、以下のことが明らかになった：(1) 抽出対象イオン T^{n+} の水相での初濃度と抽出後の濃度の差（$\Delta[T^{n+}]$）が大きいとき、T^{n+} の分配比は $\Delta[T^{n+}]$ の増大とともに低下し、その $\Delta[T^{n+}]$ 依存性は価数 n が大きいほど顕著になる；(2) IL 種による T^{n+} の分配比の変化は、IL の水への溶解度に依存しており、その依存性は n が大きいほど顕著になる。また、(2)の規則性から、$[PQ]^{2+}$ に対して極めて高い抽出能を示す IL として 1-エチル-3-メチルイミダゾリウム・ビス(ノナフルオロブタンスルホニル)アミドを見いだした。これを用いたマイクロ抽出法により、水中の数 ppb レベルの $[PQ]^{2+}$ を約 1000 倍濃縮し、HPLC で定量することに成功した。本研究の成果は、抽出溶媒としての IL の特性を解明するだけでなく、薬毒物分析への応用にも繋がると期待される。

なお、本論文の剽窃チェックを 1 月 10 日に行い、問題がないことを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（理学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	楊　光
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	CO2 capture by potassium carbonate nanocomposites （K2CO3 ナノコンポジットの CO2 吸蔵反応）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　勝田　正一 （副査）教授　東郷　秀雄　准教授　泉　康雄 教授　加納　博文

論　文　内　容　の　要　旨

温室効果ガスの増加は地球温暖化などを引き起こし生態系を変化させるため、温室効果ガスとして最も影響の大きい CO_2 の削減は急務である。炭酸水素アルカリを加熱して得られる炭酸アルカリは、室温付近、湿潤条件下で選択的かつ効率的に CO_2 を吸蔵する物質として注目されているが、CO_2 吸蔵後得られる炭酸水素アルカリから炭酸アルカリに再生するのに 150℃以上の加熱が必要であるという欠点がある。本研究では、カーボンエアロゲルのナノ空間に K_2CO_3 のナノ粒子を形成し異なる細孔径をもつナノコンポジット（xCA-K_2CO_3）を得、その CO_2 吸蔵特性と再生過程について熱重量（TG）測定および X 線回折（XRD）測定を行って検討した。TG-DTA の結果から xCA-$KHCO_3$ ではより低い温度にシフトすることがわかる。細孔径が小さくなると分解開始温度は低下し、7CA-$KHCO_3$ では 380 K 程度まで下がった。熱分解して得られた xCA-K_2CO_3 に水蒸気存在下で CO_2 を流し、TG 実験を行った。ナノコンポジットにおける K_2CO_3 含量をもとに CO_2 吸蔵量を計算すると、それぞれのナノコンポジットが吸蔵した量は理論容量である 7.24 mmol/g よりも大幅に多かった。CO_2 吸着量を確認するため、多段階飽和酸化カルシウム溶液を用いて実験を行った、細孔の減少につれて吸着量が上がり、特に 7CA- K_2CO_3 の吸着量が 575 mg/g　K_2CO_3 になり、他のコンポジットより良い吸着量を得られた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

温室効果ガスの増加は地球温暖化の要因となり生態系を変化させるため、温室効果ガスとして最も影響の大きいCO_2の削減は急務である。炭酸水素アルカリ塩を加熱して得られる炭酸アルカリ塩は、室温付近、湿潤条件下で選択的かつ効率的にCO_2を吸蔵する物質として注目されているが、CO_2吸蔵後得られる炭酸水素塩から炭酸塩に再生するのに150 ℃以上の加熱が必要であり、反応速度も遅いという欠点がある。本研究ではそのCO_2吸蔵特性と再生過程を改良するために、異なる細孔径をもつカーボンエアロゲル（CA）のナノ空間にK_2CO_3のナノ粒子を形成しナノコンポジット（*x*CA-K_2CO_3、ここで*x*はもとのCAの細孔径）を得、熱重量（TG）測定およびX線回折（XRD）測定を行って、ナノコンポジットのCO_2吸蔵・脱着反応について検討した。TG-DTAの結果から*x*CA-$KHCO_3$の分解反応の開始温度はより低い温度にシフトすることがわかった。細孔径が小さくなると分解開始温度は低下し、7CA-$KHCO_3$では390 K程度まで下がった。熱分解して得られた*x*CA-K_2CO_3に水蒸気存在下でCO_2を流し、TG実験を行った。ナノコンポジットにおけるK_2CO_3含量をもとにCO_2吸蔵量を計算すると、それぞれのナノコンポジットが吸蔵した量は理論容量である318 mg/gよりも大幅に多かった。CO_2吸着量を確認するため、多段階飽和酸化カルシウム溶液を用いて実験を行った。細孔の減少につれて吸着量が上がり、特に7CA- K_2CO_3の吸着量は他のコンポジットより高い吸着量を得た。CAとK_2CO_3のナノコンポジット化により、湿潤条件下でもK_2CO_3の吸蔵サイト以外に貯蔵できるサイトの可能性が示唆された。また、約1 nmの細孔をもつ活性炭素繊維においても同様のナノコンポジットを調製したが、7CA- K_2CO_3のナノコンポジットほど有効ではなかった。このように本論文は、学術および応用の観点から、CO_2貯蔵材の新しい知見を提供するものと認められる。本論文の剽窃チェックを1月13日に行い、問題がないことを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	吉田　祐介
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Development and mechanism of preferential oxidation of carbon monoxide using Cu-ZnO photocatalysts and binary metal (Ti, Cu) -organic framework catalysts (Cu-ZnO 光触媒と 2 元金属（Ti, Cu）-有機構造体触媒を用いた CO の選択酸化反応の開発と反応機構解析)
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　加納　博文 （副査）教授　東郷　秀雄　准教授　大場　友則 教授　勝田　正一　准教授　泉　康雄

論　文　内　容　の　要　旨

固体触媒作用は露出結晶面に大きく依存する。本研究では、まずディスク状、ロッド状、および紡錘状の ZnO に Cu イオンを吸着させた光触媒により水素中微量 CO の選択酸化(PROX)反応を行い、光触媒特有の反応サイト構造を調べた。各 ZnO で、①表面までの励起電子・ホールの拡散距離、②CO から生成するギ酸種の結晶面による安定性、③酸素分子を還元する Cu サイトが形成される結晶面を観測した。Cu-紡錘状 ZnO が CO 光 PROX で最も高活性で、ギ酸種の光酸化が起こる(0 0 0 -1)面と酸素分子の光還元が起きる{1 0 -1 1}面の境界近傍で触媒作用が進んだ。

また、金属-担体界面での相互作用が触媒作用に与える影響は古くから知られているが、本研究では Ti クラスターとテレフタル酸(bdc)及び Cu リンカーから成る新規 2 元金属-有機構造体 Ti8O8(OH)4·(bdc)2·[Cu2(OH)6]4 を合成し、CuO/TiO2 触媒の界面をモデル化した。合成した触媒は CO PROX 高活性であり(一次速度定数 0.117 min-1@323 K)、CO 転換率と PROX 選択率(76%, 99%)は従来の CuO/CeO2(28%, 96%)よりも高かった。本論文は学術および応用の観点から大変重要な成果である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

固体触媒作用は露出結晶面に大きく依存する。本研究では、まずディスク状、ロッド状、および紡錘状のZnOにCuイオンを吸着させた光触媒により水素中微量COの選択酸化(PROX)反応を行い、光触媒特有の反応サイト構造を調べた。各ZnOで、①表面までの励起電子・ホールの拡散距離、②COから生成するギ酸種の結晶面による安定性、③酸素分子を還元するCuサイトが形成される結晶面を観測した。Cu-紡錘状ZnOがCO光PROXで最も高活性で、ギ酸種の光酸化が起こる(0 0 0 -1)面と酸素分子の光還元が起きる{1 0 -1 1}面の境界近傍で触媒作用が進んだ。

また、金属-担体界面での相互作用が触媒作用に与える影響は古くから知られているが、本研究ではTiクラスターとテレフタル酸(bdc)及びCuリンカーから成る新規2元金属-有機構造体
Ti8O8(OH)4·(bdc)2·[Cu2(OH)6]4を合成し、CuO/TiO2触媒の界面をモデル化した。合成した触媒はCO PROX高活性であり(一次速度定数 0.117 min-1@323 K)、CO転換率とPROX 選択率(76%, 99%)は従来のCuO/CeO2(28%, 96%)よりも高かった。

本論文は学術および応用の観点から大変重要な成果である。また、剽窃チェックを2016年1月15日に行ったところ、剽窃は認められなかった。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	小野　潤哉
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理９９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Conservation genetic study of a mangrove plant genus Bruguiera （マングローブ植物オヒルギ属の保全遺伝学的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　土谷　岳令 （副査）教授　綿野　泰行　客員教授　梶田　忠 教授　田村　隆明

論　文　内　容　の　要　旨

マングローブは世界中の熱帯・亜熱帯の海岸域・汽水域に広がる森林生態系である。生態的・経済的に重要である一方、近年急激に消失しており、保全の必要性が叫ばれている。適切な保全には遺伝学的知見が助けとなるが、マングローブを構成する植物種は他の絶滅危惧種と異なり、広い分布域を持ちながら急速に面積を縮小しているため、保全遺伝学的研究も十分に進んでいない。また、実際の保全への適用方針についても、十分に検討されていない。そこで、マングローブ植物の保全遺伝学的研究のモデルケースとして、代表的な属であるオヒルギ属の研究を行った。まず、絶滅寸前とされる Bruguiera hainesii を含む属内全６種について、葉緑体と核の遺伝子を用いて系統解析を行った。その結果、B. hainesii は、B. cylindrica とオヒルギの２種間の、単なる雑種である可能性が示唆された。次に、マングローブ植物で最も広範囲に分布するオヒルギについて、分布域を網羅するようなサンプルを用いて、葉緑体と核 SSR の複数遺伝子座を解析した。その結果マレー半島を境とする地理的構造に加え、インド洋と太平洋のそれぞれの海域内にも地理的構造が見られた。以上の結果より、保全遺伝学的観点からマングローブ植物の保全について、次の２点を提言する。第一に、系統関係を明らかにすることで他の絶滅危惧種についても雑種である可能性を検証し、保全努力を適正配分すべきである。第二に、オヒルギで４つの保全単位が認識できたように、各種の分布域を網羅する解析を行い、遺伝的多様性に基づいた適切な保全単位を設定すべきである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

マングローブは世界中の熱帯・亜熱帯の海岸域・汽水域に広がる森林生態系である。本研究では、マングローブ植物の保全遺伝学的研究のモデルケースとして、代表的な属であるオヒルギ属の研究を行っている。まず、絶滅寸前とされるBruguiera hainesiiを含む属内全6種について、葉緑体と核の遺伝子を用いて系統解析を行った。その結果、絶滅危惧種B. hainesiiは、B. cylindricaとオヒルギの２種間の、単なる雑種である可能性が示唆された。次に、マングローブ植物で最も広範囲に分布するオヒルギについて、分布域を網羅するようなサンプルを用いて、葉緑体と核SSRの複数遺伝子座を解析した。その結果マレー半島を境とする地理的構造に加え、インド洋と太平洋のそれぞれの海域内にも地理的構造が見られた。以上の結果より、保全遺伝学的観点からマングローブ植物の保全について、次の２点を提言している。第一に、系統関係を明らかにすることで他の絶滅危惧種についても雑種である可能性を検証し、保全努力を適正配分すべきである事。第二に、オヒルギで４つの保全単位が認識できたように、各種の分布域を網羅する解析を行い、遺伝的多様性に基づいた適切な保全単位を設定すべきである事である。

一見障壁の見られない海域に遺伝的な境界を発見した点は学術的価値が高い。また、マングローブを構成する植物種は他の絶滅危惧種と異なり、広い分布域を持ちながら急速に面積を縮小している。この特性に配慮した保全への提言も妥当だと思われる。剽窃チェックは２月８日に行い、審査委員会で問題が無い事を確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	島田　利元
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理１００号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	衛星データを用いたグリーンランド氷床裸氷域および暗色域の時空間変化に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　近藤　昭彦 （副査）教授　宮内　崇裕　准教授　戸丸　仁 教授　竹内　望 （外部審査委員）気象研究所教授　青木　輝夫

論　文　内　容　の　要　旨

近年の気候変動に伴うグリーンランド氷床の急激な融解や質量の減少が報告されている中で，その要因の一つである雪氷面アルベドの低下に大きく影響している裸氷域および暗色域の時空間変化を明らかにすることはグリーンランド氷床の動態を明らかにする上で重要である．そこで本論文ではグリーンランド氷床消耗域における表面反射率の日変化，グリーンランド氷床裸氷域および暗色域の時空間変化を解明することを目的とした．

消耗域における反射率の日変化を求めた結果，反射率は季節的に変化し，年によって変化する時期や期間が異なることが明らかになった．季節変化の要因は積雪変質，融解に伴う裸氷域の露出，暗色域の出現や表面氷タイプの変化，降雪であると考えられる．また，反射率の季節変化が年によって異なる原因は，各年の気象条件が影響している可能性がある．グリーンランド氷床裸氷域および暗色域を衛星データから分類する手法を開発し，2000 年から 2014 年の 7 月における裸氷域および暗色域面積の時空間変化を求めた結果，裸氷域および暗色域面積は共に拡大傾向にあるものの，経年的な変化は異なっていることがわかった．裸氷域面積は気温と有意な相関関係にあり，拡大傾向・経年的な変化は昇温に伴う平衡線の上昇が要因であると考えられる．暗色域面積は裸氷域面積と有意な相関関係があるものの，気温との相関関係は弱く，短波放射フラックスと有意な相関関係があることがわかった．暗色域面積の変化には気象条件，特に日射によるクリオコナイトホールの形成・崩壊が寄与していると考えられる．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年のグリーンランド氷床の急激な融解の要因の一つとして，氷床表面のアルベドの低下が注目されている．アルベドの低下には，特に裸氷域面積および裸氷域上に現れる暗色域の影響が指摘されているが，その時空間変化について定量的な評価は行われていなかった．本論文では，グリーンランド氷床消耗域における表面反射率の日変化，および氷床裸氷域と暗色域面積の時空間変化を定量的に評価し，その変動の要因を解明することを目的とした．グリーンランド氷床の裸氷域および暗色域を衛星データから分類する手法を開発し，2000 年から 2014 年の 7 月におけるそれぞれの時空間変化を求めた結果，裸氷域および暗色域面積は共に拡大傾向にあるものの，経年的な変化はそれぞれ異なっていることがわかった．裸氷域面積は気温と有意な相関を示し，その拡大傾向と経年的な変化は昇温に伴う平衡線の上昇が要因であると考えられた．一方，暗色域面積は裸氷域と有意な相関があるものの，気温との相関は弱く，日射と有意な負の相関があることがわかった．これは，日射による裸氷表面の微構造が暗色域の拡大に関与していると考えられた．

論文の公聴会および審査委員会は，2016 年 1 月 27 日に開催した．剽窃チェックは，2 月 12 日に行い，不適切な箇所はないことを確認した．審査委員会は，予備審査の修正意見に対し，適切に対応していることを確認し，本論文がグリーンランド氷床全域において裸氷域および暗色域面積の経年変動を初めて定量的に求めたこと，さらにその変動要因がそれぞれ気温と日射であることを明らかにしたことの新規性，重要性を認めた．

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した．

氏　　名	菊地　一輝
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理１０１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	A new statistical approach to evaluate ichnodiversity: Fundamental concept and its applications （生痕多様性の新たな評価方法：基本的概念とその応用）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　伊藤　慎 （副査）教授　竹内　望　教授　服部　克巳 准教授　亀尾　浩司 （外部審査委員）　京都大学大学院理学研究科准教授　成瀬　元

論　文　内　容　の　要　旨

生痕化石や体化石などの地層中に残された底生動物群集の多様性の記録は，しばしば古環境指標として用いられる．特に，海底への有機物供給量は現生の底生動物群集の多様性に大きな影響を与えると考えられており，化石記録においても同様の影響が推定されている．しかし，実際にそれを検討した例は極めて少ない．一方，これまでに行われてきた生痕化石の多様性に関する議論には，生痕化石の産出は観察される露頭の露出面積に大きく依存するにも関わらず，その影響を考慮していないという問題点がある．そこで，本研究では，露頭バイアスを補正した新たな生痕化石の多様性評価方法を構築した．宮崎県に分布する漸新統日南層群猪崎オリストリスの調査によって得られた生痕化石のデータを用い，リサンプリングによって生成したデータセットから各生痕化石の産出確率曲線を求めた．それらの確率から層準ごとに任意の露出面積に対して産出する属数の期待値を計算し，露頭バイアスを補正した多様性指標とした．さらに，これによる生痕多様性と，深海堆積物中の全有機炭素量（TOC）および全窒素量（TN）の関係を検討し，有機物が深海底生動物群集に与える影響を議論した．猪崎オリストリスと徳島県に分布する上部白亜系和泉層群板東谷層において合計 177 の泥岩試料を採取し，TOC と TN を測定した．その結果，両者には堆積盆の地理的条件に起因する有機物供給量と供給様式の違いが存在し，それらが底生動物群集の多様性に大きく影響していることが明らかとなった．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は評価法が確立していない生痕化石の多様性について、生物学で用いられる Hurlbert の期待種数の方法を基に、生痕化石の多様性の評価方法を考案し、本邦に分布する白亜系と古第三系の底生生物の多様度を評価・考察したものである。従来、底生生物の活動の痕跡と考えられる生痕化石は、種数の多寡のみによってその多様性が考察されてきた。しかしそうした従来の評価は露頭の露出度の違いなどの条件に強く依存する。本論文で考案した多様性指標は、宮崎県に分布する漸新統猪崎オリストリスにみられる生痕化石と地質を詳細に検討した結果を用いて、露頭の露出度の違いというバイアスを除いたものである。著者はこの評価方法によって、上記の漸新統のみならず、徳島県に分布する白亜系和泉層群の生痕化石の多様性も評価し、あわせてそれらの地層に含まれる有機物含有量も分析して、有機物量とそれらの供給様式の違いから両地域の多様性の違いを考察した。本論文が考案した評価法は、これまで生痕化石研究の分野において考慮されなかったバイアスを除き、定量的な評価を目指した新たな方法であり、過去の底生生物活動を考察するための基礎研究として高く評価される。

本審査会は平成 28 年 1 月 25 日（月）に行われ、論文発表の後、質疑応答が行われた。予備審査会で指摘された点が適切に改善されていることが確認され、論文内容全般について審査委員全員から評価された。なお、剽窃ソフトによる論文原稿のチェックは 2 月 12 日に行い、その結果、論文内容に不適切な箇所は認められなかった。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	田中　聡太
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理１０２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	アジアおよび北極域の氷河における雪氷藻類群集の季節変化と経年変動に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　伊藤　慎
	（副査）教授　宮内　崇裕　准教授　戸丸　仁
	教授　竹内　望

論　文　内　容　の　要　旨

雪氷藻類とは，寒冷な環境でも繁殖可能な光合成微生物の総称である．雪氷藻類の繁殖は氷河表面のアルベドを低下し，融解を加速する効果があることが明らかになっており，その生態を理解することは今後の氷河の融解を予測する上でも重要である．しかしながら，その季節変化や経変変動については，ほとんど研究されてこなかった．本論文では，アジア乾燥域，北極東シベリア，グリーンランドの 3 地域の氷河について，3–6 年間の調査に基づき，藻類群集の季節変化と経年変動を定量的に明らかにし，その要因を考察することを目的とした．調査の結果，アジアの氷河では糸状のシアノバクテリアが，東シベリアとグリーンランドの氷河では緑藻が，それぞれ優占する藻類群集が形成されていた．それらの雪氷藻類群集は，全ての氷河において，積雪の融解に伴ってバイオマスが増加するという季節変化をすることが明らかになった．各氷河における複数年の調査の結果，アジア中部の氷河では，群集構造およびバイオマスに有意な経年変動がなかった一方，東シベリアとグリーンランドの氷河では，バイオマスは大きな経年変動を示した．この経年変動は，各年の融解期の気温と正の相関があった．このような地域による藻類群集の経年変動の違いは，地域毎に優占種となっている藻類の生存戦略が異なることが原因で生じると考えられた．以上の結果は，今後の気候変動が，氷河生態系および氷河融解に与える影響が，アジアと北極で異なることを示唆する．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

雪氷藻類とは，寒冷な環境でも繁殖可能な光合成微生物で，世界各地の氷河で報告されている．しかし，氷河上の藻類のバイオマスや群集構造の季節変化や経年変動については，ほとんど明らかになっていなかった．本論文は，アジア乾燥域と北極域の東シベリアおよびグリーンランドの計 3 氷河について，それぞれ 3-6 年間の調査に基づいて藻類群集の季節変化と経年変動を明らかにしたものである．調査の結果，アジアの氷河では糸状のシアノバクテリアが，東シベリアとグリーンランドの氷河では緑藻が，それぞれ優占する藻類群集の存在が明らかになった。それらの雪氷藻類群集は，積雪の融解に伴ってバイオマスが増加する季節変化がすべての氷河で観察された．各氷河における藻類の経年調査の結果，アジアでは有意な変動がみられなかった一方，北極域ではバイオマスが大きく経年変動することが明らかになった．さらにその変動は，各年の融解期の気温と正の相関があった．このような地域による経年変動の違いは，それぞれの優占種の生態を反映していると考えられた．以上の結果から，今後の気候変動の氷河生態系および氷河融解に対する影響が，アジアと北極域の氷河では異なることが示唆された．

論文の公聴会および審査委員会は，2016 年 1 月 20 日に開催した．剽窃チェックは 2 月 8 日に行い，不適切な箇所はないことを確認した．審査委員会は，予備審査の修正意見に対し適切に対応していることを確認し，本論文が長年の現地調査に基づき氷河上藻類の季節および経年変動とその要因を明らかにしたことの新規性と重要性を認めた．

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 理学 ）の学位に値するものと判断した．

氏名・生年月日	山　品　晴　美
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第１６１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	看護チームにおける看護師間相互行為に関する研究－病棟の勤務帯リーダーとメンバー二者間に着眼して－
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　舟　島　なをみ
	（副査）教　授　中　村　伸　枝　　教　授　眞　嶋　朋　子
	准教授　中　山　登志子

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、看護チームを構成する勤務帯リーダー、メンバーが展開する相互行為のパターンを解明し、チームがその機能を発揮、維持、向上するために必要な相互行為の特徴を考察して、チームの機能の発揮、維持、向上を導く看護職者の育成に向けて提言することである。

第１に、参加観察法（非参加型）を用い、メンバーが多様な人々と展開する相互行為場面をデータとして収集した。メンバーが呈する行動を質的帰納的に分析し、【チーム機能円滑化意図による周辺の看視】【チームメンバー共助による必要情報収集と提供】など、メンバーの行動を表す 20 概念を創出した。

第２に、参加観察法（非参加型）を用い、勤務帯リーダーとメンバーが展開する相互行為現象をデータとして収集した。収集した相互行為現象を「メンバーの行動を表す概念」と修士論文の成果「勤務帯リーダーの行動を表す概念」を用いて分析した。その結果、両者の行動の共通性として【共助による円滑な援助進行】【情報授受による問題の明確化】など、勤務帯リーダーとメンバーが展開する相互行為の 59 要素を明らかにした。

第３に、相互行為の要素の機能に基づき、【周辺状況と情報の調和による役割連動型】【役割堅守による共助型】など、５パターンを明らかにした。

考察の結果は、勤務帯リーダーとメンバーの相互行為が、相手との関係の把握に基づき動きを考慮して役割を見いだしている、周辺の状況と情報を調和することにより相乗効果を発揮できる可能性がある、などの特徴をもつことを示唆した。チームの機能の発揮、維持、向上を導く看護職者の育成に向けては、５パターンを看護基礎教育カリキュラム、看護継続教育プログラムの教育内容として活用可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

看護チームを構成する勤務帯リーダーとメンバーの相互行為は、チーム機能の維持、向上につながり看護の目標達成に重要な影響を及ぼす。先行研究は、多くの職種に共通する固定的なチーム編成を前提にしており、勤務帯毎に構成員が変更する看護チームの流動性という特徴を反映した研究成果は希少である。

本研究は、勤務帯リーダー、メンバー二者間の相互行為パターンを解明し、チーム機能の維持、向上に必要な相互行為の特徴を考察することを目的とした。この目的達成に向け、次の２段階を経た。第１段階は、質的帰納的分析を通して、「メンバーの行動」を概念化した。第２段階は、第１段階の成果と修士論文の成果「勤務帯リーダーの行動」概念を用いて、リーダーとメンバー二者間の相互行為５パターンを解明した。また、考察を通して５パターンのうち４パターンが目標達成を円滑に推進し、残る１パターンが目標達成を阻害する危険性を含む相互行為であることを明らかにした。さらに、目標達成を推進する４パターンの特徴に基づき、看護基礎教育、継続教育各々における支援のあり方を提言した。

本研究の学術的価値は、看護チームを構成するリーダー、メンバー二者間の多様な相互行為を包括的に理解するための知識として相互行為５パターンを発見するとともに、各パターンの特徴に基づきチーム機能の維持、向上に必要な示唆を提示した点にある。また、本研究は、勤務帯リーダー行動の概念化、メンバー行動の概念化、両概念を用いた相互行為 10 現象の分析、相互行為 59 要素と 14 機能の解明という複数の段階にわたり緻密な分析を通して研究成果を累積しており、これにより精度の高い結果を産出している。

以上より、本研究を博士（看護学）論文に値するものと認める。

氏名・生年月日	森　加苗愛
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学位記番号	千大院看護博甲第１６２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学位論文題目	糖尿病をもつ成人期男性のセクシュアリティの看護ケアの質評価基準の開発
論文審査委員	（主査）教　授　正木治恵 （副査）教　授　眞嶋朋子　教　授　森　恵美 教　授　中村伸枝

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、糖尿病をもつ成人期男性のセクシュアリティの看護ケアの質評価基準（以下、看護ケアの質評価基準）を開発することである。本基準は、看護ケアの質を評価する Donabedian（1966）の「構造」「過程」「成果」の 3 側面を概念枠組みとした。

研究は以下の 3 段階で行った。

第 1 段階

国内外の文献レビューと糖尿病に熟練した看護師 33 名による糖尿病をもつ成人期男性のセクシュアリティの看護実践に関するフォーカスグループインタビューから看護ケアの質評価基準案（Ver.1）を作成した。

第 2 段階

糖尿病に熟練した看護師、セクシュアリティの看護に精通した有識者、糖尿病専門医、計 6 名による専門家会議および糖尿病患者 7 名によるグループインタビューから看護ケアの質評価基準案（Ver.1）の妥当性を検討し、看護ケアの質評価基準案（Ver.2）を作成した。

第 3 段階

看護ケアの質評価基準案（Ver.2）に対し、617 名の糖尿病看護認定看護師対象にデルファイ法調査（2 回）を実施し、評価項目に対する合意形成と評価を行った。結果、第 1 次調査は調査票の返信 300 通（回収率 48.6%）、第 2 次調査は 232 通（回収率 77.3%）であり、全評価項目において合意形成が諮られ、削除対象となる評価項目はなかった。

以上より「構造」18 評価項目、「過程」27 評価項目、「成果」22 評価項目で構成される看護ケアの質評価基準（Ver.3）が完成した。

本看護ケアの質評価基準は、糖尿病をもつ男性のセクシュアリティの看護ケアについて 3 側面からの具体的評価項目を示し、その「重要性」「実行可能性」の程度、「患者 QOL の向上」「看護ケアの質の向上」「チーム医療の質の向上」において効果的な項目を示すことを特徴とする。

本基準は、本来、表面化し難い糖尿病と男性のセクシュアリティの問題に対し医療職者の意識を高め、その実践への道標となると考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病は、男性の基本的人権であるセクシュアリティに様々な影響を及ぼすが、医療現場における課題や文化的背景等からその看護実践は充分とはいえない現状がある。したがって、男性のセクシュアリティの看護ケアの質の確保・向上において、看護実践の道標となる基準の必要性が背景としてある。そこから、本研究は、Donabedian の「構造」「過程」「成果」の 3 側面を概念枠組みとした『糖尿病をもつ成人期男性のセクシュアリティの看護ケアの質評価基準（以下、看護ケアの質評価基準)』の開発を目的とした。

本研究では、国内外の文献レビューと糖尿病に熟練した看護師によるフォーカスグループインタビューから看護ケアの質評価基準案を作成し、専門家会議および糖尿病をもつ男性によるグループインタビューを経て妥当性を確保している。その後、デルファイ法調査により全評価項目において合意が得られている。以上の過程を経て「構造」18 評価項目、「過程」27 評価項目、「成果」22 評価項目で構成される看護ケアの質評価基準が示されている。また、評価項目においては「重要性」「実行可能性」の程度、「患者 QOL の向上」「看護ケアの質の向上」「チーム医療の質の向上」における効果的な項目が示されている。

本研究で開発された看護ケアの質評価基準は、糖尿病をもつ男性のセクシュアリティの看護ケアに対する医療職者の意識を高め、看護実践の方向性を示す基準として新規性があり、糖尿病看護の発展に寄与する学術上価値ある論文である。したがって博士（看護学）の学位を授与するに値するものと認める。

氏名・生年月日	山　下　裕　紀
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学　位　記　番　号	千大院看護博甲第１６３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学　位　論　文　題　目	脳卒中失語症患者と看護師とのあいだにある communion（交感）の構造化
論　文　審　査　委　員	（主査）教　授　　正　木　治　恵
	（副査）教　授　　酒　井　郁　子　　准教授　　黒　田　久美子
	千葉県千葉ﾘﾊﾋﾞﾘﾃｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ看護局長　　荒　木　暁　子

論　文　内　容　の　要　旨

研究目的は，脳卒中失語症患者と看護師とのあいだにある交感（communion）を構造化することとした．構造化のねらいは，患者-看護師双方の身体におけるやりとりを看護のプロセスとともに表すこととした．

用語の定義は，以下の通りとした．

交感（communion）：エネルギーを持った場の患者-看護師双方が感情-意思-体験を交わし共有していること

看護のプロセス：患者と看護師とが出会い，看護師が患者の援助ニードを知覚し確かめながら患者とのやりとりを重ね，双方のあいだで信頼が形成されていく過程

本研究は，概念分析の Hybrid 法を参考に以下 3 つで構成した．

1　communion の理論的な相

Communion に関する主要文献と，communion に類似する概念に関する文献の検討と修士論文効果を踏まえ，「脳卒中失語症患者と看護師とのあいだにある交感（communion）」の仮構造を考案した．

2　communion のフィールドワークの相

A　参加観察／研究参加の同意が得られた脳卒中失語症患者 5 名とその受け持ち看護師 5 名とのやりとり場面を参加観察した．詳細なデータを必要とする場合は参加者の許可を得て録画した．

Communion について参加観察した場面のうち，communion 成立例（モデル例）と communion 不成立例（相反例）を選択し，記述解釈し，“交感のパタン図”（8 種類）を患者看護師の身体におけるやりとりとともに表した．

B　研究参加看護師へのグループインタビュー／研究参加看護師へのグループインタビューを踏まえ，経験妥当性と有用性を検討した．

3　communion の分析的な相

フィールドワークで抽出した構成要素をもとに，communion 成立例（モデル例）と communion 不成立例（相反例）について，構成要素を抽出した．明確化精緻化を目指して構造図の洗練を行った．

本研究の意義は，脳卒中失語症患者と看護師とのあいだで，それぞれの主観が身体をとおして交流されているありようを，看護師が看護のプロセスに添って客観的に確認できることである．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は,『脳卒中失語症患者と看護師とのあいだにある communion（以下，communion)』の構造化を目的に，脳卒中失語症患者と看護師とのあいだでそれぞれの主観が身体をとおして交流されているありようを看護のプロセスにそって明らかにしようとしたものである.

本研究ではまず，communion に関する主要文献および communion に類似する概念に関する文献の検討と，自著の修士論文結果を踏まえ，communion の仮構造を考案した．次に，脳卒中失語症患者とその患者への看護を実践している臨床看護師５名のやりとり場面を記述解釈分析し,看護のプロセスにそって communion のパタンを患者と看護師の身体パタンとともに明らかにし，communion を構造化した.

本研究で開発された構造図は，脳卒中失語症患者と看護師とのありようを観察し，communion という視点をもって分析することによって，言葉を介さないゆえに見えにくく記述されてこなかった脳卒中失語症患者と看護師とのかかわりを看護のプロセスとして位置づけられる点で，新規性が高く，日本の高度な看護実践における型を記述した点で，実践・研究の発展に寄与する学術上価値ある論文である．よって，博士（看護学）の学位を授与するに値するものと認める.

氏名・生年月日	新　村　順　子
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学　位　記　番　号	千大院看護博甲第１６４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学　位　論　文　題　目	精神障害者への個別支援において困難を抱く保健師へのサポート方法の開発
論　文　審　査　委　員	（主査）教　授　岩　﨑　弥　生 （副査）教　授　宮　﨑　美砂子　　教　授　吉　本　照　子 准教授　石　丸　美　奈

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、精神障害者への個別支援において困難を抱く保健師に対し、困難に対処し、事例への支援を主体的に行えるよう、１対１の対話リフレクションを中核としたサポート方法の開発を行うことである。理論的基盤としては、メジロー及びクラントンの変容学習理論を用いた。

研究は、研究１及び研究２の２段階で構成した。

研究１では、保健師へのインタビュー調査に基づき、精神障害者の個別支援に困難を抱く保健師へのサポートのガイド案作成のための資料を作成した。

研究２は、ガイド案に基づいた面接を通して、精神保健福祉業務経験５年以下の保健師４名を対象に、アクションリサーチを原則２週間に１回、約３か月間実施した。保健師との面接の逐語録、面接に対する各保健師からの最終評価の逐語録、フィールドノートを資料として、データを作成し分析した結果から、対象保健師は、局面Ⅰ「困難と対象者像の明確化」、局面Ⅱ「困難との折り合いに向けた方法の吟味と探索」、局面Ⅲ「自分自身の援助の傾向や視点への気づき」、局面Ⅳ「自分なりの困難との折り合い方法を見出す」というリフレクションを通して、主体的に事例に関わろうとする態度を得ていた。これらの変化には、研究者の≪安全な場と人を提供する≫≪困難を保健師と共有する≫≪対象者像を保健師と共有する≫≪困難の起因となるものを見立てる≫≪対象保健師の困難への働きかけや折り合いの方向性を確認する≫≪保健師の支援の方向性や視点と研究者の見立てをすり合わせる≫≪保健師が自分の傾向に気づけるようなやり取りを行う≫≪保健師が自信を持って困難と折り合っていけるように支える≫といった対象保健師との相互作用を含むサポートが影響していた。以上の結果から、精神障害者の個別支援に困難を抱く保健師へのサポート方法においては、保健師との信頼関係を構築し率直な語りを促進する、安全な場の保障、相互作用の活性化と、個別性の高いサポート提供を可能とする、研究者の意図的な問いかけと提示、サポートを通して保健師と研究者がお互いを尊重し学んでいこうとする、研究者の姿勢、が重要であることを確認した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、精神障害者への支援に困難を抱く保健師に対する、対話リフレクションを中核とした外部支援者によるサポート方法の開発を目的としたもので、二つの研究から成る。研究１では、精神保健業務経験を有する保健師（精神保健業務経験 6 年以下 4 名：平均経験年数 3.8 年、10 年以上 5 名：平均 22.4 年）を対象とした困難事例への対処方法に関する研究成果と、変容的学習理論を併せサポートガイドを考案した。研究２では、精神障害者支援において困難を抱く精神保健業務経験 5 年以下の保健師 4 名（経験 16 ヶ月～40 ヶ月）を対象に、考案したガイドに基づき 1 回 60 分程度の１対１の対面サポートを隔週で 3 ヶ月間提供し、その過程を分析した。その結果、リフレクションの過程として４局面（困難と対象者像の明確化、困難との折り合い方法の探索、自分自身の援助傾向・視点への気づき、困難との折り合い方法の洞察）が析出され、対話リフレクションを用いたサポートが、精神保健業務経験の少ない保健師の主体的な臨床実践を促すうえで有用であることが示唆された。また、ひとつの局面から次の局面に発展したとしても、それ以前の局面は次の局面に応じた形でリフレクションの深まりとして現れることが示された。リフレクションを促す要因として、困難・対象者像の共有、保健師の支援の意味づけ、保健師自身の気づきの言語化支援など、保健師の実践及び実践の視点に焦点を当てた、１対１の相互作用（信頼関係）に基づいたサポートが中心となっていることが示された。

本研究は、実践的なリフレクション（主体的な実践を伴うリフレクション）のサポート方法を開発した点で意義深い。本研究で得られた知見は、看護学の発展に寄与する学術的価値を有しており、本論文を博士（看護学）の学位論文に値するものと認める。

氏名・生年月日	藤　田　美　江
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第１６５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	地域看護実践の変容を促す対話型学習支援方法の開発－難病担当保健師と職場外支援者の協働－
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　諏　訪　さゆり
	（副査）教　授　吉　本　照　子　　教　授　宮　﨑　美砂子
	准教授　石　丸　美　奈

論　文　内　容　の　要　旨

本研究では地域看護実践の質の向上を目指し、保健師の認識や行動の変容を促すため、職場外支援者による学習支援の方法について明らかにすることを目的とする。それらの結果から、職場外支援者による対話型学習支援プログラム開発への示唆を得ることを目指す。なお、本研究で取り上げる実践の対象領域は難病保健とする。本研究は、教育学、経営学を理論基盤とし、中原の職場学習論と梶田の自己教育力を概念枠組みに用いた。

方法は、難病担当保健師の実践向上にかかわる対話型学習支援指針の作成、指針を精錬するためのヒヤリング調査、指針を用いたアクションリサーチ(AR）で構成した。

ARのフィールドは関東圏にある保健所設置市２施設で、研究に参加した保健師はフィールドAが12名、フィールドBは５名だった。５か月間にフィールドを訪問した回数は20回、個別面談・勉強会・事例検討・メールや電話による指導などの学習支援をオーダーメイドに実施した。逐語録やフィールドノートから、研究者の意図とアクション、保健師や職場の反応をデータとして取り出し、フィールドごとに整理した後、結果を統合した。

アクションの結果、フィールドAでは12、フィールドBでは11の局面が見られた。開始時の状況として「難病保健活動における保健師の役割が不明瞭」「難病保健活動に関する苦手意識・自信の無さ」「人材育成を担う保健師が抱く悩み・課題」があり、プロセスにおいては「勉強会による保健師役割の理解」「事例検討後におこる変化（意欲の向上、家庭訪問の実施）」「職場の自己教育力向上と人間関係の変化」が認められた。これらを導いた研究者のアクションとしては、「実践の目標設定への支援」「客観的な自己評価への促し」「学習課題の明確化の支援」「保健師役割の理解への支援」「関連する知識の提供」「自己学習の促し」「苦手意識軽減への支援」「人材育成担当者へのサポート」が挙げられた。

これらの結果から、実践の変容を促す対話型学習支援方法として、「最初に内省支援を行うこと」「保健師としてのアイデンティティの確立を目指すこと」「基盤となる知識を提供した上で事例検討を効果的に入れ込むこと」「経験の浅い保健師だけを対象とするのではなく人材育成を担う保健師も対象とし『人材育成能力向上』の要素も加えること」が重要であると示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、Knowles の成人学習理論と梶田の自己教育力、さらに経営学における仲原の職場学習論を理論的基盤として、地域看護実践の質の向上を目指し保健師の認識や行動の変容を促すため、職場外支援者による対話型学習支援方法を開発することを目的として実施した。

この目的達成に向けて、研究１では難病担当保健師の熟練者３名を対象としたヒヤリング調査から、難病担当保健師の実践向上にかかわる対話型学習支援指針の作成と精錬を行った。その結果、６つの内容で構成された指針が作成され、学習支援は５ヶ月間に６回程度を基本とすることとした。さらに研究２では、地域看護実践の変容を促す対話型学習支援方法の開発を、ミューチュアル・アクションリサーチを用いて、２つのフィールドにて実施した。

アクションリサーチの経過を踏まえて、対話型学習支援は業務支援、内省支援、精神支援、自己教育力向上の支援のほか、人材育成能力向上への支援から構成され、７つの局面を経て発展的に進行することや、対話型学習支援を展開する上で重要になる職場や人材育成担当者、保健師のアセスメントの視点が明らかにされた。

本研究で開発された難病保健領域に焦点を当てた地域看護実践の変容を促す職場外支援者による対話型学習支援方法は、いかなるダイナミズムによって保健師個人や職場全体の能力向上に寄与するのかを解明したことや職場外支援者による対話型学習支援方法の詳細を提案したことから、学術的価値ある論文である。

よって、博士（看護学）の学位を授与するに値するものと認める。

氏名・生年月日	鈴　木　悟　子
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学　位　記　番　号	千大院看護博甲第１６６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学　位　論　文　題　目	30 歳代男性の生活習慣病予防のためのライフストーリーを用いた健康学習を促す支援方法の開発
論　文　審　査　委　員	（主査）教　授　吉　本　照　子
	（副査）教　授　正　木　治　恵　　教　授　宮　﨑　美砂子
	准教授　石　丸　美　奈

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、30 歳男性の生活習慣病予防に関連する健康学習のプロセスを、健康学習サイクルの観点から明らかにし、次いで、健康学習サイクルの進展に働きかけるライフストーリーを用いた健康学習を促す支援方法を開発することである。本研究の理論的基盤には、Kolb の経験学習論とナラティブモデルを用いた。

研究構成は研究１、研究２の２段階であった。研究１では、行動変容を起こした 30 歳代勤労男性６名に半構造的インタビューを実施し、健康学習サイクルの特徴と構造を検討し、それに基づく支援の指針原案の作成と若年者への保健指導の熟練者６名に妥当性と実用性のインタビュー調査による洗練を行った。研究２では、2014 年度の健診結果でメタボリックシンドローム予備軍・該当者と判定された同一企業所属の 30 歳代勤労男性 10 名に研究者が指針案を用いた支援方法を実施し、有効性の評価を行った。

その結果、30 歳代男性の健康学習サイクルは《A変化を意識する経験》《B変化からの生活習慣改善の必要性の認識》《C生活習慣改善と価値の結合》《D生活習慣改善への志向》《E生活習慣改善の方法の調整》《F生活習慣改善の肯定》《G無理をしない取組》の７要素から構成された。

この７要素に対応し、健康学習を促した支援方法は、《A変化を意識する経験》に対応する「対象者が自分の身体や生活の変化を意識できるような出来事についてのライフストーリーが語れるように促す」等の７項目からなった。

以上により、30 歳代男性の健康学習サイクルの進展に働きかけるライフストーリーを用いた健康学習と促す支援方法は、過去から現在に生じ、さらに現在から将来に起こり得る身体や生活の変化を意識する経験をきっかけとした対話により、過去と現在、将来とを結び付けた自らがどうありたいか、そのために何ができるかを対象者と共に見出し、それを共有する内容と過程が含まれるものと説明できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、Kolb の経験学習論とナラティブモデルを理論的基盤として、30 歳代男性の生活習慣病予防に関する健康学習のプロセスを健康学習サイクルの観点から明らかにし、ライフストーリーを用いて健康学習サイクルの進展を促す支援方法を開発した。

研究１では、行動変容を維持している 30 歳代勤労男性 6 名に対する半構造的インタビューをもとに、健康学習サイクルの特徴と構造を検討して支援指針案を作成し、若年者への保健指導の熟練者 6 名に対する聴取調査をもとに妥当性と実用性の確保に努め、精錬した。研究２では、健診結果でメタボリックシンドローム予備群・該当者と判定された同一企業所属の 30 歳代男性 10 名に対して研究者が支援指針案を用いて支援し、支援方法の有効性を検証した。

30 歳代男性の健康学習サイクルは《変化を意識する経験》《変化からの生活習慣改善の必要性の認識》等の 7 要素から構成され、これらに対応した支援方法として《変化を意識する経験》に対する「対象者が自分の身体や生活の変化を意識できるような出来事についてのライフストーリーが語れるように促す」等を明らかにした。

本研究は、40 歳代以降の生活習慣病予防として重要でありながら、地域・職域において支援が不十分な現状に対し、対象者が過去・現在から将来の身体・生活の変化を見通し、必要かつ可能な行動変容を見出すことを促すような新規で有用な支援方法を開発した点で学術的価値を有し、博士(看護学)の学位論文に値すると認める。

氏　　名	COSTA MARIANNE
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第学２２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	OPEN BUILDING AS AN INTERNATIONAL APPROACH FOR MULTI-FAMILY HOUSING PRODUCTION-User-Oriented Housing Practices and Opportunities for Emerging Markets through 集合住宅計画におけるオープンビルディング理論の国際化に関する研究―SI システムからみた新興国市場におけるユーザー志向型住宅計画の実態と可能性
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　村木　美貴 （副査）教　授　　小林　秀樹　　教　授　中山　茂樹 教　授　　上野　武 （外部審査委員）千葉大学名誉教授　北原　理雄

論　文　内　容　の　要　旨

新興国の住宅市場では、集合住宅の建設が活発であり、そこでは内装やバルコニーを居住者の要求に適合させる個別対応が一般化している。それを円滑に実現するためには、スケルトンとインフィルを明確に分離する仕組みが有効であるが、しかし、日本と異なり住宅部品の工業化が必ずしも進んでいないこと、及びバルコニーに関わる法規制が異なることから、各国に適したスケルトン・インフィル理論が求められる。

本論文は、ブラジルの集合住宅の実態調査を中心として、インドネシア、中国、韓国の結果と比較しつつ、新興国におけるスケルトン・インフィル（ＳＩ）住宅の理論（国際的にはオープンビルディング理論）を解明したものである。

まず、各国の 77 住宅、167 サンプルの訪問調査を行い、インドネシアや中国ではスケルトン供給が一般的だが、韓国やブラジルではメニューやオプションによる変更が多いこと、一方、日本以外では各国ともバルコニーの増築が一般化している実態を示している。さらに、各国の法制度がこれらの実態に影響していることを明らかにしている。

次いで、各国の比較を通してＳＩ住宅理論を考察し、日本では建物を４区分しているが、新興国では小集団が関わる共用境界部位を位置づけることの必要性を指摘し、さらに、手工業から工業化までを包括する個別要求対応の理論をまとめている。

以上を通して、本論文は、新興国に適したＳＩ住宅理論を提示している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

新興国の住宅市場では、集合住宅の建設が活発であり、そこでは内装やバルコニーを居住者の要求に適合させる個別対応が一般化している。それを円滑に実現するためには、スケルトンとインフィルを明確に分離する仕組みが有効である。しかし、日本と異なり住宅部品の工業化が必ずしも進んでいないこと、及びバルコニーに関わる法規制が異なることから、各国に適したスケルトン・インフィル理論が求められる。本論文は、ブラジルの集合住宅の実態調査を中心として、インドネシア、中国、韓国の結果と比較しつつ、新興国におけるスケルトン・インフィル（ＳＩ）住宅の理論（国際的にはオープンビルディング理論）を解明したものである。

まず、各国の 77 住宅、167 サンプルの訪問調査を行い、インドネシアや中国ではスケルトン供給が一般的で、韓国やブラジルではメニューやオプションによる変更が多いこと、一方、日本以外では各国ともバルコニーの増築が一般化している実態を示している。さらに、各国の法制度がこれらの実態に影響していることを明らかにしている。

次いで、各国の比較を通してＳＩ住宅理論を考察し、日本では建物を４区分しているが、新興国では小集団が関わる専共の境界部位を位置づけることの必要性を指摘し、さらに、手工業から工業化までを包括する個別要求対応の理論をまとめている。以上を通して、本論文は、新興国に適したＳＩ住宅理論を提示しており、貴重な論文として評価できる。

2016 年 1 月 25 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われ適切な対応がなされた。また、2015 年 11 月 20 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 学術 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	HIGGINS GORDON MATTHEW
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第学２３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	CONTEMPORARY FAMILY TERRITORIALITY STUDIES AND ITS MULTICULTURAL ADAPTATION-Linking Household and Dwelling composition in Jamaica and Japan Using Territoriality- 現代家族のナワバリ性と異文化への応用－日本とジャマイカの住まいにおけるナワバリ性からみた住様式と家族の関係－
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　柘植　喜治 （副査）教　授　　小林　秀樹　　教　授　MORRIS M.N. 教　授　　宗方　淳

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、住宅における家族のテリトリアリティ調査を通して、住宅の空間構成を説明する理論を明らかにしたものである。

住宅のテリトリアリティについては、小林（1995）により、部屋のしつらえの決定者を通した分析があるが、本調査は２０年前のものであり今日の有効性が不明なこと、及び、国際的に通用するかどうかは未検証であった。

そこで、千葉県の２大学の学生に対する調査を実施し、夫婦の主導権のあり方と続き間座敷の有無の密接な関係、及び子供の成長に応じた居場所の変化を明らかにし、これは２０年前と同様な結果であることを確認した。これを通して、しつらえの決定者を通したテリトリアリティ調査は現在でも有効であることを示した。

次いで、ジャマイカの高校生及び大学生に対する調査を実施し、ジャマイカでは母親の主導権が強く表れており、これは奴隷制を起源にもつ家族の歴史が強く影響していること、一方で、住宅の空間構成との関係について明瞭な関係はなく、これは、同国では歴史的に変化した空間要素が乏しいことによると考察している。また、ジャマイカは日本に比べて子供が個室で就寝する年齢が早いこと、及び、居間と子ども部屋の位置関係が自立形態に影響していることを明らかにし、テリトリアリティ調査の有効性を示している。

以上を通して、本論文は、住宅のテリトリアリティを通して家族と住空間の特徴を解明しており、その国際的有効性を明らかにしている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、住宅における家族のテリトリアリティ調査を通して、住宅の空間構成を説明する理論を明らかにしたものである。住宅のテリトリアリティについては、小林（1995）により、部屋のしつらえの決定者を通した分析があるが、本調査は 20 年前のものであり今日の有効性が不明なこと、及び、国際的に適用できるかどうかは未検証であった。

そこで、千葉県の２大学の学生に対する調査を実施し、夫婦の主導権のあり方と続き間座敷の有無の密接な関係、及び子供の成長に応じた居場所の変化を明らかにし、これを通して、しつらえの決定者を通したテリトリアリティ調査は現在でも有効であることを示した。

次いで、ジャマイカの高校生及び大学生に対する調査を実施し、ジャマイカでは母親の主導権が強く表れており、これは奴隷制を起源にもつ家族の歴史が強く影響していること、一方で、夫婦の主導権と住宅の空間構成について明瞭な関係はなく、日本に比べて時代変化した住空間が乏しいことによることを考察している。次いで、子ども部屋に着目し、ジャマイカは日本に比べて子供が個室で就寝する年齢が早いこと、及び、子ども部屋と居間との位置関係が、子供の自立形態に影響していることを明らかにしている。以上を通して、本論文は、住宅のテリトリアリティを通して家族と住空間の特徴を解明するだけではなく、国際的な住文化研究に新たな視点を提供しており、独創的な成果を得た論文として評価できる。

2016 年 1 月 25 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑を行い適切な対応がなされた。また、2015 年 11 月 20 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 学術 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	今泉　修
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第学２４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	視覚刺激が誘発する不快感と身体動揺−偏頭痛患者と健常者における検討−
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　下村　義弘 （副査）教　授　日比野　治雄　　准教授　小山　慎一 （外部審査委員）千葉大学融合科学研究科教授　矢口　博久

論　文　内　容　の　要　旨

本研究では、特異な視知覚や視覚−前庭連合のある片頭痛患者において、視覚刺激に誘発される不快感と身体動揺を調べた。

第 1 章では、視覚刺激の空間周波数特性が誘発する視覚的不快や、視覚的不快を感じやすい片頭痛患者について概説する。次に幾何学的模様や風景画像をもちいて視覚的不快に寄与する空間的特性を調べた研究を概説し、片頭痛患者における運動錯視様の歪んだ視知覚と前庭性随伴症状にもとづいて過敏な視知覚が姿勢制御に波及する可能性を議論する。

第 2 章では、片頭痛を有する画家が描いた絵画に視覚的不快に寄与する空間周波数特性が現れることを、画像解析によって示したことを報告する。画家本人が視覚的不快を経験しやすいにもかかわらず不快に寄与する空間的特性を応用することが示唆された。

第 3 章では、片頭痛患者の身体動揺が運動錯視をともなう静止視覚刺激からどのように影響されるかを実験で検討したことを報告する。運動錯視刺激を用いて重心動揺を片頭痛患者と健常者において計測した。視覚刺激は片頭痛患者において運動錯視を誘発するだけでなく身体動揺も誘発し、その残効が長くとも 30 秒間ほど持続することが示唆された。

第 4 章では、視覚的不快や身体動揺の基礎研究や、その臨床心理学・デザイン学への応用についての展望を議論する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、健常者および片頭痛患者を被験者として用い、視覚刺激に対して誘発される不快感と身体動揺について詳細に検討を加えた。論文では、最初に視覚刺激の空間周波数特性が誘発する視覚的不快や、視覚的不快を感じやすい片頭痛患者について概観するとともに、幾何学的模様や風景画像を用いて視覚的不快に寄与する空間的特性に関する既往研究についてレビューし、片頭痛患者における運動錯視様の歪んだ視知覚と前庭性随伴症状に基づいて過敏な視知覚が姿勢制御に波及する可能性について考察している。次に、画像解析の観点から、片頭痛を有する画家が描いた絵画に視覚的不快に寄与する空間周波数特性が現れることを明らかにした。これは、画家本人が視覚的不快を経験しやすいにもかかわらず、不快に寄与する空間的特性を応用するということを示唆するものである。さらに、片頭痛患者の身体動揺が運動錯視をともなう静止視覚刺激によってどのような影響を受けるかについて実験的に検討を加えた。その結果、視覚刺激は片頭痛患者において運動錯視を誘発するだけではなく、身体動揺も誘発し、その残効は 30 秒間ほども持続する場合があることが示された。最後に、以上のような結果を応用的な側面から詳細な議論を行った。

なお、平成 27 年 11 月 17 日に剽窃チェックを行い、問題ないことを確認した上で、学位論文予備審査会を同年 11 月 19 日に開催し、論文発表と論文内容に関する質疑応答を行った。その結果、本論文は学術的に高い価値を有していることが認められ、本審査に進むことが決定されたが、審査委員よりいくつかの改稿すべき点も指摘された。そこで、それを踏まえ、改稿済の本学位論文に対し、平成 28 年 1 月 7 日に剽窃チェックを行い、オリジナルであることを確認した上で、平成 28 年 1 月 27 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われた。

このような審査過程の結果、本研究は基礎研究的な側面が強いが、デザイン科学の観点からも重要で意義のある成果を提供する学術的に価値のある研究であると認められた。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 学術 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	濱田　聡
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	超高層住宅における高強度鉄筋コンクリートフレーム構造の耐震性に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　原田　幸博
	（副査）教　授　和泉　信之　　教　授　高橋　徹
	教　授　中山　茂樹

論　文　内　容　の　要　旨

最近，超高層住宅では大規模な地震による多数回の揺れに対して損傷を低減し安全性を確保することが求められている。その対策として高強度 RC 構造の適用が考えられるが，高強度主筋を用いた RC 梁は多数回繰返し載荷による実験が少なく，その履歴特性に関しては十分に解明されていない。そのため，高強度 RC 梁を用いたフレーム構造の地震時挙動の評価が不十分である。また，地震時挙動の評価には信頼性の高い振動系モデルが必要であるが，その妥当性について超高層住宅の地震観測記録により検証している研究は少ない。

本論文は,超高層住宅を対象とし,高強度 RC フレーム構造の耐震性能評価を目的として，多数回繰返し載荷を受ける高強度 RC 梁の履歴特性と骨組の地震時挙動を評価するとともに，振動系モデルの妥当性について検証したものである。

本研究では，まず，高強度 RC 構造の実験を実施して，高強度 RC 梁の履歴特性を明らかにするとともに，骨格曲線の評価式を提示した。次に，実験結果に基づき多数回繰返し載荷の影響を考慮した履歴特性を設定し，超高層住宅の地震応答解析を実施して，履歴面積の減少や片寄り変形により応答変形が増大することを明らかにした。さらに，超高層住宅の地震観測記録を用いて骨組の減衰特性に着目した地震応答解析を実施して，入力レベルに応じた振動系モデルの減衰定数の設定が重要であることを明らかにした。これらの知見を反映した超高層住宅の耐震性能評価を実施して，その適用例により高強度 RC 構造の有用性を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

最近，超高層住宅では大規模な地震による多数回の揺れに対して損傷を低減し安全性を確保することが求められている。その対策として高強度 RC 構造の適用が考えられるが，高強度主筋を用いた RC 梁は多数回繰返し載荷による実験が少なく，その履歴特性に関しては十分に解明されていない。そのため，高強度 RC 梁を用いたフレーム構造の地震時挙動の評価が不十分である。また，地震時挙動の評価に用いる振動系モデルの妥当性について超高層住宅の地震観測記録により検証している研究は少ない。

本論文は，超高層住宅における高強度 RC フレーム構造の耐震性能評価を目的として，多数回繰返し載荷を受ける高強度 RC 梁の履歴特性と骨組の地震時挙動を評価するとともに，振動系モデルの妥当性を検証したものである。

本研究では，まず，高強度 RC 構造の実験を実施して，高強度 RC 梁の履歴特性を明らかにするとともに，骨格曲線の評価式を提示した。次に，実験結果に基づき多数回繰返し載荷の影響を考慮した履歴特性を設定し，超高層住宅の地震応答解析を実施して，履歴面積の減少や片寄り変形により応答変形が増大することを明らかにした。さらに，超高層住宅の地震観測記録を用いて地震応答解析を実施して，入力レベルに応じた振動系モデルの減衰定数の設定が重要であることを明らかにした。これらの知見を反映した超高層住宅の耐震性能評価を実施して，高強度 RC 構造の適用例を示した。

平成 28 年 1 月 29 日に開催した本審査会及び公開論文発表会では，論文発表が実施され質疑に対して適切に説明が行われた。また，平成 28 年 2 月 5 日に剽窃チェックソフトを使用し，オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	瀧本　哲也
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	半鋼接合部をエネルギー吸収要素とした高層鉄骨架構の強震時損傷予測
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　和泉　信之
	（副査）教　授　宗方　淳　　准教授　島田　侑子
	教　授　原田　幸博

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、無補強ノンダイアフラム形式柱梁接合部を有する高層鉄骨架構の実現可能性の検証にあたり、耐震性能評価の一環として強震時損傷予測に関する研究をまとめたものである。

ノンダイアフラム形式柱梁接合部は、一般に用いられる柱梁接合部におけるダイアフラムを省略することで、鉄骨製作性を向上させることを主な目的とした工法である。故に当該接合部は、梁フランジと柱管壁の接合面において局所的な面外変形を伴う半剛接合部となる。現状では、当該接合部に十分な剛性及び耐力を与えるため、仕口部に補強を施し剛接合部同等の性能を確保することで実用化に至っている。

一方、半剛接合部を有する骨組の応答性状に関する既往の研究では、半剛接合部をエネルギー吸収要素とすることで、良好な応答性状を示すことが報告されている。また、無補強のノンダイアフラム形式柱梁接合部は、大きな塑性変形能力を有し、圧縮軸力下でも安定した履歴性状を示すことが明らかにされている。

以上の点から、無補強の当該接合部をエネルギー吸収要素として活用した高層鉄骨架構の実現に期待ができる。実現すれば、補強のための特別な技術を必要とせずに従来の鉄骨製作技術のみで、当該接合部を持つ骨組の建設が可能となる。

本研究では、上記骨組の実現可能性の検証における基礎的な研究として、エネルギーの釣合に基づく手法を応用し、半剛接合部を有する骨組の強震時損傷予測手法の提案を行っている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、無補強ノンダイアフラム形式柱梁接合部を有する高層鉄骨架構の実現可能性の検証にあたり、耐震性能評価の一環として強震時損傷予測に関する研究をまとめたものである。

ノンダイアフラム形式柱梁接合部は、一般に用いられる柱梁接合部におけるダイアフラムを省略することで、鉄骨製作性を向上させることを主な目的とした工法である。故に当該接合部は、梁フランジと柱管壁の接合面において局所的な面外変形を伴う半剛接合部となる。現状では、当該接合部に十分な剛性及び耐力を与えるため、仕口部に補強を施し剛接合部同等の性能を確保することで実用化に至っている。

一方、半剛接合部を有する骨組の応答性状に関する既往の研究では、半剛接合部をエネルギー吸収要素とすることで、良好な応答性状を示すことが報告されている。また、無補強のノンダイアフラム形式柱梁接合部は、大きな塑性変形能力を有し、圧縮軸力下でも安定した履歴性状を示すことが明らかにされている。

以上の点から、無補強の当該接合部をエネルギー吸収要素として活用した高層鉄骨架構の実現に期待ができる。実現すれば、補強のための特別な技術を必要とせずに従来の鉄骨製作技術のみで、当該接合部を持つ骨組の建設が可能となる。

本研究では、上記骨組の実現可能性の検証における基礎的な研究として、エネルギーの釣合に基づく手法を応用し、半剛接合部を有する骨組の強震時損傷予測手法の提案を行っている。

平成 28 年 1 月 22 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われた。また、平成 28 年 1 月 4 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	本間　小百合
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	鋼材のせん断降状を利用した制震方杖部材の実験的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　和泉　信之
	（副査）教　授　宗方　淳　　准教授　島田　侑子
	教　授　原田　幸博

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、単調引張載荷実験と繰返し載荷実験を主体とした靭性型方杖単体での検討、部分骨組架構に靭性型方杖を組み込んだ繰返し載荷実験での検討、及び靭性型方杖の低サイクル疲労寿命の検討の 3 部構成となっている。

鋼構造建築物における柱・梁接合部の補強方法として、方杖補強部材を無溶接接合でスプリットティを介して高力ボルトで組み立てた接合形態でも十分に補強効果が発揮できることを確認している。しかし、方杖補強部材が骨組に対して相対的に耐力が高すぎた場合、最終状況では、主架構である柱や梁に損傷を与える場合があるという問題点が生じた。

第 2 章では、高力ボルト接合で用いた方杖補強部材に対し、靭性型の方杖部材として「靭性型方杖」の提案を行っている。方杖補強部材を耐震補強部材としてのみ用いるのだけでなく、架構全体の塑性変形能力を増大させて耐震性能を向上させるような鋼材ダンパーとして活用している。5 体の試験体を用いて単体の実験を行い単体でのモデル化を行っている。

第 3 章では、靭性型方杖を部分骨組架構に組み込み、同方杖が架構に与える影響を実験的に確認している。試験体は全 2 体で、内 1 体は、靭性型方杖の取り付いていない部分骨組架構を比較対象とした。本章では、同方杖が取り付いた場合の梁端荷重と方杖軸力との関係を明らかにし、柱、梁、パネルの各部材と方杖の関係が分かるモデルの検討を行っている。

第 4 章では、鋼素材の低サイクル疲労試験結果から靭性型方杖の低サイクル疲労性能を評価している。2 章、3 章での実験のひずみデータをもとに同方杖のストラットの亀裂発生時のサイクルを検証している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、既存鋼構造建築物の耐震性能を向上させるために柱梁接合部周りに後付けする方杖部材のうち、鋼材のせん断降伏を利用して制震要素として働く制震方杖部材の構造性能に関する一連の実験的研究をまとめたものである。

第 2 章では、高力ボルト接合で用いた方杖補強部材に対し、靭性型の方杖部材として「靭性型方杖」の提案を行っている。方杖補強部材を耐震補強部材としてのみ用いるのだけでなく、架構全体の塑性変形能力を増大させて耐震性能を向上させるような鋼材ダンパーとして活用している。5 体の試験体を用いて単体の実験を行い単体でのモデル化を行っている。

第 3 章では、靭性型方杖を部分骨組架構に組み込み、同方杖が架構に与える影響を実験的に確認している。試験体は全 2 体で、内 1 体は、靭性型方杖の取り付いていない部分骨組架構を比較対象とした。本章では、同方杖が取り付いた場合の梁端荷重と方杖軸力との関係を明らかにし、柱・梁・パネルの各部材と方杖の関係が分かるモデルの検討を行っている。

第 4 章では、鋼素材の低サイクル疲労試験結果から靭性型方杖の低サイクル疲労性能を評価している。2 章、3 章での実験のひずみデータをもとに同方杖のストラットの亀裂発生時のサイクルを検証している。

平成 28 年 1 月 22 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われた。また、平成 28 年 1 月 4 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	山下　平祐
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	火災加熱を受けるコンクリートの載荷時熱ひずみに及ぼす水分の影響に関する実験的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　高橋　徹 （副査）教　授　平島　岳夫　　教　授　宗方　淳 准教授　中村　友紀子 （審査協力者）准教授　前田　孝一

論　文　内　容　の　要　旨

鉄筋コンクリート建築物の火災応答解析を行う場合、コンクリートの高温時物性として、応力－ひずみ関係および全体ひずみ構成則の数式モデルが必要となる。しかし、高温時物性に及ぼす養生条件や水セメント比(W/C)が及ぼす影響について、W/C が 40%以上のコンクリートに関して検討した実験データはほとんど見当たらない。これらの実験データを収集するため、本研究では W/C が 65%・50%・40%の、養生条件が異なるコンクリートを対象に、定常温度圧縮実験および全体ひずみ実験を実施した。試験体の養生条件は、気中養生、封かん養生、105℃での事前乾燥の 3 条件とした。定常温度圧縮実験では、蒸発性水分の影響により圧縮強度が 100℃で低下すること、封かん養生が 400℃以上の圧縮強度に影響すること、W/C が小さいほど強度残存率は小さくなることを明らかにした。全体ひずみ実験では、コンクリートを定常圧縮応力下で加熱した場合に生じる載荷時熱ひずみ(LITS)について調べ、100～250℃において気乾養生の場合は事前乾燥した場合よりも LITS が大きくなること、一方で封かん養生の場合は 250℃以上で LITS が大きくなること、250℃以上では W/C が小さいほど LITS が大きくなることを明らかにした。これらの実験結果に基づき、試験体の重量減少率と LITS の関係を定量化し、養生条件や水セメント比に影響されない形で全体ひずみの数式モデルを提案した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

コンクリート系構造物の火災応答解析には、圧縮応力下にあるコンクリートが温度上昇する際に生じる収縮ひずみ（載荷時熱ひずみ）の数式モデルが必要である。この載荷時熱ひずみは、コンクリートに含まれる水分の蒸発・脱水・分解の影響を受けると考えられるが、このことに着目した実験研究は国内外ともに極めて少ない。本研究では、水セメント比 40%以上のコンクリートを対象として、コンクリートの載荷時熱ひずみ及び重量減少を測定するため、800℃までの高温実験を実施した。その結果、コンクリートの載荷時熱ひずみに大きな影響を及ぼす要因が、100℃～200℃に生じる蒸発性水分の蒸発よりも、むしろ200℃～550℃に生じる結合水の脱水およびポルトランダイトの分解であることを示した。また養生条件および水セメント比の違いにより大きく異なる載荷時熱ひずみに対して、温度ではなく重量減少率を変数とすることで、水分の影響を包含した新たな数式モデルを示した。以上、本論文の独自性と有用性は、従来不足していたコンクリートの載荷時熱ひずみと水分の関係を明らかにした点にある。

2016 年 2 月 3 日に開催された公開論文発表会・本審査会では、予備審査会での質疑に対する回答も含めた発表と質疑応答がなされ、本論文が工学的に有用な論文であると認められた。また 2016 年 1 月 25 日に剽窃チェックソフトを使用し、本論文がオリジナルな内容であることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	渡辺　宏一
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	硬化型復元力特性を用いた振動制御に関する解析的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　山崎　文雄 （副査）教　授　　原田　幸博　　准教授　　近藤　吾郎 教　授　　中井　正一

論　文　内　容　の　要　旨

大地震が頻繁に発生する我が国では、耐震・制振・免震構造の研究が精力的に行われているが、想定外の事態に対処するためには、よりロバストな特性をもつ構造形式の研究開発が重要である。本論文では、硬化型復元力特性を利用した２つの斬新な構造形式を提案し、それらの振動低減メカニズムについて解析的な検討を行った。

免震建物を例にすると、擁壁や隣接構造物との衝突を回避するため、想定する変位内に応答を制御する必要があるが、単に剛性を増やすのでは応答加速度の増大という副作用が伴う。そこで、本論文では、硬化型復元力特性を用いて応答変位を想定値に制御するとともに回転慣性要素を付加することにより応答加速度も増大させない構造形式を提案した。さらに、TMD(Tune mass damper)と組み合わせることにより共振による応答増大も回避できることを確かめた。なお、強非線形に伴う複雑な分岐を探索するために、シューティング法と接続法を組み合わせた周期解探索手順についても検討した。多層建物では相対的に耐震性能が劣る弱層に損傷集中しやすいという課題があった。そこで、本論文では、ギャップ機構を持つ硬化型復元力特性を多層構造物に組み込んだ構造形式を提案した。この構造形式は、弱層の存在や配置が未知であっても、弱層をロバストに補強していることになり、補強に伴う転倒モーメントの増大も抑制できる。さらに、弱層が存在する場合の高精度の応答予測手順も示した。

結論として、提案した 2 つの構造形式には画期的な振動低減効果があることが解析的に確認できたとしている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

大地震が頻繁に発生する我が国では、耐震・制振・免震構造の研究が精力的に行われているが、想定外の事態に対処するためには、よりロバストな特性をもつ構造形式の研究開発が重要である。本論文では、硬化型復元力特性を利用した２つの斬新な構造形式を提案し、それらの振動低減メカニズムについて解析的な検討を行った。

免震建物を例にすると、擁壁や隣接構造物との衝突を回避するため、想定する変位内に応答を制御する必要があるが、単に剛性を増やすのでは応答加速度の増大という副作用が伴う。そこで、本論文では、硬化型復元力特性を用いて応答変位を想定値に制御するとともに回転慣性要素を付加することにより応答加速度も増大させない構造形式を提案した。さらに、TMD(Tune mass damper)と組み合わせることにより共振による応答増大も回避できることを確かめた。なお、強非線形に伴う複雑な分岐を探索するために、シューティング法と接続法を組み合わせた周期解探索手順についても検討した。多層建物では相対的に耐震性能が劣る弱層に損傷集中しやすいという課題があった。そこで、本論文では、ギャップ機構を持つ硬化型復元力特性を多層構造物に組み込んだ構造形式を提案した。この構造形式は、弱層の存在や配置が未知であっても、弱層をロバストに補強していることになり、補強に伴う転倒モーメントの増大も抑制できる。さらに、弱層が存在する場合の高精度の応答予測手順も示した。

結論として、提案した 2 つの構造形式には画期的な振動低減効果があることが解析的に確認できたとしている。

2016 年 1 月 20 日に公開論文発表会が開催され、引き続き開催された本審査会において、上記の内容が工学的に大変有意義な知見であることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	高野　洋平
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	公共施設計画における市民参加の持続性に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　柘植　喜治 （副査）教　授　　小林　秀樹　　教　授　　中山　茂樹 教　授　　柳澤　要 （審査協力者）准教授　　森永　良丙

論　文　内　容　の　要　旨

1990 年代以降、我が国では公共施設計画への市民参加が全国的に広まり一般化している。しかし、計画・設計段階への市民参加の意義・効果に関する評価研究は一定の成果をあげているが、はたして市民参加が、開館後の利用・運営段階にいかなる効果をもたらしているか、具体的に評価しつつ市民参加の意義について言及している研究は極めて少ない。そのような背景のもと、本論文は、計画過程と開館後の利用・運営実態の関係を考察することによって、公共施設への持続的な市民参加の要件と、計画論的な知見を明らかにしている。

まず、全国の 1990 年以降の市民参加型公共施設 161 事例を選定し、計画段階と運営段階の実態を把握するためアンケート調査（回収数 65）を実施した。それらのサンプルから、利用・運営形態をタイプ化したうえで、市民参加型公共施設の全体的傾向を措定した。さらに、その中から代表事例３つを抽出し、関係主体にヒアリング調査を実施した。それらの詳細な検討から、市民の持続的な関わりについて、幾つかの重要な視点を提起している。

例えば、従来重視されてきた空間計画への市民ニーズの反映だけでは、参加の成果を開館後に持続するのは難しいことを指摘したうえで、開館後の市民主体の運営を見据えていわば市民のプラットフォームを予め形成しておくことや、計画段階で合意した利用・運営のルールを継承する手段を持つことなど、幾つかの重要な指針を明示している。

以上、本論文は、公共施設計画・運営に対する持続型市民参加の実態の解明と評価を通して、これからの計画論に一定の示唆を与えた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

1990 年代以降、我が国では公共施設計画への市民参加が全国的に広まり一般化している。しかし、計画・設計段階への市民参加の意義・効果に関する評価研究は一定の成果をあげているが、はたして市民参加が、開館後の利用・運営段階にいかなる効果をもたらしているか、具体的に評価しつつ市民参加の意義について言及している研究は極めて少ない。そのような背景のもと、本論文は、計画過程と開館後の利用・運営実態の関係を考察することによって、公共施設への持続的な市民参加の要件と、計画論的な知見を明らかにしている。

まず、全国の 1990 年以降の市民参加型公共施設 161 事例を選定し、計画段階と運営段階の実態を把握するためアンケート調査（回収数 65）を実施した。それらのサンプルから、利用・運営形態をタイプ化したうえで、市民参加型公共施設の全体的傾向を措定した。さらに、その中から代表事例３つを抽出し、関係主体にヒアリング調査を実施した。それらの詳細な検討から、市民の持続的な関わりについて、幾つかの重要な視点を提起している。

例えば、従来重視されてきた空間計画への市民ニーズの反映だけでは、参加の成果を開館後に持続するのは難しいことを指摘したうえで、開館後の市民主体の運営を見据えていわば市民のプラットフォームを予め形成しておくことや、計画段階で合意した利用・運営のルールを継承する手段を持つことなど、幾つかの重要な指針を明示している。

以上、本論文は、公共施設計画・運営に対する持続型市民参加の実態の解明と評価を通して、これからの計画論に一定の示唆を与えており、貴重な論文として評価できる。

2016 年 1 月 26 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われ適切な対応がなされた。また、2015 年 11 月 21 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	朴　任中
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２２９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	高温超伝導コイルにおいて高精度磁場を発生させる技術の研究 (材料開発や創薬を加速する高磁場の核磁気共鳴分光装置の実現にむけて)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小倉　裕直 （副査）准教授　　和嶋　隆昌　　教　授　　須貝　康雄 教　授　　中込　秀樹 （外部審査委員）理化学研究所基礎科学特別研究員　　柳澤　吉紀

論　文　内　容　の　要　旨

超伝導コイルは、液体窒素（-196℃）や液体ヘリウム（-269℃)、冷凍機などで冷やすことで電気的抵抗がなくなり、大電流を流せるため、永久磁石には出せない強い磁場を発生させることができる。これを応用した分析機器に核磁気共鳴分光装置（Nuclear Magnetic Resonance: NMR)がある。NMR は液体や固体の分子構造を分析でき、化学や物理学をはじめとした多くの分野で使用されているが、新しいエネルギー材料や創薬などの研究開発を加速するために、より強い磁場が求められている。新しいタイプの超伝導であるレアアース系高温超伝導コイルを使用すると、従来と比べて圧倒的に強い磁場を発生させることができるので有望である。しかし、このコイルには、①応力集中による超伝導特性の劣化（機械的課題)、②熱暴走によるコイルの溶断（熱的問題)、③コイル形状のゆがみと超伝導遮蔽電流による磁場精度の乱れ（電磁気的問題）があり、実用化していない。本研究では③について、空間的な磁場の値のずれを 10-5 レベルの非常に悪い状態から、理想的な 10-9 レベルにまで小さくする高精度磁場発生技術を研究した。レアアース系高温超伝導コイルを使用した磁場発生装置において、磁場調整用の超伝導コイル・銅コイルと、磁性材料を配置して磁場をコントロールする方法を組み合わせ、上記のレベルの高精度磁場を発生させる技術を確立した。この磁場の中で、NMR 測定で最も難易度の高いタンパク質試料の分析が可能なことを示し、本技術の有用性を実証した。さらに、この磁場調整技術を組み込んだ装置の緊急停止時における実用上の問題を明らかにし、本技術を実装する上での有効な構成を明確にした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

超伝導コイルは、液体窒素（-196℃）や液体ヘリウム（-269℃)、冷凍機などで冷やすことで電気的抵抗がなくなり、大電流を流せるため、永久磁石には出せない強い磁場を発生させることができる。これを応用した分析機器に核磁気共鳴分光装置（Nuclear Magnetic Resonance: NMR)がある。NMR は液体や固体の分子構造を分析でき、化学や物理学をはじめとした多くの分野で使用されているが、新しいエネルギー材料や創薬などの研究開発を加速するために、より強い磁場が求められている。新しいタイプの超伝導であるレアアース系高温超伝導コイルを使用すると、従来と比べて圧倒的に強い磁場を発生させることができるので有望である。しかし、このコイルには、①応力集中による超伝導特性の劣化（機械的課題)、②熱暴走によるコイルの溶断（熱的問題)、③コイル形状のゆがみと超伝導遮蔽電流による磁場精度の乱れ（電磁気的問題）があり、実用化していない。本研究では③について、空間的な磁場の値のずれを 10-5 レベルの非常に悪い状態から、理想的な 10-9 レベルにまで小さくする高精度磁場発生技術を研究した。レアアース系高温超伝導コイルを使用した磁場発生装置において、磁場調整用の超伝導コイル・銅コイルと、磁性材料を配置して磁場をコントロールする方法を組み合わせ、上記のレベルの高精度磁場を発生させる技術を確立した。この磁場の中で、NMR 測定で最も難易度の高いタンパク質試料の分析が可能なことを示し、本技術の有用性を実証した。さらに、この磁場調整技術を組み込んだ装置の緊急停止時における実用上の問題を明らかにし、本技術を実装する上での有効な構成を明確にした。　平成 28 年 2 月 5 日に開催された本審査会において、本論文は工学上きわめて有益な知見を提示したものと認められることに、審査員一同が同意した。

平成 28 年 2 月 8 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	森田　直之
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Influence and Effect of the Hydrotalcite Added in The Pyrolysis of the bromine-Based Plastic ハイドロタルサイト添加による臭素化プラスティックの熱分解における影響と効果
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小倉　裕直 （副査）准教授　　和嶋　隆昌　　教　授　　須貝　康雄 教　授　　中込　秀樹

論　文　内　容　の　要　旨

循環型社会形成のために、プラスチックのリサイクル技術の開発が求められており、その中で特に化学的処理方法によってプラスチック廃棄物を燃料に転換する技術が注目されている。プラスチックの燃料化技術では、ハロゲン系難燃材を含んだプラスチックが主に家電製品などに多く使われており、得られる燃料に高濃度のハロゲンが含まれるため、燃料としての利用が困難になることが課題となっている。本研究では、ポリスチレン(PS)、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)の各試料にテトラブロモビスフェノールA(TBBA)を添加した難燃材を含む模擬的なプラスチック試料（BR-PS、BR-PE、BR-PP）と難燃剤が添加されたアクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）樹脂を用意し、ハイドロタルサイトを混合し、熱分解することでこれら模擬試料から得られる生成油中のハロゲン濃度を減少させる方法を試みた。試料のそれぞれにハイドロタルサイトを添加物として同質量加え、ガラス反応器に入れ、窒素雰囲気中にて、400℃で加熱し熱分解を行ない、得られる生成油中の臭素化合物、発生する残渣、ガス成分を調べた。400℃の熱分解によって得られる油の主成分は、それぞれ異なり、含まれる臭素化合物も異なるものであった。一方、ハイドロタルサイトを用いた場合は、生成油の収率は増加し、生成油中に臭素化合物は検出されなかった。ハイドロタルサイト無添加の場合、臭素系難燃材を含むプラスチック模擬試料に含まれる臭素化合物が放出するため、生成油とガス中に含まれるが、ハイドロタルサイトを用いて熱分解を行なうことで残渣中に臭素がハイドロタルサイトにより捕獲され、生成油中やガス中のハロゲン量を減少できることがわかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

循環型社会形成のために、プラスチックのリサイクル技術の開発が求められており、その中で特に化学的処理方法によってプラスチック廃棄物を燃料に転換する技術が注目されている。プラスチックの燃料化技術では、ハロゲン系難燃材を含んだプラスチックが主に家電製品などに多く使われており、得られる燃料に高濃度のハロゲンが含まれるため、燃料としての利用が困難になることが課題となっている。本研究では、ポリスチレン（PS)、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)の各試料にテトラブロモビスフェノールA(TBBA)を添加した難燃材を含む模擬的なプラスチック試料（BR-PS、BR-PE、BR-PP）と難燃剤が添加されたアクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）樹脂を用意し、ハイドロタルサイトを混合し、熱分解することでこれら模擬試料から得られる生成油中のハロゲン濃度を減少させる方法を試みた。試料のそれぞれにハイドロタルサイトを添加物として同質量加え、ガラス反応器に入れ、窒素雰囲気中にて、400℃で加熱し熱分解を行ない、得られる生成油中の臭素化合物、発生する残渣、ガス成分を調べた。400℃の熱分解によって得られる油の主成分は、それぞれ異なり、含まれる臭素化合物も異なるものであった。一方、ハイドロタルサイトを用いた場合は、生成油の収率は増加し、生成油中に臭素化合物は検出されなかった。ハイドロタルサイト無添加の場合、臭素系難燃材を含むプラスチック模擬試料に含まれる臭素化合物が放出するため、生成油とガス中に含まれるが、ハイドロタルサイトを用いて熱分解を行なうことで残渣中に臭素がハイドロタルサイトにより捕獲され、生成油中やガス中のハロゲン量を減少できることがわかった。

平成28年2月5日に開催された本審査会において、本論文は工学上きわめて有益な知見を提示したものと認められることに、審査員一同が同意した。平成28年2月8日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	FAREGH Seyed Ali
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	“Service Uniframe”as a Primary Framework for Service Redesign Representation サービス再設計のための基本的な骨組みとしての「サービスユニフレーム」
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　渡邉　慎二 （副査）教　授　　佐藤　公信　　教　授　　渡邉　誠 （外部審査委員）千葉大学融合科学研究科教授　　矢口　博久

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、優れたサービスをデザインするために 「サービス・ユニフレーム」に基づいた新しい設計方法を提案するものである。サービス・デザインにおいては、対象が無形であるため、いかにその無形の対象を正しく把握するかが重要であり、さらに課題を定義するだけでなく、実際にプロトタイピング（サービス・デザインの試作）が行え、かつその課題を抽象レベルから現実レベルに転換できる方法論が待望されている。

そこで本論文では、「ユニフレーム」の概念をサービス・デザインに適応し、プロトタイピングのための表現方法を定義し、対象サービスの質の向上を図るための方法論の提案を行った。具体的には、サービスの各プロセスを、正効果（価値が付加できる）プロセスと負効果（価値が付加できない）プロセスに分けて整理し、主に負効果プロセスを削減することにより、サービスの質の向上を図るための方法論の提案を行った。また提案モデルを用いて、既存のサービスを分析することにより、負効果プロセスを削減するためのパターンを整理し、既存のサービスをもとに、新しいサービスを設計する際に役立つパターンの抽出を行った。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、優れたサービスをデザインするための新しい設計方法として「サービス・ユニフレーム」を提案するものである。サービス・デザインにおいては、対象が無形であるため、いかにその無形の対象を正しく把握するかが重要であり、さらに既存のサービスを記述できるだけでなく、実際にプロトタイピング（サービス・デザインの試作）が行え、かつその課題を抽象レベルから現実レベルに転換できる方法論が待望されている。

そこで本論文では、「ユニフレーム」の概念をサービス・デザインに適応することにより、種々あるタッチポイントを意味ある単位として再構成した後、さらに、「リーン生産方式」の概念を用い、サービスの各プロセスを、正効果（価値が付加できる）プロセスと負効果（価値が付加できない）プロセスに分けて整理し、主に負効果プロセスを削減することにより、サービスの質の向上を図るための方法論の提案を行った。また提案モデルを用いて、既存のサービスを分析することにより、既存のサービスをもとに、新しいサービスを設計する際に役立つパターンの抽出を行った。

なお、２月５日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した上で、２月８日に本審査会を開催し、上記論文に対する発表ならびに内容に関する質疑応答を行った。その結果、今後の展開に際して示唆に富む知見が導出されており、学術的にも高い価値を有しているものと判断した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	MORSHED ZADEH Elham
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	A User-product Interaction(UPIE)Model インタラクション評価モデル(UPIE モデル)の提案
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　渡邉　慎二 （副査）准教授　　小山　慎一　　教　授　　渡邉　誠 （外部審査委員）千葉大学融合科学研究科教授　　矢口　博久

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、ユーザーと製品間のインタラクションの評価方法について、新しい方法論の提案を行ったものである。ユーザーと製品間のインタラクションは、大きく２つに分類でき、一つは定量的な形状や大きさなどの物理的な側面、もう一方は、使いやすさや感情などの感覚的側面である。本論文では、ユーザーと製品間で生じる具体的なふるまい、またそれらの相互作用を定量的に記述することで、ユーザーと製品のインタラクションを評価できるUPIE モデルの提案を行った。

具体的には、製品の部品構造と対応する形で作られた質問紙調査を通じて得られたデータを、共分散構造分析を行うことにより、各部品と問題点との関係性を定量的に示し、デザイナーに対して具体的かつ有効なフィードバックの提供を可能にする評価モデルの提案を行った。さらに構築した評価モデルの有効性を検証するための実験と、提案モデルが他の製品への転用が可能であり、汎用性のある評価モデルとしての妥当性を検証するための実験を行い、有効なモデルであることを示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、ユーザーと製品間のインタラクションの評価方法について、新しい方法論の提案を行ったものである。ユーザーと製品間のインタラクションは、大きく２つに分類でき、一つは定量的な形状や大きさなどの物理的な側面、もう一方は、使いやすさや感情などの感覚的側面である。

本論文では、ユーザーと製品間で生じる具体的なふるまい、またそれらの相互作用を定量的に記述することで、ユーザーと製品のインタラクションを評価できるUPIEモデルの提案を行った。具体的には、製品の部品構造と対応する形で構造化された質問紙調査により得られたデータを、共分散構造分析を行うことにより、各部品と問題点との関係性を定量的に示し、デザイナーに対して具体的かつ有効なフィードバックの提供を可能にする評価モデルの提案を行った。さらに構築した評価モデルの有効性を検証するための実験、および、提案モデルが他の製品への転用が可能であり、汎用性のある評価モデルであることを示すための実験を行い、有効なモデルであることを示した。

なお、２月５日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した上で、２月８日に本審査会を開催し、上記論文に対する発表ならびに内容に関する質疑応答を行った。その結果、今後の展開に際して示唆に富む知見が導出されており、学術的にも高い価値を有しているものと判断した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	朱　海東
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	低温蒸気中を伝播する衝撃波背後における非平衡凝縮に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　武居　昌宏
	（副査）教　授　劉　浩　教　授　森吉　泰生
	准教授　田中　学　准教授　太田　匡則
	（外部審査委員）木更津高等専門学校長　前野　一夫

論　文　内　容　の　要　旨

近年の工学の発展に伴い、常温・高温域だけではなく、低温域においても高速気体力学の研究が必要となってきている。特に低温域では蒸気の音速が低いため、流体の速度を上げると容易に超音速流れとなって衝撃波が形成される場合がある。超音速ノズルの膨張流れ内やポンプなどの内部二相流、冷熱タービンなどの各種流体機械内で衝撃波と凝縮・蒸発などの相変化現象の干渉も生じ、それらが原因となった振動の発生など、流体機械の安全にも深く関る問題となる。したがって衝撃波背後の超音速流れが凝縮・蒸発などの相変化現象にどのような影響を与えているか解明することは工学的にも重要な問題である。

本論文では，低温領域における非平衡凝縮現象に着目して、そのメカニズムや挙動についての実験的解明を行っている。液体窒素による冷却機構を備えた無隔膜型衝撃波管を用いて、180～220K の低温域での衝撃波背後の高速流れにおける壁面での凝縮現象について解明することを目的としている。実験装置の観測ガラス上で生成される入射・反射衝撃波後方における凝縮液膜厚さをレーザ干渉計によって測定した。また白金薄膜温度計による壁面温度の測定も行って、衝撃波背後の領域で生じる凝縮液膜の成長という非常に高速な非定常現象を多角的に計測して、その発生メカニズムの解明を試みている。液膜成長に影響を及ぼす因子として考えられる入射衝撃波背後圧力について、同一初期温度条件下では当該圧力が大きい方が入射衝撃波背後の領域において液膜成長が早いことを確認し、反射衝撃波背後の領域では液膜成長の速度に大きな差異がないことが明らかとなった。同時に高速度カメラによる計測を行い、高速流れ場における壁面での凝縮現象についての解明を行っている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年の工学の発展に伴い、常温・高温域だけではなく、低温域においても高速気体力学の研究が必要となってきている。特に低温域では気体の音速が低いため、流体の速度を上げると容易に超音速流れとなって衝撃波が形成され、凝縮・蒸発などの相変化現象と干渉する場合があり、衝撃波背後の超音速流れが凝縮・蒸発などの相変化現象にどのような影響を与えているか解明することは工学的にも重要な問題である。本論文では、低温領域における非平衡凝縮現象に着目して、そのメカニズムや挙動についての実験的解明を行った。液体窒素による冷却機構を備えた無隔膜型衝撃波管を用いて、180～220K の低温域での衝撃波背後の高速流れにおける壁面での凝縮現象について解析を行った。入射・反射衝撃波後方において、レーザ干渉計による凝縮液膜厚さの測定、白金薄膜温度計による壁面温度の測定、ならびに高速度カメラによる可視化計測を行って、衝撃波背後の領域で生じる凝縮液膜の成長という非常に高速な非定常現象を多角的に計測して、その発生メカニズムの解明を試みた。液膜成長に影響を及ぼす因子として考えられる入射衝撃波背後圧力について、同一初期温度条件下では当該圧力が大きい方が入射衝撃波背後の領域において液膜成長が速いことを確認し、反射衝撃波背後の領域では液膜成長の速度に大きな差異がないことが明らかとなった。平成 28 年 2 月 1 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われた。論文内容と専門科目及び外国語について評価を行った結果、審査委員全員一致で本論文は低温蒸気中を伝播する衝撃波背後における非平衡凝縮現象に関する先駆的な研究成果であり、高い学術的価値があるものと認められた。平成 28 年 1 月 28 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	熊谷　賢人
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	キャビテーションを伴う流れ場におけるポペット弁の振動現象に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　武居　昌宏
	（副査）教　授　劉　浩　教　授　森吉　泰生
	准教授　田中　学　准教授　太田　匡則
	（外部審査委員）木更津高等専門学校長　前野　一夫

論　文　内　容　の　要　旨

建設機械など油圧を利用した機器に頻繁に用いられるポペット弁は、圧力制御性に優れ油圧システムの重要な構成要素として認識される一方で、弁体の振動の発生によりシステム不具合の原因となることでも知られている。本論文ではポペット弁の振動現象のなかでも特に振動発生の予測が難しくいまだに振動現象の全貌が掴めていなかったキャビテーションを伴う流れ場における振動現象を対象として、その原因と発生メカニズムの解明および予測手法の確立を行っている。

まずは、キャビテーションを伴う流れ場で発生するポペット弁の振動現象の存在を検証するために実験装置の構築を行って当該現象の存在を確認し、続いてポペット弁の挙動予測に関する既知の理論式に、油中への気泡混入による見かけの体積弾性係数の変化を考慮した数値シミュレーションを行って、振動原因についての理論的な検証を行っている。また，実験から得られた弁変位、圧力、キャビテーションの相互関係の詳細な分析によってポペット弁の振動の発生メカニズムを解明した。さらに画像処理を用いてキャビテーション発生時の油中気泡の体積混入率を簡易的に取得し、数値シミュレーションに反映させることで、キャビテーションの影響を考慮したポペット弁の振動予測手法を確立した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

建設機械など油圧を利用した機器に頻繁に用いられるポペット弁は、圧力制御性に優れ油圧システムの重要な構成要素として認識される一方で、弁体の振動の発生によりシステム不具合の原因となることでも知られている。本論文ではポペット弁の振動現象のなかでも特に振動発生の予測が難しく、いまだに振動現象の全貌が掴めていなかったキャビテーションを伴う流れ場における振動現象を対象として、その原因と発生メカニズムの解明および予測手法の確立を行った。

まずは、キャビテーションを伴う流れ場で発生するポペット弁の振動現象の存在を検証するために実験装置の構築を行って当該現象の存在を確認し、続いてポペット弁の挙動予測に関する既知の理論式に、油中への気泡混入による見かけの体積弾性係数の変化を考慮した数値シミュレーションを行って、振動原因についての理論的な検証を行った。また、実験から得られた弁変位、圧力、キャビテーションの相互関係の詳細な分析によってポペット弁の振動の発生メカニズムを解明した。さらに画像処理を用いてキャビテーション発生時の油中気泡の体積混入率を簡易的に取得し、数値シミュレーションに反映させることで、キャビテーションの影響を考慮したポペット弁の振動予測手法を確立した。

平成 28 年 2 月 1 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われた。論文内容と専門科目及び外国語について評価を行った結果、審査委員全員一致で本論文はキャビテーションを伴う流れ場におけるポペット弁の振動現象の解明と予測手法に関する先駆的な研究成果であり、高い学術的価値があるものと認められた。平成 28 年 1 月 20 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	白石　拓也
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	火花点火式筒内噴射エンジンの混合気形成に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　武居　昌宏 （副査）教　授　小倉　裕直　教　授　森吉　泰生 客員教授　山田　敏生　准教授　窪山　達也

論　文　内　容　の　要　旨

自動車の排気ガスおよび燃費規制が強化される中、筒内噴射式ガソリンエンジンが開発され普及しつつある。筒内噴射エンジンの燃焼制御デバイスの開発には、開発目標値の設定、仕様決定に際して、適用するエンジン形態、燃焼方式、空気流動仕様などを考慮する必要がある。本論文では、これらの設計パラメータがシリンダ内の混合気形成に与える影響を調査し、結果に基づいた新しい燃焼制御デバイスに関する研究成果を記述したものである。最初に、燃料噴射位置、空気流動の組合せで考えられるエンジン構成について基礎検討を行い、エンジン性能向上ポテンシャルの高い燃焼方式として、サイド噴射＋タンブル流動の組合せを選定した。その混合気形成を実現するための燃料噴射弁に要求される噴霧特性について検討を行い、新しいノズル構造の提案、それを用いた新燃焼方式での解析および実機評価結果から、提案した圧力バランス式噴霧を適用することで、アイドル運転条件での成層燃焼実現、およびピストン頂面への燃料付着を減少し、未燃焼の燃料成分であるHCを低減するポテンシャルを示した。さらに，希薄な混合気に対して、確実に着火するための火花放電パターンの検討を行い、高コストとなる高エネルギ点火方式に対し、マルチ点火方式による燃焼変動抑制効果を見出し、量産レベルのコストで実現可能な点火システムの可能性を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自動車の排気ガスおよび燃費規制が強化される中、筒内噴射式ガソリンエンジンが開発され普及しつつある。筒内噴射エンジンの燃焼制御デバイスの開発には、開発目標値の設定、仕様決定に際して、適用するエンジン形態、燃焼方式、空気流動仕様などを考慮する必要がある。本論文では、これらの設計パラメータがシリンダ内の混合気形成に与える影響を調査し、結果に基づいた新しい燃焼制御デバイスに関する研究成果を記述したものである。最初に、燃料噴射位置、空気流動の組合せで考えられるエンジン構成について基礎検討を行い、エンジン性能向上ポテンシャルの高い燃焼方式として、サイド噴射＋タンブル流動の組合せを選定した。その混合気形成を実現するための燃料噴射弁に要求される噴霧特性について検討を行い、新しいノズル構造の提案、それを用いた新燃焼方式での解析および実機評価結果から、提案した圧力バランス式噴霧を適用することで、アイドル運転条件での成層燃焼実現、およびピストン頂面への燃料付着を減少し、未燃焼の燃料成分であるHCを低減するポテンシャルを示した。さらに、希薄な混合気に対して、確実に着火するための火花放電パターンの検討を行い、高コストとなる高エネルギ点火方式に対し，マルチ点火方式による燃焼変動抑制効果を見出し，量産レベルのコストで実現可能な点火システムの可能性を示した。これらの内容は実エンジンの開発に役立つ工学的に価値の高い内容と認められる。

平成 28 年 1 月 26 日、公開論文発表会・本審査会を開催し、提出された論文の内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。その結果，審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。平成 28 年 1 月 28 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナル論文であることを確認した。

氏　　名	直江　学
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	複リンク式高膨張比機関における振動と騒音の研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　武居　昌宏 （副査）教　授　　八代　健一郎　　教　授　　森吉　泰生 客員教授　　森川　弘二　　准教授　　窪山　達也

論　文　内　容　の　要　旨

内燃機関の熱効率向上の手段として、高膨張比サイクルは有効である。これまで圧縮に対し約 1.5 倍の膨張行程長となる複リンク機構を用いた高膨張比機関で、正味熱効率を同出力の従来型機関に対し向上することが実証されてきた。しかし複雑な挙動を示す複リンク機構は機関の振動と騒音が増加するため、本論文では複リンク機構の慣性加振力と機械系騒音に着目し、これらの発生要因と抑制手法について議論している。まず慣性加振力は、最大値の増加と広域な次数成分を有する特徴があり、長い膨張行程におけるピストン最大加速度の増加に起因することを明らかにした。そこでピストン最大加速度を低減させる複リンク機構を新設計し、慣性加振力を低減させた。また熱効率向上と慣性加振力低減の両立が課題となったが、数値計算により両性能を成立させる設計指針を示した。次に騒音については、次の３点に着目した。第一に、無負荷運転条件に発生する打音は、複リンク機構を駆動するギヤの軸トルクに起因したギヤ歯面の衝突音であることを明らかにした。第二に、燃焼に起因する騒音については、複リンク機構が持つ特性により低減が可能であることを示した。第三に、高負荷運転時の軸振動に起因する騒音は、ギヤの噛み合い率に起因することを示し、低減手法を提案した。本研究の結果を踏まえた複リンク式高膨張比機関は、熱効率を向上しつつ、慣性加振力を従来型機関同等以下とすることが可能となった。また慣性加振力の低減により、機械系騒音も低減する。さらに燃焼に起因する騒音に対し優位な特性があり、熱効率、振動、騒音に関する機関性能を従来型機関より向上させることが可能である事を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

内燃機関の熱効率向上の手段として、高膨張比サイクルは有効である。これまで圧縮に対し約 1.5 倍の膨張行程長となる複リンク機構を用いた高膨張比機関で、正味熱効率を同出力の従来型機関に対し向上することが実証されてきた。しかし複リンク機構は機関の振動と騒音が増加するため、本論文では複リンク機構の慣性加振力と機械系騒音に着目し、これらの発生要因と抑制手法について議論している。まず慣性加振力は、最大値の増加と広域な次数成分を有する特徴があり、長い膨張行程におけるピストン最大加速度の増加に起因することを明らかにした。そこでピストン最大加速度を低減させる複リンク機構を新設計し、慣性加振力を低減させた。また熱効率向上と慣性加振力低減の両立が課題となったが、数値計算により両性能を成立させる設計指針を示した。騒音については、次の３点に着目した。第一に、無負荷運転で発生する打音は、複リンク機構を駆動するギヤの軸トルクに起因したギヤ歯面の衝突音であることを明らかにした。第二に、燃焼に起因する騒音は、複リンク機構が持つ特性により低減が可能であることを示した。第三に、高負荷運転時の軸振動による騒音は、ギヤの噛み合い率に起因することを示し、低減手法を提案した。本研究の結果を踏まえた複リンク式高膨張比機関は、熱効率を向上しつつ、慣性加振力を従来型機関同等以下とすることが可能となった。これらの内容は実エンジンの開発に役立つ工学的に価値の高い内容と認められる。

平成 28 年 1 月 26 日、公開論文発表会・本審査会を開催し、提出された論文の内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。その結果、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。平成 28 年 1 月 26 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナル論文であることを確認した。

氏　　名	白木　直樹
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	鉄道車両における回生ブレーキを有効活用する車両駆動システムの設計法に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　劉　康志 （副査）教　授　中込　秀樹　　教　授　佐藤　之彦 教　授　小圷　成一　　教　授　近藤　圭一郎

論　文　内　容　の　要　旨

電気鉄道車両の省エネルギー化には、回生電力量の増大が有効である。そのためには電気鉄道車両内のパワーフロー制御法や合理的な機器設計法の確立が必要である。本研究では、電気鉄道システムを、架線、発電装置等のエネルギー供給源、回生電力を吸収・再利用する蓄電装置、および車両駆動を行うインバータ・電動機系の３つの構成要素に分け、インバータ・電動機系の回生電力増大法、エネルギー供給源と蓄電装置間の電力制御法と各要素の容量決定法を明らかにしている。具体的には、架線電圧によるインバータ出力電圧制約の下、誘導電動機の電流増大により出力密度を最大化する電動機定数の設計法を明らかとした。次に、蓄電池駆動式電車を対象に、直流チョッパ出力に比した非電化区間走行可能距離を最長にする回生ブレーキ力特性の決定法を提案した。また、エンジンとリチウムイオン電池のハイブリッド電源車両を対象に、負荷条件と蓄電装置の容量と出力の比に応じた、エンジン出力と電池容量の統合的な設計手法を提案した。加えて、燃料電池と電気二重層コンデンサのハイブリッド電源車両を対象に、燃料電池の出力変化率に制限がある場合の燃料電池出力と蓄電装置容量の合理的な設計法を確立した。

以上の成果により、本論文は電気鉄道システムにおけるエネルギー消費削減に大きく寄与するものであり、電気エネルギー利用の分野において、工学的に意義のある研究である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

電気鉄道車両の省エネルギー化には、回生電力量の増大が有効である。そのためには電気鉄道車両内のパワーフロー制御法や合理的な機器設計法の確立が必要である。本研究では、電気鉄道システムを、架線、発電装置等のエネルギー供給源、回生電力を吸収・再利用する蓄電装置、および車両駆動を行うインバータ・電動機系の３つの構成要素に分け、インバータ・電動機系の回生電力増大法、エネルギー供給源と蓄電装置間の電力制御法と各要素の容量決定法を明らかにしている。具体的には、架線電圧によるインバータ出力電圧制約の下、誘導電動機の電流増大により出力密度を最大化する電動機定数の設計法を明らかとした。次に、蓄電池駆動式電車を対象に、直流チョッパ出力に比した非電化区間走行可能距離を最長にする回生ブレーキ力特性の決定法を提案した。また、エンジンとリチウムイオン電池のハイブリッド電源車両を対象に、負荷条件と蓄電装置の容量と出力の比に応じた、エンジン出力と電池容量の統合的な設計手法を提案した。加えて、燃料電池と電気二重層コンデンサのハイブリッド電源車両を対象に、燃料電池の出力変化率に制限がある場合の燃料電池出力と蓄電装置容量の合理的な設計法を確立した。

平成 28 年 1 月 27 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われた。その結果、本論文は電気鉄道システムにおけるエネルギー消費削減の具体的方法を明らかにしており、工学上の意義のある研究であることを確認した。あわせて、平成 28 年 1 月 22 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	川内　治
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	$LiTa0_3$基板を用いた疑似弾性表面波デバイスの高性能に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　八代　健一郎
	（副査）教　授　工藤　一浩　　教　授　鷹野　敏明
	教　授　橋本　研也

論　文　内　容　の　要　旨

弾性表面波(SAW)デバイスは、実用化が進むにつれてさらなる特性改善が要求され、低損失化、高性能化が大きな課題とされてきた。本研究では、特性劣化を引き起こす過剰損失やスプリアスの発生原因を解析し、改善手法を提案している。

まず、ラダー型 SAW フィルタに用いる $LiTaO_3$ 基板について、伝搬損失の基板カット角依存性を検討した。即ち、1 ポート共振子の特性を評価して最適電極膜厚、最適電極線幅、および最適カット角をシミュレーションにより探索した。その結果を実験的に検証し、ラダー型フィルタを実現する際の最適カット角は、従来の 36°ではなく、より高角度の 42°付近であることを明らかにした。

次に、二重モード SAW(DMS)フィルタの挿入損失に関して、損失原因を解析し、不連続性に起因する散乱の寄与が大きいことを示すと共に、損失低減を可能とする新しい設計法、ピッチモジュレーションを提案した。その結果を実験的に効果を確認し、有効性を示した。

さらに、温度特性改善のために $LiTaO_3$ とサファイアを直接接合した基板を用いた場合に通過帯域内に発生するスプリアスについて検討した。波動の伝搬姿態を解析し、カット角を最適化することでスプリアス抑制できることを示し、その有効性を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

弾性表面波(SAW)デバイスは、実用化が進むにつれてさらなる特性改善が要求され、低損失化、高性能化が大きな課題とされてきた。本研究では、特性劣化を引き起こす過剰損失やスプリアスの発生原因を解析し、改善手法を提案している。

まず、ラダー型 SAW フィルタに用いる $LiTaO_3$ 基板について、伝搬損失の基板カット角依存性を検討した。即ち、1 ポート共振子の特性を評価して最適電極膜厚、最適電極線幅、および最適カット角をシミュレーションにより探索した。その結果を実験的に検証し、ラダー型フィルタを実現する際の最適カット角は、従来の 36° ではなく、より高角度の 42° 付近であることを明らかにした。

次に、二重モード SAW(DMS)フィルタの挿入損失に関して、損失原因を解析し、不連続性に起因する散乱の寄与が大きいことを示すと共に、損失低減を可能とする新しい設計法、ピッチモジュレーションを提案した。その結果を実験的に効果を確認し、有効性を示した。

さらに、温度特性改善のために $LiTaO_3$ とサファイアを直接接合した基板を用いた場合に通過帯域内に発生するスプリアスについて検討した。波動の伝搬姿態を解析し、カット角を最適化することでスプリアス抑制できることを示し、その有効性を示した。

1 月 16 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。また、1 月 19 日に公開論文発表会並びに本審査委員会を開催し、提出された論文内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。その結果、以上の内容は工学的価値を十分に有するものであり、審査委員会は全会一致で、本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判定した。

氏　　名	中川　亮
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２３９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	弾性表面波デバイスにおける不要応答に関する研究 –漏洩モードと非線形信号の解析と抑圧–
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　八代　健一郎 （副査）教　授　工藤　一浩　　教　授　鷹野　敏明 教　授　橋本　研也

論　文　内　容　の　要　旨

近年の移動体通信用弾性表面波デュプレクサでは、横モードおよび非線形信号の振る舞いの理解とその抑圧が重要な課題となっている。そこで本研究では、横モードの中でもこれまであまり議論されていなかった漏洩モードの励振・伝搬特性の解析手法確立、また、2 次および 3 次非線形信号の発生メカニズム解明とその低減手法の確立を目的としている。

漏洩モードの解析手法としては、従来の導波モードの解析に用いられるスカラポテンシャル理論に対して、波源による励振および受信の影響を導入し、入出力間の伝達関数を導出する方法を考案した。考案した手法による計算結果と実測結果を比較したところ、漏洩モードによる応答は位置、大きさ共に良く一致した。これにより提案した手法の妥当性を確認した。

2 次非線形信号については、非線形性が 42° Y-X $LiTaO_3$ 基板の非対称性に起因して生じることを明らかにした。また、その考察結果をもとに非対称性を実効的に打ち消す構造を考案し、2 次非線形信号の抑圧効果を確認した。

3 次非線形信号については、電極内の Al 層における音響歪みが発生要因の 1 つであることを明らかにした。また、シミュレーション手法を提案し、それを基に各メカニズムの 3 次非線形信号への影響について考察した。その結果、デバイスの駆動条件により各メカニズムの寄与が大きく変化することを示した。この取り組みにより、様々な駆動条件化で支配的な発生メカニズムを同定することが可能となった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年の移動体通信用弾性表面波デュプレクサでは、横モードおよび非線形信号の振る舞いの理解とその抑圧が重要な課題となっている。そこで本研究では、横モードの中でもこれまであまり議論されていなかった漏洩モードの励振・伝搬特性の解析手法確立、また､2 次および 3 次非線形信号の発生メカニズム解明とその低減手法の確立を目的としている。

漏洩モードの解析手法としては、従来の導波モードの解析に用いられるスカラポテンシャル理論に対して、波源による励振および受信の影響を導入し、入出力間の伝達関数を導出する方法を考案した。考案した手法による計算結果と実測結果を比較したところ、漏洩モードによる応答は位置、大きさ共に良く一致した。これにより提案した手法の妥当性を確認した。

2 次非線形信号については、非線形性が 42° Y-X $LiTaO_3$ 基板の非対称性に起因して生じることを明らかにした。また、その考察結果をもとに非対称性を実効的に打ち消す構造を考案し、2 次非線形信号の抑圧効果を確認した。

3 次非線形信号については、電極内の Al 層における音響歪みが発生要因の 1 つであることを明らかにした。また、シミュレーション手法を提案し、それを基に各メカニズムの 3 次非線形信号への影響について考察した。その結果、デバイスの駆動条件により各メカニズムの寄与が大きく変化し、各々の条件下で支配的な発生メカニズムの同定が可能となった。

1 月 14 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。また、1 月 19 日に公開論文発表会並びに本審査委員会を開催し、提出された論文内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。その結果、以上の内容は工学的価値を十分に有するものであり、審査委員会は全会一致で、本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判定した。

氏　　名	遠藤　雄大
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２４０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	High accuracy evaluation of heating characteristics of microwave therapeutic devices (マイクロ波治療機器の高精度加熱特性評価))
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　山本　悦治 （副査）教　授　五十嵐　辰夫　　教　授　伊藤　公一 准教授　高橋　応明　　准教授　齊藤　一幸

論　文　内　容　の　要　旨

本論文では、マイクロ波加熱による治療の術前評価や、その治療機器の性能評価に有用な、生体組織温度を高精度に解析可能な数値シミュレータが提案されている。さらに、新たに鉗子型のマイクロ波外科処置用デバイスを提案し、その有効性評価についても述べられている。

本論文で提案されている数値シミュレータでは、生体組織加熱時の含水率低下に伴う物性変化を忠実に模擬するため、生体組織の電気・熱定数を時間進展とともに逐一変化させている。この際に使用される生体組織の各種特性は、摘出臓器を対象とした測定結果に基づいて関数化されている。提案シミュレータにより肝臓がんのマイクロ波凝固療法時の生体組織温度を解析した結果、物性変化を考慮しない場合よりも正確な温度解析が可能であることが確認された。一方、提案する鉗子型デバイスは、血管の封止や切断など従来のマイクロ波治療機器では対処できない外科処置にも有効であり、安全性に優れたマイクロ波治療の幅を広げる可能性を有する。これらの研究成果は、各種マイクロ波治療の術前シミュレーションや治療デバイスの特性評価技術の向上、マイクロ波エネルギーの外科的処置への応用を促し、マイクロ波医療の普及に貢献すると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、マイクロ波加熱による治療の術前評価や、その治療機器の性能評価に有用な、生体組織温度を高精度に解析可能な数値シミュレータが提案されている。さらに、新たに鉗子型のマイクロ波外科処置用デバイスを提案し、その有効性評価についても述べられている。

本論文で提案されている数値シミュレータでは、生体組織加熱時の含水率低下に伴う物性変化を忠実に模擬するため、生体組織の電気・熱定数を時間進展とともに逐一変化させている。この際に使用される生体組織の各種特性は、摘出臓器を対象とした測定結果に基づいて関数化されている。提案シミュレータにより肝臓がんのマイクロ波凝固療法時の生体組織温度を解析した結果、物性変化を考慮しない場合よりも正確な温度解析が可能であることが確認された。一方、提案する鉗子型デバイスは、血管の封止や切断など従来のマイクロ波治療機器では対処できない外科処置にも有効であり、安全性に優れたマイクロ波治療の幅を広げる可能性を有する。これらの研究成果は、各種マイクロ波治療の術前シミュレーションや治療デバイスの特性評価技術の向上、マイクロ波エネルギーの外科的処置への応用を促し、マイクロ波を利用した医療の普及に貢献すると考えられる。

平成 27 年 12 月 15 日に剽窃チェックソフトウェアを使用し、提出された論文がオリジナルであることを確認した。

平成 28 年 1 月 22 日に公開論文発表会および本審査委員会を開催し、提出された論文内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。本論文において提案された数値シミュレータおよび治療デバイスはともに有用であり、本審査委員会は全員一致で本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	立野　章博
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２４１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Evaluation of RF Exposure for Pregnant Woman from Wireless Radio Terminal （携帯無線端末による妊娠女性での電波ばく露量評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　山本　悦治 （副査）教　授　五十嵐　辰夫　　教　授　伊藤　公一 准教授　高橋　応明　　准教授　齊藤　一幸

論　文　内　容　の　要　旨

近年、携帯無線端末から照射された電波による人体への健康影響についての関心が高まっており、特に妊娠中における胎児に対する影響への不安や疑問は大きい。また、妊娠女性が携帯無線端末を腹部近傍で長時間使用する懸念がある。しかし、妊娠女性や胎児に対する明確な電波防護指針はこれまで定められていない。WHO（世界保健機関）でも、電波の胎児に対する安全性を問題としている。そこで、本論文では妊娠女性が携帯無線端末を使用した際の母体および胎児での電波ばく露量を数値解析により高精度に評価した。

携帯無線端末に使用される周波数帯での生体作用は、電磁波エネルギーの吸収によって生じる熱的作用が支配的であり、その評価指標として SAR（Specific Absorption Rate）が使用されている。本論文では、電波ばく露量としてまず SAR を算出し、さらに SAR を基に胎児内温度上昇を求め、健康影響を与えうる温度上昇閾値と比較している。最初に、妊娠女性腹部近傍に置かれた基本的な波源による母体および胎児での電波ばく露量を評価した。次に、実際の状況を考慮するため、現実的な携帯無線端末の数値モデル化を行った。続いて、タブレット端末を腹部近傍に置いた場合の母体および胎児における電波ばく露量を詳細に評価した。最後に、これらの結果を基に、胎児に対する新しい電波防護指針の案を提案した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、携帯無線端末から照射された電波による人体への健康影響についての関心が高まっており、特に妊娠中における胎児に対する影響への不安や疑問は大きい。また、妊娠女性が携帯無線端末を腹部近傍で長時間使用する懸念がある。しかし、妊娠女性や胎児に対する明確な電波防護指針はこれまで定められていない。WHO（世界保健機関）でも、電波の胎児に対する安全性を問題としている。そこで、本論文では妊娠女性が携帯無線端末を使用した際の母体・胎児での電波ばく露量を数値解析により高精度に評価した。

携帯無線端末に使用される周波数帯での生体作用は、電磁波エネルギーの吸収によって生じる熱的作用が支配的であり、その評価指標としてSAR（Specific Absorption Rate）が使用されている。本論文では、SARを基に胎児内温度上昇を求め、健康影響を与えうる温度上昇閾値と比較している。最初に、妊娠女性腹部近傍に置かれた基本的な波源による母体および胎児での電波ばく露量を評価した。次に、実際の状況を考慮するため、現実的な携帯無線端末の数値モデル化を行った。続いて、タブレット端末を腹部近傍に置いた場合の母体および胎児における電波ばく露量を詳細に評価した。

平成28年1月20日に剽窃チェックソフトを使用し、提出された論文がオリジナルであることを確認した。

平成28年1月22日に公開論文発表会および本審査委員会を開催し、提出された論文内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。本論文で検討した電波ばく露量評価は重要な知見を与え、さらに、胎児に対する新しい電波防護指針策定の参考になると考えられ、本審査委員会は全員一致で本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	文　春明
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工２４２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	解膠と透析によるチタン酸化物ゾルの低温合成と薄膜特性の制御
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　岩館　泰彦 （副査）教　授　幸本　重男　　教　授　町田　基 准教授　小島　隆　　准教授　上川　直文

論　文　内　容　の　要　旨

酸化チタンは紫外線遮断材料や光触媒など、その光学的特性やエネルギー変換特性に注目が集まっている。これらの機能を有効に用いるためには、酸化チタン粒子の粒径や形態の制御とともに薄膜の形成など粒子の集合状態の制御も重要になる。本研究では、塩化チタン(III)溶液への塩基と過酸化水素の添加による解膠と透析という基本的なコロイド化学的プロセスを用いる室温での非常に簡便な反応により、高い分散安定性を有する層状チタン酸ナノ粒子分散ゾルの調製法を確立した。このゾルは、板状粒子が水中に分散しており、基板への塗布乾燥と焼成により板状粒子の自発的な集積により(101)配向を有するアナターゼ型酸化チタン薄膜が得られた。また、この層状チタン酸ゾルを 95℃で加熱静置処理してスピンドル状のアナターゼ型酸化チタンゾルを得ることができた。

板状とスピンドル状の粒子からなるゾルを混合し酸化チタン薄膜を作製したところ、スピンドル状アナターゼ粒子の混合体積分率が 10%以上では、異なる形態を有するチタン酸化物ナノ粒子間の粒子間細孔容量の増加により、薄膜の反射及び干渉特性を制御できた。また、混合体積分率が 10%以下では、スピンドル状アナターゼ粒子が種粒子として作用し(200)配向を有するアナターゼ薄膜を得ることができた。以上のように、本論文では異なる形態を有するチタン酸化物ナノ粒子の均一な混合ゾルを用いることで、酸化チタン薄膜の光学的特性と配向を高度に制御できることを明らかにした。さらに、得られた薄膜の表面への色素吸着の迅速な評価法を開発し、本論文での配向制御された酸化チタン薄膜の表面状態と光触媒活性についても明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、代表的なコロイド化学的溶液反応プロセスである解膠と透析を無機酸化物ナノ粒子の合成に適用し、粒子の大きさ、形態および分散性を低温常圧反応条件下で制御する方法を開発し、得られたナノ粒子分散溶液の機能性薄膜作製への応用を検討したものである。

本研究では、塩化チタン(III)水溶液に塩基を加え、過酸化水素水で解膠し、透析により分散の安定化を阻害するイオン類を除去することで、板状の層状チタン酸ナノ粒子の安定なゾルを室温で得ることに成功している。また、このゾルを 95℃で静置すると、スピンドル状のアナターゼ型酸化チタンナノ粒子のゾルが得られることを見出している。さらに、これらのゾルで薄膜を作製する場合、板状ナノ粒子からは(101)配向を、スピンドル状ナノ粒子からは(200)配向を有するアナターゼ薄膜が得られ、ナノ粒子の形態が薄膜中の結晶子の配向や光触媒活性などの物性に強く影響を与えることを明らかにしている。また、異なる形態のナノ粒子混合物から構成される薄膜は、粒子間細孔容量が混合物の組成で制御でき、粒子間細孔容量が大きいほど干渉が無く、高い透明性を有する薄膜が得られることを見出している。以上本論文は、形態制御されたナノ粒子の安定なゾルが、酸化チタン薄膜の機能制御に有効であることを明らかにしている。

平成 28 年 1 月 20 日に剽窃チェックソフト(iThenticate)を用いて、本論文がオリジナルであることを確認した。また、平成 28 年 1 月 21 日に公開論文発表会を開催し論文発表と質疑が行われた。公開論文発表会の後、同日本審査委員会を開催した。その結果、審査委員会全員一致で本論文は学術的および工学的に価値あるものと判断した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	Helena Lina Susilawati
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第学６０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Exploring mitigation option of greenhouse gas (GHG) emissions under water managements and soil ameliorations from mineral soil and peat soil in Indonesia (インドネシアにおける無機質土壌と泥炭土壌からの温室効果ガス放出削減に向けた水位管理と資材添加の検討)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　松岡　延浩 （副査）教　授　犬伏　和之　　教　授　坂本　一憲 教　授　唐　常源

論　文　内　容　の　要　旨

Agriculture encompasses many management practices to achieve sustainable production and to reduce environmental burdens. Greenhouse gas (GHG) emissions is one of the important issues for agriculture's sustainability. One of significant GHG mitigation potential is provided by water management not only in mineral soil but also in peat soil because mostly GHG emission in agriculture related with water condition in the soil. Three studies related with water managements and soil ameliorations were conducted under laboratory incubation, greenhouse and rice field. The studies were established to explore GHG mitigation option in mineral and peat soil. The first study, five different soil types were used to compare the GHG production on different water managements. We found that GHG emissions correlated with chemical properties of the soil. The second study, three static water depths (15, 35 and 55 cm depth from soil surface) and three ameliorants (without ameliorant/control, biochar+compost and steel slag+compost) were arranged in twenty seven soil samples which taken from Jabiren, Central Kalimantan, Indonesia. Carbon dioxide (CO2) emissions were lower when water depth was near the soil surface. Conversely, lowering water depth resulted slightly decrease on methane (CH4) emissions. But, the highest nitrous oxide (N2O) emissions are found at intermediate water depths. Biochar+compost and steel slag+compost increased CO2 and N2O emission from peat soil columns. The third study was arranged with a randomized block design which were continuous flooding (CF), safe AWD (AWD) and specific site of AWD (S-AWD) and replicate 3 times. Compare to CF, AWD and S-AWD decreased GHG emissions approximately 33 and 27%, respectively. Water regimes affected the GHG emission from paddy rice field without yield decline. Long-term experiments should be developed for monitoring any changes in effects of water managements and soil ameliorations in soil-crop systems.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のようにインドネシアにおける無機質土壌と泥炭土壌からの温室効果ガス放出削減に向けた水位管理と資材添加について検討したものである。本論文は平成28年1月6日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。平成28年1月19日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。すなわち地球規模で問題となっている温室効果ガスのインドネシア水田および泥炭地からの放出制御を目指し、培養試験、温室カラム試験、圃場試験を組み合わせ、放出に影響する因子の明確化と効果的なガス削減策を提案した。しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において、各章の相互関係が不明確であると指摘された。この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（学術）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、十分な英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文がSoil Science and Plant Nutrition誌に2報公表されていることを確認した。

氏　　名	髙野　健人
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第学６１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	首都圏近郊整備地帯の市街地縁辺部における土地利用管理施策の運用実態に関する研究
論 文 審 査 委 員	
	（主査）教　授　池邊　このみ
	（副査）准教授　秋田　典子　　教　授　木下　勇
	准教授　柳井　重人　　准教授　岩崎　寛

論　文　内　容　の　要　旨

本論文では、市街地縁辺部における土地利用マネジメントをテーマとして、特に首都圏近郊整備地帯の市街化調整区域における自治体独自の開発コントロールの実態と、コミュニティによる土地利用の管理の可能性について分析したものである。市街地縁辺部は都市縮退による既存集落の荒廃と同時に、安い地価や規制緩和を要因とするスプロールが進行しており、適切な土地利用マネジメントによる環境保全が急務である。本研究の新規性としては、広域自治体と基礎自治体の土地利用規制の関係性に着目し、制度運用上の課題を明らかにしたこと、研究蓄積の少ない市街化調整区域内の市民農園を対象に、近隣自治会で構成される農園利用者が管理運営を担うコミュニティ型市民農園を通じた土地利用管理方策の在り方について検討している点である。本論文の成果は、土地利用管理が困難とされてきた市街地縁辺部において、人と自然が共生する空間を創出するために必要な知見を与えるものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のように首都圏近郊整備地帯の市街地縁辺部における土地利用管理施策の運用実態について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 7 日に提出され、その後上記 5 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 21 日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本論文は、従来の行政が主体となる規制-誘導の１軸での土地利用コントロールに対し、市民が主体となる管理の観点を加えて２軸で土地利用の総合的な管理施策の実態を把握し、市街地縁辺部における協働による土地利用マネジメントの形を明らかにするものであり、新規性、独自性が高く、博士論文として十分評価できる内容であると判断された。

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において、研究の内容を正確に反映した題名設定、行政による規制誘導と周辺住民による土地利用管理活動の繋がり、市街地縁辺部の土地利用の制度上の位置づけ及び空間像について若干の問題が指摘された。この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（学術）の学位に値する専門分野における学識・研究能力を有すること、および外国語については国際学会における投稿と口頭発表が行われており、十分な英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が日本造園学会に 1 報、日本都市計画学会に 1 報公表されており、日本造園学会で 1 報が採用決定されていることを確認した。

氏　　名	王　珊珊
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農７９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of oxylipin on pathogen infection, physiological active substances and aroma volatile synthesis in grapes （ブドウの病原菌感染、生理活性物質および香気成分合成に及ぼすオキシリピンの影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　小原　均 （副査）教　授　近藤　悟　　教　授　三吉　一光 教　授　宍戸　雅宏

論　文　内　容　の　要　旨

The effects of oxylipins including jasmonic acid (JA) and α-ketol linolenic acid (KODA) on lesion diameter, endogenous abscisic acid (ABA), phaseic acid (PA), JA, aroma volatiles, antioxidant activity, and relevant genes were investigated in grapes infected by the pathogen Glomerella cingulata. Lesion diameters caused to the pathogen was decreased by PDJ and KODA application. Endogenous ABA and JA concentrations increased in inoculated ‘Kyoho’ grape berries (Vitis labrusca × V. Vinifera). PDJ application before inoculation increased ABA and PA concentrations, perhaps through the activation of VvNCED1 and VvCYP707A1 genes. KODA application before inoculation increased endogenous ABA, PA and JA through the activation of VvNCED1, VvCYP707A1 and VvAOS genes, respectively. In addition, terpenes, methyl salicylate (Me-SA) and C6-aldehydes such as (E)-2-hexenal and cis-3-hexenal associated with fungal resistance also increased in KODA-treated berries during storage. The results suggest that the synergistic effect of JA, ABA, and some aromatic volatiles may play a role in the defence mechanism against pathogen infection in grape berries.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のようにブドウの病原菌感染、生理活性物質および香気成分合成に及ぼすオキシリピンの影響について検討したものである。本論文は平成 28 年 1 月 6 日に提出され、その後上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 28 日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。代表的なオキシリピンとしてジャスモン酸およびケトールリノレン酸 (KODA)を取り上げ、これらの処理が植物の免疫活性増大に関連するアブシシン酸などストレスホルモン、および C6 アルデヒドに代表されるシグナル伝達作用に関与する香気成分に及ぼす作用性を検討し、オキシリピンと環境ストレスとの関連性を解明した。

発表会の質疑応答を経た審査会において、質問に対しての適格な応答および研究全般における高い能力が認められた。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、十分な英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が Scientia Horticulturae 192:166-172, 2015 に公表および Journal of Plant Physiology に 2016 年 1 月 28 日付けで受理されていることを確認した。

氏　　名	Rodyoung Abhichartbut
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農８０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of light emitting diode (LED) irradiation at night on abscisic acid metabolism and anthocyanin synthesis in grapes (夜間における LED 照射とブドウのアブシシン酸代謝およびアントシアニン合成)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　小原　均 （副査）教　授　近藤　悟　　教　授　後藤　英司 教　授　江頭　祐嘉合

論　文　内　容　の　要　旨

The effects of red- and blue-light irradiation at night on abscisic acid (ABA) synthesis and anthocyanin and sugar concentrations were examined in grape vines, which were grown in three different seasons. The ABA concentrations in light emitting diode (LED) treatment were higher than those in the untreated control. In grapes cultivated with early heating, the ABA concentrations were highest in blue-light-emitting diode (LED)-treated skin; however, those in grapes cultivated in the ordinary growing season were highest in red-LED-treated skin. In delayed-start cultured grapes, the ABA concentrations increased in skin treated with blue and red LED. The expressions of 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase (VvNCED1) and ABA 8′-hydroxylase (VvCYP707A1) were high in each treatment at veraison regardless of the growing season. In three seasons, anthocyanin concentrations were highest under the blue-LED treatment, followed by the red-LED treatment. The expressions of VlMYBA1-2, VlMYBA2, and VvUFGT coincided with anthocyanin concentrations. Sugar concentrations were increased by the blue-or red-LED treatment dependent on the growing season. The results suggest that blue- or red-LED irradiation at night may influence the ABA and anthocyanin metabolism including VvNCED1, VlMYBA1-2, and VlMYBA2 and sugar synthesis in grape berries, although the degree of the effects differs with the growing season.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のように夜間における LED 照射とブドウのアブシシン酸代謝およびアントシアニン合成について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 6 日に提出され、その後上 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 14 日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

植物工場にて赤色あるいは青色 LED をブドウ樹に照射し、早期栽培、普通栽培および抑制栽培の３つの異なる栽培体系下において、植物ホルモンであるアブシシン酸(ABA)代謝、アントシアニンおよび糖代謝並びに関連遺伝子発現に及ぼす影響を検討し、異なる時期における LED 照射がブドウ果実生理に及ぼす影響を明らかにした。すなわち、太陽光利用型植物工場で、季節で異なる光質の相違と LED 照射がブドウ果実の ABA、アントシアニンおよび糖代謝に及ぼす影響をはじめて明確化した。

発表会の質疑応答を経た審査会において栽培条件に関して一部加筆が要求されたが、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、その英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が Journal of Plant Physiology (2014), Plant Growth Regulation(2015), Acta Horticulturae (2016)に公表または受理されていることを確認した。

氏　　名	安藤　匡哉
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農８１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	ダンギク国内自生集団における表現型とハプロタイプに関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　三吉　一光
	（副査）准教授　渡辺　均　　教　授　木庭　卓人
	教　授　小林　達明

論　文　内　容　の　要　旨

ダンギク｛Caryopteris incana (Thunb.)Miq. ｝は、シソ科カリガネソウ属の多年草であり、西九州に局在的に分布している。西九州の 368 地点における自生地調査により、長崎県対馬で 72 集団、長崎本土で 16 集団、五島列島で 16 集団、および鹿児島県甑島列島で 5 集団の計 109 集団を確認した。また、自生地での形態調査により、各地域で草姿に違いがみられた。同一栽培条件下における生育調査により、各自生集団の表現型を比較した。その結果、対馬集団では開花が早く、花色が濃い傾向がみられた。長崎本土および五島列島集団では、花色の淡い傾向がみられた。また、甑島列島集団では花器が大きく開花が遅い傾向が示され、国内自生集団における多様な表現型を確認した。花色では青紫色の濃淡における地域間差に加え、桃色や白色を示す個体変異を確認した。遺伝子解析により、対馬で 6 タイプ、長崎本土で 6 タイプ、五島列島で 9 タイプ、および甑島列島で 3 タイプの計 22 のハプロタイプを確認した。対馬および長崎本土と、五島列島および甑島列島の間で複数の配列変異が示された。また、長崎本土の一部の集団と甑島列島において共通のハプロタイプを確認した。本研究により、ダンギクの国内における近年の自生状況が明らかになった。また、ダンギクは多様な表現型およびハプロタイプを有していることが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はダンギク国内自生集団における多様性について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 7 日に提出され、その後上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 28 日 10 時から公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は、西九州におけるダンギクの自生地調査を行ない、109 の自生集団を確認し、国内自生集団の新たな分布地図を作成した。一方で、先行研究により報告された 12 地点で自生を確認することができず、自生地の消滅が進んでいることを明らかにした。また、表現型、ハプロタイプを指標として、西九州において異なる表現型を示す 5 グループと、22 のハプロタイプの存在を明らかにした。本研究により明らかにされたダンギク自生集団の多様な表現型とハプロタイプは、今後の育種素材としての利用や自生地保全のための有益な情報になると考えられた。以上のことから、本論文は学術論文として評価できる。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、その能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が American Journal of Plant Sciences に 1 報が公表され、1 報が受理されていることを確認した。

氏　　名	鈴木　安和
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農８２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	土壌および農業用水中の放射性セシウムが農作物に与える影響
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　坂本　一憲
	（副査）教　授　犬伏　和之　　教　授　松岡　延浩
	教　授　唐　常源

論　文　内　容　の　要　旨

2011 年、福島県の山林からの流れる灌漑水を使用して栽培した一部の玄米の放射性セシウム濃度が 500Bq/kg を超えた。そこで、灌漑水に含まれる放射性セシウム（以下、137Cs）の玄米への移行が疑われた。本研究では、高濃度の 137Cs を含むが生産される要因として、灌漑水に含まれる 137Cs が主要因となりうるのか影響評価を行った。試験は、137Cs を含む水を灌水してポットで育てた玄米の 137Cs 濃度を測定することにより、灌漑水から玄米への 137Cs の移行について調査をおこなった。灌漑水中の形態別 137Cs の玄米への移行は、溶存態 137Cs が最も水稲に吸収されやすかった。次に、溶存態 137Cs を含む水で育てた玄米の 137Cs 濃度を測定したところ、放射性セシウム濃度が福島県の農業用水とほぼ同等の約 0.1Bq/L の灌漑水からの移行は、玄米における放射性 Cs の暫定規制値では無視できる程度であった。しかし、灌漑水中の 137Cs 濃度の増加により玄米中の 137Cs 濃度が増加した。また、出穂期前に溶存態 137Cs 水を与えると、他の時期に比べて玄米への 137Cs 移行が高まった。また、土壌からの移行と同様に、土壌中の交換性カリ含量の増加により灌漑水からの移行も低減できた。以上より、福島県内で現在作付けされている地域では、土壌中の交換性カリ含量を高く保つ対策をすることで、灌漑水中の 137Cs の影響は低く抑えられ、高濃度玄米の主要因となる可能性は低いと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のように福島県における土壌および灌漑用水中の放射性セシウムの挙動と作物への移行制御について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 7 日に提出され、その後上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 19 日に、本審査会と公開発表会を開催し、論文発表と質疑応答を行い、以下の審査結果を得た。

本研究は、以下の点が学術論文として評価できる。すなわち福島県の水田土壌および畑土壌中の水稲およびヒマワリなど花弁作物への灌漑用水からの放射性セシウムの影響を培養およびポット試験で明らかにし、用水中とくに溶存態放射性セシウムが重要であることを明らかにし、また土壌中のカリウムおよび水稲生育ステージが放射性セシウムの作物への移行に及ぼす影響を解明し、さらにゼオライトの影響を総合的に評価した。しかし、章の構成順序や総合考察に若干の問題があると指摘された。上記課題は、期限内に修正可能であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、十分な英語の能力を持つことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が Soil Science and Plant Nutrition 誌に 1 報公表され Geoderma 誌にもう 1 報受理され、さらに Kyoto Univ Press 刊行学術図書と福島県農業研究センター研究報告に 1 報づつ掲載されていることを確認した。

氏　　名	董　典寿
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農８３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	土壌環境における亜ヒ酸の挙動に及ぼす細菌群集の影響
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　安藤　昭一
	（副査）准教授　天知　誠吾　　准教授　渡辺　正巳
	教　授　宍戸　雅宏
	（審査協力者）国立環境研究所　主任研究員　山村茂樹

論　文　内　容　の　要　旨

近年、土壌のヒ素汚染が深刻化するに伴い、ヒ素の循環・挙動に大きく関わっている微生物の活動が注目されている。様々な濃度のヒ素を含む土壌におけるヒ酸(As(V))の亜ヒ酸(As(III))への還元には土壌微生物が関与する。しかしながら、亜ヒ酸酸化に及ぼす土壌細菌群集の影響はよく分かっていない。そこで本研究では、国内の水田土壌を種々の濃度の亜ヒ酸と共に培養し、亜ヒ酸の挙動と微生物群集構造の変化を調べた。

まず土壌試料を還元条件で培養し、内因性のヒ素を亜ヒ酸として液相に溶出させた。その後、土壌試料を振盪条件での培養にシフトしたところ、溶出した 3-4 μM の亜ヒ酸は固相に吸着した。固相で物理化学的酸化が終了した後に、生物的酸化が優占し全体の 30%以上を占めることが明らかになった。それに対し、土壌試料に亜ヒ酸を終濃度が 50、 500、 5,000 μM となるように添加し、酸化条件で培養したところ、微生物の寄与が濃度依存的に高くなり、5,000 μM の亜ヒ酸存在下ですべてが微生物により酸化された。さらに、亜ヒ酸酸化酵素遺伝子(aioA)を解析した結果、亜ヒ酸濃度の増加に伴い aioA の多様性が低下し、5,000 μM の亜ヒ酸存在下では Alphaproteobacteria 門細菌に近縁な配列が優占していた。以上の結果から、土壌微生物はヒ素の濃度に関わらず、亜ヒ酸酸化に重要な貢献をしていることが分かった。一方、ヒ素濃度が細菌群集に影響を及ぼすこと、及び高濃度の亜ヒ酸存在下では亜ヒ酸耐性菌が優占していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のように、土壌中のヒ素の酸化に及ぼす土壌微生物群集について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 7 日に提出され、その後上記 5 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 22 日に公開論文発表会を開催し、論文の発表と質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は、以下の点が学術論文として評価できる。①環境レベルの亜ヒ酸の酸化に鉱物のみ成らず微生物（亜ヒ酸酸化細菌）が無視できない貢献をしていることを明らかにした点。②高レベルの亜ヒ酸への曝露が土壌微生物や亜ヒ酸酸化細菌群集の多様性に負の影響をもたらすことを明らかにした点。③高レベルの亜ヒ酸存在下で特定の亜ヒ酸酸化細菌が優占し、速やかに亜ヒ酸をヒ酸へ酸化することを明らかにした点。

発表会の質疑応答を経た審査会において、質問に対しての適確な応答および研究全般における高い能力が認められた。以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、英語の能力を持つことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が Soil Science and Plant Nutrition 誌、および Microbes and Environments 誌に公表または受理されていることを確認した。

氏　　名	朴　晶秋
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農８４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	流域におけるリンの形態とその移動特徴に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　本條　毅
	（副査）教　授　唐　常源　　教　授　犬伏　和之
	准教授　高橋　輝昌

論　文　内　容　の　要　旨

近年、各国の地下水中から高濃度リンが検出される一方、リンの地層における移動プロセスはまだ不明である。また，ダムや水門など水利施設によって、河床堆積物中のリンに与える影響に関する研究も少なかった。そこで,「流域の水流動系」の観点から，千葉県下総台地谷頭部の谷津湿地流域およびダムや水門が多く建設され，河川-湖系を有する淮河流域を選定し，リンの形態を調べ、その空間分布と移動プロセスを明らかにすることを目的とした。

湿地流域において，施肥影響地の地層における全リン（TPs）含有量（42～1723 mg/kg）は未耕地の TPs 含有量（30～452 mg/kg）より多く検出された結果より、施肥由来のリンは水と共に涵養域から中間域を経由して流出域へ流れたと判明した。また、土壌中で蓄積された Fe（Ⅲ）-P は，還元環境の条件下に溶解性の Fe(Ⅱ)-P に変化して移動すると明らかになった。さらに、湿地流域の地下水と湧水における全リン(TPw)は主に主に溶存態リン（TDP）であり、その濃度が富栄養化の TP 環境評価基準（0.020mg/L）を超過した地点は全調査地点の約 41%に達した。また、粘土層の欠如と土壌-水における高いリン平衡濃度は地層中でリンの移動に不可欠な条件であることがわかった。

一方，淮河流域において，淮河本流の TPs と各形態リン（Fe-P と OP を除く）の含有量はその下流にある洪澤湖より高い傾向が見られた。そして，各形態リンの分布は粒度分布と大きく関連し，0.125 mm の粒径はリン分布に影響を与える閾値だと判明した。また，淮河本流にある蚌埠（Bengbu）水門より上流河区での(De-P + Ca-P) + Or-P 型から下流河区での De-P + Fe-P 型に、さらに洪澤湖で De-P + (Fe-P + Al-P) と De-P + Or-P の型に変化した。明らかに水利施設は河川流域におけるリンの移動や分布に大きく影響を与えたことがわかる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のように地域におけるリンの分布および移動特性について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 6 日に提出され、その後上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。平成 28 年 1 月 28 日に、本審査会を開催し、論文発表と質疑応答を行い、以下の審査結果を得た。

本研究は、以下の点が学術論文として評価できる。千葉県市川市の小流域での土壌、地下水、湧水および河川水中リンの空間分布を調べ、農地から河川に達するまでリンの地中移動経路が特定できた。リンの地中移動において、鉄、有機物及びコロイドの結合態リンが重要な役割を演じることを明らかにした。吸着脱着実験から見られた水-土壌間リンの平衡濃度および還元環境下鉄結合態リンの溶出現象は，土壌水・地下水中のリンの高濃度傾向を裏づけた。また，中国の淮河本流河床堆積物中で全リンと各形態リンの平均含有量はその下流にある洪澤湖より高い傾向が認められた。特にリンの形態は水門上流と下流の河川区間を比較して大きく変化していたことから、河川水利施設の運用は河川におけるリンの輸送だけではなく，各形態リンの空間分布にも大きく影響を与えたことが明らかになった。

一方、原稿中のデータミス、引用文献不備などが指摘されたが、いずれも論文最終提出までに修正可能である。よって本論文は学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する環境保全分野における学識を有すること、および外国語についても英語で原著論文を書いたことから、その英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文一報は Water Science & Technology に公表され、もう一報は Environment and pollution に受理ずみであることを確認した。

氏　　名	大塚　芳嵩
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農８５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	都市公園における利用行動と健康効果との関連性に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　高橋　輝昌
	（副査）准教授　岩崎　寛　　教　授　本條　毅
	教　授　三谷　徹

論　文　内　容　の　要　旨

近年、社会生活におけるストレス負荷の顕在化から、新たな健康増進方策が求められている。そこで、本研究は、都市公園の利用促進による近隣住民の健康増進方策を提案するため、都市公園の利用形態と近隣住民の健康状態の関連性について検証することを目的とした。

はじめに、オンラインアンケート調査により近隣住民の所得や労働環境などの社会状態と健康状態の因果構造をモデル化し、公園の利用による健康効果を計量した。この結果、公園の高頻度利用者は自己効力感と健康 QOL の関連性が高まることが示された。また、公園の利用状況と近隣住民の社会・健康状態との関連性を詳細に検証した結果では、豊かな生活環境や恵まれた社会環境により公園の利用が促進され、近隣住民の自己効力感と健康 QOL が向上することが示された。加えて、公園における利用行動を誘発する要因として、園内の豊かな自然環境や近隣住民の年齢や性別との関連性が示された。最終的に、公園における散歩、自然観察、会話の実施が、近隣住民の健康増進に最も寄与することが示された。次に、上記オンライアンケート調査による結果の整合性と信頼性を検証するため、現地調査を実施した。この結果、散歩と会話の実施は、現地調査においても健康効果が認められた。

以上の本研究の成果から、公園の利用は地域健康増進方策として有効であると示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は別紙（論文要旨）のように都市公園の利用促進による近隣住民の健康増進方策の提案を目的とし、都市公園の利用形態と近隣住民の健康状態の関連性について研究したものである。本論文は平成 28 年 1 月 6 日に提出され、その後上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

平成 28 年 1 月 28 日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は、オンラインアンケート調査により近隣住民の社会状態と健康状態の因果構造をモデル化し、公園利用による健康効果を定量的に検証している。その結果、公園を高頻度で利用する場合、自己効力感と健康関連 QOL の向上が見られることや、公園での利用行動として、散歩、自然観察、会話の実施が、近隣住民の健康増進に最も寄与することなどを明らかにしている。このような公園緑地における利用行動と健康効果の関連性を、その因果関係を含め定量化した研究は新規性が高く、博士論文として十分に評価できる。また予備審査で指摘された SEM モデルの説明を、その構築過程を含めて説明することや、言葉の定義について再検討すること等についても適切に加筆修正されていることを確認した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても国際会議での口頭発表、英文での投稿論文があることから十分な能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が日本緑化工学会誌において 2 本公表されていることを確認した。

氏　　名	河合　文
学位（専攻分野）	博士（学術）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第学２５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	生業経済と市場経済からみた環境認識と利用実践 ―マレーシア半島部・クランタン川上流域における狩猟・採集・交易実践を事例として―
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　小　谷　真　吾 （副査）教　授　中　川　　裕　　准教授　高　橋　絵里香

論　文　内　容　の　要　旨

本論文では、生業経済と市場経済という枠組みを用いて人々の環境認識と利用について分析し、普遍的なものとして用いられている〈環境〉や〈資源〉といった概念と関連づけて今日の「環境問題」について人類学的考察を行った。人々が〈環境〉について知っていることは「先住民の知識」として研究されてきたが、本論では知識を状況に位置付けられたものとして捉え、実際の活動を通じて人々が環境をどのように認識、対象化しているのかを明らかにした。また、研究者側の認識の再帰性を考察に含めるため、広く用いられている知的枠組みに関しても分析を試みた。

事例として取り上げたのは、マレーシア半島部で狩猟・採集、森林産物の交易を実践する人々である。論文は３部構成であり、第１部では『環境と開発に関する国際連合会議』の『リオ宣言』の形成過程より、今日一般的に用いられている〈環境〉といった概念を分析した。そして第２部では、マレーシアで広く使われている概念と関連づけて、マレーシア半島部・クランタン川上流域というローカルな景観形成について論じた。第３部ではオラン・アスリという〈民族〉の環境認識と利用実践を記述し、第１部で明らかになった概念との関係について分析した。

第１部にあたる１章では、国連による条約、報告書等の分析を通じて、〈環境〉や「環境の保護・保全に役立つ先住民の知識（Indigenous Knowledge）」という考えが広まった背景を明らかにした。これには市場経済化の促進があると指摘されたが、旧植民地諸国の独立後、国家の発展のための開発という市場経済の活性化に伴い、環境汚染、人口増加、天然資源の減少といった現象が問題視されるようになり、1972 年に『国際連合人間環境会議』が開催された。そして「環境の生き物であるのみならず、それを形作る」人間は、「開発の必要性と環境の保護・改善との必要性との対立を調整する」必要があると宣言された。そこにおいて「環境」は、「人工」的な面も「自然」な面もあるものであった。

この宣言の実施計画の立案に、国際自然保護連合（IUCN）という団体が関わった。そして『世界環境保全戦略：持続可能な開発のための生物資源保全』において、「環境」を人間から切り離された「生物資源」と位置づけた。いっぽう国連の環境計画（UNEP）では『世界自然保護憲章』において「人類は自然の一部」と位置づけた。つまりここで、人工的な面も自然な面も併せ持つとされていた環境は人間から分離され、人間は自然と結合された。こうして〈環境〉は、「人工」の対立概念として示されていた「自然」の位置に据えられただけでなく、普遍的に人間のために存在するという価値づけが加味されたものとして提示された。

しかしそうして〈環境〉として示された元「自然」には、各地の人々が生業経済といった活動を通じて形成されてきた生物種や生態系が含まれていた。それらは、初期には博物学、後には生物学等を通じて記述され、メディアを通じて広まっていた。より多くの人が市場経済に関わるようになり貨幣で結ばれるなかで、各地の「自然」が人間の役にたつものとして提示されたが、貨幣と交換可能な〈資源〉とされることで、〈環境〉が普遍的に人間のためになるものとして位置付けられた。しかしそこでは、人間の生活の多様性については考慮されていなかった。

このような〈環境〉という語を用いた『リオ宣言』において、「先住民」という〈民族〉は、市場経済から切り離された生業経済を営む環境保護的な人々とされていた。そして「先住民」と結び付けられた〈環境〉は、〈資源〉の源とされ、その〈環境〉について先住民という特定の〈民族〉が知っていることが「先住民の知識（Indigenous Knowledge）」として着目された。また開発の場における政治的なやり取りで「環境保護者」によって提示される〈環境〉も「我々」のために存在するものであるが、それは「我々」とは異なる「先住民」と結び付けられ、領域的に保護・保全されるものであった。こうした文脈で形成された〈環境〉や先住民という〈民族〉について、マレーシア半島部の状況を第２部で取り上げた。

第２部では、２章でマレーシアにおいて政治的に用いられている概念を系譜学的に分析し、３章でそうした概念を用いた政策によって形成されてきたクランタン川上流域の景観と、そこで暮らす人々の「移住」の歴史を提示した。マレーシア半島部では、「オラン・ムラユ」や「オラン・アスリ」によって先住性の主張が行われてきたが、こうした〈民族〉だけでなく〈環境〉の保護に重要とされる領域タマン・ヌガラも、特定の政治・経済的な文脈で形成されてきたものであった。これらは植民地支配という状況で用いられるようになった〈自然〉や〈人種〉の系譜にあるが、こうした枠組みは、調査地であるクランタン川上流域のローカルな状況と一致していなかったために、種々の摩擦を伴いながら現在の調査地の景観を作り上げてきていた。

２章ではマレーシア半島部の歴史を対象とし、〈民族〉や「タマン・ヌガラ」という〈環境〉のための領域の系譜を分析した。その結果、植民地支配に伴う広域の交換経済の活性化と人口増加という状況下で、人々の経済活動の統制に用いられたのが〈人種〉であり、後にそれが〈民族〉という語に置き換えられたことが明らかになった。こうした特定の〈人種〉あるいは〈民族〉の市場経済構造内における地位の向上を図るため、マレーシア独立後に「先住民優遇政策（ブミプトラ政策）」と呼ばれる政策が実施され、ゴムやアブラヤシといった商品作物栽培が推進され土地開発が行なわれた。また人口増加やゴム・プランテーションといった市場経済用地の拡大に伴って領域的な土地管理が植民地時代に実施されるようになり、生産活動から切り離された〈自然〉としてタマン・ヌガラの前身である野生生物保護区が設置された。そしてこれは、1980 年代頃に世界的な〈環境〉のための領域として位置づけられた。

３章では、タマン・ヌガラ、先住民優遇政策の一貫として設置されたアブラヤシ・プランテーション、オラン・アスリ村より成るクランタン川上流域の景観の形成を、人々の暮らしと「移住」の歴史とともに明らかにした。領域的な開拓によって川沿いの森が分断されたことにより、川筋に基づいた遊動生活を送っていた人々の生活圏が複数の地域に分割され、それぞれにオラン・アスリ村が設置された。これは先住民としての「マレー人」の経済的地位の向上を図るという目的で、非常事態時にマレー農民が移出した上流域を開発してアブラヤシ・プランテーションを設立するというものであった。その過程で拓かれた伐採道が後に舗装されて道路となり、物や人の移動に関して新たな流れを作り出した。空間の再編成と売店を伴う商品作物栽培を行う人々の村が近隣に設立されたことにより、川の上流部を生活圏としてきた人々（バテッ）の生活においても市場経済との接触点が増加したと指摘された。こうした経緯でオラン・アスリ村クアラ・コッに「居住」することになったのが、クアラ・コッの人々である。

第３部では、クアラ・コッの人々の環境の認識と利用を彼らの枠組みに従って記述した。手掛かりとし

たのは、言語やジェスチャー等の記号である。まずは第３部の最初にあたる４章で環境利用の空間的側面に関する言語的枠組みと表象様式の説明を行い、その後の５章と６章で経済的側面について、生業経済、市場経済という順で提示した。

彼らが日常的に用いるバテッ語では、空間的事象は「*バハ*」という前置詞とともに表現されるが、この前置詞の後には、「森」や「誰々の家」といった位置が固定されたものだけでなく、「車」や「人」といった単語が置かれる。このことから空間的事象について述べる際に、位置を固定させずに空間の物理的側面のみが扱われると分析された。また移動の際になされた発話より、「*クントゥック*（上流）」や「*ガラ*（筏を漕いで上る）」といった、重力との関係によって意味が規定された動詞と方位語を組み合わせながら、川や地面の傾斜といった環境に内在する基準を用いて方位空間が同定されていることが明らかとなった。このように移動を行う主体と周りの環境との関係によって、方位空間が認識されるのである。

クアラ・コッの人々はこうした空間認識を行い、生活場所を移動させながら環境を利用することが明らかとなったが、そうした生活には「*ハヤ*」という「住まい方」が関係していた。*ハヤ*は「生活のための空間」であり、建物といった物質ではないため所有の対象とならない。また何らかの生活の空間、*ハヤ*があれば、人はどこにでも移動し生活できるため、移動を頻繁に行える。こうした生活空間の移動を「*ジョック*」という。生活には水が必要であるため、*バテッ*（人）とその*ハヤ*（家）の移動先は水のある場所である。つまり*ジョック*の目的地は特定の支流や川の合流点などであり、移動は川に沿ってなされる。そのため、ルビル川筋の様々な支流に沿った移動生活、*ジョック*の経験を通じて環境が利用され、認識されていた。環境は空間的にも、このような利用実践を通じて認識されており、これはクランタン州南東部の州境の領域として地図上に示されるものとは異なる。

５章では、生業経済を通じた環境の認識と利用実践について、「薬」、「食べる」、「住まう」といった方法を通じた動植物の利用より分析したが、これらは彼らの生活様式と密接に関係していた。例えば「食べる」利用では、食べる対象によって動詞が使い分けられていた。「*アイ*」と呼ばれる肉や魚には「*レム*」という動詞が用いられ、「*チッ*」という動詞が使われる米や野菜、果物と区別される。*アイ*には*ガノン*（吹き矢）で獲る樹上の動物や、*クェン*（ナイフ）や手で獲る地上の動物、そして網や釣りといった方法で獲る魚などが含まれる。吹き矢で獲る動物の場合は、動物の大きさに応じて毒が多く塗られた矢と少量の矢とを使い分けるため、「大きい*アイ*」や「小さい*アイ*」と区分されていた。こうした*アイ*に関する知識は、イスラム教徒である「マレー人」という他の〈民族〉との類似性は見られなかったが、彼らも同じ様に利用する魚や植物に関しては、呼び名等の知識に類似性がみられた。

６章では市場経済を通じた利用と認識について記述した。これらは半島内で利用されるものと、トランス・ナショナルに利用されるものとで差異がみられた。半島内で利用されるのは、「薬」、食用カエル、川魚であるが、これらはクアラ・コッの人々が利用する土着の資源であると同時に、〈資源〉として販売にまわされることもある二重の資源であった。そのためクアラ・コッの人々に採集や狩猟から利用まで一貫して認識されていた。しかしカエルや魚は、仲買人に渡すまで傷まないように氷を利用するなどの工夫がみられ、それによって取引が可能となっていた。

これらの消費者は、都市部の「マレー人」や「中国人」といった別の〈民族〉であった。例えば食用カエルはリゾート・カジノやクアラ・ルンプールといった都市の中華料理店へ運ばれていたが、そのカエルがどういった場所に生息するか知らない人であっても、それが食べられることを知っていた。つまり消費者は、別の〈民族〉であるだけでなくクアラ・コッとは異なる環境に暮らし環境への関わり方も異なるが、商品とされた動植物に対しては同様の認識を有していた。

トランス・ナショナルに取引されるものには、トウ、沈香、野生生物といったものがあった。これについてクアラ・コッの人々は、もっぱら採集法のみを知っており、彼らが生活で利用しないだけでなく、そ

の利用法を知らないこともあった。しかしこうした〈資源〉の採集活動にも、川沿いの移動など生業経済で用いられていた知識が使われていた。さらに、森林産物採集のための*ジョック*が行われるなど、遠くへ行かないと採集できないと認識されていた。

そしてこうした生物は分布域以外の場所で盛んに消費されており、消費者はクアラ・コッとは異なる環境に暮らす人々である。例えばトウの多くは中国や東南アジアで加工され再輸出されるが、アメリカなどこうした製品を購入する人々の居住環境には、トウは生えていない。消費者はその植物の自生する環境や採集方法については知らないと考えられた。

こうした動植物のなかでも、トランス・ナショナルに取引されるもののみ世界的な減少が認められていた。例えば *Calamus* 属のなかでも、トウとして高値で取引される太い種類を中心に世界的な減少が指摘されていた。またジンチョウゲ科の植物では、沈香を生産する *Aquilaria* 属と *Gyrinops* 属の種が『絶滅のおそれのある野生動植物の種の国際取引に関する条約』の付属書に記載され、取引が規制されていた。またこのような〈資源〉の枯渇には、それが自生する森林が市場経済用地の拡大によって減少していることも関連すると指摘された。こうしたなか、マレーシアではタマン・ヌガラといった〈環境〉の保護のための領域で、枯渇が認められた生物の採取に関する取り締まりが強化されていた。

以上の結果より、〈環境〉の一部としての生物種が通貨を介してやり取りされる〈資源〉として位置づけられ、大規模な市場で取引されることと、その個体数の減少には相関性があると結論づけた。また〈環境〉は領域的に保護・保全されているが、クアラ・コッの人々はその様に空間を認識していないことから、これは普遍的な認識ではないといえる。そして「環境の保護・保全に役立つ先住民の知識（Indigenous Knowledge)」として人々の知識を捉えることは、市場経済から切り離され生業経済を営む人々として「先住民」という〈民族〉を位置づけながらも、そうした人々が経済的に利用する環境は開発の対象として経済システムにおいては繋げるという矛盾を孕んだ行為であり、環境への関わり方は〈民族〉に特有なのではなく、生業経済と市場経済という枠組みに関連すると考察された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論は、マレーシア半島部に居住するオラン・アスリを主な対象として、人々の環境認識の分節化の過程、およびその経済システムによる構築性の分析を試みた生態人類学的研究である。環境認識は、特に第三世界の集団においてアカデミックに表象される場合、「民俗分類」、「伝統的知識」、あるいは「在来知」と名付けられる。本論は、環境認識のグローバルな市場における利用可能性の差異、および知的所有権の主体の差異が、名称の違いや付随する議論の文脈の違いとして表れると先行研究を整理した上で、人々の日常実践から乖離してしまう研究動向を批判している。そこで、生業経済および市場経済という二つの場を設定した上で環境認識の分節化を分析する方法を提唱し、双方を往来する人々の環境利用実践と「在来知」等の表象を接続する視座を確保することを試みている。

本論は８章から成り、まず序論および１章で上記のような先行研究の整理と方法論の提示が行われる。２章では、環境認識の主体の構成が調査地の概要を示しながら記述されている。具体的には、マレーシアの政治経済的状況を歴史的に分析しながら、マレー人というマジョリティ、オラン・アスリというマイノリティが恣意的に構築されていく過程が述べられている。３章では、さらに主要な調査対象である言語集団「バテッ」、居住地「クアラ・コッ」の概要を示しながら、一方でその言語集団、および居住地の歴史的構築性が注意深く描かれている。４章および５章において、ローカルな経済システム、ここでは生業経済活動によって関与されるシステムにおける環境認識が、バテッ語を用いた豊富なデータを基に提示されて

いる。４章では、狩猟採集を主要な生産活動とし、遊動する居住形態を好む対象の人々において、空間が実践に基づいて分節化され、移動経路がその分節に従って選択される過程が描かれている。５章では、生産物がどのように分類され利用されるのか、特に動植物の品種名称および部位名称について、狩猟採集や調理による利用実践に基づいた分節化がなされる過程の分析が行われている。６章において、グローバルな経済システム、ここでは市場経済活動によって関与されるシステムにおける環境認識が参与観察によるデータと文献資料によって記述されている。生業経済活動において用いられる名称、およびその分節化の基準は市場経済活動においても用いられる一方で、活動がもたらす結果については現金収入/支出、環境保全/破壊というグローバルな分節化が行われるという非対称性が指摘されている。また、対象者たちが参与できないグローバルな分節化に対する問題提起も行われている。７章では、以上の結果と議論を俯瞰しながら、環境認識を表象する方法論について総括し、また「クアラ・コッ」の人々の環境利用実践の持続性について展望がなされている。

森林に居住する狩猟採集集団の空間認識について、従来提唱されていた川筋ナビゲーションの概念をさらに拡張し、川の上流下流というだけでなく斜面の上り下りのような重力に基づく認識が移動実践および言語表現に見られることを明らかにするなど、環境認識にかんする民族誌的研究として新たな知見を提供している論文であると評価できる。また、主体の状況と経済システムとのかかわり方によって、「伝統的知識」や「在来知」という術語を使い分けながら環境認識にかんする表象を行う枠組みを提示し、緻密なフィールドデータから実証的にその有効性を示している。以上から、本論文は生態人類学と関連諸分野の新たな地平を開く研究として高い評価に値し、審査委員会は全員一致で博士の学位に値するものと認めた。

氏　　名	斯日古楞
学位（専攻分野）	博士（学術）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第学２６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	食文化の資源化における民族と地域 ―現代内モンゴルにおける「モンゴル料理」の分析を通じて―
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　小 谷 真 吾 （副査）教 授　中 川　裕　准教授　児玉 香菜子

論　文　内　容　の　要　旨

①問題意識と研究方法

本論は、「白い食べ物」と「赤い食べ物」という特徴を持つモンゴル人の「伝統」的食文化と異なる、現在の中華人民共和国・内モンゴル自治区･ホルチン（科爾沁）地域におけるモンゴル人の食文化を考察することを目的とする。遊牧をイメージさせる牛や羊ではなく、定住をイメージさせる豚や鶏を食肉の中心にし、加工の乳製品ではなく、発酵食品の味噌や漬物を中心にする、外見も漢人と何ら変わらない「ホルチン･モンゴル人」の食生活と「モンゴル・レストラン（蒙餐）」を主な研究の対象とした。

本論では、「モンゴル人」と自他称する人を総じて「モンゴル人」と表記し、最も広義的に意味する「モンゴル人」を取り上げたい。中国領内に暮らす少数民族のなかで、モンゴル民族の人口は約 610 万人であるとされる。そしてその約 70%を占める 423 万人が内モンゴル自治区に居住している。さらに、内モンゴル自治区のモンゴル人の三分の二がそのホルチン地域の通遼市（旧ジリム盟）、赤峰市（旧ジュウオド盟）や興安盟（ヒンガン盟）に暮らしている。ホルチン地域では清朝の中頃から急激な開墾・農地化の流れにさらされていた。さらに、近年の中国の改革開放によって大きく経済発展し、工業化、都市化が進められてきた現在では、農耕民化したモンゴル人の村落社会が形成され、生活様式も漢人と大差ないものになっているように見える。このような背景がある「ホルチン･モンゴル人」は、どのような食生活をしているのか、それを明らかにすることは現代内モンゴル･ホルチン地域の社会性質を分析する作業の一環であると考えられる。さらに、モンゴル民族誌の研究における重要な課題であるのみならず、「ホルチン･モンゴル人」の近現代における社会、文化の様相を捉えるうえでも欠かせない研究課題の一つである。

「ホルチン･モンゴル人」の食生活を検討するとともに、なぜ「モンゴル･レストラン」について研究するのかを説明しておきたい。これまで「モンゴル･レストラン」に関する研究では、「単一なモンゴル」という視点から、「モンゴル･レストラン」の特徴やその発展実況に焦点の当てられたものや、そうした社会的文化的状況から民族アイデンティティやコミュニティに着目して論じられることが多かったが、「多様なモンゴル」という視点からの研究が少ない。本論文では、必ずしも内モンゴルにおけるモンゴル人が「漢化」や「同化」されてきたという想定しているわけではない。逆に、その自然環境や社会環境の変容に適応しながら、「再構築」されてきたという仮説を立て、現代モンゴル食について検討したい。即ち、モンゴル食の「多様性」を単に確認するのではなく、現地調査によって得られたモンゴル社会的諸問題や食文化現象、及びそれらに対する現地の人々の解釈の検討を行った。

②主として用いた「文化」に関わる理論

第1は、「文化の流用」という概念である。本論では、太田の「流用」という概念と西江の「文化の三角形」理論を援用し、「ホルチン・モンゴル人」の食生活において、どのような「流用」が行われているのかを再検討した。特に、その「文化の流用」のプロセスにおいて、食がどのように「再構築」されているのかを検討した。

第2は、「文化資源」という考え方である。本論では、森山の「誰」をめぐる四重の問いの機制という「文化資源」についての考え方を援用し、内モンゴルの東部モンゴルと西部モンゴルの「モンゴル・レストラン」における文化の「資源化」について検討した。「モンゴル・レストラン」という場では、なにが「文化資源」として重視されるのか。どうして「文化資源」になるのか、あるいはどうして「文化資源」にするのか。その「資源化」のプロセスでは、何がどんな新たな意味なり価値なりを付加され、新たな使用の文脈に差し挟まれているのかを検討した。また、「モンゴル・レストラン」における「モンゴル食文化」は「資源化」を通じてどのように「再構築」されて、「多様」になっているのかを明らかにした。

③論文の各章のまとめ

第1章では、主に「ホルチン・モンゴル人」のことを扱った。そして、現地調査を行ってきたホルチン地域の特徴を明らかにした。まず、内モンゴル地域の自然環境や社会環境を分析した。次に、モンゴル人の「多様性」を取り上げ、「モンゴル」の一部としての「ホルチン」を調査地として選んだ有意条件を提示した。最後に、比較する調査地として西部モンゴルのアラシャー盟と都市のフフホト市の概観を述べた。

第2章では、はじめに、調査地としてのホルチン左翼後旗のAガチャーにおける「ホルチン・モンゴル人」の生業活動と生活リズムを提示したうえで、筆者が行った現地調査により得られた資料・データを用いて、調査対象の三世帯の一週間の食生活に着目し、彼らの食事内容やその調理法などを考察し、一見、漢人の食生活と同じようであるが、漢人のそれとは異なる特徴があることを明らかにした。また、比較対象としてガンジガ鎮におけるモンゴル人5世帯の一週間の食生活の実情を検討し、Aガチャーの世帯の食生活と同じように見えるが、都市におけるモンゴル人が持っている故郷の味が彼らの食生活に影響を与えることを明らかにした。最後に、「ホルチン・モンゴル人」の現代の儀礼食と通過儀礼・ご馳走の実態について記述した。

第3章では、第2章で記述したホルチン地域の「ホルチン・モンゴル人」の食生活についての資料・データを分析した上で、人類学の「流用」の概念と西江雅之の「文化の三角形」理論を援用し、「ホルチン・モンゴル人」の食生活の特徴を検討した。その結果、「ホルチン・モンゴル人」たちの日常的な食生活においては、食の「再構築」を行っていることを明らかにした。しかも、その特徴には地域性が現れていたことを述べた。また、ホルチン地域におけるモンゴル人の食物観、他の民族から与えられた食生活の影響、すなわち漢人だけではなく、この地域で活動してきた満人も比較対象になり、「ホルチン・モンゴル人」の食文化に与えた影響を明らかにした。第2、3章で述べている日常の食生活に現れる料理は、第4章で述べるホルチン地域の「モンツァン」の資源化される元となる「日常の食」である。つまり、「ホルチン食文化」のことである。

第4章では、ホルチン地域における「モンツァン」の実情を検討した。具体的には、ホルチン地域のガンジガ鎮と観光地の大青溝における四軒の「モンツァン」と一軒の地域性のあるレストランの実情について記述した上で、「モンツァン」における資源化を分析した。その実情は、①経営者・コックの出身はほとんど通遼市であるが、「ホルチン・モンゴル人」だけではなく、ホルチン地域の漢人も「モンツァン」の資源化の主体になっていた。②「単一なモンゴル」という視点からみる「モンゴル料理」は資源化の対象として選ばれ、主に牛やヒツジ肉を中心にし、豚肉が他料理シリーズに利用されていた。しかも、豚肉の利

用割合は牛やヒツジ肉の利用割合より高かった。③メニューからみると、20%が「単一なモンゴル」をイメージさせる「モンゴル料理」であり、しかも、その「モンゴル料理」は特色的な料理として最初に並べられていた。④「モンゴル料理」は比較的他の料理シリーズより値段が高かった。資源化のプロセスにおいて、資源化の主体が漢人の場合は「地域文化」として利用され、資源化の主体が「ホルチン・モンゴル人」の場合は「民族文化」として利用されていることを明らかにした。

第5章では、内モンゴル・アラシャ盟・エズネー旗と、フフホト市とその周辺における「モンゴル・レストラン」を、ホルチン地域の「モンツァン」と比較対象として考察した。はじめに、西部モンゴルのエズネー旗における「モンゴル・レストラン」では、ホルチン地域の「モンツァン」と同じように、「モンゴル料理」を特色的な料理として重視し資源化しているが、特徴的な自然環境・社会環境により異なる、地域ごとの「日常の食」も資源化されていることを明らかにした。次に、筆者が行ってきた文献調査や現地調査のデータを用いて、主にフフホト市における地域性のある「モンゴル・レストラン」の特徴を考察した。具体的には、ホルチン出身の経営者が経営する三軒の「モンゴル・レストラン」とほかの地域の出身の経営者が経営する二軒の「モンゴル・レストラン」の資源化の実情を明らかにした。結果としては、経営者の出身地によってその「モンゴル・レストラン」の資源化の内容や客が左右されていた。つまり、フフホト市における「モンゴル・レストラン」の資源化は、必ずしも「モンゴル料理」とはかぎらず、経営者の出身地によって「地域文化」も資源化されていることを明らかにした。最後に、フフホト市周辺の観光地における「モンゴル・レストラン」の事例を検討し、中央政府や地区政府の政策によって、「民族文化」の資源化は、時に積極的な資源化であり、時に受動的な資源化であることを提示した。

第6章ではじめに、中国における民国期、建国初期、改革開放以後の民族政策の変遷の社会背景から中国における「漢化」と地域としての「内モンゴル」について考察し、「内モンゴル」を「民族」から「地域」に変えたことを明らかにした。次に、中国における1）観光政策、2）観光文化の現状、3）観光と「民族文化」と食産業の関係の概要を提示し、内モンゴル地域と調査地の通遼市における観光業の現状について記述した。最後に、中国・内モンゴルにおける「民族料理」について考察し、その「再創造」や「地域性」について検討した。

第7章では、「文化資源」という考え方と森山の「誰をめぐる問い」の理論を援用し、第4、5章で述べた内モンゴルおける「モンゴル・レストラン」の資源化の実情を考察した。その資源化のプロセスにおいては、資源化の主体が様々な工夫をして、「自文化」ならびにアイデンティティの構築を明らかにした。具体的には、ホルチン地域の大青溝自然保護区とガンジガ鎮における「モンツァン」において、「モンゴル料理」が「文化資源」として選ばれ、資源化の主体としての漢人は地域的な共同体を表象するものとして「食文化」を利用し、資源化の主体が「ホルチン・モンゴル人」の場合、「モンゴル人」のアイデンティティを表象するものとして利用されていることを明らかにした。フフホト市における「モンゴル・レストラン」において、食文化から「地域性」を表象するものが「文化資源」として選ばれ、資源化の主体の出身地によって資源化の内容などが左右されていることと、地域性のある「食文化」をモンゴル人の地域性のある「モンゴル料理」として利用されていることを明らかにした。

以上をふまえて最終章である第8章では、第1章から第7章までの内容を整理して論述し、内モンゴルにおける「食文化」の再構築はどのような可能性を持っているかを提示した。

④本論文の結論としては

1)「ホルチン・モンゴル人」の食生活の分析の実例として、2010年に行った現地調査の結果を挙げた。これは三世帯の「ホルチン・モンゴル人」の一週間の食生活を記録し、その結果、現在の「ホルチン・モンゴル人」の食事はそのまま「漢化」したことではなく、一定の食の文化要素相互間の規則的な組み合わせ、

再構築されたパターンをもっていることがわかった。すなわち、「ホルチン・モンゴル人」の食事と周辺民族の食事の関係をシステム論の立場から考えると、異文化のもつシステムをそのまま採用する（一時的に異文化の食事システムにのりかえる）ことではなく、歴史の流れで異文化の食事システムを要素に分解し、在来のシステムのなかに組み込んでいく。つまり、そのシステムの「食の文化」が再び形成され、「再構築」されていくということになった。

2）中国・内モンゴル地域における「モンゴル・レストラン」を、「誰」をめぐる問いの機制で分析し、「資源化」という動的な契機に着目して「モンゴル人の食文化」という「文化資源」を再認識するというのも本論文の射程である。そのために、2012 年から 2015 年まで行った現地調査、つまり、内モンゴルの東部モンゴルと西部モンゴルにおける「モンゴル・レストラン」の「資源化」をめぐる諸状況といった事例を分析した。それらの事例に顕現していたのは、その「資源化」のプロセスにおいて、内モンゴルにおける多様なモンゴル人が自己認識を強調する種々の文化要素を摂取することによって新たな「食文化」を再構築しているということである。しかも、その「資源化」は、環境によって「資源化」されたものが異なることになる。例えば、現在の「ホルチン・モンゴル人」は、ホルチン地域で「資源化」する際、「単一なモンゴル」という視点から「遊牧モンゴル人」をイメージさせる「モンゴル料理」を選んで、民族アイデンティティを強調した。逆に、「都市化したホルチン・モンゴル人」はフフホト市で「資源化」する際、「多様なモンゴル」という視点から「ホルチン・モンゴル人」の日常の食を選んで、地域アイデンティティを強調した。同時に、その「資源化」プロセスにおいて、それらの異なる食の「文化要素」が相互に規則的な組み合わせ、「再構築」されたと考えられる。すなわち、内モンゴル地域における「モンゴル・レストラン」は商業的な文脈の中でその様々な模式を不断に追求して、「モンゴル食文化」として具現化するが、その「モンゴル文化」をばらばらにするものではなく、可能性としては歴史的にそもそも散らばっていたものが束ねられてきた過程で「再構築」するプロセスを伴うと考えられる。

さらに、近現代化と観光によってモンゴル人は都市に出稼ぎや就職し、モンゴル人の「都市化時代」になっている。こうした背景は「モンゴル食文化」の再構築に作用すると考えられる。内モンゴル各地域のモンゴル人たちは、自分が持っている食生活（歴史の流れで再構築された食生活）を「資源化」する対象にしている。その「資源化」のプロセスで「自文化」の食生活は都市化されたものになり、商業化されたものになる。一方で、多様性は維持されている。つまり、内モンゴル各地域における地域性のあるモンゴル人の食生活が「資源化」をとおして「モンゴル食文化」を再構築していると考えられる。同様に、「モンゴル食文化」の再構築プロセスは、「モンゴル人」の再構築プロセスでもあると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論は、中華人民共和国内モンゴル自治区における「モンゴル料理」の再構築過程について、参与観察を方法論の中心にすえて分析を試みた文化人類学的研究である。食文化は、特定地域の環境と、そこに居住する人々の生業活動によって形成されると論じる一方、地域名あるいはエスニシティ名を冠してレストラン等において食事が提示されるということは、食文化をグローバルな市場に対して表象するという現象、つまり文化の資源化であると捉えて分析が進められている。エスニシティとアイデンティティの構築にかかわる問題として食文化を取り扱うことは、中華人民共和国内における人文科学的研究の中で斬新な試みである。また、「内モンゴル」あるいは「モンゴル民族」という枠組みを批判的にとらえ、「東部モンゴル地域」あるいは「農耕モンゴル人」を主な調査対象として設定し、「モンゴル料理」の多様性と統合性を分析していくことによって、従来のモンゴル地域研究を乗り越えていく視座を確保している。

本論は９章から成り、まず序章において文化資源にかかわる理論、および対象地域・集団にかかわる民族誌を中心に先行研究が提示され、それらの批判的検討を通じて分析枠組みの整理が行われている。１章では、参与観察を行う調査地および調査対象者の概観が記述されている。具体的には、中心的対象である通遼市ホルチン左翼後旗、および比較対象であるフフホト市とアラシャ盟エズネー旗の地理的、民族誌的概観が記述されている。２章および３章において、ホルチン左翼後旗農村部における参与観察から、資源化される前段階の食文化、つまり「東部モンゴル地域」あるいは「農耕モンゴル人」の料理の特徴と、その背景となる日常生活が描かれている。４章では、ホルチン左翼後旗市街地、および観光地におけるモンツァン（「モンゴル料理レストラン」）における参与観察とメニューの分析を通じて、外食産業あるいは観光表象における食文化の資源化が分析されている。また５章では、フフホト市とアラシャ盟エズネー旗における同様の分析と比較を通じて、「モンゴル料理」の多様性と統合性が構築される過程を考察している。６章では、「内モンゴル地域」あるいは「モンゴル民族」が中華人民共和国における政治経済的状況によって構築される過程、および文化資源が観光にかかわる政策等によって創造される過程を概観することにより、「モンゴル料理」の多様性と統合性が構築される背景を記述している。７章および終章において、以上の分析と考察を図式化することによって、多様な主体が「モンゴル料理」の資源化にかかわり、それを多様な形態で再構築する過程を整理している。

外食産業や観光表象における食文化を文化資源としてとらえる視角は、他地域における文化人類学的研究でも端緒についたばかりである。また「モンゴル」を多様なエスニシティとアイデンティティからなる重層的な概念としてとらえる議論も近年漸く始まったばかりである。それらの試みをいち早く研究枠組みに取り入れ、豊富なフィールドデータと文献研究から実証的な分析を完遂したことは、学問的貢献として高い評価に値する。また、外食産業、観光産業がローカルあるいはグローバルな経済システムにおいて重要性を増す中で、「モンゴル料理」の分類と資源化の過程を詳細に記述したことは、民族誌的資料としての価値も高いと評価される。以上をもって、審査委員会は全員一致で本論文が博士の学位に値するものと認めた。

氏　　名	小林　美紀
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文２６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	アイヌ語動詞の結合価と項構造
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　中　川　　裕
	（副査）教　授　神　戸　和　昭　　教　授　岡　部　嘉　幸
	准教授　田　口　善　久

論　文　内　容　の　要　旨

1. 本論文の目的

アイヌ語は日本列島北部の系統関係不明の言語である。類型論にみると基本的に主要部表示型の言語であり、動詞は複雑な構造を持つ。そのため、動詞の構造の分析がアイヌ語の構造を理解する上では非常に重要である。

本論文はアイヌ語の動詞基本形の意味的な特徴を明らかにすることを目的としている。そのためにアイヌ語動詞の基本形を結合価と項の意味役割から分類し、その構造を項構造によって表示する。アイヌ語動詞は派生や重複、抱合などにより、複雑な構造を持ち得るが、その構造には一定の規則性がある。その規則性は動詞基本形の意味的特徴により生じている。アイヌ語動詞の構造を理解するには、動詞基本形の意味的な特徴を把握することが重要である。

筆者はこれまで動詞の形態と意味には相関関係があるという視点からアイヌ語動詞の構造を分析してきた。そして、その過程において、動詞の形態と意味の間には強い相関関係があることが明らかになる一方で、動詞の形態上にはその区分がはっきりと現われない、ある一定の意味的特徴を持った動詞類があることもわかった。それは本論文で「空間目的語動詞」と呼ぶ動詞類である。

アイヌ語には名詞が文法的に「場所」であるか否かの区別があることが知られており、文法的な「場所」を目的語とする動詞は「場所目的語動詞」と呼ばれている。この場所目的語動詞は単に動詞の形態を見ただけでは判別できないが、目的語である名詞が文法的な「場所」であるか否かで判別が可能である。場所目的語動詞とされるものには、二項動詞と三項動詞がある。場所目的語動詞である二項動詞は、項の一つが「場所」であるため、対象を目的語とするプロトタイプ的な他動詞とは異なる性質を持つ。一般的に一項動詞(自動詞)には非対格自動詞と非能格自動詞の二種類があることが知られている。本論文でも言及するが、場所目的語動詞の派生上の特徴や場所以外の項の意味役割は、二項動詞でありながら、むしろ非対格自動詞と共通する部分がある。

本論文では場所目的語動詞とされていないものの中にも、場所目的語動詞同様の特徴を持つ動詞があることに着目する。ここで取り上げる空間目的語動詞は、必ずしも文法的な場所を目的語しない。いずれも意味的な空間・場所を目的語とするものである。場所目的語動詞は空間目的語動詞の中に含まれるが、空間目的語動詞の方が、より広い範囲を指している。

本論文では、まず結合価に着目し、動詞基本形の分類を行った。そして、その上でその項の意味役割か

ら、より細かく分類を行い、各分類の意味的な特徴を項構造を用いて表示した。

2. 研究方法

本論文ではアイヌ語動詞の用例を収集し、結合価およびその項の意味役割から分類を行った。そして、その動詞の特徴を項構造を用いて示した。

用例の収集はアイヌ語沙流方言を中心に行った 。沙流方言を中心的に扱ったのは、アイヌ語研究において調査が数多く行われてきたのは沙流川沿いの地域であり、公開されている資料も他方言と比較して数が多いためである。本論文で提示した沙流方言の用例は公刊されたテキスト、あるいはウェブ上で音声が公開されている口承文芸資料から収集したものである。用例収集に使用した口承文芸資料には筆者自身がその整理作業に関わったものもある。国立大学法人千葉大学(2015)『アイヌ語の保存・継承に必要なアーカイブ化に関する調査研究事業　第二年次(北海道沙流郡平取町)調査研究報告書』中の口承文芸資料公開にあたって、一部の音声資料の文字化に筆者自身も参加している。

沙流方言の資料が最も多いとは言っても、やはり現状では参照できるものには限りがあるため、公刊されている千歳方言、静内方言、幌別方言、虻田方言のテキストも必要に応じて参照し、併せて利用した。

この他に鵡川方言、浦河方言についても本論文では言及している。ここでのアイヌ語鵡川方言とは、北海道勇払郡鵡川町(現むかわ町)在住の故新井田セイノ氏、吉村冬子氏のアイヌ語を指している。ここで用いた鵡川方言の資料は、故片山龍峯氏が 1996 年～2002 年に行った、新井田氏、吉村氏、北海道沙流郡門別町(現日高町)富川町の故鍋沢強巳氏の三氏からの聞き取り調査の録音テープである。テープは全部で 66 本、約 150 時間あり、基本的に片山氏が日本語の単語を挙げ、それに対応するアイヌ語を三氏から聞き取る形で進行している。2011 年度から 2013 年度まで千葉大学の中川裕先生が研究代表者である科学研究費補助金基盤研究(B)「アイヌ語鵡川方言の音声資料による記述的研究」でこのテープの整理を行い、筆者もこの整理作業に参加した。このプロジェクトの成果は千葉大学人文社会科学研究科地域研究センターのホームページ上で「アイヌ語鵡川方言日本語－アイヌ語辞典」として公開されている。また、吉村氏からは直接鵡川方言についてご教示いただいた。浦河方言については浦河町在住の遠山サキ氏よりご教示いただいた。

本論文で用いた公刊テキストは大半が口承文芸の資料である。アイヌの口承文芸には大きく三つのジャンルがある。英雄叙事詩、神謡、散文説話である。英雄叙事詩と神謡は韻文であり、散文説話は散文で語られる。英雄叙事詩と神謡は、内容面でも異なるが、形式的な部分では神謡の方が「折り返し」と呼ばれる短い決まった言葉を挟みながら語られるという特徴がある。

公刊されたテキストのデータには限りがあるため、口承文芸資料から用例を収集する際に、ジャンルを限定することはしなかった。ただし、「動詞結合価の揺れ」についての分析した章で 0 項動詞にみられる結合価の揺れを扱う際には、音節数を整えるために行われる虚辞的な要素の挿入などの可能性を避けるために、ジャンルを散文説話に限定して用例を収集した。

3. 分析

「アイヌ語の動詞基本形とその項の意味役割」、「有対動詞」、「一項動詞と対象目的語動詞の項構造」、「三項動詞と空間目的語動詞の項構造」、「動詞結合価の揺れ」、「所属形的接頭辞 e-/o-による派生」について扱った各章で本論文での分析を示した。

3.1.動詞基本形とその項の意味役割

本論文ではアイヌ語の動詞基本形を結合価から一項動詞、二項動詞、三項動詞に分け、それぞれがどのような意味役割を項としてとるのかをみていき、それにより動詞を以下の 5 つのタイプに分類した。

一項動詞

①動作主主語動詞　　主語：動作主

②対象空間主語動詞　　主語：対象または空間・場所

A. 対象が主語　　主語：対象

B. 空間が主語　　主語：空間・場所

二項動詞

③対象目的語動詞　　主語：動作主　　目的語：対象

④空間目的語動詞　　主語：動作主または対象　　目的語：空間・場所

A.動作主が主語　　主語：動作主　　目的語：空間・場所

B.対象が主語　　主語：対象　　目的語：空間・場所

三項動詞

⑤三項動詞　　主語：動作主　　目的語１：対象　目的語２：空間・場所

3.2. 有対動詞

沙流方言の有対動詞をその形態から分類し、6 種類あることを指摘した。この中には派生型が L タイプ(自他同形型)のものがあり、これは先行研究で指摘されていなかったものである。本論文では鵡川方言、浦河方言の聞き取り調査の結果を参照することで、L タイプは E タイプ(両極型)から変化した可能性を指摘した。また、この変化は比較的最近生じた言語変化である可能性を述べた。

3.3. 一項動詞と対象目的語動詞の項構造

本論文ではアイヌ語動詞の構造を示すには概念構造においては存在するが統語上現れない項の存在が重要な点となるため、それを項構造に反映させるために、独自の表示法を用いた。概念構造においては存在するが、統語上は現れない項には下線を引いて示した。

形態的意味的観点から一項動詞を分類し、この表示法を用いて、構造を示すと、表 1 のようになる。

表 1. 一項動詞の分類と特徴

	非能格性を有する動詞	非能格性と非対格性をあわせもつ動詞	非対格性を有する動詞	
対の有無	無対	有対	有対	無対
使役形	-RE	-RE,-ka,-V,-ke	-V,-ke	-RE,-ka,
主語の意味役割	動作主	動作主または対象	対象または空間場所	
意味	動作	移動・位置変化・状態	状態・状態変化	
項構造	(x 〈 [ ]〉)	(x 〈 y[ ]〉) y=x または (x 〈y[ ]〉)x=y	(x〈 y[ ]〉)x=y	(〈y[ ]〉) または (〈 [z]〉)

また、一項動詞と二項動詞の対である動詞の項構造及び統語構造を表すと以下のようになることを示した。このことから、有対動詞の場合、その構造は二項動詞が基本であり、有対一項動詞は概念構造においては存在するが、統語上現れない項があることを述べた。

a.有対二項動詞　　tuye「～を切る」など

項構造　　(x 〈 y [ ]〉)

　　↓　↓

統語構造　　S　O

b.有対一項動詞(非対格的)　　tuy「切れる」、as「立つ(物体の変化)」など

項構造　　(x 〈 y [ ]〉)　y=x

　　↓　↓

統語構造　　ϕ　S

c.有対一項動詞(非能格的)　　as「立つ(行為)」など

項構造　　(x 〈 y [ ]〉)　x=y

　　↓　↓

統語構造　　S　ϕ

3.4.三項動詞と空間目的語動詞の項構造

三項動詞の対を持つ二項動詞は基本的に空間目的語動詞である。そして、基本的に一項動詞と二項動詞の対と同様に、二項動詞の構造は三項動詞が基本となっており、対となる二項動詞は、その三項のうち、概念構造においては存在するが統語上現れない一つの項があることを示した。その関係は次の a～d のように図示できる。また、この他に e、f のように項の一つが動詞の直接項ではなくなることもある。

a.三項動詞　　usi「～に～をつける」など

項構造　　(x 〈 y [z]〉)

　　↓　↓ ↓

統語構造　　S　O O

b.有対空間目的語動詞(非対格的)　　us「～につく(物体の変化)」kuta「～から離れる」otke「～に刺さる」など

項構造　　(x 〈 y [z]〉)　y=x

　　↓　↓ ↓

統語構造　　ϕ　S O

c.有対空間目的語動詞(非能格的)　　us「～につく(行為)」など

項構造　　(x 〈 y [z]〉)　x=y

　　↓　↓ ↓

統語構造　　S　ϕ O

d.有対対象目的語動詞（空間・場所を再帰的な意味として含意） us「～を履く」など

項構造　　（ x 〈 y [z]〉）　 x=z

　　↓　 ↓ ↓

統語構造　　S　 O φ

e.対象目的語動詞(空間・場所は直接項ではない） kuta「～をぶちまける」など

項構造　　（ x 〈 y [ ]〉）

　　↓　 ↓

統語構造　　S　 O

f. 無対空間目的語動詞(対象は直接項ではない。斜格(道具格)になる。） otke「～を刺す」など

項構造　　（ x 〈 [z]〉）

　　↓　　↓

統語構造　　S　　O

以上のように空間目的語動詞は複数の項構造を持ち得ることを述べた。また、いずれの空間目的語動詞も b の構造は有しており、非対格動詞的な性質を持ち得ることを指摘した。

3.5. 結合価の揺れ

結合価に揺れがみられる動詞を取り上げた。そして、その揺れは次の三種類に分けられることを指摘した。

1. 使役交替
2. 対象付加
3. 空間付加

3.6.所属形的接頭辞 e-/o-による派生

アイヌ語には e-/o-という接頭辞があり、e-は「頭」、o-は「尻」を意味する。これらは動詞に接頭しても結合価を変更しない所属形的接頭辞である。本論文では e-/o-が接頭し、その所属先となる項は基本的には動作主以外であるということを述べた。ただし、空間目的語動詞に接頭する際に動作主が所属先となることがあり、例外的にみえるが、この場合、動作主は対象と同定される要素であり、対象としての性格も持っているために、e-/o-の所属先となると考えられることを指摘した。

4.結論

本論文ではアイヌ語の動詞基本形を結合価という観点を中心に分類し、その構造を項構造を用いて示すことで意味的な特徴を表した。特にこれまでの研究では明確にまとめて扱われていなかった空間目的語動詞をひとまとまりとして取り上げ、非対格動詞的な性質を持ち得ること、その項構造が複数あることを示した。これにより、アイヌ語の動詞基本形の構造が体系的に明らかになったといえる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、R. Jackendoff(1990)、影山太郎(1993)等によって開拓された、語彙概念意味論の枠組みを用い、アイヌ語動詞の項構造を詳細かつ緻密に分析したものである。語彙概念意味論は、語の形態的な構造と意味構造の関係を記述するための枠組みであり、語の派生構造と意味的な拡張の関係が比較的透明であるアイヌ語については、比較的適用しやすい理論であろうという見通しは以前からあったが、それを本格的・総合的に行った研究は本論文がはじめてである。

小林氏は、本論文第 2 章第 3 章において、まずアイヌ語の動詞を結合価によって一項動詞、二項動詞、三項動詞のように区分し、それぞれの項の意味役割を動作主主語・目的語、対象主語・目的語、空間主語・目的語のように規定した。この空間主語・目的語は小林氏の提案した新しい概念である。ついで第 4 章において、早津恵美子（1989）などによって日本語を中心に研究が進められた「有対動詞」という概念をアイヌ語に適用し、アイヌ語で語根を共有しながら項数の異なる動詞のペアを抽出、そのタイプを分類した。ついで第 5 章で、そのペアの結合価が方言や話者によって「揺れ」る例を観察。その「揺れ」に、使役交替、対象付加、空間付加というタイプがあることを指摘、さらに sir という空間主語を持つ動詞の 0 項と一項の間の揺れについて、その揺れの要因を探った。第 6 章では項構造と語彙概念構造の理論に関する略述を行い、第 7 章でそれを用いて一項動詞と対象目的語動詞の項構造、第 8 章で三項動詞と空間目的語動詞の項構造、第 9 章で所属形的接頭辞 e-/o-による派生の項構造の分析を行った。

この論文の焦点となるのは第 6 章以降だが、そこで小林氏は、一項動詞と二項動詞による有対動詞のペアについて、これをひとつの項構造を共有するものととらえ、そこで動作主 x と対象 y が同一のものとして再帰的に同定される場合一項動詞となり、同定されない場合二項動詞となるという提案を行った。これは、Jackendoff や影山らが英語や日本語について行った分析と並行的なものであり、その意味では新しいものではないが、小林氏はさらに日本語などには無い「対象空間主語動詞」というものを設定し、hawe wenruy「声が騒がしい」、sirwenruy「あたりが騒がしい」、haw sirwenruy「声であたりが騒がしい」という、結合価の「揺れ」と見られる例が、どのような項構造から導き出され得るかを論じた。また、空間目的語動詞に関しては、us「～が～につく」・usi「～が～を～につける」などの二項動詞対三項動詞の対について、それらが三項からなる同一の構造を持ち、それらの項同士の同定によって二項動詞が生じると説明した。これによって、アイヌ語の二項動詞と三項動詞の「揺れ」が説明できるだけでなく、空間目的語と主語の再帰性同定という想定は、言語普遍的な構造につながる可能性があり、語彙概念意味論に新しい理論的地平を加えたものということができる。

このように、本論文はすでに死語に近い状態になったアイヌ語の詳細な分析が、一般言語理論に貢献することを示した労作であり、審査委員一同高く評価し、博士号を授与するに値するものと判定した。

氏　　名	松田　光太郎
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文２７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	縄文時代前期後葉の広域土器編年に関する研究 ―諸磯式土器とその隣接土器型式を中心として
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　山 田 俊 輔 （副査）教 授　上 村 清 雄　准教授　小 谷 真 吾 柳 澤 清 一（前千葉大学教授） 教 授　谷 口 康 浩（國學院大學）

論　文　内　容　の　要　旨

１．本論文の題目

「縄文時代前期後葉の広域土器編年に関する研究
－諸磯式土器とその隣接土器型式を中心として　」

２．本論文の構成

本論の構成は以下のようになっている。

第Ⅰ編　序　論
　第１章　研究の目的と対象
　第２章　研究の方法と構成

第Ⅱ編　縄文時代前期後葉の土器研究史
　第１章　諸磯式土器の研究史
　　１．編年の確立
　　２．諸磯式土器の細分研究史
　第２章　隣接土器型式の研究史
　　１．浮島・興津式土器研究史
　　２．前期大木式土器研究史
　　３．北陸地方の前期後葉土器研究史
　　４．北白川下層式土器研究史

第Ⅲ編　縄文時代前期土器の土器変遷論
　第１章　関東地方西部・中部地方の諸磯式土器の変遷

第１節　諸磯ａ式土器の変遷
第２節　諸磯ｂ式土器の変遷
第３節　諸磯ｃ式土器の変遷
第４節　諸磯式土器の浅鉢形土器

第２章　関東地方東部の浮島・興津式土器の変遷
第１節　浮島式土器の変遷
第２節　興津式土器の変遷
第３節　浮島・興津式土器の浅鉢形土器
第３章　東北地方中・南部の大木式土器の変遷
第４章　北陸地方東部の刈羽式土器の変遷
第５章　北陸地方西部の蜆ヶ森式土器の変遷
第６章 東海地方西部・近畿地方の北白川下層式土器の変遷
第１節　北白川下層Ⅱｃ式土器（前半）の変遷
第２節　北白川下層Ⅱｃ式土器（後半）の変遷

第Ⅳ編　結論
第１章　東北地方～近畿地方における広域編年網の構築
第２章　本州中央における縄文時代前期後葉土器型式間の関係
第３章　研究の総括と今後の展望

引用・参考文献
初出一覧
あとがき

３．本論の内容

本研究は、縄文時代前期後葉に存在した諸磯式土器とその隣接土器型式の関係を中心とした広域土器編年の構築に関する研究である。

第Ⅰ編の序論では冒頭で本研究の目的について述べた。そして本研究の目的の第一が、歴史叙述の基本的前提である年代尺度を作成するため広域編年を構築することにあることを述べた。また同時期の縄文土器は類縁性をもつことがあることから、その現象をもたらしたもので何であったのか、その原因に関する予察的考察を行うことに、目的の第二があることを述べた。また研究の背景の項では、従来の縄文土器の編年研究について触れ、編年研究は広域的に行う必要があるが、実際は空間分割指向をもつ地域編年が多いこと、それは縄文時代前期研究も例外ではないことを述べた。そして広域編年の必要性を強調した。研究の対象の項では、本研究が関東地方西部・中部地方に存在する縄文時代前期後葉の諸磯式土器を中心とし、同時期に存在する東北地方中・南部から近畿地方の土器を対象とすることを表明した。方法の項では、本研究の編年研究が、比較的短い時間で残されたと考えられる一括資料をもとにし、主として土器の文様（モチーフ）に着目して、土器群の中に組列を見出し、一括資料を排列し、組列中の時間的差異（組列内

単位）が認識できるまとまりをもって年代的尺度の単位（細別型式や段階設定の単位）としたことを述べた。最後に本研究の構成－第Ⅱ編・第Ⅲ編・第Ⅳ編構成－について説明した。

第Ⅱ編では研究史を概観した。第１章では関東地方西部・中部地方に分布の中心をもつ諸磯式土器の研究史をまとめた。第２章では諸磯式土器の隣接土器型式、すなわち関東地方東部の浮島・興津式土器、東北地方中・南部の前期大木式土器、北陸地方東部の刈羽式・鍋屋町式土器、北陸地方西部の蜆ヶ森式土器、東海地方西部・近畿地方の北白川下層式土器の研究史について述べた。そして現在の研究の到達点とその問題点を抽出し、本研究への導入とした。

第Ⅲ編は諸磯式土器が存在した縄文時代前期後葉の東北地方中・南部から近畿地方に至る各地域の土器型式の変遷過程に関する考察を行った。第１章では関東地方西部・中部地方の諸磯式土器を扱った。第１節では諸磯ａ式土器を諸磯ａ式土器古段階、新段階前半、新段階後半の３つに分けて変遷を追った。第２節では諸磯ｂ式土器を諸磯ｂ式土器古段階、中１段階、中２段階前葉、中２段階後葉、新段階前葉、新段階後葉の６段階に細別し、土器の変遷過程を説明した。第３節では諸磯ｃ式土器が古１～３段階、新１・２段階の５つの階梯に分かれることを述べた。そして古３段階以降中部地方では花鳥山式土器と称してよいほどの独自性が顕在化することを明らかにした。これらは３型式の細分は既存の編年研究に比べ、最も細かく分けた細分になっていると共に、文様変遷の解明に重点を置いたものとした。かつ細分の説明では、発掘調査での一括資料を提示することにより、細分型式が実際に存在することが保証されるようにした。また第４節では諸磯ａ式土器から諸磯ｃ式土器における浅鉢形土器の変遷について述べた。

第２章は関東地方東部の存在する浮島・興津式土器の編年を扱った。第１節では浮島式土器の変遷について述べた。当該地域では諸磯ａ式土器古段階は関東地方西部と同じ諸磯ａ式土器に属するが、諸磯ａ式土器新段階に、分離して浮島Ⅰａ式土器が成立すると述べた。その後、浮島Ⅰａ式土器は前半・後半の変遷をたどり、その後、浮島Ⅰｂ式土器、同Ⅱ式土器、同Ⅲ式土器と独自の変遷をするとした。これは本土器型式の研究の先駆者である西村正衛氏・和田哲氏の細分に比べると細分数は必ずしも多くなってはいないが、両氏の示した変遷観は主に文様要素（施文具）に着目したものであり、筆者は文様（モチーフ）の変遷を抽出し、土器を多角度から同定することを可能にした。第２節では興津式土器を扱った。興津Ⅰ式土器は従来出土点数が少なく、西村氏・和田（哲）氏の研究以外、当該型式の内容の分析に網羅的に取り組んだ研究はなかった。筆者は興津Ⅰ式土器、同Ⅱ式土器を分析し、興津Ⅰ式土器から同Ⅱ式土器へ移行する文様の具体的変遷過程を初めて明らかにするとともに、興津Ⅱ式土器細分の可能性にも言及した。また第３節では浮島・興津式土器の浅鉢形土器を取り上げ、諸磯式土器とは明らかに異なる鉢・浅鉢形土器が存在することを強調し、独自の系統的変化をたどることを明らかにした。

第３章では東北地方中・南部の大木２ｂ～５ｂ式土器の変遷を述べた。前期大木式土器については、山内清男氏により型式設定がなされ、それを引き継いだ興野義一氏の研究が今なお基本となっており、その後若干の研究は出されたものの、大きく研究を進展させたものはなかった。筆者は前期大木式土器には懸垂文を中心とした一貫した変遷が見られることを発見し、大木３式土器を古相・新相、大木４式土器を古段階・新段階、大木 5a 式土器に古相・新相に細別することで、連続的な変遷が理解できるようにした。同時に岩手県や東北地方南部域に地域的特質がしばしば見られること指摘した。

第４章では北陸地方東部の土器群を扱った。主として扱ったのは諸磯ｂ式土器併行の刈羽式土器であるが、その前段階には関東地方・中部地方同様の諸磯ａ式土器が存在することに言及した。刈羽式土器は従来、寺崎裕助氏や中野純氏によって３細分されており、筆者が示した３細分も両氏の細分と共通点が多いが、筆者は文様変遷の解明に主眼を置き、刈羽式土器（新段階）に特有の縦位文様が如何にして成立して

きたのかという変遷過程を明らかにした。また刈羽式土器に後続する土器型式として小牧式土器、さらに鍋屋町Ⅰａ式土器（山口（明）1980）を位置づけ、当該型式への変遷について説明した。

第５章では北陸地方西部の土器群を扱った。本地域は諸磯ａ式土器から諸磯ｂ式土器中１段階併行期までは北白川下層Ⅱ式土器に属していることを指摘すると共に、諸磯ｂ式土器中２段階併行期に、北白川下層Ⅱｃ式土器から分離・独立して蜆ヶ森式土器が成立すると考えた。蜆ヶ森式土器については蜆ヶ森Ⅰ式土器を２細分、蜆ヶ森Ⅱ式土器を２細分した小島俊彰氏の細分が最も細かいものとして発表されていた。しかし小島（俊）氏の細分では実際の資料の同定に際して曖昧な部分が存在するため、隆線文の条数など筆者独自の細分基準を提示し、蜆ヶ森Ⅰ式土器古段階・新段階（うち新段階には古・新相の別あり）、蜆ヶ森Ⅱ式土器古段階・新段階の細分を行った。また同地方の前期末葉には福浦上層式土器があり、その先行型式として福浦上層Ⅰ式土器などが提唱されていたが、筆者は、当該土器は北陸地方東部の刈羽式土器の系譜を引き、北陸地方東部の鍋屋町式土器と同西部の福浦上層式土器の共通の母体があると考え、その母体に小牧式土器という名称を使用し、福浦上層式土器直前の変遷過程を論述した。

第６章では近畿地方・東海地方西部の北白川下層Ⅱ式土器を扱った。第１節では凸帯文の出現に焦点をあて、北白川下層Ⅱｃ式土器前半（中段階以前）の変遷について述べた。北白川下層Ⅱ式土器研究においては、従来北白川下層Ⅱｂ式土器とされた爪形文土器と、同Ⅱｃ式土器とされた凸帯文土器の共存状態が認識され、同段階をⅡｂ式土器とする網谷克彦氏の見解とⅡｃ式土器とする小杉康氏の見解があったが、筆者は新要素の新出をもって段階を区切る立場から小杉氏と同じく北白川下層Ⅱｃ式土器古段階とした。またこの時期、諸磯ｂ式土器の浮線文土器と北白川下層Ⅱｃ式土器の凸帯文土器という隆線文が突如両型式に出現し、隆線文の出自を巡り、諸磯ｂ式土器内で発生したという説、北白川下層Ⅱc式土器の影響を受けて諸磯ｂ式土器の浮線文が発生したとする説など、諸説が出されていて、決着をみていなかった。一方諸磯ｂ式土器がしばしば伴出する東海地方西部の研究では、凸帯文出現は浮線文を伴わない諸磯ｂ式土器古段階にさかのぼるという考え、小御所式土器が提唱され、東海地方西部はそれに後続する清水ノ上Ⅲ式土器へ独自の変化をするという考えが増子康眞氏によって出されていた。筆者はそうした増子（康）氏の小御所式土器と清水ノ上Ⅲ土器の間の時期差を認め、隆線文は北白川下層Ⅱ式土器でいち早く成立したと考えた。そして諸磯ａ式土器の口唇部や口縁部に副次的に存在する隆線を模倣して北白川下層Ⅱｃ式土器の口唇部に凸帯が発生し、その凸帯文で諸磯ａ～ｂ式土器の文様の一部を描くことにより、北白川下層Ⅱｃ式土器の凸帯文土器が成立したと考えた。そしてその後、北白川下層Ⅱｃ式土器の凸帯文土器が諸磯ｂ式土器に影響を与えて、諸磯ｂ式土器の浮線文土器を成立させたとする見解を述べた。筆者の考えは増子（康）氏の考えに近いが、増子（康）氏の設定した型式は、遺跡を年代的に排列するものの、型式設定に必要な抽象化作業と文様変遷の追究が不十分であったので、筆者は文様に着目し、東海地方西部以西の凸帯文の出現過程に関する新説を提示したわけである。また筆者は東海地方の土器と近畿地方の土器の差は、存在するものの、それほど大きな差とは見做し得ないと考え、増子（康）氏の東海地方西部の型式名－小御所式・清水ノ上Ⅲ式－は使用せず、北白川下層Ⅱｃ式土器古１段階、同古２段階と呼称することにした。

第２節では北白川下層Ⅱｃ式の凸帯文土器がどのような過程をたどって、後続する北白川下層Ⅲ式土器に変化するかを述べた。この北白川下層Ⅱｃ式土器後半の変遷は網谷氏の研究には全く触れられていないので、ここでも増子（康）氏の東海地方西部の土器群の研究を参考にした。そして増子（康）氏が着目した口縁部の隆線文様の施文幅や口縁部形態の他、弧線文という文様に見られる連続的変化に新たに着目し、北白川下層Ⅱｃ式土器中段階前葉、同後葉、新段階という３段階の変遷を想定した。そして東海地方西部では中段階後葉以降、近畿地方の土器群との差異が顕在化し、凸帯文による弧線文様が独自の発展を遂げて、新段階に芦戸式土器という型式が成立することを述べた。また中段階後葉も器形を中心に東海地方の

地域的特性がある程度が看取できるので、増子（康）氏の研究に倣い、大麦田Ⅱｂ-Ⅲ式土器という名称を併記した。

第Ⅳ編結論の第１章では第Ⅲ編で樹立した東北地方中・南部から近畿地方までの各地方の縄文時代前期後葉の土器編年の対比を行った。関東地方西部・中部地方の諸磯ａ～ｃ式土器の細別型式・段階を基軸とし、１～８期を設定し、各地方の細別型式を当てはめ、広域編年表を作成した。

第２章では文様要素、文様、文様帯構成の３点から土器型式の関係性を検討した。その結果、各地方の土器型式は同一地域の先行型式の特徴を最も強く継承して成立し、かつまたその特徴は次型式へと連続的に変化していくことを確認したが、文様要素や文様においては、しばしば他地域土器型式の要素を取り入れ、その土器型式の変化に組み入れていること、その要素の受容元は、隣接地方とは限らず、遠隔地方である場合もあることを明らかにした。しかしその一方、文様帯構成という基層的部分は変化しにくいことも明らかにした。そしてこうしたことが、類似はするものの、お互いに異質性を保持した土器型式の並立的共存をもたらしていると考察した。

第３章では本研究の内容を総括すると共に、今後進める研究の展望を述べた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、縄文時代前期後葉の東北地方中・南部から近畿地方に及ぶ広域土器編年の構築を目的としている。本論文は、第Ⅰ編　序論、第Ⅱ編　縄文時代前期後葉の土器研究史、第Ⅲ編　縄文時代前期後葉の土器変遷論、第Ⅳ編　結論で構成されている。

第Ⅰ編では、縄文時代前期の広域土器編年が完成されていないため、縄文時代前期についての歴史叙述が十分におこなえない研究状況にあることが指摘される。そして、未完成の状態にある縄文時代前期の広域土器編年を構築するとともに、類縁性をもった土器が出現するメカニズムについて明らかにすることが目的として示される。さらに、縄文土器の広域編年についての先行研究を整理することで、分析視角、分析方法を吟味している。型式認定の手順について論理的に考察し、広域土器編年を構築するための独自の研究方法が示されている。

第Ⅱ編では、関東地方西部・中部地方に分布の中心をもつ諸磯式土器、関東地方東部の浮島式・興津式土器、東北地方中・南部の前期大木式土器、北陸地方東部の刈羽式・鍋屋町式土器、北陸地方西部の蜆ヶ森式土器、東海地方西部・近畿地方の北白川下層式土器の研究史が整理されている。６つの土器型式についての 120 年に及ぶ膨大な研究史を的確に整理し、研究の到達点と問題の所在が明らかにされている。

第Ⅲ編では、縄文時代前期後葉の東北地方中・南部から近畿地方にいたる各地域の土器型式の変遷について、具体的な資料に基づいて分析がなされている。関東地方西部・中部、関東地方東部、東北地方中・南部、北陸地方東部、北陸地方西部、東海地方西部・近畿地方の６つの地域ごとに文様や文様の施文技法が詳細に検討され、土器編年が構築されている。膨大な資料に幅広く目配りし、分析がなされている点は、審査委員会においても高い評価が与えられた。

第Ⅳ編は、第Ⅲ編において各地域で個別になされた土器編年を対比し、広域におよぶ編年を構築している。広域編年は、異なる土器型式が共存する一括出土資料によって構築することで可能になるが、40 例を把握して示し、丁寧にその同時期性が説明される。第Ⅲ編の個別土器型式研究の成果と第Ⅳ編の一括出土資料の検討によって、縄文時代前期後葉を８つの時期に区分し、東北地方中・南部から近畿地方にいたる広域の土器編年網の構築に成功している。さらに、広域において類縁性をもった土器が出現するメカニズ

ムについても分析を進めている。文様要素、文様、文様帯といった属性を分析し、文様帯は最も変化しにくく、文様、文様要素は他地域からの影響を受けやすいことを明らかにした。

松田氏の論文は、縄文時代前期後葉の土器について地域ごとに詳細に検討することで編年を構築し、さらに、個別の編年を広域に連結するという点で、従来にない成果をあげた研究として高く評価できる。ただし、空間的な資料分布を念頭においた分析がなされておらず、人間の動態について明らかにする視点がやや弱いという課題はある。しかし、本論文では土器型式の分析から時間軸を確立することに主眼をおき、土器型式の編年研究に特化したことによって重要な成果をあげることができたと考えられる。膨大な研究史の整理と自身の土器分析研究の蓄積によって確立した方法論は、研究者として有能な力量を備えていることを示している。よって、本論文は、博士（文学）に値するものと審査委員全員一致で判定した。

氏　　名	王　守利
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文２８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　岡　部　嘉　幸
	（副査）教　授　神　戸　和　昭　　教　授　中　川　　裕
	准教授　田　口　善　久

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、連体修飾節と主節との関係から、連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を考察するものである。本論文は 12 章から構成されている。

第 1 章「はじめに」では、本論文を書くきっかけ（問題提起）および研究対象を説明し、本論文の研究目的および研究方法、本稿の構成を示す。

連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味はあまり重視されておらず、テイルのアスペクト的意味とほぼ同様であると考えられているのが現状である。しかし、連体修飾節におけるテイタは、テイルと同じアスペクト的意味を表すとは限らない。そこで、連体修飾節に現れるテイタの特徴と、テイルにはないテイタのアスペクト的意味を追究する必要が生じる。本論文は、研究対象を内の関係の連体修飾節に絞り、連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を解明することを目指したものである。研究方法としては、先行研究を検討したうえ、主に『現代書き言葉均衡コーパス中納言』、『中日対訳コーパス』（2003　第一版）、新潮文庫 100 冊などから集めた小説や新聞の用例を分析する。また、連体修飾節におけるテイル、（動詞の）タおよび主節におけるテイタのアスペクト的意味などとの比較研究を通じて、連体修飾節におけるテイタの特徴をより詳しく解明することを試みる。

第 2 章においては、先行研究および問題点を示す。具体的には、連体修飾節に関する先行研究、連体修飾節におけるテイタに関する先行研究、および動詞のアスペクト的意味に関する先行研究を示し、それぞれの問題点を指摘する。

まず、従来の研究では、連体修飾節と主名詞の格関係、主名詞と主節の格関係、両者の格関係の一致可否、そして連体修飾節と主節との関係といった角度から連体修飾節のテイタのアスペクト的意味が追究された例はないことをみる。そして、連体修飾節におけるテイタは、テイルに置き換えられない「途切れ」の意味があると中畠孝幸(1995)で指摘されているが、この点は深く追究されておらず、研究の余地がまだ多く残されている。本論文は、連体修飾節のアスペクト的意味を考察するためには、連体修飾節、主名詞、主節の三者の関係を検討しなければならないという立場に立っている。こうした従来看過されてきた角度から、連体修飾節におけるテイタの「途切れ」の意味に着目し、「途切れ」の意味特徴を追究する。さらに、連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を手がかりとして、新たに「状態の持続」という動詞のアスペクト的意味を提案する。

第 3 章、第 4 章、および第 5 章では、連体修飾節と主節との関係から、連体修飾節におけるテイルにはないテイタのアスペクト的意味「途切れ」を集中的に検討する。

連体修飾節は、限定的連体修飾節と非限定的連体修飾節に分けられる。そして、非限定的連体修飾節の場合は、修飾節を取り除いても文意が大きく変わらないのに対し、限定的連体修飾節の場合は、修飾節を取り除くと文が成り立たなくなるか、文意が変わるという点で両者には違いがある。このため、連体修飾節のテイタがもつ「途切れ」のアスペクト的意味を考察する際には、限定的連体修飾節と非限定的連体修飾節を分けて検討する必要があると思われる。これらは、具体的には、第 3 章と第 4 章で扱われる。第 3 章および第 4 章では、それぞれ、非限定的連体修飾節におけるテイタがもつ途切れのアスペクト的意味と、限定的連体修飾節におけるテイタがもつ途切れのアスペクト的意味が中心的に考察される。

非限定的な連体修飾節の場合は、連体修飾節と主節とは逆接的な関係にあり、連体修飾節の表す状態が変化し、かつ格関係が一致するという特徴が確認される。一方、限定的な連体修飾節の場合、連体修飾節の表す状態の変化は、テイタが「途切れ」を表すときの主な特徴であることが確認される一方、格関係は、一致する場合もあれば、一致しない場合もあることをしめす。つまり、連体修飾節の状態に変化があるという点は、連体修飾節のテイタが途切れを表す場合の一般的な特徴だと言える。また、非限定的な場合においても、限定的な場合においても、連体修飾節と主節とは同じ主体や対象を共有し、かつ連体修飾節の表す状態が変化した場合には、テイタが使われる、という共通点を明らかにする。

続く第 5 章では、「途切れ」を表す連体修飾節が含まれる複文が有する特徴を、動詞分類、テンス、「途切れ」と文脈の関係、「完了」の検討などの角度から分析する。「途切れ」を表すことができる動詞については、いかなる動詞も状態の変化を表すことが可能なため、動詞の分類にかかわらず、テイル形をとらない動詞（ある、いるなど）は除外されるということ以外には、特に制限はないことをみる。また、連体修飾節のテイタが途切れを表すとき、それは、相対的テンスを表し、連体修飾節はさらに、「一般的事態」を表すものと「一時的事態」を表すものに分けられることを指摘する。加えて、連体修飾節におけるテイタの「途切れ」の意味は、連体修飾節と主節との関係を考えた上で初めて現れてくる特徴なので、主節という文脈を本質的に必要とする、つまりは文脈への依存度が高く、「パーフェクト」、「反復・繰り返し」というアスペクトの派生的意味の特徴に類似することをしめす。

テイルにはないテイタの「途切れ」のアスペクト的意味を包括的に考察した後、第 6 章と第 7 章では、連体修飾節におけるテイルおよびタとの比較を通して、テイタの構文的特徴の特定を試みる。第 6 章では、格関係一致可否の角度から、連体修飾節におけるテイルとの相違を明らかにする。また第 7 章では、連体修飾節には修飾の仕方が二つあるという角度から、連体修飾節における（動詞の）タとの相違を検討する。

第 6 章においては、非限定的連体修飾節が主節と「原因」もしくは「付帯状況」の意味関係にある場合を対象に、格関係一致可否の観点から連体修飾節におけるテイルとテイタの比較考察をし、当の連体修飾節に現れるテイルとテイタの使用傾向を調査する。テイタが含まれる連体修飾節では、連体修飾節と主節のそれぞれに対する主名詞の格関係の一致が特徴で、テイルが含まれる連体修飾節では、双方の格関係の不一致が特徴であることを確認する。さらに、第 7 章では、連体修飾節の二つの修飾の仕方から、連体修飾節のテイタと（動詞の）タの相違を検討し、またこれらの相違を「形容詞＋タ」の解釈に応用する。そこでは、「動詞＋テイタ」と「形容詞＋タ」の共通の特徴が観察される。第 7 章では、連体修飾節におけるタとの比較から、連体修飾節におけるテイタの構造上の特徴を特定したうえで、それが「形容詞＋タ」に適用できることを瞥見する。この点をさらに追究し、「形容詞＋タ」、「形容動詞＋タ」などにも同じ特徴が適用できるという予測のもとで、第 8 章では、これらに共通する「変化」というタの意味を詳しく検討す

る。

第 8 章においては、第 7 章で取り上げた「動詞＋テイタ」と「形容詞＋タ」の共通の特徴を追究し、「形容動詞＋タ」「名詞＋タ」の場合も含めて考察し、これらに共通する「変化」というタの意味を詳しく検討する。

連体修飾節に現れる形容詞、形容動詞、名詞の過去形の考察を通して、品詞は違うものの、それらは、①形態上タが付いている、②一時的状態を表す、③状態の変化が見られる、という三つの点で共通していることをしめす。本論文は、連体修飾節に現れるタには、「変化」という用法があると考える。また、タの「変化」の用法は、動詞、形容動詞、形容詞、名詞などに広範囲に適用できることをみる。

続く第 9 章では、小説の調査を糸口に、「座る」、「立つ」といったアスペクト的意味を判断しにくい動詞について考察し、「状態の持続」というアスペクト的意味を導入する。「状態の持続」は、森山卓郎（1986）の言う「維持の状態」に相当する。「座る」「立つ」以外にも「黙る、並ぶ、握る、（荷物/興味を）持つ、持たれる、休む」などの動詞がこのアスペクト的意味を持ち得ることを示す。

第 9 章を踏まえ、第 10 章と第 11 章では、主節におけるテイタのアスペクト的意味と連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を整理し、小説での使用率を調査する。その結果、小説にはどのようなアスペクト的意味が多く使われているかを明らかにする。

第 10 章においては、主節におけるテイタのアスペクト的意味を整理し、『あした来る人』と『ノルウェイの森』を調査対象にテイタのアスペクト的意味のそれぞれの使用率を調査する。その結果、よく知られている「動作の継続」や「変化の結果の持続」の意味のほか、「状態の持続」の意味においてよく使われていることを明らかにする。一方、第 11 章においては、連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を整理し、北京日本語学研究センター『中日対訳コーパス』（2003　第一版）に収録された 22 部の日本語の文学作品を調査対象とし、テイタのアスペクト的意味のそれぞれの使用率を調査する。その結果、連体修飾節におけるテイタは、「途切れ」の意味で多用されていることを明らかにする。また、「途切れ」は、特殊な用法ではないことが明白であり、新しいテイタの用法として十分に容認できることをしめす。

最後に、第 12 章においては、本稿における議論を総括し、今後の課題を述べる。本論文は、連体修飾節と主節との関係から、連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を考察し、アスペクト的意味の点で、テイタがテイルとは区別されることが示されたことから、テイタが単純にテイルの過去形ではないことが明白になることを指摘する。また、「座る」「立つ」のような動詞がもつアスペクト的意味として、「状態の持続」を提案し、多くの動詞がこのような意味をもち得ることを第 9 章で指摘するが、これらの動詞が、動詞の分類上どのように位置づけられるかなどについては、今後の課題とすることをしめす。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、現代日本語を対象として、連体修飾節におけるテイタのアスペクト的意味を、主に連体修飾節と主節の関係から考察し、従来指摘されてこなかったアスペクト的意味や、それを実現する構文・文法的条件を明らかにした意欲的な論文である。

第 1 章では、本論文の研究目的、研究対象、研究方法が説明される。つづく第 2 章では先行研究が批判的に検討され、連体修飾節のテイタの特徴の分析にはこれまで考慮されてこなかった連体修飾節と主節との関係を見る必要があること、テイタ特有のアスペクト的意味として「途切れ」を認める必要があること

などが示される。第３～５章では「途切れ」というアスペクト的意味が包括的に検討される。第３章では、非限定的連体修飾節の場合が検討され、連体修飾節と主節が「逆接・対比」的な関係にあり、連体修飾節の表す状態が変化し、かつ主名詞と節述語の格関係が連体修飾節と主節で一致しているという条件のもとで「途切れ」の意味が成立することが明らかにされる。第４章では、限定的連体修飾節の場合が検討され、文脈的に連体修飾節の表す状態が変化したことが示されれば「途切れ」の意味が成立することが明らかにされる。さらに第５章では「途切れ」の意味は、連体修飾節と主節の関係という文脈を本質的に必要とする派生的な意味であることが示される。第６章と７章では、連体修飾節におけるテイルおよび動詞＋タとの使い分けが検討される。６章では、主名詞と節述語との格関係が連体修飾節と主節で一致するか否かという観点からテイルとの比較を行い、テイタの場合には格関係が一致しているのに対し、テイルの場合には格関係が一致していないという新たな事実を発見した。７章では、連体修飾節の修飾の仕方の相違という観点から、連体修飾節における動詞＋タとの差異を検討するとともに、テイタと形容詞＋タとの共通性についても言及した。さらに第８章では、テイタと形容詞＋タとの意味的共通性を「(一時的状態の) 変化」であると結論づけている。また、第９章では、これまでの議論もとに、動詞のアスペクト的意味として「状態の維持」があり得ることを指摘し、本論文におけるテイタのアスペクト的意味の全体像を明らかにしている。第１０章と第１１章は、９章をうけて、主節と連体修飾節それぞれにおいてテイタがどのようなアスペクト的意味で用いられているのかを、実際の小説を対象として数量的に調査した章である。

本論文は、

（１）これまでの先行研究でテイルの単なる過去形として捉えられ、そのアスペクト的意味が十分に検討されてこなかった連体修飾節のテイタについて、コーパスによる丹念な用例調査を行い、テイタには「途切れ」という独自のアスペクト的意味が存在し、それがどのような条件下で発現する意味なのかを詳細に記述し、明らかにした点

（２）連体修飾節において置き換え可能なテイルとテイタの使い分けについて、これまでまったく指摘されてこなかった「主名詞と節述語の格関係の主節と連体修飾節での一致／不一致」という構文条件を発見した点

（３）連体修飾節中の動詞＋テイタと形容詞＋タには「(一時的状態の) 変化」という意味的共通性が存在することを指摘した点

（４）動詞のアスペクト的意味には従来指摘されているもののほかに「状態の維持」という意味があり得ることを指摘した点

に先行研究にはない新規性があると判断される。なお、本論文で指摘されたことには、さらなる検証や調査による補強が必要な部分もあるが、それは今後の研究によって解消できる部分であり、本論文の本質的価値を損なうものではない。また、本論文によって示された知見は、日本語学において重要であるとともに、外国人日本語学習者にとっても極めて有益であり、学界に裨益するところが少なくないと判断される。よって、審査委員会は本論文を学位請求論文として高く評価するものである。

氏　　名	氏家　悠太
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第学１１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	錯覚を利用した自閉症スペクトラム障害の発話知覚の特異性についての検討-健常大学生内の自閉症傾向を用いたアナログ研究-
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　木村　英司
	（副査）教　授　眞鍋　佳嗣　　教　授　一川　誠
	教　授　若林　明雄

論　文　内　容　の　要　旨

視聴覚発話知覚では､視覚情報が音声の聞き取りの助けになることが知られており､この働きはMcGurk効果(McGurk & Macdonald、 1976)という錯覚に反映されている。自閉症スペクトラム障害（ASD）では、視覚情報の利用が少なく、McGurk 効果の生起が減少することが報告されている。視聴覚発話知覚は重要な対人機能の一つであるため、視聴覚発話知覚の特異性は ASD の対人機能の障害に繋がる可能性が示唆されている。本論文では、ASD における視聴覚発話知覚の特異性の理解を目的として、McGurk 効果の個人差が生じる要因について検討した。また、ASD 臨床群内の非均一性など臨床研究の問題を解決するため、自閉症スペクトラム仮説に基づき、健常大学生を対象としたアナログ的手法を用いた。第 1 章では、ASD の視聴覚発話知覚、特に McGurk 効果の先行研究の結果を概観し、本論文で扱う問題を説明した。第 2 章では 2 つの質問紙調査により、健常大学生内での自閉症傾向の連続性、性格傾向との独立性（調査 1)、感覚異常経験との関連性（調査 2）を示し、アナログ的検討の妥当性を示した。第 3 章では、読唇能力に焦点を当て、聴取環境の異なる 2 つの実験（実験 1、実験 2）により McGurk 効果の個人差を検討し、読唇能力の影響が少ないことを示した。第 4 章では、顔刺激の処理に焦点を当て、発話映像の部分 - 全体呈示（実験 3)、サッチャー錯視（実験 4）を応用し、顔の全体的な処理の弱さが錯覚量生起の個人差に影響するかを検討した。第 5 章では、本論文で得られた結果をまとめ、近年の ASD の行動研究や神経心理学的研究から本研究の結果を考察した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

視聴覚発話知覚では、視覚情報が音声の聞き取りの助けになることが知られており、この働きはMcGurk効果(McGurk & Macdonald、 1976)という錯覚に反映されている。自閉症スペクトラム障害（ASD）では、視覚情報の利用が少なく、McGurk効果の生起が減少することが報告されている。視聴覚発話知覚は重要な対人機能の一つであるため、視聴覚発話知覚の特異性はASDの対人機能の障害に繋がる可能性が示唆されている。本論文では、ASDにおける視聴覚発話知覚の特異性の理解を目的として、McGurk効果の個人差が生じる要因について検討した。また、ASD 臨床群内の非均一性など臨床研究の問題を解決するため、自閉症スペクトラム仮説に基づき、健常大学生を対象としたアナログ的手法を用いた。第 1 章では、ASD の視聴覚発話知覚、特にMcGurk効果の先行研究の結果を概観し、本論文で扱う問題を説明した。第2章では2つの質問紙調査により、健常大学生内での自閉症傾向の連続性、性格傾向との独立性（調査1)、感覚異常経験との関連性（調査 2）を示し、アナログ的検討の妥当性を示した。第 3 章では、読唇能力に焦点を当て、聴取環境の異なる2つの実験（実験1、実験2）によりMcGurk効果の個人差を検討し、読唇能力の影響が少ないことを示した。第4章では、顔刺激の処理に焦点を当て、発話映像の部分‐全体呈示（実験3)、サッチャー錯視（実験 4）を応用し、顔の全体的な処理の弱さが錯覚量生起の個人差に影響するかを検討した。第5章では、本論文で得られた結果をまとめ、近年のASDの行動研究や神経心理学的研究から本研究の結果を考察した。

以上の結果は、学術的な価値とともに、臨床場面への応用的な意義も認められることから、博士学位論文として一定の水準に達しているものと考えられる。以上について、2月9日10時30から12時まで論文公聴会を開催し、終了後委員会審議の結果、学位に値すると判断した。

2016年　2月　3日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（学術）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	Tarulata Shapla
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第学１２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Change assessment and phenological analysis of agroforestry and agricultural land use in Bangladesh based on satellite remote sensing 衛星リモートセンシングによる変化抽出と植生季節解析を利用したバングラデシュにおける森林農業と農地利用の研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　JOSAPHAT Tetuko S. S （副査）教　授　　久世　宏明　　准教授　　入江　仁士 （外部審査委員）千葉大学理学研究科准教授　　本郷　千春

論　文　内　容　の　要　旨

バングラデシュにおける食料生産の監視に当たっては、水田とそれに関連する土地利用の評価が重要である。本論文では、Landsat と MODIS 衛星データ及び関連するデータを活用し、同国における 5 つの主要な米作州での解析を実施した。比較的乾燥した冬季モンスーンに相当する 1 月の Landsat 画像を用いて、2001 年から 2009 年にかけての Gazipur 州での土地被覆変化を調べた。分解能 30m の画像の教師なし分類と標高モデルおよび現地調査データにより、水田と小規模農林地の増加が認められた。この変化は森林域の減少に付随して起こっており、首都に隣接する同州における都市域の増加と合わせて、持続可能な開発の観点からは懸念がもたれる状況が明らかになった。MODIS の 8 日間の雲除去合成画像を用いて、５つの州について 2001-2003 年と 2011-2013 年の期間にわたり、正規化植生指標とその季節変化を解析した。この 10 年間において、Pabna、Manikganj、Sherpur、の 3 州では水田面積が減少し、Sylhet と Gazipur の 2 州では増加した。植物季節の解析から Pabna 州では 2 期作が、また、Gazipur では 1 期作が主要な割合を占めていることが明らかになった。本研究によって高・中分解能の衛星データを組み合わせて活用することにより、バングラデシュのような熱帯域であっても詳細で安定した農林業土地被覆の作成が可能であることを明らかにした。本研究で得られた知見は、同国における適正な農地利用管理の目的に有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

バングラデシュにおける食料生産の監視に当たっては、水田とそれに関連する土地利用の評価が重要である。本論文では、Landsat と MODIS 衛星データ及び関連するデータを活用し、同国における 5 つの主要な米作州での解析を実施した。比較的乾燥した冬季モンスーンに相当する 1 月の Landsat 画像を用いて、2001 年から 2009 年にかけての Gazipur 州での土地被覆変化を調べた。分解能 30m の画像の教師なし分類と標高モデルおよび現地調査データにより、水田と小規模農林地の増加が認められた。この変化は森林域の減少に付随して起こっており、首都に隣接する同州における都市域の増加と合わせて、持続可能な開発の観点からは懸念がもたれる状況が明らかになった。MODIS の 8 日間の雲除去合成画像を用いて、5 つの州について 2001-2003 年と 2011-2013 年の期間にわたり、正規化植生指標とその季節変化を解析した。この 10 年間において、Pabna、Manikganj、Sherpur、の 3 州では水田面積が減少し、Sylhet と Gazipur の 2 州では増加した。植物季節の解析から Pabna 州では 2 期作が、また、Gazipur では 1 期作が主要な割合を占めていることが明らかになった。本研究によって高・中分解能の衛星データを組み合わせて活用することにより、バングラデシュのような熱帯域であっても詳細で安定した農林業土地被覆の作成が可能であることを明らかにした。本研究で得られた知見は、同国における適正な農地利用管理の目的に有用である。平成 28 年 1 月 12 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。本審査委員会と公開論文発表会は平成 28 年 2 月 8 日に実施した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（学術）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	金城　拓海
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第理２２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	超高感度光電子計測による極性有機 EL 材料の薄膜電子構造に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　吉田　弘幸
	（副査）教　授　　Peter Krüger　　教　授　　石井　久夫

論　文　内　容　の　要　旨

有機 EL 素子においては、均一薄膜を得るために非対称・極性分子を用いた非晶質膜が用いられることが多い。このような極性分子の真空蒸着膜では分子の双極子が緩やかに膜厚方向に配向し、膜の両端に配向分極電荷が発生し、膜が分極することで巨大な表面電位（GSP)を発現する。このような極性材料を用いた有機 EL 素子においては配向分極の大きさや極性が素子特性を左右することが指摘されてきたが、電子構造の観点からの直接的な証拠はなかった。そこで、本研究では高感度光電子計測を用いて、分極した有機 EL 材料薄膜の電子構造を詳細に観測し、分極特性と電気特性の相関を検証した。

本論文では、代表的な有機 EL 材料である Alq3 とその誘導体である Al(7-Prq)3 分子の電子構造を計測した結果、HOMO などの分子軌道のエネルギー準位は類似しており、報告されている電気特性の違いは分極極性の違いによるものであることを明らかにした。つづいて、高感度測定により、Alq3 薄膜でのみ 2.5eV 程度の低エネルギー励起光でも光電子放出が生じることを見いだした。その原因として、Alq3 薄膜表面の正の分極電荷に捕獲された負イオンからの光電子放出の可能性を指摘した。さらに、この解釈を検証するために、Alq3 と同様に正の GSP を有する幾つかの材料の薄膜についても測定を行い、同様の現象が生じていることを見いだした。特に、TPBi 薄膜においては、光キャリアの発生を制御することで、負イオン蓄積がこの現象の発現の鍵を握っていることを示した。以上の結果から、正の GSP を示す有機 EL 材料においては、注入した電子が正の分極電荷で安定化し電子注入障壁が低下することがわかり、これが報告されていた Alq3 と Al(7-Prq) 3 の電気特性の違いの原因であることを示した。また、本研究は、負イオン光電子分光の固体への始めての応用例であり、LUMO 準位を計測する新たな手法としても期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

有機 EL 素子においては、均一薄膜を得るために非対称・極性分子を用いた非晶質膜が用いられることが多い。このような極性分子の真空蒸着膜では分子の双極子が緩やかに膜厚方向に配向し、膜の両端に配向分極電荷が発生し、膜が分極することで巨大な表面電位（GSP)を発現する。このような極性材料を用いた有機 EL 素子においては界面に分極電荷が発生し、キャリアの蓄積が生じると考えられてきたが、電子構造の観点からの直接的な証拠はなかった。そこで、本研究では高感度光電子計測を用いて、分極した有機 EL 材料薄膜の電子構造を詳細に観測し、分極特性と電気特性の相関を検証した。

本論文では、代表的な有機 EL 材料である Alq3 とその誘導体である Al(7-Prq)3 分子の電子構造を計測した結果、HOMO などの分子軌道のエネルギー準位は類似しており、報告されている電気特性の違いは分極極性の違いによるものであることを明らかにした。つづいて、高感度測定により、Alq3 薄膜でのみ 2.5eV 程度の低エネルギー励起光でも光電子放出が生じることを見いだし、Alq3 薄膜表面の正の分極電荷に捕獲された負イオンからの光電子放出の可能性を指摘した。さらに、Alq3 と同様に正の GSP を有する幾つかの材料の薄膜についても測定を行い、同様の現象が生じていることを見いだした。特に、TPBi 薄膜においては，光キャリアの発生を制御することで、負イオン蓄積がこの現象の発現の鍵を握っていることを示した。

本論文は、極性有機 EL 材料の薄膜表面に負イオンが蓄積していることを明らかにするとともに、負イオン状態の光電子分光により固体試料の LUMO 準位を計測する新たな計測手法の可能性も示した。その結果は、学術的価値があるとともに、有機エレクトロニクス開発に有益な基礎的知見を与えるものである。

なお、2016 年 1 月 29 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（理学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	小出　明広
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第理２３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Studies of X-ray absorption spectroscopy for functional materials by using multiple scattering theory 機能性材料における多重散乱理論を用いたX線吸収分光に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　Peter Krüger （副査）教　授　　小西 健久 （外部審査委員）千葉大学理学研究科教授　　中山　隆 千葉大学工学研究科准教授　　一國　伸之

論　文　内　容　の　要　旨

X 線吸収分光（XAS）は、X 線を吸収した原子周囲の局所的な情報が得られる独特な手法である。特筆すべきは、試料の状態を問わず測定出来る点であり、応用範囲は単結晶を超えて不純物系、表面や界面等、多岐に渡る。また、X 線のエネルギーや偏光によって得られる情報が異なるため、様々な派生した手法が存在する。申請者は機能性材料をキーワードとして、以下二つのテーマについて研究を行った。

■発光素子である希土類（RE）添加 GaN（GaN:RE）における X 線吸収端近傍構造（XANES）を用いた窒素空孔の評価

作製条件の異なる二種類の GaN:RE（RE = Gd, Dy）における XANES スペクトルを、多重散乱計算によって解析した。その結果、作製条件における XANES スペクトルの違いは Gd, Dy ともに共通であり、RE の種類に依らないことが示唆された。また添加した RE に隣接する窒素空孔は、ウルツ鉱型 GaN の異方軸ではない方向に出来やすいことがわかった。更に、作製条件の違いにより、RE の窒化物のナノ結晶が析出している可能性が示唆された。

■スピントロニクス材料である graphene/Ni(111)における C K 端 X 線円二色性（XMCD）に対する Ni 原子の寄与

K, L1 端における多重散乱 XMCD 理論を周囲原子の SOI を取り入れる形に拡張し、BCC iron および graphene/Ni(111)に対して計算を行った。その結果、K 端 XMCD における周囲原子の SOI の寄与は、BCC iron においても無視出来るものではなく、さらに graphene/Ni(111)では Ni 原子による SOI が支配的であることがわかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

2016 年 1 月 19 日 16:10-17:10 に公開論文発表会、同日 17:10-18:00 に本審査委員会を行った。

この論文では、1) X 線吸収端近傍微細構造スペクトルの多重散乱理論計算による、希土類(ガドリニウムおよびディスプロシウム)を添加した窒化ガリウムの希土類原子サイト周囲の局所構造解析、2) ニッケル薄膜上単層グラフェンの炭素 K 端での X 線吸収磁気円二色性の起源について、多重散乱理論の拡張により説明を与える試み、を報告している。

1)については、希土類添加窒化物半導体は、発光材料として期待されており、発光中心となる希土類原子のサイト決定、周辺の欠陥の同定は材料評価、設計の上で重要な情報である。小出氏は、偏光依存性を含むスペクトル計算によって、希土類原子周囲の構造、特に窒素欠陥の位置について検討を行い、添加した希土類原子がガリウムサイトを置換する場合、第一配位圏の窒素欠陥サイトに選択性があることを明らかにした。また、試料作成条件によっては希土類窒化物が析出していることを示唆する結果を得た。ここで得られた情報が物質開発に寄与することが期待される。2)については、X 線吸収磁気円二色性スペクトルの計算に、散乱原子サイトでのスピン軌道相互作用を含めるための理論の拡張を行い、数値計算を行うことで、散乱原子サイトでのスピン軌道相互作用も磁気円二色性スペクトルに X 線吸収原子サイトでのスピン軌道相互作用と同程度の寄与を与えうることを示した。今後この理論は、非磁性の軽元素が X 線吸収原子サイトとなる場合の X 線磁気円二色性スペクトルの理解・進展に繋がるものである。

2016 年 1 月 14 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（理学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	米澤　恵一朗
学位（専攻分野）	博　士（理学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第理２４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	界面相互作用に支配される有機半導体電子物性の解明
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　石井　久夫
	（副査）客員教授　　解良　聡　　教　授　　吉田　弘幸
	（外部審査委員）千葉大学理学研究科教授　　中山　隆史

論　文　内　容　の　要　旨

有機半導体が持つ興味深い電子物性は界面相互作用により支配されている。界面における電子波動関数の空間的な広がり(局在性と遍歴性)が引き起こす多様な電子状態の変化は、相互作用のわずかな違いに敏感に影響されることで生じている。この界面相互作用は、界面を形成する材料の組み合わせ自由度（電荷、スピン、原子軌道）に加え、分子スケールの構造自由度（分子構造、結晶構造、分子軌道）による影響が顕著である。電子状態のエネルギー的・空間的な接続を制御し、高機能材料化を達成するためには、複雑に関連する両自由度のバランスを検討する必要がある。

本論文では、電子波動関数の局在性と遍歴性の二面性により巧みに支配される有機半導体の電子物性について、光電子分光法を用いた電子状態測定の研究成果を中心に報告する。

本研究では局在電子系である有機・有機ヘテロ界面において、界面構造の乱れが状態密度分布に変化を及ぼし、移動する電荷量に影響を与えることを見出した。さらに電荷移動に伴い発現する界面ポテンシャル段差が熱平衡を達成させるための重要な物理量であることを明らかにした。このように有機半導体は電子の局在性を基本的な描像とする。しかしファンデルワールス力を主とする相互作用に誘起される、電子の非常に弱い遍歴性が重要な役割を果たしていることも見出した。界面において波動関数が僅かに接続されることにより、有機固体内の状態密度分布やフェルミ準位のエネルギー位置が決定される。この弱い相互作用は固体の結晶構造を決定するだけでなく、分子骨格すらも変調させ、電子状態に影響を与えることを明らかにした。相互作用の増加に伴い電子の遍歴性は増加し、それに伴い有機半導体の個の電子状態はより強く変調される。しかし、それでもなお電子の局在性が強いことが有機半導体電子物性の特徴である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

電子波動関数の局在性と遍歴性の二面性により巧みに支配される有機半導体の電子物性について、光電子分光法を用いた電子状態測定による研究を報告した。相互作用の強さを軸に、気相分子から物理吸着界面および電荷移動を伴う分子金属界面の電子状態を系統的に調べた。有機分子は、電子の局在性が基本的に顕著であり、有機・有機ヘテロ界面においては、薄膜界面構造の乱れが状態密度分布を決定づけることで移動する電荷量に影響を与え、界面エネルギー準位接合が実現していることを見出した（Adv. Mater. Interface 報告)。一方、ファンデルワールス力を主とする弱い相互作用で分子が僅かに影響を受けたときの電子状態について、詳細な実験と第一原理計算により検討し、薄膜における分子内電荷分布の変化が各分子軌道エネルギーに顕著な影響を与え、孤立分子と大きく異なる電子状態へ変化することを見出した(Appl. Phys. Exp 報告)。以上の成果について、筆頭論文２件以外に、共著論文９件、国際会議における 6 件の発表がある。残りの成果についても投稿準備中で、順次公表予定である。本論文は極めて精緻な実験により、これまで観測が難しかった弱い相互作用による変化を捉えることに成功し、分子固体物性に新たな議論展開の道を示した。これらの研究成果は、有機半導体界面関連の基礎学術的理解に極めて有益な知見を与えるものであり、将来的に有機デバイス開発の発展に高く貢献するものである。

28 年 1 月 29 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（理学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	RAHMAN MD.MIJANUR
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Synthesis and characterisation of zinc oxide nanowires and silver nanoparticles for perovskite solar cells application ZnO ナノワイヤー、銀ナノ粒子の合成法及び評価とペロブスカイト太陽電池への応用に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　城田　秀明 （副査）准教授　Peter Krüger　　准教授　小西　健久 （外部審査委員）千葉大学理学研究科准教授　泉　康雄 千葉大学工学研究科教授　工藤　一浩

論　文　内　容　の　要　旨

Zinc oxide (ZnO) nanowires (NWs) have attracted significant attention over the past few years due to its unique properties, such as electron mobility, which is substantially higher than titanium dioxide that makes it an ideal choice for faster electron transporting layer in solar cells. ZnO NWs were grown on FTO substrates via reactive evaporation method which is very simple, easily controllable, non-catalytic, cost effective, rapid and relatively low temperature growth. The controlled growth of highly crystalline ZnO NWs has been used to fabricate the CH3NH3PbI3 perovskite solar cells under an ambient air condition because of easy processing techniques. An investigation of the effect of filtration of PbI2-solution on surface morphology of perovskite layer has been conducted. Solar cells were prepared using both of the filtrated and non-filtrated PbI2-solution, and a significant photovoltaic effect was realized. This approach yields maximum power conversion efficiency (PCE) of 4.8%. Further boosting the PCE, an integration of plasmonic silver (Ag) nanoparticles (NPs) in the solar cells have been conducted. The effect of Ag NPs on PCE was demonstrated and it was found that the PCE improved significantly by adding Ag NPs on ZnO NWs. A maximum PCE of 5.4% is achieved with these solar cells.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

2016 年 1 月 18 日 16:10-17:10 に公開論文発表会、同日 17:10-18:00 に本審査委員会を行った。

この論文では、触媒を用いない反応性蒸着法による酸化亜鉛ナノワイヤの成長条件検討、結晶性とモルフォロジーの評価、2 段法によるペロブスカイト(ヨウ化鉛メチルアンモニウム)膜の合成と評価、ヨウ化鉛溶液のろ過の効果の検討、真空蒸着・アニールによる銀ナノ粒子の作成と評価を行い、これらを用いた太陽電池の作成を報告している。まず、結晶性がよく不純物の少ない酸化亜鉛ナノワイヤをフッ素添加酸化スズ基板上に直接成長させた。これは、電子輸送の観点から優れた材料となる可能性がある。また、ペロブスカイト成膜にヨウ化鉛溶液のろ過の有無が大きく影響することを指摘し、太陽電池の効率への影響を示した。次に、蒸着量、アニール時間のコントロールにより粒径、光吸収波長の異なる銀ナノ粒子を比較的簡便に作成できることを示した。この銀ナノ粒子の添加により太陽電池の効率が向上するデータが示されている。これらの結果はこの分野において有用な知見を与えており、酸化鉛のろ過や銀ナノ粒子の実験と合わせて、太陽電池の性能向上の考察を進めることで、ペロブスカイト型太陽電池の性能向上の重要なファクターを明らかにすることが期待される。

本論文について､2015 年 12 月 18 日に剽窃チェックソフトを使用し､オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	山本　真人
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	分子フローティングゲートによる単電子トランジスタの光機能化に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　青木　伸之
	（副査）准教授　山田　豊和　　教　授　石井　久夫
	（外部審査委員）明治大学理工学部准教授　野口　裕

論　文　内　容　の　要　旨

単電子トランジスタ（SET）は、省エネルギー性かつ単一素子における高機能性から次世代型電子デバイスとして期待されている。有機分子は化学合成により制御された良質なナノ構造体であり、これを用いることで微細加工技術を用いずに SET の高機能性を引き出せる。先行研究では、有機分子はクーロン島やトンネル障壁（金属ナノ粒子の被覆材）として使用されてきた。本研究では、有機分子をクーロン島のポテンシャルを変動させるフローティングゲートとして活用する分子フローティングゲート(MFG)-SET を提案し、その動作実証を行った。

まず、金ナノ粒子(AuNPs)をクーロン島に用いた SET に対して、銅フタロシアニン(CuPc)を真空加熱蒸着で少量添加し、CuPc-doped AuNPs-SET を作製した。光照射後に電流電圧特性が変化し、閾値を超えるゲート電圧を印加することで初期状態に戻るというスイッチ特性が得られた。このスイッチング特性はクーロン島のポテンシャル変化に起因しており、その変化は CuPc の光誘起帯電効果が引き起こしていることがわかった。同様の光応答は、銅フタロシアニン誘導体(ttbCuPc)-doped AuNP-SET でも観察され、シングルドット SET の明瞭な結果から、MFG の安定化エネルギーを見積もることに成功した。さらに、銀ナノ粒子(AgNPs)をクーロン島に利用した ttbCuPc-doped AgNPs-SET では、分子の光誘起帯電と AgNPs の局在型表面プラズモン共鳴ピークに対応した光応答の二つが観察され、両極性スイッチングを得ることに成功した。以上、分子をフローティングゲートとして利用するという新しい活用法を提案し、分子の光誘起帯電機構に基づく光機能性 SET を実現することに成功した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

単電子トランジスタ（SET）は、省エネルギー性かつ単一素子における高機能性から次世代型電子デバイスとして期待されている。有機分子は化学合成により制御された良質なナノ構造体であり、これを用いることで微細加工技術を用いずに SET の高機能性を引き出せる。先行研究では、有機分子はクーロン島やトンネル障壁（金属ナノ粒子の被覆材）として使用されてきた。本研究では、有機分子をクーロン島のポテンシャルを変動させるフローティングゲートとして活用する分子フローティングゲート(MFG)-SET を提案し、その動作実証を行った。

本論文ではまず、金ナノ粒子(AuNPs)をクーロン島に用いた SET に対して、銅フタロシアニン(CuPc)を真空加熱蒸着で少量添加し、CuPc-doped AuNPs-SET を作製した。光照射後に電流電圧特性が変化し、閾値を超えるゲート電圧を印加することで初期状態に戻るというスイッチ特性が得られた。このスイッチング特性はクーロン島のポテンシャル変化に起因しており、その変化は CuPc の光誘起帯電効果が引き起こしていることがわかった。同様の光応答は、銅フタロシアニン誘導体(ttbCuPc)-doped AuNP-SET でも観察され、シングルドット SET の明瞭な結果から、MFG の安定化エネルギーを見積もることに成功した。さらに、銀ナノ粒子(AgNPs)をクーロン島に利用した ttbCuPc-doped AgNPs-SET では、分子の光誘起帯電と AgNPs の局在型表面プラズモン共鳴ピークに対応した光応答の二つが観察され、両極性スイッチングを得ることに成功した。

本論文は、分子をフローティングゲートとして利用するという新しい活用法を提案し、分子の光誘起帯電機構に基づく光機能性 SET を実現することに成功した点に学術的価値があると共に、分子素子研究に有益な基礎的知見を与えるものである。

なお、2016 年 1 月 29 日に剽窃チェックソフトを使用し、本論文がオリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	浦　直樹
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	カラー電子ペーパーに向けた有機エレクトロクロミック分子修飾電極の分光電気化学
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　星野　勝義
	（副査）教　授　高原　茂　　准教授　中村　一希
	教　授　小林　範久

論　文　内　容　の　要　旨

本学位論文は、電気化学反応によって発消色を示すエレクトロクロミック(EC)分子の電極固定化方法とその素子特性に関する研究であり、最終的にはカラー電子ペーパーの実現を目的としている。低分子量の有機 EC 材料は分子設計によって透明状態から多様な色発現が可能である。一方で、EC 分子の拡散が生じるため発消色応答性は低く、また、対極反応物質との衝突で電荷相殺が生じるため表示メモリー性が乏しい等の課題を有する。これらの課題は一般に多孔質な粒子膜への固定化により解決可能であるが、フタル酸エステル(TP)誘導体のような LUMO の高い還元発色型有機 EC 分子の場合、発色体から担持粒子へ電子移動が生じ、十分な表示メモリー性が得られない。

本論文では、担持粒子を用いない TP 誘導体の新規電極固定化方法としてシロキサン膜への固定化を検討し、表示メモリー性の向上を達成した。さらに、回転リング・ディスク電極法を用いた酸化還元種の安定性評価方法を確立し、その結果、安定性の乏しい TP 誘導体でも、厚さ数マイクロメートルのシロキサン膜に固定することで還元体が安定化することを明らかにした。

一方で、TP 誘導体より LUMO の低い有機 EC 分子を担持粒子に固定化し、対極反応として電気二重層の充電反応を利用するハイブリッドキャパシタ型 EC 素子を構築、高い繰り返し耐久性、高い表示メモリー性を示すことを見出した。

以上をまとめ、有機 EC 分子修飾電極は修飾電極構造、素子構造によって発消色特性が向上し、カラー電子ペーパーへの展開に有用であることを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位論文は、電気化学反応によって発消色を示すエレクトロクロミック(EC)分子の電極固定化方法とその素子特性に関する研究であり、最終的にはカラー電子ペーパーの実現を目的としている。低分子量の有機 EC 材料は分子設計によって透明状態から多様な色発現が可能である。一方で、EC 分子の拡散が生じるため発消色応答性は低く、また、対極反応物質との衝突で電荷相殺が生じるため表示メモリー性が乏しい等の課題を有する。これらの課題は一般に多孔質な粒子膜への固定化により解決可能であるが、フタル酸エステル(TP)誘導体のような LUMO の高い還元発色型有機 EC 分子の場合、発色体から担持粒子へ電子移動が生じ、十分な表示メモリー性が得られない。

本論文では、担持粒子を用いない TP 誘導体の新規電極固定化方法としてシロキサン膜への固定化を検討し、表示メモリー性の向上を達成した。さらに、回転リング・ディスク電極法を用いた酸化還元種の安定性評価方法を確立し、その結果、安定性の乏しい TP 誘導体でも、厚さ数マイクロメートルのシロキサン膜に固定することで還元体が安定化することを明らかにした。

一方で、TP 誘導体より LUMO の低い有機 EC 分子を担持粒子に固定化し、対極反応として電気二重層の充電反応を利用するハイブリッドキャパシタ型 EC 素子を構築、高い繰り返し耐久性、高い表示メモリー性を示すことを見出した。

以上をまとめ、有機 EC 分子修飾電極は修飾電極構造、素子構造によって発消色特性が向上し、カラー電子ペーパーへの展開に有用であることを明らかにした。本論文に関して平成 27 年 11 月 20 日、及び平成 28 年 2 月 5 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した上、本審査委員会および公開論文発表会を平成 28 年 2 月 8 日に実施した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	高橋　冬都
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Optical vortex illumination fabricates monocrystalline silicon structures 光渦が創る単結晶性シリコン構造体
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　星野　勝義 （副査）教　授　　尾松　孝茂　　准教授　　青木　伸之 （外部審査委員）千葉大学工学研究科准教授　比田井　洋史

論　文　内　容　の　要　旨

位相特異点を持つ光波の総称である光渦は、環状光強度分布と軌道角運動量を有する。光渦の応用は多岐に渡たる。例えば、環状強度分布を用いた超解像蛍光顕微鏡、軌道角運動量を用いた光マニピュレーションなどが挙げられる。最近、比較的強い光渦パルスを金属に照射すると、光渦の軌道角運動量を受取った金属がキラルな構造体へと変形することが分かった。この現象は、光の角運動量が金属と力学的に相互作用することで起こる。

本研究では、金属ではないシリコン単結晶に光渦パルスを照射し、シリコンの構造変化を観測した。その結果、照射する光渦パルスのエネルギー、パルス幅によってシリコンはキラルな構造体あるいは針状構造体へと変形することが見いだされた。また光渦パルス照射によってできたシリコンの構造体がすべて単結晶性を示すことも分かった。さらに、光渦パルス照射後、シリコンが変形する時間スケールがマイクロ秒であることが解明できた。

これらの結果は、光渦の軌道角運動量を受取った物質がキラルな構造体へ変形するという物理現象が物質によらない普遍的な現象であることを示すものである。また、エレクトロニクスの標準材料であるシリコンのキラル構造体あるいは針状構造体は、シリコンフォトニクスのための新奇構造体として工学的価値が高い。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

位相特異点を持つ光波の総称である光渦は、環状光強度分布と軌道角運動量を有する。光渦の応用は多岐に渡たる。例えば、環状強度分布を用いた超解像蛍光顕微鏡、軌道角運動量を用いた光マニピュレーションなどが挙げられる。最近、比較的強い光渦パルスを金属に照射すると、光渦の軌道角運動量を受取った金属がキラルな構造体へと変形することが分かった。この現象は、光の角運動量が金属と力学的に相互作用することで起こる。

本研究では、金属ではないシリコン単結晶に光渦パルスを照射し、シリコンの構造変化を観測した。その結果、照射する光渦パルスのエネルギー、パルス幅によってシリコンはキラルな構造体あるいは針状構造体へと変形することが見いだされた。また光渦パルス照射によってできたシリコンの構造体がすべて単結晶性を示すことも分かった。さらに、光渦パルス照射後、シリコンが変形する時間スケールがマイクロ秒であることが解明できた。

これらの結果は、光渦の軌道角運動量を受取った物質がキラルな構造体へ変形するという物理現象が物質によらない普遍的な現象であることを示すものである。また、エレクトロニクスの標準材料であるシリコンのキラル構造体あるいは針状構造体は、シリコンフォトニクスのための新奇構造体として工学的価値が高い。2 月 4 日に剽窃盗用チェックを行った。表現の重複に関して自著の論文以外は 1%以下であり剽窃盗用にあたらない。英文学術論文 2 編(in press)、国際会議 4 件の発表を行っている。本審査を 2 月 5 日に行い、審査員全員一致で合格と判定した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	徳田　琢也
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	アルキルカルバゾール及びメトキシチオフェン重合体の規則配列形成とその透明導電膜及び金属調光沢膜への応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小林　範久
	（副査）教　授　　高原　茂　　教　授　　星野　勝義
	（外部審査委員）千葉大学工学研究科教授　　齋藤　恭一

論　文　内　容　の　要　旨

近年、機能に富んだナノあるいはマイクロサイズの構造材料の創製が注目を集めている。その中でも電気伝導性を有するナノ・マイクロ材料は用途が広く、例えばプローブ顕微鏡の探針、機能性フィルムのフィラー、蓄電素子等の応用研究事例がある。このような材料は専ら無機物を原料とすることが多かったが、近年は有機物質でも高規則性導電性ナノ・マイクロ構造物が報告されている。

本研究は、そのような背景の中、新奇な有機導電性ナノ・マイクロ構造物を作製し、それを画像工学材料として応用しようとするものである。具体的には 2 種類の材料を創製した。1 つ目はアルキルカルバゾールを原料とし、化学あるいは電気化学酸化によりそのダイマーを合成したところ、ダイマーが自己組織化し、それぞれナノ・マイクロワイヤー及びナノ・マイクロチューブ形成に至ることを見出した。そして次に、それらのワイヤー及びチューブが透明導電性フィルムの良好なフィラーとして利用できることを明らかとした。２つ目は、メトキシチオフェンを原料とし、その電解酸化重合を行ったところ、金色あるいは緑色の光沢を有する新規金属調光沢膜が得られることがわかった。詳細な膜の構造分析の結果、膜中において、メトキシチオフェン重合体は高規則性のラメラ構造を形成することがわかった。そして、その構造規則性が金属調光沢発現の要因であると考察した。このナノ・マイクロサイズのラメラ構造物は、電解重合によって初めて形成された導電性有機金属調光沢膜であり、画像工学材料として広く利用できるものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、機能に富んだナノあるいはマイクロサイズの構造材料の創製が注目を集めている。その中でも電気伝導性を有するナノ・マイクロ材料は用途が広く、例えばプローブ顕微鏡の探針、機能性フィルムのフィラー、蓄電素子等の応用研究事例がある。このような材料は専ら無機物を原料とすることが多かったが、近年は有機物質でも高規則性導電性ナノ・マイクロ構造物が報告されている。

本研究は、そのような背景の中、新奇な有機導電性ナノ・マイクロ構造物を作製し、それを画像工学材料として応用しようとするものである。具体的には 2 種類の材料を創製した。1 つ目は、アルキルカルバゾールを原料とし、化学あるいは電気化学酸化によりそのダイマーを合成したところ、ダイマーが自己組織化し、それぞれナノ・マイクロワイヤー及びナノ・マイクロチューブ形成に至ることを見出した内容である。そして次に、それらのワイヤー及びチューブが透明導電性フィルムの良好なフィラーとして利用できることを明らかとした。2つ目は、メトキシチオフェンを原料とし、その電解酸化重合を行ったところ、金色あるいは緑色の光沢を有する新規金属調光沢膜が得られることを見出した内容である。詳細な膜の構造分析の結果、膜中において、メトキシチオフェン重合体は高規則性のラメラ構造を形成することが示された。そして、その構造規則性が金属調光沢発現の要因であると考察した。

本論文に関して平成 28 年 2 月 5 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した上、本審査委員会及び公開論文発表会を平成 28 年 2 月 8 日に実施した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	田中　緑
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Analysis of Material Appearance using Real-World Objects and Rendered Images 実物体と画像を用いた質感解析に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　矢口　博久 （副査）教　授　　眞鍋　佳嗣　　教　授　　堀内　隆彦 （審査協力者）特任研究員　　富永　昌二

論　文　内　容　の　要　旨

ディジタルイメージングの領域において、正確な画像再現技術は必要不可欠となっている。この分野では、長期にわたってさまざまな研究が行われており、実世界の物理特性を正確に表現することが可能となってきた。しかしながら、現行の技術においても、実世界の物体が有する質感を、表示デバイスを用いて正確に再現することは困難とされている。近年、「質感」に関する研究プロジェクトが世界各国で立ち上がっており、申請者も 2010 年に文部科学省の新学術領域として立ち上がった「質感脳情報学」に研究協力者として参画してきた。申請者は、これまでの質感研究に関する以下の２つのミッシングピースに着目して研究を行った。1.従来研究では、実物体または再現画像のいずれかを刺激とした閉ループで独立に質感知覚の評価が行われており、それらの関係性が明らかにされていない。2.従来研究では、刺激から得られる質感知覚を解析する一方向のアプローチが取られており、知覚から刺激の特性を解析する逆方向のアプローチが欠落している。申請論文では、実物体と画像の双方を用いて、知覚から刺激の特性を解析する新たなアプローチによって、質感再現問題に取り組んでいる。論文では、1.提示方法の違いによる質感評価値の相違と物理特性との関係、2.提示方法の違いによる質感ハーモニーの相違と画像特徴との関係、3.物体形状の違いによる色名知覚の相違解析を行った。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ディジタルイメージングの領域において、正確な画像再現技術は必要不可欠となっている。この分野では、長期にわたってさまざまな研究が行われており、実世界の物理特性を正確に表現することが可能となってきた。しかしながら、現行の技術においても、実世界の物体が有する質感を、表示デバイスを用いて正確に再現することは困難とされている。近年、「質感」に関する研究プロジェクトが世界各国で立ち上がっており、申請者も 2010 年に文部科学省の新学術領域として立ち上がった「質感脳情報学」に研究協力者として参画してきた。申請者は、これまでの質感研究に関する以下の２つのミッシングピースに着目して研究を行った。１.従来研究では、実物体または再現画像のいずれかを刺激とした閉ループで独立に質感知覚の評価が行われており、それらの関係性が明らかにされていない。２.従来研究では、刺激から得られる質感知覚を解析する一方向のアプローチが取られており、知覚から刺激の特性を解析する逆方向のアプローチが欠落している。申請論文では、実物体と画像の双方を用いて、知覚から刺激の特性を解析する新たなアプローチによって、質感再現問題に取り組んでいる。論文では、形状が色名知覚に与える影響を解析した基礎実験の後、１.提示方法の違いによる質感評価値の相違と物理特性との関係、２.提示方法の違いによる質感ハーモニーの相違と画像特徴との関係の相違解析を行った。申請論文の内容は、論文誌３編(いずれも英文国際雑誌・筆頭著者)で採択となり、国際会議６件（いずれも筆頭著者にて発表）で公表されている。また、2016 年 1 月 4 日に剽窃チェックソフトを使用し、提出論文に剽窃の疑義がないことを主査が確認した。公開論文発表会および審査委員会を 2016 年 1 月 18 日に実施し、研究の成果は、今後必要とされる質感マネージメントにおいて必要不可欠な知見であり、工学および心理物理学の双方に対して意義深いものと認められた。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	菊地　久美子
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第工５９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	皮膚の色素沈着部位の画像解析法の開発とその応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　堀内　隆彦
	（副査）教　授　　眞鍋　佳嗣　　教　授　　矢口　博久
	（外部審査委員）千葉大学工学研究科教授　　羽石　秀昭
	（審査協力者）准教授　　溝上　陽子

論　文　内　容　の　要　旨

この論文の目的は、肌のヘモグロビンおよびメラニン色素による「肌の色素沈着」の定量法を開発するとともに、人種による特徴や加齢変化の特徴を明らかにすることであった。まず、顔の肌表面の画像測色システムを開発した。計測精度および再現性について検証し、肌表面の色計測に十分な精度を有する画像測色システムであることを示した。次に、肌の画像から、色調の不均一性（いわゆる色ムラ）を定量する手法を提案した。顔の画像測色システムにより撮影される肌の画像から、ヘモグロビンおよびメラニン色素濃度を算出し、各色素の分布の不均一性を定量した。提案手法を応用することで、人種による特徴および加齢変化に関する知見を創出した。人種によらず、加齢によりメラニン要因の不均一性は増加すると確認し、さらに、欧米の女性はアジア女性と比較しヘモグロビン要因による不均一性が顕著に高いとの結論を得た。さらに、肌の色調の不均一性のうち、メラニン色素による色素斑（いわゆるシミ）に着目し、頬部における個数、その個々の面積、色素濃度を定量する方法を開発した。画像測色システムにより撮影される肌の画像を、メラニン色素の分布画像に変換し、画像処理を施すことで個々の色素斑を識別可能とした。開発手法を日本人女性の頬の画像に適用し、年代別の色素斑の実態および加齢変化の特徴に関する知見を創出した。色素斑の個数・面積・濃さは加齢により増加するが、顕著な増加を示す指標は年代により異なることを明確にした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

この論文の目的は、肌のヘモグロビンおよびメラニン色素による「肌の色素沈着」の定量法を開発するとともに、人種による特徴や加齢変化の特徴を明らかにすることであった。まず、顔の肌表面の画像測色システムを開発した。計測精度および再現性について検証し、肌表面の色計測に十分な精度を有する画像測色システムであることを示した。次に、肌の画像から、色調の不均一性（いわゆる色ムラ）を定量する手法を提案した。顔の画像測色システムにより撮影される肌の画像から、ヘモグロビンおよびメラニン色素濃度を算出し、各色素の分布の不均一性を定量した。提案手法を応用することで、人種による特徴および加齢変化に関する知見を創出した。人種によらず、加齢によりメラニン要因の不均一性は増加すると確認し、さらに、欧米の女性はアジア女性と比較しヘモグロビン要因による不均一性が顕著に高いとの結論を得た。さらに、肌の色調の不均一性のうち、メラニン色素による色素斑（いわゆるシミ）に着目し、頬部における個数、その個々の面積、色素濃度を定量する方法を開発した。画像測色システムにより撮影される肌の画像を、メラニン色素の分布画像に変換し、画像処理を施すことで個々の色素斑を識別可能とした。開発手法を日本人女性の頬の画像に適用し、年代別の色素斑の実態および加齢変化の特徴に関する知見を創出した。色素斑の個数・面積・濃さは加齢により増加するが、顕著な増加を示す指標は年代により異なることを明確にした。

申請論文の内容は、論文誌３編(いずれも英文国際雑誌・筆頭著者)で採択となり、国際会議３件（いずれも筆頭著者にて発表）で公表されている。また、2016 年 1 月 6 日に剽窃チェックソフトを使用し、提出論文はオリジナルであることを主査が確認した。公開論文発表会および審査委員会を 2016 年 2 月 3 日に実施し、研究の成果は、化粧品産業界および今後ますます注目を浴びている質感工学において必要不可欠な知見であり、工学および心理物理学の双方に対して意義深いものと認められた。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	井藤　俊行
学位（専攻分野）	博　士（農学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第農３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	好熱菌発酵産物投与下で生産性が向上した家畜における腸内有機酸産生に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松浦　彰
	（副査）教　授　　児玉　浩明　　講　師　　佐藤　成樹
	客員教授　　宮本　浩邦
	（外部審査委員）千葉大学園芸学研究科教授　　江頭　祐嘉合
	（審査協力者）真菌医学研究センター准教授　　後藤　義幸

論　文　内　容　の　要　旨

近年、腸内菌叢の研究が急速に発展し、宿主の健康や疾病における腸内フローラの役割が明らかになりつつある。畜産分野でも有用微生物による腸内菌叢制御技術は注目されており、腸内フローラを改善させることによる生産効率改善技術の開発が期待されている。そこで、未利用海産資源を原料とする好熱菌発酵産物の粉体を飼料に混合、もしくはその抽出液を飲水に添加する形で、採卵鶏および豚への投与試験を行い、生産効率に与える影響の評価を試みた。採卵鶏に投与した結果、好熱菌発酵産物投与群において強制換羽期間前後での産卵率が有意に増加した。一方、豚に投与した場合、飼料要求率が向上し生育期間が短縮する傾向がみられ、生産期間中の死亡率も 0.56%減少した。また、生産された肉（部位：ロース）において、尿素が減少していた。さらに、採卵鶏および豚の糞中に含まれる短鎖脂肪酸およびアンモニアを測定し、好熱菌発酵産物抽出液が腸内代謝に与える影響を調べた。その結果、採卵鶏および豚において、酢酸・プロピオン酸・酪酸の濃度は投与の有無による違いはなかった。しかし、乳酸およびアンモニアの濃度は、投与群のほうがより減少する傾向がみられた。このように、好熱菌発酵産物抽出液の経口投与により、採卵鶏および豚において腸内の有機酸代謝および窒素代謝が影響を受け、生産効率の良化ならびに生産品質の向上につながることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

畜産分野においても、ヒトと同様に、有用微生物による腸内菌叢制御技術が注目されており、腸内フローラを改善させることによる生産効率改善技術の開発が期待されている。申請者は未利用海産資源を原料とする好熱菌発酵産物を粉体として飼料に混合、もしくはその抽出液を飲水に添加する形で、採卵鶏および豚への投与試験を行い、生産効率に与える影響の評価を行った。採卵鶏に投与した結果、好熱菌発酵産物投与群において強制換羽期間前後での産卵率が有意に増加した。一方、豚に投与した場合、出荷までの生育期間が短縮する傾向がみられ、生産期間中の死亡率も 0.56%減少した。このように好熱菌発酵産物の投与によって家畜の生産性が向上することを明らかにした。さらに、採卵鶏および豚の糞中に含まれる短鎖脂肪酸およびアンモニアを測定し、好熱菌発酵産物抽出液が腸内の有機酸、および窒素代謝に与える影響が調べられた。その結果、採卵鶏および豚において、酢酸・プロピオン酸・酪酸の濃度は投与の有無による違いはなかったが、乳酸およびアンモニアの濃度は、投与群のほうがより減少することを明らかにした。以上の内容は申請者によって 2016 年 2 月 3 日に公開にて発表された。同日開かれた本審査委員会にて、「好熱菌発酵産物抽出液の経口投与により、豚および鶏の糞中の乳酸が共通して低下することは、個体差、宿主の種の違いを超えて、腸内細菌叢に対する共通した作用メカニズムがあることを示しており、プロバイオティクスの研究として貴重な知見である。」と評価された。また博士論文については 2016 年 1 月 30 日に剽窃チェックソフトを使用し、オリジナルであることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（農学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	黒田　玲子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２０６号
学位記授与の日付	平成２７年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Association between high-sensitive C-reactive protein and the development of liver damage in Japanese male workers （日本人男性労働者の肝機能障害発症への高感度 CRP の影響評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　羽田 明 （副査）教　授　　森 千里　　教　授　横須賀　収

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】6 年間にわたる大規模縦断調査結果により，高感度 CRP 値と肝機能障害発症との関係を明らかにする事を目的とした。解析にあたり，CRP 値に影響する慢性炎症性疾患を除外し，毎年測定された他の因子の影響について補正が可能な多変量 pooled logistic 回帰分析を行うこととした。

【方法】2005 年から 2010 年の間に定期健康診断を受診した日本の製造業に勤務している男性労働者を対象に 6 年間にわたる前向きコホート研究を行った。対象者は 7,830 名で，肝機能障害発症は血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値が 40IU/L 以上となった時点とした。解析手法は多変量 pooled logistic 回帰分析を用い，毎年の年齢，BMI，平均血圧，HDL コレステロール，ヘモグロビン A1c，クレアチニン，尿酸，勤務形態，飲酒習慣，喫煙習慣，運動習慣，食事を誰が作っているか，清涼飲料水の飲用習慣，間食の習慣，職業性ストレスについて，変数増加法により補正する変数を選択し，連続変量として血清高感度 CRP 値の 1.5 倍増加に関するオッズ比を算出した。

【結果】肝機能障害の発症率は 1,000 人年あたり 34.5 人であった。多変量 pooled logistic 回帰分析より他の因子の影響を補正した血清高感度 CRP 値の 1.5 倍増加に対するオッズ比は 1.07 (95%信頼区間：1.03-1.10)と有意なリスクの上昇が認められた。

【結語】新たな統計学的手法を使用することで，毎年の健診時の種々の因子の変動を考慮した場合でも，日本人男性労働者において，血清高感度 CRP 値が肝機能障害発症に関連することが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、肝機能が糖尿病や脳心血管疾患の発症と関係すること、全身性炎症反応の指標である C-reactive protein (CRP) が糖尿病や脳心血管疾患の発症の予測因子であること、がそれぞれ報告されている。本研究では、高感度 CRP 値増加と肝機能障害発症の因果関係を明らかにする事を目的として解析が行われた。製造業に従事する日本人男性労働者 7830 名を対象とした 6 年間の大規模縦断調査により、毎年の会社の定期健診で測定された多因子の影響の補正が可能な解析方法である多変量 pooled logistic 回帰分析を用いて解析が行われた。肝機能障害発症は血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値が 40IU/L 以上となった時点と定義された。肝機能障害の発症率は 1,000 人年あたり 34.5 人であった。多変量 pooled logistic 回帰分析より他の因子の影響を補正した血清高感度 CRP 値の 1.5 倍増加に対するオッズ比は、1.07 (95%信頼区間：1.03-1.10)と有意なリスクの上昇が認められた。本論文は、毎年の健診時の種々の因子の変動を考慮した場合でも， 日本人男性労働者において血清高感度 CRP 値が肝機能障害発症に正に関連することを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	小園　高明
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２０７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	MDM2 inhibitors in combination with adenoviruses expressing the *p53* gene produce synergistic anti-tumor effects on mesothelioma irrespective of the *p53* genotype （胸膜中皮腫に対して MDM2 阻害薬と *p53* 遺伝子を発現するアデノウイルスを併用すると *p53* 遺伝子型に関係なく相乗的な抗腫瘍効果を示す）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　吉野　一郎 （副査）教　授　　中谷　行雄　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

p53 遺伝子を発現するアデノウイルス（Ad-*p53*）と MDM2 阻害薬である Nutlin-3a もしくは RITA を併用した場合の中皮腫細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。

【方法】

Ad-*p53* と Nutlin-3a もしくは RITA を中皮腫細胞に投与し、WST アッセイ、FACS を用いた細胞周期の解析、Western blotting による p53 およびその下流の蛋白質の発現の解析、ヌードマウスを用いた *in vivo* の実験による抗腫瘍効果の検討を行った。

【結果・考察】

WST アッセイでは、*p53* 遺伝子型に関係なくほとんどの細胞株で相乗効果がみられた。Nutlin-3a は *p53* 野生型の細胞株には感受性が高く、*p53* 変異型の細胞株には感受性が低かったが、RITA の場合、*p53* 野生型の細胞株と *p53* 変異型の細胞株の感受性に大きな差が見られなかった。RITA は p53 を介さない経路でも抗腫瘍効果を示す可能性が高いと考えられた。細胞周期の解析では、アポトーシスを示唆する sub-G1 の著しい上昇が認められた。Western blotting では p53、p-p53（Ser15）、p53 の下流にある p21 の増加だけでなく Cleaved PARP や Cleaved Caspase3 の増加が見られ、アポトーシス経路の活性化が見られた。ヌードマウスの胸腔内に中皮腫細胞を投与したあとに Ad-*p53* と MDM2 阻害薬を投与すると、胸腔内の腫瘍はほぼ消滅した。

【結論】

Ad-*p53* と MDM2 阻害薬の併用により、中皮腫細胞に対して強い抗腫瘍効果を得ることができた。あらたな中皮腫の治療方法となる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アスベストを主な原因とする胸膜中皮腫は、アスベスト曝露開始後平均 40 年ほど経過して発生するため、日本での患者数はまだ増加しつつある。また、発展途上国では現在もアスベストが使用されているため、世界的には今後も増えることが予想される疾患である。しかしながら、唯一有効な薬物治療とされている CDDP+PEM で治療をしても、平均して 1 年しか生きられない難治性のがんである。

本論文では 80%の胸膜中皮腫細胞が p14、p16 遺伝子の機能を失っていることおよび p53 遺伝子が野生型であることに注目して、p53 遺伝子を発現するアデノウイルスベクター（Ad-p53）と MDM2 阻害薬である Nutlin-3a もしくは RITA を併用した場合の中皮腫細胞に対する抗腫瘍効果を検討している。Ad-p53 と Nutlin-3a もしくは RITA を中皮腫細胞に投与し、WST アッセイを行うと p53 野生型の細胞株だけでなく p53 変異型の細胞株でも相乗的(一部相加的）な抗腫瘍効果が得られている。FACS を用いた細胞周期の解析では、Ad-p53 と MDM2 阻害薬の併用によりアポトーシスを示唆する sub-G1 の著しい増加が見られている。Western blotting では p53、p-p53 (Ser15)、p53 の下流にある p21 の増加だけでなく Cleaved PARP や Cleaved Caspase3 の増加が見られ、アポトーシス経路の活性化が見られた。ヌードマウスの胸腔内に中皮腫細胞を投与したあとに Ad-p53 と MDM2 阻害薬を投与すると、胸腔内の腫瘍はほぼ消滅させることができた。

以上の研究により、本論文提出者は Ad-p53 と MDM2 阻害薬の併用によって、胸膜中皮腫に対して強い抗腫瘍効果を示す非常に有用な知見を得た。本論文により見出された成果は、今後の癌治療の分野に大きく貢献するものである。

よって本論文提出者は，千葉大学大学院医学薬学府博士の学位を授与される資格があるものと認める。

氏　　名	山本 緑
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２０８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Survey of motivation to participate in a birth cohort （出生コホート参加へのモチベーションに関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　近藤　克則 （副査）教　授　　森　千里　　教　授　下条　直樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】長期的な前向きコホート研究を成功させるためには、参加者の協力へのモチベーションを維持することが不可欠である。本研究では、出生コホートの参加継続要因に関する知見を得るため、「研究プロジェクトの理解度」および「リスクや負担への不安」を参加意欲の関連要因として着目し、参加動機との関連を明らかにすることを目的とした。
【方法】「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の千葉ユニットセンターにおけるリクルートに応じた母親 4,541 名に無記名アンケートを郵送し、回答が得られた 2,387 件(回収率 52.6%)について参加動機、理解度、不安を調べた。データ欠損のない 2106 件について、参加動機の因子分析とクラスター分析により参加者をグループ分けし、理解度と不安を比較した。
【結果・考察】参加動機は、自己利益的な「自分の子どもや孫のため」および「謝礼」、利他的な「よい環境づくりのため」が多かった。回答者の 30%以上が、調査の目的や内容についての理解が不十分と感じていた。リスクや負担について不安を感じている人は、それぞれ 14%、13%であった。「参加動機が弱い集団」と、「金品が強い動機であった集団」は、理解度が低く、プライバシーや負担への不安が強い傾向が見出された。この集団は、調査から脱落する可能性が高いと想定されるため、参加率維持には，集団特異的な対応策が必要であると思われた。
【結論】本研究により、参加動機が弱い参加者は、理解不足が多く、不安が強い傾向があることが明らかとなった。この結果から、参加者に対し、研究参加時の説明だけなく、フォローアップ時においても、説明の機会を設けることにより、参加者の理解不足や不安に対処する必要性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、バースコホートの参加率維持に資する知見を得るため、「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）千葉ユニットセンターの参加者についてアンケート調査を行い、参加動機、理解度、不安と、それらの関連を調べたものである。その結果、主な参加動機として、自己利益的な動機と利他的な動機がともに多いこと、調査内容の理解不足あるいはリスク・負担の不安を持つ参加者が存在することを明らかにした。また、参加動機として参加動機が全体に弱い集団や、金品が強い動機であるが貢献意識や信頼感が弱い集団では、理解度が低く、プライバシーや負担への不安が強いことを初めて見出した。この集団は、調査から脱落する可能性が高いと想定された。

本研究の結果から、参加者に対して、研究参加時の説明だけなく、フォローアップ時においても、説明の機会を設けることにより、参加者の理解不足や不安に対処する必要性が示唆された。本論文は、参加者の協力意欲の維持が必要とされる長期的バースコホート研究の実施において、参加率を維持するための一つの方策を提示するものとして、意義のある論文と認めた。

氏　　名	安部 玲
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２０９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Differentiation of human induced pluripotent stem cells into neural crest stem cells without feeder cells *in vitro* （フィーダー細胞を用いないヒト人工多能性幹細胞からの神経堤幹細胞分化誘導）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　森　千里　　教　授　佐粧　孝久

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】神経堤幹細胞（NCSC）は，末梢神経，グリア細胞，メラノサイト，内分泌細胞，頭蓋部の骨軟骨，血管平滑筋など様々な細胞への多分化能を有する。しかし，その細胞を得るためには 3-5 週の胎児から採取しなくてはならないことからヒトでの研究が進まなかった。人工多能性幹細胞（iPSC）樹立により，iPSC から分化誘導した NCSC が注目されている。そこで，本研究の目的は，iPSC から簡便な方法で NCSC を分化誘導することである。

【方法】ヒト iPSC を，Rho キナーゼ（ROCK）阻害薬を添加した iPSC maintenance medium を用いて単層培養を施行。KSR medium へ交換して 4 日間培養したのち，KSR medium から神経系細胞培養液 N2 medium へ徐々に濃度を変化させていき，約 12 日で分化させた。BMP アンタゴニスト Noggin および ALK 阻害剤 SB431542 は分化誘導中同じ濃度で継続して添加した。分化の指標として NCSC のマーカーである p75, HNK-1, iPSC のマーカーである SOX2 について免疫化学染色ならびにフローサイトメトリーによる評価を行った。

【結果・考察】免疫化学染色では，iPSC は p75 と HNK-1 が陰性，SOX2 が陽性であったのに対して，分化後の細胞は p75 と HNK-1 が陽性，SOX2 が陰性であった。同様に，フローサイトメトリーにおいても，iPSC は p75，HNK-1 ともに陰性であったのに対して，分化後の細胞では両者ともに陽性である細胞が 63%存在した。以上の結果より，iPSC が NCSC へ分化したと考えられた。これまで，iPSC から NCSC へ分化誘導する手法は報告されているが，マウス胚性線維芽細胞をフィーダー細胞にするなどヒト以外成分を含んでいた。本研究では，臨床への応用を見据え，非ヒト成分を含まない方法を考案した。

【結論】フィーダー細胞を用いない簡便な方法で iPSC を NCSC へ分化誘導することに成功した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は，ヒト人工多能性幹細胞（iPSC）から簡便な方法で NCSC を分化誘導することを目的として行った研究である。ヒト iPSC を，Rho キナーゼ（ROCK）阻害薬を添加した iPSC maintenance medium を用いて単層培養を施行。KSR medium へ交換して 4 日間培養したのち，KSR medium から神経系細胞培養液 N2 medium へ徐々に濃度を変化させていき，約 12 日で分化させた。BMP アンタゴニスト Noggin および ALK 阻害剤 SB431542 は分化誘導中同じ濃度で継続して添加した。分化の指標として NCSC のマーカーである p75, HNK-1, iPSC のマーカーである SOX2 について免疫化学染色ならびにフローサイトメトリーによる評価を行った。免疫化学染色では，iPSC は p75 と HNK-1 が陰性，SOX2 が陽性であったのに対して，分化後の細胞は p75 と HNK-1 が陽性，SOX2 が陰性であった。同様に，フローサイトメトリーにおいても，iPSC は p75，HNK-1 ともに陰性であったのに対して，分化後の細胞では両者ともに陽性である細胞が 63%存在した。以上の結果より，iPSC が NCSC へ分化したと考えられた。これまで，iPSC から NCSC へ分化誘導する手法は報告されているが，マウス胚性線維芽細胞をフィーダー細胞にするなどヒト以外成分を含んでいた。本研究では，臨床への応用を見据え，非ヒト成分を含まない方法を考案した。

本論文は，フィーダー細胞を用いない簡便な方法で iPSC を NCSC へ分化誘導することに成功したことを報告しており，意義のある論文と認めた。

氏　　名	太田　光泰
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Feasibility study of telediagnosis at first visit in general outpatient medicine （総合外来初診時における遠隔診断の診断精度に関する検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　織田　成人 （副査）教　授　　小林　欣夫　　教　授　松江　弘之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】ICT を用いた遠隔診療が急速に発展を遂げ，実証研究が進んでいるが，外来初診時における遠隔診療と対面診療の診断精度を比較検討した研究は我々が調べた限りでは見当たらない．総合外来初診時における遠隔診療の診断精度を対面診療と比較検討した．
【方法】地域基幹病院の総合外来を受診した初診患者で，本研究に同意が得られた 97 名（男 45 名，女 52 名，平均 52 歳）を対象とした．総合診療医 3 名から無作為に 2 名を抽出し，同一患者に対し，１名は ICT を用いた遠隔診療を，１名は対面診療を行い，それぞれの診療録に診断名，診断理由，診断困難理由を記載した．診断はプライマリ・ケア国際分類第２版を用いて分類し，Herfindahl-Hirschman Index (HHI)を用いた最終診断の多様性，κ 係数を用いた対面診療と遠隔診療の診断一致度，最終診断と各々の診断一致度，診断不一致症例について検討した．
【結果・考察】HHI は 0.12 で最終診断は多様であった．正誤診を含む遠隔診療と対面診療の κ 係数は 0.75 で診断一致度は高かった．各々の診断と最終診断の κ 係数はいずれも 0.81 で診断一致度はともに高く，同等であった．診断不一致の要因として第一に身体診察の限界が示され，遠隔診療には身体診察の工夫の余地があると推察されたが，対面，遠隔診療ともに誤診の症例が存在し，身体診察手技の信頼性の問題や診断推論上発生するその他の要因が併存している可能性が示された．さらに診断推論時に発生する医師の認知エラーや病歴の信頼性の問題が要因として示され，診断不一致要因の多くは診療方法に依存しない可能性が示された．
【結論】総合外来における遠隔診療は対面診療と同等の診断が可能であり，僻地医療，災害医療，在宅医療など医師のマンパワーが不足する状況下での活用の可能性が示唆された．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Information Communication Technology を用いた遠隔診療が急速に発展を遂げている．本研究は医療面接を主体とした遠隔診療による診断が対面診療と同等であることを明らかにするため，総合外来初診時に同一患者の対面診療および遠隔診療を行い，診断の多様性の検討，その診断一致度，正診率，診断不一致要因の解析がなされた。多様性を示すHerfindahl Hirschman Indexは0.12と高く，正誤診を含めた一致度，最終診断を基準とした対面および遠隔診療の診断一致度はそれぞれ κ=0.75，0.81，0.81 と高値を示した.また正診率は対面診療 82.5%，遠隔診療 80.4%であった．診断不一致の要因として第一に身体診察の限界が示され、遠隔診療には身体診察の工夫の余地があると推察されたが，対面，遠隔診療の双方が誤診した症例もその半数を占め，身体診察手技の信頼性の問題や診断推論上発生するその他の要因も併存している可能性が示された．さらに診断推論時に発生する医師の認知エラーや病歴の信頼性の問題が要因として示され，診断不一致要因の多くは診療方法に依存しない可能性が示された．本論文は遠隔診療は対面診療と同等の診断が可能であることを明らかにし，僻地医療，災害医療，在宅医療などのマンパワーが不足する状況での活用の可能性が示唆された点で価値ある業績と認められた．

氏　　名	梶原　秀喜
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Utilizing a medical questionnaire for prediction of anxiety and depression in outpatients （外来問診票を利用した不安・抑うつ症状の予測）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　伊豫　雅臣 （副査）教　授　　清水　英司　　教　授　中島　裕史

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】不安・抑うつ症状は不安障害・気分障害などの精神疾患だけでなく器質疾患でもみられ、ありふれた症状といえる。しかし、これらの患者が非精神科を受診する時には不安・抑うつ症状を訴えることは少なく、身体症状を訴えることが多いため、見逃されがちである。見逃しを防ぐには医師が身体症状の背景に不安・抑うつ症状が隠れていることを疑うことが重要である。本研究では外来初診時に患者が記入する問診票が、不安・抑うつ症状を疑う契機となりえるか検討した。

【方法】千葉大学医学部附属病院総合診療部外来における初診患者 453 人を対象とし、診察前に外来問診票と Hospital Anxiety and Depression Scale を記入させた。問診票から年齢、性別、愁訴数、有症期間、前医数を抽出し、これらを独立変数としたロジスティック回帰分析により、不安・抑うつ症状の予測モデルを作成した。

【結果・考察】358 人（79.0%）を解析した。ロジスティック回帰分析では「愁訴数（3 個以上）」（オッズ比[OR] 2.39; 95%信頼区間[CI] 1.48-3.88）、「前医数（4 件以上）」（OR 1.72; 95%CI 1.10-2.69）が予測因子として抽出された。不安・抑うつ症状の予測モデルでは、これら 2 項目とも該当する場合は尤度比[LR] 2.40; 95%CI 1.33-4.34、1 項目のみ該当する場合は LR 1.35; 95%CI 1.04-1.77 であった。我々の研究によって、臨床で使用している問診票の情報と不安・抑うつ症状との関連が初めて明らかとなり、外来診療に簡便に利用できる結果が得られた。愁訴数や前医数が多い場合に不安・抑うつ症状が隠れている可能性があることを周知できれば、外来診断率の向上に繋がるだろう。

【結論】大学病院総合診療外来では、問診票の項目から不安・抑うつの予測が可能であり、愁訴数 3 個以上、前医数 4 件以上のいずれかに該当する場合は、不安・抑うつがあることを念頭に診療を行う必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、外来初診時に患者が記入する問診票が、医師が身体症状の背景の不安・抑うつ症状を見逃さないための契機となりえるかを検討した。千葉大学医学部附属病院総合診療部外来における初診患者 453 人を対象とし、診察前に外来問診票と Hospital Anxiety and Depression Scale を記入させた。問診票から年齢、性別、愁訴数、有症期間、前医数を抽出し、これらを独立変数としたロジスティック回帰分析により、不安・抑うつ症状の予測モデルを作成した。358 人（79.0%）を解析した結果、「愁訴数（3 個以上）」（オッズ比[OR]2.39；95%信頼区間[CI]1.48-3.88）、「前医数（４件以上）」（OR 1.72; 95%CI 1.10-2.69）が予測因子として抽出された。不安・抑うつ症状の予測モデルでは、これら 2 項目とも該当する場合は尤度比[LR] 2.40; 95%CI 1.33-4.34、１項目のみ該当する場合は LR 1.35; 95%CI 1.04-1.77 であった。この研究により、臨床で使用している問診票の情報と不安・抑うつ症状との関連が初めて明らかとなり、外来診療に簡単に利用できる結果が得られた。大学病院総合診療外来では、問診票の項目から不安・抑うつの予測が可能であり、愁訴数 3 個以上、前医数 4 件以上のいずれかに該当する場合は、不安・抑うつがあることを念頭に診療を行う必要がある。

氏　　名	高谷 里依子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Similar frequency of paternal uniparental disomy involving chromosome 20q (patUPD20q) in Japanese and Caucasian patients affected by sporadic pseudohypoparathyroidism type Ib (sporPHP1B) （孤発性偽性副甲状腺機能低下症１B 症例における 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーに関する検討　）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横手　幸太郎 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　羽田　明

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

日本人孤発性偽性副甲状腺機能低下症１B（PHP1B）23 例について、20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーの有無を検討する。

【方法】

メチル化については MS-MLPA 法で調べた。また、父性片親性ダイソミーの有無については、SNP・マイクロサテライト解析により検討した。

【結果】

23 症例の平均発症年齢は 10.6±1.45 歳、平均血清カルシウムは 6.3±0.23 mg/dl、平均血清リンは 7.7±0.33 mg/dl、平均 intactPTH は 305±34.5 pg/ml であった。これらの臨床所見は欧米人の孤発性 PHP1B 症例の報告と比較して統計学的に有意差はなかった。すべての症例で GNAS のメチル化可変領域の広範囲のメチル化異常を認めた。染色体 20 番長腕に位置するいくつかのマイクロサテライトマーカーを解析したところ､2 症例はすべてのマーカーでホモ接合であった。さらに、両親を解析し、2 症例とも 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーが証明された。

【考察】

今回の結果と過去の欧米からの報告により、孤発性 PHP1B の 10%程度は 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーが原因と考えられる。

【結論】

孤発性 PHP1B において 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミー有無を確認することは遺伝的カウンセリングを行う上で重要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

偽性副甲状腺機能低下症は、１Ｂ（PHP1B）は副甲状腺ホルモン（PTH）に対する近医尿細管の不応性によって生じる。本研究では、日本人孤発性 PHP1B 23 例について、20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーの有無を検討した。方法としては、MS-MLPA 法によりメチル化を、SNP・マイクロサテライト解析により父性片親性ダイソミーの有無についてそれぞれ検討した。23 症例の平均発症年齢は 10.6±1.45 歳、平均血清カルシウム値は 6.3±0.23 mg/dl、平均血清リン値は 7.7±0.33 mg/dl、平均 intact PTH 値は 305±34.5 pg/ml であった。これらの臨床所見は、欧米人の孤発性 PHP1B 症例における報告と比較して統計学的に有意差を認めなかった。すべての症例において GNAS のメチル化可変領域に広範囲のメチル化異常を認めた。染色体 20 番長腕に位置するいくつかのマイクロサテライトマーカーを解析したところ、2 症例はすべてのマーカーについてホモ接合であった。さらに、両親を解析し、2 症例とも 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーが証明された。本成績と過去の欧米からの報告により、孤発性 PHP1B の 10%程度は 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミーが原因と推察された。これらの結果は、孤発性 PHP1B において 20 番染色体長腕父性片親性ダイソミー有無を確認することは遺伝的カウンセリングを行う上で重要であること示唆し、価値の高い業績と認められる。

氏　　名	望月　明日香
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The signature of circulating ethanolamine phospholipids in abstinent alcoholics （血清エタノールアミンと飲酒との関連について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　瀧口　正樹 （副査）教　授　　伊豫　雅臣　　教　授　横須賀　収

論　文　内　容　の　要　旨

[目的]質量分析技術を用いてホスファチジルエタノールアミン(PE)及びプラズマローゲン分子種の包括的なメタボローム解析を行うことにより新たな飲酒マーカーの探索を行う。

[方法] 断酒目的で入院したアルコール依存症男性患者15例から経時的に採血された血清検体（入院時および入院後2週、8週）、男性常習飲酒家血清検体(22例)および飲酒習慣のない健常男性血清検体(50例)を用いた。

脂質メタボローム解析は患者血清から有機溶媒による液−液抽出法でタンパク質を除去した後、フローインジェクション法を用いて LC−MS/MS により解析した。

[結果] アルコール依存症患者血清において、入院時には極長鎖脂肪酸を持つ PE は高値を示し、入院2週間後以降には著明な低下が見られた。それに対し、不飽和脂肪酸(主にドコサヘキサエン酸,アラキドン酸)を含むプラズマローゲンは、入院時には健常群と有意な差が見られなかったが、断酒後著しい低下が見られた。また常習飲酒家の1日飲酒量と PE 値に正の相関が見られた。

[結語] 血清脂質の包括的メタボローム解析の結果、極長鎖脂肪酸を持つ PE が飲酒マーカーとなる可能性が示された。血清プラズマローゲン値と飲酒の関連については、さらなる検討・考察が必要と考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アルコール性肝疾患における脂肪蓄積は良く知られているが、血液中のエタノールアミン系リン脂質の病態との関連は明らかにされていない。本研究では、ホスファチジルエタノールアミン及びプラズマローゲン分子種の包括的なメタボローム解析による新たな飲酒マーカーの探索が行われた。断酒目的で入院したアルコール依存症男性患者１５例から経時的に採血された血清検体（入院時および入院後２週、８週)、男性常習飲酒家血清検体（２２例）および飲酒習慣のない健常男性血清検体（５０例）から有機溶媒抽出法でタンパク質を除去した後、フローインジェクション法を用いた質量分析がなされた。その結果、アルコール依存症患者血清において、入院時には極長鎖脂肪酸を持つホスファチジルエタノールアミンが高値を示し、入院２週間後以降には著明な低下が見られた。それに対し、不飽和脂肪酸（主にドコサヘキサエン酸、アラキドン酸）を含むプラズマローゲンは、入院時には健常群と有意差が見られなかったが、断酒後著しい低下が見られた。また、常習飲酒家の１日飲酒量とホスファチジルエタノールアミン値に正の相関が見られた。以上、本研究は極長鎖脂肪酸を持つホスファチジルエタノールアミンが飲酒マーカーとなる可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	平良 暁子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Daily expression rhythms of genes for gluconeogenesis in the mouse liver (マウス肝臓における糖新生系遺伝子の日周発現リズム)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横手　幸太郎 （副査）教　授　　金田　篤志　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】肝の糖新生は通常，昼夜サイクルの睡眠-絶食期に活性化される。この日周リズムは，各種栄養条件下においても血糖維持のため精確に制御されているが，その機構には不明な点が多い。今回, 糖新生系酵素遺伝子ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ *Pck1*, グルコース-6-ホスファターゼ *G6pc*, チロシンアミノトランスフェラーゼ *Tat* の発現リズムの特性を系統的に調べた。また，各種食餌条件下でのリズム変動を調べ，血漿液性因子の変動との随伴性を解析した。

【方法】野生型 C57BL/6 マウス等を 12：12 時間の明暗サイクル下に 2 週間飼育後，各種条件下で飼育し，4 時間毎に肝採取，採血を行った。肝全 RNA を用いノザン法で mRNA の日周リズムを調べた。また，抗体ビーズ法等により血漿液性因子のリズムを調べた。

【結果・考察】*Pck1*，*G6pc*，*Tat* mRNA の日周リズムは，恒暗条件下でも認められ，時間制限給餌に同調し，*Clock* 変異マウスで減衰する一方絶食により回復するなど，全身性時計と食餌栄養の両者による制御が示された。絶食下では重度低血糖を認め，3 遺伝子の全般的発現上昇にコルチコステロン上昇とインスリン低下を伴った。高脂肪食では 3 遺伝子のリズム減衰にコルチコステロンのリズム消失とインスリンの非定時分泌を伴った。高炭水化物（無タンパク質）食では軽度低血糖を認め，3 遺伝子の発現リズムの差異的変化に，絶食下と共通あるいは別個の液性因子変化を伴った。これらの食餌条件では，グレリン，レプチン，レジスチン等の変動も認められた。高タンパク質食では 3 遺伝子の摂食期における逆説的な発現上昇にグルカゴンの非定時上昇を伴い，これはさらにインスリンやグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）と予想外の相関を示した。以上，糖新生系酵素遺伝子発現の各種栄養条件下での日周リズム形成には血糖調節性ホルモンを中心とする液性因子の相互作用が必須であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝における糖新生は通常、昼夜サイクルの睡眠-絶食期に活性化される。この日周リズムは、各種栄養条件下においても血糖維持のため精確に制御されているが、その機構には不明な点が多い。本研究では、まず、糖新生系酵素遺伝子ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ *Pck1*、グルコース-6-ホスファターゼ *G6pc*、チロシンアミノトランスフェラーゼ *Tat* の発現リズムの特性が系統的に調べられた。3 遺伝子の日周発現リズムは、恒暗条件下でも認められ、時間制限給餌に同調し、*Clock* 変異マウスで減衰する一方絶食により回復するなど、全身性時計と食餌栄養の両者による制御が示された。続いて、終日絶食、高脂肪食、高炭水化物（無タンパク質）食、高タンパク質食等の各種栄養条件下における 3 遺伝子の発現リズムの変動の多くは、コルチコステロン、インスリン、グルカゴン等の血糖調節性ホルモンのリズム変化により説明可能であることが示された。これらのホルモンに加え、グレリン、レプチン、レジスチン、インスリン、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）等の変動や相関も認められた。以上、本研究は、糖新生系酵素遺伝子の日周発現リズムの制御における血糖調節性ホルモンを中心とする液性因子の協調作用の中心的役割を提唱する価値ある業績と認められた。

氏　　名	岩澤 真理
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	IL-17 produced by ILC3 and γδ T cells is pivotal for host defense against skin candidiasis *via* neutrophil activation （ILC3 と γδT cells から産生される IL-17 は、皮膚カンジダ症感染防御において、好中球活性化を介して極めて重要な役割を演じている）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　植松　智 （副査）教　授　　中島　裕史　　教　授　下条　直樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】全身性カンジダ症や口腔咽頭カンジダ症のマウスモデルでは、IL-17 を介した好中球遊走により菌体を排除する生体防御機構が知られているが、経皮感染モデルは確立されておらず、皮膚におけるカンジダ防御機構は不明である。本研究は、経皮感染マウスモデルを作成し、皮膚におけるカンジダ防御機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】剃毛したマウスの背部に *C. albicans* ($1x10^7$ CFU/cm^2)を浸したガーゼを 2-7 日間貼付し、皮膚症状、病理組織所見（HE、PAS、好中球数）、カンジダの菌数、局所のサイトカイン・ケモカインの変動を調べた。各種ノックアウトマウスで上記の実験を施行した。さらに、感染局所から分離した細胞の FACS を行い、 IL-17 産生細胞を同定した。*in vitro* では、WT、*Il17af*$^{-/-}$マウス由来好中球をそれぞれ *C. albicans* と共培養し、*C. albicans* の成長が抑制されるかを顕微鏡下で経時的に観察した。また、共培養後、PDA 培地に移し、発育する *C. albicans* コロニー数を計測した。

【結果・考察】WT マウスでは感染 2 日後をピークに炎症を生じ、7 日後までに菌を排除し炎症が治まったが、*Il17af*$^{-/-}$マウスは 7 日後でも菌を排除できず局所の炎症が持続した。IL-17 産生細胞は、Group3 innate lymphoid cells (ILC3)と γδT cells であった。*Rag2*$^{-/-}$マウス（T, B cell 欠損）は *C. albicans* を排除できたが、*Rag2Il2rg*$^{-/-}$マウス（T, B cell, ILC3 欠損）は排除できないことから、γδT cells がどれほど寄与しているかは不明であるが、ILC3 が皮膚カンジダ症防御に重要であることが示された。カンジダの認識機構については、*Clec7aClec4n*$^{-/-}$、*Tlr2*$^{-/-}$、*Myd88*$^{-/-}$、*Fcer1g*$^{-/-}$、*Card9*$^{-/-}$マウスが *C. albicans* を排除できることから、Dectin-1/-2、Mincle、TLR4/2 単独による認識は否定的であった。*in vitro* では、WT マウス由来好中球と *C. albicans* の共培養後、菌糸に好中球が集簇しカンジダの発育を抑制する様子が観察されたが、*Il17af*$^{-/-}$マウス由来好中球は菌糸へ集簇せず、カンジダ菌糸は発育し、それを反映しコロニー数が増加した。

【結論】ILC3 と γδT cells から産生される IL-17 は、好中球活性化を介し皮膚カンジダ症防御に極めて重要な役割を演じていた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、非常にありふれた常在真菌による疾患でありながら、宿主の防御機構について未だ不明の部分が多い皮膚カンジダ症の、防御機構解明を目的とした研究である。これまでに、菌体を皮下注射したものや、表皮をサンドペーパーで損傷させてから菌体を貼付し感染させるマウスモデルは報告されていたが、実際の皮膚カンジダ症の病態とは異なるモデルであった。本研究では、ヒトの皮膚カンジダ症とほぼ同様の病態とするため、角層を温存して菌体を貼付し、密封して湿潤状態とする経皮感染マウスモデルを確立した。さらに、各種ノックアウトマウスを用いた経皮感染実験を行い、IL-17A と IL-17F が皮膚カンジダ症感染防御において非常に重要かつ重複した役割をもつことや、IL-17 が ILC3 と γδT 細胞から産生されること、さらに、IL-17 が好中球活性化に極めて重要な役割を演じていること、カンジダを認識する受容体が全身性カンジダ症とは異なることを明らかにした。これまで不明であった皮膚の自然免疫機構についての新しい知見であり、興味深く、意義のある論文と認めた。

氏　　名	秋田 直洋
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Polycomb group protein BMI1 protects neuroblastoma cells from DNA damage-induced apoptotic death in cooperation with L3MBTL2 （ポリコーム蛋白BMI１はL3MBTL2と協調しDNA傷害性アポトーシスによる細胞死から神経芽腫を保護する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　岩間　厚志 （副査）教　授　　田川　雅敏　　教　授　下条　直樹

論　文　内　容　の　要　旨

【背景と目的】BMI1 はポリコーム蛋白の１種であり、種々のがんで高発現し、がん幹細胞において自己新生に重要な役割を持ち、発がん・がん難治化・再発に重要な役割を果たしている。今回、神経芽腫の分化・細胞死抑制機構における BMI1 の役割についてアポトーシス関連遺伝子及び他のポリコーム群タンパク質について詳細に解析を行った。また、ヌードマウスにおける治療モデルについて検討を加えた。

【方法および結果】BMI1 の機能解析のためレンチウイルス系による shRNA を用いた BMI1 ノックダウン（KD）を行うと、細胞分化および SubG0/G1 の増加が見られ、神経芽腫において BMI1 は細胞死を抑制していることが示唆された。また、ヌードマウスにおいて BMI1KD 後の細胞株では xenograft の形成能が低下した。この細胞死誘導に伴い、pro-apoptotic 分子のうち NOXA,BAX が誘導されていた。その上流に関与する分子として ATM のリン酸化と p53, p73 経路でのアポトーシス誘導が重要であることが示唆された。他のポリコーム蛋白との関連性について解析したところ L3MBTL2 は RING1B と複合体を形成し、BMI1 と協調し神経芽腫のアポトーシスを抑制していることが示唆された。臨床的に L3MBTL2 の高発現は神経芽腫の予後と相関しており、BMI1 と合わせて阻害することが治療モデルとして有効であると思われた。in vivo では ATRA との併用効果および、BMI1 の in vivo siRNA による移植腫瘍への治療効果について検討したところ著効した。

【考察】BMI1 は神経芽腫細胞の細胞死・分化の抑制に関与していることが明らかになった。神経芽腫の分化・細胞死誘導療法の開発に BMI1 が重要な役割を示すと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究において、神経芽腫の分化・細胞死抑制機構における BMI1 の役割について詳細に解析を行い、治療モデルについて検討を加えている。研究方法としてレンチウイルス系による shRNA を用いた BMI1 ノックダウン（KD）を行い機能解析を行っている。BMI1KD により神経芽腫細胞株で細胞分化および SubG0/G1 の増加が見られ、BMI1 は細胞死を抑制していることが示唆された。また、ヌードマウスにおいて BMI1KD 後の細胞株では xenograft の形成能が低下することを確認している。BMI1KD による細胞死誘導に伴い、NOXA,BAX が誘導され、その上流に関与する分子として ATM のリン酸化と p53, p73 経路でのアポトーシス誘導が重要であることが示唆された。また、他のポリコーム蛋白である、L3MBTL2 が RING1B と複合体を形成していることを示した。BMI1 と合わせて阻害することが治療モデルとして有効であると思われた。結論として BMI1 は神経芽腫細胞の細胞死・分化の抑制に関与していることを明らかにし、神経芽腫の分化・細胞死誘導療法の開発に BMI1 が重要な役割を示すことを報告している。以上から審査においてこの論文が意義のあるものと認められた。

氏　　名	中野 倫代
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Establishment of a new three-dimensional human epidermal model reconstructed from plucked hair follicle-derived keratinocytes （抜去毛包由来角化細胞を用いた新しい3次元ヒト表皮モデルの樹立）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　下条　直樹 （副査）教　授　　中島　裕史　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年の動物実験の制限に伴い、ヒト3次元(3D)表皮モデルは新規化学物質の皮膚刺激性の評価に代替法として OECD で承認され、現在普及している。しかし、市販のモデルは角化細胞が採取された個体の背景が不明で個体差の評価ができない。本研究は抜去毛包という低侵襲的かつ簡便な方法で、個体差の評価が可能な新しい 3D 表皮モデルを樹立し、従来の皮膚由来モデルとの相同性を示すことを目的とした。

【方法】外毛根鞘を付す毛包を頭皮より抜去し、約 14 日間、低 Ca^{2+}濃度の CnT-07 培地で角化細胞の初代培養を行う。0.4 μm 透過性インサートに毛包由来角化細胞を入れ、上方を空気にさらし、下部には高 Ca^{2+}濃度の CnT-02-3DP 培地を入れて 14 日間培養し、3D 表皮を作成する。皮膚由来と毛包由来 3D 表皮の比較には、免疫染色による表皮分化マーカーの発現、マイクロアレイでの遺伝子発現の検討および皮膚刺激試験（“42 bis” プロトコール）での生細胞率の測定を行った。

【結果・考察】毛包由来 3D 表皮は培養 7 日目に 1 層の表皮、14 日目に基底層、有棘層、顆粒層、角層を含む重層化した表皮を認め、正常表皮と同様の形態を示した。また、表皮の分化に伴い、基底層にケラチン（K14）、K5、有棘層に K10、K1、顆粒層から角層にフィラグリンが発現し、正常表皮と同様の分化を示した。マイクロアレイ解析（41000 プローブ）では、皮膚由来と毛包由来 3D 表皮の遺伝子発現に強い相関（R^2=0.975）が見られた。機能的な評価には皮膚刺激試験を施行し、非刺激性物質への暴露で 50%超、刺激性物質への暴露で 50%以下の生細胞率を認め、従来の皮膚由来モデルと同様の結果を示した。

【結論】抜去毛包由来角化細胞を用いた簡便かつ安全な 3D 表皮モデルを樹立した。本研究の毛包由来 3D 表皮モデルは、従来の皮膚由来モデルと形態、遺伝子発現、機能面で類似していた。また、表皮バリア機能障害（アトピー性皮膚炎など）や遺伝性角化異常症などの皮膚疾患の解析、1 次刺激性皮膚炎の個体差などを個別に検討できると考えた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒト 3 次元(3D)表皮モデルは新規化学物質の皮膚刺激性の評価に動物実験の代替法として OECD で承認され、現在普及している。しかし、市販の 3D 表皮モデルは角化細胞が採取された個体の背景が不明で個体差の評価ができない。本研究では、抜去毛包という低侵襲的かつ簡便な方法で、個体差の評価が可能な新しい 3D 表皮モデルを樹立し、従来の皮膚由来モデルとの相同性を示した。毛包由来 3D 表皮は培養 14 日目に基底層、有棘層、顆粒層、角層を含む重層化した表皮を認め、正常表皮と同様の形態を示した。また、表皮の分化に伴い、基底層に K14、K5、有棘層に K10、K1、顆粒層から角層にフィラグリンが発現し、正常表皮と同様の分化を示した。microarray では、皮膚由来と毛包由来 3D 表皮に発現する遺伝子（R^2=0.975）は類似していた。機能的な評価には非刺激性物質と刺激性物質を用いた皮膚刺激試験を施行し、従来の皮膚由来モデルと同様の生細胞率を認めた。また、毛包由来 3D 表皮は、表皮バリア機能障害や遺伝性角化異常症などの皮膚疾患の解析、1 次刺激性皮膚炎の個体差などを個別に検討することが可能である。本論文は、毛包由来 3D 表皮モデルを新しい方法で樹立し、形態、遺伝子発現、機能面で従来の皮膚由来モデルとの相同性も示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	青柳 玲子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Successful children drug development based on ICH E11 guidance in Japan （ICH E11 に基づく我が国の小児医薬品開発について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　羽田 明 （副査）教　授　　本橋 新一郎　　教　授　桑原 聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

小児領域の医療では、治療全体に対するいわゆるドラッグラグが大きな問題として存在する。これに対して厚労省は、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(ICH E11)を含む、複数の政策を実施した。しかし、これらの政策が小児の医薬品開発に及ぼした影響は、明らかではない。そこで、本研究ではその影響を評価し、適切な小児の医薬品開発おける方法を提案することを目的とした。

【方法】

PMDA（医薬品医療機器総合機構）により公開されている審査報告書をもとに、Period 1（2002－2004 年）および Period 2（2012－2014 年）の承認医薬品について、小児への適応の有無、申請区分、成人承認時期との関係、試験の相、薬物動態試験などについて調査した。

【結果・考察】

上記期間における小児に対する承認医薬品件数は 29 件から 109 件に増加した。増加の要因は未承認薬検討会議が大きく関与し、公知申請が 55 件であった。通常の申請制度による承認は 54 件であった。成人承認時期との関係では、同時開発が 52 件、成人先行が 19 件、小児のみの開発が 38 件であった。試験は第Ⅲ相試験と薬物動態試験で基本的に構成されていた。調査結果に基づき、小児医薬品開発のための科学的アプローチの方法を明らかにした。また、これに基づき小児に特異的疾患である川崎病に対する、シクロスポリンの適応拡大申請のための非盲検ランダム化比較試験の試験計画を作成した。

【結論】

小児における医薬品開発は、医療における大きな課題である。本研究では、日本における小児の開発戦略を明らかにした。小児領域の医薬品開発では、開発の早期段階から小児に対する承認取得時期を適切に考慮した有用な試験を計画実施する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

小児領域の医療では、医薬品開発の遅延により薬剤使用が制限されるという問題があった。これに対して厚生労働省は、公知承認を可能とし(1999)、ガイダンス制定(ICH E11, 2000)、未承認薬・適応外薬検討会議設置(2010)の 3 施策を実施した。本論文の目的は、この施策効果を検証し、さらに臨床試験の適切な試験デザイン手法を提案することである。医薬品医療機器総合機構の公開審査報告書を対象として、2002-2004 年および 2012-2014 年の施策実施前後の期間の医薬品承認状況を調べた結果、承認数は 29 件から 109 件へと増加したことから活性化が明らかとなった。さらに、小児領域の医薬品開発アプローチを、成人との同時開発、成人先行、小児のみの 3 カテゴリーに分類し、先行試験における活用可能な臨床試験結果を判断することによって、それぞれに適切な試験デザインの立案方法を提案した。この方法に従って、小児疾患である川崎病患者を対象としたシクロスポリンの適応拡大を目的とする非盲検並行群間ランダム化比較試験を実際に計画実施していることが示された。

本論文は小児領域の薬剤開発における施策の活性化への影響を示すと共に、試験デザインに関する方法論を提案していることで、意義のある論文と認めた。

氏　　名	安達 直樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２１９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Low-dose radiation pretreatment improves survival of human ceiling culture-derived proliferative adipocytes (hccdPAs) under hypoxia via *HIF-1 alpha* and *MMP-2* induction (低線量放射線照射による前処置は、HIF-1 alpha、MMP-2 誘導を介し、低酸素条件下での天井培養由来増殖性脂肪細胞の生存率を向上させる)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横手　幸太郎 （副査）教　授　　高橋　和久　　教　授　松江　弘之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年の研究から、低線量放射線が細胞増殖、血管新生などを惹起する可能性があることが明らかになってきている。脂肪移植早期に避けられない虚血状態においてこれらの効果が有利に働き、移植脂肪の生着向上につながる可能性が考えられる。本研究の目的は、低線量放射線の脂肪細胞に対する効果を脂肪細胞移植の観点から明らかにすることである。

【方法】ヒト腹部皮下脂肪組織をコラゲナーゼ処理の後に遠心分離し、浮遊分画から天井培養法にて天井培養由来増殖性脂肪細胞(hccdPAs)、沈殿分画から脂肪組織由来幹細胞(hASCs)を回収。両者に 10Gy までの放射線照射を行い、移植脂肪細胞の生着に関連した遺伝子(*PPAR-gamma*、*HIF-1 alpha*、*MMP-2*、*VEGF*、*DAPK-1*)発現を測定。次に hypoxia chamber を用いて hccdPAs を 1%低酸素に曝露し、放射線照射による低酸素応答の変化を比較した。更に *HIF-1 alpha* siRNA、*MMP-2* siRNA を用いてそれぞれの発現を抑制し、低酸素応答の機序を解析した。

【結果・考察】低線量放射線により、hccdPAs、hASCs ともに *HIF-1 alpha*、 *MMP-2*、*VEGF*、*DAPK-1* の発現が上昇した。発現のピークがみられる放射線は hASCs では 1Gy、hccdPAs では 5Gy であった。1%低酸素条件下では、5Gy の放射線照射を行った hccdPAs で有意に細胞数減少が抑制され、放射線による低酸素応答改善の可能性が示唆された。*HIF-1alpha* siRNA により *MMP-2*、*VEGF* の発現が抑制されたが、*MMP-2* siRNA は *HIF-1alpha* の発現を抑制しなかった。hccdPA において、5Gy の放射線照射は *HIF-1alpha* 上昇を介して *MMP-2*、*VEGF* 発現を上昇させ、低酸素応答を改善させると考えられた。

【結論】5Gy の低線量電離放射線照射が低酸素応答を改善し、移植脂肪組織の生着率を向上させる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

低線量放射線は細胞増殖や血管新生を惹起する可能性が示されている。本研究では、脂肪細胞移植の観点から、低線量放射線の脂肪細胞に対する効果を検証した。ヒト腹部皮下脂肪組織から天井培養由来増殖性脂肪細胞(hccdPAs)と脂肪組織由来幹細胞(hASCs)を回収、両者に 10Gy までの放射線照射を行い、移植脂肪細胞の生着に関連した遺伝子(PPAR-gamma、HIF-1 alpha、MMP-2、VEGF、DAPK-1)発現を測定した。次に hypoxia chamber を用いて hccdPAs を 1%低酸素に曝露し、放射線照射による低酸素応答の変化を比較した。さらに HIF-1 alpha siRNA、MMP-2 siRNA を用いてそれぞれの発現を抑制し、低酸素応答の機序を解析した。低線量放射線によって、hccdPAs、hASCs ともに HIF-1 alpha、 MMP-2、VEGF、DAPK-1 の発現が上昇し、発現のピークがみられる放射線は hASCs では 1Gy、hccdPAs では 5Gy であった。1%低酸素条件下では、5Gy の放射線照射により hccdPAs で有意に細胞数減少が抑制された。HIF-1alpha siRNA により MMP-2、VEGF の発現が抑制されたが、MMP-2 siRNA は HIF-1alpha の発現を抑制しなかった。hccdPA において、5Gy の放射線照射は HIF-1alpha 上昇を介して MMP-2、VEGF 発現を上昇させ、低酸素応答を改善させると考えられた。5Gy の低線量電離放射線照射が低酸素応答を改善し、移植脂肪組織の生着率を向上させる可能性を示す価値ある業績と認められた。

氏　　名	阿部 真一郎
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	A prospective, randomized study of inhaled prostacyclin versus nitric oxide in patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy （肺動脈血栓内膜摘除術後の遺残肺高血圧に対するプロスタサイクリンと一酸化窒素吸入療法の前向き無作為割り付け研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　巽　浩一郎 （副査）教　授　　織田　成人　　教　授　小林　欣夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は器質化血栓により慢性的な肺高血圧症に至る疾患で肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は症状だけでなく長期予後も改善させる治療法とされる。耐術例における遠隔成績は良好である一方、術後の遺残肺高血圧は術後早期には右心機能不全による循環動態の悪化、再灌流性肺水腫などの低酸素血症を伴い高い周術期死亡に繋がり遠隔期には QOL 低下をもたらす重要な合併症である。残存血栓、外科的到達不能な末梢血管病変、人工心肺使用による血管内皮障害、各種血管メディエーター放出等が遺残肺高血圧の原因と考えられる。本研究では PEA 術後の遺残肺高血圧に対する一酸化窒素（NO）、プロスタグランディン（PGI_2）製剤の吸入療法の効果を比較検討した。また、遺残肺高血圧に対する血管拡張剤の作用が遠隔期の肺血管抵抗改善を予測しうるかについても検討した。

【方法】１．PEA 施行例のうち、人工心肺離脱時に遺残肺高血圧（平均肺動脈圧（mPAP）>25 mmHg）を認めた 13 例に対して、前向き無作為割り付け法にて 6 例に PGI_2（epoprostenol 10 ng/kg/min）、7 例に NO（20 ppm）吸入療法を開始し、抜管までの平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗（PVR）、体血圧（mBP）、左房圧（LAP）、心係数（CI）、肺酸素化能（PaO_2/FiO_2 ratio）の変化を観察した。２．遺残肺高血圧に対し吸入療法を行った計 21 症例において、吸入療法開始前と抜管前の mPAP、PVR を比較し、血管拡張剤の効果と 1 年後の肺循環動態との相関を検討した。

【結果】１．mPAP、PVR はともに改善を（mPAP:$p<0.0001$、PVR:$p=0.003$）認めたが、両群間での有意差は認めなかった。mBP, LAP, CI, PaO_2/FiO_2 ratio も群間で差を認めなかった。２．血管拡張剤吸入により mPA が 25%以上改善した群では 1 年後肺高血圧は 3/11（27%）に遺残したのに対し、25%未満改善群では 5/8（63%）と高率であった。

【結論】術後早期の PGI_2 と NO 吸入療法はいずれも体循環に影響を与えず肺血行動態を改善し有用であった。術後早期の血管拡張剤への反応性は遠隔期遺残肺高血圧の予測に有用と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は慢性血栓塞栓性肺高血圧症の有効な治療法である肺動脈血栓内膜摘除術後の重篤な合併症の一つである遺残肺高血圧に対する術後管理において、血管拡張薬への血管反応性を軸に、循環動態、肺酸素化能を比較検討したものである。まず、肺動脈内膜摘除術施行例のうち人工心肺離脱時に遺残肺高血圧(平均肺動脈圧≧25mmHg)を認めた 13 症例に対して、前向き無作為割り付け法にて 6 例に PGI_2(epoprostenol 10ng/kg/min)、7 例に NO(20ppm)吸入療法を開始し、抜管までの変化を観察した。その結果、両群ともに体循環に影響を与えず有意に肺血行動態を改善した。また、遺残肺高血圧に対して吸入療法を行った 21 症例において、吸入療法開始前と抜管前の平均肺動脈圧、肺血管抵抗の変化と遠隔期肺循環動態との相関を検討したが、結果術後早期の血管拡張剤への反応性が高い群は遠隔期遺残肺高血圧が低率であった。

本論文は、その原因が多岐にわたるとされる遺残肺高血圧に対して、従来使用されてきた術後早期の NO 吸入療法と PGI_2吸入療法がいずれも有効であり、術後早期の血管拡張剤への反応性は遠隔期遺残肺高血圧の予測に有用であることを示唆した。これまで本症例に対して同様の前向き無作為割り付け法による報告はなく、予後不良な合併症である遺残肺高血圧の術後管理およびその発症要因の推定において意義のある論文と認めた。

氏　　名	新井 智之
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The functional differences of basophils and IgE in peripheral blood between asymptomatic subjects and symptomatic patients with allergic rhinitis （アレルギー性鼻炎の感作、発症における好塩基球と IgE の機能的差異についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中島　裕史 （副査）教　授　　下条　直樹　　教　授　巽　浩一郎

論　文　内　容　の　要　旨

目的】アレルゲンに対する感作陽性者の中で、症状を有しない感作陽性未発症はアレルギー性疾患発症の前段階と考えられる。感作が成立しながら発症しない機序の一つとして、アレルゲンに対する好塩基球の低応答性が示唆されているが、これまで明らかになっていない。本研究では、アレルギー性鼻炎の感作から発症の段階における、好塩基球と、IgE と FcεRI を介した反応性の違いの解明を目的とした。

【方法】スギ花粉症の発症者および未発症の健常者を対象とし、問診・診察・血清スギ特異的 IgE 抗体測定・スギ抗原ディスクによる鼻誘発テストを行い、未感作・感作未発症・発症の 3 群に分類した。末梢血を用い Basophil activation test（BAT）、IgE Crosslinking-induced Luciferase Expression（EXiLE）法を施行し、末梢血より分離した好塩基球を用い RNA シーケンサーとリアルタイム PCR による遺伝子発現解析を行った。さらに、特定された遺伝子候補の、好塩基球上での抗原刺激に伴う発現の変化について検討した。

【結果・考察】EXiLE 法の結果から、特異的 IgE の反応性は IgE 値に相関し、発症群と感作未発症群で IgE の反応性に違いがみられなかった。一方、抗原刺激時の好塩基球上の CD203c 発現は発症群で有意な上昇を認めた。また、感作未発症群と発症群に、抗原刺激時に CRLF2 の遺伝子発現の上昇が確認され、CRLF2 が構成する thymic stromal lymphopoietin receptor（TSLPR）の好塩基球上の発現は、スギ抗原刺激前後で発症群において感作未発症群と比べ有意に上昇していた。また、抗原刺激後の好塩基球上の CD203c および TSLPR の発現変動を組み合わせることで、発症者の診断率の上昇に寄与する可能性が示唆された。

【結論】抗原刺激による感作未発症群の好塩基球上の CD203c と TSLPR の発現変動は、発症群と比較し低下を認めるが、特異的 IgE の反応性には依存せず、抗原特異的な好塩基球の低応答性やそれに引き続く反応が感作未発症の機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アレルゲンに対する感作陽性者の中で、症状を有しない感作陽性未発症はアレルギー性疾患発症の前段階と考えられる。感作が成立しながら発症しない機序の詳細はこれまで明らかになっていない。本研究では、スギ花粉症の発症者および未発症の健常者の末梢血検体を用い、アレルギー性鼻炎の感作から発症の段階における、好塩基球と、IgE と FcεRI を介した反応性の違いの解明を目的とした。IgE Crosslinking-induced Luciferase Expression 法で、特異的 IgE の反応性は IgE 値に相関し、発症群と感作未発症群で IgE の反応性に違いがみられなかった一方、Basophil activation test において抗原刺激時の好塩基球上の CD203c 発現は発症群で有意な上昇を認めた。遺伝子解析により拾い上げられた遺伝子候補の CLRF2 により構成される TSLPR も、好塩基球上の発現は同様にスギ抗原刺激前後で発症群において感作未発症群と比べ有意に上昇していた。本論文は、抗原特異的な好塩基球の低応答性やそれに引き続く反応が感作未発症の機序に重要な役割を果たしている可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	MULKI ANGELA
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated induction of PPARγ directs anabolic requirements in early activation of T cells (TCR 刺激による T 細胞の活性化には mTOR-PPARγ を介した脂肪酸メタボリックリプログラミングを必要とする)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　本橋　新一郎 （副査）教　授　　幡野　雅彦　　教　授　横手　幸太郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Our object of this study is to understand the role of fatty acid metabolism in CD4 T cell activation. We aim to clarify the transcriptional regulation of fatty acid uptake and *de novo* fatty acid synthesis, and the relative contribution of each pathway to the activation of CD4 T cells.

【方法・結果】To elucidate the role of fatty acid metabolism in the activation of CD4 T cells, we first analyzed the amounts of lipid metabolites in naive CD4 T cells and stimulated CD4 T cells using a mass-spectrum-based metabolomics approach. We next assessed the expression of genes associated with fatty acid biosynthesis and fatty acid uptake programs in naive CD4 T cells and activated CD4 T cells. TCR-CD28 stimulation induces up-regulation of the genes associated with fatty acid uptake and fatty acid biosynthesis. We next examined the phosphorylation of S6 ribosomal protein, a downstream molecule of the mTOR pathway, in conjunction with the levels of fatty acid uptake. Phosphorylation of S6 was positively associated with fatty acid uptake in activated CD4 T cells. We also demonstrated that the signal axis of TCR-mTORC1-PPARγ and TCR-mTORC1-SREBP1 is essential for the activation of the fatty acid metabolic program in activated CD4 T cells. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) analysis revealed an important role for PPARγ in the induction of genes associated with fatty acid uptake. Moreover, both gene silencing and pharmacological inhibition of PPARγ resulted in attenuated cell activation, clonal expansion, and metabolic reprogramming during antigenic stimulation both in vitro and in vivo. Similarly, pharmacological inhibition of fatty acid biosynthesis suppressed TCR-CD28 stimulation-induced activation and proliferation of naïve or memory CD4 T cells.

【結論】The PPARγ-dependent fatty acid uptake program is crucial for metabolic reprogramming in naïve and memory CD4 T cells. Our study provides important insights into the fatty acid metabolism processes that permit the rapid proliferation and activation of naive and memory CD4 T cells after antigenic stimulation.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Activated T cells need to reprogram their metabolic signatures from energetically quiescent to activated, in order to fulfill the bioenergetics and biosynthetic requirements for increased cell size and massive clonal expansion. However, the molecular mechanisms and essential components controlling metabolic reprogramming in T cells remain poorly understood. This study showed that the mTORC1-PPARγ pathway is crucial for the fatty acid uptake program in activated CD4 T cells. The mTORC1- SREBP1 pathway was also important for the induction of fatty acid biosynthesis program. Both pathways were required for full activation and rapid proliferation of naïve and memory CD4 T cells. PPARγ directly bound and induced the genes associated with fatty acid uptake in naïve and memory CD4 T cells in both mice and humans. The PPARγ-dependent fatty acid uptake program is critical for metabolic reprogramming. Thus, the results of this study provide important mechanistic insights into the metabolic reprogramming mechanisms that govern the expression of key enzymes, fatty acid metabolism and the acquisition of activated phenotype via the metabolic reprogramming during CD4 T cell activation.

The thesis examination ran very well. This paper was presented in a very good way and it was really impressive. These findings will be of broad interest to the field of metabolism and immunology community.

氏　　名	井古田 大介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Reassurance seeking and family accommodation in obsessive-compulsivedisorder（強迫症における再保証希求と家族適応）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　渡邉　博幸 （副査）教　授　伊豫　雅臣　　教　授　五十嵐　禎人

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】再保証を求める行動とは，「大丈夫だよね」とくり返し聞いたり，手洗いをしている間ずっと見てもらう，家族にも手洗いを強要させるといった強迫症によくみられる行動である。このような行動は，当事者自身の病気の回復を妨げてしまうだけでなく，家族に多大な負担を与える。本研究は，強迫症当事者の再保証を求める行動に，家族はどのような動機で再保証を与えているのか，再保証を与えることの効果はどのようなものなのかを質的方法によって検討した。

【方法】強迫症当事者を持つ家族 10 名を対象に，30 分程度の半構造化面接を行った。内訳は女性 8 名，男性 2 名(平均年齢 42.4，median= 43，range=29-58)であった。インタビューは，テープ起こしを行い，主題分析(Thematic Analysis)を用いて分析した。

【結果・考察】家族の持つ「無力感」が中核的テーマとして浮かび上がり，その背後には，以下の３つの要因「再保証が役に立っているか分からない」，「再保証を与えないよりはまし」，「不合理感」が特定された。第一に，「再保証が短期的にも長期的にも役に立つかわからないと感じている」ことが明らかとなった。短期的には，再保証を与えても，強迫症当事者の表情が晴れない，不安が下がったように見えない，長期的にも，数年間ずっと再保証を与えてきたが，強迫が良くならない，といった体験があげられた。第二に，「だからといって再保証を与えないと強迫症当事者は不安に耐えられなくなり，より大変になってしまう」ことが明らかとなった。再保証を与えることは，家族にとって，強迫症当事者にサポートを示す唯一の方法であると感じていることがあげられた。第三に，「再保証を与えることの不合理感」が明らかとなった。再保証を与えても，強迫症当事者から感謝の言葉がない，何度も質問をされるので信頼されていないように感じる，といった体験があげられた。

【結論】再保証は，家族にとって「手応えの小さい援助を献身的にやるしかない」体験であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

再保証を求める行動とは，「大丈夫だよね」とくり返し聞いたり，手洗いをしている間ずっと見てもらう，家族にも手洗いを強要させるといった強迫症によくみられる行動である。本研究は，強迫症当事者の再保証を求める行動に，家族はどのような動機で再保証を与えているのか，再保証を与えることの効果はどのようなものなのかを質的方法によって検討した。強迫症当事者を持つ家族 10 名を対象に，30 分程度の半構造化面接を行い，主題分析を用いて分析した。その結果，家族の持つ「無力感」が中核的テーマとして浮かび上がり，その背後に，「再保証が役に立っているか分からない:短期的には，再保証を与えても，強迫症当事者の表情が晴れない，不安が下がったように見えない，長期的にも，数年間ずっと再保証を与えてきたが，強迫が良くならない」，「再保証を与えないよりはまし:再保証を与えないと強迫症当事者は不安に耐えられなくなり，より大変になってしまう」，「不合理感:再保証を与えても，強迫症当事者から感謝の言葉がない，何度も質問をされるので信頼されていないように感じる」の３つの要因が特定された。これらの結果から，再保証は，家族にとって「手応えの小さい援助を献身的にやるしかない」体験であることが示唆された。

氏　　名	石井 名実子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Forensic anthropological research in the intraoral area using postmortem computed tomography images （死後 CT 画像を用いた口腔内領域における法人類学的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　羽田　明 （副査）教　授　　丹沢　秀樹　　教　授　森　千里

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】我々は死後 CT を用いて、現代日本人の口腔内領域における形態学的特徴の変化である①加齢によるオトガイ孔開口方向（MFOD）の変化と②下顎第一大臼歯の 3 根の出現率を法人類学的に調査した。

【方法】日本人の法医解剖死体に対し、multidetector computed tomography (MDCT) にて CT 撮影を実施し、CT 再構成画像を作成した。

①咬合の安定した、20 歯以上残存する対象 121 体(男性 66 体、女性 55 体)の CT 再構成画像上で MFOD の上下的角度と前後的角度を測定した。MFOD の 2 つの角度と年齢との関連は重回帰分析にて行った。

②対象 365 体(男性 255 体、女性 110 体)の有する両側下顎第一大臼歯、計 730 本の歯根形態を CT 再構成画像上で観察し、3 根出現率及び出現率の性差・左右差の有無を χ^2 検定により調査した。

【結果および考察】①男性の MFOD において、上下的角度は 50 歳代までは加齢と共に上方へ、60 歳代以降は加齢と共に下方へ移動し、前後的角度は、加齢と共に後方から前方へ移動する傾向を示した。これらの結果は、残存歯数を考慮しない、肉眼的観察による過去の研究とは異なっており、残存歯の有無や観察方法の違いが大きく関与していると思われる。一方、女性の MFOD においては年齢と 2 つの角度との間に有意な関連性を示さなかった。女性の場合、対象数が少なく、男性と比較すると咬合力が弱いなどの影響による可能性が考えられる。

②下顎第一大臼歯の 3 根出現率は 25.9%であり、男女差はなく、右側に有意に出現した。この出現率は日本人の過去の報告結果と類似しており、出現率は環境要因より遺伝的要因が関与する可能性が高いことを示す。また、この出現率は他の人種や民族と比較すると白人種及び黒人種より高く、同じ黄色人種、特に現代の北東アジア人と類似することが明らかとなった。

以上より、本研究は、死後 CT 画像が現代日本人の口腔内領域における法人類学的研究に有用であることを示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の目的は、死後 CT 画像解析による、現代日本人の口腔内領域における形態学的特徴を、法人類学的に検討することである。下顎骨のオトガイ孔開口方向の加齢に伴う変化と通常 2 根形態である下顎第一大臼歯の 3 根出現率を観察し、既報の人類学的研究結果と比較した。オトガイ孔開口方向は、冠状断における上下的角度と水平断における前後的角度を測定した。女性では有意な加齢変化を認めないが、男性の冠状断では 50 歳代までは上方へ、その後、下方へ移動し、水平断では既報とは異なり、加齢に伴い後方から前方へ移動することが明らかとなった。下顎第一大臼歯の 3 根出現率は性差がなく 25.9%であり、右側に有意に多かった。この出現率は日本人を対象とした過去の報告と同等であり、環境要因より遺伝的要因が大きく関与していると考えられた。また日本人では、白人種や黒人種よりも出現率は高く、同じ現代の黄色人種間でも特に北東アジアの民族と類似することが明らかになった。

本研究は死後 CT を活用することにより、現代日本人におけるオトガイ孔や下顎第一大臼歯の形態学的特徴とその人種差を明らかにしており、意義のある論文と認めた。

氏　　名	石村 昌之
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Identification of the anatomic location of focal atrial tachycardia using synthesized right -sided chest leads and standard 12-leads （巣状興奮パターンを示す心房頻拍における導出右側胸部誘導心電図と標準 12 誘導心電図を用いた起源の同定）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松宮　護郎 （副査）教　授　　下条直樹　　教　授　三木隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】カテーテルアブレーション術前の正確な部位診断は手技時間や透視時間の短縮、合併症リスクの軽減に寄与するとされており、過去の研究では aVL 誘導または V1 誘導を中心とした診断アルゴリズムが提唱されたが、右肺静脈のように右心房に極めて近接している部位においては詳細な鑑別は困難とされていた。近年、標準 12 誘導心電図で得られた波形から新たに導出右側胸部誘導（Syn-V3R, Syn-V4R, Syn-V5R）が得られるようになった。本研究では導出右側胸部誘導心電図が心房頻拍の起源の同定に有用であるか検討した。

【方法】この後ろ向き研究では当院で 2008 年から 2014 年までに実施したカテーテルアブレーション 91 症例を対象とした。前半の 46 症例から得られた波形の極性から診断のアルゴリズムを作成し、後半の 45 症例においての正診率を検証した。

【結果】心房頻拍の起源はそれぞれ右房分界稜 17 例、三尖弁輪 8 例、冠静脈洞入口部 17 例、上大静脈 4 例、房室結節近傍 6 例、右側中隔 8 例、左肺静脈 9 例、右肺静脈 16 例、左心耳 1 例だった。導出右側胸部誘導(Syn-V3R,Syn-V4R,Syn-V5R)の心房波が陽性または陽性/陰性の二相性である場合、左心房起源となる特異度が 93%、陽性的中率が 89%であり、aVL 誘導および V1 誘導の極性と組み合わせて診断することによって 45 症例のうち 43 症例(96%)で両心房の鑑別が可能だった。また右肺静脈起源の心房頻拍では Syn-V5R 誘導において 8 症例中 7 症例で陽性であったのに対し、近接する右房分界稜は 8 症例中 6 症例で等電位となった。導出右側胸部誘導を含めた診断のアルゴリズムで 45 症例のうち 41 症例(91%)で正確な部位診断が可能となった。

【考察】過去の研究では V1 誘導が陰性である場合は右心房起源が示唆されていたが、本研究においては陰性成分が大きい上大静脈と三尖弁輪側壁のみ陰性を示していた。これは右心房起源においても V1 誘導の陽性方向に興奮が伝播するためと考えられた。V1 誘導, aVL 誘導と導出右側胸部誘導を組み合わせることで左右心房の高い正診率が得られた。また過去の報告で右肺静脈のペーシングは心房中隔を捕捉しているとした報告があったように Syn-V5R 誘導は心房中隔の興奮を反映して陽性を示しているものと考えられた。これにより右肺静脈と右房分界稜の鑑別が可能になり、詳細な部位においても良好な診断率が得られたと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

カテーテルアブレーション術前の正確な部位診断は手技時間や透視時間の短縮、合併症リスクの軽減に寄与すると考えられており、過去の研究では aVL 誘導または V1 誘導を中心とした診断アルゴリズムが提唱されたが、右肺静脈のように右心房に極めて近接している部位においては詳細な鑑別は困難とされていた。本研究では巣状興奮パターンを示す心房頻拍において、標準 12 誘導心電図に加え導出右側胸部誘導を用いることよってより詳細な部位診断が可能になるか検討した。その結果、導出右側胸部誘導(Syn-V3R,Syn-V4R,Syn-V5R)の心房波が陽性または陽性/陰性の二相性である場合、左心房起源となる特異度が 93%、陽性的中率が 89%であり、aVL 誘導および V1 誘導の極性と組み合わせて診断することによって 45 症例のうち 43 症例(96%)で両心房の鑑別が可能となった。また右肺静脈起源の心房頻拍では Syn-V5R 誘導において 8 症例中 7 症例で陽性であったのに対し、近接する右房分界稜は 8 症例中 6 症例で等電位となった。導出右側胸部誘導を含めた診断のアルゴリズムで 45 症例のうち 41 症例(91%)で正確な部位診断が可能となった。本研究は導出右側胸部誘導が心房頻拍起源の同定において有用であることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	Islam Mohammad Sazzadul
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	E2F1 induces expression of BMCC1 and facilitates phosphorylation of ATM in neuroblastoma
論 文 審 査 委 員	(神経芽腫において E2F1 は BMCC1 の発現を誘導し、ATM のリン酸化を促進させる) （主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　下条直樹　　教　授　滝口裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【**Purpose**】The *B*CH *m*otif-*c*ontaining molecule at the *c*arboxyl terminal region *1* (BMCC1) was identified from our cDNA libraries of primary neuroblastoma. Our previous study revealed that BMCC1 was highly expressed in favorable neuroblastoma, encoding a multifunctional scaffold protein that modulated several signaling networks including RhoA and AKT pathways (Machida *et al.* Oncogene, 2006; Tatsumi *et al.* Cell Death & Dis. 2015). In addition to its role in NGF depletion-induced neuronal apoptosis, BMCC1 was shown to be upregulated during DNA damage-induced apoptosis. In this study, we addressed molecular mechanism underlying transcriptional regulation of BMCC1 in NBs.

【**Experimental design**】RT-PCR and Immunoblot analysis were performed to investigate mRNA and protein expression. BMCC1 promoter activity was measured using the luciferase reporter assay. Recruitment of E2F1 onto BMCC1 promoter was analyzed using chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay. Quantitative PCR was used for examining the expression of *BMCC1* in 102 primary NBLs.

【**Results**】Transcription factor E2F1 was recruited to E2F-binding site in the promoter region of BMCC1 gene and facilitated BMCC1 transcription. BMCC1 was upregulated in response to DNA damaging reagent cisplatin (CDDP). This process was accompanied by p-ATM mediated phosphorylation and E2F1 accumulation, suggesting a positive correlation between the expression levels of BMCC1 and E2F1. Overexpression of E2F1 resulted in an increase in the expression level of BMCC1. On the other hand, knockdown of E2F1 yielded down-regulation of BMCC1 and attenuation of phosphorylation of ATM under the condition in which DNA damage was induced by CDDP. These results strongly suggest a functional relationship among ATM, E2F1 and BMCC1 mediating proper DNA damage response. In addition, from the point of clinical view, lower level expression of *BMCC1* was associated with poor prognosis of NB patients.

【**Conclusion**】We concluded that E2F1-dependent transactivation of BMCC1 is positively related to ATM-mediated DNA damage. Our present findings provide a clue to better understand the spontaneous regression of favorable neuroblastoma patients.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

BCH motif-containing molecule at the carboxyl terminal region 1 (BMCC1)は予後良好な神経芽細胞腫で高発現している。本研究は、神経芽細胞腫における BMCC1 の転写発現調節の分子機構を明らかにすることを目的として行われた。BMCC1 遺伝子プロモーターに存在する E2F1 結合モチーフには、E2F1 が結合し、BMCC1 の転写を促進することが確認された。また、シスプラチンによる DNA 傷害に対して、BMCC1 の発現が上昇すること、また、この BMCC1 発現上昇には ATM のリン酸化と E2F1 の発現上昇が伴うことが確認された。一方、E2F1 のノックダウンにより、DNA 傷害に際した BMCC1 の発現と ATM のリン酸化が抑制されることを見出した。以上の結果より、DNA 傷害に対して、ATM、E2F1 および BMCC1 が機能的に関連していることが示された。臨床的観点からは、BMCC1 の低発現が神経芽細胞腫の予後不良因子であることを示している。

本研究は、E2F1 依存的な BMCC1 転写促進が ATM を介する DNA 傷害応答と相関することを示し、予後良好な神経芽細胞腫の抗癌剤感受性および自然退縮機構解明のための基礎的知見を証明したことから価値ある業績と認められた。

氏　　名	磯崎 哲朗
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of carbon ion irradiation and X-ray irradiation on the ubiquitylated protein accumulation （炭素線照射とＸ線照射におけるユビキチン化タンパク質の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　宇野　隆 （副査）教　授　　瀧口　正樹　　教　授　市川　智彦

論　文　内　容　の　要　旨

【背景・目的】従来放射線抵抗性と言われていた様々な固形がんに対して炭素線治療が施行され良好な成績を得ている。炭素線照射により腫瘍の DNA 損傷に関する報告は多く認められるが、照射によるタンパク質の変性など放射線照射とタンパク質の反応に関することは不明な点が多い。我々はユビキチン化タンパク質（Ub 化タンパク）に注目して、X 線と炭素線のタンパク質に対する効果について検討を行った。

【方法】ヒト大腸癌細胞株 SW480、SW620 へ X 線もしくは炭素線を照射し、Ub 化タンパクを中心に観察する。

【結果・考察】 炭素線・X 線ともに照射により Ub 化タンパクの増加を確認した。そして、炭素線照射を行った SW620 では X 線照射と比較して全ての線量で Ub 化タンパクが増加した。また、どちらの細胞群でも照射により生じた Ub 化タンパクは時間経過により減少した。この結果から Ub 化タンパクは照射により増加し時間経過とともに分解されていくと考えられた。ところで、タンパク質はプロテアソームにより分解される経路が知られている。ここで、炭素線照射後の SW620 にプロテアソーム阻害剤（PI）を加えることにより、非照射・X 線照射群と比較して有意に細胞死が増加した。よって、SW620 では照射により生じた Ub 化タンパクはプロテアソームで分解され、PI により炭素線の感受性が増加する可能性が示唆された。また、炭素線照射後に生じた Ub 化タンパクはγ-H2AX や TP53BP1 と共局在を認めた。このことから照射後の Ub 化タンパクは DNA 修復に関わっていることが示唆された。

【結論】放射線照射により Ub 化タンパクが多く形成されることを確認した。また炭素線照射を行った SW620 では X 線よりも多く Ub 化タンパクが多く形成され、PI により細胞死が誘導されることを確認した。本研究より、Ub 化タンパクの分解阻害が重粒子線の効果を増感する可能性があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

炭素線照射・X 線照射によるタンパク質の変性など、照射によるタンパク質の反応に関しては不明な点が多い。そこでユビキチン化タンパク質（Ub 化タンパク）に注目し、X 線と炭素線照射のタンパク質に対する効果について検討した。ヒト大腸癌細胞（SW480、SW620）に対して照射を行った。炭素線・X 線ともに照射により Ub 化タンパクの増加を確認した。特に炭素線照射を行った SW620 では X 線照射と比較して Ub 化タンパクが増加した。また、どちらの細胞群でも照射により生じた Ub 化タンパクは時間経過により減少した。ここで、炭素線照射後の SW620 にプロテアソーム阻害剤（PI）を加えることにより、非照射・X 線照射群と比較して有意に細胞死が増加した。そして、炭素線照射後に生じた Ub 化タンパクは DNA 修復タンパクであるγ-H2AX や TP53BP1 と共局在を認めた。以上から放射線照射により Ub 化タンパクが多く形成されること確認した。また炭素線照射を行った SW620 では X 線よりも多く Ub 化タンパク質が多く形成され、PI により細胞死が誘導されることを確認した。Ub 化タンパクは DNA 修復と関係している可能性が示唆された。本研究は Ub 化タンパクの分解阻害が重粒子線の効果を増感する可能性があることを示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	伊原 史英
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Regulatory T cell subsets correlate with cancer prognosis and iNKT cell suppression （制御性 T 細胞の機能的分画と頭頸部癌患者の臨床経過との関連、iNKT 細胞への抑制に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中山　俊憲 （副査）教　授　　吉野　一郎　　教　授　松原　久裕

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

制御性 T 細胞(Tregs)は末梢の免疫寛容について重要な働きをしている一方で腫瘍免疫においては抗腫瘍効果を抑制する方向に働く。種々の癌患者の末梢血において Tregs が増加しているという報告は散見されるが、頭頸部癌患者における臨床経過・予後との相関は未だ明らかではない。そこで Tregs を機能的に分類し、臨床経過・予後との関連を検討した。さらに、当施設では iNKT 細胞を標的とした細胞免疫治療を行なっており、細胞免疫治療の効果の増強を目的として iNKT 細胞に対する Tregs の抑制機能についても検討した。

【方法】

千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科において、頭頸部扁平上皮癌と診断された 46 症例と頭頸部良性腫瘍と診断され 11 例を対象とした。Tregs は表面抗原 CD45RA、転写因子 Foxp3 の発現から３つの機能的分画に分けた。CD45RA の発現が低く、Foxp3 の発現が高い細胞集団は抑制機能が強い細胞集団であり activate Tregs(aTregs)とする。

iNKT 細胞に対する Tregs の抑制機能に関する検討では、末梢血より誘導した iNKT 細胞、樹状細胞(DCs)を iTregs と共培養し、細胞増殖能・サイトカイン産生、表面抗原について FACS、ELISA を用いて検討した。また Treg を Paclitaxel(PTX)で処理し、PTX の Tregs に及ぼす影響について検討した。

【結果・考察】

頭頸部扁平上皮癌患者の末梢血において aTregs の割合は、良性腫瘍患者と比較して高く、治療後には有意に減少した。さらに再発症例においては、再上昇した。

iTregs と共培養することで iNKT 細胞の増殖能・サイトカイン産生は抑制され、DCs 表面の共刺激分子、特に NKT 細胞の活性化に重要な CD1d の発現が下がることが分かった。

さらに PTX の処理により選択的にアポトーシスが誘導され、Tregs の増殖が抑えられた。PTX で前処置した Tregs では NKT 細胞への抑制機能を抑えると考えられる。

【結論】

aTregs の変動は、治療経過の評価、再発・転移の予測、予後におけるマーカーとして有意義である可能性が示された。

Tregs は NKT 細胞を抑制し、その抑制の機序には DCs 上の頬刺激分子、CD1d の発現を介した細胞接触が考えられる。

PTX により Tregs の機能は抑制され、NKT の機能を改善できる可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は頭頸部扁平上皮癌患者の末梢血を用いて、機能的分類に基づき制御性 T 細胞と臨床経過との関連性について検討を行い、臨床経過、予後と相関することを明らかにした。また NKT 細胞に対する抑制作用とその機序についても検討し、その抑制機序が抗がん剤であるパクリタキセルにより解除され、NKT 細胞の機能を回復させることが明らかとなった。

本論文により、末梢血の制御性 T 細胞を機能的に分類し活性型制御性 T 細胞に注目することで、治療効果、再発などを評価する指標となりうる可能性が示唆された。また制御性 T 細胞には NKT 細胞に対して樹状細胞を介した抑制作用があることが分かった。さらに、この抑制作用はパクリタキセルにより解除されることが明らかとなり、現在行なっている NKT 細胞を標的とした細胞免疫治療の効果を増強し得る可能性についても示唆され、意義ある論文として認めた。

氏　　名	岩井 雄太
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２２９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Axonal dysfunction precedes motor neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis （筋萎縮性側索硬化症では軸索機能障害が運動ニューロン死に先行する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　佐伯　直勝　　教　授　高橋　和久

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)では、持続性 Na 電流増加、K 電流減少等の運動神経軸索の興奮性増大が報告されている。軸索興奮性増大は運動神経の過剰な自発発射を惹起し、運動神経細胞死を加速させる一因となるため、ALS における治療作用点となる可能性がある。ALS における軸索興奮性変化及び軸索興奮性と病期の関連について、多数例で横断的検討を行う。

【方法】2001 年から 2014 年に当院を受診した ALS 140 例（改訂 El Escorial 基準で probable 以上。軸索興奮性に影響を及ぼす疾患及び内服歴・家族歴のある症例を除外)、健常対照 44 例を対象とした。軸索興奮性検査は正中運動神経手首部で施行した。ALS における正常対照と比較した軸索興奮性変化、及び CMAP 振幅と軸索興奮性検査の各パラメーター変化の関連について検討した。

【結果】ALS では健常者と比較し、有意な持続性 Na 電流増加と slow 及び fast K 電流減少を認めた。この ALS における軸索興奮性の変化は、CMAP 振幅が正常下限値（5mV）未満の例で顕著であったが、CMAP 振幅が正常範囲に保たれる例においても有意な K 電流の減少が認められた。ALS における CMAP 振幅と各軸索興奮性パラメーターの相関解析では、CMAP 振幅低下と、持続性 Na 電流増大、K 電流減少が相関する傾向を認めた。

【考察・結論】ALS では、持続性 Na 電流増加、K 電流減少による軸索興奮性増大が生じている。この変化は CMAP 振幅が正常に保たれる早期から認められ、進行に伴い顕在化する。軸索興奮性増大への治療介入は、可能な限り早期に開始することが望ましいと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis ： ALS)の運動神経軸索では、持続性 Na 電流増加と K 電流減少といった神経軸索興奮性の増大が報告されており、これが運動神経細胞死の一因となっている可能性が指摘されている。本研究では、この軸索興奮性変化がいつからどのように変化するかを明らかにするため、多数例で横断的検討を行った。ALS 患者群に対して神経伝導検査および軸索興奮性検査を施行し、正常対照との比較、および軸索残存の程度と軸索興奮性検査の各パラメーター変化の相関について検討した。全 ALS 患者と正常対照の比較では、有意に持続性 Na 電流増加と K 電流減少を認めた。ALS における軸索興奮性の変化は、軸索が減少している例で同様の変化を認め異常の程度も顕著であったが、軸索が保たれている例においても有意な K 電流の減少が認められた。ALS における軸索残存の程度と各軸索興奮性パラメーターの相関解析では、軸索が保たれている時期から異常を認め、軸索の減少とともに異常が顕著となる所見を認めた。本論文は ALS での軸索興奮性増大が、まだ軸索が保たれている病初期から認められることを示した。イオンチャネル修飾薬が、ALS の治療に有用である可能性を示唆した意義のある論文と認めた。

氏　　名	上野 啓介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The mechanical strength of side-to-side tendon repair using a modified Krackow method （Krackow 変法を用いた腱側々縫合の力学的評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　佐粧　孝久　　教　授　森　千里

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腱側々縫合においては通常weave techniqueが用いられるが、腱重複幅が短い場合や腱の編み込みが困難な場合など、その使用が困難な際には単純に腱重複部にマットレス縫合を用いた方法をとらざるを得ない場合もある。しかし一般的にその強度はweave techniqueより弱く、術後リハビリテーションも慎重になることから手術成績に影響する可能性がある。本研究はKrackow法を応用した縫合方法を腱側々縫合に用いる事を試み、その強度と有用性を力学的に評価することを目的とした。

【方法】新鮮凍結屍体16上肢の示指から小指のFDP腱、示指から環指のFDS腱、FPL腱を採取し、それらの腱を用いてKrackow変法群、weave technique群、mattress suture群の3群を計72組作成した。力学的試験では万能試験機を用いてsingle loading testと cyclic loading testを施行した。single loading testでは作成した検体を万能試験機に固定した後に20mm/minの持続牽引を行い、破断強度、stiffness、破断様式の比較を3群間で行った。またcyclic loading testでは5Nから75Nの繰り返し牽引を200回行い、その変位量の比較をKrackow変法群とweave tecnhnique群の2群間で行った。

【結果・考察】Single loading testにおいてKrackow変法群は他2群より破断強度とstiffnessが共に統計学的に有意に高値であった。Cyclic loading testではKrackow変法群はweave technique群より有意に変位量は少なかった。Krackow変法はそのlocking mechanismと牽引により腱間に圧着力が生じる作用から強度を得ていると思われる。過去の報告から早期運動療法の際には大きな負荷がかかり、また縫合部の軽度の緩みが手指の関節角度に影響を及ぼす可能性があり、術後早期運動療法では緩まない強固な固定法が必要となる。今回の研究結果からはKrackow変法は有用な縫合法と考えられた。

【結論】Krackow 変法は同重複部の際には weave technique より固定性が高い事から腱側々縫合の代替法となりえる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は腱側々縫合において通常用いられるweave techniqueの使用が困難な際に、その代替法となり得るKrackow変法の応用した変法の力学的強度と代替法となり得るかの有用性の評価がなされた。新鮮凍結屍体16上肢から採取したFDP腱、FDS腱、FPL腱を用いてKrackow変法を用いた群、2 weavesのweave technique群、側々縫合にmattress sutureを用いた群において万能試験機を用いたsingle loading testと cyclic loading testを施行した。single loading testでは持続牽引による破断強度、stiffness、破断様式の比較を3群間で行い、cyclic loading testでは5Nから75Nの繰り返し牽引を200回行い、その変位量の比較をKrackow変法群とweave technique群の2群間で行ったところ、Single loading testにおいてKrackow変法群は他2群より破断強度とstiffnessが共に統計学的に有意に高値であり、cyclic loading testではKrackow変法群はweave technique群より有意に変位量は少なかったという結果を示し、Krackow変法の臨床的有用性を明らかにした。本論文は腱重複幅が十分でない場合においてはKrackow変法が従来用いられているweave techniqueの代替法となり得ることを示唆し、側々縫合の縫合法の選択肢を広げることとなる価値のある業績と認められた。

氏　　名	内　玲往那
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	NF-κB inactivation by Pin1 degradation augments liver injury and inhibits liver regeneration after extended hepatectomy （Pin1 発現低下に伴う NF-κB 活性抑制は,拡大肝切除後の肝障害を増強し,肝再生を抑制する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横須賀　収 （副査）教　授　　織田　成人　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】拡大肝切除後の酸化ストレス障害肝では術後肝再生が抑制され得るが、障害肝における術後肝再生には peptidyl-prolyl cis/trans isomerase の１つである Pin1 による NF-κB 活性亢進が重要となる。本研究では、拡大肝切除時の Pin1 発現低下を介した NF-κB 活性抑制に伴う術後肝再生抑制機序の詳細を検討した。

【方法】マウス 70%および 90%肝切除モデル、90%肝切除 + 脾摘モデルを作成し、肝組織中の肝再生促進因子や Pin1 の発現、NF-κB 活性を評価。酸化ストレス障害肝細胞の *in vitro* モデルを作成し、障害肝細胞における前述の因子の変化を検討した。

【結果・考察】90%肝切除群では 70%肝切除群と比較し、脾臓におけるエンドセリン 1 発現が亢進し、肝の微小循環障害が増悪することにより、Pin1 発現低下に伴う NF-κB 活性抑制を介して PCNA などの術後肝再生シグナル発現低下を認めた。90%肝切除に脾摘を併施したマウスでは、90%肝切除単独群と比較して有意に肝障害が低下し、術後肝再生が改善した。*In vitro* では酸化障害を加えた AML-12 細胞において、やはり Pin1 低下に伴う NF-κB 活性の低下を認め、細胞増殖は有意に抑制された。また、Pin1 阻害剤であるジャグロンで AML-12 細胞を刺激すると、濃度依存性に NF-κB 活性は抑制され、細胞増殖能は低下した。これらの結果より､高度障害肝では Pin1 発現が低下することにより増殖刺激因子に対する不応性が発現し、NF-κB 活性が抑制されていると推測された。一方で、軽度障害肝では Pin1 発現が維持されるために増殖刺激因子に反応して NF-κB 活性を亢進させ得るため､術後肝再生が促進すると考えられた。

【結論】拡大肝切除後の高度障害肝では、NF-κB 活性調節因子である Pin1 発現が低下し、術後肝再生が抑制される。よって、Pin1 発現の維持は術後肝再生を促進し、肝不全を回避する為の優れた治療標的となる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は拡大肝切除後の肝障害と肝再生における Pin1 関与の機序について、マウスの 70%肝切除モデルおよび 90%肝切除モデル、90%肝切除+脾摘モデルを用い、肝組織中の肝再生促進因子や Pin1 の発現、NF-κB 活性や脾臓における Endotheline-1 発現を検討し、90%肝切除群で脾臓における endotheline-1 発現が亢進し、肝の微小循環障害が増悪することや、Pin1 発現低下に伴う NF-κB 活性抑制を介して PCNA などの術後肝再生シグナル発現が低下すること、90%肝切除に脾摘を併施したマウスでは、90%肝切除単独群と比較して有意に肝障害が低下し、術後肝再生が改善することを明らかにした。また、酸化ストレス障害肝細胞の *in vitro* モデルを用い、酸化障害肝細胞における前述の因子に対する細胞増殖効果を検討し、酸化障害肝細胞においても Pin1 発現低下に伴う NF-κB 活性抑制を認め、細胞増殖は有意に抑制された。さらには Pin1 inhibitor である juglone で刺激すると、濃度依存性に NF-κB 活性は抑制され、細胞増殖能は低下することを明らかにした。本論文は拡大肝切除後の高度障害肝では、NF-κB 活性調節因子である Pin1 発現が低下し、術後肝再生が抑制されるため、Pin1 発現の維持は術後肝再生を促進し、肝不全を回避する為の優れた治療標的となり得ることを示唆し、肝胆道系悪性腫瘍に対する外科的治療において意義のある論文と認めた。

氏　　名	内田　智彦
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 is associated with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica （視神経脊髄炎において髄液 MMP-2 は上昇し、血液脳関門の破綻に関与する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　高橋 和久　　教　授　中島　裕史

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】視神経脊髄炎（NMO）は血清抗 aquaporin-4 抗体が血液脳関門（BBB）を通過して astrocyte を傷害すると考えられているが、その機序は明らかにされていない。BBB の透過性に影響を与えることが知られている Matrix metalloproteinase（MMP）が NMO においても BBB 破綻に影響をしているかを明らかにすること、その分泌とサイトカインの関与があるのか明らかにすること。

【方法】対象は NMO29 人（NMO19 人、NMOSD10 人）、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）29 人、ONDs27 人（炎症性疾患 10 人、非炎症性疾患 17 人）。MMPs、Tissue Inhibitor of Metalloproteinases（TIMPs）を急性期髄液、血清で測定し、Th17 関連サイトカイン、臨床・検査上の特徴との相関を調べた。BBB 破綻の指標として髄液／血清アルブミン比（Qalb）を用いた。

【結果・考察】①NMO 群では髄液 MMP-2（vs MS;P=0.005 vs ONDs; P=0.022）、TIMP-1（vs MS;P=0.002 vs ONDs; P=0.01）、IL-6（vs MS;P=0.01 vs ONDs; P=0.01）、髄液 MMP-2／TIMP-2 が他群に比し有意に高値であったが血清で有意差のある項目は認めなかった。②髄液／血清 MMP-2、IL-6 比はいずれも 1.0 以上であり中枢神経内での産生が示唆された。③髄液／血清アルブミン比は髄液 MMP-2（ρ = 0.7532; P < 0.0001）、TIMP-1（ρ = 0.6041; P = 0.001）、IL-6（ρ = 0.4497; P = 0.021）と強い相関を示し、MMP-2 と最も強い相関を示した。④髄液 MMP-2 は髄液 IL-6（ρ = 0.547; P = 0.002）、髄液細胞数（ρ = 0.493; P = 0.008、髄液蛋白（ρ = 0.751; P < 0.0001）、IgG index（ρ = 0.598; P = 0.001）と強い相関を示した。⑤髄液 IL-6 と髄液 TIMP-1（ρ = 0.691; P < 0.0001）は強い相関を示した。

【結論】NMO において MMP－2 は BBB 破綻に強く関与し、中枢神経内で IL-6 により分泌が刺激されている可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

視神経脊髄炎（NMO）は血清抗 aquaporin-4 抗体が脳内の astrocyte を傷害することにより生じると考えられている。これが成り立つためには血液脳関門（BBB）が破綻している必要があるが、NMO におけるこの BBB 破綻の機序は明らかにされていない。本研究では Matrix metalloproteinase（MMP）が NMO における BBB 破綻に関係しているか、関係していればその MMP 分泌に関与するサイトカインはあるのかを明らかにすべく、NMO 患者の急性期髄液・血清中の MMP、Tissue Inhibitor of Metalloproteinase（TIMP）、各種サイトカインが測定され、多発性硬化症患者、他の神経疾患患者群と比較された。NMO 患者では髄液 MMP-2, TIMP-1, IL-6 が他群と比較し有意に上昇し、特に髄液 MMP-2 は BBB 破綻の指標である髄液/血清アルブミン比および髄液 IL-6 と比較的強い相関を認めた。本論文は髄液 IL-6 により産生が促進された髄液 MMP-2 が血管外から作用することにより BBB が破綻するという NMO 発症機構の重要なステップを世界で初めて明らかにした意義ある業績と認められた。

氏　　名	内田 悠記
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	An anatomical study of the pathophysiology of a carotid cavernous sinus fistula associated with the Le Fort Ⅲosteotomy （Le FortⅢ型上顎形成術における頸動脈海綿静脈洞瘻発症についての新鮮解剖体を用いた探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　森　千里 （副査）教　授　　佐伯　直勝　　教　授　丹沢　秀樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Le　Fort 型上顎骨切りの重篤合併症のひとつに頸動脈海綿静脈洞瘻（以下 CCF）があるが、その発症メカニズムは不明である。今回われわれは Le Fort 型上顎骨切り術に合併する CCF の原因について新鮮解剖体を用いて探索した。

【方法】11 体の開頭を予め行った新鮮遺体頭部に対し、Le FortⅢ型骨切りを行いさらに上顎を正中で左右分割した。右側の骨片は上顎洞外壁から翼突上顎接合部（PMJ）にかけての部位について、完全離断を行わない不全群（study group）とし、左側の上顎骨片は同部位の離断をおこなう完全群(control group)とした。次に頭蓋底平面に対して垂直方向に設置したフォースゲージ先端のマイクロフックと左右の海綿静脈洞部内頚動脈壁とを繋ぎ左右の骨片を順次 down-fracture させ、その際にかかる各側内頸動脈壁張力負荷を記録した。

【結果・考察】11 例中 11 例すべてについて、不完全群で高い血管壁張力を観測した。不全骨切り群(中央値 355mN)より低い値だが完全骨群でも壁張力を記録した(中央値 69mN)。頭蓋底骨折を認めたものでは極めて高い張力負荷を記録した(subject No.3 ,1761mmN　subject No.11,1522mN)。

【結論】Le Fort 型上顎骨離断は蝶形骨大翼から上顎骨体を垂直方向に離断する手技であり、蝶形骨翼状突起後内側近傍に位置する内頸動脈血管壁は張力負荷を受けやすい解剖学的関係にある。特に Le Fort 上顎骨切り不全群は完全骨切り側に比較して張力負荷が増大する。実際の手術において予期せず不全骨切りとなった場合、粗暴な上顎の down-fracture によって、内頸動脈壁にかかる張力負荷も増大すると考えられる。海綿静脈洞部内頸動脈は dural ring fold、頸動脈管の”強固な”支持体に固定される一方、海綿静脈洞内部は“疎に”固定される。海綿静脈洞内頚動脈壁にかかる張力負荷は動脈壁および細い動脈分枝を破綻させ、CCF 発症に繋がるものと推察される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はLe Fort型上顎骨切り術の重篤合併症の一つである頸動脈海綿静脈洞瘻（以下CCF）の原因について新鮮解剖体を用いて究明した。11体の頭部に対し、Le FortⅢ型骨切りを施したのち、上顎正中で左右分割した。研究対象は右側の上顎洞外壁から翼突上顎接合部までの完全離断を行わない不全群と、左側の同部位を離断す る完全群とし、頭蓋底平面の垂直方向に設置したフォースゲージ先端のマイクロフックと左右の海綿静脈洞部内頚動脈壁とを繋ぎ左右骨片を順次down-fractureさせた際の各側内頸動脈壁張力により比較検証した。全11例の不全群で高い血管壁張力を観測し、中央値は不全群、完全群の順に355、69mNを記録した。Le Fort型上顎骨離断は蝶形骨大翼から上顎骨体を垂直方向に離断する手技のため、蝶形骨翼状突起後内側近傍にある内頸動脈血管壁への影響が危惧される。予期せぬ手術での不全骨切りによる粗暴な上顎のdown-fractureによって内頸動脈壁への張力負荷が増大することを明らかにした本論文は、張力増大が動脈壁や細い動脈分枝の破綻によるCCF発症の誘発を示唆するもので価値ある業績と認められた。

氏　　名	菅　なつみ
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Optimization of procedures for connecting the CRRT device into the ECMO circuit （ECMO 回路に CRRT 回路を接続する最適な方法の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松宮　護郎 （副査）教　授　　小林　欣夫　　教　授　巽　浩一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Acute kidney injury(AKI)や fluid overload を合併する Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)患者の予後は不良であり，ECMO 患者における CRRT 施行率は 50-60%に及ぶ．CRRT を ECMO 回路へ接続する方法に関する既存の報告は極めて不十分であり，安全な施行方法は未だ確立されていない．今回，圧の面から最適な施行方法を検討すべく本研究を行った．

【方法】送脱血管，遠心ポンプ，人工肺およびリザーバーと水を用いて ECMO 回路を作成した．ECMO 流量および高低差を変化させ，ECMO 回路内圧を測定した．耐圧チューブおよび高流量三方活栓を用いて，ポンプ前後にバイパス回路を作成し，ECMO 流量を変化させた際のバイパス回路内圧，バイパス回路へ接続した CRRT の圧を測定した．更に，成人患者に対し施行中の ECMO において検証した．尚，CRRT 機器の警報設定に基づき CRRT を安全に接続出来る場所の圧は 0-150mmHg と定義した．

【結果・考察】ECMO 回路内圧のうちポンプ前の圧は陰圧となり，ポンプ後・人工肺後の圧は ECMO 流量を増加させた際に 150mmHg を超えた．バイパス回路内圧はポンプ前後の圧の間を線形に変化し，ECMO 流量や高低差を変化させても 65-104mmHg の範囲に収まる場所が存在した．同部位へ接続した CRRT の圧も警報内であった．臨床症例においても同様の結果が得られた．以上より，ECMO のポンプ前後に作成したバイパス回路には，CRRT 接続に適した圧の場所が存在した．また，適切な圧の場所はバイパス回路両端の圧より予測し得た．

【結論】バイパス回路への CRRT 接続がより安全で，最適な方法となり得る．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)患者のおよそ 60%が Continuous renal replacement therapy(CRRT)併用療法を要するが, その安全な施行方法は確立されていない. 本研究では安全な施行方法の確立を目的とし，圧の面から CRRT device 接続に際し安全な ECMO 回路の部位を同定すべく ECMO/CRRT 回路内圧測定がなされた．送脱血管，遠心ポンプ, 人工肺およびリザーバーと水を用いた Ex vivo 実験において様々な条件下に ECMO 回路内圧を測定した結果, ECMO 回路内圧は陰圧や過度の陽圧となり安全域を逸脱した. 一方, ECMO 回路のポンプ前後に作成したバイパス回路内圧は両端圧の間を線形に変化し，様々な条件において CRRT を安全に接続できる場所が存在した. バイパス回路は CRRT 接続に際し十分な血流量を得られ，同部位に接続した CRRT の各圧も安全域に収まった．臨床症例における検証でも Ex vivo 実験同様の結果が得られた. 本論文は成人 ECMO 患者に対する CRRT 併用療法において，ECMO 回路内に作成したバイパス回路へ CRRT device を接続する方法が最適な施行方法となり得ることを明らかにした価値ある業績と認められた.

氏　　名	西　智子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Impact of three-dimensional aortic annulus measurement on prosthetic sizing in surgical aortic valve replacement: a real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study （外科的大動脈弁置換術の大動脈弁輪径測定における 三次元経食道心エコー図の有用性についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松宮　護郎
	（副査）教　授　　宇野　隆　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】大動脈弁疾患に対する治療法は外科的大動脈弁置換術や経皮的大動脈弁置換術など様々であり、術前に大動脈弁輪径の適切な計測が求められている。近年三次元(3D)画像での計測が従来の二次元(2D)画像による計測よりもより適切といわれている。CT での計測による大動脈弁輪径を比較対象とし 3D 心エコー図の有用性を報告するものは多数みられるが、術中に実測した大動脈弁輪径を比較対象とした報告はほとんどみられない。今回、経食道心エコー図を用いて求めた大動脈弁輪径と術中に計測した実測値を比較し、経食道心エコー図、とくに 3D 経食道心エコー図の有用性を検討した。

【方法】2013 年 10 月から 2015 年 10 月までに大動脈弁置換術を行った症例のうち、手術前 90 日以内に経食道心エコー図を施行した 62 症例を対象とした。術中にサイザーを用いて計測した弁輪径($D_{intraope}$)と 2D 心エコー図で計測した弁輪径(D_{2D})、3D 心エコー図画像から再構築し面積と周囲長から算出した弁輪径(D_{area}、D_{circ})を比較した。

【結果・考察】Bland-Altman 解析において、D_{area} が $D_{intraope}$ と最も一致する傾向にあった。D_{area}, D_{circ}, D_{2D} はいずれも $D_{intraope}$ とよく相関した。また、$D_{intraope}$ との絶対値差分の比較では D_{area} が最も絶対値差分が小さかった。大動脈弁輪は正円ではないことや、2D 心エコー図では必ずしも弁輪の中央の断面画像ではないため、D_{2D} は実測との差が大きくなることが推測され、3D による計測ではより実測値に近いと考えられた。また大動脈弁狭窄症(AS)と大動脈弁閉鎖不全症(AR)に分けて検討した結果、AS 症例においても、D_{area} が $D_{intraope}$ と最も一致する傾向にあった。3D 心エコー図による大動脈弁輪径の測定は AS 患者においても有用であると考えられた。

【結論】　3D 経食道心エコー図を用い大動脈弁輪の面積から算出した大動脈弁輪径は術中に測定した弁輪径と一致する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

大動脈弁手術前の大動脈弁輪径の正確な計測は、術前の手術計画や術後の患者 - 人工弁ミスマッチの回避などに重要である。従来、二次元(2D)経食道心エコー図(TEE)が大動脈弁輪径の計測に用いられてきたが、近年三次元(3D) TEE の有用性が報告されてきている。本研究では術中に測定した大動脈弁輪径を対照とし、2D TEE と 3D TEE の計測精度を比較検討することを目的とした。術中に計測した大動脈弁輪径を $D_{intraope}$、2D TEE で計測した大動脈弁輪径を D_{2D}、3D TEE での大動脈弁輪から面積と周囲長を用いて算出した大動脈弁輪径を D_{area}、D_{circ} と定義した。$D_{intraope}$ と D_{area}, D_{circ}, D_{2D} はいずれもよい相関を示した(r=0.734, 0.734, 0.53)が、D_{area} が D_{circ}, D_{2D} よりもより $D_{intraope}$ に一致する傾向にあった。また、D_{area} が最も $D_{intraope}$ との絶対値差分が小さかった。大動脈弁狭窄症症例と大動脈弁閉鎖不全症症例に分けて検討したところ、両群においても全症例と同様の結果が得られた。以上から、大動脈弁輪径の測定において、D_{area} は従来の D_{2D} よりも実際の弁輪径と一致する傾向が示唆された。大動脈弁疾患に対する治療選択において、3D TEE による大動脈弁輪径の計測は重要な役割を果たすことを示した本研究は意義のある業績と認められた。

氏　　名	浦濱 竜馬
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Usefulness of respiratory monitoring using polysomnography during endoscopic submucosal dissection of gastric tumors under sedation （鎮静下胃内視鏡的粘膜下層剥離術におけるポリソムノグラフィーを用いた呼吸モニタリングの有用性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　磯野　史朗 （副査）教　授　　吉野　一郎　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】鎮静下胃内視鏡的粘膜下層剥離術（鎮静下胃 ESD）中の呼吸状態を睡眠時無呼吸症候群の診断で使用されているポリソムノグラフィー（PSG）を用いてモニタリングし、パルスオキシメーターでは捉えられなかった呼吸障害を検知できるか観察する。そして、PSG が鎮静下胃 ESD 中の新たな呼吸モニタリングとして有用かどうか検証する。

【方法】胃癌の ESD 絶対適応と診断された 10 症例を対象とした。PSG に含まれる呼気・吸気の圧および温度により呼吸状態をモニタするセンサー（FLOW）、胸郭・腹部運動から呼吸状態をモニタするセンサー（RIP）、いびき音センサーの 3 種類を装着し、ESD 中の呼吸状態をモニタリングした。さらに従来通り、パルスオキシメーターを併用した。プロポフォールの静脈内投与で鎮静を導入・維持し、ペンタゾシンにて鎮痛を行った。FLOW および RIP で検知された呼吸障害とパルスオキシメーターで検知された呼吸障害の回数と時間を比較検討した。

【結果・考察】PSG は一呼吸ずつの換気状態を、それぞれの呼吸波形から視覚的にかつリアルタイムに評価できた。酸素飽和度が低下するような呼吸障害は 10 症例で 25 回観察され、PSG はパルスオキシメーターよりも平均 96.7 秒前に呼吸障害を検知できた。このような酸素飽和度低下を伴う呼吸障害は、全体の 12%で残り 88%は酸素飽和度低下を伴わない呼吸障害であった。PSG は 1 時間あたり平均 10.5 回の呼吸障害を検知し、パルスオキシメーターは平均 1.5 回であった。よって PSG の呼吸障害検知率はパルスオキシメーターの約 6.9 倍であった。

【結論】PSG はパルスオキシメーターでは検知できなかった呼吸障害も検知することができ、鎮静下胃 ESD 中の新たな呼吸モニタリングとして有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

鎮静下胃内視鏡的粘膜下層剥離術（鎮静下胃 ESD）中は呼吸器偶発症の起こりやすい状況にあるが、現行の呼吸モニタリングは偶発症の予防としては不十分である。本研究は鎮静下胃 ESD 中の呼吸状態をポリソムノグラフィー（PSG）でモニタリングし、鎮静下胃 ESD 中の新たな呼吸モニタリングとして有用であるかを検証するため PSG、パルスオキシメーターそれぞれで検知された呼吸障害の回数と時間を比較検討した。その結果、PSG は一呼吸ずつの換気状態を、視覚的にかつリアルタイムに評価できた。また酸素飽和度が低下するような呼吸障害において、PSG はパルスオキシメーターよりも平均 96.7 秒前に呼吸障害を検知した。このような酸素飽和度低下を伴う呼吸障害は、全体の 12％で残り 88％は酸素飽和度低下を伴わない呼吸障害であった。さらに PSG の呼吸障害検知率はパルスオキシメーターの約 6.9 倍であった。PSG はパルスオキシメーターでは検知できなかった呼吸障害も検知することができた。以上から本論文は鎮静下胃 ESD 中の新たな呼吸モニタリングとして PSG が有用であったことを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	漆原　崇司
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of surgical and medical treatment on quality of life for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension （慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および内科的治療のQOLに与える効果についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小林　欣夫 （副査）教　授　　松宮　護郎　　教　授　吉野　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) における Quality of Life (QOL) 規定因子、外科的および内科的治療前後の QOL 変化、および内科的治療群における QOL と予後との関係を明らかにすること。

【方法】128 例の CTEPH 患者 (男/女 42/86 例、年齢 56±12[SD]歳、外科/内科 65/63 例) について SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) 用いて QOL を評価した。

【結果・考察】多変量解析では身体機能 (PF) および physical component summary (PCS) はいずれも肺血管抵抗 (PVR) および 6 分間歩行距離 (6MWD) と有意に相関した ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。外科的治療群では 7 つの下位尺度と PCS および metal component summary (MCS) が、内科的治療群では 6 つの下位尺度と MCS に有意な改善がみられたが、QOL の変化は外科的治療群の方が大きかった。内科的治療群では、治療前の PF 不良群 (PF < 55) は良好群 (PF ≥ 55) に比して新規肺血管拡張薬なし群において有意に予後不良であった ($p = 0.002$)。一方、拡張薬あり群では PF に関わらず予後良好であった ($p = 0.746$)。肺高血圧患者において QOL 不良は予後不良因子であったとする報告はあるが、本検討において QOL 不良例も拡張薬使用により予後が改善したことが新たに明らかとなった。

【結論】CTEPH 患者において、PF および PCS は PVR と 6MWD により規定されていた。外科および内科両治療群において QOL は改善したが、外科治療群の方が改善の幅は大きかった。新規肺血管拡張薬なし群で治療前 PF 低値は予後不良因子であったが、拡張薬普及後は予後因子とはならなくなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における QOL の規定因子、外科的および内科的治療前後の QOL 変化、および内科的治療群における QOL と予後との関係について SF-36 を用いて検討している。今回の検討にて、身体機能（PF）および physical component summary（PCS）はいずれも肺血管抵抗（PVR）および 6 分間歩行距離（6MWD)で規定されていることが新たに明らかとなった。QOL と血行動態の間また外科的および内科的治療群いずれでも QOL は改善したが、QOL の変化は外科的治療群のほうが大きかった。内科的治療群の治療前 QOL と予後との関係では、治療前の PF 不良群（PF ＜ 55）は良好群（PF ≥ 55）に比して新規肺血管拡張薬なし群において有意に予後不良であったが、拡張薬あり群では PF に関わらず予後良好であった。CTEPH の QOL については検討が少なく、n = 128 と比較的大きな患者群での検討は過去に例がない。治療法の進歩により予後が改善している CTEPH の QOL を評価した点で本研究の意義がある。

氏　　名	大網　毅彦
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	T cell autophagy plays a protective role through inhibition of apoptosis in a murine sepsis model （マウス敗血症モデルにおいて T 細胞オートファジーはアポトーシス抑制を介して生体保護的役割を担う）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　幡野　雅彦 （副査）教　授　　松原　久裕　　教　授　中島　裕史

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】敗血症では $CD4^+$ T 細胞をはじめとした免疫担当細胞のアポトーシスによる免疫麻痺が予後悪化につながる一方，異なるタイプのプログラム細胞死を惹起し得るオートファジーの関与は十分に解明されていない．そこで，盲腸結紮穿孔 (CLP) 敗血症モデルを用いて免疫麻痺とオートファジーの関連を明らかにする．

【方法】T 細胞のオートファジーを特異的に欠損させた Atg5 コンディショナルノックアウトマウス($CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$)とコントロール群マウスに対して，CLP 手術を施して腹膜炎敗血症モデルとした．術後の脾臓リンパ球数の推移，アポトーシス活性及びアポトーシス関連遺伝子の発現，ミトコンドリア局在状態と膜電位，サイトカイン産生能，生存率の変化について経時的に解析した．

【結果・考察】$CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ で術後早期に $CD4^+$T 細胞数が有意に低下し，さらに単開腹 (Sham) 群と比べて CLP 群でアポトーシス活性も有意に亢進していた. CLP 群でアポトーシス関連遺伝子である *BIM* の発現が有意に亢進していた．また，$CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ で *PDCD1* の発現が亢進する一方, アポトーシス抑制遺伝子である *BCL2* の発現は有意に低下していた. Sham 群および CLP 群ともに $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスの　$CD4^+$T 細胞ではミトコンドリア蓄積が認められ，CLP 群の $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスのミトコンドリア膜電位はコントロール群に比べて有意に低下していた. さらに, $CD4^+$T 細胞の IL-10 産生は CLP 群の $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスで有意に上昇していた．そして，生存率は CLP 群の $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスで有意に低下していた．

【結論】敗血症の病態で T 細胞のオートファジーはアポトーシスとのクロストークを介してプログラム細胞死を抑制しており，生体保護的に働いている可能性が示唆された．オートファジーを抑制することによりアポトーシスが亢進していたことから，オートファジー機構活性化による免疫麻痺の改善を企図した敗血症治療への応用が期待される．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

敗血症では $CD4^+$ T 細胞をはじめとした免疫担当細胞のアポトーシスによる免疫麻痺が予後悪化につながる一方，異なるタイプのプログラム細胞死を惹起し得るオートファジーの関与は十分に解明されていない．本研究では，免疫麻痺とオートファジーの関連を明らかにするために，T 細胞のオートファジーを特異的に欠損させた Atg5 コンディショナルノックアウトマウス ($CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$) に対して盲腸結紮穿孔 (CLP) 手術を行い，敗血症腹膜炎モデルを作成し解析した．$CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスで $CD4^+$T 細胞数の低下，アポトーシス活性の亢進を認めた．CLP 群でアポトーシス関連遺伝子である *BIM* の発現が有意に亢進していた．また，$CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスで *PDCD1* の発現が亢進する一方，アポトーシス抑制遺伝子である *BCL2* の発現は有意に低下していた．$CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスの $CD4^+$T 細胞ではミトコンドリア蓄積が認められ，CLP 群の $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスのミトコンドリア膜電位はコントロール群に比べて有意に低下していた．さらに，$CD4^+$T 細胞の IL-10 産生は CLP 群の $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスで有意に上昇していた．そして，生存率は CLP 群の $CD4\text{-}Cre/Atg5^{f/f}$ マウスで有意に低下していた．敗血症の病態で T 細胞のオートファジーはアポトーシスとのクロストークを介してプログラム細胞死を抑制し，生体保護的に働いている可能性が示唆された．本研究結果は，今後オートファジー機構活性化による免疫麻痺の改善を企図した敗血症治療へ応用するうえで試金石となりうる有用な業績であると認められた．

氏　　名	大田　光俊
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２３９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Proteomics-based exploration for possible candidates of molecular biomarker for spinal cord injury in rats for early determination of injury severity （ラット脊髄損傷における早期重症度判定のための分子バイオマーカー探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　桑原　聡　　教　授　佐粧　孝久

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

急性脊髄損傷は重症度及び損傷高位により非常に症状が多彩で、また spinal shock を呈することも多く、真の麻痺の程度を急性期に正確に判定することは不可能である。重症度を早期に判定できるツールが必要とされている。我々はラット脊髄損傷モデルの脳脊髄液及び血液サンプルを用いてプロテオミクスによる網羅的探索を行った。

【方法】

Sprague-Dawley ラット 8-10 週齢メス 120 匹を使用した。第 9 胸椎椎弓切除を行ない、脊髄に損傷を加えない Sham 群、IH impactor を用い 100kdyn で脊髄損傷を加える軽症群、200kdyn で損傷を加える中等症群の 3 群を作成した。作成後 6 時間 と 24 時間 で後環椎後頭間膜穿刺により脳脊髄液を採取した。前処理の後に質量分析を行った。候補タンパクを絞り込み、脳脊髄液と血漿で ELISA による validation を行った。

【結果・考察】

同定されたタンパクは全部で 375 種類であった。sham 群と比較し、2 倍以上の濃度を示したものが 75 種類あった。そのうち、過去に中枢神経と関連する報告のあった 11 種類について Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA) による validation を行った。Excitatory amino acid transporetr1(EAAT1)と Myelin associated glycoprotein(MAG)が中等症群の損傷後 6 時間 において血液中で有意な増加を認めた。

【結論】

ラット急性期脊髄損傷における質量分析を用いたバイオマーカーの探索を行った。75 種類の 1 次候補タンパクから 15 種類の 2 次候補タンパクを絞り込み、ELISA による 2 次スクリーニングを行った。EAAT1 と MAG がバイオマーカーとして有望と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脊髄損傷は現在の医療技術では治療が困難であり、再生医療の研究が行われているが、重症度を早期に判定できるツールが必要とされている。本研究においてはラット脊髄損傷モデルにおけるバイオマーカーの質量分析による網羅的探索が行われた。損傷なし、軽度損傷、中等度損傷の 3 群のモデルを作成し、脳脊髄液と血液を作成後 6 時間 と 24 時間 で採取した。脳脊髄液の質量分析にて 300 種類以上のタンパクを同定した。このうち、脊損群で上昇し、かつ過去の報告で中枢神経系に関連が報告されているタンパク 11 種類に絞り込んだ。これらについて脳脊髄液と血液 ELISA による validation を行ったところ、中枢神経に多く発現を認める EAAT1 と MAG の中等症群の受傷後 6 時間での有意な血中濃度上昇を認め、脊髄損傷の急性期における血中バイオマーカーの有望な候補であることが示唆された。本論文は、現在確立していない脊髄損傷のバイオマーカー候補研究に進歩をもたらす有用な研究と考えられた。

氏　　名	沖田　麻優子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The motivations and characteristics of seeking reassurance in health anxiety: A qualitative study of Japanese samples （健康不安患者の再保証を求める行動の動機と特徴：日本人のサンプルにおける質的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　五十嵐　禎人　　教　授　渡邊　博幸

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

健康不安は心気症としても知られており、特徴として些細な身体の感覚を誤認し、重篤な病気になった、またはなるのではないかという不安を訴えることが挙げられる。再保証を求める行動は健康不安を抱える患者に広く見られ、それは不安の症状を持続させ、結果的に不必要な医療資源の使用をもたらすと心理学的に説明されている (例：不定愁訴による頻回な受診)。従って、健康不安患者の再保証を求める行動の理解を深めることは、治療戦略の向上に寄与する可能性がある。

【方法】

本研究では、10 名の健康不安患者において半構造化面接を行い、彼らが再保証を求める方法、彼らにとってのそれらの行動の根拠とその関係について詳述した。面接は録音され、書き起こされたのち、主題分析を用いて解析された。

【結果・考察】

再保証を求める行動の目的は、主として彼らの健康に問題がないことを確認すること、次に医療の専門家からの情緒的なサポートを得ることであることが示唆された。医療者に対して再保証を求めることに、患者がさほど躊躇していないこと、また再保証を求める対象が医療者であることが多いためか、他の精神疾患に伴う再保証希求行動と比較して対人関係の問題を引き起こしにくいことも明らかとなった。この背景には、日本の健康保険制度に医療資源の過剰な使用に対する抑止的なシステムがないといった特有の状況が考えられた。

【結論】

上記を踏まえ、健康不安を不安障害の一つと捉え、適切な薬物療法と認知行動療法などの精神科的なアプローチを用いて治療に当たることを提案する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

健康不安は心気症としても知られ、些細な身体の感覚を誤認し、重篤な病気になった、またはなるのではないかという不安を訴えることが特徴である。再保証を求める行動は健康不安を抱える患者に広く見られ、不安の症状を持続させ、結果的に不必要な医療資源の使用をもたらすと心理学的に説明されている。本研究では、10 名の健康不安患者において半構造化面接を行い、彼らが再保証を求める方法やそれらの行動の根拠とその関係について詳述したものを主題分析を用いて解析した。再保証を求める行動の目的は、主として彼らの健康に問題がないことを確認すること、次に医療の専門家からの情緒的なサポートを得ることであることが示唆された。医療者に対して再保証を求めることに、患者がさほど躊躇していないこと、また再保証を求める対象が医療者であることが多いためか、他の精神疾患に伴う再保証希求行動と比較して対人関係の問題を引き起こしにくいことも明らかとなった。本論文は上記を踏まえ、健康不安を不安障害の一つと捉え、適切な薬物療法と認知行動療法などの精神科的なアプローチを用いて治療に当たることを提案するものであり、価値ある業績と認められた。

氏　　名	小倉　由起子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Altered expression of novel tumor suppressor candidates, FBW7 and FIR, in esophageal cancer with clinicopathological findings（食道癌における新規癌抑制遺伝子候補 FBW7 と FIR の発現変化と臨床病理学的検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　金田　篤志 （副査）教　授　　白澤　浩　　教　授　市川　智彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】FBW7（F-box and WD repeat domain-containing7：造血器腫瘍で高率に遺伝子変異認める）は SCF(Skp1-Cull-F-box)型ユビキチンリガーゼ複合体の構成要素として様々な増殖関連遺伝子(Notch1, c-Myc, cyclinE など)産物をプロテアソーム系で分解することから、新規の癌抑制タンパク質と考えられている。１本鎖核酸結合タンパク質 FIR（FBP-interacting repressor,別名 PUF60;U2AF-related protein)は *c-myc* 遺伝子転写抑制や RNA スプライシング、DNA 損傷修復などの機能を持つ。FBW7 や FIR の食道癌進展における働きは殆ど知られていない。本研究では DNA 損傷の観点から細胞増殖に至るメカニズムをスプライシング異常とプロテアソーム異常に着目しこれら蛋白の働きを解明することを目的とした。

【方法】放射線化学療法未施行例の食道癌組織の癌部・非癌部における蛋白の発現変化を調べ、併せて免疫組織化学的染色や臨床病理学的検討を行った。食道癌細胞株を用いて抗癌剤（CDDP,5FU）によるこれら蛋白の発現変化を調べた。

【結果・考察】食道癌組織において FIR, cyclinE は癌部で発現増大、FBW7 は発現低下を認め、c-Myc, Notch1 は発現増大を認めなかったことから食道癌では DNA 損傷から細胞増殖へ至る経路として c-Myc 非依存性経路（DNA 損傷修復阻害や cyclinE の発現変化など）が考えられ、増殖・進展に関与していることが示唆された。臨床病理学的検討では FIR と cyclinE の発現増大がリンパ節転移個数と関連性を認めた。また培養細胞株では抗癌剤処理したところ FIR の発現低下を認めた。FIR は DNA 損傷のモニターとなり得ることから FIR 発現増大は食道癌進展や抗癌剤耐性に関与していることが示唆された。

【結論】DNA 損傷の蓄積の多い食道癌組織において FBW7 と FIR の発現変化は c-Myc 非依存性の cyclinE の発現増大による細胞増殖（リンパ節転移個数）や抗癌剤（CDDP）抵抗性と関連性があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

FBW7 は SCF 型ユビキチンリガーゼ複合体の構成要素として様々な増殖関連遺伝子産物をプロテアソーム系で分解することから、新規の癌抑制タンパク質と考えられている。1 本鎖核酸結合タンパク質 FIR は c-myc 遺伝子転写抑制や RNA スプライシング、DNA 損傷修復などの機能を持つ。本研究では細胞増殖に至るメカニズムをスプライシング異常とプロテアソーム異常に着目しこれら FBW7 や FIR の働きを解明することを目的として、食道癌組織の癌部・非癌部における蛋白の発現変化を解析し、また食道癌細胞株を用いて抗癌剤による影響を解析した。食道癌組織において FIR, cyclinE は癌部で発現増大し、FBW7 は発現低下を認め、c-Myc, Notch1 は発現増大を認めなかった。食道癌では DNA 損傷から細胞増殖へ至る経路として c-Myc 非依存性の、DNA 損傷修復阻害や cyclinE 上昇などが増殖・進展に関与していることが考えられた。臨床病理学的検討では FIR と cyclinE の発現増大がリンパ節転移個数と関連性を認めた。培養細胞株では抗癌剤処理したところ FIR の発現低下を認めた。FIR は DNA 損傷のモニターとなり得ることから FIR 発現増大は食道癌進展や抗癌剤耐性に関与していることが示唆された。以上本論文は、食道癌において FBW7 と FIR の発現変化が c-Myc 非依存性の cyclinE の発現増大による細胞増殖や抗癌剤抵抗性と関連しうることを示唆した重要な研究であり、博士論文にふさわしい業績として認められた。

氏　　名	小原　由紀子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Genetic background dependent abnormalities of the enteric nervous system and intestinal function in Kif26a deficient mice (Kif26a KO マウスの腸管神経と腸管機能の異常は遺伝的背景の影響をうける)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　幡野　雅彦 （副査）教　授　　松原　久裕　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Kif26a は腸管神経の発生において腸管神経発生に関わる GDNF-RET 経路を抑制的に制御する。Kif26a KO マウスは C57BL/6 系統においては腸管神経の増生をきたし巨大結腸を呈することが報告されている。本研究は、Kif26a KO マウスの遺伝的背景の影響による表現型の違いを明らかにすることを目的とした。

【方法】C57BL/6 と BALB/c 系統による Kif26a KO マウスを作製し以下の表現型の解析を行った。①生存期間、②腸管運動機能の解析、③組織学的検討

【結果・考察】

① C57BL/6 系統 KO マウスは 30 日以内（中央値 19 日）に全例死亡したが、BALB/c 系統 KO マウスは長期生存した。（中央値 412 日）
② BALB/c 系統 KO マウスは消化管運動障害があり、大腸での排泄遅延を認めた。結腸内に便の貯留を認め慢性便秘の表現型を呈したが巨大結腸には至らなかった。
③ BALB/c 系統 KO マウスは、C57BL/6 系統と異なり大腸の一部のみで神経細胞の増生が認められた。近位結腸は日齢 4 から NADPH ジアフォラーゼ染色陽性神経細胞の増加を認め、7 週齢においても優位に野生型と比べて神経細胞の増加がみられた。

近位結腸の神経増生は便秘の原因となる可能性が示唆された。

【結論】腸管神経発生制御における Kif26a の役割は、遺伝的背景の影響を受けると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腸管神経は胎生期に神経堤細胞が移動、増殖、分化し定着することにより形成され、GDNF, RET, Endothelin-3, Endothelin receptor type B などのシグナルがかかわっている。これらのシグナルの異常により腸管神経の欠如する Hirschsprung 病が発症する。Kif26a は腸管神経発生過程において GDNF-RET シグナルを負に制御する分子である。Kif26a KO マウスは C57Bl/6 系統においては腸管神経増生をきたし巨大結腸症を呈し生後 1 か月以内に死亡する。本研究では、BALB/c 系統の Kif26a KO マウスを作製し、遺伝的背景による表現型の違いについて解析・検討した。BALB/c 背景の Kif26a KO マウスは 1 年以上生存しまた巨大結腸を呈することもなかった。一方腸管神経は結腸近位部において有意に増加を認めたが遠位部においては有意差を認めなかった。さらに消化管運動障害を認め特に大腸において排泄遅延が認められた。また結腸内に便の貯留を認め臨床的には慢性便秘の表現型を呈し、ヒトの過敏性腸症候群(IBS)と類似していた。本論文は、腸管神経の増加とその表現型が遺伝的背景により影響を受けることを明らかにしたもので、さらに Kif26a KO マウスが慢性便秘や IBS の病態生理や治療法の解明のためのモデル動物となりうることを示唆した意義のある論文と認めた。

氏　　名	笠井　大
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension （慢性血栓塞栓性肺高血圧症における心臓超音波検査を用いた肺血管抵抗予測についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小林欣夫 （副査）教　授　　松宮護郎　　教　授　吉野一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】 肺高血圧症の管理および予後予測において肺血管抵抗(PVR)は重要な指標であり，心臓超音波検査(TTE)を用いた様々な PVR の予測式が検討されている．しかし，慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)症例を対象とした検討は少ない．今回，我々は CTEPH 症例において TTE を用いて，非侵襲的に PVR を予測する方法を見つけることを目的とした．

【方法】 対象は 2012 年 9 月から 2014 年 8 月までに TTE と右心カテーテル検査(RHC)を施行した CTEPH 患者 40 例(62.4±11.4 歳，男:女 10:30)である．

TTE で三尖弁逆流血流速度(TRV)，三尖弁圧較差(TRPG)，右室流出路(RVOT)と左室流出路(LVOT)における血流速波形の時間速度積分値(TVI_{RVOT}，TVI_{LVOT})と心拍出量(CO_{RVOT}，CO_{LVOT})を測定した．これらの指標を用いて PVR の予測式を作成し，RHC における PVR(PVR_{RHC})との関係を検討した．

【結果・考察】 平均肺動脈圧および PVR_{RHC} はそれぞれ 32.1 ± 11.4 mmHg，5.4 ± 2.9 WU であった．TRV/TVI_{RVOT}，TRV/TVI_{LVOT}，TRV/CO_{LVOT}，$TRPG/TVI_{RVOT}$，$TRPG/TVI_{LVOT}$，$TRPG/CO_{RVOT}$，$TRPG/CO_{LVOT}$ が PVR_{RHC} と有意な相関を示した．それらの中で $TRPG/CO_{LVOT}$ が PVR_{RHC} と最も良い相関を示した (r=0.807，p<0.001)．$TRPG/CO_{LVOT}$ は PVR_{RHC} の計算式の構成に近いことから，PVR_{RHC} と良い相関がみられたと考えられる．

【結論】 CTEPH 症例において，TTE を用いた $TRPG/CO_{LVOT}$ は簡便で短時間に測定でき，PVR を予測する良い指標といえる．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺高血圧症の診療において肺血管抵抗(PVR)は重要な指標であるが，慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)症例を対象とした心臓超音波検査(TTE)を用いたPVR の予測式の検討は少ない.

本研究はCTEPH 症例においてTTE を用いて非侵襲的にPVR を予測する方法を見つけることを目的とした. CTEPH 患者 40 例を対象にTTE で測定した三尖弁逆流血流速度(TRV)，三尖弁圧較差(TRPG)，右室流出路(RVOT)と左室流出路(LVOT)における血流速波形の時間速度積分値(TVI_{RVOT}，TVI_{LVOT})と心拍出量(CO_{RVOT}，CO_{LVOT})から PVR の予測式を作成し，RHC における PVR(PVR_{RHC})との関係を検討した.

TRV/TVI_{RVOT}，TRV/TVI_{LVOT}，TRV/CO_{LVOT}，$TRPG/TVI_{RVOT}$，$TRPG/TVI_{LVOT}$，$TRPG/CO_{RVOT}$，$TRPG/CO_{LVOT}$ が PVR_{RHC} と有意な相関を示し，その中で $TRPG/CO_{LVOT}$ が PVR_{RHC} と最も良い相関を示した.

本研究は CTEPH 症例においてTTE を用いた $TRPG/CO_{LVOT}$ が PVR を予測する良い指標となることを示し，この予測式は簡便で短時間に測定でき，日常診療に容易に導入可能であることから価値のある業績と認められた.

氏　　名	加藤　房枝
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	N2 of the slow-sequence multifocal ERGs in normal and glaucomatous eyes （正常および緑内障眼におけるスロー・シークエンス多局所網膜電図のN2 波形）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　佐伯　直勝　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】網膜神経節細胞の脱落により不可逆な視野障害をきたす疾患である緑内障の診断には光干渉断層計(OCT)、静的視野計が有用である。近年、全視野網膜電図(full field ERG)における photopic negative response (PhNR)と呼ばれる陰性波が網膜神経節細胞からの反応であり、緑内障において減弱することが確認された。多局所網膜電図(multi focal ERG)において PhNR に類似する N2 波形を捉え、retinal nerve fiber layer (RNFL)、網膜感度とそれぞれ比較検討する。

【方法】緑内障患者 28 例 38 眼、正常者 11 例 11 眼を対象に、OCT (RT-vue100)を用い RNFL を測定し、ハンフリー視野計を使用し網膜感度を測定した。多局所網膜電図の N2 波形は青の背景光に赤の刺激光を用い(red on blue)、刺激頻度 9.4Hz で記録し、潜時 70msec を N2 波形の振幅とした。中心 5 度と外側中心 20 度を上下 2 等分した計 3 領域(上方、中心、下方)に分け、対応する領域の RNFL 厚、網膜感度とそれぞれ比較した。

【結果・考察】全ての領域で緑内障眼の N2 波形は正常眼に比較し減弱した(P<0.001)。中心領域の網膜感度と N2 波形は最も有意に相関した(r=0.54, P<0.0001)。上方、下方領域においても有意な相関がみられた(上方；r=0.36, P=0.01、下方；r=0.51, P=0.0001)。RNFL 厚と N2 波形の比較においても中心領域で最も有意に相関した(r=0.79, p<0.0001)。上方、下方領域の RNFL 厚と N2 波形においても有意な相関がみられた(上方;r=0.49, p=0.0003、下方；r=0.52, p=0.0001)。

【結論】多局所網膜電図の N2 波形は PhNR と同様に網膜神経節細胞由来であることを示唆し、緑内障を電気生理学的に評価できる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

緑内障は網膜神経節細胞の変性により不可逆な視野障害をきたす疾患である。近年、全視野網膜電図における Photopic Negative Response (PhNR)と呼ばれる陰性波が網膜神経節細胞からの反応であり、緑内障において減弱することが確認された。本研究では、多局所網膜電図においても特定の刺激条件を用いれば N2 波形は PhNR に類似するものと捉えられ、緑内障の診断に有用であるか検証している。緑内障患者 28 例 38 眼、正常者 11 例 11 眼を対象に青の背景光に赤の刺激光を用いて(red on blue)、刺激頻度 9.4Hz とし多局所網膜電図を記録し、中心 5 度と外側中心 20 度を上下 2 等分した計 3 領域(上方、中心、下方)に分け測定した N2 振幅と、対応する領域の網膜神経線維層厚、網膜感度とそれぞれ比較した。全ての領域で緑内障眼の N2 振幅は正常眼に比較し低下した。また、全ての領域で網膜感度と N2 振幅、網膜神経線維層厚と N2 振幅は有意に相関した。両者の比較において中でも中心領域における相関が最も高いことが示された。本論文は特定の刺激条件を用いた多局所網膜電図の N2 波形が PhNR と同様に網膜神経節細胞に由来していることを示し、緑内障を電気生理学的に評価した価値ある業績と認められた。

氏　　名	加藤　澄江
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effectiveness of school-based cognitive-behavioural intervention for anxiety in 8- and 9-year-olds: a controlled trial of the Fun FRIENDS program in Japan （8、9 歳の不安に対する学校での認知行動介入の効果：日本におけるファンフレンズプログラムの対照比較試験）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　渡邉　博幸 （副査）教　授　　五十嵐　禎人　　教　授　伊豫　雅臣

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】子どもの不安に対して早期予防的介入の重要性が報告されているが、10 歳未満での報告はほとんどない。本研究は、認知行動療法(CBT)に基づくファンフレンズプログラムを日本の学校に適合させたプログラムを用いて、8-9 歳の子どもの不安に対する学校でのユニバーサルの予防的介入を行い、その効果を検証する。

【方法】対象は小学 3 年生 74 名とし、介入群（n=37）と対照群（n=37）に分けた。介入群には 1 回 45 分のプログラムを 10 回実施し、対照群は通常の授業を行った。介入前(プレ)と介入後(ポスト)、対照群から評価尺度をとり、二群間、プレとポスト間の得点を比較した。評価尺度は、不安を測定する SCAS、困難度を測定する SDQ 等であり、子どもと親と教師から、それぞれの指標のデータを取得した。また、介入群からプログラムの受容性をアンケート調査した。

【結果・考察】介入群は、対照群に比較して、親が評価した子どもの不安スコア SCAS-Parent が有意に低減した(F(1, 34)=8. 39, p<. 01)。教師が評価した子どもの困難度スコア SDQ-Teacher の変化量が有意に大きかった(t(48. 61)=4. 01, p<. 001)。一方で子ども自身による評価スコアは、いずれの指標においても改善はみられなかった。先行研究に比して年齢が低かったこと、介入前の得点が元々低かったことが考えられる。子どもからのプログラムに対する受容性は、80%以上が好意的評価であった。

【結論】本研究は対象が 74 名と小規模であるという限界はあるが、8-9 歳の子どもの不安に対して学校でのユニバーサルな CBT をベースにした予防的介入プログラムの効果が示唆された。受容性に関しては、8-9 歳の子どもにも CBT は理解され、役立つことを実感したことがアンケートから示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

不安の早期予防介入の重要性が過去の研究で報告されてきたが、10 歳未満の子どもで実施された研究はほとんどない。本研究は、8、9 歳の子どもの不安に対する学校での予防介入プログラムの効果を検証する。このプログラムは認知行動療法に基づいたファンフレンズプログラムを日本の学校に適合させた。1 学年 74 人の小学 3 年生を介入群と対照群に分け、介入群には 1 回 45 分のプログラムを 10 回実施し、対照群は通常の授業を行った。介入前後に評価尺度をとり、介入群と対照群のプレとポストの得点を比較した。評価尺度は、不安を測定する Spence Children's Anxiety Scale(SCAS)、困難感を測定する Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)等である。子どもと親と教師から、それぞれの評価尺度のデータを取得した。介入群は、対照群に比較して、親が評価した子どもの不安スコア SCAS-P が有意に低減した。介入群は、統制群に比較して、教師が評価した子どもの困難感スコア SDQ-T が有意に改善した。しかし、子ども自身による評価は、いずれの尺度においても改善はみられなかった。介入群と対照群は 1 クラスのみの小規模な研究であるという限界はあるが、小学校 3 年生に学校で行う認知行動療法をベースにした不安の予防介入プログラムの効果が示唆された。以上より、学位審査論文として価値ある業績と認められた。

氏　　名	加藤 史照
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Endothelial cell-related autophagic pathways in a severe pulmonary hypertension model (重症肺高血圧症モデルにおける肺血管内皮細胞動態とオートファジーの役割)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　幡野　雅彦 （副査）教　授　　中谷 行雄　　教　授　吉野一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

肺動脈性肺高血圧症(PAH)の特徴として、肺動脈血管壁構成細胞の増殖などによる血管リモデリングが挙げられる。しかし、PAH 病態成立過程における肺血管内皮細胞(PVEC)変化やオートファジーの関与は不明である。この研究の目的は PAH 病態成立過程における PVEC 動態およびオートファジーの経時的な関与を明らかにすること、オートファジー賦活による病態への治療効果を評価することである。

【方法】

重症 PAH 動物モデルである Sugen/Hypoxia ラットを作成し、8 週間経時的に血行動態的・病理学的評価、flow cytometry による PVEC 動態評価を行った。また、ラパマイシンによりオートファジーを賦活し PAH に対する治療効果を評価した。

【結果・考察】

経時的な右室収縮期圧の上昇や血管リモデリングの進行が確認された。PVEC 動態解析においては、初期のオートファジー亢進が示された。また細胞増殖の亢進、後期のアポトーシス低下が示された。病理学的解析ではこれらの変化は主に微小血管で認められた。これらの結果から、オートファジーの血管リモデリングへの関与が示唆された。また、ラパマイシン投与はオートファジーの賦活とともに、PVEC の細胞増殖・細胞死バランスおよび血行動態・血管リモデリングの改善効果を示し、オートファジーが PAH に対し保護的に働く可能性が示唆された。

【結論】

PAH での PVEC における細胞動態・オートファジーの経時的変化が確認された。また、オートファジーが PAH の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、肺動脈性肺高血圧症(以下 PAH)の病態成立過程における肺血管内皮細胞(以下 PVEC)の動態やオートファジーの関与を、動物モデルを用い経時的に検討したものである。

重症 PAH 動物モデルである Sugen/Hypoxia ラットを作成し、経時的に血行動態的・病理学的評価、flow cytometry による PVEC 動態評価が行われている。PVEC 動態解析では、PAH モデルにおける細胞増殖の亢進、後期のアポトーシスの低下、初期のオートファジー亢進も示している。また病理学的にこれらの変化が主に微小血管で認められていることを示している。In vivo における PVEC 動態解析やオートファジーの関与を初めて明確に示した報告である。

更に本研究では、PVEC における細胞増殖・細胞死バランスの変化や肺血管リモデリングおよび肺動脈圧の上昇が、後期におけるオートファジー亢進の消失が関与しているという仮説をたて、ラパマイシンによるオートファジー賦活実験を行っている。PAH モデルに対しラパマイシンを投与したところ、オートファジーの賦活とともに、PVEC の細胞増殖・細胞死バランスおよび血行動態・血管リモデリングの改善効果を示し、オートファジーが PAH に対し保護的に働く可能性を示唆している。

PAH の病態は未だ解明されていない。本研究は、そのメカニズムの解明や新たな治療法を確立する上で、大変意義がある研究と考える。

氏　　名	木内　均
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Anatomical study of the ulnar nerve around the cubital tunnel for safer anterior subcutaneous ulnar nerve transposition （肘部管周囲での尺骨神経の解剖学的検討 −皮下前方移所術における筋枝の温存を目的として−）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　佐粧　孝久　　教　授　森　千里

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】　肘部管症候群の手術法の１つに尺骨神経皮下前方移所術がある。この術式は肘関節周囲の外傷等にも用いられる手技である。肘部管周囲には、尺骨神経の分枝である関節枝、尺側手根屈筋(FCU)の筋枝、深指屈筋(FDP)筋枝が存在し、皮下前方移所術の障害となることがある。肘部管周囲での尺骨神経の解剖学的検討を行ない分枝の解剖学的特徴を明らかとし、尺骨神経皮下前方移所術の安全性を高めることを目的とした。

【方法】　新鮮凍結屍体 18 体 36 肢を対象とし、尺骨神経皮下前方移所術を施行。各分枝の本数、内側上顆を基準とした分岐位置、分岐部から関節包・筋枝入部までの長さ、筋枝の筋内剝離可能な長さ、神経幅を測定した。また、前方移所に際し切離や筋内剝離等の分枝の処置の必要性についても確認をおこなった。

【結果・考察】　分枝の本数は、関節枝 0〜2 本、FCU 枝 1〜3 本、FDP 枝 1 本のものを認めた。分岐位置の平均は、関節枝は内側上顆の近位 8.3mm、FCU 枝 FDP 枝はそれぞれ内側上顆の遠位 23.1mm、36.5mm の位置であった。分枝の分岐部から関節包・筋枝入部までの長さの平均は約 20mm であり、FCU 枝、FDP 枝の筋内剝離可能な長さも約 20mm であった。神経幅の平均は、関節枝 0.6mm、FCU 枝 1.0mm、FDP 枝 1.4mm であり、神経間で有意差を認めた。関節枝は 11 肢で認めたが 2 肢で前方移所に際し切離を要したが、筋枝では切離、筋内剝離を要さず前方移所が可能であった。筋枝の分岐は内側上顆より近位には存在せず、筋枝の神経幅は関節枝より大きいことは、関節枝と筋枝を判別する上で有用と考えられる。筋枝の筋内剝離可能な長さは、約 20mm であり前方移所が困難な場合でも筋内剝離を追加することで前方移所が可能と考えられた。

【結論】　尺骨神経分枝の解剖学的特徴を把握することは、皮下前方移所術を行う上で有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

尺骨神経皮下前方移所術は肘部管症候群の手術や肘関節周囲の外傷で用いられる手技であるが、肘部管周囲には尺骨神経の分枝が存在し、尺骨神経皮下前方移所術の障害となることがある。本研究は尺骨神経皮下前方移所術において尺骨神経の筋枝を安全に温存することを目的として、新鮮凍結屍体 18 体 36 肢をもちいて尺骨神経皮下前方移所術を行ない、肘部管周囲で尺骨神経の分枝である関節枝、尺側手根屈筋の筋枝、深指屈筋の筋枝を同定し各分枝の本数、分岐位置、分枝長、分枝幅を測定、前方移所に伴う分枝の処置についても記録している。各分枝の本数、筋枝は内側上顆より近位には分岐が存在しないことや分枝幅が関節枝、尺側手根屈筋の筋枝、深指屈筋の筋枝の順で太くなっていること、筋枝の筋内剝離可能な距離等の尺骨神経の分枝の特徴や前方移所術に伴う分枝の処置の要否が示された。本論文は肘部管周囲での尺骨神経分枝の特徴を明らかにし、尺骨神経皮下前方移所術を安全に行う上で臨床的にも意義のある論文と認めた。

氏　　名	北島 大輔
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Decreased expression of Tie2 in oral cancer: possible contribution to metastasis (口腔扁平上皮癌における Tie2 の発現低下：腫瘍転移に関与の可能性)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】The endothelial-specific receptor, tyrosine kinase with immunoglobulin-like loops and epidermal growth factor homology domains-2 (Tie2)はチロシンキナーゼファミリーのひとつである。Tie2 のリン酸化は、血管構造の安定化、血管内皮細胞の細胞死と血管透過性の制御、血管新生を担う等、血管系の構築に関与しているが、oral squamous cell carcinomas (OSCCs)におけるその役割は解明されていない。本研究では Tie2 の発現をはじめ in vitro での詳細な機能解析を行うことを目的とした。

【方法】正常口腔粘膜上皮細胞および OSCC 由来細胞株 9 種、臨床検体 70 例における同遺伝子の発現状態を qRT-PCR 法、ウェスタンブロット法、免疫組織化学染色法(IHC)を用いて統計学的に解析および評価を行った。また、Tie2 過剰発現細胞株(oeTie2)を作製し、浸潤能・接着能の変化を解析し、さらに、構成的機能を阻害するため抗体を用いて同様の試験を行い評価、検討を行った。

【結果･考察】すべての OSCC 由来細胞株において Tie2 の有意な発現低下を認めた($p < 0.05$)。Tie2 の過剰発現により、有意な接着能の上昇($p < 0.05$)および、浸潤能の有意な低下($p < 0.05$)が認められた。また、抗体を用いると接着能は阻害され、浸潤能は活性化された($p < 0.05$)。IHC の結果と臨床指標との相関においては、リンパ節転移の有無との相関を示した。($p < 0.01$)

【結論】本研究において、Tie2 の構成的機能は腫瘍転移機構に重要な役割を果たしていることが明らかとなり、OSCC の転移抑制の治療標的となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

The endothelial-specific receptor, tyrosine kinase with immunoglobulin-like loops and epidermal growth factor homology domains-2 (Tie2)はチロシンキナーゼファミリーのひとつであり、Tie2のリン酸化は、血管構造の安定化、血管内皮細胞の細胞死と血管透過性の制御、血管新生を担い、血管系の構築に関与するが、ヒト口腔扁平上皮癌(OSCC)におけるその役割は解明されていない。本研究は、OSCC における Tie2 の発現と腫瘍転移メカニズムを分子生物学的に解明することを目的として行ったものである。その結果、OSCC 由来細胞株において Tie2 は発現低下を示した。さらに、Tie2 の過剰発現により、有意な接着能の上昇と、浸潤能の有意な低下が生じた。また、抗ヒト Tie2 抗体を用いて構造的機能を阻害すると、接着能は低下し、浸潤能が活性化することを証明した。口腔癌一次症例に対する免疫組織化学染色による検討では、Tie2 の発現がリンパ節転移の有無と臨床病期に対し、有意に相関することを示した。本論分は、口腔癌で初めて Tie2 の構造的機能が腫瘍転移機構に重要な役割を果たしていることを示したことから、価値ある研究と認めた。

氏　　名	木村　康
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２４９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Downregulation of *ARNT2* promotes tumoral growth of oral squamous cel carcinomas （*ARNT2* の発現減弱は口腔扁平上皮癌の腫瘍増殖を促進する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2（ARNT2）は basic Helix Loop Helix-Per Arnt Sim family の一つでストレス応答や視床下部の発達の調節を担っているとされるが、口腔癌におけるその役割は明らかになっていない。本研究は ARNT2 のヒト口腔扁平上皮癌(OSCC)における発現状態をはじめ、その機能を分子生物学的に解析し、明らかにすることを目的とした。

【方法】口腔癌由来細胞株において ARNT2 の発現状態を qRT-PCR 法、ウエスタンブロット法を用いて正常口腔粘膜上皮細胞と比較した。次に口腔癌一次症例の免疫組織染色を行い、ARNT2 発現と臨床指標との関連を解析した。発現プラスミドを導入し、ARNT2 強制発現細胞を作成し細胞増殖能試験、関連遺伝子の発現状態を比較した。さらに細胞内への糖の取り込み状態を比較した。

【結果・考察】解析に用いたすべての口腔癌由来細胞株において ARNT2 の有意な発現減弱を認めた($p<0.05$)。次に臨床検体の免疫組織染色では ARNT2 の発現減弱と腫瘍径との間に有意な相関を認めた($p<0.05$)。

作成した ARNT2 強制発現細胞では、細胞増殖能の有意な低下を認めた($p<0.05$)。また、VHL の発現亢進、HIF1-α、GLUT-1 の発現減弱と細胞内への糖取り込みの変動が生じることを明らかにした。

【結論】本研究において、口腔癌では ARNT2 の発現減弱が VHL/HIF1-α/GLUT-1 経路を介して糖の取り込みを調節し、腫瘍進展に関与していることが明らかとなった。ARNT2 は口腔癌進展の腫瘍増殖マーカーや抗癌剤治療に向けた新たなシーズとなりうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2（ARNT2）は basic Helix Loop Helix-Per Arnt Sim family の一つでストレス応答や視床下部と軸索の発達の調節を担っているとされるが、口腔癌におけるその役割は明らかになっていない。本研究はARNT2のヒト口腔扁平上皮癌(OSCC)における発現状態をはじめ、その機能を分子生物学的に解析し、明らかにすることを目的として行ったものである。その結果、OSCC 由来細胞株において ARNT2 は発現減弱していることを示した。さらに臨床検体の免疫組織染色では ARNT2 の発現減弱と腫瘍径とが有意に相関することおよび ARNT2 強制発現細胞において、細胞増殖能の有意な低下と VHL の発現亢進、HIF1-α、GLUT-1 の発現減弱と細胞内への糖取り込みの変動が生じることを明らかにした。本論文は、OSCC において ARNT2 が VHL/HIF1-α/GLUT-1 経路を介して糖の取り込みを調節し、腫瘍進展に関与していることを示したことから、価値ある研究と認めた。

氏　　名	栗本　遼太
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Drug resistance originating from a TGF-ß/FGF-2-driven epithelial-to-mesenchymal transition and its reversion in human lung adenocarcinoma cell lines harboring an *EGFR* mutation（*EGFR* 遺伝子変異を有するヒト肺腺癌細胞株における TGF-ß /FGF-2 誘導性上皮間葉転換による薬剤耐性化とその克服）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　吉野　一郎 （副査）教　授　　中谷　行雄　　教　授　幡野　雅彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】上皮間葉転換は悪性腫瘍の浸潤、転移の際に重要な役割を担っており、同時に化学療法抵抗性や免疫応答からの逃避にも深く関与している。本研究では、*EGFR* 遺伝子変異を有するヒト肺腺癌細胞株において上皮間葉転換を効果的に誘導及び回復させる方法を検討し、それらが薬剤感受性や免疫応答への反応へ与える影響を検証した。

【方法】*EGFR* 遺伝子変異を有するヒト肺腺癌細胞株（PC-9、HCC-827）を用いて、TGF-ß と FGF-2 により上皮間葉転換を誘導した。上皮間葉転換の表現型を RT-PCR 法、蛍光免疫染色法、細胞移動能とフローサイトメトリー法を用いた細胞周期解析によって検討した。さらに、上皮間葉転換を誘導した後に mTOR 阻害剤（PP242)、メトフォルミン、DMSO を用いて上皮間葉転換を回復させ、同様に表現型の検討を行った。また、gefitinib、cisplatin への薬剤感受性変化を MTT アッセイ法とフローサイトメトリー法を用いたアポトーシスの解析によって検討した。免疫応答への反応を、PD-L1 の発現を RT-PCR 法と蛍光免疫染色法によって検討した。これらの機序を検討するため、ウェスタンブロット法を用いてシグナルカスケードの解析を行った。

【結果・考察】TGF-ß と FGF-2 の併用により、PC-9 においては Smad3 経路、HCC-827 においては Smad3、MEK/Erk、mTOR 経路を介して効果的に上皮間葉転換が誘導された。mTOR 阻害剤（PP242)、メトフォルミン、DMSO はそれぞれ上皮間葉転換を異なる機序によって回復した。上皮間葉転換によって、2 種類の細胞株において gefitinib の薬剤感受性が低下し、HCC-827 において cisplatin の薬剤感受性が低下した。また、いずれの細胞株においても上皮間葉転換の誘導によって PD-L1 の発現が上昇した。3 剤による上皮間葉転換の回復により、部分的に薬剤感受性を回復し、PD-L1 の発現を抑制した。

【結論】上皮間葉転換の誘導と回復によって、薬剤感受性と PD-L1 の発現が可逆的に変化することを示した。上皮間葉転換の回復はがん治療における有望な標的と考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、*EGFR* 遺伝子変異を有するヒト肺腺癌細胞株において上皮間葉転換を効果的に誘導及び回復させる方法を検討し、それらが薬剤感受性や免疫応答への反応へ与える影響を検証した。

まず *EGFR* 遺伝子変異を有するヒト肺腺癌細胞株(PC-9、HCC-827)を用いて、TGF-β と FGF-2 により上皮間葉転換を誘導を試み、RT-PCR 法、蛍光免疫染色法、細胞移動能とフローサイトメトリー法を用いた細胞周期解析によって上皮間葉転換の表現型を検討したところ、PC-9 においては Smad3 経路、HCC-827 においては Smad3、MEK/Erk、mTOR 経路を介して効果的に上皮間葉転換が誘導されることを示した。上皮間葉転換を誘導した後に mTOR 阻害剤(PP242)、メトフォルミン、DMSO を用いて上皮間葉転換を回復させ、同様に表現型の検討を行ったところ、各薬剤ともに上皮間葉転換を異なる機序によって回復することを証明した。また、上皮間葉転換後の gefitinib、cisplatin への薬剤感受性変化を MTT アッセイ法とフローサイトメトリー法を用いたアポトーシスの解析によって検討したところ、2 種類の細胞株において gefitinib への感受性が低下し、HCC-827 において cisplatin への感受性が低下することを見出した。免疫応答への反応を、PD-L1 の発現を RT-PCR 法と蛍光免疫染色法によって検討したところ、いずれの細胞株においても上皮間葉転換の誘導によって PD-L1 の発現が増強されることを示した。

以上の研究は、上皮間葉転換の回復に着眼した肺癌治療として臨床研究者に示唆を与える研究であり、本学の博士号に値すると判断された。

氏　　名	胡　鑫
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Low-dose hyperthermia enhances the anti-tumor effects of chemotherapy in squamous cell carcinoma （低容量温熱療法は扁平上皮癌に対する抗癌剤の抗腫瘍効果を増強する　）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　吉野　一郎 （副査）教　授　　池原　譲　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Squamous cell carcinoma is a highly aggressive neoplasm and the sixth leading cause of global cancer-related death; the 5-year survival rate for esophageal cancer is only about 20-25% for all stages. Therefore, improving the therapeutic effect is important. This study assessed whether low-dose hyperthermia (LDH) enhances the antitumor effects of chemotherapy.

【方法】The antitumor effect of chemotherapy with/without LDH in the squamous cell carcinoma cell line SCCVII was evaluated. A comprehensive analysis was performed with PCR to study the hyperthermia-induced changes in the gene expression of SCCVII cell lines. In addition, the cytotoxic and apoptotic changes in the cells treated with LDH combined with/without 5-fluorouracil (5-FU) were measured.

【結果・考察】LDH combined with 5-FU (10 nM) strongly inhibited the cell growth of SCCVII, with flow cytometry showing an increased population of apoptotic cells. PCR showed that hyperthermia promoted a 25.22-fold increase of p53 mRNA and 18.08-fold increase of Bax mRNA in vitro. MDR1 expression was decreased to 28.7% after LDH. This treatment can result in much higher efficacy of antitumor drugs. After LDH, the expressions of TS decreased to 12.06%, OPRT increased by 4.17-fold, and DPD did not change (1.03-fold). This transformations will induce susceptibility to 5-FU.

【結論】LDH may be a useful enhancer of chemotherapy drugs for squamous cell carcinoma.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、食道癌の治療成績向上を目的として、扁平上皮癌細胞株を用いて低容量温熱療法(LDH)の抗癌剤に対する感受性への影響について研究した。ヒト扁平上皮癌細胞株（SCCVII)を用いて､LDH を加えた場合の 5-fluorouracil(5FU)に対する感受性の変化を種々の 5FU 濃度で検討し、LDH と 5-FU(10nM)暴露によりアポトーシス細胞の割合を相乗的に増加させることを示した。LDH を受けた SCCVII における制癌剤感受性に関わる遺伝子発現の変化を PCR 法で検討したところ、アポトーシスに関わる p53 と Bax の mRNA 発現量が各 25 倍、18 倍に増加しており、5FU に対する耐性に関わる MDR1、TS の発現量は各 28.7、12.1%に低下していることを示した。以上の結果より LDH は扁平上皮癌における制癌剤感受性を増加させることを証明した。

申請者の研究は、食道癌などの扁平上皮癌の治療向上のための示唆を与える成果であり、本学の博士号に値すると判断された。

氏　　名	小出　周平
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Setdb1 is required for hematopoietic stem and progenitor cells and maintains their energy metabolism （Setdb1 は造血幹前駆細胞の維持とエネルギー代謝に重要な役割を果たす）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　斎藤　哲一郎 （副査）教　授　金田　篤志　　教　授　幡野 雅彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】幹細胞の未分化性維持には分化遺伝子の発現抑制が重要であり、これまでポリコーム複合体による遺伝子発現抑制機構が精力的に研究されてきた。一方、ヒストンメチル化酵素 Setdb1 も遺伝子発現抑制に寄与することが知られてきたが、ノックアウトマウスは胎生致死であることから、成体における機能解析は十分になされてこなかった。本研究は、*Setdb1* コンディショナルノックアウトマウスを解析することで、造血幹前駆細胞におけるその機能を理解することを目的とした。

【方法】致死量放射線照射したマウスに *Setdb1* の floxed allele を持つマウスの骨髄を移植することで、骨髄特異的に *Setdb1* を欠損するマウスを作成し、造血解析を行った。移植マウスから *Setdb1* 欠損造血幹前駆細胞を回収し、RNA-seq 解析、並びに Setdb1 が触媒するヒストン修飾である H3K9me3 の ChIP-seq 解析を行い、Setdb1 の標的遺伝子の同定を試みた。

【結果・考察】*Setdb1* 欠損造血幹前駆細胞は細胞周期の遅延を呈し、骨髄中から速やかに枯渇することが明らかとなった。また、ES 細胞で報告されていた Setdb1 の標的である内在性レトロウイルス遺伝子群における H3K9me3 の減少は軽微であり、それらの遺伝子発現の活性化も微弱であることから、成体における内在性レトロウイルスの発現抑制維持における Setdb1 の役割は限定的であることが判明した。一方で、*Setdb1* 欠損により H3K9me3 量の減少が認められた遺伝子の多くは非造血系遺伝子であり、特に糖新生酵素 *Fbp*2 の発現が著明に亢進し、その結果として解糖系が障害され ATP 産生量の減少が認められた。この代謝異常が、Setdb1 欠損に伴う造血幹前駆細胞の機能異常の一因と考えられた。

【結論】Setdb1 の造血幹前駆細胞における標的遺伝子は非造血系遺伝子が多いことが明らかとなった。なかでも、*Fbp2* を恒常的に抑制することで解糖系優位な状態を維持し、ATP 産生を維持しているものと考えられた。したがって、Setdb1 は造血系細胞に不要または有害な遺伝子の発現抑制に寄与しているものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒストン H3K9 トリメチル化酵素 Setdb1 は遺伝子発現抑制に寄与することが知られてきたが、欠損マウスは胎生致死であることから成体における機能解析は十分になされてこなかった。本研究では条件的欠損マウスを解析することで造血幹前駆細胞における Setdb1 の機能解析を目的とした。Setdb1 欠損マウスにおいては未分化細胞の増殖能が低下し、早期に死亡することが明らかとなった。死亡前の Setdb1 欠損マウスから未分化細胞を回収し、RNA-seq 解析と H3K9me3 抗体を用いた ChIP-seq 解析を行ったところ、ES 細胞で報告されていた Setdb1 の標的であるレトロウイルス遺伝子群における H3K9me3 の減少は軽微であることから、成体におけるレトロウイルスの発現抑制維持における Setdb1 の役割は限定的であった。一方で、Setdb1 欠損により H3K9me3 量の減少が認められた遺伝子の多くは非造血系遺伝子であり、特に糖新生酵素 Fbp2 の発現が著明に亢進し、その結果として解糖系が障害され ATP 産生量の減少が認められた。この代謝異常が、Setdb1 欠損に伴う造血幹前駆細胞の機能異常の原因と考えられた。本論文は、Setdb1 欠損造血幹前駆細胞において枯渇原因の責任遺伝子と制御機構を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	江　媛媛
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Combination of a third generation bisphosphonate and replication-competent adenoviruses produces synergistic cytotoxicity on mesothelioma （ビスフォスフォネート製剤と増殖性アデノウイルスの併用による胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　滝口　裕一　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

Introduction: Approximately 80% of mesothelioma specimens have the wild-type *p53* gene, whereas they contain homozygous deletions in the INK4A/ARF locus that encodes $p14^{ARF}$ and the 16^{INK4A}. We examined whether zoledronic acid (ZOL), a third generation bisphosphonate, and adenoviruses with a deletion of the *E1B-55kD* gene (Ad-delE1B55), which augments p53 levels in the infected tumors, could produce possible combinatory anti-tumor effects on human mesothelioma cells bearing the wild-type *p53* gene.

Methods: Cytotoxicity of ZOL and Ad-delE1B55 was assessed with a WST assay. Cell cycle changes were tested with flow cytometry. Expression levels of relevant molecules were examined with western blot analysis to analyze a possible combinatory mechanism. Furthermore, the expressions of Ad receptors on target cells and infectivity were investigated with flow cytometry. Viral replications were examined with the tissue culture infection dose method.

Results: Synergistic cytotoxic effects were produced by ZOL and Ad-delE1B55 on mesothelioma. Sub-G1 and S-phase populations increased compared with a single treatment of ZOL or Ad-delE1B55. The combinatory treatment induced p53 phosphorylation and subsequently enhanced the cleavage of caspase-3, 8, 9 and poly (ADP-ribose) polymerase, but did not influence expression of molecules involved in autophagy pathways. The Ad infectivity and replication of Ad-delE1B55 was stronger in the combination than those without ZOL treatment although the expression levels of Ad receptors remained unchanged.

Conclusions: These findings indicated that combination of ZOL and Ad-delE1B55 induce synergistic anti-tumor effects through apoptotic pathways.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

約 80%の胸膜中皮腫の p53 は野生型であるが、$p14^{ARF}$ と $p16^{INK4A}$ をコードする INK4A/ARF にホモ接合欠失を有する。本論文は、野生型 p53 を持つ胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果をビスフォスフォネート製剤である Zoledroninc acid (ZOL)と E1B-55kD 遺伝子欠損アデノウイルス(Ad-delE1B55)の併用により検討している。その結果、ZOL と Ad-delE1B55 は相乗的に細胞傷害性を示し、併用により sub-G1 と S 期細胞が増加していた。また、ZOL と Ad-delE1B55 の併用により、p53 のリン酸化が増強され、アポトーシスを誘導していた。

本研究は、ZOL と Ad-delE1B55 の併用が相乗的な抗腫瘍効果を示すことを明らかにことから価値ある論文と認められた。

氏　　名	高　涛
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Experimental analyses of cavitation generated by ultrasonically activated devices （超音波凝固切開装置の発生するキャビテーションの実験的検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松原　久裕 （副査）教　授　　池原　譲　　教　授　宮崎　勝

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

近年の胃癌手術においては，従来の開腹手術と比較し，腹腔鏡手術における術後の膵液漏出の頻度が高いことが指摘され，腹腔鏡手術で広く用いられている超音波凝固切開装置（USAD)が影響を及ぼしている可能性が示唆されている.本研究ではUSADの特性を解析し，同装置が起こす膵組織損傷におけるキャビテーションの関与に関し検討した.

【方法】

臨床例の検討から，術後の膵液漏出の程度は，同じ動作周波数であるにもかかわらず，ストレート型ブレードのUSADより湾曲型ブレードのUSADの方が有意に高いことが明らかとなった．そこで、この二種のブレード間で，脱気水中でのアクティベートで生じる微小気泡の発生分布の違い，軽微な接触によるアルミ箔破壊力及び全身麻酔下のブタ膵臓の組織学的損傷様式の違いを比較した.

【結果】

脱気水中のアクティベートで生じる微小気泡は，湾曲型ブレードではブレード先端方向と側面方向の両方向に観察されたのに対し，ストレート型ブレードでは先端方向のみであった．アルミ箔及び全身麻酔下のブタ膵臓を用いた損傷実験では，湾曲型でブレード先端と側面のいずれにも高い接触破壊力が示されたのに対し，ストレート型では側面における接触破壊は皆無であった．アクティベート中にブレードが接触した膵組織の温度上昇を熱電対で計測したところ，最大で5℃であり，損傷部から得られた浸出液に有意に高いアミラーゼ活性を認めた.

【考察】

アクティベート中のブレードが膵組織に接触し起こる損傷には超音波振動に伴うキャビテーションが関与している可能性が高い．腹腔鏡手術では操作角制限のためにデバイスの側面などがアクティベート中術者の意図しない部位に接触する可能性があり，安全な手術のためには個々のデバイスの特性に配慮した使用方法が重要と考えられる.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年の胃癌手術においては，従来の開腹手術と比較し，腹腔鏡下手術において術後の膵液漏出の頻度が高いことが指摘されている．本研究では，腹腔鏡下手術で広く用いられている超音波凝固切開装置（USAD）に、同一の振動周波数（55,000Hz）で作動する二種のブレード（湾曲型及びストレート型）があることに着目し、これら二種の装置の工学的特性の違いと臨床データとの関連を精査することにより，同装置の発生するキャビテーションが胃癌手術後の膵液漏出の原因となり得るかどうかを検討している．

脱気水中におけるアクティベートで生じる微小気泡の分布は二種のブレードで大きく異なっていたが，この気泡発生部位とアルミ箔を用いた実験で示された接触破壊力，及び全身麻酔下のブタ膵臓で示された組織破壊力との間には強い関連が見られた．特に湾曲型ブレードではストレート型のものに比べ，ブレード側面における気泡発生と接触・組織破壊力が有意に高く，同装置の発生するキャビテーションが破壊力の主要因となっていることが強く示唆された．臨床例においては湾曲型のブレードを使用した症例で有意に術後ドレーン排液のアミラーゼ活性値が高く，腹腔鏡下手術における操作角制限のためにUSADの側面がアクティベート中術者の意図しない部位に接触し，膵組織の損傷を来していることが推察された．

本研究は，本邦で初めてUSADの発生するキャビテーションが組織損傷を来す可能性のあることを実験的に示しており，価値ある業績と認められた．

氏　　名	小坂　健太朗
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Human adipocytes from the subcutaneous superficial layer have greater adipogenic potential and lower *PPARG* DNA methylation levels than deep layer adipocytes （ヒト皮下浅層由来の脂肪細胞は深層より脂肪分化能が高く、*PPARG* の DNA メチル化レベルは深層より低い）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　三木　隆司 （副査）教　授　　横手　幸太郎　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】ヒト皮下組織は浅層(SAT)と深層(DAT)の二層に分かれ、この構造は特に腹部および背部で容易に認識できる。SAT は厚い線維性隔膜と立方体状の脂肪小葉を有するのに対し、DAT は薄い隔膜と平坦な脂肪小葉を持つことが知られている。本研究の目的は二層間の部位特異的な細胞機能の差異を、培養脂肪細胞を用いて比較することである。

【方法】健康で非肥満体型の日本人女性から、乳房再建手術中に腹部皮弁の余剰脂肪組織を採取した。FABP4 免疫染色により二層の脂肪細胞の大きさを比較した。組織を SAT と DAT に分離し、それぞれから天井培養由来増殖脂肪細胞(ccdPAs)と脂肪幹細胞(ASCs)を抽出し培養した。これらに脂肪分化誘導を行い、BODIPY 染色で脂肪滴面積を比較した。また脂肪分化のマスターレギュレーターである PPAR-γ タンパク発現の比較をウエスタンブロット法で行った。mRNA を抽出し、RT-PCR 法にて同じくレギュレーター遺伝子である *CEBPD* および *LEP* の発現も比較した。さらに DNA メチル化率をゲノム網羅的に解析し、脂肪分化関連遺伝子の CpG アイランドに関してそれぞれ比較した。

【結果・考察】免疫染色により非肥満体女性では SAT の脂肪細胞が DAT より大きいことが示された。培養細胞の分化誘導後の比較では、脂肪滴面積から SAT がより高い脂肪分化能を有することが示唆された。PPAR-γ タンパク発現は SAT 由来の培養細胞がより高度であった。*LEP* 遺伝子の発現も SAT が優位であったが、*CEBPD* は DAT がより高度であった。*PPARG* の DNA メチル化率は多くの CpG アイランドにおいて SAT の方が低く、そのうち 2 箇所に有意差を認めた。これらの結果から SAT がより高度な脂肪分化能を有する一連の機序が示唆された。

【結論】ヒト皮下組織において浅層の脂肪細胞は深層より高度な脂肪分化能を有している。その機序として *PPARG* の DNA メチル化率の差異が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、ヒト皮下脂肪組織の浅層と深層における細胞機能の違いを、健常で非肥満体型の女性から乳房再建手術における腹部皮弁の余剰部位として採取した脂肪組織より抽出し初代培養を行った、天井培養由来増殖脂肪細胞（ccdPAs）と脂肪幹細胞（ASCs）を用いて比較した。浅層と深層由来の ccdPAs、ASCs をそれぞれ in vitro で培養し脂肪分化誘導を施した上でそれぞれの脂肪分化能の違い、脂肪分化関連遺伝子 *PPARG*、*CEBPD*、*LEP* の発現の違い、*PPARG* の CpG アイランドにおけるメチル化率の違いを検討した。浅層由来の ccdPAs は *PPAG* の CpG アイランドにおけるメチル化率が低いため、*PPARG* の mRNA およびタンパクがより高度に発現し、深層由来の細胞よりも高度な脂肪分化能を有するという一連の過程を明らかにした。本論文は脂肪移植のドナーサイトとして皮下浅層脂肪組織がより有用であることを示唆し、形成外科領域で広く行われ、内科領域でも遺伝子導入療法の媒体としての利用が期待されている脂肪移植の確実性をより高めるための意義のある論文と認めた。

氏　　名	小関　寛隆
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Response to the first infusion of infliximab is a good predictor of remission in refractory ulcerative colitis （インフリキシマブ初回投与への反応は難治性潰瘍性大腸炎の寛解を予測する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松原 久裕 （副査）教　授　　中島 裕史　　教　授　羽田 明

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】インフリキシマブ(IFX)の治療効果に関与する因子は十分に解明されていない。本研究では IFX を投与された中等症から重症潰瘍性大腸炎患者の寛解を予測する因子を特定することを目的とした。加えて膠原病分野において IFX 治療効果と TNFα遺伝子の一遺伝子多型(SNPs)変異が相関していると報告されているが、IBD 分野においては十分な検討が行われていないため、これを検証した。

【方法】本研究は当施設において IFX を投与されたすべての潰瘍性大腸炎患者を対象とした単施設、後ろ向き解析である。エンドポイントは 12 週での臨床的寛解と設定した。

また、IFX を投与されている潰瘍性大腸炎およびクローン病患者を対象としてそれぞれの TNF-238, -308, -857 の SNPs 変異の有無と IFX への反応の関係を解析した。

【結果・考察】51 例の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を解析対象とした。35 例は治療を完遂し、うち 25 例は臨床的寛解を達成した。寛解群では非寛解群に比べベースラインの Lichtiger score が有意に低かった(p=0.01)。投与 2 週、4 週、8 週時点において寛解群は有意に Lichtiger score が低く、高アルブミン、低 CRP を呈した。多変量解析を行うと投与 2 週目の Lichtiger score (*CAI2*)が独立した寛解予測因子として抽出された。寛解予測式として $2.917-0.46\times CAI2 > 0$ が導かれた。

潰瘍性大腸炎 26 例、クローン病 50 例を SNPs 解析対象とした。それぞれ IFX の治療効果により反応群、非反応群、二次無効群に分類し、SNPs 変異との相関を検討したが、各群間で有意差は得られなかった。

【結論】難治性潰瘍性大腸炎において 2 週目の Lichtiger score は独立した寛解予測因子であることが示された。IBD 分野において TNF-238, -308, -857 変異は IFX への反応に関与することを示すことはできなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は中等症から重症の難治性潰瘍性大腸炎に対する抗 TNFα阻害薬であるインフリキシマブの治療効果について、臨床研究により効果予測因子を検討し、投与 2 週目の臨床スコアである Lichtiger score が独立した寛解予測因子であることを明らかにした。加えて他疾患において確認されている TNFα遺伝子の 3 か所の一塩基多型とインフリキシマブの臨床効果との相関を炎症性腸疾患分野においても検証したが、有意な相関は認められなかった。本論文は難治性潰瘍性大腸炎におけるインフリキシマブの治療効果について治療前の予測因子を特定することはできなかったが、投与ごく早期の治療反応を確認することにより長期の寛解を予測できることを示唆し、難治性疾患患者に対する治療戦略の構築の一助となりうる意義のある論文と認められた。

氏　　名	五島　悠介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	MicroRNA expression signature of castration-resistant prostate cancer: the microRNA-221/222 cluster functions as a tumour suppressor and disease progression marker （去勢抵抗性前立腺癌におけるマイクロ RNA 発現プロファイルの作成:マイクロ RNA-221/222 クラスターは癌抑制型マイクロ RNA であり、予後因子である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　金田　篤志 （副査）教　授　　岡本　美孝　　教　授　羽田　明

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の予後は不良であるが、その検体入手が困難であることより、ゲノム科学的な解析は進んでいない。

【目的】CRPC・臨床検体よりマイクロ RNA 発現プロファイルを作成し、癌抑制型マイクロ RNA を探索すること、そして制御される分子経路を明らかにすることを目的とした。

【方法】PCR アレイから網羅的に CRPC マイクロ RNA 発現プロファイルを作成した。前立腺癌細胞株 PC-3 と DU145 にマイクロ RNA を核酸導入し、細胞増殖・遊走・浸潤について、機能解析を行なった。マイクロ RNA の発現と予後との相関についてはカプランマイヤー法を用いて解析した。標的分子検索には、データベース解析ならびに網羅的発現解析を用いた。標的分子の機能解析には siRNA を用い、臨床検体における発現について免疫染色を用いて確認した。

【結果・考察】CRPC において、非癌と比較して発現が低下するマイクロ RNA について、マイクロ RNA 発現プロファイルを作成した。マイクロ RNA-221/222（*miR-221/222*）は前立腺癌ならびに CRPC において、非癌部と比較して有意に発現低下していた。*miR-222* の低発現は、短期間の CRPC 進展を予測する予後因子であった。*miR-221/222* を PC3、DU145 に核酸導入すると、有意に細胞遊走・浸潤を抑制し、これらは前立腺癌における癌抑制型マイクロ RNA であることが分かった。さらに、*miR-221/222* について標的分子検索を行うと、*KIAA0368/Ecm29* が探索された。siRNA を用いた機能解析では、*Ecm29* は前立腺癌細胞遊走・浸潤に寄与しており、CRPC 臨床検体ではその発現亢進が見られた。

【結論】CRPC において、癌抑制型 *miR-221/222* クラスターは重要な役割を担っている可能性が示唆された。癌抑制型マイクロ RNA を起点とした癌分子ネットワークの解析から、CRPC の病態の一端が明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

マイクロ RNA は蛋白コード遺伝子の発現を制御する 19～21 塩基の一本鎖 RNA であり、癌における発現異常が知られる。去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の予後は不良である。本研究は、CRPC における重要な癌抑制型マイクロ RNA および制御される分子経路を明らかにすることを目的とする。まずホルモン治療後に再発した前立腺癌 3 症例、計 8 か所の再発腫瘍検体のうち、6 検体を用いて PCR アレイによるマイクロ RNA 発現プロファイルを作成した。過去に作成済みの前立腺癌部・非癌部マイクロ RNA 発現プロファイルと比較し、発現低下する miR-221/222 を癌抑制型マイクロ RNA 候補として抽出した。非癌部 38 検体、癌部 54 検体、CRPC 8 検体を用いて real-time　PCR 法により癌部の低発現、CRPC のさらなる低発現を同定した。ホルモン治療を受けた前立腺癌 52 症例の miR-221/222 発現および無再発期間を検証すると、miR-222 低発現群が高発現群に比べて有意に短期間で再発していた。CRPC 細胞株 PC3 および DU145 に miR-221/222 を核酸導入したところ、遊走能および浸潤能低下が確認された。miR-221/222 の標的遺伝子候補を in silico スクリーニングした結果 2275 個の候補遺伝子を抽出、公共データベースの前立腺癌の発現データで検証し癌で発現上昇する 135 遺伝子に絞り込み、さらに miR-221/222 の導入で発現が低下した 17 遺伝子を候補として同定した。その中の 1 つ KIAA0368/Ecm29 について siRNA を用いてノックダウンし、遊走能および浸潤能の低下を確認した。CRPC 検体での Ecm29 発現亢進を免疫染色により認めた。以上本論文は、CRPC において重要なマイクロ RNA およびその標的遺伝子を同定した重要な成果であり、博士論文にふさわしい業績として認められた。

氏　　名	齋藤　智昭
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	*Semaphorin7A* : a potential biomarker for progression of human oral cancer （*Semaphorin7A* は，ヒト口腔癌進展の潜在的バイオマーカーである）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Semaphorin7A（SEMA7A）は神経細胞の走化性や免疫細胞間の調節を担っているとされるが，口腔癌におけるその役割は明らかになっていない．本研究では SEMA7A の口腔癌における発現状態をはじめ，その機能を分子生物学的に解析し，明らかにすることを目的とした．

【方法】口腔癌由来細胞株において SEMA7A の発現状態を qRT-PCR 法，ウエスタンブロット法を用いて正常口腔粘膜上皮細胞と比較した．次に shSEMA7A を導入し，フローサイトメトリー(FACS)による細胞周期を解析し，細胞周期関連遺伝子の発現状態を比較した．さらにマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)の発現状態を比較し，ERK，PI3K/AKT 経路の活性状態を比較した．さらに口腔癌一次症例の免疫組織染色を行い，SEMA7A 発現と臨床指標との関連を解析した．

【結果・考察】解析に用いたすべての口腔癌由来細胞株において SEMA7A の有意な発現上昇を認めた(p<0.05)．sh 導入による SEMA7A 発現抑制細胞では，細胞増殖能，浸潤能，遊走能の有意な低下を認めた(p<0.05)．また，細胞周期解析では有意な G1 arrest がみられ，ウエスタンブロット法では pERK, pAKT の発現低下および細胞周期関連タンパクである p21, p27 の発現上昇，cyclin D，cyclin E1 および CDK2，CDK 4，CDK 6 の発現低下が認められた．また，proMMP9，proMMP2，MMP2，MT1-MMP の発現および分泌減少を認めた．さらに，SEMA7A 発現抑制細胞に TGF-β_1 を添加すると，SEMA7A，pERK，pAKT の発現回復がみられた(p<0.05)．また臨床検体の免疫組織染色では SEMA7A の発現と腫瘍径およびリンパ節転移と有意な相関を認めた．

【結論】本研究において，口腔癌では SEMA7A の過剰発現が細胞周期の G1-S 期を異常に進行させ，MMPs の分泌に関与していることが明らかとなった．SEMA7A は口腔癌進展の腫瘍マーカーや抗癌剤治療に向けた新たなシーズとなりうる可能性が示唆された．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Semaphorin7A（SEMA7A）は Semaphorin family の一つとして神経細胞の走化性や免疫細胞間の調節を担っているとされるが、口腔癌におけるその役割は明らかになっていない。本研究は SEMA7A のヒト口腔扁平上皮癌(OSCC)における発現状態をはじめ、その機能を分子生物学的に解析し、明らかにすることを目的として行ったものである。その結果、OSCC 由来細胞株において SEMA7A は過剰発現していることを示した。さらに SEMA7A 発現抑制細胞では、細胞増殖能、浸潤能、遊走能の有意な低下と pERK、pAKT の発現低下、MMPs の発現および分泌減少や細胞周期関連タンパクの変動が生じ、細胞周期における G1 期停止がおきること、および臨床検体の免疫組織染色では SEMA7A の発現と腫瘍径およびリンパ節転移と有意に相関することを明らかにした。本論文は、OSCC において SEMA7A が ERK 経路や AKT 経路を介して MMPs の分泌や細胞周期の G1 期進行を調節し、腫瘍進展に関与していることを示したことから、価値ある研究と認めた。

氏　　名	榊原　淳太
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２５９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Expression of cell polarity protein Scribble differently affects prognosis in primary tumor and lymph node metastasis of breast cancer patients （乳癌における細胞極性蛋白 Scribble の発現と予後に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松原　久裕 （副査）教　授　　巽　浩一郎　　教　授　岡本　美孝

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】乳癌は多様な悪性度と転移形態により多彩な臨床病態を示す。癌転移初期の Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)の重要性が広く知られるが、転移形態の多様性を説明するためには EMT と共に Mesenchymal-to-Epithelial transition (MET)の他因子による相乗性を説明する必要がある。本研究は、乳癌の転移形態の多様性の形成における細胞極性による相乗性の検証を目的として、EMT と悪性度の異なる環境下で、乳癌の原発巣と転移巣での細胞極性蛋白 Scribble 発現の臨床的意義を解析した。

【方法】リンパ節転移陽性の乳癌患者（225 例）の主病巣およびリンパ節転移巣の検体を用いて Scribble の膜発現、EMT、悪性度を免疫染色で評価した。Scribble は強度と染色比率により 7 段階でスコア化し、スコア 3 以上を高発現とした。EMT は Vimentin の染色比率 10%以上を陽性とした。悪性度はエストロゲン受容体（ER）陽性を低悪性、陰性を高悪性とした。予後は無転移生存率（MFS）を用いて統計学的に評価した。

【結果・考察】極めて興味深いことに、乳癌原発巣における Scribble 発現は、異なる環境下で多面的な予後への相関を示した。Vimentin 陰性下では Scribble 低発現で MFS が短縮したが(p=0.0463)、Vimentin 陽性下では正反対に Scribble 高発現で MFS が短縮した(p=0.0343)。原発巣では、ER 陽性下で Scribble 低発現の MFS が短縮したが (p=0.0343)、リンパ節転移巣では、ER 陰性下で Scribble 高発現の MFS が短縮した(p=0.0064)。解析結果により、乳癌患者の原発巣における細胞極性の低下は EMT 陰性・低悪性の転移に関与し、細胞極性の増強は EMT 陽性・高悪性の乳癌患者の転移巣における MET への関与が示唆された。

【結論】原発巣および転移巣における細胞極性蛋白 Scribble 発現の低下や増強は、EMT・悪性度と相乗し、乳癌の転移形態の多様性に関与することが示唆された。Scribble を用いた細胞極性の診断による乳癌治療の個別化に期待がかかる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

乳癌は多様な悪性度と転移形態により多彩な臨床病態を示す。癌転移初期のEpithelial-to-mesenchymal transition (EMT)の重要性が広く知られるが、転移形態の多様性を説明するためには EMT と共に Mesenchymal-to-Epithelial transition (MET)の他因子による相乗性を説明する必要がある。本研究は、乳癌の転移形態の多様性の形成における細胞極性による相乗性の検証を目的として、EMT と悪性度の異なる環境下で、乳癌の原発巣と転移巣での細胞極性蛋白 Scribble 発現の臨床的意義の解析がなされた。乳癌原発巣において、EMT 陰性下や ER 陽性下では Scribble 低発現で無転移生存率が短縮し、EMT 陽性下や ER 陰性下では Scribble 高発現で無転移生存率が短縮した。リンパ節転移巣において、ER 陰性下では Scribble 高発現で無転移生存率が短縮した。本論文は原発巣および転移巣における細胞極性蛋白発現の低下や増強は、EMT、悪性度と相乗し、乳癌の転移形態の多様性に関与することを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	櫻井　健洋
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Mesenteric findings of CT enterography are well correlated with the endoscopic severity of Crohn's disease （クローン病患者の CT enterography における腸間膜所見は 内視鏡的重症度とよく相関する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　宇野　隆 （副査）教　授　　松原　久裕　　教　授　中島　裕史

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】現在のクローン病治療の目標は、粘膜治癒の維持である。粘膜治癒の評価には内視鏡検査が最適であるが、しばしば侵襲を伴う。近年、比較的侵襲の少ない検査である CT enterography (CTE)がクローン病の画像診断において注目されているが、どの CTE 所見が粘膜所見と最も相関するかは知られていない。そこで本研究では、内視鏡的粘膜所見と CTE 所見との相関を数量的に明らかにすることを目的とした。

【方法】 対象は 2012～2014 年に CTE とダブルバルーン内視鏡検査を同日に受けたクローン病患者。腸管壁肥厚・腸管壁造影効果増強・腸管壁層状化・粘膜下脂肪沈着・腸間膜血管拡張、腸間膜脂肪織濃度上昇・腸間膜付着部脂肪線維増生・腸間膜リンパ節腫脹・腸管狭窄嚢状変化の 9 項目を CTE の重症度評価項目に設定し、クローン病の内視鏡的評価指標である Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease（SES-CD）との相関について統計学的解析を行った。

【結果・考察】クローン病患者 41 名（191 部位の腸管）を対象に検討を行った。単変量解析では、個々の CTE 所見は、SES-CD に軽度から中等度の相関を有していた。しかし、多変量順序ロジスティック解析の結果、内視鏡的活動性潰瘍を予測する因子として抽出されたのは、腸間膜血管拡張と腸間膜リンパ節腫脹の CTE 所見であり、腸間膜から得られる評価項目であった。ROC 曲線解析した結果では、これらの CTE 所見は SES-CD がどの値であっても、AUC=0. 86−0. 92 と感度・特異度ともに良好であった。

【結論】本研究により、クローン病における CTE と SES-CD との数量的相関が統計学的に初めて裏付けられた。内視鏡的検査で得られる活動性潰瘍の重症度と強く相関しているのは、CTE で得られる腸間膜所見であることが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

クローン病治療における粘膜評価には内視鏡検査が最適であるが、しばしば侵襲を伴う。近年、比較的に非侵襲であるCT enterography (CTE)がクローン病の画像診断において注目されているが、どの CTE 所見が粘膜所見と最も相関するかは知られていなかった。本研究は、内視鏡的粘膜所見と CTE 所見との相関を数量的に明らかにすることを目的としたものである。CTE とダブルバルーン内視鏡検査を同日に受けたクローン病患者 41 例を対象とした。腸管壁肥厚、腸管壁造影効果増強、腸管壁層状化、粘膜下脂肪沈着、腸間膜血管拡張、腸間膜脂肪織濃度上昇、腸間膜付着部脂肪線維増生、腸間膜リンパ節腫脹、腸管狭窄嚢状変化の 9 項目を CTE の重症度評価項目に設定し、クローン病の内視鏡的評価指標である Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD) との相関について統計学的解析を行った。単変量解析では個々の CTE 所見が SES-CD に軽度から中等度の相関を有していることを示した。さらに、多変量順序ロジスティック解析にて、腸管膜血管拡張と腸管膜リンパ節腫脹という、腸間膜所見が内視鏡的重症度と強く相関していることを示した。本研究はクローン病における CTE と SES-CD との数量的相関を統計学的に初めて裏付けた意義のある論文と認められた。

氏　　名	佐々木　俊秀
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The effect of systemic administration of granulocyte-colony stimulating factor on a full-thickness cartilage defect in a rabbit （ウサギ軟骨全層欠損に対する G-CSF 全身投与による影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　佐粧　孝久 （副査）教　授　　鈴木　昌彦　　教　授　磯野　史朗

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】軟骨損傷に対する治療に骨髄刺激法がある。物理的刺激により骨髄中に存在する間葉系幹細胞が損傷軟骨に働きかけ軟骨修復を促す。臨床的には良好な成績が報告されているが、組織学的には修復軟骨は線維軟骨による。今回我々は、骨髄刺激作用を持つ granulocyte-colony stimulating factor （G-CSF）を術前に全身投与することにより硝子軟骨での修復が促進されるのではないかと考えた。本研究の目的はウサギ全層軟骨損傷モデルを用いた G-CSF 全身投与による骨髄刺激が修復軟骨を組織学的に改善するかを調査することである。

【方法】12 週齢、オスのニュージーランドホワイトラビットの大腿骨より、骨髄を採取し間葉系幹細胞を単離し通常培地と G-CSF 添加培地にて培養を行い 1、3、5 日後の細胞数を評価した。また同ラビットを 10 羽ずつ 3 群に分け、3 日間皮下注射にて G-CSF（低用量群：10μg/kg/日、高容量群：50μg/kg/日）または生理食塩水を全身投与し最終投与時に大腿骨滑車の中央に 5.2mm 径の円柱状の骨軟骨損傷を作成した。術後 4、12 週後に修復組織の評価を行った。

【結果・考察】G-CSF 添加培地では間葉系幹細胞は全観察期間において有意に細胞数が多く、G-CSF による増殖促進効果が示唆された。また、軟骨損傷部であるが、術後 4 週での肉眼的所見はコントロール群では量・質ともに不十分であったのに対し、G-CSF 投与群では修復状態が良好で、組織学的にも G-CSF 投与群では少量ながら硝子様軟骨での修復を認めた。術後 12 週では全群で修復が進み、肉眼的にも組織学的にも明かな差異は認められなかった。G-CSF 全身投与により、骨髄中の間葉系幹細胞が増殖し、術後 4 週での軟骨修復を促進した可能性が示唆された。

【結論】骨髄刺激法に先行する G-CSF 全身投与により、間葉系幹細胞の増殖が生じ軟骨全層欠損における硝子様軟骨での修復が促進される可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨髄刺激法は、物理的刺激により骨髄中の間葉系幹細胞が損傷軟骨に働きかけ軟骨修復を促す術式である。臨床成績は良好であるが組織学的には修復軟骨は線維軟骨である。そこで、骨髄刺激作用を持つ granulocyte-colony stimulating factor （G-CSF）を術前に全身投与することにより硝子軟骨での修復が促進されることを期待した。本研究ではウサギ全層軟骨損傷モデルを用いた G-CSF 全身投与による骨髄刺激が修復軟骨を組織学的に改善するかを調査することを目的とした。12 週齢、オスのニュージーランドホワイトラビットの大腿骨より、骨髄を採取し間葉系幹細胞を単離し通常培地と G-CSF 添加培地にて培養し、増殖細胞数を計測した。また同ラビットに G-CSF または生理食塩水を全身投与し投与後に大腿骨滑車中央に 5.2mm 径の骨軟骨損傷を作成した。術後 4、12 週に修復組織を評価した。その結果、G-CSF 添加培地では有意に細胞数が多く、G-CSF による幹細胞増殖促進効果が示唆された。また、軟骨損傷部であるが、術後 4 週ではコントロール群と比し、G-CSF 投与群では修復状態が良好で、少量ながら硝子様軟骨での修復を認めた。術後 12 週では両群で修復が進み、明かな差異は認められなかった。骨髄刺激法に先行する G-CSF 全身投与により、間葉系幹細胞の増殖が生じ軟骨全層欠損における硝子様軟骨での修復が促進される可能性を報告した。

氏　　名	佐々木　康人
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Neuropathy might cause massive rotator cuff tears （神経麻痺が腱板広範囲断裂を引き起こす可能性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　佐粧　孝久　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腱板広範囲断裂は筋萎縮や脂肪変性が進み、治療が困難となる場合が多いが、その詳しい成因については未だはっきりしていない。我々は筋電図において、断裂サイズが増加すると、頸椎疾患等より近位での神経障害合併例が多い結果を認めた。この結果から頸椎疾患等近位での障害がある場合、腱板筋腱の脆弱性が起こり、断裂時にすでに広範囲腱板断裂と高度の脂肪変性が存在する断裂形態の可能性を考えた。本研究はラット腕神経叢麻痺モデルを作成し、肩甲上神経より近位での神経障害による棘上筋、棘下筋への影響を力学的、組織学的に検討することとした。

【方法】8 週齢 SD ラット 20 匹を用い、腕神経叢麻痺モデルを作成し、術後 12 週、16 週で力学的、組織学的検討を行った。力学的検討項目として、最大破断力、剛性を測定し、棘上・棘下筋の湿重量を測定した。力学的試験終了後に組織学的に断裂部の確認を行った。

【結果・考察】最大破断力は麻痺群で有意に低くなり、より小さな力で断裂しやすいと考えられた。剛性は麻痺群で有意に増加し、柔軟性のない組織に変化していると考えられた。湿重量は麻痺群で有意に減少し、棘上・棘下筋の萎縮が示唆された。組織学的評価においては、麻痺群で筋腱移行部付近での断裂を高率に認めた。本研究の結果から頸椎疾患等近位での神経障害において、腱板筋腱の脆弱性が起こることが示唆された。これに神経麻痺に伴う脂肪変性が加わることで、広範囲の脂肪変性、腱板筋腱の脆弱性が進行し、断裂した時点で既に高度の脂肪変性と広範囲断裂が合併している可能性があると考えられた。

【結論】腱板広範囲断裂では、先行する神経麻痺が原因の１つとなる可能性が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

広範囲腱板断裂はしばしば頸椎等の神経障害を合併していると報告される。先行する神経麻痺に伴う脂肪変性と腱変性、筋萎縮により、容易に広範囲腱板断裂が起こる可能性が考えられる。本研究では、ラット腕神経叢麻痺モデルを作成し、12 週、16 週の時点で神経障害による棘上筋、棘下筋への影響を力学的・組織学的に検討した。力学的検討において最大変位は麻痺群で有意に小さくなり、腱板筋腱が伸びにくい状態となっていると考えられた。最大破断力は麻痺群で有意に減少し、より小さな力で断裂しやすいと考えられた。ヤング率は麻痺群で有意に増加し固く、柔軟性のない組織へと変化していると考えられた。組織学的検討では、麻痺群において高い割合で筋腱移行部付近での断裂・変性を認めた。頸椎疾患等の近位での神経障害において、本研究で腱板の脆弱性が起こることが示唆された。これに神経麻痺に由来する脂肪変性が加わることで、広範囲の脂肪変性・腱板筋腱の脆弱性が進行し、健常組織では断裂しないような微細な外力でも容易に腱板断裂が起こり、柔軟性のなくなった組織は大きく引き込まれ、広範囲断裂になる可能性があると考えられた。本論文は、腱板広範囲断裂の原因の１つとして、先行する神経麻痺の可能性を示唆し、価値のある業績と認められた。

氏　　名	佐々木　玲奈
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Possible involvement of hepatitis B virus infection of hepatocytes in the attenuation of apoptosis in hepatic stellate cells （B型肝炎ウイルスがヒト肝星細胞に与える影響について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　宮崎　勝　　教　授　岩間　厚志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】B型肝炎ウイルス(HBV)感染は慢性肝炎、肝硬変、肝癌の原因として重要である。B型肝炎の患者ではしばしば炎症性サイトカインやHBs抗原やHBe抗原の上昇がみられ、その病態に関与しているものと考えられる。今回我々は、コラーゲン等の細胞外マトリクスを産生し､肝線維化に重要な役割を果たしている肝星細胞に対するHBVの影響を検討した。
【方法】1）ヒト肝星細胞株LX-2、およびヒト肝癌細胞株HepG2およびHepG2.2.15を用いた。2）HepG2およびHepG2.2.15のcondition mediumをそれぞれLX-2に添加し、cellular RNAおよびタンパクを抽出、回収した。3）Real-time PCR、Western blotting、免疫染色法にて解析した。4）AP-1の活性化はレポーターアッセイ等により検討した。
【結果・考察】1）LX-2ではHBxの遺伝子導入によりAP-1活性が抑制された。2）LX-2をHepG2.2.15およびHepG2のcondition mediumで培養するとAP-1活性は抑制された。3）Western blottingではp-c-JUNの発現低下を確認した。4）LX-2をHepG2.2.15およびHepG2のcondition mediumで培養し、APOPercentage apoptosis assayで検討した。HBVはLX-2細胞のMG132誘導性アポトーシスを抑制したが、HBV Genomic DNA、HBs抗原やHBe抗原の有無でApoptosisに顕著な差は見られなかった。
【結論】HBVによりヒト肝星細胞ではc-JUNのリン酸化およびAP-1活性が抑制された。HBVは肝星細胞でAP-1活性の抑制を介して肝線維化を誘導する可能性が示されたが、その作用機序に関しては今後の検討課題である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

B 型肝炎ウイルス(HBV)感染は慢性肝炎、肝硬変、肝癌の原因として重要である。B 型肝炎の患者ではしばしば炎症性サイトカインや HBs 抗原や HBe 抗原の上昇がみられ、その病態に関与しているものと考えられる。本研究は、コラーゲン等の細胞外マトリクスを産生し、肝線維化に重要な役割を果たしている肝星細胞に対する HBV の影響を明らかにすることを目的としたものである。ヒト肝星細胞株 LX-2、およびヒト肝癌細胞株 HepG2 および HBV ゲノムが組み込まれた HepG2.2.15 を用い、HepG2 および HepG2.2.15 の condition medium をそれぞれ LX-2 に添加し、Real-time PCR、Western blotting、免疫染色法、レポーターアッセイ等により検討している。その結果、HBV は LX-2 細胞の MG132 誘導性アポトーシスを抑制したが、HBV Genomic DNA、HBs 抗原や HBe 抗原の有無で Apoptosis に顕著な差は見られなかった。また、LX-2 細胞での MG132 誘導性アポトーシスの抑制は、AP-1 活性の抑制、p-c-JUN の発現低下によることを確認した。

本論文は、HBV は肝星細胞で AP-1 活性の抑制を介して肝線維化を誘導する可能性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	佐藤　晋
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Mask ventilation during induction of general anesthesia :Influences of obstructive sleep apnea （全身麻酔導入時のマスク換気改善に関する研究：睡眠時無呼吸の影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　巽　浩一郎 （副査）教　授　　岡本　美孝　　教　授　吉野　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】マスク換気は全身麻酔導入時の患者の酸素化において重要であるが、マスク換気を困難にする原因については明らかになっていない。本研究では、特に睡眠時呼吸障害(SDB)の合併がマスク換気の有効性を低下させるという仮説を立て、全身麻酔を受ける 80 名の成人患者でマスク換気時の 1 呼吸ごとの変化からマスク換気困難の機序を探ることを目的とした。

【方法】SDB の重症度を術前にポータブル睡眠モニターによって評価した上で、麻酔導入時に呼吸変化をモニターしながら、ロクロニウム投与 20 秒後から片手でのマスク換気を 1 分間行い、片手マスク換気の有効性を最初の 15 呼吸で評価した。

【結果・考察】マスク換気の有効性は 1 分間で徐々に改善し、70%以上の改善を認めた。マスク換気の有効性は無呼吸的呼吸指数(AHI)5 以上の SDB 患者と SDB のない患者で差は認めなかったが、AHI が高値の 20 名の患者は AHI が低値の 20 名の患者よりマスク換気が困難であった。肥満と呼気流量制限の発生も片手マスク換気の非効率化の独立因子であった。また、片手マスク換気時に両手を使用することはマスク換気の効率を改善させた。

【結論】SDB の患者ではマスク換気困難の可能性が高く、肥満と EFL の存在は片手 MV の効率を悪化させるが、呼吸開始時換気困難でも両手でマスク換気を施行すればほとんどの場合換気量は徐々に改善する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

マスク換気は全身麻酔導入時の患者の酸素化において重要であるが、マスク換気を困難にする要因については明らかになっていない。本研究では、特に睡眠呼吸障害（SDB）の合併がマスク換気の有効性を低下させるという仮説を立て、全身麻酔を受ける 80 名の成人患者を対象として、マスク換気時の 1 呼吸ごとの変化からマスク換気困難の機序を探ることを目的とした。SDB の重症度を術前にポータブル睡眠モニターによって評価した上で、麻酔導入時に呼吸変化をモニターしながら、ロクロニウム投与 20 秒後から片手でのマスク換気を 1 分間行い、片手マスク換気の有効性を最初の 15 呼吸で評価した。その結果、マスク換気の有効性は 1 分間で徐々に改善し、70%以上の改善を認めた。マスク換気の有効性は無呼吸低呼吸指数（AHI）5 以上の SDB 患者と SDB のない患者で差は認めなかったが、AHI が高値の 20 名の患者は、AHI が低値の 20 名の患者よりマスク換気が困難であった。肥満と呼気流量制限の発生も、片手マスク換気の非効率化の独立因子であった。また、片手マスク換気時に両手を使用することはマスク換気の効率を改善させた。本論文はマスク換気を困難にする因子を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	佐藤　淳
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Evaluation of the vascular endothelial growth factor in the degenerative intervertebral discs of rats with injured intervertebral discs of the caudal vertebrae （ラット尾椎椎間板傷害モデルを用いた変性椎間板における VEGF 発現の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　佐粧　孝久 （副査）教　授　　鈴木　昌彦　　教　授　佐藤　兼重

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】椎間板性腰痛の一因として、変性椎間板内で上昇する炎症性サイトカインと椎間板内への自由神経終末の異常伸長が考えられている。血管内皮細胞増殖因子（VEGF）は炎症と神経伸長の両面を促す働きがあり、椎間板性腰痛に対するより効果的なターゲットになりうると考え、基礎実験、臨床試験を実施した。

【対象と方法】1.ラット尾椎椎間板傷害モデルにおける VEGF の発現：尾椎椎間板傷害モデルを Co5/6 に 26G 針 10 回穿刺にて作成し（n=16)、無処置群（n=8）と比較した。ELISA 法にて椎間板内 VEGF を定量評価し、DAB 染色にて VEGF 発現部位を調べた。2. ラット椎間板傷害モデルに対する、抗 VEGF 抗体の効果：腰椎椎間板傷害モデルを椎間板を 26G 針 10 回穿刺にて作成。更に、抗 VEGF 抗体(ペガプタニブ)を椎間板投与したペガプタニブ群(n=24)と生食を投与した生食群(n=24)に分けた。開腹手術のみの sham 群(n=24)を作成した。椎間板に逆行性神経トレーサーを留置し、L2DRG において FG 陽性細胞中の CGRP 陽性細胞の割合を比較した。3.椎間板性腰痛患者に対する抗 VEGF 抗体椎間板内投与の効果に関する試験：椎間板性腰痛と診断された 20 症例を対象とし 10 例に、0.5%ブピバカイン 2ml 単独投与を、10 例にペガプタニブ 0.3mg と 0.5%ブピバカイン 2ml を投与し 6 週までの腰痛 VAS 値を検討項目とした。

【結果】1. VEGF の定量評価では、傷害後 1 日目に椎間板内の VEGF は最高値を示し、傷害から 4 週まで上昇を認めた(P<0.05)。DAB 染色にて VEGF は椎間板の髄核、線維輪ともに発現を認めた。2. L2DRG において生食群では sham 群に比較し 1 から 14 日目で有意に CGRP 陽性細胞率が増加したが(P<0.05)、ペガプタニブ投与により抑制された(P<0.05)。 3.ペガプタニブ投与群ではブピバカイン単独投与群と比べ投与後 2,3,4 週において有意に腰痛 VAS 値は低下した(P<0.05)。

【考察】ラットでは VEGF は傷害椎間板で発現上昇を認め、支配神経細胞で疼痛ペプチドの上昇をもたらしたが、ペガプタニブ投与により抑制された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

椎間板性腰痛の病因として、変性椎間板内で上昇する炎症性サイトカインと椎間板内への自由神経終末の異常伸長が考えられている。血管内皮細胞増殖因子（VEGF）は炎症と神経伸長の両面を促す働きがあり、椎間板性腰痛に対する効果的なターゲットと考えられた。本研究ではラット尾椎椎間板傷害モデルにおける VEGF の発現を無処置群と比較し検討した。その結果、VEGF の定量評価（ELISA 法）では、傷害後 1 日目に椎間板内の VEGF は最高値を示し、4 週まで上昇を認めた。また、DAB 染色では VEGF は椎間板の髄核、線維輪ともに発現を認めた。次にラット腰椎椎間板傷害モデルを作成し、抗 VEGF 抗体(ペガプタニブ)を椎間板投与した群と生食を投与した群、開腹手術のみの群を作成した。傷害椎間板における支配感覚神経の CGRP 陽性細胞の割合を比較した。その結果、生食群では sham 群に比較し 1 から 14 日目で有意に CGRP 陽性細胞率が増加したが、ペガプタニブ投与により抑制された。これらの基礎研究もとに臨床試験を行った。椎間板性腰痛と診断された症例を対象とし 10 例に、ブピバカイン単独投与を、10 例にペガプタニブとブピバカインを投与した。ペガプタニブ投与群ではブピバカイン単独投与群と比べ投与後 2,3,4 週において有意に腰痛 VAS 値は低下した。本論文は椎間板性腰痛における VEGF の関与を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	島津 健吾
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Metformin produces synergistic cytotoxic effects in combination with p53-enhancing nutlin-3a on malignant mesothelioma through multiple mechanisms （悪性中皮腫においてMetforminはp53を増強するNutlin-3aとの併用で、複数の機序で相乗的な細胞障害作用を示す）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　吉野　一郎 （副査）教　授　　中谷　行雄　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】糖尿病治療薬である Metformin は多様な癌腫で抗腫瘍効果が報告され、その主な作用機序は AMPK/mTOR 経路を介すると考えられている。今回我々は、予後不良疾患として知られる悪性中皮腫に対する Metformin の抗腫瘍効果を確かめるとともに、その作用機序について p53 経路との関連を中心に検討を行う事を目的とした。

【方法】 悪性中皮腫細胞に対し MTT assay と Cell count で Metformin の抗腫瘍効果を確認し、FACS で細胞周期を観察し、Western blotting でタンパク解析を行った。また p53 安定化に関与する nutlin-3a と Metformin を併用することで、悪性中皮腫に対する両薬剤の相互作用を検討した。

【結果・考察】 MTT assay と Cell count では Metformin は濃度・時間依存的な抗腫瘍効果を示す事が確かめられた。FACS では細胞種によって apoptosis, arrest と異なる反応が認められた。Metformin と nutlin-3a の併用実験では、用いた細胞すべてで相乗効果を示した。しかし Western blotting でのタンパク解析の結果は Metformin の AMPK/mTOR 非依存的な系の存在も示唆された。また p53 との関連についても Metformin は p53 依存的な apoptosis を増強し nutlin-3a と相乗効果を示す細胞と、p53 経路の抑制に働く細胞が認められた。

【結論】悪性中皮腫に対し Metformin は新たな治療法として期待し得ることを初めて報告した。また Metformin の作用機序は細胞種により異なるものの、p53 の挙動によらず相乗効果を示す事から、p53 を介して作用する薬剤との併用も有効であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病治療薬である Metformin は多様な癌腫で抗腫瘍効果が報告され、その主な作用機序は AMPK/mTOR 経路を介すると考えられている。申請者は、予後不良疾患として知られる悪性中皮腫の細胞株に対する Metformin の抗腫瘍効果を研究した。mTOR 経路は p53 の機能に種々の影響を与える可能性があるため、野生型および変異型 p53 を有する複数のヒト悪性中皮腫細胞について検討を加えている。まず、Metformin の増殖抑制効果について、MTT assay と Cell count にて確認し、さらに FACS にて細胞周期上 sub-G 細胞が増えることを観察した。Western blotting では AMPK/mTOR 依存的あるいは非依存的な細胞増殖抑制経路の存在を示した。また p53 安定化に関与する nutlin-3a と Metformin を併用することで、悪性中皮腫に対する相乗的な細胞障害作用が確認されたが、その分子機序の解析においては細胞株ごとの多様性を示した。In vitro の詳細な検討により、悪性中皮腫に対し Metformin は新たな治療法として期待し得ることを初めて示した。また Metformin の作用機序は細胞種により機序は異なるものの、p53 の挙動によらず相乗的な細胞障害性を示す事から、p53 を介して作用する薬剤との併用も有効であると考察している。

以上の研究は、悪性胸膜中皮腫の新規治療法の示唆を与える成果をあげており、本学の博士号に値すると判断された。

氏　　名	清水　亮
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Possible role of intragenic DNA hypermethylation in gene silencing of the tumor suppressor gene *NR4A3* in acute myeloid leukemia （急性骨髄性白血病におけるがん抑制遺伝子 *NR4A3* 発現抑制に対する遺伝子内 DNA 高メチル化の関与）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　金田　篤志 （副査）教　授　　滝口　裕一　　教　授　岩間　厚志

論　文　内　容　の　要　旨

【背景・目的】急性骨髄性白血病 (AML) においてがん抑制遺伝子 *NR4A3* の発現は核型異常と関係なく低下している。*Nr4a1/Nr4a3* 欠損マウスは AML を発症し、さらにこのマウスの AML 細胞において *Nr4a3* を過剰発現すると AML 発症を抑制できることが報告されている。したがって、AML における *NR4A3* の転写再活性化は、広範な抗腫瘍スペクトラムを伴った新規治療薬へつながる可能性がある。しかしながら、その発現低下の機序はいまだ明らかにされていない。そこで腫瘍化への関与がよく知られている機序である DNA メチル化異常が *NR4A3* の発現低下に関与していると仮説をたて、以下の実験を行った。

【方法】AML 細胞株および患者検体における *NR4A3* の DNA メチル化をバイサルファイトシーケンス法を用いて評価した。さらに DNA メチル化阻害薬である decitabine (DAC) を用いて *NR4A3* の発現量変化と DNA 脱メチル化の相関を評価した。

【結果・考察】AML 細胞株および患者検体において *NR4A3* の高メチル化領域はプロモーター領域には認めず、exon3 およびその近傍領域に認められた。さらに DAC 処理により *NR4A3* の脱抑制と exon3 の高メチル化領域の脱メチル化が認められた。またデータベースを用いた *in silico* 解析から *NR4A3* の exon3 領域においてヒト非腫瘍細胞 (上皮細胞、単球、B リンパ球) では H3K4 me1 と H2A.Z レベルのピークが認められたのに対し、AML 細胞株である K562 ではピークが認められなかった。したがって exon3 が enhancer や alternative promotor といった *NR4A3* の転写制御に関わる機能的配列を有していることが示唆された。

【結論】AML における *NR4A3* の発現低下の機序として遺伝子内 DNA 高メチル化の関与が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

急性骨髄性白血病 (AML) においてがん抑制遺伝子 *NR4A3* の発現は低下し、また *Nr4a1/Nr4a3* 欠損マウスは AML を発症することが知られる。しかしながらその発現低下の機序はいまだ不明である。そこで本研究では DNA メチル化異常の、*NR4A3* 発現低下への関与を検討した。まず AML 細胞株における *NR4A3* の DNA メチル化をバイサルファイトシーケンス法により解析した。*NR4A3* の高メチル化領域はプロモーター領域には認めず、exon3 およびその近傍の領域に認められた。さらにメチル化阻害薬である decitabine (DAC) 投与により exon3 高メチル化領域の脱メチル化とともに *NR4A3* の脱抑制が認められた。また AML 患者細胞においても細胞株と同様の exon3 およびその近傍領域に高メチル化が認められ、DAC 投与によりこの領域の脱メチル化と *NR4A3* の脱抑制が認められた。以上より AML における *NR4A3* 発現低下の機序として遺伝子内 DNA 高メチル化の関与が示唆された。またデータベースを用いた *in silico* 解析から *NR4A3* の exon3 領域においてヒト非腫瘍細胞 (上皮細胞、単球、B リンパ球) では $H_3K_4\,me_1$ と $H_2A.Z$ レベルのピークが認められたのに対し、AML 細胞株である K562 ではピークが認められなかった。したがって exon3 が enhancer や alternative promotor といった *NR4A3* の転写制御に関わる機能的配列を有している可能性が考えられた。以上本論文は、AML において *NR4A3* 発現低下の機序を検討した重要な研究であり、博士論文にふさわしい業績として認められた。

氏　　名	Afzal Sheikh
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	NLRR2 is transcriptionally regulated through JNK/c-Jun pathway and enhances cell survival in neuroblastoma （NLRR2 は JNK/c-Jun 経路により転写制御され、神経芽腫の細胞生存を高める）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　下条直樹　　教　授　滝口裕一

論　文　内　容　の　要　旨

Purpose: The novel human gene family encoding Neuronal Leucine Rich Repeat (NLRR) proteins were identified as prognostic markers from our previous screening of primary neuroblastoma (NB) cDNA libraries. Of the NLRR gene family members, NLRR1 and NLRR3 are associated with the regulation of cellular proliferation and differentiation, respectively. However, the functional regulation and clinical significance of NLRR2 in NB remain unclear.

Methods: We evaluated the NLRR2 and c-Jun expression in SK-N-BE, TGW and SMS-SAN cells by RT-PCR, quantitative real time PCR and western-blot. Retinoic acid (RA) was used to induce neuronal differentiation in NB cells. *NLRR2* promoter activity and c-Jun recruitment were analyzed by dual luciferase and ChIP assays, respectively. SK-N-BE cells were used for tumor xenograft study and the siRNA system was used to knock down the expression of *NLRR2* and *c-Jun*.

Results: Quantitative real time PCR analysis of *NLRR2* expression in 78 NB cDNA samples revealed that a high level of *NLRR2* expression was significantly associated with a poor prognosis of NB. Moreover, *in vitro* experiments using *NLRR2* overexpressing cells indicated that *NLRR2* was associated with significantly increased NB cells proliferation which was reversed by *NLRR2* siRNA knock down. These findings were confirmed *in vivo* as siRNA transfection of tumor cells reduced tumor growth in mice. Interestingly, *NLRR2* knock down cells were more susceptible to RA-mediated differentiation with a reduced cell proliferation. Analysis of signaling pathways in RA-treated NB cells demonstrated that the JNK/c-Jun pathway transcriptionally induced *NLRR2* expression to enhance survival and inhibited differentiation of NB cells.

Conclusion: Accumulated evidences suggest that NLRR2 acts as a negative feedback regulator for RA-mediated differentiation of NB cells and could be a new potential target to treat aggressive NB.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Neuronal Leucine Rich Repeat (NLRR)ファミリーは、神経芽細胞腫に関連する因子として同定されている。NLRR1 と NLRR3 は、それぞれ増殖と分化の制御に関連することが明らかとなっているが、NLRR2 の機能は不明である。本研究は、NLRR2 の機能と臨床的意義を明らかにすることを目的として行われた。78 例の神経芽細胞腫症例の cDNA を解析したところ、NLRR2 の高発現は神経芽細胞腫の予後不良因子であった。更に、神経芽腫細胞株の SK-N-BE, TGW, SMS-SAN を用いて、NLRR2 の機能を解析している。その結果、NLRR2 が細胞増殖を促進し、造腫瘍能にも関与していることを示している。また、NLRR2 のノックダウンにより、RA による細胞分化が促進されること、および、RA による細胞分化誘導は、JNK/c-Jun を介して NLRR2 発現を促進し、その結果として細胞生存が促進され、細胞分化が抑制されていることを示した。

本研究は、NLRR2 が RA による神経芽細胞腫分化の負のフィードバックに関わる因子であることを示唆する結果を示し、NLRR2 が神経芽細胞腫の新たな治療のターゲットとなる可能性を示したことから価値ある業績と認められた。

氏　　名	水藤　広
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２６９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Photodynamic therapy using liposomal gold nanorods for squamous cell carcinoma （金ナノロッドリポソームを用いた扁平上皮癌に対する光線力学的温熱療法）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　池原　譲 （副査）教　授　岡本　美孝　　教　授　瀧口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】一般的な電磁波温熱治療は、腫瘍非特異的加温であり、必ずしも良好な抗腫瘍効果が得られているわけではない。我々はこれまで腫瘍選択的な Photodynamic Therapy（PDT）を行うため、加温増強効果があり、なおかつ腫瘍特異的に集積する温熱増強剤としてのナノ粒子の開発を試みてきた。その一つとして今回、新規に開発した金ナノロッドと近赤外光を組み合わせた温熱療法の抗腫瘍効果について検討することを目的とした。

【方法】近赤外光は生体の組織透過性が高い。長径 40nm に調整された金ナノロッドは、800nm 付近の波長を有する近赤外光の照射により発熱する。また、数百 nm 程度のナノ粒子は Enhanced Permeation and Retention Effect（EPR 効果）によってより選択的に腫瘍に集積するため金ナノロッドを Liposome 化し腫瘍に集積させた後に近赤外光を照射し、PDT を行った。そのように PDT を施行したマウスの腫瘍内温度変化、腫瘍増殖抑制効果、免疫賦活効果を検討した。

【結果・考察】マウス扁平上皮癌細胞株 SCCVII 1×10^5 個を皮下移植した担癌マウス（C3H/He）を用い、金ナノロッドを付着させた Liposome を静脈投与し、24 時間後から 24 時間ごとに 3 日間近赤外光照射による温熱療法を行った。近赤外光の照射により、腫瘍部分の温度は金ナノロッド化 Liposome 群で高くなり、腫瘍体積測定では金ナノロッド化 Liposome 投与群で有意に腫瘍増殖抑制がみられた。金ナノロッド化 Liposome を投与したマウスで、PDT 施行組織の TUNEL 染色では TUNEL 陽性細胞が多数みられ、腫瘍近傍リンパ節のフローサイトメトリーでは CD3 陽性 T 細胞・CD8 陽性 T 細胞の増加がみられた。

【結論】金ナノロッドは、近赤外光照射による温熱療法を強力に増強させることが可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

温熱療法の抗腫瘍効果は広く知られているが、温熱を腫瘍に収束させることが困難なため、安定した抗腫瘍効果を得るのが難しい状況である。このことをふまえた研究のコンセプトは、Photodynamic therapy(PDT)のスキームを温熱療法の骨格へと組み込み、良好な治療効果を実現するというものである。

この目標のため、本研究では 800nm 付近の近赤外波長照明と金ナノロッドの導入が検討されている。インビトロの評価では、電子顕微鏡観察により金ナノロッドが安定的にリポソームと結合していることが確認され、近赤外波長照明による発熱も明らかであった。インビボの評価系では、マウス扁平上皮癌細胞株 SCCVII を C3H/HE マウスの皮下に移植して作成した担癌モデルを用い、リポソーム化した金ナノロッドが腫瘍へ集積すること、PDT により腫瘍内の温度が上昇することが明らかにされ、そしてその結果として、腫瘍の成長が抑制されることが明示されていた。さらに、温熱による免疫賦活が介在したと思われる Abscopal effect も観察されていたことから、本研究において開発された治療方法は、将来の実用化を確信できる有望なものであるとの結論に大いに賛同できるものであった。

本論文に示された結果と考察は、研究のコンセプトを論理的に正しく証明しているだけでなく、新しい治療法の実現に向けた道筋を提案するものでもあった。これらのことより当論文は、優れた業績であると結論する。

氏　　名	菅田 陽太
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Levels of formaldehyde and acetaldehyde vapor released from embalmed cadavers in each dissection stage （解剖進度毎に解剖体から放散するホルムアルデヒドとアセトアルデヒドの解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　岩瀬　博太郎 （副査）教　授　羽田　明　　教　授　高橋　和久

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】ホルムアルデヒド（Formaldehyde、以下 FA）、アセトアルデヒド（Acetaldehyde、以下 AA）は、シックハウス症候群・アレルギー疾患等との関連性が指摘されている物質である。最近の研究は、肉眼解剖実習（以下、実習）に用いる解剖体の防腐固定処置に用いられるホルマリン・エタノールに由来する FA・AA が、実習中の学生や教員に及ぼす影響について指摘している。一方で、解剖進度の違いによる FA・AA 放散量の差異に着目した報告は少ない。本研究では、解剖進度毎の FA・AA の放散量を解析し、その原因を明らかにすることを目的とした。

【方法】医学研究の同意を得た体型の異なる解剖体（FA：6 体、AA：4 体）の各解剖進度（解剖前･切皮後･皮下脂肪除去後･胸腹腔開放後）において、胸腹部上に放散する FA・AA を縦断的にアクティブサンプリング法により採取し、高速液体クロマトグラフィーにより分析した。

【結果・考察】解剖前（切皮前）と比較して、切皮後以降の解剖進度では FA・AA 共に濃度が上昇した（FA：切皮前 0.10 ppm、切皮後 0.63 ppm、 AA：切皮前 0.01 ppm、切皮後 0.05 ppm）。また、脂肪除去以降の全ての解剖段階において、女性の解剖体では男性と比べて放散する FA 濃度が有意に高かった。性差の要因の一つとして皮下脂肪に着目し、胸腹部の皮下脂肪から放散する FA 濃度を比較した結果、男性に比べ女性の皮下脂肪から放散する FA 濃度が有意に高かった（男性：0.14 ppm、女性：0.68 ppm）。

【結論】本研究において、厚労省による健康影響が懸念される指針濃度（FA：0.08 ppm, AA：0.03 ppm）を超える進度が解剖初期の段階でみられた。また剖出時に解剖体から放散する FA 濃度には性差があり、男性に比べ女性の解剖体から放散する FA 濃度が高くなることが示された。本結果は、実習における FA・AA に対するリスク評価の確立と実習環境の改善による予防医学の実践を導く一助となろう。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ホルムアルデヒド（Formaldehyde、以下 FA）、アセトアルデヒド（Acetaldehyde、以下 AA）は、シックハウス症候群・アレルギー疾患等との関連性が指摘されている物質である。本研究は、解剖進度毎の FA・AA の放散量を解析し、その原因を明らかにすることを目的として実施された。体型の異なる解剖体の各解剖進度（解剖前･切皮後･皮下脂肪除去後･胸腹腔開放後）において、胸腹部上に放散する FA・AA を縦断的にアクティブサンプリング法により採取し、高速液体クロマトグラフィーにより分析した。その結果、解剖前（切皮前）と比較して、切皮後以降の解剖進度では FA・AA 共に濃度が上昇した。また、脂肪除去以降の全ての解剖段階において､女性の解剖体では男性と比べて放散する FA 濃度が有意に高かった。性差の要因の一つとして皮下脂肪に着目し、胸腹部の皮下脂肪から放散する FA 濃度を比較した結果、男性に比べ女性の皮下脂肪から放散する FA 濃度が有意に高かった。本研究において、厚労省による健康影響が懸念される指針濃度を超える進度が解剖初期の段階でみられた。また剖出時に解剖体から放散する FA 濃度には性差があり、男性に比べ女性の解剖体から放散する FA 濃度が高くなることが示された。本結果は、実習における FA・AA に対するリスク評価の確立と実習環境の改善による予防医学の実践を導く一助となると考えられ、価置ある業績と認められた。

氏　　名	鈴木　崇之
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Pin1 accelerates tumor progression by enhancing epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic ductal adenocarcinoma （Pin1 は EMT 亢進を介して浸潤性膵管癌の腫瘍進展を促進する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横須賀　收 （副査）教　授　　市川　智彦　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】浸潤性膵管癌は未だ予後不良な疾患であり、新たな予後予測因子の発見や有用な分子標的治療の開発が急務である。PPIase である Pin1 は転写因子の活性化を介し、様々な癌種で腫瘍進展を促進すると報告されている。我々は膵癌における Pin1 発現と臨床病理学的因子や予後との関係を評価し、治療標的因子としての可能性を検討することを目的とした。

【方法】2005 年 4 月から 2011 年 3 月までの間に当院にて初回膵切除を行った浸潤性膵管癌 120 例を対象とし、抗 Pin1 抗体で免疫染色を施行し、発現の高低で 2 群に分類し臨床病理学的因子や予後を比較検討した。また同症例に対して抗 E-cadherin 抗体、抗 Vimentin 抗体で免疫染色を行い Pin1 発現との関係を評価した。さらには TGFβ で刺激し、EMT を誘導した膵癌細胞株に対し Pin1 knock down を行い、EMT マーカーや浸潤能に与える影響を評価した。

【結果・考察】浸潤性膵管癌の約半数で Pin1 発現は増強していた。Pin1 発現は腫瘍径増大、脈管侵襲陽性、高度膵周囲浸潤、CA19-9 高値との関連が示唆され、Pin1 高発現は独立した予後不良因子であった。膵癌における Vimentin と Pin1 の発現は有意に正の相関を示し、E-cadherin と Pin1 の発現は有意に逆相関を示したことより、Pin1 は EMT 亢進状態の維持に関与する事が示唆された。膵癌細胞株に対し、TGFβ で刺激後に Pin1 knock down を行った細胞株では E-cadherin の発現は増加に転じ、EMT 誘導転写因子である Snai や Zeb-2 の発現が低下、Invasion assay では浸潤能の低下も認めた。

【結論】Pin1 発現は EMT 亢進状態を維持する事により浸潤性膵管癌の腫瘍浸潤能を増強させ、腫瘍進展を促進することが示唆された。この結果、Pin1 高発現は浸潤性膵管癌に対する根治手術後における有意な予後不良因子であった。Pin1 は浸潤性膵管癌において有用な治療標的因子になり得ると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は膵癌における腫瘍進展機序と Pin1 の関係についての報告である。臨床検体と膵癌細胞株を用いて免疫染色やウエスタンブロット、BrdU incorporation assay, Cell cycle analysis, Invasion assay などの手法を用いて研究を行った。

まず膵癌初回切除例の臨床検体にて免疫染色を行い、Pin1 高発現は有意な予後不良因子であることを示した。また Pin1 発現は Cell proliferation index, Microvessel density, CyclinD1 発現, Vimentin 発現との有意な正の相関、腫瘍内アポトーシスと E-cadherin 発現とは有意な負の相関を示し、Pin1 発現と腫瘍増殖亢進や腫瘍血管新生亢進、EMT 誘導との関係を明らかにした。

また、膵癌細胞株を用いた実験にて、Pin1 knockdown や Pin1 inhibitor である Juglone 刺激が腫瘍増殖抑制に働くこと、Pin1 が EMT の誘導および維持に関与していることを示した。

本論文は Pin1 が有望な予後予測因子および治療標的であることを示唆し, 新たな膵癌治療の展望に意義のある論文と認めた。

氏　　名	鈴木　寿和
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	*Tropomodulin1* as a potential contributor to metastasis in human oral cancer. （ヒト口腔癌の転移における潜在的寄与要因としての *Tropomodulin1* について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Tropomodulin1（TMOD1）はアクチンフィラメントの先端に結合することにより，アクチンフィラメントの長さと脱重合を調節する遺伝子である．今回，我々は網羅的遺伝子解析によりヒト口腔扁平上皮癌（OSCC）発現亢進遺伝子として同定した TMOD1 について，OSCC における TMOD1 の役割を解明することを目的とした．

【方法】ヒト正常口腔粘膜上皮細胞（HNOKs），9 つの OSCC 由来細胞株（HSC-2, HSC-3, HSC-4, Sa3, SAS, Ca9-22, KOSC-2, HO-1-N-1, HO-1-u-1）および臨床検体 200 例を使用した．OSCC 由来細胞株において TMOD1 発現状態を定量的 RT-PCR 法，Western blot 法により解析した．また，臨床検体において免疫組織化学染色を行い ROC 曲線 にてカットオフ値を算出し，TMOD1 発現状況と臨床指標との相関を統計学的に解析した．さらに，カットオフ値の有用性を確認するため臨床検体 40 例において前向き試験を行った．

【結果・考察】HNOKs と比較し，9 種の OSCC 由来細胞株全てにおいて，TMOD1 の発現が mRNA レベル，タンパクレベルともに有意な亢進を認めた（$p<0.05$）．同様に臨床検体においても発現亢進を認め，腫瘍の局所リンパ節転移について有意な相関関係を認めた（$p<0.05$）．前向き試験の結果においても，局所リンパ節転移ありの患者において 75％は TMOD1 陽性であり TMOD1 発現と局所リンパ節転移において有意な相関関係を認めた（$p<0.05$）．

【結論】本研究において，口腔癌では TMOD1 の過剰発現が局所リンパ節転移に関与していることが強く示唆された．したがって，TMOD1 は OSCC における局所リンパ節転移の早期発見のための潜在的なバイオマーカーとなりうることが示唆された．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Tropomodulin1（TMOD1）はアクチンフィラメントの先端に結合することにより、アクチンフィラメントの長さと脱重合を調節する遺伝子であるが、口腔癌におけるその役割は明らかになっていない。本研究は網羅的遺伝子解析によりヒト口腔扁平上皮癌（OSCC）発現亢進遺伝子として同定した TMOD1 について、OSCC における TMOD1 の役割を解明することを目的として行ったものである。その結果、9 種の OSCC 由来細胞株において TMOD1 の発現が mRNA レベル、タンパクレベルともに発現亢進していることを示した。同様に臨床検体 200 例に対して免疫組織化学染色を行い、臨床検体においても発現亢進を認め、腫瘍の局所リンパ節転移について有意な相関関係であることを示した。前向き試験の結果においても、局所リンパ節転移ありの患者において 75%は TMOD1 過剰発現しており、TMOD1 発現と局所リンパ節転移において有意な相関関係であることを示した。本論文は、OSCC において TMOD1 が局所リンパ節転移に関与していることを示し、早期発見のための潜在的なバイオマーカーとなりうることを示したことより、価値ある研究と認めた。

氏　　名	須田　理香
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis （慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における予後因子、病態生理学的因子：診断時の拡散能の有用性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小林 欣夫 （副査）教　授　　松宮 護郎　　教　授　吉野 一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、CTPEH）の予後は治療の進歩により改善しているが、依然として予後の悪い症例が存在する。微小血管障害は CTEPH の増悪因子として知られており、DLCO の低下は微小血管障害を反映すると示唆する報告もある。そこで、DLCO/VA が CTEPH 患者における予後因子、病態生理学的因子となりうるか検討することを目的とした。

【方法】

1986 年から 2011 年に当院で CTEPH と診断された連続 214 例の後ろ向きコホート研究を行った。拡散能測定をしていない症例、重度の閉塞性障害例、重度の拘束性障害例の計 24 例を除外し、内科症例の DLCO、DLCO/VA 正常群と低下群で予後を比較し、予後因子の検討を行った。また、外科症例の長期成績と DLCO/VA の関係も評価した。

【結果・考察】

内科症例 91 例中 2 例がバルーン肺動脈形成術を併用し、99 例で肺動脈内膜摘除術を施行した。内科症例の DLCO/VA 低下群の 5 年生存率は正常群と比較して有意に悪く(61.4% vs. 90.4%, P = 0.017)、外科症例では DLCO/VA 低下は長期予後不良因子であった。術前の DLCO/VA 低下は術後 PVR 改善率と相関があるものの、中枢血栓の程度とは相関しなかった。これらの結果は拡散障害が微小血管障害を反映するという仮説を支持するものであった。

【結論】

DLCO/VA 低下は、CTEPH 内科症例、外科症例どちらにおいても転機不良と関連した。DLCO/VA は、非専門施設においても高リスク患者を同定するうえで有用で、早期に適切な治療介入を行うことに結び付くと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は 190 症例の慢性血栓塞栓性肺高血圧症(以下 CTEPH)患者における拡散障害と長期予後、その他の臨床指標との関係を詳細に検討したものである。

内科症例では診断時の DLCO/VA 低下群は正常群と比較して有意に予後が悪く、DLCO/VA 低下が独立した予後不良因子であった。また外科症例（肺動脈内膜摘除術施行症例）では、DLCO/VA 低下が原病死と肺動脈性肺高血圧症治療を必要とすることで定義された予後不良群の予測因子であった。本論文は治療の選択にかかわらず、診断時の DLCO/VA 低下が CTEPH の転機不良と関連することを初めて示唆した報告である。

更に、本研究では手術例の診断時 DLCO/VA 低下群で術後の肺血管抵抗改善率が悪いこと、画像での血管閉塞の程度と DLCO/VA の相関がないことから、DLCO/VA が予後不良因子とされる微小血管障害を反映している可能性についても考察を深めている。

非専門施設でも検査可能な DLCO/VA の CTEPH の臨床指標としての有用性を示し、更に病態との関連に言及した意義ある研究と考える。

氏　　名	砂原　聡
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Influence of autophagy on acute kidney injury in murine sepsis model （マウス敗血症モデルにおける Autophagy の急性腎傷害への影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　幡野 雅彦 （副査）教　授　　宮崎　勝　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【背景および目的】Autophagy は，自食を意味する細胞内の蛋白分解機構であり，生命維持に必須のシステムである．敗血症の病態下では，様々な臓器において autophagy が保護的に働いているとされるが, 敗血症性腎傷害と autophagy との関係を示した報告は未だ少ない. そこで，敗血症モデルマウスにおいて腎における autophagy 動態の解析を行い，敗血症の病態における autophagy の腎での役割について検討した.

【方法】敗血症モデルとして，C57BL/6J マウスを用いて盲腸結紮穿孔による腹膜炎（cecal ligation and puncture; CLP）群を作成した．コントロールには単開腹（sham）群を用いた．それぞれの手術施行から 6-8 時間と 24 時間後に犠死せしめ，摘出した腎につき， autophagic structures の定量， autophagy 関連蛋白の測定を行った．また，rapamaycin を腹腔内投与することにより autophagy を促進させたときの腎機能について血中 cystatin C，BUN，creatinine を指標に評価した.

【結果】電子顕微鏡を用いた autophagic structures の定量の結果，敗血症の病態では，腎の autophagic structures が時間経過とともに増加していた．一方，autophagy を阻害する蛋白である Rubicon，autophagy の停滞の結果である p62 が，時間経過とともに増加していた．また，rapamycin の投与により，腎機能の回復を認めた.

【考察・まとめ】敗血症の病態では，腎において時間経過とともに autophagic structures は増加していたものの，autophagy flux は抑制されていた．また，autophagy を促進させたマウスは腎機能の回復が認められたことから，autophagy は腎においても臓器保護的役割を持つと考えられた．しかしその機序については未だ明らかにはなっておらず，敗血症治療のためには autophagy を促進させるべきタイミングやその方法につき，今後さらなる検討が必要である.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では，敗血症の病態下で腎における autophagy の役割について，敗血症モデルマウスを用いて検討した．マウス盲腸結紮穿孔腹膜炎モデル(CLP)と単開腹モデル(sham)を作成し，6-8 時間後および 24 時間後の腎における autophagy 解析を行った．さらに rapamycin 投与により autophagy を促進したときの腎機能を評価した. 電子顕微鏡を用いた autophagic structures の定量の結果，CLP では，腎の autophagic structures が時間経過とともに増加していた．一方, autophagy flux の停滞の結果である p62 および autophagy を阻害する蛋白である Rubicon が, 時間経過とともに増加していた. また, rapamycin の投与により，血中 cystatin C 濃度の低下を認めた．敗血症の病態では，時間経過とともに腎における autophagic structures は増加していたものの，autophagy flux は抑制されていた．また，autophagy 促進により腎機能の改善を認め，autophagy は腎において臓器保護的役割を有すると考えられた．本論文は，敗血症の病態における腎の autophagy の動態と臓器保護的役割を明らかにした価値ある業績と認められた.

氏　　名	薛 陸景
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Altered brain activation to umami taste in patients with bulimia nervosa （神経性大食症患者における「うま味」味覚への脳応答の変容）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　伊豫 雅臣 （副査）教　授　　横手 幸太郎　　教　授　渡邉 博幸

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】臨床場面では神経性大食症（bulimia nervosa: BN）患者の、甘味や脂質など嗜癖的な味覚を持つ食品の制御困難な摂取を観察することが多く、複数の調査研究や観察研究が BN 患者の食行動における食品群や栄養素の偏りを明らかにしている。背景にある神経基盤の解明を目的として、これまでに甘味および脂質を用いた機能画像研究が行われており、これらの味覚刺激に対する患者の脳活動の異常が示されているが、穏やかで満足感をもたらす味覚であるとされる「うま味」への脳応答を調べた研究は現在までに存在しない。本研究は BN 患者のうま味への脳応答を明らかにすることを目的とした。

【方法】BN 群 18 名と健常者群 18 名に対して、うま味刺激を行った際の機能的磁気共鳴画像の撮像を行い解析した。同時に評価スケールを用いてうま味への主観的評価を測定した。

【結果・考察】BN 群は健常者群と比較して、うま味刺激に対して、右島皮質中部～後部、背側の前帯状皮質、上前頭回および中前頭回の一部における活動亢進を示した。また、BN 群は健常者群と比較して、うま味を「不快」「おいしくない」と評価した一方で、知覚された「味の強さ」に両群間での有意差はなかった。島皮質は、ヒトの味覚処理に関わる神経回路のうち、一次味覚野として味覚の感知および統合を担う主要な脳部位であり、さらにその中部～後部は、内臓感覚など内受容性感覚との強い関連を持つことが知られている。また、背側の前帯状皮質の脳活動は、感知された味覚の不快さを反映するとされる。本研究の結果からは、BN 患者のうま味を知覚し正当に評価する機能の障害や、空腹感や満腹感などの内受容性知覚への過敏さが示されたと考えられた。

【結論】BN 患者の、選択する食品群や栄養素の偏りや摂食行動から満足感を得ることの不得手さの背景には、うま味を知覚し評価する機能の障害の存在が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、神経性大食症患者におけるうま味味覚への脳応答の変容を世界で初めて明らかにしたものである。患者群は健常者群と比較して、うま味刺激に対して、右島皮質中部～後部、背側の前帯状皮質、上前頭回および中前頭回の一部における活動亢進を示した。島皮質は、ヒトの味覚処理に関わる神経回路のうち、一次味覚野として味覚の感知および統合を担う脳部位であり、さらにその中部～後部は、内臓感覚など内受容性感覚との強い関連を持つことが知られている。さらに、背側の前帯状皮質の脳活動は、感知された味覚の不快さを反映するとされる。本研究の結果は、患者の食生活における食品選択の偏りや摂食から満足感を得ることの不得手さの背景にある神経基盤の解明の一端を担う知見を明らかにしており、博士の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	對田　尚
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The prognosis of Hepatitis B inactive carriers in Japan:A multicenter prospective study （ HBe 抗原陰性非活動性キャリアの予後に関する多施設共同前向き研究 ）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　横手　幸太郎　　教　授　花岡　英紀

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】HBe 抗原陰性非活動性キャリアは、HBV キャリアの多くを占め、予後良好と考えられている。日本肝臓学会は、B 型肝炎治療ガイドラインを策定し、HBe 抗原陰性非活動性キャリア（Inactive Carrier:IC）の定義を提唱している。今回、IC 症例を対象に、その予後を明らかにするために国内 18 施設による前向き研究を行った。

【方法】IC 基準を満たす 388 症例を対象に、主評価項目として死亡、核酸アナログ使用、発がんについて前向きに検討した。副評価項目として、IC 基準からの逸脱（ALT 31 IU/L 以上、HBV DNA 量 4.0 LC/ml 以上）を検討した。

【結果・考察】対象症例の平均年齢は 57.5±13.3 歳。観察期間中に、死亡、発がん、核酸アナログの使用はいずれも 0 例（0%）であった。IC 基準からの逸脱は 75 例（19.3%）みられた。ALT 値と HBV DNA 値が同時に基準を逸脱した例は 0 例（0%）であった。IC 基準からの逸脱に関連する因子は、多変量解析では、ALT 値（ハザード比 1.11 、95%CI 1.05-1.18、p<0.001）、HBV DNA 値（ハザード比 1.90 、95%CI 1.18-3.07、p=0.009）、γ-GTP 値（ハザード比 1.01 、95%CI 1.00-1.02、p=0.019）であった。ALT 値基準逸脱の因子としては、年齢、ALT 値、γ-GTP 値、また HBV DNA 値基準逸脱の因子としては、HBV DNA 量、HBsAg 量があげられた。観察期間中における ALT 値逸脱に対するγ-GTP 値、HBV DNA 逸脱値に対する HBsAg 量の最適な値について ROC 曲線を用いて解析したところ、それぞれ、20.5 IU/mL 、1.89 log IU/mL であった。IC 症例のうち、上記条件を満たす症例は、観察期間中の IC 基準逸脱が 4.5%と有意に少なかった（Log-rank 検定、p<0.05）。

【結論】肝臓学会ガイドラインで定義された IC は、概ね予後良好であった。しかし、短期間での観察にも関わらず、少なくない症例が基準逸脱を認めた。予後良好な症例を特定するために、IC 診断基準のさらなる改良が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

HBe 抗原陰性非活動性キャリア（Inactive Carrier:IC）は、HBV キャリアの多くを占め予後良好と考えられている。日本肝臓学会は欧米のガイドラインなどを基に、IC の定義を提唱している。しかし、その有用性の検証はされていないのが現状である。本論文では、本邦における IC 症例を対象に、その予後を明らかにすることを目的に多施設共同前向き研究を行った。

対象としたのは IC 基準を満たす 388 症例であり、主評価項目として死亡、核酸アナログ使用、発がんについて、副評価項目として、IC 基準からの逸脱を検討した。

その結果、観察期間中に、死亡、発がん、核酸アナログの使用はいずれも 0 例であった。一方で全体の 19.3%と少なくない症例に IC 基準からの逸脱がみられた。より安定した IC 症例を判別しうる因子を解析したところ、γ-GTP 値および HBs 抗原量が有用であることが判明した。

本論文は、本邦における IC 症例が予後良好であることを多施設共同前向き研究において証明し、かつ、より安定したキャリア症例を判別しうる因子を見出した点より価値ある研究と認めた。

氏　　名	髙瀬　正幸
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Dopamine supersensitivity psychosis and treatment responsiveness in patients with schizophrenia: A retrospective survey and a genetic association study （統合失調症におけるドパミン過感受性精神病と治療反応性：後方視的調査と遺伝子研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　橋本　謙二 （副査）教　授　　清水　栄司　　教　授　五十嵐　禎人

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

ドパミン過感受性精神病（Dopamine supersensitivity psychosis:DSP）は長期間の抗精神病薬治療によって惹起され、治療抵抗性統合失調症の要因となる重要な病態である。統合失調症の多様な治療反応性および長期予後の背景に、DSP や遺伝子多型が複雑に関与していると考えられる。今回我々は、DSP に注目した臨床的な後方視的調査と遺伝子研究を行った。

【方法】

・後方視的調査

他の抗精神病薬から Aripiprazole（ARI）への切り替えを行われた統合失調症患者 264 名について、切り替え前後の経過と DSP との有無との関連を後方視的に調査した。

・遺伝子研究

ドパミン D2 受容体（DRD2）に関連し、先行研究で治療反応性との関連が示唆される *DRD2・ANKK1* 遺伝子の一塩基多型（-141C Ins/Del・Taq Ⅰ A）について、DSP との相関を検討した。

【結果・考察】

後方視的調査では、DSP を有する患者で、ARI 切り替え後の症状増悪および切り替え失敗（脱落）率が高率であった。ARI のドパミン部分アゴニスト作用の影響が示唆される。DSP を有さない患者においても、症状増悪を来した群で切り替え前の抗精神病薬が高用量であり、潜在的な DSP が形成されていた可能性がある。遺伝子研究では、高用量の抗精神病薬（CP 換算≥600mg/日）を処方されていた患者群で、-141C Ins/Del の Del アレルキャリアにおける DSP 患者の割合が、ノンキャリアと比較して高率であった。

【結論】

ARI への切り替え失敗に DSP が関与し、DSP の形成に-141C Ins/Del 多型が関与している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

統合失調症の発症および病態にはドパミン神経伝達の異常が推定されている。ドパミン過感受性精神病（Dopamine supersensitivity psychosis:DSP）は長期間の抗精神病薬治療によって惹起され、治療抵抗性統合失調症の要因となる重要な病態である。統合失調症は異種性の高い疾患であり、治療反応性も様々である。その背景に、生来の遺伝子多型や、抗精神病薬によって後天的に形成された DSP などが複雑に関与していると考えられる。今回我々は、統合失調症の多様な治療反応性および長期予後の背景を解き明かすべく、臨床的な後方視的調査と遺伝子研究を行った。

後方視的調査：他の抗精神病薬からドパミン部分アゴニストである Aripiprazole（ARI）への切り替えを行われた統合失調症患者 264 名について、切り替え前後の経過と DSP との有無との関連を後方視的に調査した。

遺伝子研究：ドパミン神経伝達に重要な役割を果たすドパミン D2 受容体に関連し、先行研究で治療反応性との関連が示唆される *DRD2* 遺伝子の一塩基多型（-141C Ins/Del）について、治療期間、抗精神病薬の用量との相関を検討した。

後方視的調査では、DSP を有する患者で、ARI 切り替え後の症状増悪および切り替え失敗（脱落）率が DSP を有さない患者に比較して有意に高率であった。さらに DSP を有さない患者においても、切り替え後に症状増悪を来した群では切り替え前の抗精神病薬の用量が高用量となっており、潜在的な DSP が形成されていた可能性が示唆される。遺伝子研究では、高用量の抗精神病薬治療に暴露された-141C Ins/Del の Del アレル保有者における DSP を有する患者の割合が、Del アレル非保有者と比較して高率であった。さらに Del アレル保有者では治療期間が延びるにつれ、DSP を有する割合が増加する傾向が明らかとなった。

ARI への切り替えの成否には、高用量の抗精神病薬治療によって形成されるドパミン過感受性の存在が影響している。また、ドパミン過感性受性形成は *DRD2* 遺伝子多型(-141C Ins/Del)に影響される可能性が示唆された。

本論文は DSP 形成と抗精神病薬の用量、治療期間、*DRD2* 遺伝子多型との関連を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	高梨　利恵子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effectiveness of imagery rescripting for early traumatic memory in a full cognitive behavioral therapy program for social anxiety disorder （社交不安症に対する認知行動療法における早期トラウマ記憶のイメージ書き直しの効果）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　伊豫　雅臣 （副査）教　授　　横手　幸太郎　　教　授　渡邉　博幸

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年の実験的研究において、社交不安症に対するトラウマ記憶のイメージ書き直し技法の独立した治療としての効果が報告されている。本研究の目的は、臨床的なセッティングの中で、社交不安症に対する認知行動療法に対して付加的に用いたイメージ書き直し技法の効果を検証することである。

【方法】25 名の社交不安症の患者が、16 回の認知行動療法のプログラム中 9 回目から 13 回目の間に、イメージ書き直しを行うセッションを受けた。イメージ書き直しを行うセッションの前後で、「他者からの否定的評価に対する社会的不安測定尺度短縮版（Short Fear of Negative Evaluation：SFNE）」を実施した。また同じタイミングで、ネガティブなイメージとそれに関連する記憶について「鮮やかさ」と「つらさ」の程度を、イメージと記憶についての否定的な信念について「確信度」を評定した。セッション終了後、イメージ書き直しについて、体験を尋ねる質問紙に回答した。

【結果・考察】SFNE のスコアはイメージ書き直しによって有意に改善した。イメージの「鮮やかさ」と「つらさ」、記憶の「つらさ」、イメージと記憶に対するネガティブな信念の「確信度」はイメージ書き直しによって有意に低減した。全 16 回の認知行動療法によるリボビッツ社交不安尺度（Liebowitz Social Anxiety Scale）の減少と、イメージ書き直しによる各種評価尺度の改善との間には、有意な相関はみられなかった。本研究の限界としては、サンプルサイズが小さいこと、対照群がないこと、すべての評価が自己報告によるものであることがあげられる。

【結論】早期トラウマ記憶に対するイメージ書き直し技法は社交不安症に対する認知行動療法の有効な付加技法であることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、社交不安症の維持要因の一つと考えられている社交場面における侵入的で否定的なイメージの元となる早期トラウマ記憶に対し、イメージを用いて書き直しを行う技法を認知行動療法プログラムの一部として用い、その効果を確かめた最初の研究である。このイメージ書き直し技法は境界性パーソナリティ障害や過食症、子供時代の性的虐待によるPTSDにおいては主たる治療技法として用いられてきた。近年になり社交不安症に対しても、実験的なセッティングにおいて単独の治療として実施した効果が報告されているが、臨床的なセッティングにおいて認知行動療法プログラムの一部の技法として実施された際の効果はわかっていなかった。本研究では、全16回の認知行動療法プログラムのうちの9～13回目にイメージ書き直し技法を用いた結果、イメージの鮮やかさや苦痛、また関連する早期トラウマ記憶の苦痛と、このイメージと記憶の意味を要約した否定的な信念の確信度を低減し、さらに社交不安を改善させた。イメージ書き直し技法が社交不安症に対する認知行動療法の有効な付加的技法であることを明らかにしており、博士の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	高橋　理彦
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２７９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Analysis of alternative allele specific expression in esophageal squamous cell carcinoma with combination of exome sequencing and mRNA sequencing （全エキソン解析、mRNA 解析を用いた食道扁平上皮癌におけるアレル特異的発現変動の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　瀧口　正樹 （副査）教　授　　岩間　厚志　　教　授　滝口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年、次世代シークエンサーを用いた包括的遺伝子解析により様々な癌腫における遺伝学的特徴が明らかとなっている。本研究は食道扁平上皮癌における遺伝学的解析により診断・治療に有用な情報を抽出することを目的とする。

【方法】食道扁平上皮癌患者より生検(21 例)または手術標本(4 例)より得られた腫瘍組織、末梢血、正常食道組織(手術検体 4 例)よりそれぞれ DNA、RNA を抽出し、HiSeq2500 を用いた全エキソン解析および mRNA 解析を施行した。

【結果・考察】細胞周期制御に関連する遺伝子、クロマチン制御遺伝子、Notch パスウェイ等の癌関連遺伝子に体細胞変異が観察された。特に *TP53*、*ZNF750* では統計学的有意に変異が集積していることが分かった。さらに *TP53* について mRNA 発現を解析すると、ミスセンス変異は全て p53 の DNA-binding domain に発生するヘテロ変異であり、mRNA 発現量が正常サンプルや変異を持たないサンプルと同等に維持されていた。一方、mRNA では 11 例中 10 例で変異アレルが優位に発現していた。また、ナンセンス変異、欠失変異、スプライシング変異を持つ例では異常な mRNA 発現が観察され、12 例中 9 例では異常 isoform のみが発現しており、発現量自体が低下していた。体細胞変異全体で解析すると、癌関連遺伝子において同様に変異アレル特異的な発現が観察された。腫瘍と正常組織での RNA 発現を比較すると、アレル特異的発現が観察されたパスウェイと共通のパスウェイに属する遺伝子の発現が変化していた。

【結論】本解析により p53 変異例においてアレル特異的発現変動が認められ、変異の種類により p53 の機能異常の機序が異なる可能性が示唆された。さらに、体細胞変異を有する遺伝子のアレル特異的発現が癌の病態に関連している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、次世代シークエンサーを用いた包括的遺伝子解析は癌の遺伝学的特徴に関する知見を飛躍的に増大させている。本研究では、食道扁平上皮癌の全エキソン解析および mRNA 解析が行われた。その結果、特に p53 遺伝子において、ミスセンス変異は全て p53 の DNA 結合ドメインに生じたこと、mRNA 発現量が正常例や無変異例と同等に維持されていたこと、変異 11 例中 10 例で変異アレルが優位に発現していたこと等が明らかにされた。また、ナンセンス変異、欠失変異、スプライシング変異の 12 例中 9 例では変異アレルのみが発現し発現量自体が低下していたこと等が明らかにされた。一方、体細胞変異全体について解析すると、癌関連遺伝子において同様に変異アレル特異的な mRNA 発現が観察された。また、癌部では正常組織に比べ、アレル特異的発現変動が観察された経路に属する他の遺伝子の発現が変化していた。以上、本研究は食道扁平上皮癌の病態におけるアレル特異的発現変動の重要性を提唱する価値ある業績と認められた。

氏　　名	高原　正幸
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Very early tissue coverage after drug-eluting stent implantation ; An optical coherence tomography study （光干渉断層法による冠動脈薬剤溶出性ステント留置後超早期の組織被覆に関する検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松宮　護郎 （副査）教　授　　横手　幸太郎　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】第 2 世代薬剤溶出性ステントは従来の金属ステントや第 1 世代薬剤溶出性ステントと比較しステント血栓症が少なく良好な成績が報告されている。また、病理学的研究や動物実験では第 2 世代薬剤溶出性ステントは早期から組織被覆がなされると報告されている。しかし、実臨床において光干渉断層法を用いたステント留置後超早期の組織被覆状態やステント重複に関する影響の報告はほとんどない。本研究は光干渉断層法を用いて第 2 世代薬剤溶出性ステント留置後超早期の組織被覆状況の評価を目的とした。

【方法】冠動脈多枝病変を有する患者に対して経皮的冠動脈形成術にて第 2 世代薬剤溶出性ステントを留置し、その後 30 日以内に残存病変に対して待機的に経皮的冠動脈形成術を予定している患者を対象とした。経皮的冠動脈形成術を行う際に光干渉断層法を用いて前回留置したステントを観察した。

【結果・考察】ステント留置後から光干渉断層法で観察を行った平均期間は 19.9±8.5 日であった。42 病変 54 ステントの 10,423 ストラットが解析対象となった。ステントストラットの組織被覆率は 71.4±19.3%であった。平均組織被覆厚は 39.8±14.2μm であった。ステント重複領域は非重複領域と比較しステントストラット組織被覆率は有意に低かった(46.6±18.8% vs. 74.4±20.2%, P<0.05)。この結果からは、第 2 世代薬剤溶出性ステントであってもステント重複領域を有する患者においては、超早期での抗血小板薬の中止はステント血栓症のリスクを高める可能性があることが示唆された。

【結論】2 世代薬剤溶出性ステント留置後 30 日以内(平均 19.9 日)において多くのステントストラットが組織被覆されていた。しかし、ステント重複領域は非重複領域と比較しストラット被覆率が低かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は冠動脈多枝病変を有する患者に対して経皮的冠動脈形成術にて第 2 世代薬剤溶出性ステントを留置し、その後 30 日以内に残存病変に対して待機的に経皮的冠動脈形成術を予定している患者を対象とし、経皮的冠動脈形成術を行う際に光干渉断層法を用いてステントの被覆状況などを観察した。ステント留置後から光干渉断層法で観察を行った平均期間は 19.9±8.5 日であった。42 病変 54 ステントの 10,423 ストラットが解析対象となった。ステントストラットの組織被覆率は 71.4±19.3%、平均組織被覆厚は 39.8±14.2μm であった。ステント重複領域は非重複領域と比較しステントストラット組織被覆率は有意に低いことが示された(46.6±18.8% vs. 74.4±20.2%, $P<0.05$)。光干渉断層法を用いたステント留置後超早期の組織被覆状態やステント重複に関する影響の報告はこれまでほとんどなく、本論文の結果からは、第 2 世代薬剤溶出性ステントであってもステント重複領域を有する患者においては、超早期での抗血小板薬の中止はステント血栓症のリスクを高める可能性があることが示唆され、意義のある論文と認めた。

氏　　名	滝口　朋子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Role of Check point kinase 2 (Chk2) through its phosphorylation and ubiquitination for regulation of p53-dependent DNA damaging signal （　p53 依存的 DNA 損傷応答経路におけるリン酸化とユビキチン化を介したチェックポイントキナーゼ 2 の役割　）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　三木　隆司 （副査）教　授　　岩間　厚志　　教　授　松原　久裕

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】DNA 損傷シグナルはゲノムの恒常性維持を担い、癌の抑制機構に重要な役割を果たすが、酸化ストレスや慢性炎症に伴う肥満組織や動脈硬化巣においても認められ、その機能的役割が報告され注目されている。そこで、癌と生活習慣病に作用する分子機構として、DNA 損傷シグナル Chk2-p53 に着目し、その発現と制御機構を検討した。

【方法】ヒト癌細胞株を用いて、DNA 傷害依存的な Chk2 リン酸化状態の変化を観察した。LC-MS/MS によって、Chk2 のリン酸化・ユビキチン化部位の同定と結合タンパクの解析を行った。Chk2 発現制御におけるユビキチン化の役割を検討する目的で、ユビキチン化アッセイを行った。また、FUCCI システムを用いて細胞周期制御における役割を評価した。病態生理学的な検討のため、乳癌患者のデータベース解析と肥満脂肪組織の発現解析による発現解析を行った。

【結果・考察】ホスタグを用いた生化学的解析から、DNA 損傷応答において、経時的・濃度依存的に Chk2 のリン酸化の多段階的変化を認めた。LC-MS/MS を用いてリン酸化部位を解析した結果、新規を含めたリン酸化・メチル化・ユビキチン化部位を同定した。また、Chk2 結合分子として、ユビキチン制御に関わる因子やリガーゼ分子を認めた。Fucci システムと Chk2 リン酸化部位の変異体を組み合せた機能解析から、Chk2 は C 末端の Cys を中心にユビキチン化され、その制御に Thr441/Ser442 や Ser516/Ser518 のリン酸化が関与し、p53 依存的 G1 arrest 作用と p21 誘導に作用することが示された。乳癌患者のデータベース解析より浸潤性乳癌群の間質組織での Chk2 発現低下が認められ、肥満脂肪組織の発現解析では、肥満患者における Chk2 リン酸化に伴う p53-p21 経路の活性化を認めた。

【結論】DNA 損傷応答機構の key-regulator である Chk2 は、多彩なリン酸化やユビキチン化による発現調節を受けて、p53 依存的細胞周期制御を果たすことが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Chk2-p53 経路は、DNA 損傷時における細胞周期制御を介して重要な癌抑制経路として機能するとともに、動脈硬化など生活習慣病病態の形成においても DNA 損傷応答の制御に関わる可能性がある。本研究では、Chk2 による p53-p21 を中心とした DNA 損傷応答における細胞周期制御因子への影響を検討した。

DNA 損傷応答における Chk2 リン酸化の変化と p53(経路)活性化の検討では、DNA 損傷の程度や時間によって、Chk2 の多様なリン酸化パターンを認め、Chk2 リン酸化の変化は、p53 依存的 p21 発現誘導と一致していた。LC-MS/MS 解析を用いて、新規 Chk2 リン酸化部位と会合分子の同定を行った。今回の検討によりキナーゼドメインと nuclear localization signal site に新規リン酸化部位(S441/T442・T518)を同定し、Chk2 結合蛋白として、ユビキチン(Ub)化や細胞周期制御に関わる蛋白を多く同定した。Chk2 新規リン酸化部位 Chk2-S441A/T442A（非リン酸化体）では Ub 化が低下し、その蛋白は安定化し、一方、T516A/T518A（非リン酸化体）は Ub 化が亢進し、その蛋白分解が促進されていた。FUCCI システムを用いた細胞周期制御における Chk2 リン酸化の役割を検討したところ、T516A/T518A（非リン酸化体）では、G1 細胞分画における DNA 損傷後の p21 発現誘導能は低下し、G1 期細胞の割合も減少した。

最後に、Chk2 リン酸化と生活習慣病の役割を検討するため、ヒト内蔵脂肪組織を用いた発現解析を行った。非肥満者に比較し、肥満者の脂肪組織では、複数のリン酸化をうけた Chk2 を認め、p53 蛋白の発現も増加し、p21 mRNA の転写活性化の亢進が認められた。よって、肥満者の脂肪組織では、DNA 損傷応答経路が活性化されていることを確認した。

DNA 損傷応答機構の key-regulator である Chk2 の多彩なリン酸化や Ub 化による発現調整機構と、p53 依存的細胞周期制御分子機構の一部を解明するものであり、価値ある業績と認められた。

氏　　名	竹内　孝夫
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Pulmonary haemodynamics are correlated with intimal lesions in a rat model of severe PAH: attenuation of pulmonary vascular remodelling with ambrisentan （重症高血圧症ラットモデルにおける肺循環動態は内膜病変に相関する：アンブリセンタンによる肺血管リモデリング抑制）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小林　欣夫 （副査）教　授　　中谷　行雄　　教　授　吉野　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】 肺動脈性肺高血圧症(PAH)は肺動脈の狭窄および攣縮が特徴である．新規の血管拡張薬によって PAH の予後は改善したものの、血管内腔病変の強さと肺動脈圧の上昇に相関があるか、また早期の薬剤投与によって肺血管攣縮を抑制することが効果的かは不明である。そこで、重症 PAH ラットモデルを用いてこの２点を検討することを目的とした。

【方法】血管内皮細胞増殖因子受容体拮抗薬である Su-5416 の投与と３週間の低酸素暴露の併用で重症 PAH ラットモデルを作成した。内腔病変の強さは血管ごとの狭窄度を数値化した「pulmonary artery occlusion index (PAOI)」を用い、収縮期右室圧(RVSP)との相関を検討した。次に、低酸素暴露下でのアンブリセンタン投与・３週遅れて室内気管理に戻してからアンブリセンタン投与の２つの治療介入群を作成し、その効果の相違を検討した。

【結果・考察】重症 PAH ラットモデルにおいて PAOI は RVSP とよく相関し、また経時的に悪化傾向を示した。血管病変の抑制は低酸素暴露下での治療介入群と室内気での治療介入群いずれも得られたが、前者のほうがより強い効果が得られた。RVSP についても同様で、両群ともに降圧効果が得られたが前者のほうがより強い効果が得られた

アンブリセンタンが低酸素性肺血管攣縮を抑制した結果、より強い降圧効果が得られたものと考えられる。

【結論】PAH モデルラットにおいて、血管内膜病変の進行度は RVSP とよく相関した。PAH の早期診断は依然として困難だが、早期に血管拡張薬を投与することが病変進行の抑制に重要であると考えられる

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、VEGF 受容体拮抗薬と低酸素暴露を併用することによって得られる肺動脈性肺高血圧症(PAH)の動物実験モデルについて血行動態・肺血管の病理学的変化の２面で検討している。今回の検討内で血管内腔病変の強さを定量化した結果、これが肺動脈圧と強い相関があることが示された。これまでも血管病変が肺動脈圧の上昇に影響することは知られているが、微小血管の内腔病変を単独に評価した点に意義がある。また、選択的肺血管拡張薬アンブリセンタンによる治療介入を２つの群に分けて行った結果、大気化で治療を行うより低酸素暴露化で早期に治療を行うほうがより効果的であることが示された。PAH の進展には低酸素性肺血管攣縮(HPV)が重要な役割をはたしていることから、アンブリセンタンが HPV を抑制することで強い治療効果を示したと考えられる。

経時的に PAH を血行動態・病理学的所見の２面から検討し、薬剤による治療介入、とくに HPV 抑制により改善がみられることを示した論文は過去になく、PAH において早期診断と治療が重要であることを示した点で本研究の意義がある。

氏　　名	田中　教久
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	A role of LTB4DH in α-Galactosylceramide-pulsed dendritic cell therapy for Non-Small Cell Lung Cancer (非小細胞肺癌に対するNKT細胞免疫療法におけるLTB4DHの作用機序の解明)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　岡本　美孝 （副査）教　授　　中山　俊憲　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を標的とした免疫療法の臨床研究にて、全生存期間延長と関連するインターフェロン γ（IFNγ）産生増強の分子機序解明を目的に、治療前後の末梢血単核球を用いた cDNA マイクロアレイを行い、治療後の T 細胞において Leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase (*ltb4dh*)遺伝子の発現上昇を認めた。LTB4DH はエイコサノイドを不可逆的に分解する酵素であり、エイコサノイドの一種であるプロスタグランジン E_2（PGE_2）は悪性腫瘍によって産生され T 細胞の IFNγ 産生を抑制することが報告されている。そこで本研究では NKT 細胞免疫療法の抗腫瘍効果増強における T 細胞での LTB4DH の果たす役割について検討することを目的とし実験を行った。

【方法】レンチウィルスによる遺伝子導入を用いて、健常人末梢血単核球由来の CD4 T 細胞、CD8 T 細胞に LTB4DH を強制発現させ、腫瘍微小環境を模する PGE_2 を添加した条件下における、それぞれの細胞群のサイトカイン産生能と細胞傷害活性の機能解析を行った。

【結果・考察】PGE_2 添加条件下において、LTB4DH を強制発現させた CD4 T 細胞では IFNγ 産生細胞の割合が増加した。そして、CD8 T 細胞においても IFNγ 産生細胞の割合が増加し、細胞傷害活性の上昇が確認された。さらに LTB4DH を強制発現させた CD8 T 細胞において細胞傷害活性関連分子である granzyme と perforin の発現上昇が転写レベルで確認された。

【結論】T 細胞における *LTB4DH* の発現上昇は、特に CD4 T 細胞と CD8 T 細胞において、腫瘍から産生される PGE_2 による免疫抑制効果を解除することにより、NKT 細胞免疫療法の抗腫瘍効果増強に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

非小細胞肺がんに対するNKT細胞免疫療法において、治療後のT細胞でのLeukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase(*ltb4dh*)遺伝子の発現上昇が、効果を示すバイオマーカーとして有用である可能性を同じ教室の Okita らがすでに報告している。学位申請者の田中教久君はその理由を明らかにするために、遺伝子導入により LTB4DH を強制発現させた健康人末梢血の CD4T 細胞、CD8T 細胞を用いて、これらの細胞のサイトカイン発現と細胞傷害活性を検討した。その結果、LTB4DH を強制発現させた CD4T 細胞、CD8T 細胞の IFN-γや IL-4 産生は PGE_2 非存在下では特に変化は見られなかった。しかし、PGE_2 存在下では IL-4 産生細胞数には変化は見られなかったものの IFN-γの産生細胞の割合が増加した。さらにこれらの細胞からの granzyme と perforin の発現の上昇も確認し、K562 細胞を対象にした細胞傷害活性試験で LTB4DH を強制発現させた CD8T 細胞の killing 活性の増強を確認した。腫瘍から産生される PGE_2 により免疫抑制が誘導されることが報告されているが、今回の検討から LTB4DH を強制発現させた T 細胞の検討から、NKT 細胞免疫療法により免疫抑制状態が解除されることが抗腫瘍効果の増強に関与している可能性を明らかにした。審査員からの質問にも的確に応答し、全員一致で合格と判定した。

氏　　名	田中　康子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Mental Imagery in Social Anxiety Disorder: the development and clinical utility of a Japanese version of the Spontaneous Use of Imagery Scale （社交不安症における心的イメージ（ SUIS）: 自発的イメージ使用尺度（SUIS）の日本語版の開発と臨床的有用性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　渡邉　博幸 （副査）教　授　　伊豫　雅臣　　教　授　五十嵐　禎人

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

心的イメージとは、物事を思い起こす時に心に浮かぶ映像のことである。本研究では、日常の心的イメージ使用の個人差を測定する自己記入式の質問紙である、自発的イメージ使用尺度（Spontaneous Use of Imagery Scale: SUIS）の日本語版を開発し、臨床的有用性を検討した。

【方法】

126名の健常者を対象に、SUISとリボビッツ社交不安尺度(Liebowitz Social Anxiety Scale : LSAS)の回答を得た。また、20名の社交不安症患者において、毎週1回、16セッションの個人認知行動療法の実施前と後に、上記の２つの質問紙評価を行った。

【結果・考察】

SUISのPearson's rは0.76で信頼性を確認できた。また、健常者において、SUISとLSASの間に相関は見られなかった。健常者と社交不安症患者との間にSUISのスコアの有意な差はなかった。また、認知行動療法の前後で、LSASは有意な低下(Cohen's d = 1.72)を示し、症状改善が見られた一方、SUISは有意でない上昇を示した(Cohen's d = 0.22)。我々の研究により、日本人のSUISの平均スコアは、36.1 (SD = 6.91)であり、欧米の数値とほぼ変わらないことが明らかになった。

【結論】

SUIS 日本語版は信頼性が確認され、異文化間の心的イメージに関する研究に有用である。SUIS で測定される、心的イメージの日常使用の傾向は、健常者および患者において、社交不安症状と関連がないことが示唆された。将来的に、社交不安症状と関連しうる心的イメージの問題、例えば、過去のイメージへのとらわれとの関連などが検討されるべきであろう。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心的イメージとは、物事を思い起こす時に心に浮かぶ映像のことである。本研究では、日常の心的イメージ使用の個人差を測定する自己記入式の質問紙である、自発的イメージ使用尺度（Spontaneous Use of Imagery Scale: SUIS）の日本語版を開発し、臨床的有用性を検討した。126名の健常者を対象に、SUISとリボビッツ社交不安尺度（Liebowitz Social Anxiety Scale ：LSAS)の回答を得た。また、20名の社交不安症患者において、毎週1回、16セッションの個人認知行動療法の実施前と後に、上記の２つの質問紙評価を行った。SUISのCronbach’s αは0.66で信頼性を確認できた。また、健常者において、SUISとLSASの間に相関は見られなかった。健常者と社交不安症患者との間にSUISのスコアの有意な差はなかった。また、認知行動療法の前後で、LSASは有意な低下(Cohen’s d = 1.72)を示し、症状改善が見られた一方、SUISは有意でない上昇を示した(Cohen’s d = 0.22)。我々の研究により、日本人のSUISの平均スコアは、36.1 (SD = 6.91)であり、欧米の数値とほぼ変わらないことが明らかになった。本論文は、SUIS日本語版の有用性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	種村　菜奈枝
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Comparison of drug use in elderly patients between clinical practice and clinical trials in Japan （本邦における高齢者の薬剤使用に関する実臨床と治験との比較）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　羽田　明 （副査）教　授　　本橋　新一郎　　教　授　花岡　英紀

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】市販後における医薬品の使用実態を後ろ向きに調査し、高齢者の薬剤適正使用に関し、留意すべき事項を考察した。

【方法】関節リウマチ、2 型糖尿病、高血圧、うつ病のいずれかを罹患している外来患者 5134 名を対象に 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日までの期間の処方状況等の臨床データを千葉大学医学部附属病院の電子カルテより収集後、調査対象薬剤の承認情報と比較した。承認用量の幅に収まらない疾患領域の薬剤を処方された高齢者を対象に安全性を評価した。

【結果】2 型糖尿病治療薬や高血圧治療薬の処方量は、ほぼ承認された標準の用量だった。しかし、関節リウマチ治療薬やうつ病治療薬の処方量は、承認された標準の用量よりも少なく、さらに年齢が高くなるほど少なかった。安全性解析対象集団のうち 15.4～17.0%が、高齢者を対象とした治験の肝機能や腎機能に関する組み入れ基準を満たしていなかった。治験と臨床の集団において、有害事象発現率に差を認めた事象は 11 事象であった。また、有害事象のうち血糖上昇では、併用薬数が重要な影響因子であると特定された。

【考察】高齢者にとって適切な用量は、疾患によって承認された用量と異なる可能性があることが本研究より明らかになった。本研究より集団に応じた適切な用量を設定する必要性があると言える。また、市販後の安全性を予測するためには、治験から得られたデータのみでは不十分であることが明らかとなり、市販後の実臨床におけるデータ等の活用について検討を進めていく必要があると考えられた。

【結論】より多くの高齢者が治験段階で組み入れされるよう配慮したとしても、治験と臨床の集団との間において、乖離が生じやすいといった課題が浮かび上がった。これは、治験だけに焦点をあてた医薬品開発だけでは、高齢社会に対応できなくなっていることを示唆する。治験で可能な限り高齢者を組み入れるあらゆる方策を講じた上で、高齢者の薬剤使用における安全性をより適切に評価するため、医療データベースなどの実臨床での情報を活用し、市販後においても継続的に評価していく手法と体制を確立していくべきであると考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、後ろ向きコホート研究により市販後の医薬品使用に関する実態を調査し、治験での承認用量と高齢者における至適用量や安全性が異なることを明らかにした。医薬品開発段階での高齢者における適切な評価を推進するため、臨床試験における高齢者に関するガイドラインとして、ICH E7 が公表されている。このガイドラインは、対象疾患の実際の臨床における年齢分布も考慮した上で、治験に高齢者を十分に組み入れるよう求めている。しかしながら、高齢者は、加齢による身体的理由により、治験の対象集団から除外される傾向があり、本研究においても高齢者のうちある一定の割合の患者において年齢ではなく腎肝機能の低下を理由に、治験へ組み入れられる可能性が低い傾向にあることが確認された。本論文は、医薬品を使用する実際の対象集団において治験だけでは十分な安全性に関するデータを集積・評価する上で限界があり、市販後の集団における至適用量や安全性が得られていない疾患があることを明らかにした論文である。

本研究は、高齢社会における医薬品の適正使用に向け、今後の医薬品開発のあり方につながる知見、また市販後の安全性の充実に必要な方策を提案しており、意義のある論文と認めた。

氏　　名	陳　健嘉
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Discovery of cancer biomarker candidates in the secreted peptides of cholangiocarcinoma cells （胆管癌細胞株の分泌物解析による疾患バイオマーカー探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横須賀　収 （副査）教　授　　金田　篤志　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

本研究では、プロテオーム解析技術を用い、細胞培養を利用することにより網羅的な分泌物の解析をし、胆管癌診断に有用なマーカータンパク質候補の探索を試みた。

【方法】

まず胆管癌細胞株 HuCCT-1 培養にグルコースによる刺激を与え、分泌物を得る。得られた分泌物を濃縮・脱塩して、一次元電気泳動を行う。スポットをインゲル消化によって、質量分析計で検出した。その結果から、先行研究胆管癌数 104 例と、ノーマル肝内胆管 6 例のトランスクリプトームデータと比較した。これらのタンパク質は、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、市販の Elisa kit を用い、胆管癌のない健常者と良性疾患との有意差を求めた。

【結果・考察】

26 個のバイオマーカータンパク質候補にまとめた。これらのタンパク質、mesothelin、annexin A2、galectin-3-binding protein などは、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、市販の Elisa kit を用い、胆管癌のない健常者に有意な差が認められた。

【結論】

患者血清との Elisa 測定により比較することで、新たな胆管癌の血液マーカー候補となる可能性が示唆され, 胆管がん細胞分泌物研究の有用性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究において、陳氏らはプロテオーム解析技術を用い、細胞培養を利用することにより網羅的な分泌物の解析をし、胆管癌診断に有用なマーカータンパク質候補の探索を試みている。まず胆管癌細胞株 HuCCT-1 培養にグルコースによる刺激を与え、分泌物を得る。得られた分泌物を濃縮・脱塩して、一次元電気泳動を行った。スポットをインゲル消化によって、質量分析計で検出した。その結果から、先行研究胆管癌数 104 例と、ノーマル肝内胆管 6 例のトランスクリプトームデータと比較し､26 個のバイオマーカータンパク質候補にまとめた。これらのタンパク質のうち、７種について、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、市販の Elisa kit を用い、胆管癌のない健常者と良性疾患との有意差を求めた。これらのタンパク質を市販の Elisa kit を用い測定した結果、 mesothelin、annexinA2、galectin-3-binding protein などは、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、胆管癌のない健常者に有意な差が認められた。患者血清との Elisa 測定により比較することで、新たな胆管癌の血液マーカー候補となる可能性が示唆され,胆管がん細胞分泌物研究の有用性が示唆された。本研究は、新たな胆道癌のマーカーを探索した、有用な研究と考えられ、学位論文に値すると考えられる。

氏　　名	陳　健嘉
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Discovery of cancer biomarker candidates in the secreted peptides of cholangiocarcinoma cells （胆管癌細胞株の分泌物解析による疾患バイオマーカー探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横須賀　収 （副査）教　授　　金田　篤志　　教　授　瀧口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

本研究では、プロテオーム解析技術を用い、細胞培養を利用することにより網羅的な分泌物の解析をし、胆管癌診断に有用なマーカータンパク質候補の探索を試みた。

【方法】

まず胆管癌細胞株 HuCCT-1 培養にグルコースによる刺激を与え、分泌物を得る。得られた分泌物を濃縮・脱塩して、一次元電気泳動を行う。スポットをインゲル消化によって、質量分析計で検出した。その結果から、先行研究胆管癌数 104 例と、ノーマル肝内胆管 6 例のトランスクリプトームデータと比較した。これらのタンパク質は、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、市販の Elisa kit を用い、胆管癌のない健常者と良性疾患との有意差を求めた。

【結果・考察】

26 個のバイオマーカータンパク質候補にまとめた。これらのタンパク質、mesothelin、annexin A2、galectin-3-binding protein などは、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、市販の Elisa kit を用い、胆管癌のない健常者に有意な差が認められた。

【結論】

患者血清との Elisa 測定により比較することで、新たな胆管癌の血液マーカー候補となる可能性が示唆され, 胆管がん細胞分泌物研究の有用性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究において、陳氏らはプロテオーム解析技術を用い、細胞培養を利用することにより網羅的な分泌物の解析をし、胆管癌診断に有用なマーカータンパク質候補の探索を試みている。まず胆管癌細胞株 HuCCT-1 培養にグルコースによる刺激を与え、分泌物を得る。得られた分泌物を濃縮・脱塩して、一次元電気泳動を行った。スポットをインゲル消化によって、質量分析計で検出した。その結果から、先行研究胆管癌数 104 例と、ノーマル肝内胆管 6 例のトランスクリプトームデータと比較し､26 個のバイオマーカータンパク質候補にまとめた。これらのタンパク質のうち、７種について、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、市販の Elisa kit を用い、胆管癌のない健常者と良性疾患との有意差を求めた。これらのタンパク質を市販の Elisa kit を用い測定した結果、 mesothelin、annexinA2、galectin-3-binding protein などは、胆管癌患者の血清サンプルを対象として、胆管癌のない健常者に有意な差が認められた。患者血清との Elisa 測定により比較することで、新たな胆管癌の血液マーカー候補となる可能性が示唆され,胆管がん細胞分泌物研究の有用性が示唆された。本研究は、新たな胆道癌のマーカーを探索した、有用な研究と考えられ、学位論文に値すると考えられる。

氏　　名	東ヶ崎　絵美
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医博甲第１２８７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Somatic mutations in newly-diagnosed chronic myeloid leukemia detected by whole-exome sequencing （初発慢性骨髄性白血病症例における全エクソンシーケンス法を用いた体細胞突然変異の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　金田　篤志 （副査）教　授　　岩間　厚志　　教　授　滝口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

慢性骨髄性白血病（CML）の発症において *BCR-ABL1* 融合遺伝子は非常に強力な driver mutation であるが、その他の遺伝子異常についての報告は少なく、今回我々は初発 CML 24 例に対して全エクソーム解析（WES）を行った。

【方法】

初発時の末梢血単核球細胞および口腔粘膜細胞から DNA を抽出し、HiSeq2000 を用いて全エクソン解析を行った。得られた変異から既知の SNP を除き、末梢血検体と口腔粘膜検体の変異アリル頻度（VAF）を Fisher 検定で比較し $p<0.001$ であるものを有意とした。得られた変異はサンガー法で確認を行った。更に得られた WES のデータを元にコピー数解析を行った。

【結果・考察】

190 個の体細胞変異を認めた。変異数と年齢・ヘモグロビン値に正の相関を、白血球数との間に負の相関を認めた。epigenetic regulator である *ASXL1*・*TET2*・*TET3*・*KDM1A* および *MSH6* の変異を 24 症例中 5 症例（21%）に認めた。ASXL1 の変異は 2 症例に認め、いずれも exon12 に存在していた。また *RUNX1* や *AKT1* 等造血器腫瘍で報告のある遺伝子変異を複数認めた。コピー数解析では 1p または 3q の uniparental disomy（UPD）を 1 症例ずつに認め、3q の UPD は分子遺伝学的大寛解（MMR）達成後消失していた。Gene Ontology 解析では、変異遺伝子は細胞伝達や細胞シグナル経路に関連するものが多かった。

【結論】

初発 CML24 例に対して WES を行い、190 の遺伝子変異が同定され、epigenetic regulator の変異を 21%に認めた。一部の変異は MMR の達成により消失していた。今後 MMR 達成後検体の解析を進め、TKI 治療反応性や予後との関連を研究したい。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

初発慢性骨髄性白血病 24 例に対して、初発時の末梢血単核球細胞および口腔粘膜細胞から DNA を抽出し、HiSeq2000 を用いて全エクソン解析を行った。得られた変異から既知の SNP を除き、末梢血検体と口腔粘膜検体の変異アリル頻度を Fisher 検定で比較し $p<0.001$ であるものを有意とした。得られた変異はサンガー法で確認を行い、また全エクソン解析のデータを元にコピー数解析を行った。190 個の体細胞変異を 184 の遺伝子に認めた。epigenetic regulator の変異は 24 症例中 5 症例 (21%) に認め、変異遺伝子は *ASXL1*・*TET2*・*TET3*・*KDM1A*・*MSH6* であった。*ASXL1* の変異は 2 症例に認め、いずれも exon12 に存在していた。また *RUNX1* や *AKT1* 等造血器腫瘍で報告のある遺伝子変異を複数認めた。コピー数解析では 1p または 3q の uniparental disomy (UPD) を 1 症例ずつに認め、3q の UPD は分子遺伝学的大寛解達成後消失していた。Gene Ontology 解析では細胞伝達や細胞シグナル経路に関連する遺伝子が有意に変異していた。治療抵抗性や TKI 中止後の再発リスクなど、今後解析症例を重ね長期フォローアップを行うことで *BCR-ABL1* 以外の体細胞突然変異と予後予測との関連が期待される。以上本論文は、慢性骨髄性白血病において網羅的変異解析を行い重要な体細胞性変異を同定した重要な成果であり、博士論文にふさわしい業績として認められた。

氏　　名	徳元　秀樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	An anatomical and histological study of the vascularized iliotibial tract graft （血管柄付腸脛靭帯移植における解剖学的および 組織学的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　斎藤　哲一郎
	（副査）教　授　　松原　久裕　　教　授　磯野　史朗

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腸脛靭帯の血流解剖について現在まで報告はない。通常再建外科においては、血流のないものの移植より、血流のある皮弁移植のほうが感染に強いとされている。このため、特に感染創や人工物に接する創部に対する再建において血管柄付腸脛靭帯移植は有用である。本研究では腸脛靭帯の血流解剖を行い、臨床において、より確実性の高い皮弁手術を行うことができるようにすることを目的とする。

【方法】39 肢の新鮮冷凍解剖体を用いた。臨床では大腿筋膜張筋皮弁において、腸脛靭帯を移植することがあるため、今回全例において、その血管茎となる大腿外側回旋動脈の上行枝および横行枝にラテックス（Microfil）を注入した。大腿筋膜張筋の一番遠位部から腸脛靭帯上で染色された一番遠位部の距離を計測し、この長さを腸脛靭帯の血流距離とした。顕微鏡を用いた観察も施行し、この染色部位がどのような走行をして腸脛靭帯の血流に関与しているかも検証した。深大腿動脈や外側膝上動脈も同様に、それぞれ 10 肢ごと計測した。

【結果・考察】大腿外側回旋動脈から血流を受ける腸脛靭帯の長さは 162.3±36.2㎜ であった。腸脛靭帯の血流は筋膜の層状構造の間に存在しており、その血流は腸脛靭帯直上の 1㎜ 以内から由来していることも顕微鏡所見よりわかった。深大腿動脈や外側膝上回旋動脈からの血流は確認できず、腸脛靭帯の遠位部は、他からも血流を認めないことがわかった。

【結論】腸脛靭帯の血液供給は大腿外側回旋動脈から由来しており、およそ 16㎝ 程度の長さで血管柄付腸脛靭帯移植ができることもわかった。この知見は腸脛靭帯を皮弁として移植する際の安全性の向上に有用であると思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腸脛靭帯の血流解剖について現在まで報告はなく、本研究では腸脛靭帯の血流解剖を行い、より確実性の高い皮弁手術を行うことができるようにすることを目的とする。39 肢の新鮮冷凍解剖体を用いて、大腿外側回旋動脈の上行枝および横行枝にラテックス（Microfil）を注入した。大腿筋膜張筋の一番遠位部から腸脛靭帯上で染色された一番遠位部の距離を計測し、この長さを腸脛靭帯の血流距離とした。組織学的観察も施行し、この染色部位がどのような走行をして腸脛靭帯の血流に関与しているかも検討した。深大腿動脈や外側膝上動脈も同様に、それぞれ 10 肢ごと検討した。大腿外側回旋動脈から血流を受ける腸脛靭帯の長さは平均 162.3㎜ であった。腸脛靭帯の血流は筋膜の層状構造の間に存在しており、その血流は腸脛靭帯直上の 1㎜ 以内から由来することも組織学的所見よりわかった。深大腿動脈や外側膝上回旋動脈からの血流は確認できず、腸脛靭帯の遠位部は、他からも血流を認めないことがわかった。本論文は、腸脛靭帯の血液供給は大腿外側回旋動脈から由来しており、およそ 16㎝ 程度の長さで血管柄付腸脛靭帯移植ができることを示唆し、この知見は腸脛靭帯を皮弁として移植する際の安全性の向上に有用であり、意義のある論文と認めた。

氏　　名	内藤　雄介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２８９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Endothelin B receptor-mediated encephalopathic events in mouse sepsis model （マウス敗血症モデルにおける、脳症とエンドセリン B レセプターの介在についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　幡野 雅彦 （副査）教　授　　織田 成人　　教　授　中谷 行雄

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】敗血症関連脳症(SAE) は、炎症や感染に対しての全身性の反応として起きる広範な脳障害である。その病態生理については解明されておらず、ET/ETR シグナルとの関連の報告もない。今回、我々は、ET_BR ブロッカーである BQ788 を用いて、SAE における ET-1/ET_B レセプター系の介在を評価することを目的とした。

【方法】あらかじめ、便提供用マウスから採取した軟便をリン酸緩衝生理食塩水(PBS) に溶解し、生糞便液を作成した。被験体マウスを、無作為に、Sepsis 群(pre-PBS＋生糞便液)、BQ 群(pre-BQ788＋生糞便液)、PBS 群(pre-BQ788＋PB)の 3 群に振り分けた。Sepsis 群には PBS を、BQ 群と PBS 群には BQ788(0.02μg/μl)を 500μl ずつ経静脈投与し、15 分後に Sepsis 群と BQ 群には生糞便液を、PBS 群には PBS を 300μl ずつ腹腔内投与した。すべての群のマウスより、8 時間後に脳検体を作成し、検討に用いた。

【結果・考察】Sepsis 群では PBS 群と比較し、海馬歯状回における神経芽細胞のアポトーシスの増加、視床下部内室傍核でのホルモン含有神経細胞の c-FOS 発現増強を認め、さらに脳内の TNF-α を含めた様々なサイトカインの発現が上昇していた。また、上記の所見に一致した領域で、活性化ミクログリアの細胞数増加や、血管透過性の亢進が有意にみられた。一方、BQ788 群では Sepsis 群で認められた c-FOS の発現増強、神経芽細胞のアポトーシス、サイトカインの発現上昇、ミクログリアの活性化に対しての抑制効果が示されたが、亢進した血管漏出には変化をきたさなかった。

【結論】ET-B レセプターブロッカーである BQ788 が、神経細胞死や炎症反応、Hans Seyle のストレス反応などの、敗血症に関連した病態生理学的変化から脳を保護しうることが示され、SAE へのエンドセリン B レセプターの介在が認められた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

炎症や感染に対する全身性の反応として起きる広範な脳障害である敗血症関連脳症(SAE)について、いまだ病態生理は解明されておらず、ET/ETR シグナルとの関連の報告もわずかしかない。本研究では、独自の敗血症モデルである Easy Stool Method(ESM)を用いて、敗血症下での、海馬歯状回における神経芽細胞のアポトーシスの増加、視床下部内室傍核でのホルモン含有神経細胞の c-FOS 発現増強や、脳内での TNF-α を含めた様々なサイトカインの発現の上昇に加え、これらの所見に一致した領域で、活性化ミクログリアの細胞数増加や、血管透過性の亢進を確認した。その上で、ET_BR ブロッカーである BQ788 を用いて、SAE での上記の変化のうち、c-FOS の発現増強、神経芽細胞のアポトーシス、サイトカインの発現上昇、ミクログリアの活性化に対しての抑制効果を明らかにした。本論文は、ET-B レセプターブロッカーである BQ788 が、神経細胞死や炎症反応、Hans Seyle のストレス反応などの、敗血症に関連した病態生理学的変化から脳を保護しうることを示唆し、今後の敗血症の新たな治療法に発展しうる意義のある論文と認めた。

氏　　名	中台英里
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Down-regulated miR-214 induces aggressive behaviors of non-B, non-C hepatocellular carcinoma through the overexpression of gankyrin （非 B 非 C 肝細胞癌における microRNA214 発現低下は gankyrin 発現増強を介して腫瘍の悪性度を増強する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中谷 行雄 （副査）教　授　　横須賀 収　　教　授　瀧口 正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】肝細胞癌における非 B 非 C 肝細胞癌の割合は増加傾向にあり、その病態や治療法の解明が急がれる。MicroRNA214(以下 miR-214)は、様々な癌種において各種標的遺伝子発現を抑制し、腫瘍進展に関与することが知られている。また、gankyrin は肝細胞癌で発現が亢進している oncoprotein として報告されている。今回我々は臨床検体と細胞株を用いて非 B 非 C 肝細胞癌における miR-214 と gankyrin との関係を検討した。【方法】2004-2011 年に当科で手術した非 B 非 C 肝細胞癌初回治療例 40 例に対し腫瘍部と非腫瘍部の凍結標本を用いて RT-PCR にて miR214 発現を評価し臨床病理学的因子との関係を検討した。肝炎ウイルス陰性の肝癌細胞株 HepG2、Huh7 に対し miR-214 の強制発現を行い、増殖能、浸潤能、アポトーシス、幹細胞性に及ぼす影響を検討した。臨床検体に対し RT-PCR 及び免疫染色にて gankyrin 発現を評価し miR-214 との関係を検討した。肝癌細胞株へ miR-214 の強制発現を行い、gankyrin 発現を検討した。

【結果・考察】臨床例では、非腫瘍部と比べ腫瘍部で miR-214 発現が有意に低下していた($p<0.01$)。MiR-214 発現の高低で二群に分類すると、両群間で各種臨床病理学的因子に有意差は見られなかったが miR-214 低発現群は有意に無再発生存率が低く($p=0.01$)、無再発生存率に対する多変量解析では miR-214 低発現は独立した再発予測因子であった(odds 比 2.66、$p=0.04$)。肝癌細胞株に対し miR-214 の強制発現を行うと、正常対照群と比較し有意に増殖能および浸潤能の低下、アポトーシスの亢進、幹細胞性マーカー発現の減弱を認めた。腫瘍部での miR-214 と gankyrin 発現の比較では、RT-PCR、免疫染色のいずれでも miR-214 低発現群で有意に gankyrin 高発現群の割合が高かった($p=0.035$、$p=0.043$)。肝癌細胞株への miR-214 強制発現の結果、ウェスタンブロット法にて有意に gankyrin 発現低下を認めた。

【結論】非 B 非 C 肝細胞癌における miR-214 発現は、通常の病理所見のみでは予測し得ない新たな予後予測因子となり得る。非 B 非 C 肝細胞癌では miR-214 発現が低下することにより、gankyrin 発現抑制の解除を介して腫瘍の悪性度が増強する可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、近年増加傾向にある非 B 非 C 肝細胞癌における microRNA214(miR-214)発現とその標的遺伝子としての Gankyrin 発現との関係を検討した報告である。切除検体 40 例の凍結標本を用いた検討では、RT-PCR にて非腫瘍部と比較し腫瘍部で有意に miR-214 の発現低下を認めた。腫瘍部での miR-214 発現の高低で臨床病理学的因子に有意差は見られなかったものの、miR-214 低発現群では有意に無再発生存率が低く、miR-214 低発現が独立した再発関連因子であることが示された。また、肝癌細胞株(HepG2, Huh7)に対し miR-214 を強制発現させると、増殖能及び浸潤能の低下、アポトーシスの亢進、幹細胞性マーカー発現の減弱を認め、腫瘍としての悪性度の低下が示唆された。miR-214 の標的遺伝子として、広く肝細胞癌で発現亢進している Gankyrin 発現との関係を、切除検体を用いて mRNA およびタンパクレベルで検討したところ、いずれも miR-214 低発現例で Gankyrin 高発現例の割合が多く見られた。さらに、肝癌細胞株に対し miR-214 を強制発現させると、Westernblot 法にて Gankyrin タンパクの発現低下が認められた。以上より、非 B 非 C 肝細胞癌における miR-214 発現低下により Gankyrin に対する抑制が解除され、腫瘍の進展促進につながると考えられた。

本論文は非 B 非 C 肝細胞癌における miR214 発現低下が Gankyrin 発現増強を介して腫瘍の悪性度を増強することを示しており、意義のある論文と認めた。

氏　　名	中山 哲俊
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Role of p53mut in regulation of three dimensional malignant formation in breast cancer cells (三次元培養を用いた乳癌悪性化に関与する 変異 p53 とコレステロール合成経路の役割)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　岩間 厚志
	（副査）教　授　　三木 隆司　　教　授　松原 久裕

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】がん抑制遺伝子 p53 は多くの癌で変異や欠失がみられ、この変異 p53 は、「gain of function」 により 癌の増殖および悪性化に関与することが明らかとなっている。一方、癌とコレステロールとの関係性については、コレステロールが腫瘍形成を促進することが報告されている。しかし、変異 p53 とコレステロールによる癌の悪性化との関わりについては十分に明らかになっていない。そこで、変異 p53 による「gain of function」とコレステロール生合成経路、特にメバロン酸合成経路(MVA 経路)に着目し、3 次元培養を用いて悪性形質に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】Sphere Assay によりコロニー形態を観察し悪性形質を評価した。また、p53 変異の状態や MVA 経路の阻害と脂質代謝産物による形態変化を検討した。さらに、MVA 経路を司る SREBP2 の局在とサイレンシングによる形態変化を解析した。変異 p53 と SREBP2 の関係性を確認する目的で ChIP Assay を行い、最後に、乳がん患者における悪性度、予後の検討を行った。

【結果・考察】Sphere Assay により p53 と RB-GATA3、両経路の調節解除、変異 p53 の gain of function が乳がんにおける悪性形態の形成に重要であることが示された。また、MVA 経路阻害実験により、MVA 経路が悪性形態の形成に機能的役割を果たすことが示された。3 次元培養条件下では SREBP2 の核内移行の促進が形態変化、特に Malignant Form の増加に相関することが確認され、更に、SREBP2 による乳がんの悪性化には、変異 p53 が関与することが示唆された。その機序として、MVA 経路遺伝子のプロモーター領域に SREBP2 と共結合し、SREBP2 の転写調節を制御していることが示唆された。また、実際の乳がん患者においても MVA 経路遺伝子が乳がんの悪性度や予後に重要であることが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

変異 p53 は、「gain of function」 により 癌の増殖および悪性化に関与することが明らかとなっているが、そのメカニズムは十分にわかっていない。本研究では変異 p53 とメバロン酸合成経路(MVA 経路)の癌悪性化におけるメカニズムを明らかにした。CRISPR/CAS9 SYSTEM により作成した KO 細胞を用い 3 次元培養による悪性形質変化を検討した。変異 p53 の gain of function、あるいは p53 と Rb ないしは GATA3 の両者の欠失が乳がん細胞での悪性形質転換に重要なことを明らかにした。また、MVA 経路の阻害とその代謝産物の添加実験より、MVA 経路が中でも FPP、GGPP、Cholesterol が悪性形質転換に重要な役割を果たしていた。その機序として、3 次元培養条件下での SREBP2 の核内移行が関与することが分かった。実際、SREBP2 の核内移行が MVA 経路遺伝子の発現を上昇させ、代謝産物である FPP,GGPP を介して Malignant Form の形成を引き起こすことが確認された。変異 p53 と SREBP2 転写機能の関係を検討する目的でクロマチン免疫沈降法を行った結果、MVA 下流遺伝子のプロモーター領域に変異 p53 と SREBP2 が共結合していることが明らかとなった。以上より変異 p53 が協調的に SREBP2 の MVA 経路関連遺伝子群の転写調節を制御することにより癌の悪性化に寄与していることが示唆され、価値ある業績と認められた。

氏　　名	西　毅
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in Japanese patients with stable coronary artery disease （クロピドグレルよりプラスグレルへの切り替えにおける抗血小板効果の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松宮　護郎 （副査）教　授　　横手　幸太郎　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】クロピドグレルは，CYP2C19 遺伝子多型の影響でその代謝機能が低下し，抗血小板作用が減弱する症例が多い。プラスグレルは CYP2C19 遺伝子多型の影響はほとんど受けないとされ，より安定した抗血小板作用が期待されるが、その国内承認用量は，欧米の約３分の１となっており、クロピドグレルより切り替えた際の抗血小板効果に関しては十分わかっていない。本研究では安定冠動脈疾患を有する日本人においてクロピドグレルからプラスグレルへ切り替えた際の抗血小板効果を比較・検討する。

【方法・結果】アスピリンとクロピドグレル 75 mg 内服中の安定冠動脈疾患 53 症例を登録した。クロピドグレルをプラスグレル 3.75 mg に切り替え、14 日後にプラスグレル 3.75 mg を再度クロピドグレル 75mg に切り替えた。ベースライン, 14 日目, および 28 日目に Verify Now P2Y12 分析により血小板反応性を評価した。Verify Now P2Y12 reaction units (PRU) > 208 を高血小板反応性（high on-treatment platelet reactivity [HPR]）と定義した。プラスグレル療法では, 切り替え前後のクロピドグレル療法に比べて, HPR の頻度（18.9% vs. 41.5% vs. 44.2%, P<0.001）と PRU レベル（154.3±54.2 vs. 196.2±55.5 vs. 194.6±55.8, P<0.001）が有意に低下した。CYP2C19 遺伝子型の３つの表現型により，代謝機能が高い EM（17 例），中間の IM（26 例），低い PM（10 例）の３群に分けて PRU 値を比較すると，CYP2C19 遺伝子多型は, クロピドグレル療法下の血小板反応性に有意な影響を与えていた（174.9±54.0 vs. 193.1±56.5 vs. 240.6±25.4, P<0.001）が，この現象はプラスグレルでは観察されなかった（147.0±51.9 vs. 147.5±58.3 vs. 184.4±38.3，P=0.15）。

【結論】日本人の安定冠動脈疾患症例においてプラスグレルはクロピドグレルよりも強力な抗血小板効果を示す。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

プラスグレルはクロピドグレルと比較しCYP2C19遺伝子多型の影響少なく、より安定し強力な抗血小板作用を有するとされるが、国内用量は海外より低用量に設定されており、国内データの蓄積が必要である。本研究は安定冠動脈疾患を有する日本人においてクロピドグレルからプラスグレルへ切り替えた際の抗血小板効果を比較した前向き試験である。アスピリンとクロピドグレル 75 mg 内服中の安定冠動脈疾患 53 症例を登録し、クロピドグレルをプラスグレル 3.75 mg に切り替え、14 日後に再度クロピドグレルに切り替えた。登録時、14 日目、および 28 日目に VerifyNow P2Y12 分析により血小板反応性を評価した。P2Y12 reaction units (PRU) > 208 を high on-treatment platelet reactivity (HPR)と定義した。プラスグレル療法では、切り替え前後のクロピドグレル療法に比べて、HPR の頻度（18.9% vs. 41.5% vs. 44.2%, P<0.001）と PRU 値（154.3±54.2 vs. 196.2±55.5 vs. 194.6±55.8, P<0.001）が有意に低下した。CYP2C19 遺伝子型により、代謝機能正常型（17 例）、中間型（26 例）、低下型（10 例）の３群に分類し PRU 値を比較すると、CYP2C19 遺伝子多型は、クロピドグレル療法下の血小板反応性に有意な影響を与えていた（174.9±54.0 vs. 193.1±56.5 vs. 240.6±25.4, P＜0.01）が、この現象はプラスグレルでは観察されなかった（147.0±51.9 vs. 147.5±58.3 vs. 184.4±38.3, P=0.15）。本研究は日本人の安定冠動脈疾患症例においてプラスグレルはクロピドグレルよりも強力な抗血小板効果を有することが示唆され、意義のある論文と認めた。

氏　　名	西中 宏吏
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Neuropsychological impairment and its association with violence risk in Japanese forensic psychiatric patients: a case-control study （医療観察法対象者における神経心理学的障害の特徴と暴力のリスクの関係）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　伊豫　雅臣 （副査）教　授　　五十嵐　禎人　　教　授　渡邉　博幸

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】我が国では平成 17 年に「心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律」（医療観察法）が施行された。これまでに、精神障害者において神経心理学的障害の機能的転機への影響が指摘され、国外では反社会的な群において暴力行動との関連を示唆する報告もなされている。しかし、我が国の医療観察法対象者に対しては神経心理学的評価は現在まで行われていない。本研究は、医療観察法対象者の神経心理学的障害の特徴とその暴力のリスクとの関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】71 名の医療観察法対象者と、年齢、性別、学歴をマッチさせた 54 名の健常対照者に、神経心理学的検査として 8 領域の認知機能が測定可能な CogState Battery（CSB）および情動に基づく意思決定課題である Iowa Gambling Task（IGT）を実施した。また、暴力のリスク（サイコパシーを含む）について心理学的評価を行った。

【結果・考察】医療観察法対象者群は、対照群に比べ CSB の全ての下位検査と IGT の成績の低下を示し、広範な神経心理学的障害を認めた。各群における偏相関分析では、IGT の成績の低下とサイコパシー高得点との関連が見られ、特に反社会的行動様式との関係が大きかった。医療観察法対象者群においては、CSB 合成得点と、ストレスや治療的試みへの遵守性の欠如といった将来におけるリスク要因との関連が見られた。これらから神経心理学的障害は、暴力のリスクを高める可能性がある。さらに、これらは異なるタイプの神経心理学的障害が異なる経路をたどり暴力のリスクに結びつく可能性を示唆するものである。

【結論】医療観察法対象者の神経心理学的障害の治療は、機能的転機の改善のためばかりでなく、再他害行為防止においても重要である。様々なタイプの神経心理学的障害の特徴を理解することは、各々の医療観察法対象者に適した治療の計画に寄与するものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

平成 17 年に医療観察法が施行されて以来、同法対象者の神経心理学的障害については調べられたことがない。本研究では、医療観察法対象者の神経心理学的障害の特徴とその暴力のリスクとの関連を明らかにすることを目的に、広範な認知機能が測定可能な CogState Battery 及び意思決定における情動の働きを測定する Iowa Gambling Task を用いて健常対照者と比較した。同時に、二つの異なる暴力のリスク評価を行った。情動と認知の両面から神経心理学的特徴を検討し、解析では人口統計学的変数など多くの剰余変数を統制したことが本研究の特徴である。これらにより、医療観察法対象者は健常者に比べ暴力のリスクが高く、広範な神経心理学的障害を示した。また、これらの神経心理学的障害のうち、意思決定に関わる情動処理がサイコパシックな行動に関連する一方、認知機能がストレス等暴力のリスクに関係することを示し、異なる神経心理学的障害が異なる経路をたどり暴力のリスクを高めるという示唆を得た。本論文は、国内外の司法精神保健において、神経心理学的障害の治療が機能的転機の観点ばかりでなく、再他害行為防止の観点からも重要であることを示す価値ある業績と認められた。

氏　　名	信本　大吾
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	High expression of EPCR is associated with early hepatic recurrence and poor prognosis in pancreatic cancer （　膵癌における EPCR 発現は術後早期肝転移再発と予後の悪化に関与する　）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　宇野　隆 （副査）教　授　　丹沢　秀樹　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】膵癌は根治切除を行っても再発率が高く、未だ予後不良な疾患である。Endothelial protein C receptor (EPCR) は血管内皮細胞に発現し、その抗凝固作用や抗炎症作用などが知られている。EPCR は様々な癌組織にも発現することが報告されているが、癌における機能は不明確な部分が多い。本研究は、膵癌における EPCR 発現と予後の関係および膵癌細胞における EPCR 発現の意義を解明することを目的とした。

【方法】当科で切除を行なった浸潤性膵管癌 104 例の組織を用いて免疫染色を行い、EPCR 発現と予後、再発形式、臨床病理学的因子との関連について統計学的に検討した。MMP2 の免疫染色を行い、EPCR 発現との関連を検討した。また、EPCR のリガンドである activated protein C (APC)を膵癌細胞株に投与し、細胞増殖能、細胞浸潤能および anoikis 抵抗性について評価を行った。さらに、siRNA の導入により EPCR を downregulation させた細胞を用いて、同様の実験を行った。

【結果・考察】膵癌における EPCR 高発現は術後生存期間の増悪と関連し、独立した予後規定因子であった。また、その発現は無再発生存期間との相関は認めなかったが、肝転移再発との間で強い相関を認め、予後悪化の原因と考えられた。EPCR 発現と MMP2 発現の間には有意な相関を認めたが、MMP2 発現は予後との関連は認めなかった。膵癌細胞株への APC 投与により、細胞増殖能に変化は認められなかったが、細胞浸潤能および anoikis 抵抗性の増大が認められ、これが血行性転移を引き起こす一因と考えられた。さらに、EPCR の downregulation を行った膵癌細胞株では APC 投与を行っても浸潤能の増大は認められず、これらの機能が EPCR 依存性であることが示された。

【結論】膵癌細胞における EPCR 発現が浸潤能亢進および anoikis 抵抗性の増強に関与することが示された。膵癌組織における EPCR 高発現は予後規定因子および肝転移再発因子であり、予後予測および肝転移予測因子となる可能性や有用な治療標的となりうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、膵癌における Endothelial Protein C Receptor (EPCR)発現の意義を解明することを目的とした。膵癌切除後の原発巣組織標本を用いて免疫組織化学染色を行い、EPCR 発現と術後の予後および臨床病理学的因子の関連について検討した。EPCR 発現は術後早期肝転移再発と予後の悪化に関連することを明らかにした。また、EPCR 高発現の膵癌細胞株を用い、EPCR のリガンドである Activated Protein C (APC)を投与することで細胞増殖能、細胞浸潤能および anoikis 抵抗性を評価する実験を行い、APC 投与により細胞浸潤能および anoikis 抵抗性が増強することを明らかにした。さらに、EPCR をノックダウンした膵癌細胞株を用いて同様の実験を行った。これにより APC による細胞浸潤能および anoikis 抵抗性の増強が消失することを確認し、EPCR を介した作用であることを明らかにした。本論文は、膵癌における EPCR 発現が術後の予後規定因子および肝転移再発予測因子であり、また、EPCR を介した APC 刺激の伝達を阻害することで肝転移再発を減少させる可能性を示唆し、膵癌術後の肝転移再発の予測および治療において意義のある論文と認めた。

氏　　名	橋本　瑛子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Macroscopic and histological evaluation of a rat model of chronic rotator cuff tear （ ラット 腱板断裂慢性モデルの確立と その肉眼的及び組織学的評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　佐粧　孝久　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腱板断裂は変性断裂が一般的で慢性的変化であるが、過去の腱板断裂動物モデルの基礎研究では急性モデルの報告が大半である。なかでも、ヒト肩関節に構造が類似するラットを用いた腱板断裂慢性モデルの報告例はない。本研究の目的は、ラット腱板断裂慢性モデルを確立し断裂部の肉眼的及び組織学的評価を行うことである。

【方法】10 週齢雄性 SD ラット 60 匹を用い、棘上筋と棘下筋を大結節より切離し腱板断裂を作成し、慢性的に断裂を維持する為断裂型のレジンを上腕骨に固定した慢性モデル群、腱板断裂作成のみの断裂群、Sham 群の 3 群に分けた。術後 4 週・12 週に肉眼的に断裂部の維持を確認し、腱板再縫合の可否及びその張力を検討した。また、組織学的評価として、マッソン・トリクローム染色にて腱変性を定量評価し、HE 染色にて腱板筋の脂肪変性および筋萎縮を評価した。

【結果・考察】肉眼的評価では、慢性モデル群では術後 4 週・12 週においても全例で断裂部が完全に維持され、0.5N の軽微な張力で全例再縫合可能だった。一方、断裂群では術後 4 週・12 週ともに瘢痕形成により断裂部は閉鎖していた。組織学的に慢性モデル群では、術後 4 週で軽度の変性を認め、12 週で強い腱変性が進行し、Bonar スケールで有意に高値を示した。また、慢性モデル群のみ術後 12 週で棘下筋筋内腱周囲及び棘上筋外の脂肪細胞の増加と著明な筋細胞の萎縮を認めた。

【結論】レジンを用い腱板再接着を阻害する事でラット腱板断裂慢性モデルを作製した。術後 12 週において、肉眼的に断裂部は維持され、腱板再縫合が可能であり、組織学的にも腱変性・筋萎縮・脂肪変性の進行を認め、慢性モデルとして妥当な変化と考えられた。今後このラット腱板断裂慢性モデルの、より臨床に直結した二期的な研究への使用が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腱板断裂は変性断裂が一般的で慢性的変化であるが、過去の腱板断裂動物モデルの基礎研究では急性モデルの報告が大半である。なかでも、ヒト肩関節に構造が類似するラットを用いた腱板断裂慢性モデルの報告例はない。本研究は、ラットを用い腱板断裂慢性モデルを確立し、断裂部の肉眼的及び組織学的評価を行った。SD ラットを用い、棘上筋と棘下筋を大結節より切離し腱板断裂を作成し、レジンを用い腱板再接着を阻害する事でラット腱板断裂慢性モデルを作製した。肉眼的評価では、慢性モデル群では術後 12 週においても全例で断裂部が維持され、0.5N の軽微な張力で再縫合可能だった。また、組織学的に慢性モデル群では、12 週で強い腱変性が進行し、棘下筋筋内腱周囲及び棘上筋外の脂肪細胞の増加と著明な筋細胞の萎縮を認め、慢性モデルとして妥当な変化を示した。本論文は慢性的変化を示すヒト腱板断裂をラットにおいて初めて再現した意義のある論文と認められた。今後このラット腱板断裂慢性モデルの、より臨床に直結した二期的な研究への使用が期待される。

氏　　名	玻名城 隼
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	*Schizophyllum commune* causes an exacerbation by induction of IL-17 in asthma model mice （*Schizophyllum commune*は喘息モデルマウスにおいてIL-17誘導による増悪を引き起こす）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中島　裕史 （副査）教　授　　五ノ井　透　　教　授　巽　浩一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

Schizophyllum commune（SC）は環境中に普遍的に存在する真菌であり、近年 SC の呼吸器疾患への関連性、特に喘息の増悪頻度・重症化との関連性が指摘されている。しかしこれまでに SC の呼吸器への影響について未だ基礎的な検討はなされていない。

そこで、健常なマウスおよび喘息モデルマウスに SC を気管内投与した際の初期の免疫応答を解析し、SC の肺組織への影響を評価することを目的とした。

【方法】

健常なマウスまたは卵白アルブミン（OVA）感作による喘息モデルマウスに SC の菌糸破砕物を気管内投与し、初期免疫応答の解析のため SC 投与 24 時間後に気管支肺胞洗浄液（BALF）と肺組織を回収し各種解析を行った。

【結果・考察】

喘息モデルマウスに SC を投与した OVA/SC 群は、健常マウスに SC を投与した PBS/SC 群と比較して BALF 中の好中球数、IFN-gamma, IL-17A が増加し、また肺組織中の好中球ケモカインの遺伝子発現量も増加した。さらに BALF 中の肺傷害マーカーである総蛋白量および LDH が高値を示し、肺の病理組織所見では炎症の悪化が確認された。

IL-17A/F KO マウスを用いた検証では、IL-17A/F KO マウスの OVA/SC 群は WT の OVA/SC 群と比較して、BALF 好中球数と肺傷害マーカーの有意な減少が確認された。

【結論】

SC は喘息モデルマウスの肺組織おいて、IL-17A/F の産生を増強し、好中球ケモカイン（CXCL1, CXCL2）による肺への好中球遊走を誘導することによって重度の好中球性炎症を招くことが明らかとなった。このことから SC は喘息の増悪因子となっている可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

喘息患者は真菌の暴露によって増悪を起こすことが知られているが、大気中には多種の真菌が存在するにもかかわらず、これまで増悪因子としての研究はごく一部の菌種のみでしか行われてこなかった。本研究では、潜在的な増悪因子として注目され始めている担子菌の一種である*Schizophyllum commune*（SC）の増悪因子としての評価とその増悪機序の解明を目的に、卵白アルブミン喘息モデルマウスのSC投与後の初期免疫応答の解析がなされた。喘息モデルマウスはSC投与に対して気管支肺胞洗浄液（BALF）の好中球数の増加、肺組織の炎症の増悪が確認され、またBALFのIFN-gammaとIL-17Aの増加、肺組織の好中球関連サイトカインとケモカイン遺伝子発現量の増加が確認された。このBALF好中球数の増加、サイトカイン・ケモカイン遺伝子発現量の増加および組織傷害マーカーの増加はIL-17A/Fノックアウトマウスで減少したことから、SCはIL-17A/Fの誘導によって好中球性炎症を惹起することにより喘息の増悪因子となることが示唆された。本論文は新たな喘息の増悪因子として担子菌の*Schizophyllum commune*の存在とその増悪機序を明らかにした価値のある業績と認められた。

氏　　名	濵田 裕幸
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Consideration of mental rotation for clinical rehabilitation from brain activation in an fMRI study （リハビリテーションのためのメンタルローテーションに関する脳活動からの考察）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　桑原　聡 （副査）教　授　宇野　隆　　教　授　佐伯　直勝

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】　運動イメージ(MI)課題は脳卒中後のリハビリテーションに有効な戦略であることが知られているが、実際に課題を行っていることが観察できず、心理的負荷も推察される。他の方法として、提示された手の写真の左右判断を行う手のメンタルローテーション課題(MRot)は、判断のために運動イメージを包含し、結果が正答率と反応時間によりフィードバック可能であるため、応用可能なツールであると推察できる。本研究では、課題時の脳活動を機能的 MRI にて比較し、リハビリテーションのツールとして妥当かを検討することである。

【方法】　健常者 26 名(男女各 13 名)を対象とし、MI 課題と手の MRot 課題、物体の MRot 課題の 3 条件中の脳活動を、MRI 装置を使用して測定した。MI 課題は、提示された手の写真に合致するような運動のイメージを行う課題とし、被験者には左右どちらの手が提示されるのかを明示して実施した。手の MRot 課題は、提示された手の写真の左右判断を行う課題とし、物体の MRot 課題は、提示された片側のみのバックライトが点灯している車の絵の左右判断を行う課題とした。

【結果・考察】　手の MRot 課題中の脳活動は、両側の運動前野、両側の補足運動野、左の頭頂連合野の活動が認められ、MI 課題との類似性が示された。賦活領域の大きさと、賦活の強さは MI 課題が優位であった。また、物体の MRot 課題の脳活動も運動関連領域の活動が認められたが、左半球のみの活動であった。

手の MRot 課題時の両側性の運動関連領域の賦活は、両側の手の運動イメージが動員されている可能性が示唆され、物体の MRot 課題とは回答する方略の違いがあると考える。

【結論】　神経生理学的観点からは、MI 課題の有用性が示唆されたが、手の MRot 課題についても、さらに改変することにより、運動関連領域の活動をより高め、MI 課題に切り替わる脳卒中後のリハビリテーションに応用可能であることが推察される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、脳卒中片麻痺患者のリハビリテーション方法である運動イメージ課題と、手のメンタルローテーション課題、物体のメンタルローテーション課題の脳活動を fMRI によって、健常者を対象として検証を行った。結果は、運動イメージ課題と手のメンタルローテーション課題は運動関連領域に類似した脳活動を認めた。手のメンタルローテーション課題は、提示された手の写真の左右判断を行う課題であり、ゲーム性を含み、結果を明示することができるツールであり、脳卒中片麻痺患者へのリハビリテーションの方法として、運動イメージ課題に代替する方法となる可能性が推察された。今後の臨床研究へと繋がる有用な研究であり、博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認めた。

氏　　名	林﨑 浩史
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	CD69L regulate lung inflammation via interaction with CD69 （CD69L は CD69 との会合を介して肺での炎症を制御する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　本橋　新一郎 （副査）教　授　　幡野　雅彦　　教　授　池原 譲

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】喘息を含む慢性炎症疾患は近年増加傾向にあり、有効な治療法の開発が急務である。これまでの研究から、活性化 CD4 陽性 T 細胞に発現する CD69 が、アレルギー性気道炎症の病態形成に寄与しており、抗 CD69 抗体投与により気道炎症が顕著に抑制されることが明らかとなっている。当研究では、その抑制メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】組換え CD69 タンパク質を用いた免疫沈降法、ならびに MS 解析により CD69 会合分子を同定した。次いで、CD69 会合分子に対する抗体を作製し、アレルギー性気道炎症マウスモデルにおける治療効果を検討した。また、慢性副鼻腔炎（ECRS）患者の検体を用いることで、ヒト慢性炎症組織における CD69 会合分子の発現を検討した。

【結果・考察】MS 解析により CD69 に会合する分子は、CD69L であることがわかった。組換えタンパク質を用いた *in vitro* アッセイにより、CD69L と CD69 タンパク質の会合が確認された。さらに、抗 CD69L 抗体投与がアレルギー性気道炎症を有為に抑制することを示した。CD69L は炎症部位の血管内腔に局在がみられ、その発現は血管障害に伴い活性化した血小板に由来することが示唆された。CD69L の発現は、ヒト ECRS ポリープ中の血管壁に検出され、CD69 発現細胞との共局在が観察されたことから、ヒトの慢性炎症疾患でも CD69 と CD69L を介した炎症増悪機構の存在が示唆された。

【結論】活性化 CD4 陽性 T 細胞に発現する CD69 の機能リガンドとして CD69L を同定した。CD69L は、炎症部位の血管内腔に局在し、CD69 を発現する炎症細胞を集積させることで、炎症増悪に寄与することが示唆された。抗 CD69L 抗体による CD69 と CD69L の会合阻害は、アレルギー性気道炎症のみならず、血管障害を併発する慢性炎症の新規治療法になりうる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

CD4 陽性のヘルパーT 細胞はアレルギー性気道炎症の病態形成に重要な役割を果たすことが知られている。CD69 は活性化 CD4 陽性 T 細胞上に発現し、炎症組織への細胞の移行や維持に必要である。しかしその詳細な分子メカニズムは明らかにされていない。本研究では、CD69 に対する機能リガンドとして CD69L を同定した。CD69L は気道炎症時に、炎症血管の主に内腔側に存在する血栓様構造に認められ、CD69-CD69L の会合阻害は気道炎症を顕著に抑制した。さらに好酸球性副鼻腔炎（ECRS）患者の鼻ポリープの解析により、CD69L の発現増加と血管内腔での血小板の共局在が認められた。そこでは多数の CD69 陽性 T 細胞が CD69L 発現細胞と会合する様子が認められた。本論文は、CD69-CD69L の会合が気道炎症の病態形成に重要な役割を果たすことを示しただけでなく、CD69L が他の慢性炎症疾患においても新規治療ターゲットになりうる可能性を示唆したことからも、非常に価値ある業績であると認められた。

氏　　名	東原　琢
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１２９９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Sox9 induces chemo-resistance in pancreatic cancer cells by induction of putative cancer stem cell characteristics and its high expression predicts poor prognosis （Sox9 は癌幹細胞としての性質を誘導することで膵癌細胞での化学療法抵抗性を誘導し、その発現は予後予測因子として有用である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松原　久裕 （副査）教　授　　吉野　一郎　　教　授　横手　幸太郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】膵癌が予後不良である原因の一つとして化学療法抵抗性が挙げられる。我々は細胞の分化を調節する転写因子である Sox9 に注目し、膵癌における化学療法抵抗性の機序を解明することを本研究の目的とした。

【方法】膵癌 106 症例の切除検体を用いて免疫染色にて Sox9 発現の多寡を比較し、予後との相関を検討した。化学療法抵抗性を評価するために Sox9 高発現細胞株と低発現細胞株に GEM, 5-FU を投与し細胞数を比較した。次に癌幹細胞としての性質を評価するため sphere formation assay によるスフェア形成率、およびフローサイトメトリーによる癌幹細胞マーカー ($CD44^{high}CD24^{high}$)の細胞分布に対して Sox9 siRNA による影響を Sox9 高発現細胞株を用いて検討した。次に Tet-On inducible Sox9 shRNA を導入した Sox9 高発現膵癌細胞をヌードマウスに皮下注射し、Sox9 発現による腫瘍形成率を比較した。

【結果】免疫染色の結果、25%以上の癌細胞に核染色を認めた症例を Sox9 高発現、25%未満の症例を Sox9 低発現と定めた。Sox9 高発現症例は有意に全生存率の低下を認めた(p=0.0011)。さらに多変量解析にて Sox9 高発現は膵癌における独立した予後予測因子であった(p=0.0009)。Sox9 高発現細胞株である PANC-1 では低発現細胞株である BxPC3 と比較して薬剤抵抗性を認めた。さらに PANC-1 において Sox9 knockdown が有意に GEM 抵抗性を改善させた(p<0.05)。スフェア形成能、$CD44^{high}CD24^{high}$ の細胞の割合はともに Sox9 knockdown によって有意に低下した(p<0.05)。腫瘍形成率は Sox9 knockdown によって 60-70% から 20-30％と有意に低下することがわかった (p<0.05)。

【結論】Sox9 は膵癌の独立した予後予測因子であった。Sox9 は癌幹細胞としての性質を有し、それにより化学療法抵抗性を誘導していることが考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

水癌は難治性であり、その原因の一つはその化学療法抵抗性にあると考えられている。本研究は細胞の分化を調節する転写因子である Sox9 を用いて、膵癌における化学療法抵抗性の機序を解明することを目的として行われた。まず膵癌切除検体を用いた免疫染色で Sox9 高発現の症例で全生存率が低下することを示し、さらに Sox9 高発現が独立した予後予測因子となりうることを示した。次に Sox9 発現と化学療法抵抗性の関係を評価するために膵癌細胞株を用い、Sox9 高発現細胞株では低発現細胞株と比較して gemcitabine, 5-FU に対する抵抗性を認めることを示し、さらに Sox9 siRNA による SOX9 knockdown が gemcitabine に対する抵抗性を改善させることも示した。さらに Sox9 陽性細胞が癌幹細胞としての性質を有するかを示すために、Sox9 knockdown が自己複製能、癌幹細胞マーカーの発現（CD44/CD24)、腫瘍形成能にどのような影響を及ぼすかを検討した。その結果 Sox9 knockdown によりスフェア形成率は低下し(sphere formation assay)、$CD44^{high}/CD24^{high}$ の細胞の割合は減少する(フローサイトメトリー)ことが示し、さらに膵癌皮下腫瘍モデルマウスを用いて実験で Sox9 knockdown によって腫瘍形成率も低下することが示された。本論文は Sox9 陽性細胞は癌幹細胞としての性質を有し、化学療法抵抗性を誘導していることを明らかにした価値ある業績として認められた。

氏　　名	廣瀬　雅教
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３００号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of the deletion of dipeptidyl peptidase-4 gene on pressure overload-induced heart failure in mice （マウス圧負荷心不全モデルにおける DPP-4 遺伝子欠損の効果の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横手　幸太郎 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　中島　裕史

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】糖尿病患者は慢性心不全の合併頻度が高く、心不全入院も多いことが知られている。DPP-4 阻害薬は、新規糖尿病治療薬で、現在最も広く使われている糖尿病治療薬である。基礎研究において DPP-4 阻害薬は膵臓、腎臓、脳など様々な臓器で保護作用を示すことが報告されている。心臓では心筋梗塞モデルにおいて心保護作用を示すことが明らかになっているが、圧負荷心不全モデルに対する効果はまだ十分に明らかになっていない。そこで、本研究はマウス圧負荷心不全モデルにおける DPP-4 抑制の効果を明らかにすることを目的とした。

【方法】野生型 C57BL/6 マウス及び DPP-4 遺伝子欠損マウスの胸部大動脈を縮窄し、圧負荷心不全モデルを作成した。術前及び術後 2、4 週目で心機能、術後 2、4 週目で免疫組織染色、術後 4 週目で電子顕微鏡にて心筋の病理的変化の解析を行った。

【結果・考察】野生型マウス、DPP-4 遺伝子欠損マウスとも左室肥大を認め、DPP-4 遺伝子欠損は左室肥大を抑制しなかった。野生型マウスでは大動脈を縮窄することで左室収縮力低下を認めたが、DPP-4 遺伝子欠損により左室収縮力低下が抑制された。また、大動脈縮窄後、左室間質及び血管周囲の線維化が増加したが、DPP-4 遺伝子欠損によりその線維化が抑制された。野生型マウスでは大動脈縮窄後Ⅰ型及びⅢ型コラーゲンの増加を認めたが、DPP-4 遺伝子欠損により術後 2 週目でⅢ型コラーゲン、4 週目でⅠ型及びⅢ型コラーゲンの産生が有意に抑制されていた。術後 4 週目で DPP-4 遺伝子欠損による各コラーゲン線維の構造への影響はなく、コラーゲン線維の量が減少し、密度が粗になっているのみであった。すなわち、DPP-4 阻害薬はⅢ型コラーゲン産生を抑制することで心臓線維化を抑制している可能性が示唆された。

【結語】圧負荷心不全モデルにおいて DPP-4 阻害薬は心臓線維化を抑制することで、心収縮力低下を抑制する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

新規糖尿病薬として知られる DPP-4 阻害薬は、基礎研究において膵臓、腎臓、心臓、脳など様々な臓器に保護作用を示すことが報告されている。大動脈縮窄モデルでも心保護作用が報告されているが、心臓線維化に対する効果については未だ十分に明らかとされていない。本研究では DPP-4 の線維化に対する関与が検証された。野生型 C57BL/6 マウス及び DPP-4 遺伝子欠損マウスの大動脈を縮窄し、圧負荷心不全モデルを作成、術前及び術後 2、4 週で心エコー、術後 2、4 週で免疫組織染色、術後 4 週で電子顕微鏡にて評価を行った。その結果、野生型マウス、DPP-4 遺伝子欠損マウスともに心肥大を認めた。野生型マウスにおける大動脈縮窄は心機能を低下させ心筋及び血管周囲の線維化を増加させたが、DPP-4 遺伝子欠損ではこれらの変化が抑制されていた。野生型マウスでは大動脈縮窄後にⅠ型およびⅢ型コラーゲン線維の増加を認め、DPP-4 遺伝子欠損ではⅢ型コラーゲンの産生抑制を認めた。すなわち、DPP-4 阻害薬はⅢ型コラーゲン産生を抑制することで心臓線維化を抑制する可能性が示唆された。圧負荷心不全モデルにおいて DPP-4 阻害薬はⅢ型コラーゲンの産生を抑制し、心臓線維化を抑制を通じて心機能低下を抑制する可能性を示す価値ある業績と認められた。

氏　　名	福田 真佑
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	A novel compound activating TrkB in mouse brain attenuates depression-like behavior （マウスの脳内においてTrkBを活性化する新規化合物は、うつ様行動を改善する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　瀧口　正樹 （副査）教　授　　下条　直樹　　教　授　幡野　雅彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】脳由来神経栄養因子（BDNF）とその高親和性受容体である TrkB は下流シグナルを活性化して神経の生存や分化に関与している。近年ではうつ病の発症病態と BDNF-TrkB シグナルの活性低下の関連が指摘されている。以前我々は *in silico* スクリーニングを行い、TrkB の BDNF 結合領域と相互作用を持ち、細胞死を誘導する化合物を同定した。そこで本研究では TrkB シグナルを活性化し、生体内において薬理効果を示す化合物の同定を目的とした。

【方法】神経芽腫由来 SH-SY5Y/TrkB 細胞及び Neuro2a 細胞を用いて細胞増殖及び TrkB 下流シグナルの活性化について検討を行った。Trk キナーゼ阻害剤は K252a を用いた。大脳皮質及び海馬における TrkB の活性化を検討するため、マウスに化合物を腹腔内投与した。さらに、うつ病モデルである強制水泳試験を行い、化合物投与の抗うつ効果を検討した。

【結果・考察】低血清培地において細胞増殖を顕著に促進する化合物として、48 および 56 が得られた。これらの化合物処理により、TrkB シグナルが亢進されることを確認した。また細胞増殖及び TrkB シグナルの活性化は阻害剤により抑制されたことから、化合物による効果は TrkB 活性に依存することが示唆された。化合物を投与したマウスの海馬及び大脳皮質では TrkB シグナルが亢進したことから、これらの化合物は血液脳関門を通過できることが示唆された。さらに強制水泳試験では化合物 48 投与によりマウスの不動時間が有意に減少したことから化合物 48 は抗うつ様効果を持つことが示された。

【結論】*in silico* スクリーニングで得られた化合物は TrkB シグナルの活性化物質であり、新規抗うつ剤の候補化合物であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳由来神経栄養因子（BDNF）は受容体 TrkB を活性化して神経の生存、分化、可塑性等を制御し、近年ではうつ病の発症病態と BDNF-TrkB シグナルの活性低下の関連が指摘されている。本研究においては、TrkB シグナルを活性化し、生体において薬理効果を示す新規化合物の同定が目的とされた。インシリコスクリーニングにより候補となった化合物 48 および化合物 56 は、SH-SY5Y/TrkB 細胞や Neuro2a 細胞への投与により、TrkB シグナルを活性化した。この活性化は TrkB 阻害剤により抑制されたことから、TrkB 活性に依存することが示唆された。化合物 48 および 56 を投与したマウスの海馬及び大脳皮質では TrkB シグナルを活性化したことから、これらの化合物は血液脳関門を通過可能と考えられた。さらに強制水泳試験では化合物 48 投与によりマウスの不動時間が有意に減少したことから、同化合物は抗うつ様効果を持つことが示された。以上、本研究は新規 TrkB シグナル活性化物質を同定し、さらにその抗うつ様効果を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	福本　一郎
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	MicroRNA expression signature of oral squamous cell carcinoma: functional role of *microRNA-26a/b* in the modulation of novel cancer pathways（口腔扁平上皮癌における癌抑制型 *microRNA-26a/b* が制御する分子ネットワークの探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　金田　篤志 （副査）教　授　　市川　智彦　　教　授　羽田　明

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】マイクロ RNA は、19～21 塩基の一本鎖 RNA として機能する。1 種類のマイクロ RNA が、数多くの蛋白コード遺伝子の発現を制御する事から、マイクロ RNA の発現異常は癌を含む様々なヒトの疾患に関与する。今回対象とした口腔扁平上皮癌は、病態の早期よりしばしば転移を起こすため、頭頸部扁平上皮癌の中でも予後の悪い疾患の一つである。しかしながら、口腔扁平上皮癌における転移の分子機構についは十分に解明されていない。そこで、口腔扁平上皮癌臨床検体を用いた「口腔扁平上皮癌・microRNA 発現プロファイル」を作成し、このプロファイルに基づき、「癌抑制型マイクロ RNA」の探索と、マイクロ RNA が制御する口腔扁平上皮癌の転移に関与する分子機構について解析した。

【方法】①マイクロ RNA の発現は、real-time PCR 法にて測定した。

②マイクロ RNA の機能解析は、成熟型マイクロ RNA を、口腔扁平上皮癌細胞株に核酸導入し、細胞の増殖能・遊走能・浸潤能を指標に施行した。

③マイクロ RNA 導入細胞株の発現解析と、in silico 解析を組み合わせ、マイクロ RNA が制御する遺伝子の意探索を行った。

④標的遺伝子の機能解析は、siRNA を用い行った。

【結果・考察】口腔癌臨床検体では *miR-26a/b* の発現は癌部において正常粘膜に比して発現が低下していた。また、*miR-26a/b* を核酸導入することで口腔癌細胞株において増殖能・遊走能・浸潤能を制御した。次に *in silico* の解析を用いたところ、*TMEM184B* が *miR-26a/b* の標的候補遺伝子である可能性が考えられた。luciferase reporter assay では *miR-26a/b* は *TMEM184B* を直接制御することが証明された。また、si-RNA を用いて *TMEM184B* をノックダウンしたところ、癌の増殖・遊走・浸潤が著明に低下した。ゲノム科学的な手法を用いて *TMEM184B* が制御する分子ネットワークを検討し、癌の遊走・浸潤にかかわる Regulation of actin cytoskeleton pathway と関与している可能性が示唆された。

【結論】癌抑制型マイクロ RNA を起点とした。口腔扁平上皮癌の分子機構の探索により、これまで知られていない口腔扁平上皮癌 RNA ネットワークの解明が進む事が期待できる。今回作成した、口腔扁平上皮癌・microRNA 発現プロファイルは、本疾患の RNA ネットワーク解析に重要な情報を提供する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

マイクロ RNA は多くの蛋白コード遺伝子の発現を制御する 19～21 塩基の一本鎖 RNA であり、癌における発現異常が知られる。口腔扁平上皮癌は病態の早期より複数のリンパ節転移を来すなど、頭頸部扁平上皮癌の中でも予後の悪い疾患の一つである。本研究は、口腔扁平上皮発癌において重要な癌抑制型マイクロ RNA およびその標的遺伝子群を明らかにすることを目的とする。まず口腔扁平上皮癌 5 症例の非癌部・癌部を標本として用い 384 個のマイクロ RNA の発現プロファイルを作成した。発現低下する miR-26a/b を癌抑制型マイクロ RNA 候補として抽出した。口腔扁平上皮癌 36 症例の非癌部・癌部を用いて、癌部の miR-26a/b 発現低下を確認した。次に癌細胞株 SAS および HSC3 に miR-26a/b を核酸導入し、遊走能および浸潤能の低下を同定した。miR-26a/b の標的遺伝子候補を in silico スクリーニングした結果 3419 個の候補遺伝子を抽出、公共データベースの口腔扁平上皮癌の発現データで検証し癌で発現上昇する 15 遺伝子に絞り込んだ。その中に含まれる TMEM184B について、36 症例の癌部での発現上昇を real-time PCR で確認し、miR-26a/b 導入による TMEM184B 発現低下を western blot により確認した。siRNA で TMEM184B を特異的にノックダウンし遊走能および浸潤能の低下を確認した。siRNA によるノックダウンの前後で発現変化する遺伝子を網羅的に同定し、TMEM184B が制御する下流シグナル候補を KEGG pathway を用いて同定した。以上本論文は、口腔扁平上皮発癌において重要なマイクロ RNA およびその標的遺伝子群を同定した重要な成果であり、博士論文にふさわしい業績として認められた。

氏　　名	藤田　哲雄
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Role of CD69 in the pathogenesis of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema （エラスターゼ誘導肺炎症・肺気腫の病態形成における CD69 の役割）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　吉野　一郎 （副査）教　授　　中谷　行雄　　教　授　幡野　雅彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】CD69 は主に血球系細胞に発現する膜分子で、特にリンパ球の早期活性化マーカーとして知られている。CD69 は炎症局所に浸潤する多くの炎症細胞に発現することから、炎症反応の誘導・制御に重要な役割を果たしていると考えられている。一方、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の肺組織・気管支肺胞洗浄液（BALF）において CD69 陽性リンパ球の発現率が高いことが報告されている。しかしながら、現在まで COPD の病態形成における CD69 の役割に関しては明らかにされていない。今回、我々は、エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスを用いて、CD69 と肺気腫の病態形成の関わりについて検討した。

【方法】野生型（WT）マウスに豚膵エラスターゼ 0.2U/g を気管内投与し、day1 に BALF と免疫染色にて肺炎症の評価を行い、day21 に気腫性変化について組織学的解析（mean linear intercept; MLI）を行った。同様の実験を CD69 ノックアウト（KO）マウスでも実施し、WT と比較検討を行った。

【結果・考察】WT マウスと比較し、CD69KO マウスでは BALF 中の炎症細胞（好中球、マクロファージ、リンパ球）数は高値を示し、MLI の増加として確認される気腔の拡大も顕著であった。障害初期（day1）の WT マウス肺組織の免疫染色では、特にマクロファージとリンパ球に CD69 の発現が確認された。エラスターゼ気管内投与により様々な炎症サイトカインが誘導されたが、CD69KO マウスでは WT マウスと比較して IL-17 と IL-6 が有意に高値を示した。そこで、エラスターゼ障害後の CD69KO マウスに対して、抗 IL-17 抗体と抗 IL-6 抗体を投与（day1）したところ、気腫化の抑制を認めた。このことから、CD69 は IL-17 と IL-6 の産生制御を介してエラスターゼ誘導性気腫化肺に対して保護作用を示すと考えられた。

【結論】CD69 欠損によりエラスターゼ誘導肺炎症・肺気腫の悪化を認めた。近年、その受容体機能も示唆されている CD69 のアゴニスト治療は COPD 治療につながる可能性があると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

CD69 は主に血球系細胞に発現する膜分子で、特にリンパ球の早期活性化マーカーとして知られ、炎症局所に浸潤する多くの炎症細胞に発現することから、炎症反応の誘導・制御に重要な役割を果たしていると考えられている。一方、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の肺組織・気管支肺胞洗浄液（BALF）において CD69 陽性リンパ球の発現率が高いことが知られているが、COPD の病態形成における CD69 介する刺激の役割に関しては明らかにされていない。申請者らは、エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスを用いて、CD69 と肺気腫の病態形成の関わりについて検討した。

まず、野生型（WT）マウスに豚膵エラスターゼ 0.2U/g を気管内投与し、day1 に BALF と免疫染色にて肺炎症および肺胞破壊の評価を行って肺気腫モデルが確立されたことを確認した。同様の実験を CD69 ノックアウト（KO）マウスでも実施し、WT と比較検討することで CD69 分子を介したリンパ球の挙動が COPD の病態形成に及ぼす影響を研究したところ、WT マウスと比較し、CD69KO マウスでは BALF 中の炎症細胞（好中球、マクロファージ、リンパ球）数は高値を示し、気腫化の程度も顕著であることを示した。障害初期の WT マウス肺組織の免疫染色では、マクロファージとリンパ球に CD69 の発現を確認し、エラスターゼ気管内投与により様々な炎症サイトカインが誘導されることを示した。一方、CD69KO マウスでは WT マウスと比較して IL-17 と IL-6 が有意に高値を示し、さらにエラスターゼ障害後の CD69KO マウスに対して、抗 IL-17 抗体と抗 IL-6 抗体を day1 に投与したところ気腫化の抑制を証明した。このことから、CD69 を介するリンパ球刺激は IL-17 と IL-6 の産生制御を介してエラスターゼ誘導性気腫化肺に対して保護作用を示すと結論付けた。

本研究により CD69 は COPD の病態形成に抑制的に働くことが示されたことより、今後、CD69 のアゴニストを用いたが COPD 治療につながると申請者らは考察している。以上のような COPD の病態研究として意義深い研究であり、本学の博士号に値すると判断された。

氏　　名	藤本　和輝
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The nature of osteoporotic low back pain without fracture: a preliminary prospective multicenter study on the analgesic effect of monthly minodronic acid hydrate （骨折のない骨粗鬆症を伴う腰背部痛の性状の検討。ミノドロン酸投与効果の多施設前向き研究から）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　佐粧　孝久 （副査）教　授　　鈴木　昌彦　　教　授　佐藤　兼重

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】骨粗鬆症では,骨折がなくても腰痛を訴え,ビスホスフォネートによるそのような骨粗鬆性腰痛の改善効果が報告されているがその機序には不明な点が多い.【方法】骨粗鬆症を伴う下肢症状のない腰背部痛（骨粗鬆性腰痛）患者 136 例を対象とし，ミノドロン酸水和物 50mg を投与し，以下の評価を行った.①pain DETECT（神経障害性疼痛の診断ツール）による腰痛の性状②ミノドロン酸の治療効果（Numeric rating scale (NRS)を用いた安静時，体動時の腰痛，腰椎骨密度，骨代謝マーカーTRACP-5b に与える効果）について検討した.【結果】解析対象は 113 例であった. pain DETECT による腰痛の評価では，全期間で，侵害受容性疼痛が 85%前後，神経障害性が 15%前後であった. 腰痛 NRS は安静時で開始時:2.85±2.10,1ヶ月後:2.64±2.31,2ヶ月後:2.30±2.14,3ヶ月後:2.02±2.11,4～6ヶ月:2.20±2.11 で,投与後2ヶ月で有意に低下し，体動時は,開始時:4.67±2.48,1ヶ月後:4.22±2.67,2ヶ月後:4.13±2.64,3ヶ月後:3.94±2.74,4～6ヶ月:3.81±2.71 と,投与後1ヶ月で有意に低下した.骨粗鬆症治療効果は,開始時と 4～6 ヶ月後の腰椎平均骨密度はそれぞれ 0.62±0.20g/cm^2,0.64±0.20g/cm^2 と,統計学的有意差を認めなかった.一方,TRACP-5b 値は開始時:504.2±218.5mU/dL,1 ヶ月後:306.0±135.7mU/dL と有意に低下した.安静時 NRS 改善率と TRACP-5b 改善率は相関係数 0.34 と有意な正の相関関係を認めた.【考察】骨粗鬆性腰痛には侵害受容性疼痛以外に,神経障害性疼痛が 15%程度含まれ，その割合が変化せず,ミノドロン酸がその両方に作用している可能性が示唆された.TRACP-5b と安静時腰痛が有意に相関し,破骨細胞活性が安静時腰痛を惹起し,骨粗鬆性腰痛は安静時腰痛に関与する可能性が示唆された.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨粗鬆症では,骨折がないにもかかわらず腰痛を訴え,ビスホスフォネートはそのような骨粗鬆性腰痛を改善すると報告されている.本研究では骨粗鬆症を伴う腰背部痛（骨粗鬆性腰痛)患者に，ミノドロン酸水和物を投与し，前向きに以下①②の評価を行った.①pain DETECT（神経障害性疼痛の診断ツール）による腰痛の性状②ミノドロン酸の治療効果（Numeric rating scale (NRS)を用いた安静時，体動時の腰痛，腰椎骨密度，骨代謝マーカーTRACP-5bに与える効果）．結果は pain DETECT による腰痛評価は，全期間で，侵害受容性疼痛が 85%前後，神経障害性が 15%前後とその比率に変化を認めず，腰痛 NRS は安静時腰痛が投与後 2ヶ月で有意に低下し，体動時腰痛は投与後1ヶ月で有意に低下した.腰椎平均骨密度は開始時と4〜6ヶ月後で,統計学的有意差を認めなかったのに対し,TRACP-5b値は開始後1ヶ月で有意に低下した.さらに安静時NRS改善率とTRACP-5b改善率は有意な正の相関関係を認めた.骨粗鬆性腰痛には,神経障害性疼痛が 15%程度含まれ，破骨細胞活性が安静時腰痛を惹起する可能性が示唆され,骨粗鬆性腰痛を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	古川 彰吾
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Drawing ability after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson`s disease （両側視床下核脳深部刺激療法後のパーキンソン病患者における描画能力の変化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　佐伯　直勝　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

視床下核脳深部刺激療法の導入に伴うパーキンソン病患者の描画能力の変化を検討し、脳血流画像を用いてその機序を解析する。

【方法】

両側視床下核脳深部刺激療法を受けたパーキンソン病患者 21 名を対象に、Western Aphasia Battery の描画試験を用いた描画能力の評価と、その他神経学的・神経心理学的評価および脳血流 SPECT の撮像を術前及び術後の 2 回繰り返しおこなった。画像について SPM8、Matlab を用いて統計画像解析および関心領域解析をおこなった。

【結果・考察】

21 名中 11 名で術後に描画試験の得点が低下した。術前の神経学的･神経心理学的評価では、術後の低下を予測することはできなかった。描画試験の得点低下群では、術後に Frontal assessment battery における得点低下を認めた。統計画像解析では、術前の右前頭極（ブロードマン 10 野）の脳血流低下が術後の描画試験の得点低下の予測因子であることが示され、右前頭前野（ブロードマン８、９野）の脳血流と術後の描画試験の得点が正に相関することが示された。脳血流のクラスター解析では、描画試験の得点低下群では前頭葉皮質の多くの部分が、視床下核や視床と連動して、血流低下を呈した。以上の結果は描画能力の低下と前頭葉機能低下の関連を指し示している。

【結論】

パーキンソン病患者の約半数において、視床下核脳深部刺激療法の導入後に、前頭葉機能の低下との関連が想定される描画能力低下を認めた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

視床下核脳深部刺激療法を導入したパーキンソン病患者において、術後に高次機能障害が出現する例があり、その評価と術前の予測が問題となっている。本研究では特に描画における異常に着目して、脳局所血流の変化とあわせて解析がなされた。視床下核脳深部刺激療法を受けたパーキンソン病患者において、半数を超える症例で、術後に Western Aphasia Battery の描画試験の得点が低下した。術前の神経学的・神経心理学的評価では、術後の描画能力の低下を予測することはできなかった。脳局所血流を用いた統計画像解析では、術前の右前頭極の脳血流低下が術後の描画能力低下の予測因子であり、術後の右背外側前頭前野の局所血流が描画試験の得点と正に相関することが示された。また、術後に描画能力が低下する群では前頭葉皮質の広範囲が連動して術後に血流低下を示すことがクラスター解析によりあきらかになった。以上よりパーキンソン病患者において視床下核脳深部刺激療法を行うことによってもたらされる描画能力の低下は前頭葉機能低下と関連している事を示している。本論文は、パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法の導入に伴う描画能力の低下をあきらかにし、前頭葉機能の低下との関連を示した上で、前頭葉の血流低下が術後の描画能力の低下予測に役立つ可能性を指摘した価値ある業績と認められた。

氏　　名	古川 彰吾
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Drawing ability after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson`s disease （両側視床下核脳深部刺激療法後のパーキンソン病患者における描画能力の変化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　佐伯　直勝　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

視床下核脳深部刺激療法の導入に伴うパーキンソン病患者の描画能力の変化を検討し、脳血流画像を用いてその機序を解析する。

【方法】

両側視床下核脳深部刺激療法を受けたパーキンソン病患者 21 名を対象に、Western Aphasia Battery の描画試験を用いた描画能力の評価と、その他神経学的・神経心理学的評価および脳血流 SPECT の撮像を術前及び術後の 2 回繰り返しおこなった。画像について SPM8、Matlab を用いて統計画像解析および関心領域解析をおこなった。

【結果・考察】

21 名中 11 名で術後に描画試験の得点が低下した。術前の神経学的･神経心理学的評価では、術後の低下を予測することはできなかった。描画試験の得点低下群では、術後に Frontal assessment battery における得点低下を認めた。統計画像解析では、術前の右前頭極（ブロードマン 10 野）の脳血流低下が術後の描画試験の得点低下の予測因子であることが示され、右前頭前野（ブロードマン８、９野）の脳血流と術後の描画試験の得点が正に相関することが示された。脳血流のクラスター解析では、描画試験の得点低下群では前頭葉皮質の多くの部分が、視床下核や視床と連動して、血流低下を呈した。以上の結果は描画能力の低下と前頭葉機能低下の関連を指し示している。

【結論】

パーキンソン病患者の約半数において、視床下核脳深部刺激療法の導入後に、前頭葉機能の低下との関連が想定される描画能力低下を認めた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

視床下核脳深部刺激療法を導入したパーキンソン病患者において、術後に高次機能障害が出現する例があり、その評価と術前の予測が問題となっている。本研究では特に描画における異常に着目して、脳局所血流の変化とあわせて解析がなされた。視床下核脳深部刺激療法を受けたパーキンソン病患者において、半数を超える症例で、術後に Western Aphasia Battery の描画試験の得点が低下した。術前の神経学的・神経心理学的評価では、術後の描画能力の低下を予測することはできなかった。脳局所血流を用いた統計画像解析では、術前の右前頭極の脳血流低下が術後の描画能力低下の予測因子であり、術後の右背外側前頭前野の局所血流が描画試験の得点と正に相関することが示された。また、術後に描画能力が低下する群では前頭葉皮質の広範囲が連動して術後に血流低下を示すことがクラスター解析によりあきらかになった。以上よりパーキンソン病患者において視床下核脳深部刺激療法を行うことによってもたらされる描画能力の低下は前頭葉機能低下と関連している事を示している。本論文は、パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法の導入に伴う描画能力の低下をあきらかにし、前頭葉機能の低下との関連を示した上で、前頭葉の血流低下が術後の描画能力の低下予測に役立つ可能性を指摘した価値ある業績と認められた。

氏　　名	星　裕子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Effect of inhibiting MMP13 and ADAMTS5 by intra-articular injection of small interfering RNA (siRNA) in a surgically induced osteoarthritis model of mice （MMP13, ADAMTS5 に対する siRNA 膝関節内注入による変形性膝関節症抑制効果の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　佐粧　孝久 （副査）教　授　　鈴木　昌彦　　教　授　磯野　史朗

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】変形性膝関節症(以下 OA)の発症や進行には、軟骨基質分解酵素が関与している。MMP13 や ADAMTS5 はその中でも軟骨変性に重要な役割を担っており、いずれか一方の酵素を抑制することによって軟骨変性が抑制される事が示されている。そこで、両者をともに抑制することでより高い軟骨変性抑止が達成できるか否かを、化学修飾 siRNA を使用して検討した。

【方法】1）siRNA の特異性を調べるために、培養した C57BL/6 マウス滑膜細胞に各 siRNA を投与し MMP13 と ADAMTS5 の mRNA 発現量を RT-PCR にて測定した。2）siRNA の膝関節内への取り込みを見るために、DMM 後 1 週で蛍光標識された siRNA を膝関節内に投与し、その 2 日後と 7 日後に蛍光顕微鏡にて確認した。 3）組織学的評価として C57BL/6 マウス(n=80)を使用し、①健常膝群(N 群)と左膝に DMM(destabilization of medial meniscus)処置を行った OA モデルに対する②non targeting siRNA 投与群 (C 群)、③ADAMTS5 siRNA 関節内投与群(A 群)、④MMP13 siRNA 関節内投与群(M 群)、⑤MMP13 siRNA+ADAMTS5 siRNA 併用投与群(M+A 群)の 5 群に分け、 DMM 処置後 4 週と 8 週に Safranin O 染色にて OARSI score による評価を行った。【結果】siRNA は培養滑膜細胞において target の mRNA のみを優位に抑制していた。蛍光 siRNA は主に関節滑膜内に取り込まれていた。組織学的評価では、DMM 後 4 週では siRNA 投与群間で差は認めなかった。8 週では C 群に対して A、M、A+M 群全てで有意に軟骨変性が抑制されており、特に M 群と M+A 群で有意に軟骨変性が抑制されていた。

【考察・結論】OA の発症初期には MMP13 が ADAMTS5 より重要な酵素であることが考えられた。化学修飾 siRNA は、導入試薬を要さず関節内に直接投与できるため、全身に起こりうる合併症を軽減できる利点がある。本研究では on-target 効果を有していることや初期 OA を抑制できることも明らかとなったため、今後臨床に応用できる可能性が十分あると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

変形性膝関節症(以下 OA)の発症や進行には、軟骨基質分解酵素である MMP13 や ADAMTS5 が主に関与しており、いずれかを抑制することで軟骨変性が抑制される事が示されている。そこで、両者を共に抑制することでより高い軟骨変性抑止が達成できるか否かを、化学修飾 siRNA を使用して検討した。

１）siRNA の特異性を調べるために、培養したマウス滑膜細胞に各 siRNA を投与し MMP13 と ADAMTS5 の mRNA 発現量を RT-PCR にて測定した。２）siRNA の膝関節内への取り込みを見るために、DMM(内側半月板切離)後 1 週で蛍光標識された siRNA を膝関節内に投与し、その 2 日後と 7 日後に蛍光顕微鏡にて確認した。３）①健常膝群(N 群)と、DMM を行った OA モデルに対する②non targeting siRNA 投与群 (C 群)、③ADAMTS5 siRNA 投与群(A 群)、④MMP13 siRNA 投与群(M 群)、⑤MMP13 siRNA+ADAMTS5 siRNA 併用投与群(M+A 群)の 5 群に分け、 DMM 後 4 週と 8 週に組織評価を行った。siRNA は培養滑膜細胞において target の mRNA のみを優位に抑制していた。蛍光 siRNA は主に関節滑膜内に取り込まれていた。組織学的評価では、DMM 後 4 週では siRNA 投与群間で差は認めなかった。8 週では C 群に対して A、M、A+M 群全てで有意に軟骨変性が抑制されており、特に M 群と M+A 群で有意に軟骨変性が抑制されていた。OA の発症初期には MMP13 が ADAMTS5 より重要な酵素であることが考えられた。化学修飾 siRNA は、導入試薬を要さず関節内に直接投与できるため、全身に起こりうる合併症を軽減できる利点があり、on-target 効果を有していることや初期 OA を抑制できることも本論文で明らかとなったため、今後臨床に応用できる可能性が十分あると考えられた。

氏　　名	Anupama Poudel
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Long-term effects of aquatic training on cardiovascular autonomic functions and motor functions in people with physical disabilities (長期水浴訓練が心循環自律神経機能と運動能力に及ぼす影響)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　清水　栄司 （副査）教　授　　佐伯 直勝　　教　授　高橋 和久

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Our objective was to evaluate the long-term effects of aquatic training cardiovascular function and physical performance before and after 6 months of aquatic training in people with physical disabilities

【方法】We enrolled 10 participants with a variety of physical disabilities: 4 participants with knee osteoarthritis, 2 with hip arthroplasty, 2 with history of cerebral hemorrhage, 1 with sequelae of measles encephalitis, and 1 with sequelae of poliomyelitis. We evaluated blood-pressure regulation, heart rate variability, resting blood pressure and physical performance before and after 6 months of aquatic training

【結果・考察】 Systolic blood pressure at supine rest was significantly decreased from 137.8 (19.6) mmHg to 127.8 (16.5) mmHg, P = 0.04) after 6 months of aquatic training. There were no significant changes in postural blood pressure or heart rate variability. Walking distance was significantly improved [6-min walking distance: from 399 (80) to 453 (64) m/6 min, P = 0.03), but there was no significant change in postural balance

【結論】 Long-term aquatic training can decrease resting blood pressure and improve walking ability in people with disabilities

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

身体障害を有する人々に、６か月間の長期水浴訓練の前後での、心循環自律神経機能と運動能力に及ぼす影響を評価することを目的とした。様々な身体障害を有する、平均年齢66±8歳の10人の被験者が研究に参加した。4人が膝関節炎、2人が股関節変形症、2人が脳出血の既往歴を持つ人、1人が麻疹脳炎の後遺症であった。６か月間の水浴訓練の後に、血圧調整能、心拍変動、安静時血圧、運動能力を評価した。安静仰臥位での収縮期血圧は、137.8 (19.6) mmHgから127.8 (16.5) mmHgへと有意に減少した（$P = 0.04$)。姿勢による血圧や心拍変動には有意な変化は見られなかった。6分間での歩行距離は、399 (80)から453 (64) m/6 minへと有意に改善した（$P = 0.03$)が、姿勢のバランスに関しては有意な変化はなかった。本論文は、長期水浴訓練は、障害を有する人々の安静時血圧を減らすことができ、歩行能力を改善することができることを示すことを明らかにした、価値ある業績と認められた。

氏　　名	牧　聡
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Reduced field-of-view diffusion tensor imaging of the spinal cord shows motor dysfunction of the lower extremities in patients with cervical compression myelopathy （局所励起法を用いた脊髄の拡散テンソル画像は頚部脊髄症の歩行障害を反映する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　鈴木　昌彦 （副査）教　授　　佐粧　孝久　　教　授　桑原　聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

従来の MRI は頚部脊髄症（CCM）の診断のスタンダードであるものの、神経症状の重症度とは必ずしも相関せず、定量評価は困難である。そこで我々は高い解像度の得られる局所励起法を用いて拡散テンソル画像（DTI）撮像を行い、CCM の脊髄伝導路の定量評価を試みた。

【方法】

対象は健常ボランティア 10 名、CCM 患者 20 名とした。CCM 患者の症状は日本整形外科学会（JOA）頚髄症スコアを用いて評価した。3.0T MRI で DTI を撮影し、画像解析には DTIStudio software を用いた。関心領域を脊髄の側索と後索に設定し、fractional anisotropy (FA)を計測した。また FA 値と JOA スコアおよびその中の下肢運動機能 JOA サブスコアとの関連を調査した。また FA 値の測定法の検者間、検者内信頼性を調べるために級内相関係数を求めた。統計学的検討には Mann‐Whitney の U 検定と Spearman の順位相関係数を用いて $p<0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

患者群と健常ボランティア群の平均 FA 値は側索でそれぞれ 0.59、0.71（p=0.01）、後索でそれぞれ 0.58、0.72（p<0.01）であり、健常ボランティア群に比べて患者群で有意に FA 値が低かった。JOA スコアと患者群の側索と後索それぞれの FA 値の相関関係はいずれも中等度の相関(ρ =0.48、p=0.03)、(ρ =0.48、p=0.03)であった。下肢運動機能 JOA サブスコアと患者群の側索と後索それぞれの FA 値の相関関係はいずれも強い相関(ρ =0.76、p<0.01)、(ρ =0.74、p<0.01)であった。FA 測定の検者間信頼性は側索 0.80、後索 0.72 であり、検者内信頼は 側索 0.92 、後索 0.90 で高い信頼性があった。

【結論】

最大圧迫高位の脊髄側索、後索の FA 値は下肢運動機能 JOA サブスコアとよく相関していた。局所励起を用いた脊髄 DTI は特定の伝導路の評価が行うことができ、CCM の定量評価の有用な手法となりうる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

従来の MRI は頚部脊髄症の診断のスタンダードであるものの、神経症状の重症度とは必ずしも相関せず、定量評価は困難である。そこで本研究では高い解像度の得られる局所励起法を用いて拡散テンソル画像（DTI）撮像を行い、頚部脊髄症の脊髄伝導路レベルの定量評価がなされた。対象は健常ボランティア 10 名、頚部脊髄症患者 20 名とし、日本整形外科学会頚髄症（JOA）スコアを評価し 3.0T MRI で DTI が撮影された。関心領域を脊髄横断面の側索と後索に設定し FA 値を計測し、その FA 値と JOA スコアおよび下肢運動機能 JOA サブスコアとの関連が調査された。患者群と健常ボランティア群の平均 FA 値は患者群で有意に低かった。JOA スコアと側索、後索それぞれの FA 値との相関関係はいずれも中等度の相関を認め、下肢運動機能 JOA サブスコアと側索と後索それぞれの FA 値との相関関係はいずれも強い相関を認めた。FA 値の低下は脊髄白質の障害を反映していると報告されており、最大圧迫高位近傍の脊髄側索､後索の FA 値は下肢運動機能 JOA サブスコアとよく相関していた｡本論文は脊髄 DTI が特定の伝導路の評価が可能で、頚部脊髄症の質的診断の有用な手法となりうることを示した価値のある業績と認められた。

氏　　名	牧之内　崇
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３０９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Benchmark dose of alcohol consumption for development of hyperuricemia in Japanese male workers :An 8-year cohort study （日本人男性労働者の大規模コホート長期追跡調査における高尿酸血症発症に関する飲酒量のベンチマーク用量）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　羽田　明 （副査）教　授　　森　千里　　教　授　横須賀　収

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】飲酒量と高尿酸血症の量反応関係を確立するとともに、高尿酸血症に関する飲酒量のベンチマーク用量（BMD）とその 95%信頼区間の下限(BMDL)を算出することを目的とした。

【方法】2002 年から 2009 年まで健康診断を受診した製鉄会社の日本人男性労働者 8097 人を対象とし、8 年間に渡る追跡調査を実施した。高尿酸血症の発症は 7 ㎎/dL 以上または高尿酸血症治療薬の内服開始とした。そして年齢、BMI、平均血圧、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチニン、勤務形態、喫煙歴、運動習慣をモデルに含めて補正した。得られた回帰分析の結果に基づき、ベンチマークレスポンス（BMR）を 5%あるいは 10%とし、高尿酸血症発症に関する飲酒量（合/日）の BMDL/BMD を算出した。

【結果・考察】対象者の平均観察年は 3.86 年、1000 人あたりの発症率は 61.1 であった。他の因子を補正した pooled logistic 回帰分析の結果では、飲酒量（合/日）と高尿酸血症に正の量反応関係が認められた。飲酒量 1 合/日の増加に対し、高尿酸血症発症のオッズ比は 1.29（95%信頼区間 1.22-1.36）であった。また、BMR を 5%とした場合、算出された飲酒量の BMDL/BMD は、2.5/2.9 合/日（55.3g/62.8g/日）で、BMR を 10%とした場合、4.1/4.6 合/日（90.0/102.1g/日）であった。

【結論】飲酒量と高尿酸血症発症についての明らかな正の量反応関係を認め、1 日あたり 2.5 合の飲酒で高尿酸血症発症のリスクが明確に上昇することがわかった。大規模コホートを長期追跡し、最新の統計学的手法を応用することで、日本人男性労働者において、飲酒による高尿酸血症発症の予防に関して、有意義な情報が得られたと考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

飲酒量と高尿酸血症の関連は以前から報告されているが、両者に量反応関係が存在するのか、存在するとすれば発症における閾値はどの程度か等の報告は少なく、特にベンチマーク用量（benchmark doses: BMD）での閾値は明らかにされていない。本研究では、日本人男性労働者の大規模コホートにおける 8 年間の追跡データを対象とし、pooled logistic 回帰分析により関連する因子の年毎の変動を補正して検討した。その結果、両者に正の量反応関係があることを明確に示すことができ、飲酒量の BMD とその 95%信頼区間の下限（BMDL）を算出することができた。1 日あたりの飲酒量の BMDL/BMD は、benchmark response (BMR)を 5%とした場合は 2.5/2.9 合、BMR を 10%とした場合は 4.1/4.6 合と算出された。すなわち 1 日あたり 2.5 合の飲酒で、高尿酸血症発症のリスクが明確に上昇することが明らかになった。本論文は、高尿酸血症発症のリスク要因として飲酒量の量反応関係を明確に示し、男性労働者における飲酒による高尿酸血症の予防対策を進める上での科学的エビデンスを提示したと評価できるので、価値ある業績と認めた。

氏　　名	松木　彩子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	T-bet regulates IL-33-induced airway inflammation by suppressing IL-9 production from innate lymphoid cells （T-bet は innate lymphoid cell による IL-9 産生の抑制を介して、IL-33 誘導性気道炎症を制御する。）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　幡野　雅彦 （副査）教　授　　岡本　美孝　　教　授　松江　弘之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】自然型好酸球性気道炎症において、肺 ILC2 の分化や機能に対する T-bet の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】1) 野生型 (WT) マウスの肺 Thy1.2^{+} Lineage markers^{-} ILC における T-bet 発現を解析した。2) T-bet$^{-/-}$マウスにおける健常状態および IL-33 誘導性気道炎症の病態を WT マウスと比較解析した。獲得免疫系の影響を排除するため、Rag2$^{-/-}$マウスと Rag2$^{-/-}$T-bet$^{-/-}$マウスに IL-33 点鼻投与し、気道好酸球浸潤と肺 ILC2 の分化及びサイトカイン産生能を解析した。3) T-bet$^{-/-}$ ILC において IL-33 存在下で高発現する遺伝子を、RNA-sequence により網羅的に解析した。4) WT マウスの肺 ILC に IL-33 存在下で T-bet を過剰発現し、分化や機能に対する影響を解析した。5)IL-33 を投与したマウスに対し抗 IL-9 抗体を投与して、気道炎症を解析した。

【結果】 1) IFN-γ添加により、ILCのT-bet発現が誘導された。2) 健常状態のWTマウス・T-bet$^{-/-}$マウスの間に、気道好酸球浸潤や肺ILC2の細胞数・サイトカイン産生能に有意差を認めなかった。IL-33投与したT-bet$^{-/-}$マウスでは、WTマウスと比べて好酸球性気道浸潤の増悪と肺ILC2の増加を認めたが、サイトカイン産生能に差は見られなかった。Rag2$^{-/-}$T-bet$^{-/-}$マウスではRag2$^{-/-}$マウスと比して好酸球性炎症増悪・肺ILC2の増加に加え、ILC2によるIL-5・IL-13産生能にも亢進を認めた。3) IL-33刺激したT-bet$^{-/-}$ ILCではWT ILCと比べて*Il9*遺伝子の発現が著明に亢進した。4)IL-33投与したT-bet$^{-/-}$マウスより採取した肺ILCでは、IL-33投与したWTマウスの肺ILCに比較しIL-9産生が亢進していた。5) T-betを過剰発現させると、ILC2によるIL-9産生は抑制された。6) 抗IL-9抗体の投与は、T-bet$^{-/-}$マウスにおけるIL-33誘導性気道好酸球浸潤をWTマウスと同程度まで低下させた。

【結論】T-betはIL-33の存在下でILC2におけるIL-9産生を抑制し、気道好酸球浸潤を制御している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自然リンパ球（Innate lymphoid cells: ILCs）はサイトカインや内因性炎症誘起物質の刺激により大量のサイトカインを分泌する新しいサブセットの自然免疫系細胞であり、細胞表面マーカーやサイトカイン分泌パターンなどにより３つに分けられている。本研究では自然型好酸球性気道炎症において肺 ILC2 の分化や機能に対する T-bet の役割を明らかにすることを目的として、T-bet$^{-/-}$ マウスにおける IL-33 誘導性気道炎症の病態解析を行った。T-bet$^{-/-}$ マウスにおいて野生型マウスに比べ IL-33 投与による気道好酸球浸潤の増悪と肺 ILC2 細胞の増加を認めた。さらに Rag2-/-・T-bet-/-マウスにおいても IL-33 投与後の気道好酸球浸潤の増悪が認められたことより、non-T/non-B 細胞の関与が示唆された。T-bet$^{-/-}$ ILC において IL-33 により誘導される遺伝子について網羅的に解析したところ IL-9 遺伝子の発現が野生型に比べ著明に亢進していた。また抗 IL-9 抗体投与により T-bet-/-マウスにおける IL-33 誘導性気道好酸球浸潤は著明に抑制された。以上の結果より T-bet は肺 ILC2 において IL-9 の発現を抑制することにより IL-33 誘導性気道好酸球浸潤を抑制していることが示唆された。本論文は、肺 ILC2 細胞における T-bet の役割を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	松本　泰典
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１１号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Functional analysis of cancer derived exosome and clinicopathological assessment of CD63 in esophageal squamous cell carcinoma （食道扁平上皮癌における癌由来エクソソームの機能解析および CD63 発現の臨床病理学的検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　金田　篤志 （副査）教　授　　吉野　一郎　　教　授　中谷　行雄

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】エクソソームは癌細胞を始めとする種々の細胞から放出され細胞間情報伝達に関与し、癌進展や治療抵抗性への影響が報告されている。本研究では、癌由来エクソソームの腫瘍進展へ及ぼす影響の解析、エクソソーム動態のイメージング、患者血漿でのエクソソーム定量によるマーカーとしての有用性評価を行うことを目的とする。

【方法】食道扁平上皮癌細胞株を用いて培養上清からのエクソソーム抽出、定量を行う。エクソソーム高放出細胞株を用いて癌進展への影響を評価する。CD63-GFP を安定発現する細胞株を樹立し、マウス皮下腫瘍モデルを作成、解析する。患者血漿(食道癌 n=66, 非癌 n=10)を用いて血漿中のエクソソーム抽出および定量を行い、臨床病理学的特性との関連につき評価する。細胞中 CD63 発現とエクソソーム放出量の関連および癌組織中の CD63 発現と臨床病理学的因子との関連を評価する。

【結果・考察】細胞株毎にエクソソーム放出量が異なることを確認し、エクソソーム高放出株として TE2 を用いた。エクソソームは細胞間で伝達され、その添加により細胞の遊走能が上昇した。CD63-GFP を安定発現させた細胞株を樹立し蛍光標識エクソソームを得た。マウスモデルを作成し、その血漿エクソソームにおいて GFP 陽性粒子を確認し、癌由来エクソソームが血中に放出されることを確認した。CD63 をはじめとするエクソソーム特異的マーカーの細胞での発現はエクソソーム放出との相関はなかったが、食道癌組織中の CD63 発現は予後因子の１つと考えられた。癌患者血漿中のエクソソーム量は非癌患者に比して有意に高値であった。癌患者においてはエクソソーム低値が独立した予後不良因子であった。これは、血漿に中エクソソームが宿主の反応を反映する可能性や、進行にともない癌からのエクソソーム放出や取り込みに変化が起こる可能性を示唆するものであった。

【結論】食道扁平上皮癌において血漿エクソソーム量は予後因子として有用であることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エクソソームはタンパクや核酸などを内包する小胞で、細胞間情報伝達に関与するとされている。本研究では食道扁平上皮癌由来エクソソームの腫瘍進展に及ぼす影響、in vivo における動態の検討、食道扁平上皮癌患者血漿中のエクソソーム定量によるマーカーとしての有用性を検討し報告した。食道扁平上皮癌細胞培養上清よりエクソソームを抽出し定量することで、細胞株により放出量が異なることを示した。高放出株である TE2 を用い培養上清から抽出したエクソソームを培養液に添加することで細胞の増殖・遊走に与える影響を評価した。エクソソーム特異的タンパクである CD63 を蛍光標識した細胞株を樹立し、蛍光標識されたエクソソームの放出を確認、同細胞株を用いてマウス皮下腫瘍モデルを作成し、エクソソームの血中での存在を確認した。食道扁平上皮癌患者血漿中のエクソソーム量は非癌患者に比して高値であったが、癌患者におけるエクソソーム低値は独立した予後不良因子であり、癌患者にける血中エクソソームは宿主の癌に対する反応を反映している可能性が考えられた。以上本論文は、食道扁平上皮癌におけるエクソソームの重要性を検討した重要な研究であり、博士論文にふさわしい業績として認められた。

氏　　名	宮本　勲
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１２号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Expression of *Kinesin family member 14* in human oral cancer （ヒト口腔癌における *Kinesin family member 14* の発現について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　白澤　浩 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　滝口　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

【目 的】

Kinesin family member 14（KIF14）は，細胞内輸送に関与し，微小管依存性のモータータンパク質とされているが，口腔扁平上皮癌（OSCC）では，その機能について未だ報告されていない。本研究では，網羅的遺伝子解析により OSCC 発現亢進遺伝子として同定した KIF14 について，臨床病理学的かつ分子機能的解析を行い，OSCC における KIF14 の役割について解明することを目的とした。

【材料・方法】

OSCC 由来細胞株における KIF14 の発現をリアルタイム PCR 法と Western blot 法にて解析した。また臨床検体で定量的免疫組織化学染色を行い，臨床指標との相関関係について評価した。さらに発現抑制安定株(shKIF14)を樹立し，細胞増殖能の比較を行った。細胞周期関連遺伝子の発現を比較し，フローサイトメトリー(FACS)を用いた細胞周期解析により検討した。

【結果】

OSCC 細胞株全てにおいて mRNA，タンパクレベルでの KIF14 の有意な発現亢進を認めた($p<0.05$)。また口腔癌一次症例では，KIF14 の発現亢進が腫瘍進展と有意に相関していることを認めた($p<0.05$)。さらに shKIF14 株では細胞増殖能の有意な低下($p<0.05$)を認め，G2/M 期関連タンパクである p-Cdc2 および cyclin B1 の発現上昇を認め，FACS において G2/M 期停滞が確認された。

【結論】

本研究において、口腔癌で初めて KIF14 が G2/M 期進行を調節し，腫瘍進展に関与していることが明らかになった。従って KIF14 の抑制は OSCC 制御の新たな方策となることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Kinesin family member 14 (KIF14) は, 細胞内輸送に関与し、微小管依存性の運動をするタンパク質とされており、種々の癌において研究がなされている。しかし、詳細な機能については未だ解明されていない。本研究は網羅的遺伝子解析により口腔扁平上皮癌(OSCC)発現亢進遺伝子として KIF14 を同定し、包括的な分子生物学的機能解析を行い、OSCC における KIF14 の役割を解明することを目的として行ったものである。その結果、すべての OSCC 由来細胞株において KIF14 の発現が有意に上昇していた。また、KIF14 の発現減弱により、細胞増殖能の劇的な低下が起こること、さらに細胞周期関連タンパクである p-Cdc2 および cyclin B1 の発現上昇が起こり、FACS では著名な G2/M 期停滞が起きていることを明らかにした。口腔癌一次症例に対する免疫組織染色の結果では、腫瘍進展と有意な相関関係があることを示した。本論文は、KIF14 が細胞周期の G2/M 期進行を調節し、口腔癌進展に関与していることを初めて明らかにし、新たな口腔癌細胞周期関連候補遺伝子としての可能性を示したことから、価値ある研究と認めた。

氏　　名	宮本　周一
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１３号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Intra-articular injection of mono-iodoacetate induces osteoarthritis of the hip in rats （ラット股関節へのモノヨード酢酸投与による変形性股関節症モデルの確立）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　佐粧　孝久 （副査）教　授　　佐藤　兼重　　教　授　鈴木　昌彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】臨床において変形性股関節症（OA）は ADL を低下させる関節変性疾患であるが、その疼痛機序についての基礎研究は稀である。本研究の目的は、OA 変化を惹起させる monoiodoacetate（MIA）を用いてラット股関節 OA モデルを確立し股関節局所評価について、また支配感覚神経の特性と歩行解析による行動学的評価について検討することである。

【方法】6 週齢雄性 SD ラットを後方より展開し MIA 群は MIA と生食を対照群は生食を関節内注射した。関節内投与の手技について pyoktanin blue を注射して確認した（n=5）。投与後 1~8 週での股関節局所の組織学的検討と Mankin score を用いた変性度の定量化と、X 線学的評価を行った(n=60)。また逆行性神経トレーサー（FG）を併せて注入し、L1-5 後根神経節（DRG）での変化を免疫組織化学的に評価した(n=60)。FG 陽性 DRG 細胞の内、炎症性疼痛ペプチドである CGRP 陽性細胞の割合及び神経障害マーカーである ATF3 陽性細胞の割合を比較検討した。疼痛行動評価は CatWalk^{TM} を使用し 6 parameter を用いて同数週で比較検討した(n=6)。

【結果・考察】関節内は色素で染色され手技を確立した。組織学的及び X 線学的検討では経時的に類似した所見を呈し、MIA 群で 2 週後より軟骨が減少し変性は進行し、Mankin score も同様に 2 週後より有意に変性が進行した。FG 陽性細胞は主に L4 で有意に発現し、CGRP 陽性細胞は 2 週を peak とし 1～6 週で有意に発現した。また ATF3 陽性細胞は経時的に増加し 6.8 週で有意に発現した。疼痛行動評価は 1～8 週で 6 parameter とも有意に低下した。股関節への MIA 投与により、組織学的及び X 線学的に軟骨変性や破壊を有する環境を再現できた。DRG における検討から初期に炎症性疼痛が出現し、経時的な神経因性疼痛の関与が示唆された。行動学的には疼痛逃避行動を呈した。股関節 OA の疼痛機序の複雑性が示唆された。

【結論】ラット股関節 OA 動物モデルと手技を確立し、変形性股関節症の環境を再現することができた。股関節 OA による疼痛において初期に炎症性疼痛が関与し、経時的な神経因性疼痛の関与が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は変形性股関節症の詳細な疼痛機序についてラットを用いた動物実験を行い、軟骨細胞死を惹起させる monoiodoacetate（MIA）を使用しラット変形性股関節症モデルの確立について検討した。6 週齢雄性 SD ラットの股関節の大腿骨大転子後縁から侵入し浅殿筋、内閉鎖筋、外閉鎖筋を同定し切離後、関節包を温存し、MIA2mg+生食 25μl を関節内に注射した。関節内投与の手技の確認のため pyoktanin blue を注射し手技を確立した。モデル作成後、7,14,28,42,56 日後に股関節局所を組織学的、X 線学的に検討し、Mankin score を用いて定量化し変性度を評価した。組織学的及び X 線学的検討ではともに経時的に類似した所見を呈し、投与後 1 週では滑膜に炎症性細胞の浸潤を認めた。2 週では骨頭、臼蓋ともに軟骨が減少し関節面は不整となり、骨頭の嚢胞性変化が出現した。4 週では軟骨はさらに減少し骨頭は扁平化した。6 週では軟骨は一部完全に消失し 8 週では骨頭、臼蓋ともに全周性に軟骨の消失を認めた。ラット股関節への MIA 投与により、組織学的及び X 線学的に股関節の軟骨変性や破壊を有する環境を再現することが示唆され、今後この動物モデルは股関節 OA の疼痛機序解明の足掛かりとなる可能性を示すものであり意義のある論文と認めた。

氏　　名	向井 宏樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１４号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Basal cell adenoma of the parotid gland; MR features and differentiation from pleomorphic adenoma （耳下腺基底細胞腺腫：MRI 所見と多形腺腫との鑑別）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　岡本 美孝 （副査）教　授　　中谷 行雄　　教　授　横手 幸太郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

耳下腺の良性腫瘍の中でも、基底細胞腺腫は多形腺腫と比較して稀である。耳下腺腫瘍の評価には拡散強調像と造影剤を用いたダイナミック撮像による time-signal intensity curves(TICs)を用いた評価が有用とされているが、基底細胞腺腫のこれらを含めた画像所見のまとまった報告はない。そこで基底細胞腺腫の画像所見並びに多形腺腫との鑑別について検討した。

【方法】

2000 年 5 月から 2012 年 3 月までに当院で撮像された 14 例の基底細胞腺腫と 179 例の多形腺腫を後方視的に集め、検討した。

【結果・考察】

半分近くの基底細胞腺腫で嚢胞形成が認められた。嚢胞径と腫瘍径の比は 0.80±0.11[SD]と嚢胞を伴う多形腺腫よりも有意に高く(p=0.00232)、閾値を 0.65 とすると感度 76.5%、特異度 100%となった。ADC 値は 1.24 ± 0.17 [SD] x10^{-3}mm^2/sec と多形腺腫(1.86 ± 0.40 [SD] x10^{-3}mm^2/sec)、嚢胞を伴う多形腺腫(1.83 ± 0.57 [SD] x10^{-3}mm^2/sec)と比較して有意に低かった(p<0.001, p=0.00495)。ADC 値の閾値は、多形腺腫では 1.31x10^{-3}mm^2/sec とすると感度 92.7%、特異度 91.7%、嚢胞を伴う多形腺腫では 1.31x10^{-3}mm^2/sec とすると感度 81.2%、特異度 91.7%であった。
TICs は様々なパターンを呈した。

【結論】

境界明瞭で、やや低い ADC 値を呈する小さな嚢胞性腫瘤を見た際には、いかなる TICs であっても基底細胞腺腫を鑑別に挙げる必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

耳下腺の基底細胞腺腫は多形腺腫、ワルチン腫瘍に次いで 3 番目に頻度が高い良性腫瘍だが、これまで、MRI 検査での特徴は十分に検討されていない。学位申請者の向井宏樹君はSTIR 画像、T 1 強調画像、拡散強調画像、apparent diffusion coefficient(ADC)map、造影ダイナミック検査による time-signal intensity curves(TICs)などを用いて、基底細胞腺腫と多形腺腫の比較をおこなった。対象は、2000 年から 2012 年の間に 1.5-T MRI 検査を施行した 14 例の基底細胞腺腫と 179 例の多形腺腫であった。

その結果、基底細胞腺腫は多くが浅葉に存在し、境界は明瞭、29%のみが凹凸を有していた。一方、6 例で嚢胞形成が見られ、多形腺腫では 17 例に嚢胞形成が見られたが、嚢胞径と腫瘍径の比は多形腺腫よりも高く、閾値を 0.65 とした場合には感度 76.5%、特異度 100%であった。また、ADC 値は多形腺腫、あるいは嚢胞を伴う多形腺腫より低く、閾値を $1{,}31 \times 10^{3}\ mm^{2}/sec$ とすると多形腺腫全体との比較では感度 92.7%特異度 91.7% 、嚢胞を伴う多形腺腫とは感度 81.2%、特異度 91.7% であった。一方、TICs については様々な curve が見られ、50%が悪性パターン（type B）を示した。基底細胞腺腫は境界明瞭で、嚢胞形成が約半数に見られ、ADC 値は多形腺腫よりやや低値であるが、TIC では特徴が少ないといった、治療上有用な知見を明らかにした。審査員の質問にも的確に応答し学力も十分と認められた。審査員全員一致で合格と判定した。

氏　　名	森本　真有
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on high fat diet-induced diabetes (脂肪誘導性糖尿病モデルマウスに対するエイコサペンタエン酸の抗糖尿病作用の解明)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横手　幸太郎 （副査）教　授　　瀧口　正樹　　教　授　下条　直樹

論　文　内　容　の　要　旨

【背景/目的】

多価不飽和脂肪酸(PUFA)であるエイコサペタエン酸(EPA)は、動脈硬化や脂質異常症などの各種代謝性疾患に対する有効性が確立されているが、抗糖尿病作用については一定の見解は得られていない。

【方法】

高脂肪食(HFD)負荷時に糖尿病を発症するインスリン受容体変異マウス(*Insr*$^{P1195L/+}$/HFD マウス)を用いて EPA の血糖降下作用を解析した。

【結果】

EPA は *Insr*$^{P1195L/+}$/HFD マウスの高血糖を有意に改善した。グルコース-6-ホスファターゼ*(G6pc)*は糖新生の律速酵素であり、この発現亢進が高血糖の出現に寄与している。*Insr*$^{P1195L/+}$/HFD マウスでは再摂食時の肝臓における *G6pc* の発現が亢進していたが、EPA 投与は *G6pc* の発現を抑制した。また、*Insr*$^{P1195L/+}$/HFD マウスではインスリンシグナルの鍵となる分子である Akt のリン酸化が障害されていたが、EPA 投与はインスリンによる Akt のリン酸化を有意に改善した。*Insr*$^{P1195L/+}$/HFD マウスでは、抗糖尿病作用を有するアディポカインであるアディポネクチンの血清濃度が有意に低下しており、血清アディポネクチン値は体重および血糖値と逆相関していた。一方、高脂肪食負荷野生型マウスではアディポネクチン値と体重の間に相関は見られなかった。

【結論】

EPA は HFD 感受性インスリン抵抗性の動物モデルである *Insr*$^{P1195L/+}$/HFD マウスの低アディポネクチン血症を改善することにより、血糖降下作用を示す可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

多価不飽和脂肪酸(PUFA)に分類されるエイコサペタエン酸(EPA)は、動脈硬化や脂質異常症などの各種代謝性疾患に対する有効性が確立されているが、抗糖尿病作用については一定の見解は得られていない。本研究では、高脂肪食(HFD)負荷時に糖尿病を発症するインスリン受容体変異マウス(InsrP1195L/+/HFD マウス)を用いて EPA の血糖降下作用を解析した。EPA は InsrP1195L/+/HFD マウスの高血糖を有意に改善した。InsrP1195L/+/HFD マウスでは再摂食時の肝臓において、糖新生の律速酵素であり高血糖の出現に寄与するグルコース-6-ホスファターゼ(G6pc)の発現が亢進していたが、EPA 投与は G6pc の発現を抑制した。また、インスリンシグナルの鍵分子である Akt のリン酸化が InsrP1195L/+/HFD マウスでは障害されていたが、EPA 投与によりインスリン依存性の Akt リン酸化が有意に改善された。InsrP1195L/+/HFD マウスでは、抗糖尿病作用を有するアディポネクチンの血清濃度が有意に低下し、血清アディポネクチン値は体重および血糖値と逆相関していた。一方、高脂肪食負荷野生型マウスではアディポネクチン値と体重の間に相関は見られなかった。以上の結果より、HFD 感受性インスリン抵抗性の動物モデルである InsrP1195L/+/HFD マウスにおいて、EPA が低アディポネクチン血症の改善を通じて血糖降下作用をもたらす可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	山本　高義
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Bronchoscopic assessment of bronchial anastomosis by visualizing local circulation status （局所循環の可視化による気管支吻合部の経気管支鏡的評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松原　久裕 （副査）教　授　　巽　浩一郎　　教　授　滝口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】気管支形成術は呼吸機能温存と根治性を両立した有益な術式であるが、吻合部関連合併症が重要な問題となる。吻合部評価方法については気管支鏡の白色光（WL: white light）における classification が報告されているが、合併症対策を行う上で十分なものではない。そこで、表層粘膜内の Hb 量の 2 次的分布を近似的に画像化した IHb（index of hemoglobin）を用いた評価方法の有用性について検討した。

【予備実験】SFP ブタの気管支内腔に血管拡張薬（硝酸イソソルビド）を散布し、気管支粘膜を IHb にて観察したところ、粘膜血流の変化を明確にとらえることができた。

【研究①】方法：2006 年 1 月から 2013 年 2 月に気管・気管支形成術を施行し、術後 2 週間以内に気管支鏡検査で吻合部を評価した 25 例を抽出した。吻合部関連合併症例と非合併症例について、年齢、基礎疾患、術前化学療法の有無、WL 所見、IHb を比較検討した。IHb 所見は、Image J の RGB mode で解析し、吻合部周囲の R(red)、G(green)、B(blue)の領域を数値化した。結果：6 例に吻合部関連合併症を認めた。年齢、基礎疾患、術前化学療法の有無、WL 所見では有意差を認めず、IHb red、IHb blue についてのみ有意差を認めた。ROC 曲線で、IHb red の 89.2、IHb blue の 109.0 が吻合部関連合併症の閾値となる可能性が示唆された。

【研究②】方法：2013 年 4 月から 2015 年 4 月に生体肺移植術を含む気管・気管支形成術を施行した 15 例を対象に、研究①で得られた指標（IHb red と IHb blue）が、吻合部関連合併症を予測できるかを、術翌日、術後 7 日目、術後 14 日目に気管支鏡検査を行った症例で検証した。結果：吻合部関連合併症は 6 例に認め、術後 7 日目の IHb blue（領域 109 以上）が感度 60%、特異度 90%で合併症例の検出が可能であった。

【結論】IHb による気管・気管支形成術後の吻合部評価は有用であり、術後早期の段階で吻合部関連合併症を予測し、治療に結び付けられる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

気管支形成術は呼吸機能温存と根治性を両立した有益な術式であるが、吻合部関連合併症が重要な問題となる。本研究では、表層粘膜内の Hb 量の 2 次的分布を近似的に画像化した IHb（index of hemoglobin）を用いた吻合部評価方法の有用性について検討した。予備実験で SFP ブタの気管支内腔に血管拡張薬を散布し、IHb で粘膜血流の変化を明確にとらえることができた。研究①として、気管支形成術を施行し、術後 2 週間以内に気管支鏡検査で吻合部を評価した 25 例を抽出し、吻合部関連合併症例と非合併症例について、年齢、基礎疾患、術前化学療法の有無、WL 所見、IHb を比較検討した。IHb red、IHb blue についてのみ有意差を認め、ROC 曲線で、IHb red の 89.2、IHb blue の 109.0 が吻合部関連合併症の閾値となる可能性が示唆された。研究②では、新たに気管支形成術を施行した 15 例を対象に、研究①で得られた指標（IHb red と IHb blue）が、吻合部関連合併症を予測できるかを検証し、術後 7 日目の IHb blue が感度 60%、特異度 90%で合併症例の検出が可能であった。以上から、IHb による気管支形成術後の吻合部評価は有用であり、術後早期の段階で吻合部関連合併症を予測し、治療に結び付けられる可能性があった。本論文は、気管支形成術後の吻合部血流評価において、局所循環を可視化し、動物モデル、臨床モデルにおいて検証した点に価値がある業績と認められた。

氏　　名	山本　陽平
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Quantitative ultrasound elastography with an acoustic coupler for Achilles tendon elasticity: measurement repeatability and normative values（カプラーを用いた定量的超音波エラストグラフィーによるアキレス腱弾性測定: 測定再現性と正常値）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　佐粧　孝久 （副査）教　授　　鈴木　昌彦　　教　授　磯野　史朗

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】超音波エラストグラフィーは、超音波検査により組織の硬さを計測する手法であり、アキレス腱の硬さを計測することにより腱の変性を評価できる。本研究の目的はアキレス腱に対する定量的エラストグラフィーの検者内・検者間再現性を検討すること、定量的エラストグラフィーと従来の超音波による腱変性の評価法との相関を明らかにすること、健常成人におけるアキレス腱の硬さの年齢による差を検討することである。

【方法】検者内再現性は、健常者 50 人 100 足を対象とした。画像上でアキレス腱の硬さをカラーマップで表示し、既知の硬さを持つカプラーの硬さとの比を求めることにより、アキレス腱の硬さを定量化した(Strain ratio; SR)。検者 1 名により級内相関係数 ICC (1, 1)を求めた。検者間・内再現性は、健常者 25 人 50 足を対象とし、検者 2 名で SR 値を 3 回計測の平均を用いてスピア―マン順位相関係数及び ICC (1, 3)を求めた。また、B-mode 及び定性的エラストグラフィーによる腱変性を 3 grade で評価し、各 grade 間の SR 値の差を Wilcoxon の順位和検定で比較した。さらに、対象者を 20-60 歳台に分けて、各 SR 値を Kruskal-Wallis test で検討した。

【結果】ICC (1, 1)は 0.63 であり、ICC (1, 3) は各々0.87 と 0.93 に向上した。2 検者の相関係数は 0.61 だった。B-mode 及び定性的エラストグラフィーの各 grade 間の SR 値は有意に異なっていた。97%のアキレス腱が B-mode で正常であったが、その約 40%が定性的エラストグラフィーでは変性であった。30 歳台の SR 値が 0.27 で最も低値だった。

【結論】熟練した検者による SR 計測は定量的検査として充分な再現性を持ち、従来の腱変性の評価法との相関を認めた。定量的エラストグラフィーは、B-mode よりも早期にアキレス腱変性を診断できる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

超音波エラストグラフィーは、超音波検査により組織の硬さを計測する手法であり、アキレス腱の硬さを計測することにより腱の変性を評価できる。本研究ではアキレス腱に対する定量的エラストグラフィーの検者内・検者間再現性、定量的エラストグラフィーと従来の超音波による腱変性の評価法との相関、健常成人におけるアキレス腱の硬さの年齢による差が検討されていた。検者内再現性は、健常者 50 人 100 足を対象とし、画像上でアキレス腱の硬さをカラーマップで表示し、既知の硬さを持つカプラーの硬さとの比を求めることにより、アキレス腱の硬さを定量化していた(Strain ratio; SR)。検者 1 名により級内相関係数 ICC (1, 1)を求め、検者間・内再現性は、健常者 25 人 50 足を対象とし、検者 2 名で SR 値を 3 回計測の平均を用いてスピア―マン順位相関係数及び ICC (1, 3)を求めていた。また、B-mode 及び定性的エラストグラフィーによる腱変性を 3 grade で評価し、各 grade 間の SR 値の差を Wilcoxon の順位和検定で比較し、さらに、対象者を 20-60 歳台に分けて、各 SR 値を Kruskal-Wallis test で検討していた。ICC (1, 1)は 0.63 であり、ICC (1, 3) は各々0.87 と 0.93 に向上した。2 検者の相関係数は 0.61 だった。B-mode 及び定性的エラストグラフィーの各 grade 間の SR 値は有意に異なっていた。97%のアキレス腱が B-mode で正常であったが、その約 40%が定性的エラストグラフィーでは変性であった。30 歳台の SR 値が 0.27 で最も低値だった。本論文は熟練した検者による SR 計測は定量的検査として充分な再現性を持ち、従来の腱変性の評価法との相関を示した。定量的エラストグラフィーは、B-mode よりも早期にアキレス腱変性を診断できる可能性を示した価値ある業績と認められる。

氏　　名	尹　貴正
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１８号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Concordant pattern of radiologic, morphologic and genomic changes during compenstatory lung growth in pneumonectomized mice. （マウス肺全摘モデルを用いた代償性肺成長の画像的、 形態学的および遺伝子学的解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　巽　浩一郎 （副査）教　授　　中谷　行雄　　教　授　磯野　史朗

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】

我々はヒト臨床における肺切除後の代償性肺成長(CLG)を画像的に仮想肺重量として評価してきた。

【目的】

CLG 現象が既に証明されているマウスにおいて、仮想肺重量が関連することを証明し、さらに CLG 関連遺伝子変化を解析することで CLG の実態解明に寄与する。

【方法】

成体マウス C57BL/6（9 週齢）の左肺全摘モデルを作成し、経時的（術後 3/7/30 日目）な右残肺の形態変化、肺胞密度（肺胞壁間距離)、CT による仮想肺重量（容積 x 仮想肺密度)、遺伝子発現を解析した。遺伝子発現は 2 倍以上に増加した遺伝子を有意とした。形態・画像解析では開胸群(Sham 群)を、遺伝子解析では摘出した左肺をコントロールとした。

【結果】

1）右肺の湿重量・容積は経時的に増大し、特に心臓葉で顕著であった。2）仮想肺重量も同様に増加傾向を示した。3）重量と仮想肺重量は正の相関関係を示した。4）組織学的肺胞密度は低下し、画像的密度と相関していた。5）細胞増殖、血管新生、神経・胸膜の増殖・分化に関連する遺伝子群が、3 日目、7 日目で発現増強しており、30 日目には収束した。この傾向は心臓葉で顕著であった。肺胞の新生・分化に関する遺伝子群はほとんど変化しなかった。

【結論】

1）マウス肺全摘モデルで術後早期の CLG が確認された。2）仮想肺重量は臨床的 CLG の評価に応用できる可能性が示唆された。3）我々のラットにおける研究と同様にマウス CLG における肺胞新生は示唆されなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺は再生しない臓器と考えられているが、肺切除後に残った肺が切除肺を補うようにして成長する現象が報告されており代償性肺成長として知られている。本研究では、マウス肺全摘モデルにおいて代償性肺成長の機序解明を目的に、画像的、形態学的および遺伝子学的な解析がなされた。マウス C57BL/6（9 週齢）の左肺全摘モデルを作成し、経時的な右残肺の形態変化、CT 画像解析による仮想肺重量（容積×仮想肺密度)、肺胞密度、遺伝子発現解析を行なったところ、右肺の湿重量・容積は経時的に増大し、特に心臓葉で顕著であった。また仮想肺重量も同様に増加傾向を示し、重量と仮想肺重量は正の相関関係を示した。一方、組織学的肺胞密度は低下していた。また細胞増殖、血管新生、胸膜の増殖・分化に関連する遺伝子群が、術後早期で発現増強しており、この傾向は心臓葉で顕著であった。しかし、肺胞の新生・分化に関する遺伝子群はほとんど変化していなかった。血管・胸膜・神経など肺の支持組織の増殖が主体であると考えられた。本論文は、仮想肺重量は代償性肺成長の評価に応用できる可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	岩瀬　俊明
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３１９号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	High visceral fat amount worsens distant disease free survival for Japanese breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy （高い内臓脂肪量は術前化学療法を受けた日本人乳癌患者において再発予後を悪化させる）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松原　久裕 （副査）教　授　　宇野　隆　　教　授　横手　幸太郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】肥満は乳癌の薬物療法効果を減弱することが知られている。以前に申請者は術前化学療法（Neoadjuvant chemotherapy, NAC）を受けた乳癌患者において、欧米人のみならず日本人でも肥満患者は有意に無再発生存期間が短縮することを報告した（Iwase T, et al. Breast 2014）。その一方で肥満のタイプを表す体組成（Body composition）と治療効果との関係は明らかではない。以上の背景から、CT 画像データを用いて日本人における体組成と予後との関係を検討することを計画した。

【方法】対象は 2004 年 1 月から 2012 年 12 月までに NAC 後に手術を施行した乳癌患者 172 例。CT 画像解析ソフト SYNAPSE VINCENT (Fujifilm Co. Ltd.)を用いて冠状断臍レベルでの皮下脂肪面積（Subcutaneous fat area, SFA［cm^2］）、内臓脂肪面積（Visceral fat area, VFA［cm^2］）を測定した。また腰椎 L3 レベルでの筋肉面積も測定し、体表面積で除したものを L3 skeletal muscle index（LSMI［cm^2/m^2］）と定義した。脂肪肝の程度は CT 値をもとに評価した。それぞれの項目と病理学的完全奏功、遠隔臓器無転移再発期間（Distant disease free survival, DDFS）、全生存期間（Overall survival, OS）との関係を検討した。

【結果・考察】BMI の平均は 22.9kg/m^2 で BMI >30 の肥満患者は 8 例（5%）のみ認めた。SFA、VFA ともに BMI と有意な正の相関を認めた（r = 0.72 and 0.62, p <0.05）。閉経により BMI に関わらず内臓脂肪の割合は有意に増加し（p <0.05）、LSMI は有意に低下した（p <0.05）。体組成は NAC による病理学的完全奏効と有意な関係は認めなかったものの、内臓脂肪面積が多い群（VFA ≧100cm^2）は有意に DDFS の短縮を認めた。閉経の有無で層別化すると、閉経後で有意な DDFS の短縮を認めた（p <0.05）。さらにホルモン受容体の有無で層別化すると、ホルモン受容体陰性タイプは早期の再発を認めた（p <0.05）。

【結論】乳癌術前薬物療法において、高い内臓脂肪量は奏効率には影響しないものの、NAC 後の再発予後を悪化させることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肥満のタイプを表す体組成（Body composition）と乳癌薬物治療効果との関係を明らかにする目的の下、日本人乳癌患者における体組成と予後との関係を検討した。CT 画像解析ソフトを用いて皮下脂肪面積（Subcutaneous fat area, SFA）、内臓脂肪面積（Visceral fat area, VFA）を測定した。同様に筋肉面積も測定し、体表面積で除したものを L3 lumber muscle skeletal index（LMSI）と定義した。それぞれの項目と遠隔無再発生存期間（Distant disease free survival, DDFS）、生存期間との関係を検討した。検討の結果、SFA、VFA ともに BMI と有意な正の相関を認めた。また閉経により BMI に関わらず内臓脂肪の割合は有意に増加し、LMSI は有意に低下した。体組成は NAC による完全奏効率と有意な関係は認めなかったものの、内臓脂肪面積が多い群は有意に DDFS の短縮を認めた。今回の検討結果から、乳癌術前薬物療法において高い内臓脂肪量は奏効率には影響しないものの、NAC 後の再発予後を悪化させることが示された。本論文は、日本人乳癌患者において内臓脂肪型肥満と薬物治療効果との関係を明らかにした価値ある業績と考えられた。

氏　　名	齋藤　佑一
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３２０号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Relation of lipid content of coronary plaque to level of serum uric acid （尿酸値と冠動脈プラークとの関連の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松宮　護郎 （副査）教　授　　三木　隆司　　教　授　横手　幸太郎

論　文　内　容　の　要　旨

目的：急性冠症候群患者において、血清尿酸高値は予後不良因子であることが知られており、冠動脈プラーク性状も不良であることが予測される。本研究では同患者群で、血清尿酸値と冠動脈プラーク性状の関連を検討した。

方法：2012 年 4 月から 2014 年 12 月に、千葉大学医学部附属病院で緊急経皮的冠動脈ステント留置術が行われた患者を対象とした。冠動脈ステント留置術時の血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）画像を用いて、留置したステントより近位部を integrated backscatter (IB)-IVUS で解析し、プラーク性状を、石灰化・密な線維組織・線維組織・脂質に分類した。

結果・考察: 合計 81 人を解析対象とした。尿酸値により 3 分位で群分けすると、低値群 <5.0 mg/dl, 中間群 5.0-6.4 mg/dl, 高値群 >6.4 mg/dl となった。高値群では低値もしくは中間群に比して、血管径が大きい傾向があり（19.4±3.7 vs 17.4±4.4 vs 16.7±4.1 mm3/mm, p=0.05）、高値群では低値群と比較してプラーク量が有意に多かった（8.6±2.4 vs 6.7±2.2 mm3/mm, p =0.01）。また高値群では低値もしくは中間群に比して、脂質プラークの割合が多く（59.1±9.1% vs 49.7±10.9% vs 51.1±9.3%, p=0.001）、線維性プラークの割合が少なかった（36.8±7.8% vs 44.3±7.8% vs 43.2±6.7%, p<0.001）。多変量解析でも、尿酸値が高いことが脂質プラーク率増加の独立した因子であることが示された。

結論：急性冠症候群患者において尿酸値が高いことは、より多くの冠動脈脂質プラークの存在と関連していた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

急性冠症候群患者において、血清尿酸が高いことは予後不良因子であることが知られており、冠動脈プラーク性状も不良であることが予測される。本研究は急性冠症候群患者を対象とし、血清尿酸値と冠動脈のプラーク性状の関連を検討した。緊急で行われた冠動脈ステント留置術時の血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）画像を用いて、留置したステントより近位部を integrated backscatter (IB)-IVUS で解析し、プラーク性状を、石灰化・密な線維組織・線維組織・脂質に分類した。尿酸値により対象患者（81 人）を 3 分位で群分けすると、低値群 <5.0 mg/dl, 中間群 5.0-6.4 mg/dl, 高値群 >6.4 mg/dl となった。尿酸高値群では低値もしくは中間群に比して、血管径が大きい傾向があり（19.4±3.7 vs. 17.4±4.4 vs. 16.7±4.1 mm^3/mm, p=0.05）、高値群では低値群と比較してプラーク量が有意に多かった（8.6±2.4 vs. 6.7±2.2 mm^3/mm, p =0.01）。また高値群では低値もしくは中間群に比して、脂質プラークの割合が多く（59.1±9.1% vs. 49.7±10.9% vs. 51.1±9.3%, p=0.001）、線維性プラークの割合が少なかった（36.8±7.8% vs. 44.3±7.8% vs. 43.2±6.7%, p<0.001）。多変量解析でも、尿酸値が高いことが脂質プラーク率増加の独立した要素であった。本論文の結果から、急性冠症候群患者において血清尿酸値が非責任病変の冠動脈プラーク量や脂質プラーク割合の予測因子となることが示唆され、意義のある論文と認めた。

氏　　名	長澤 耕男
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医１３２１号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Molecular evolution of the hypervariable region of the attachment glycoprotein gene in human respiratory syncytial virus subgroup B genotypes BA9 and BA10 （HRSV-B 遺伝子型 BA9 および BA10 の *G* 遺伝子超可変領域における分子進化の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　岡本　美孝 （副査）教　授　　羽田　明　　教　授　白澤　浩

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

Human respiratory syncytial virus (HRSV)は、その主要抗原 *G* 遺伝子の多様性から Subgroup A (HRSV-A)と B (HRSV-B)に分類され、さらに HRSV-B は 20 遺伝子型に細分類される。*G* 遺伝子には超過変領域が存在し、この変異が再感染の要因と考えらえている。そこで我々は現在国内外で主流流行型の HRSV-B 遺伝子型 BA9 および BA10 対象として、その分子進化を明らかにする目的で本研究を行った。

【方法】

2009 年 1 月～2014 年 12 月に採取された臨床検体由来の RSV-B 26 株に Genbank より網羅的に収集した 172 株を加え、計 198 株を解析材料とした。それらの *G* 遺伝子 C 末端超可変領域の塩基配列データセットを用い、Bayesian Markov Chain Monte Carlo 法による時系列系統解析および Bayesian skyline plot analysis を行った。また、pairwise-distances (*p*-distance) 解析も行った。

【結果・考察】

MCMC 法による系統解析から、BA9 は 1999 年頃に BA7、BA8 および BA10 の共通始祖ウイルスから、BA10 は 2000 年頃に BA7 と BA8 の共通始祖ウイルスより分岐したことが推定された。また、解析領域の進化速度は 4.88×10^{-3} substitution/site/year と推定された。Bayesian skyline plot analysis から、BA10 は減少傾向にあることが明らかとなった。さらに、*p*-distance 解析により、新しい遺伝子型 BA11 が BA10 より分岐し始めていることが示唆された。

【結論】

BA9 および BA10 は異なる共通始祖ウイルスから、2000 年ごろにそれぞれ分岐・進化していることが明らかになった。さらに、近年 BA10 の Effective population size が減少しており、同型の流行パターンが変化する可能性があることも示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒトrespiratory syncytial virus (RSV)のG蛋白はF蛋白と共に主要抗原の一つであり、そのG蛋白遺伝子は高変異領域が存在しその多様性からA株 とB株のサブタイプに大別される。さらに、そのうちのRSV-B サブタイプには20の遺伝子型の存在が知られている。学位申請者の長澤耕男君は、現在の流行分離株の主流となっているRSV-B サブタイプのBA9およびBA10遺伝子型を対象として分子進化について検討を行った。その結果、BA9は1999年頃にBA7,BA8およびBA10の共通始祖ウイルスから、BA10は2000年頃にBA7とBA8の共通始祖ウイルスから分岐したことが推定された。Bayesian skyline plot analysisから、BA10は減少傾向にあること、さらに、P-distance解析から新しい遺伝子型BA11がBA10より分岐し始めている可能性を見出した。このように、申請者はBA9,BA10は異なる共通始祖ウイルスから2000年前後に分岐・進化していることを明らかにし、さらにBA10の流行パターンが変化して、優位な流行を示す遺伝子型の交代する可能性を示した。審査員の質問にも的確に返答し学力も十分と認められた。審査員前一致で合格と判定した。

氏　　名	幸　龍三郎
学位（専攻分野）	博　士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬学４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Zinc-finger タンパク質 ZNF777 による細胞密度依存的な増殖制御
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授　伊 藤 素 行
	（副査）教 授　村 山 俊 彦　教 授　岩 間 厚 志

論　文　内　容　の　要　旨

KRAB-type zinc-finger protein (KRAB-ZFP) は、約 800 種類存在する zinc-finger protein の約 1/3 を構成するタンパク質であり、転写抑制因子として機能することが知られている。しかし、KRAB-ZFP に属する多くの分子の機能はあまり分かっていないのが現状である。そこで、機能未知な KRAB-ZFP の一つ ZNF777 に着目しその機能解明を目指して研究を行った。

まず、薬剤により ZNF777 を誘導発現する細胞株を樹立し ZNF777 の細胞増殖における役割を調べた。その結果、ZNF777 は細胞増殖を抑制することが分かった。興味深いことに、ZNF777 を低細胞密度下で誘導発現すると強く増殖抑制が誘導されるのに対して、高細胞密度下では増殖の抑制が弱かった。

更に、 ZNF777 の誘導発現により FAM129A の mRNA 量およびタンパク量が低下することが分かった。そして、FAM129A の発現抑制は ZNF777 による増殖抑制に一部関わっていることが示された。また、高細胞密度下においては ZNF777 による FAM129A の低下が十分に誘導されておらず、このことが高細胞密度下で ZNF777 による増殖抑制が弱い一因ではないかと考えられる。

以上より、機能未知な KRAB-ZFP である ZNF777 の機能として細胞密度に応じて細胞増殖を抑制する機能があることを見出した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

KRAB-type zinc-finger protein (KRAB-ZFP) は、ヒトゲノムに約 800 種類存在している zinc-finger protein のうち、その約 1/3 を構成するタンパク質であり、転写抑制因子として働くものが知られている。しかし、多くの KRAB-ZFP 分子の機能は殆ど明らかにされていないのが現状である。そこで、本論文では、機能未知な KRAB-ZFP の一つである ZNF777 に着目し、その機能解明を行なった。

まず、薬剤添加により ZNF777 を誘導発現する細胞株を樹立し、ZNF777 の細胞増殖における役割を調べた。その結果、ZNF777 の誘導発現は zinc-finger 領域を介して細胞増殖を抑制することが判明した。興味深いことに、低細胞密度下において ZNF777 を誘導発現すると細胞増殖が強く抑制されるのに対して、高細胞密度下では増殖抑制はそれほど強くなかった。更に、ZNF777 の誘導発現により、FAM129A の mRNA 量およびタンパク量の低下、そして FAM129A の減少に依存した細胞周期抑制因子 p21 の発現誘導が見出された。特に、低細胞密度下では ZNF777 による FAM129A の強い発現抑制が起こったが、高細胞密度下では FAM129A の発現はあまり抑制されなかった。本研究の結果より、低細胞密度下における ZNF777 の発現は FAM129A の発現抑制を介して細胞増殖抑制に強く関わることが明らかとなった。

以上、本論文は、低細胞密度での ZNF777 による細胞増殖抑制機構を明らかにした優れた研究であり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	米　山　達　郎
学位（専攻分野）	博　士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬学５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第５条第１項該当
学 位 論 文 題 目	天然物からの細胞分化に関わるシグナル阻害剤の探索
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　髙　山　廣　光
	（副査）教　授　齊　藤　和　季　　教　授　伊　藤　素　行

論　文　内　容　の　要　旨

本研究では，細胞分化に関わる Hedgehog (Hh)及び Notch シグナル経路を阻害する天然物の探索を行った。スクリーニングには各々のシグナル経路に対して構築したレポーターアッセイを用いて行った。

Hh シグナルに関するスクリーニングにより GLI1 転写阻害活性の認められた *Themeda arguens* 及び *Withania somnifera* より 10 種の化合物を単離した。このうち 6 種は Hh シグナルが亢進する癌細胞に対して細胞毒性を示し，4 種は標的遺伝子の発現を減少させた。またこのうちの主要な活性成分である aciculatin 及び withaferin A は DNA-GLI1 複合体形成を阻害した。

Notch シグナルに関するスクリーニングの結果，活性を示した *Calotropis gigantea* より 8 種の Notch シグナル阻害作用をもつ活性成分を単離した。このうち uscharin は本シグナル経路を構成する RBP-Jκ, γ-secretase，および標的タンパク質 HES1 及び HES5 を減少させた。

また，化合物の神経幹細胞の分化に対する影響を評価するため，マウス由来神経幹細胞 MEB5 における Notch シグナルが活性化する条件を設定した。この条件を用いた活性評価の結果, uscharin はコントロールに比べニューロンへの分化を 70 %増加させ, 神経突起を 36 %長く伸展させた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では，細胞分化に関わるHedgehog (Hh)及びNotchシグナル経路を阻害する天然物の探索を行った。スクリーニングには各々のシグナル経路に対して構築したレポーターアッセイを用いて行った。

Hhシグナルは異常亢進すると基底細胞癌や膵臓癌等の発生・拡大に寄与することが知られており，本シグナルを阻害する化合物は関連する癌の治療効果をもつことが期待される。スクリーニングにより GLI1 転写阻害活性の認められた *Themeda arguens* 及び *Withania somnifera* より10種の化合物を単離した。このうち6種はHhシグナルが亢進する癌細胞に対して細胞毒性を示し，4種は標的遺伝子の発現を減少させた。またこのうちの主要な活性成分であるaciculatin及びwithaferin AはDNA-GLI1複合体形成を阻害した。

Notchシグナルは神経幹細胞の自己増殖を促進し，分化を抑制することが知られ，本シグナル阻害剤は神経分化促進作用を示すことが期待される。スクリーニングの結果，活性を示した *Calotropis gigantea* より8種のNotchシグナル阻害作用をもつ活性成分を単離した。このうちuscharinは本シグナルを構成するRBP-Jκ，γ-secretase,および標的タンパク質HES1及びHES5を減少させた。また，化合物の神経幹細胞の分化に対する影響を評価するため，マウス由来神経幹細胞MEB5のNotchシグナルが活性化する条件を設定した。この条件を用いた活性評価の結果，uscharinはコントロールに比べニューロンへの分化を70 %増加させ，神経突起を36 %長く伸展させた。

以上のように,本論文は生物活性天然物の探索に関して興味深い知見を得た研究であり，博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	東　　雅之
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Lycodine 型リコポジウムアルカロイド類の生合成経路を模擬した不斉全合成研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　西　田　篤　司
	（副査）教　授　石　橋　正　己　　教　授　根　本　哲　宏

論　文　内　容　の　要　旨

ヒカゲノカズラ科植物はリコポジウムアルカロイドと総称される多様で複雑な環骨格を有する化合物群を生産することが知られている。このうち、Huperzine A が強力な AChE 阻害活性を示し、様々な記憶障害に対して有効であることが明らかとなった。そこで、認知症治療薬のシード分子の創製を目指し、Huperzine A が属する Lycodine 型アルカロイド類である Lycodine, Flabellidine, Huperzine B, Casuarine A の不斉全合成研究を行った。これら天然物を合成するにあたり、効率的合成法の開発を指向し、生合成経路に着想を得た合成戦略を計画した。

初めに Lycodine と Flabellidine の合成を目指し、生合成経路模擬の連続的環化反応のための前駆体合成を行った。クロトンアミドに対する、ジアステレオ選択的アリル化、オゾン分解、さらに 3 工程を経た後、アルキンユニットを化合物両端に導入し、2 工程を経て環化反応前駆体を合成した。続いて、鍵反応である連続的環化反応を行うことで四環性 Lycodine 骨格の合成に成功し、この鍵中間体を元にそれぞれ 3 工程を経て(–)-Lycodine と(+)-Flabellidine の不斉全合成を達成した。

次に Huperzine B と Casuarine A の全合成を行うべく、適切な官能基を配した新たな環化反応前駆体の合成を行った。まず、エステルより 5 工程を経てアルケン体を合成し、エノンとのクロスメタセシスにより 6 段階で望みの環化反応基質を合成することに成功した。続いて、連続的環化反応を試みたが、目的の反応は進行しなかった。しかし、新しい環化反応基質合成研究過程で、有機合成反応に関するいくつかの新知見を得た。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒカゲノカズラ科植物はリコポジウムアルカロイドと総称される多様で複雑な環骨格を有する化合物群を生産することが知られている。このうち、Huperzine A が強力な AChE 阻害活性を示し、様々な記憶障害に対して有効であることが明らかとなった。そこで、認知症治療薬のシード分子の創製を目指し、Huperzine A が属する Lycodine 型アルカロイド類である Lycodine, Flabellidine, Huperzine B, Casuarine A の不斉全合成研究を行った。これら天然物を合成するにあたり、効率的合成法の開発を指向し、生合成経路に着想を得た合成戦略を計画した。

初めに Lycodine と Flabellidine の合成を目指し、生合成経路模擬の連続的環化反応のための前駆体合成を行った。クロトンアミドに対する、ジアステレオ選択的アリル化、オゾン分解、さらに 3 工程を経た後、アルキンユニットを化合物両端に導入し、2 工程を経て環化反応前駆体を合成した。続いて、鍵反応である連続的環化反応を行うことで四環性 Lycodine 骨格の合成に成功し、この鍵中間体を基にそれぞれ 3 工程を経て(–)-Lycodine と(+)-Flabellidine の不斉全合成を達成した。

次に Huperzine B と Casuarine A の全合成を行うべく、適切な官能基を配した新たな環化反応前駆体の合成を行った。まず、エステルより 5 工程を経てアルケン体を合成し、エノンとのクロスメタセシスにより 6 段階で望みの環化反応基質を合成することに成功した。続いて、連続的環化反応を試みたが、目的の反応は進行しなかった。しかし、新しい環化反応基質合成研究過程で、有機合成反応に関するいくつかの新知見を得た。

以上の結果は、博士(薬科学)の論文として十分な内容を含むものと判断した。

氏　　名	Emelda Rosseleena Binti Rohani
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１３号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Functional characterization of a novel negative regulator in secondary metabolism of *Ophiorrhiza pumila* （チャボイナモリの二次代謝における新規ネガティブ制御因子の機能解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　伊　藤　素　行 （副査）教　授　山　口　直　人　　教　授　石　橋　正　己

論　文　内　容　の　要　旨

Camptothecin is a plant-derived alkaloid and important precursor of clinically used anti-tumor drugs, but little is known about regulatory mechanism of camptothecin production in plants. This study shows that a MYB transcription factor, *Op*MYB1, isolated from *Ophiorrhiza pumila* is a regulator of camptothecin biosynthesis. *Op*MYB1, is classified into R2R3 type MYB, has an EAR-like motif and exhibits a transcriptional repression activity in an *in vivo* assay using *Arabidopsis thaliana* leaves. Overexpression of *OpMYB1* in hairy roots of *O. pumila* resulted in reduced production of camptothecin and reduced expression of *OpTDC* encoding triptophane decarboxylase catalyzing the earliest step in camptothecin biosynthesis. From the deep transcriptome analysis, GO enrichment in secondary (specialized) metabolisms, especially in phenylpropanoid pathway was observed in the s over-expressing *OpMYB1.* Gene suppression by *Op*MYB1 was revealed in biosynthetic pathways of seco-iridoids, monoterpene indole alkaloids, anthraquinone and chlorogenic acid. These results suggested that *Op*MYB1 is a negative regulator to fine-tune the general specialized metabolisms in *O. pumila*.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

薬用資源科学分野において、薬用植物における二次代謝産物の生合成制御は極めて重要な課題である。特に、二次代謝産物の生合成系全体を制御する新規転写因子の同定と機能解明は、その因子を用いることにより直ちに有用成分の生産制御に繋がることから、多くの研究者が取り組んでいる重要課題である。

本研究では、抗がん性アルカロイドであるカンプトテシンを生産するアカネ科植物チャボイナモリ(*Ophiorrhiza pumila*)からmRNAディファレンシャル発現解析にとって単離したMYB転写因子*Op*MYB1 について、網羅的な遺伝子発現解析であるディープ・トランスクリプトーム解析を行ってその機能を解明した。*OpMYB1* を過剰発現する複数の形質転換毛状根ラインとコントロールの毛状根において、*OpMYB1* の発現とカンプトテシン生産が負に相関していることから、*Op*MYB1は生合成系に負に働く制御因子ではないかと推定した。そこで、*OpMYB1* を過剰発現する毛状根とコントロールの毛状根の RNA について次世代 DNA シークエンサーを用いたトランスクリプトーム解析を行った。デノボ・アセンブリーを行い、平均長 1kb で 6 万コンティグのトランスクリプトームデータを得た。遺伝子オントロジー解析と二次代謝経路上への投影を行い、どの遺伝子群の発現が *OpMYB1* の過剰発現によって制御されているかを検討した。その結果、カンプトテシン生合成経路のみならず、セコイリドイド生合成経路、アントラキノン生合成経路、クロロゲン酸生合成経路など広範な二次代謝経路の遺伝子発現が、*OpMYB1* 過剰発現体で抑制されていることが示された。これらの結果から、*Op*MYB1 は二次代謝における新規ネガティブ制御因子であることが示された。

以上、本論文は植物の二次代謝における転写制御因子の機能同定という新規な知見を得ており、博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	Utpal Kumar Karmakar
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１４号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Study of *Xanthium strumarium* and *Boesenbergia pandurata* for their components with TRAIL-resistance overcoming activity （*Xanthium strumarium* および *Boesenbergia pandurata* からの TRAIL 耐性克服作用をもつ天然物に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　西　田　篤　司 （副査）教　授　髙　山　廣　光　　教　授　根　本　哲　宏

論　文　内　容　の　要　旨

TRAIL は，がん選択的にアポトーシスを誘導するデスリガンドであり，新たながん治療標的の一つとして有望視されている。一方最近では TRAIL への耐性を有するがんが多く知られており， TRAIL の有効性の低下が問題となっている。そこで本研究では，TRAIL 耐性がん細胞株を用いて，TRAIL 感受性を増強させ，その耐性を克服する天然物の探索を行った。

スクリーニングには，TRAIL 耐性胃がん細胞（AGS 細胞）を用いて，市販の TRAIL と各試料の単独ならびに併用処理群における細胞生存率を比較し，併用時に顕著な細胞生存率の低下が認められる試料を陽性と判定した。スクリーニングの結果，顕著な活性を示す植物サンプルとして，*Xanthium strumarium*（キク科），*Boesenbergia pandurata*（ショウガ科）および *Datura stramonium*（ナス科）の３種を選別し活性成分の探索を行った。

その結果，新規化合物８種を含む２０種以上の活性天然物を単離し，それらの化学構造を明らかにした。そのうち X. *strumarium* のセスキテルペン２種，B. *pandurata* のジテルペン１種を用いた検討の結果，これらはいずれも AGS 細胞において，アポトーシス誘導タンパク質（DR4，DR5，p53，CHOP，Bax など）を増加させ，抗アポトーシスタンパク質 Bcl2 を減少させることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

TRAIL は，がん選択的にアポトーシスを誘導するデスリガンドであり，新たながん治療標的の一つとして有望視されている。一方最近では TRAIL への耐性を有するがんが多く知られており， TRAIL の有効性の低下が問題となっている。そこで本研究では，TRAIL 耐性がん細胞株を用いて，TRAIL 感受性を増強させ，その耐性を克服する天然物の探索を行った。スクリーニングには，TRAIL 耐性胃がん細胞（AGS 細胞）を用いて，市販の TRAIL と各試料の単独ならびに併用処理群における細胞生存率を比較し，併用時に顕著な細胞生存率の低下が認められる試料を陽性と判定した。

スクリーニングの結果，顕著な活性を示す植物サンプルとして，*Xanthium strumarium*（キク科），*Boesenbergia pandurata*（ショウガ科）および *Datura stramonium*（ナス科）の３種を選別し活性成分の探索を行った。その結果，新規化合物８種を含む２０種以上の活性天然物を単離し，それらの化学構造を明らかにした。そのうち X. *strumarium* のセスキテルペン２種，B. *pandurata* のジテルペン１種を用いた検討の結果，これらはいずれも AGS 細胞において，アポトーシス誘導タンパク質（DR4，DR5，p53，CHOP，Bax など）を増加させ，抗アポトーシスタンパク質 Bcl2 を減少させた。従って，これらは，デスレセプター経路，ミトコンドリア経路の両方を介してアポトーシスを誘導することが示唆された。

本研究で得られた活性化合物は，がん細胞選択的なアポトーシス誘導を始めとするがん関連疾患に関する基礎研究に向けて有用な化合物としての貢献が期待される。

以上のように，本論文は生物活性天然物の探索に関して興味深い知見を得た研究であり，博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	葛　丹
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	The formation and characterization of poly-ion complex generated through the interaction between glycosaminoglycans and polyamines グリコサミノグリカンとポリアミンから成るポリイオンコンプレックスの物性及び体内動態評価
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　伊　藤　晃　成 （副査）教　授　川　島　博　人　　教　授　森部　久仁一

論　文　内　容　の　要　旨

Chondroitin sulfate (CS), a sulfated linear glycosaminoglycan (GAG), has been accepted as an ingredient in health foods for the treatment of symptoms related to arthritis and cartilage repair. However, CS is poorly absorbed through the gastrointestinal tract because of its high negative electric charges and molecular weight. In this study, the poly-ion complex (PIC) formation was found in aqueous solutions through the electrostatic interaction between CS and polyamines, a kind of organic molecules having two or more primary amino groups ubiquitously distributed in natural products at high concentrations. Physicochemical properties of PIC generated by mixing CS and natural polyamines including long-chain and branched-chain polyamines were investigated in aqueous phase. The efficiency of PIC formation was influenced by various factors including the mixing concentration ratio of CS and polyamines, the molecular weight of CS, the nature of polyamines and pH value. Subsequently, the effect of PIC formation on oral CS absorption efficiency was investigated in the mouse experiments. The results demonstrated that high formation efficiency and electrically neutral surface charge of PIC particles are both important factors for their effect on oral CS bioavailability. Currently, heparin (HP), another member of the GAG family, is similarly found to generate PIC with polyamines and its physicochemical properties and *in vivo* efficacy are under research.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

コンドロイチン硫酸（CS）およびヘパリン（HP）が、スペルミン、スペルミジンあるいは細菌が産生するポリアミン類と水に不溶性の複合体を形成することを新たに見出し、その生成条件の最適化、複合体の物性、および CS と HP の経口ルートでの生体利用率について調べた。また CS、HP を、当研究室で開発した二酸化チタンを用いる光分解法により低分子化し、異なる分子量の CS および HP と種々のポリアミンとの複合体形成を調査した。その結果、以下のことが明らかになった。

1．CS とポリアミンとの複合体形成は、pH 3~6 付近で生じ、中性からアルカリ性領域では生成効率が著しく低下することがわかった。
2．CS と種々のポリアミン複合体の水中での粒子径、ζ電位はポリアミンの種類によって異なり、ζ電位は負の値を示し、その大きさに従って粒子が反発しあい、粒径を保つ一方で、ζ電位が 0 に近づくに連れて粒子が融合しゲル状になることが明らかになった。
3．マウスに対して、CS とポリアミン類複合体を経口投与すると、CS の血液中への移行が顕著に見られ、またζ電位が 0 に近い複合体の吸収率が高いことが明らかになり、消化管上皮膜表面との相互作用が考えられた。
4．一方抗血液抗凝固剤として用いられる HP とポリアミン複合体の経口投与を試みたが、優位な結果は得られなかった。ヘパリンの高い酸性度が関与するものと考えられた。

本論文はグリコサミノグリカン、特にコンドロイチン硫酸とヘパリンの、ポリアミン類とのポリイオン複合体形成を新たに見出し、その生成条件の最適化、および物理的性状について表面表面電荷を中心に検討し、更にそれぞれのグリコサミノグリカンが機能性食品、あるいは医薬品として、経口投与の可否について調べ、コンドロイチン硫酸については実験動物を用いて新たにその可能性を見出しており、博士（薬科学）の学位にふさわしい内容を含むものと認めた。

氏　　名	鈴　木　雄　太
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１６号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	医薬有用分子の効率的創出を志向した新規 Friedel-Crafts 型反応の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　西　田　篤　司
	（副査）教　授　　髙　山　廣　光　　教　授　　石　橋　正　己

論　文　内　容　の　要　旨

当研究室において開発された Pd 触媒による分子内 Friedel–Crafts 型アリル位アルキル化反応を応用し、9,10-ジヒドロフェナントレン類の新規不斉合成法へと昇華した。さらに、開発した反応を用いて天然物 Cedrelin A 及び Paralycolin B の新規不斉全合成も行った。

アレニル/プロパルギル錯体の反応性を応用した分子内 Friedel–Crafts 型 C–H カップリング―アリル位アミノ化連続反応により、3,4 位縮環型三環性インドリン類及び、酸による転位を介したインドール類の新規効率合成法開発に成功した。本反応では、精密有機合成ではあまり利用されない０価白金触媒を用いた場合のみ、効率的に目的環化体を与えることを見出した。アレニル/プロパルギル白金錯体を活性種とした触媒反応は、調べ得る限り本例が世界初であり、アレニル/プロパルギルケミストリーの新たな可能性を切り拓いたと言える。さらに、合成した化合物群の活性評価を行うことで、その創薬シードとしての可能性も明らかにした。

アリール置換されたプロパルギルエーテル類に対し、過剰量のトリフルオロ酢酸を作用させることで分子内 Friedel–Crafts 反応と 6-endo 環化が連続的に進行することを見出し、4,5 位縮環型キノリン誘導体が効率的に得られることを見出した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文には、鈴木氏により行われた遷移金属触媒及び有機酸を用いる Friedel-Crafts 型反応を利用した縮環状分子の合成法開発研究に関しての成果が詳述されている。以下に研究成果の概要と審査結果を記す。

（１）Pd 触媒を用いる分子内不斉アリル位置換反応を利用した光学活性 9,10-ジヒドロフェナントレン類の新規合成法開発に成功した。溶媒効果を利用することで低収率の問題を解決し、高エナンチオ選択的な反応開発へと展開している。開発した反応を天然物合成にも応用し、有用性の実証研究に展開した。

（２）Pd(0)触媒とプロパルギルカーボネート類との反応は、アレニル／プロパルギル錯体を経由する特徴的な反応性を示す。本反応性を利用し 3,4 位中員環縮環状インドール類合成法を開発した。当初の Pd 触媒を用いる検討では目的の反応が進行しなかったものの、錯体化学の観点から反応系を再検討し、Pt 触媒を用いる反応系の開発に成功した。反応生成物の 3-アルキリデンインドリン誘導体の酸による異性化と組み合わせることで、様々な置換パターンを持つ目的化合物の合成に成功している。また、本反応の生成物は癌細胞毒性を示すことも共同研究により明らかにした。

（３）さらに、上記（２）の反応の基質合成検討中に見出した、トリフルオロ酢酸により促進される 4,5 位６員環縮環型キノリン類の合成法に関しても検討を行った。基質一般性の検討に加え、中間体の単離による反応経路の解析研究も行っている。

以上の成果について、博士(薬科学)の論文として十分な内容を含むものと判断した。

氏　　名	高　梨　憲　幸
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１７号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	金触媒環化反応を基盤としたモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　根　本　哲　宏
	（副査）教　授　　西　田　篤　司　　教　授　　石　橋　正　己

論　文　内　容　の　要　旨

金触媒環化反応を基盤とし、以下に示す *E* 型エチリデン側鎖を有する 2 つのタイプのモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成研究を行った。

第一に、C5-nor stemmadenine 型インドールアルカロイドの全合成研究を行った。シリルエノールエーテルを用いた金触媒環化反応の詳細な検討を行うことで、副生成物の構造並びに幾何異性体の特異な反応性を見出し、目的化合物の収率を 92%まで改善した。同化合物を用いて、非オピオイド性新規鎮痛薬のシード化合物である Conolidine とその類縁化合物 2 種のラセミ全合成を達成した。

第二に、Akuammiline 型インドールアルカロイドの全合成研究を行った。本アルカロイドの内、特徴的な籠状骨格を持つ化合物に対して様々な生物活性が報告されている。そこで、金触媒環化反応を用いた本アルカロイドの効率的合成法の確立を目的に研究を行った。対称ジケトンを出発物質に、3 工程の変換でシリルエノールエーテルに変換し、酸化的アジド化反応を行うことで、ジアステレオ選択的且つ高収率でα-アジドケトンを合成できた。同ケトンより重要中間体である三環性化合物を合成し、本化合物を起点として各種環化前駆体へと導いた。金触媒環化反応によって所望の環化体を得るに至らなかったが、前駆体に至る合成において、有用な官能基変換法を見出すことができた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

6-exo-dig 型の金触媒環化反応を基盤とし、以下に示す *E* 型エチリデン側鎖を有する 2 つのタイプのモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成研究を行った。

第一に、C5-nor stemmadenine 型インドールアルカロイドの全合成研究を行った。本アルカロイドの内、Conolidine は非オピオイド性新規鎮痛薬のシード化合物と報告されているが、その詳細な作用機序は解明されていなかった。そこで、作用機序解明の為の分子プローブ合成を指向し、Conolidine 及びその類縁体２種の合成を行った。鍵反応であるシリルエノールエーテルを用いた金触媒環化反応の詳細な検討を行う事で、副生成物の構造並びに幾何異性体の特異な反応性を見出し、目的化合物の収率を 92%まで改善した。同化合物を用いて、Conolidine を含む３つの天然物のラセミ全合成を達成した。

第二に、Akuammiline 型インドールアルカロイドの全合成研究を行った。本アルカロイドの内、特徴的な籠状骨格を持つ化合物に対して様々な生物活性が報告されている。そこで、金触媒環化反応を用いた本アルカロイドの効率的合成法の確立を目的として、Strictamine 及び Gomaline を合成標的に研究を行った。対称ジケトンを出発物質に、還元的な非対称化を含む 3 工程でシリルエノールエーテルに変換した後、酸化的アジド化反応を行い、ジアステレオ選択的且つ高収率で α-アジドケトンを合成を行った。同ケトンに対し、ワンポットでのオゾン分解 / Staudinger / 分子内 aza-Wittig 反応を経由して重要中間体となる三環性化合物を合成し、本化合物を起点として各種環化前駆体へと導いた。金触媒環化反応によって所望の環化体は得られていないが、前駆体に至る合成において、アジドカルボン酸の一工程でのラクタムへの変換、穏和な条件下でのインドレニン環形成反応といった有用な官能基変換法を見出した。

以上の結果は、博士（薬科学）の論文として十分な内容を含むものと判断した。

氏　　名	不　動　聡　史
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科１８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	インフルエンザウイルスのエンドヌクレアーゼドメインの結晶構造を用いた阻害剤開発及びタンパク質結晶化機構の解明
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　戸井田　敏　彦
	（副査）教　授　森　部　久仁一　　教　授　荒　野　　泰

論　文　内　容　の　要　旨

インフルエンザウイルスの持つポリメラーゼ複合体中の PA サブユニットの N 末端側約 200 残基は PA_N と呼ばれ、エンドヌクレアーゼ活性を有する。本研究ではこの活性を阻害する抗ウイルス薬の開発を目指した。

まず化合物スクリーニングを行い、3 つの PA_N 阻害化合物を見出した。これらは抗ウイルス活性も示した。次に X 線結晶構造解析によりこれらの化合物の PA_N に対する結合様式を明らかにした。また、分子動力学シミュレーションにより化合物の結合安定性を評価した。さらに異なる pH での X 線結晶構造解析の結果から、阻害活性には活性中心の金属イオンへの配位が必須であることを見出した。

また、我々は先行研究でタンパク質結晶の空間群が、結晶化に用いる沈殿剤の種類に大きく依存することを見出した。そこで、沈殿剤の役割及びタンパク質結晶化機構の解明を進めた。

まず PA_N を 3 つの条件で結晶化・構造解析した。次に PA_N の結晶構造をもとに、3 つの結晶化条件中のそれぞれの沈殿剤の分子を含む計算モデルを作り、それぞれ分子動力学シミュレーションを行った。その結果、それぞれの沈殿剤分子はタンパク質表面で偏った分布を示した。また、沈殿剤ごとに多く分布する部位が異なり、それぞれ結晶構造中のタンパク質どうしの接触部位との相関がみられた。これらの沈殿剤はタンパク質分子どうしの相互作用の様式を限定するようにはたらき、空間群を規定していると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス薬の作用部位として、ウイルスがもつポリメラーゼ複合体サブユニットのN末端側の約 200 残基に注目した。この領域は PA_N とよばれ、そこにはエンドヌクレアーゼ活性があり、活性中心には２価金属イオン（Mg^{2+}または Mn^{2+}）が存在する。本論文では、この活性を阻害する抗ウイスル薬物化合物探索を目指した。

申請者の研究室で合成した一連の化合物群から活性阻害効果が高い物質群を選び出し、遺伝子発現させた PA_N タンパク質に作用させた。酵素活性 IC_{50} 値、抗ウイルス活性 EC_{50} 値、および細胞毒性 CC_{50} 値を精査したところ、３種類の有用物質を見つけた。化合物 **1**, **2**, **3** がどのように PA_N に結合するかを知るために、PA_N との複合体を作成してX線結晶構造解析を行い、具体的な複合体構造得た。得られた３種類の結晶構造をもとに、分子動力学シミュレーションにより結合自由エネルギーを算出した。特に化合物 **3** のシミュレーション結果は、*p*-フルオロフェニル基が安定に PA_N と強く相互作用することを示し、ゆらぎが少なく、高い活性を示すという実験結果と一致した。化合物 **3** はより高活性な候補化合物探索の出発物質と考えられる。

さらに、PA_N の結晶化に及ぼす各種沈殿剤の影響を硫酸アンモニウム、酒石酸カリウムナトリウム、PEG8000 で調べた。これらの沈殿剤がタンパク質構造に及ぼす影響を１００ナノ秒の分子動力学計算でシミュレートすると、各アミノ酸残基のＢ因子が硫酸アンモニウムで有意に低下することが明らかになり、沈殿化剤の選択が結晶生成に重要と判明した。

以上の結果はインフルエンザウイルスのエンドヌクレアーゼ活性阻害剤に対する新しい知見であり、今後の新規阻害剤設計に有用な指針となる。よって、本論文は博士（薬科学）の学位にふさわしい内容と認められる。

氏　　名	楊　暁菲
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学位記番号	千大院医薬博甲第薬科１９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学位論文題目	ニッケル触媒を用いるアルキンの位置選択的シアノ基導入反応の開発
論文審査委員	（主査）教　授　石橋正己
	（副査）教　授　髙山廣光　　教　授　根本哲宏

論　文　内　容　の　要　旨

遷移金属触媒を用いる炭素−炭素多重結合へのシアノ基の付加反応は近年活発に研究されているが、シアノ基導入における位置選択性の制御に課題を残している。私は、アレンに対し位置及び立体選択的なヒドロシアノ化が進行することを見いだし、この手法を基盤とする逐次的３成分連結反応をデサインした。ニッケル触媒存在下、アレン、アルキン、シアノ源を用いる鎖状化合物の新しい合成技術を確立した。H はアレンへ、CN はアルキンへ規則正しく組み込まれ、単純オレフィン、電子欠損型 4 置換オレフィン、シアノ基、エステル基を有する多官能基性分子が１工程で得られる。このカップリング反応の基質一般性を精査したところ、アルキニルエステルへの位置及び立体選択的なヒドロシアノ化反応が見いだした。この結果は、非対称アルキンにおける位置選択性完全制御の最初の例である。この位置及び立体選択的なヒドロシアノ化反応に対し、アルキンにおける様々な置換基で円滑に反応が進行することが分かった。更に、酸素官能基を有するシクロプロピルアルキニルエステルを同等な反応条件に付すことで、三員環の開裂が進行することを見いだした。現在、この斬新な新反応の有用性、収率向上及び基質一般性を精査しているところである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

遷移金属触媒を用いる炭素–炭素多重結合へのシアノ基の付加反応は近年活発に研究されているが、シアノ基導入における位置選択性の制御に課題を残していた。

楊氏はアレンに対し位置及び立体選択的なヒドロシアノ化が進行すること、さらにアレンとアセチレンの反応性の違いに注目し、多重結合に対するヒドロシアノ化を基盤とする逐次的３成分連結反応をデサインした。ニッケル触媒存在下、アレン、アルキン、シアノ源を用いる鎖状化合物の新しい合成技術を確立した。本反応では水素原子はアレンへ、シアノ基はアルキンへ規則正しく組み込まれ、単純オレフィン、電子欠損型 4 置換オレフィン、シアノ基、エステル基を有する多官能基化された分子が 1 工程で得られる。さらにパイアリルニッケル中間体に対する基質官能基の配位効果、添加配位子の反応加速効果などを精査し、反応機構の詳細について考察した。

さらにカップリング反応の基質一般性の検討中に、アルキニルエステルへの位置及び立体選択的なヒドロシアノ化反応を見いだした。本反応は、非対称アルキンにおける位置選択性制御の最初の例であり、様々な置換基を有するアルキンにおいて円滑に反応が進行することが判明した。更に、酸素官能基を有するシクロプロピルアルキニルエステルを同様な反応条件に付すことで、三員環の開裂を経る分子変換反応を見いだした。

これらの研究は安価なニッケル触媒を用いる多重結合へのヒドロシアノ化反応に基礎的な知見を付加したのみならず工業的な応用をも可能にする成果と評価できる。

以上の結果は、博士(薬科学)の論文として十分な内容を含むものと判断した

氏　　名	中　島　誠　也
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科２０号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	マレーシア産コプシアアルカロイド Lundurine 類、Lapidilectine B 及び Grandilodine C の不斉全合成
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　根　本　哲　宏
	（副査）教　授　髙　山　廣　光　　教　授　石　橋　正　己

論　文　内　容　の　要　旨

自然界より単離される多環性骨格を有するコプシアアルカロイドは、特徴的な生理活性を有することが多く、医薬品リード化合物として期待されている。しかしながら天然からの抽出量が微量であるため薬理活性評価や構造証明が不十分なことが多い。そのため合成化学者による全合成が必要とされている。そこで筆者は天然物の量的供給、構造証明、薬理活性評価を行うべく、マレーシア産 *Kopsia tenuis* アルカロイド、lundurine 類及びその構造類縁天然化合物、lapidilectine B, grandilodine C の全合成研究を行い、以下に示す成果を得た。

1. SmI2 を用いるラジカル環化によるシクロプロパン化、Pd 触媒によるアリル位アミノ化、RCM により lundurine A, B のラセミ全合成を達成した。
2. lundurine 類のラセミ全合成中間体である対称シクロヘキサノンに対しキラルリチウムアミドを用いる不斉脱プロトン化を行うことで不斉点の構築を行い、(–)-lundurine B の不斉全合成を達成した。また、中間体の X 線結晶構造解析によりその絶対立体配置の決定にも成功した。
3. lundurine 類の全合成の中間体であるスピロジケトンの短縮合成を行い、不斉脱プロトン化により光学活性なエノンを合成した。その後オゾン分解によるラクトール形成、Pd 触媒及び RCM によるヘテロ環構築を行うことで(+)-grandilodine C の不斉全合成を達成した。また、(+)-grandilodine C のラクタムを選択的に還元することで(+)-lapidilectine B の不斉全合成も同時に達成した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自然界より単離される多環性骨格を有するコプシアアルカロイドは、特徴的な生理活性を有することが多く、医薬品リード化合物として期待されている。しかしながら天然からの抽出量が微量であるため薬理活性評価や構造証明が不十分なことが多く全合成による供給が必要とされている。

中島氏は天然物の量的供給、構造証明、薬理活性評価を目的として、マレーシア産 *Kopsia tenuis* アルカロイド、lundurine 類及びその構造類縁天然化合物、lapidilectine B, grandilodine C の全合成研究を行い、以下に示す成果を得た。

1. SmI2 を用いるラジカル環化によるシクロプロパン化、Pd 触媒によるアリル位アミノ化、RCM により lundurine A, B のラセミ全合成を達成した。
2. lundurine 類のラセミ全合成中間体である対称シクロヘキサノンに対しキラルリチウムアミドを用いる不斉脱プロトン化を行うことで不斉点の構築を行い、(–)-lundurine B の不斉全合成を達成した。また、中間体の X 線結晶構造解析によりその絶対立体配置の決定にも成功した。
3. lundurine 類の全合成の中間体であるスピロジケトンの短縮合成を行い、不斉脱プロトン化により光学活性なエノンを合成した。その後オゾン分解によるラクトール形成、Pd 触媒及び RCM によるヘテロ環構築を行うことで(+)-grandilodine C の不斉全合成を達成した。また、(+)-grandilodine C のラクタムを選択的に還元することで(+)-lapidilectine B の不斉全合成も同時に達成した。

これらの研究はコプシアアルカロイドに特徴的な骨格の簡便合成法を提供し、天然物に基づく医薬品開発研究に有用な成果と評価できる。

以上の結果は、博士（薬科学）の論文として十分な内容を含むものと判断した。

氏名・生年月日	髙　橋　良　幸
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博乙第１６号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	終末期慢性呼吸器疾患患者と看護師の「互いの了解を尊重した対人援助実践ガイド」の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　正　木　治　恵
	（副査）教　授　眞　嶋　朋　子　　教　授　和　住　淑　子
	教　授　岩　﨑　弥　生

論　文　内　容　の　要　旨

終末期慢性呼吸器疾患患者と看護師の「互いの了解を尊重した対人援助実践ガイド」(「実践ガイド」)」の開発を目的とした.「互いの了解」は「看護師の患者・介護者への関わりに関して，患者・介護者との間に感覚的にあるいは言語的に一致した状態があること」,「対人援助実践ガイド」は「看護師-患者，看護師-介護者の人間関係を基にして行われる専門的かつ意図的な看護師の動きや姿勢を，ある方向に導き，構造を含んだもの」と定義した.

研究１は，慢性呼吸器疾患患者へのケア経験平均 9.8 年の熟練看護師７名へのインタビューから，終末期慢性呼吸器疾患患者とその介護者への「看護実践のあり様」,「対人援助方法」,「互いの了解」の評価項目を導き出し，これらとリフレクションの構造を活用し「実践ガイド」を作成した．介護者は患者サポート源かつ看護援助の対象として位置づけた.

研究２では，作成した「実践ガイド」を病院勤務する臨床経験平均 6.4 年の看護師５名に使用してもらい，インタビュー内容と「実践ガイド」への記載内容から「実践ガイド」の明確性・実用性を検証した．妥当性は，対象となった終末期慢性呼吸器疾患患者男性２名に「患者のケア知覚尺度」で縦断的に調査し「互いの了解」について質的に検証した.

検討結果から「実践ガイド」は実用性・妥当性があることが判断された．明確性の修正を加え，16 項目の「互いの了解」の評価項目，６局面 35 項目の対人援助方法を含む，５つの質問回答形式で構成される「実践ガイド」に修正された.

「実践ガイド」は，看護師に対人援助の継続と最適化を促し，終末期患者の good death と，自己概念の保持に貢献しうると考えられた.「実践ガイド」は対人援助のアイデア創出の実用的側面と実践知修得の教育的側面を併せ持ち，ケアの質向上と看護継続教育において有用であると考えられた．今後チームでの活用や他疾患への応用において研究発展が期待できる.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

高齢化に伴い慢性呼吸器疾患患者の死亡数は増加傾向にあり、その終末期ケアでは、ニーズに関する会話の授受に影響をもたらす呼吸困難感により、患者・介護者・医療職者間で関係性の中で互いに了解するといった合意形成が困難となり、緩和ケアの質向上の障壁となっている。本研究では、終末期慢性呼吸器疾患患者とその介護者に関わる看護師の「互いの了解を尊重した対人援助実践ガイド」（以下、実践ガイド）の開発を行った。

本研究では、熟練看護師へのインタビューと文献から対人援助方法および「互いの了解」の評価項目を導き、「実践ガイド」を作成した。次に、看護師が実際に患者に「実践ガイド」を用いて看護過程を展開する介入調査を行い、うち患者数名には受けたケアへの了解について調査を行った。介入デザインの基準から導いた検証項目で検証し方法論的妥当性を確保している。結果では、「実践ガイド」は、実用性と妥当性が検証された。明確性において、必要な修正を加え、「実践ガイド」を完成させた。

本研究で開発された「実践ガイド」が有する「互いの了解」の視点は、患者の状況が刻々と変化し、高い対人援助技術が求められる終末期ケアの場において，患者の応答から援助を模索し改善していく術を提供した点で新規性が高く、また、「実践ガイド」はケアの方向性を見出しにくい他の対象群への援助方略として実践・研究の発展に寄与する学術上価値ある論文である。よって、博士（看護学）の学位を授与するに値するものと認める。

氏名・生年月日	小　川　俊　子
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学　位　記　番　号	千大院看護博乙第１７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　題　目	施設で療養中の嚥下障害を有する要介護高齢者に対するゴマ油を用いた口腔清拭のケアプロトコルの作成と評価
論　文　審　査　委　員	（主査）教　授　岡　田　　忍
	（副査）教　授　酒　井　郁　子　　教　授　諏　訪　さゆり
	准教授　田　中　裕　二

論　文　内　容　の　要　旨

高齢者における口腔ケアは、誤嚥性肺炎の予防や、QOL の維持・向上に重要なケアである。今日、高齢者にも多くみられる口腔乾燥や舌苔に対してゴマ油を用いた口腔清拭の効果が報告されているが、どのような対象者に行なうのが有効なのかは明確にされておらず、また統一したケアの手順も存在していないのが現状である。

そこで本研究では、高齢者の口腔の状態、ゴマ油の効果についての文献検討および文献検討から必要と考えられた実験的な検討（高齢者において問題となる口腔カンジタ症の原因微生物である *Candida albicans*、非経口摂取高齢者の口腔で検出されることの多い *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌効果、健常成人に対する口腔水分量、口腔温度への影響）を行ない、これらの結果に基づいてゴマ油による口腔清拭の効果が期待される対象者の抽出を含むゴマ油による口腔清拭のケアプロトコルを作成し、その有効性について評価することを目的とした。

文献および実験的検討より、口腔乾燥は口腔カンジタ症のリスクとなること、ゴマ油は抗菌作用、抗炎症作用、血管拡張作用を有し、*Candida albicans*、*Pseudomonas aeruginosa* の増殖を抑制することが示され、ケア対象者抽出のための基準に「口腔乾燥状態にある」「非経口摂取である」を加えることとし、抽出基準を満たす高齢者の指標とケアの具体的手順から成るケアプロトコル試案を作成した。特別養護老人ホームにおける実施可能性の検討を経て試案を修正した後、特別養護老人ホームおよび老人保健施設４施設で２週間ケアプロトコルを実施した。ケアプロトコルの有効性は、舌上の総細菌数、*Candida* 属および *Pseudomonas* 属細菌の菌数、口腔内水分量、アセスメントシートスコア、研究者とケア提供者による観察を指標として評価した。抽出基準を満たし同意の得られた高齢者は 13 名で、２週間のケアプロトコルの実施によって、口腔内の細菌数の減少、*Candida* 属および *Pseudomonas aeruginosa* 属細菌の減少、ケア提供者の観察における口腔乾燥の軽減が認められた。ケア提供者からは、口腔内のアセスメントが煩雑で実施が困難であること、口腔清拭自体は問題なく実施できるが、歯を有する対象者へのブラッシングは困難であることが指摘された。

以上より、作成したゴマ油による口腔清拭のケアプロトコルは、嚥下障害を有する要介護高齢者の口腔乾燥や口腔内微生物を減少させるうえで有効であると考えられたが、アセスメントの簡略化と具体的な実施手順についてはさらに検討が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、施設で療養中の嚥下障害を有する要介護高齢者に対する口腔ケアとして、文献検討及び実験的検討に基づいたゴマ油による口腔清拭のケアプロトコルを作成し、その有効性、妥当性、実施可能性について評価したものである。

文献検討、実験的検討の結果、本ケアプロトコルの適用が効果的と考えられる対象者の選択基準を高度の嚥下障害あり、非経口摂取で、口腔乾燥を有し、口腔ケアに介助を必要とする高齢者とし、この選択基準とケアの具体的手順から成るケアプロトコル試案を作成した。特別養護老人ホーム２施設４名で試案を実施し、実施可能性について検討した後、試案を修正し、特別養護老人ホームおよび老人保健施設４施設１３名に２週間ケアプロトコルを適用した。その結果口腔内細菌数、*Candida* 属菌数、*Pseudomonas* 属菌数の減少、口腔乾燥の軽減が認められ、本プロトコルの有効性と妥当性が示唆された。実施可能性については、アセスメントが煩雑であること、実施困難な項目があることが指摘されたものの、手順自体はほぼ問題なく実施できることが確認された。

高齢者の口腔機能を良好に保つことの意義が強調されている中にあって、本研究で開発されたケアプロトコルは、施設に入居中の高齢者に対して科学的根拠に基づいた効果的で実施可能な口腔ケアの具体的手順を示したという点で、価値のある論文であると考えられる。よって、博士（看護学）の学位を授与するに値するものと認める。

氏　　名	鍋澤　浩文
学位（専攻分野）	博　士（工学）
学 位 記 番 号	千大院工博乙第工４２号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	反応性イオンエッチング法によるポリマーの微細加工とそのマイクロ流体素子への応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　齋藤　恭一
	（副査）教　授　唐津　孝　　教　授　岸川　圭希
	教　授　関　実　　教　授　串田　正人

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は，反応性イオンエッチング（RIE）法によってポリマーを精密加工するための新規手法を提案し，デバイスの作製によってその有用性を検証している。本論文は５章からなる。第１章では，本研究の背景と当該分野の課題，本研究の目的について詳述している。第 2 章では，RIE 法によるポリマーの加工表面モフォロジーを制御する手法を提案し，その形成メカニズムを考察している。その結果，これまで作製困難であった平滑加工を実現し，透明性に優れたアクリル樹脂（PMMA）プレート上にピラー間隙のアスペクト比が 10 を越えるマイクロピラーアレイ構造を作製することに成功している。RIE 法を用いてバルクポリマーにミクロンオーダーの精密加工を施した初めての成果である。第 3 章においては，耐薬品性等に優れてはいるが精密加工が困難なフッ素樹脂（PFA）プレートに RIE 法を適用する際に，シリコーン樹脂（PDMS）製のステンシルマスクを用いる新規手法を提案し，250 um の深掘加工を実証する成果を記述している。第４章では，コロイダルリソグラフィと呼ばれる微粒子マスクを用いた手法を RIE 法によるポリマー加工に適用し，PMMA，PFA プレート上に円柱，円錐台，円錐等の 3 次元微細構造を作り分ける技術を開発した成果が述べられている。さらに，この技術を応用し， PFA プレート上への超撥水性の付与，PMMA プレート上への間隙 1 um 以下の高アスペクト比ピラーアレイ構造の実現した結果について記述されている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では，反応性イオンエッチング（RIE）法によってポリマーを精密加工するための新規手法を提案し，デバイスの作製によってその有用性を検証している。本論文は５章からなる。第１章では，本研究の背景と当該分野の課題，本研究の目的について詳述している。第 2 章では，RIE 法によるポリマーの加工表面モフォロジーを制御する手法を提案し，その形成メカニズムを考察している。その結果，これまで作製困難であった平滑加工を実現し，透明性に優れたアクリル樹脂（PMMA）プレート上にピラー間隙のアスペクト比が 10 を越えるマイクロピラーアレイ構造を作製することに成功している。RIE 法を用いてバルクポリマーにミクロンオーダーの精密加工を施した初めての成果である。第 3 章においては，耐薬品性等に優れてはいるが精密加工が困難なフッ素樹脂（PFA）プレートに RIE 法を適用する際に，シリコーン樹脂（PDMS）製のステンシルマスクを用いる新規手法を提案し，250 um の深掘加工を実証する成果を記述している。第４章では，コロイダルリソグラフィと呼ばれる微粒子マスクを用いた手法を RIE 法によるポリマー加工に適用し，PMMA，PFA プレート上に円柱，円錐台，円錐等の 3 次元微細構造を作り分ける技術を開発した成果が述べられている。さらに，この技術を応用し， PFA プレート上への超撥水性の付与，PMMA プレート上への間隙 1 um 以下の高アスペクト比ピラーアレイ構造の実現した結果について記述されている。

平成 28 年 2 月 5 日に公開論文発表会・審査会を開催し，論文内容の口頭説明と質疑を行ない，その内容および要件が博士論文として学位授与に値することを確認した。また，平成 28 年 2 月 8 日に，剽窃チェックソフト（iThenticate）を用いて，本論文がオリジナルな内容で構成されていることを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（ 工学 ）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	竹澤　伸一
学位（専攻分野）	博士（学術）
学 位 記 番 号	千大院人博乙第学５号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	「社会科環境学習」が創造する「ライフヒストリー（人生史)」の研究 ―「公民的資質」育成に関する「社会貢献科」開発を展望して―
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　戸　田　善　治 （副査）教　授　鈴　木　隆　司　　教　授　倉　阪　秀　史 （委員）教　授　竹　内　裕　一（東京学芸大学連合大学院） 准教授　出　口　泰　靖

論　文　内　容　の　要　旨

「社会科環境学習」が創造する「ライフヒストリー（人生史)」の研究―「公民的資質」育成に資する「社会貢献科」開発を展望して―と題した本論文は全７章で構成されている。

序章　「ライフヒストリー」研究への道程

第１章　「環境経済学的視点を活用した論争問題の授業」受講生の卒業後の「ライフヒストリー」

第２章　「『環境ビジネス』を教材に活用した授業」受講生の卒業後の「ライフヒストリー」

第３章　「『環境市民』の育成をめざした授業」受講生の卒業後の「ライフヒストリー」

第４章　「３者連携カリキュラム」受講生の卒業後の「ライフヒストリー」

第５章　「『ライフヒストリー』調査後の『公共性』育成を意識した授業」受講生の卒業後の「ライフヒストリー」

終章　「ライフヒストリー」構築を促進する「社会貢献科」の創造へ

まず全体の骨格を一文で表現すると、序章において「公民的資質育成」に対する評価が未達成であるという現行の社会科教育の問題点を明示し、「ライフヒストリー（人生史）研究」という手法を使えばその問題点を解決することができるという仮説を提示し、第１章から第５章における具体的事例の帰納的検証により問題解決の方向性を示し、終章においていわば「新たな社会科」即ち「社会貢献科」への展望が示されるという構成になっている。

では各章ごとの要旨を記す。

序章において、社会科教育において不毛な論争が続いてきた「社会認識の育成」か「公民的資質の育成」かという問題は、近年解消されたと指摘した。ただし「公民的資質の育成」が達成されたか否かの評価において、社会科教育は未だ明確な答えを見出していないことが「問題の所在」として浮上した。本論文ではこれを「新たな疑念」と表現した。もともと「公民的資質」の評価を在学中に実施するのは無理がある。「社会認識育成こそ社会科教育の目的」と長い間論陣を張ってきた社会科教育の碩学も、「公民的資質の評価は社会教育のなすべきこと」と主張している。つまり「(子どもが）大人になった時」、社会生活の中で発揮されるのが「公民的資質」ととらえるである。

そこで本論文では「(子どもが）大人になった時のライフヒストリー（人生史）を解明すれば、『公民的資質獲得の有無』が評価できるのではないか。」という仮説を立てた。その仮説に基づき、現行の社会科教

育の中で「公民的資質育成」に少しでも言及した研究および実践を改めて検討したが、「(子どもが) 大人になった時の『公民的資質』」に言及しているものは皆無であった。

筆者は 1996 年、「こどもエコクラブ」サポーターに就任し、千葉県市川市の公立中学校４校で計 18 年間、社会科教育をベースにした環境学習を中学生とともに創造してきた。選択社会科受講者を「こどもエコクラブ」に登録し、①環境にやさしい活動をしている企業等の探検、②環境家計簿・マイバッグ運動の実践、③地域の環境美化活動の実践を３本の柱として活動してきた。その初期の成果を、千葉大学大学院教育学研究科において修士論文にまとめ、その発展形として学会発表を 25 回おこない、８本の学会誌論文を刊行し、研究・実践の書を世に問うてきた。筆者の実践研究は「社会科環境学習」と認知されるようになったが、この実践研究から筆者の予想を超える「創造物」が生まれたのである。

それは中学校卒業後に、「エコクラブを高校でつくりました。」「環境問題を考える市民団体に入りました。」と次々と報告してくる「こどもエコクラブ卒業生」の存在である。さらに「環境行政に就職しました。」「環境ビジネスに就職しました。」という報告が続々と舞い込むようになった。筆者の仕掛けた「社会科環境学習」は、学校で教室で終わっていなかったということを「卒業生」に教えられたのである。と同時に、「卒業生」に対して大規模な調査を実施すれば、「(子どもが) 大人になった時の公民的資質」が見えてくるのではないかと判断するに至った。

2006 年に第１次アンケート調査（698 人にアンケート用紙送付、651 人から回収)、2014 年に第２次アンケート調査（1186 人に送付、1064 人から回収）を実施し、「卒業生」のその時点での「環境問題に対する認識」「環境改善のための日常活動」「環境改善組織・環境ビジネスへの関わり」をクロス分析した。と同時に、数字には表れない「ライフヒストリー」の詳細の収集を、個別の「聞き取り」調査によって積み重ねてきた。2015 年８月現在、データの収集は 522 名分に上る（本論文のデータ対象は 514 名分)。

分析の詳細は本論に譲るとして、「聞き取り」調査も含めて「卒業生」の「エコライフヒストリー」の内実の豊かさには驚嘆させられた。特に「環境ビジネス」に勤めていると回答している５割を超える「卒業生」の「聞き取り内容」からは、豊かな「公民的資質」の発露が脈々と伝わってきた。「卒業生」に対する「ライフヒストリー研究」は、今までの社会科教育では成し得なかった「公民的資質」の評価を可能にする展望を見せてくれた。

ただ筆者が仕掛けた「社会科環境学習」の時期と内容によって、「卒業生」に表れる「公民的資質」に「質的差異」が生じていることが帰納的にわかってきた。また「こどもエコクラブ会員」に対するその時の筆者の「立ち位置」の違いによっても「差異」が生じることもわかってきた。筆者が仕掛けた「社会科環境学習」は、時期と内容によって５段階に区分することができる。その段階ごとに、「聞き取り」によって典型的な「エコライフヒストリー」を刻んでいることが分かった「卒業生」を１人ずつ抽出し検討したのが、第１章から第５章の内容になる。

第１章の「卒業生」Ａ君は、「論争問題の観察者」たる「公民的資質」を「ライフヒストリー」の中で発現させていると判断した。Ａ君は大学卒業後一貫して環境行政に勤務し、自らを「環境の番人」と称している。３回におよぶ長時間の「聞き取り」調査と、アンケート内容や度々実施した電話等での会話から明らかになった。

Ａ君とＨ中で出会ったことが、「こどもエコクラブ」参加のきっかけになった。1996 年度に選択社会科の位置づけで結成したＨ中「こどもエコクラブ」のリーダーとして、彼は２年にわたり夏季休業中を中心に、東京湾稀少干潟「三番瀬」の「開発か保全か」の論争を展開してきた「論争主体」に取材に出かけた。「開発主体」である千葉県行政機関等、「保全主体」であるＮＰＯ等、そして幹部と青年部で見解が分かれている地元漁業共同組合等である。

彼らの取材に基づいて「経済成長と環境保全－東京湾稀少干潟『三番瀬』を事例に－」と題した全６時

間の公民単元の授業を実施した。「三番瀬」問題の歴史的変遷を学び、論点と「論争主体」を明確にし、生徒が各「論争主体」に扮してパネル討論を実施した。最後に「論争主体」を相互にランキング評価し、主張の客観性と説得性を検討した。

A君は中学校卒業後、高校で既存の化学部を「エコクラブ」化し、大学で環境化学を専攻し、行政機関に就職後半年して希望して環境部に所属し現在に至っている。地域で発生する環境問題に対策を講じる日々である。職業選択にあたって中学校時の「こどもエコクラブ」の影響を明確に意識し、「環境の番人」たる「資質」を自覚しているという発言を「聞き取り」の中で繰り返している。彼の「ライフヒストリー」の中には、「論争問題の観察者」から発展させた「環境の番人」たる「公民的資質」が溢れていると、帰納的に評価することができた。

第２章の「卒業生」Ｂ君は、「環境ビジネスの生産者・消費者」たる「公民的資質」を「ライフヒストリー」の中で発現させていると判断した。Ｂ君は高校の情報科卒業後今日まで大手製紙会社に勤務し、再生紙生産の水管理全般を担当している。３回におよぶ長時間の「聞き取り」調査の２回目には、同じＯ中「卒業生」で地域の組合に勤務する彼の姉も同席し、「環境ビジネス」勤務者同士のコラボが成立したことを報告してくれた。

Ｂ君も彼の姉もＯ中の住工混在の学区で育った影響で、工場とか企業に対する親近感を持っていた。前任校のＨ中の時より「環境ビジネス」への取材を強化しようと考えていたので、「こどもエコクラブ会員」と取材すべき「環境ビジネス」の選定を図ると、廃棄物再生、再生紙製造、天然ガス供給、自然食品販売、無農薬有機栽培等の「環境負荷低減企業即ち環境ビジネス」に当てはまる企業等が、たちまち選定できた。「会員」を「リサイクル班」「エネルギー班」「食品班」に分けて取材を積み重ねていった。

取材を始めた年とその翌年、再生紙製造工場を題材に「あなたは何を買い、何をつくりますか。」と題した全８時間の公民単元の授業を実施した。「環境ビジネス」の実態を学び、「環境にやさしい商品をつくりますか買いますか」を論題にしたディベートを実施した。このディベートをきっかけに製紙会社の人々の人生に触れたことが、Ｂ君の人生に響いた。

彼は高校で情報システムを学んだ後、迷わずこの製紙会社に就職し工場に配属された。コンピューターに詳しいことを買われて、水管理の現場にいきなり投入された。１日に４万トンの取水・排水を近隣河川を相手に日々おこない、再生紙の製造を支えている。彼のいる工場の社員食堂の食材の一部を、姉の勤める組合が担うことになった話や、彼の後輩の社会科教師が「こどもエコクラブ会員」とともに彼のところに取材に来た話を「聞き取り」、「環境ビジネスの生産者・消費者」たる「公民的資質」が溢れていると、帰納的に評価することができた。

第３章の「卒業生」Ｃさんは「環境市民」たる「公民的資質」を「ライフヒストリー」の中で発現させていると判断した。Ｃさんは筆者と同じ公立中学校の社会科教師の道を選び、「こどもエコクラブサポーター」にも就いた。３回におよぶ長時間の「聞き取り」を通して、「第３の自分」というキーワードが浮かんできた。

Ｃさんは中学校入学以来「市川市子ども環境市民会議」にフル参加した。「市川市環境基本計画」を学び、「環境家計簿・マイバッグ運動」がなぜ地球温暖化対策になるのか考え、市川市のまちづくりについてアイデアを出し、環境モデル事業としての流域河川敷緑化事業について提案した。環境ＮＰＯの学習会に何度も足を運び、「第３の自分」という「公民的資質」の基礎を磨いていった。

Ｃさんが３年生の時、「めざせ、環境市民」と題した全５時間の公民単元の授業を実施した。市川市の環境問題を洗い出し、「市川市環境市民会議」の設立について学び、会議録に基づいて議員に扮してロールプレイし、「市川市子ども環境市民会議」への提案書を作成した。Ｏ中ならではの 10 個の「環境モデル事業」を作成し実際に提案したのである。　Ｃさんは中学校卒業後、高校で「エコクラブ」を立ち上げ、３年生

の時に筆者と「市川市環境市民会議」で同席した。教育学部に進み小学校講師を経て中学校社会科教師になり、「こどもエコクラブ」のサポートを続けている。B君の勤める製紙会社にも取材に行き、工場長に「あの時の中学生が成長して・・」と感激の涙を流させている。筆者の立ち位置が「第３の自分、即ち環境市民」となるに連れ、Cさんにも同じ「公民的資質」が身についたものと、帰納的に評価することができた。

第４章の「卒業生」Dさんは、「環境問題の啓発者」たる「公民的資質」を「ライフヒストリー」の中で発現させていると判断した。Dさんは機能性食品開発も手がける大手化学メーカーの研究所に就職が決まった。３回におよぶ長時間の「聞き取り」を通して「食品で人の人生を変えたい」というキーワードがもっとも心に残った。

「環境市民」の育成に力を注ぎつつ、「選択社会科（こどもエコクラブ)」「必修社会科」「総合的な学習の時間」の３者を有機的に連携させるカリキュラムを創り上げていたのが、DさんがO中に在籍していた時期と重なる。彼女は「環境ビジネス」取材のための「食品班」に所属し、日本の食料問題や地産地消を考える地理や公民の授業、あるいは「総合」における発表会の中で、「啓発者」としての能力を遺憾なく発揮した。

Dさんが当時から「啓発者」の役割を演じられたのは、彼女の母親と共同で講師を務めた公民館での「エコクッキング講座」の影響も大である。筆者も同じ公民館で別の講座を持っていたが、Dさんが講座の中で自分のアレルギーを改善させてくれた有機栽培の野菜に涙ながらに感謝する場面は、今でも目に焼きついている。

Dさんは高校で化学部を活性化させ、大学の学部で化学部を再興し、「食品で人の人生を変える」ための研究を継続するために大学院に進学した。化学メーカーの研究所に入所後は、限りなく自然のままに近い、なおかつ体質を根本から変える食品の開発をめざして葛藤していくことだろう。筆者は「こどもエコクラブサポーター」としてだけではなく、同じ公民館での講座運営者としての立ち位置をもってDさんに接してきた。ともに「環境問題の啓発者」としての「公民的資質」を持つ者として、帰納的に評価するに至った。

第５章の「卒業生」Eさんは、「公共性を追究する市民」たる「公民的資質」を「ライフヒストリー」の中で発現させていると判断した。Eさんは母校である私立高校の家庭科教師として働き始めたばかりである。慌しく３回の「聞き取り」をおこなったが、５段階の「社会科環境学習」で培ってきた「公民的資質」のすべてが、彼女の身に凝縮しているという確信を持つに至った。

EさんはR中在学中に、受験期に入った３年生全員を地域のスーパーのバックヤードに誘い、残菜の有効活用を見学させるという「奇跡」を起こした。そこでアルバイトをしていたO中の「卒業生」との出会い、あるいはH中・O中「卒業生」によるR中での「エコの継承」が招いたできごとであった。ショッピングモールでの「マナーとエコの啓発活動」にも駆けつけ、目配りの効いた差配をしていた。

「公共性の育成」を意図した公民単元の授業づくりに際して、条例に着目し仮称「マイバッグ運動条例」の着想にヒントを与えたのもEさんであった。「マイバッグを持参しない買い物客には罰金を科す」という発想は、ディベートにおいて白熱の議論を呼んだ。R中全体として改めて「ごみの分別」を見直そうという気運をもたらしたのも、「こどもエコクラブ」の中でのEさんの発言がきっかけであった。

Eさんは学年トップの成績にも関わらず、特待制度を利用して敢えて私立高の実業科に入学した。縁のできたスーパーから紹介された有機野菜栽培専門のファームから調理実習に使う野菜を仕入れるという道を開き、「実業科の歴史を変えた」と言わしめた。大学は家政学部に進学し、ファームで農家になるか、食と環境を追究するＮＰＯの専従となるか迷った末に、母校の家庭科教師となる道を選んだ。調理師、管理栄養士の資格を持つ教師として、「食と環境」を意識する未来の料理人を育成し始めた。校地内に畑をつくって近隣のお年寄りを招聘しようという試みを始めている。「公共性を追究する」のみならず、マルチな「公

民的資質」を体現する者として、帰納的に評価するに至った。

以上のように、５段階の「社会科環境学習」を仕掛けた結果、「卒業生」（即ち子どもが大人になった時）に、その段階特有の「公民的資質」が育成されたことを明らかにすることができた。「卒業生」の「ライフヒストリー」をアンケートによって調査し、「聞き取り」を地道に積み重ねた結果、帰納的に評価することができたのである。筆者は終章において５段階の関係性を整理し、「社会科環境学習」に新たな地平を開くための「社会貢献科」の構想と実践の一端を紹介することにした。

「環境の番人」「環境ビジネスの生産者・消費者」「環境市民」「環境問題の啓発者」「公共性を追究する市民」。この５つが筆者が抽出した「卒業生」の「公民的資質」である。特に「環境市民」以降の「公民的資質」は、筆者の立ち位置が「こどもエコクラブサポーター」を務める社会科教師から、「環境市民」にバージョンアップしたことも少なからず影響していると見る。そして本論に示したように、「環境の番人」から出発して、あたかも同心円が拡大していくように、後者が前者を含み込むように「公民的資質」が拡大していったと見ている。

けれども５段階の「社会科環境学習」によって「子どもが大人になった時」の「公民的資質」を育成し得ても、それは「こどもエコクラブ卒業生」のものでしかないことを筆者が一番良く知っている。社会科を学ぶ者にもれなく「公民的資質」を身につけてもらえるような、「社会科環境学習」のバージョンアップ（普及）版はないものか。そこで考え出したのが「社会貢献科」なのである。

「社会貢献科」は小学校第３学年から中学校第３学年までの７年間、もれなく実施する。全 129 単元のすべてが「社会事象に対する事実認識」「事実認識から生じる課題意識」「課題解決のための社会貢献活動」で構成されている。つまり単元の入り口が「社会認識」で、出口が「社会貢献活動」なのである。「社会貢献活動」も３段階あって、「意識的な日常（消費）活動」「継続的な発信活動」「市民団体・ＮＰＯ等との協働」と進んでいけるようにプログラムされている。無論、年間を通して「社会貢献活動」までカリキュラムを完全実施することは物理的に不可能である。学校ごとの実情や、時代背景に合わせて取捨選択すれば良い。

大事なのは評価である。「社会貢献活動履歴」を重視し、入試や就職試験等で活用してもらうことを想定している。「ライフヒストリー」の中に豊かな「公民的資質」が表出するような、「社会貢献科」の構想を実現すべく研究・実践を積み重ねていく。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、中学校社会科教師であり「子どもエコクラブ」サポーターでもある竹澤氏が、「子どもエコクラブ」卒業生（以下「卒業生」と略す）へのアンケート調査および聞き取り調査から彼らの「ライフヒストリー」を再構築し、そこに見られる成人後の「公民的資質の発露」と自身の「社会科環境学習」等との関係を明らかにするとともに、最終的に「社会貢献科」カリキュラムの開発を行なったものである。

序章では、近年の研究動向を踏まえ、社会科の教科目標の中核である「公民的資質」を社会参画と定義する。しかしながら、教育学界では成人後の「公民的資質の発露」まで追跡調査しその基礎となった教育実践の有効性を解明する研究は皆無であったことを問題点として指摘した。また、「卒業生」への第１次アンケート（2006 年、698 人に送付し 651 人から回収）、第２次アンケート（2014 年、1186 人に送付し 1064 人から回収、「環境ビジネス」従事者と自己申告した者：就業者 155 人中 79 人）を統計的に整理した。さらに第２次アンケート回答者 522 名への聞き取り調査（本博士論文ではその内 514 名を対象とする）から、成人後の「公民的資質の発露」に差異が見られることに注目し、それは各時期の氏の教育活動の差異に対

応しているとの仮説を立て、自身の教育活動を５段階に整理した。

第１章では、第１期（1996 年４月～1999 年３月）として市川市立Ｈ中学校での教育活動を取り上げ、その特徴を「環境経済学視点を活用した論争問題の授業」とまとめた。また、この時期の「卒業生」（第２次アンケート回答者：197 人、聞き取り調査：109 人）から活動のリーダーであったＴＮ君を取り上げ、高校で化学部を「エコクラブ」に変貌させ、大学では環境化学を専攻し、卒業後は県庁入庁後自ら希望して環境部に異動するまでの、「ライフヒストリー」を再構成し、今の自分を「『三番瀬』の番人」、「地球の番人」と自称していることに注目し、成人後の「公民的資質の発露」を「職業人として環境保全・改善に力を尽くす『論争問題の観察者』」とした。

第２章では、第２期（1999 年４月～2003 年３月）として市川市立Ｏ中学校での教育活動を取り上げ、その特徴を「『環境ビジネス』を教材に活用した授業」とまとめた。また、この時期の「卒業生」（第２次アンケート回答者：245 人、聞き取り調査：143 人）から製紙会社に就職したＲＴ君を取り上げ、再生紙製造工程での取排水管理部門に配属され、「江戸川を傷つけるな」を合い言葉に地元漁協と連携しつつ管理を行うまでに至った経緯等の「ライフヒストリー」を再構成し、成人後の「公民的資質の発露」を「職業人として環境保全・改善にコミットする『環境ビジネスにおける生産者』」とした。

第３章では、第３期（2001 年４月～2006 年３月）として市川市立Ｏ中学校での教育活動を取り上げた。この時期は竹澤氏が学校での「子どもエコクラブ」サポーターである自身を、職業人でも生活者でもない、環境ＮＰＯスタッフである「第３の自分」としてとらえ直した時期でもあり、教育活動の特徴を「『環境市民』の育成をめざした授業」とまとめた。そして、この時期の「卒業生」（第２次アンケート回答者：309 人、聞き取り調査：188 人）から中学１年生時から高校生時代まで６回連続して「市川市子ども環境市民会議」に参加したＣＹさんを抽出し、中学校社会科教員として学内外で環境学習に関わるまでの「ライフヒストリー」を再構成するとともに、ＣＹさんが自身と竹澤氏のことを表現した言葉を用いて、成人後の「公民的資質の発露」を「『第１・第２の自分』も大切にしながら『第３の自分』」としての『環境市民としての活動家』」とした。

第４章では、第４期（2003 年４月～2006 年３月）として市川市立Ｏ中学校での教育活動とこの時期の「卒業生」への調査（第２次アンケート回答者：201 人、聞き取り調査：128 人）の結果をまとめた。竹澤氏はこの時期の教育活動を必修社会科、選択社会科、総合的な学習の時間の３者を実質的に関連づけたものへと変化させており、その特徴を「３者連携カリキュラム」とした。そして、「市川市子ども環境市民会議」にも参画したＣＴさんを取り上げ、食品製造会社研究所に内定するまでの「ライフヒストリー」を再構成し、成人後の「公民的資質の発露」を、「不特定多数の人々に環境問題を啓発する『環境問題の啓発者』」とした。

第５章では、第５期（2006 年４月～2011 年３月）として市川市立Ｒ中学校での教育活動とこの時期の「卒業生」への調査（第２次アンケート回答者：261 人、聞き取り調査：88 人）の結果をまとめた。竹澤氏は、この時期に第１～第４までの四段階を「みんなと生きる」、「参加」、「責任」に注目して再構築を行い、その特徴を「『公共性』育成を意識した授業」と表現した。そして、Ｒ中学校在学時から「市川市子ども環境市民会議」、環境ＮＰＯで活動したＡＹさんを取り上げ、現在は高校の非常勤講師を行いつつ、完全有機栽培の野菜づくりや環境ＮＰＯでの活動に、高校家庭科教師、調理師・管理栄養士として関わりつづけるまでの「ライフヒストリー」を再構成し、成人後の「公民的資質の発露」を、「みんなのため、みんなのために生きる『公共性を追究する市民』」とした。

終章では、「卒業生」の成人後の「公民的資質の発露」の差異、特に第３段階までと第４段階以降に見られるそれは、中学校社会科教師から環境ＮＰＯスタッフである「第３の自分」へ、さらには環境問題から「公共性」へと氏自身の立ち位置や問題意識を変化させた教育活動に起因するとした。そして、第１段階

から第５段階までの教育活動をモデル化し、「公民的資質」を社会参画と考える教師であれば全国どこでも実践可能な「社会貢献科」構想案（小学校第３学年～中学校第３学年）を開発した。

口頭試問では、「公民的資質」を「社会科環境学習」という側面に焦点化している点、「公民的資質」育成と教科教育、学校教育、ＮＰＯ等の学外での活動の関係について、５名の卒業生の抽出方法とナラティブ・アプローチにより彼らの「ライフヒストリー」および成人後の「公民的資質の発露」を明らかにしようとする研究方法論についての質疑が行われた。竹澤氏からは、環境問題や学校教育における「公民的資質」や「公共性」に関する議論の変遷を踏まえ、社会科教育学と社会学の研究方法論の違い等を中心に適切な回答がなされた。

本論文の意義として、氏の元勤務校の「卒業生」への２回のアンケートおよび514名への聞き取り調査を行い、彼らの「ライフヒストリー」および成人後の「公民的資質の発露」を明らかにするとともに、自身の教育実践との関連を解明している点にある。また、小・中学校学習指導要領の法的拘束力ゆえに教育界が敬遠してきたカリキュラム開発研究を、それらに対するアンチテーゼとして「社会貢献科」カリキュラム開発を行っている点である。特に、第１の点に関しては、20年に及ぶ教育活動と卒業生への継続的な関わりがあってこそ522名への聞き取り調査が可能となるなど、教育界においても希少な研究であることは高く評価できる。

本論文は教職の専門性としての研究能力を有する実務家だからこそ可能となる研究である。人文社会科学研究科公共研究公共教育分野の独自性を示す研究として評価できることから、審査委員全員が博士号に値すると判断した。

氏　　名	桂　重仁
学位（専攻分野）	博　士（農学）
学 位 記 番 号	千大院融博乙第工１５号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	木材の本物らしさに関わる画像特徴量
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　木村　英司
	（副査）教　授　堀内　隆彦　　教　授　眞鍋　佳嗣
	教　授　矢口　博久
	（審査協力者）准教授　溝上　陽子

論　文　内　容　の　要　旨

木材は，身近にあり親しみ深い素材の１つである。近年，技術の発達により，印刷やCGなど実物を使うことなく木材を表現している製品が増えてきている。これらの製品は，より本物らしい木材に見せることが重要である。本論文では，画像から得られる情報を用い，木材の本物らしさに影響を与える特徴量を明らかにすることを目的とした。木材の本物らしさを調べるうえで，質感との関連が示唆されている輝度ヒストグラムと，木目パターンに関連のある空間周波数に注目した。輝度ヒストグラムに注目した実験では，実物を評価して得られた各木材試料の本物らしさと輝度ヒストグラムの歪度に関連があることが示唆された。その２つの関係を確かめるために，輝度ヒストグラムの歪度を系統的に変化させた木材画像を用い，画像評価実験を行った。結果は，歪度を適切な値にすることで，木材画像の本物らしさが向上することが示唆された。空間周波数特性に注目した実験では，実物の木材試料を視距離を変えて観察し，本物らしさの評価を行った。また，人間の視覚系の感度との関係を調べることで，どのような空間周波数特性が重要であるかの検討を行った。結果は，高空間周波数，つまり木目の見えと網点のサイズが本物らしさに影響していることがわかった。これら２つの実験から，視距離にかかわらず木目の見えが重要であること，視距離が近い場合は木目の明暗情報や網点のサイズが本物らしさに影響を与える要素であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

木材は，身近にあり親しみ深い素材の 1 つである。近年，技術の発達により，印刷や CG など実物を使うことなく木材を表現している製品が増えてきている。これらの製品は，より本物らしい木材に見せることが重要である。本論文では，画像から得られる情報を用い，木材の本物らしさに影響を与える特徴量を明らかにすることを目的とした。木材の本物らしさを調べるうえで，質感との関連が示唆されている輝度ヒストグラムと，木目パターンに関連のある空間周波数に注目した。輝度ヒストグラムに注目した実験では，実物を評価して得られた各木材試料の本物らしさと輝度ヒストグラムの歪度に関連があることが示唆された。その 2 つの関係を確かめるために，輝度ヒストグラムの歪度を系統的に変化させた木材画像を用い，画像評価実験を行った。結果は，歪度を適切な値にすることで，木材画像の本物らしさが向上することが示唆された。空間周波数特性に注目した実験では，実物の木材試料を視距離を変えて観察し，本物らしさの評価を行った。また，人間の視覚系の感度との関係を調べることで，どのような空間周波数特性が重要であるかの検討を行った。結果は，高空間周波数，つまり木目の見えと網点のサイズが本物らしさに影響していることがわかった。これら 2 つの実験から，視距離にかかわらず木目の見えが重要であること，視距離が近い場合は木目の明暗情報や網点のサイズが本物らしさに影響を与える要素であることが示唆された。

申請論文の内容は，論文誌２編（英文国際雑誌１編，和文誌 1 編，いずれも筆頭著者）で採択となり，国際会議３件（いずれも筆頭著者にて発表）で公表されている。また，2016 年 1 月 6 日に剽窃チェックソフトを使用し，提出論文はオリジナルであることを主査が確認した。公開論文発表会および審査委員会を 2016 年 2 月 3 日に実施し，研究の成果は，今後ますます重要視される質感工学において必要不可欠な知見であり，工学および心理物理学の双方に対して意義深いものと認められた。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏　　名	青山　博道
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第医５７号
学位記授与の日付	平成２８年3月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	Effect of radiofrequency ablation on intrahepatic bile ducts and vessels （Radio Frequency Ablation (RFA)が肝内胆管･脈管に与える影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横須賀　収 （副査）教　授　　市川　智彦　　教　授　中谷　行雄

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年肝腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法(radiofrequency ablation　:以下 RFA)は広く臨床で用いられている。本研究は、RFA は交流電流のジュール熱が原理であるという認識に立ち、RFA が肝内の脈管・胆管に与える影響について基礎的・臨床的に検討を行った。

【方法・対象】RF 発生機は RITA Medical Systems Model 500(周波数 460kHz・最大出力 50W)を使用し、日本白色家兎と 1 匹のビーグル成犬を用いた基礎的検討及び臨床例での臨床的検討を行った。

【結果】**基礎的検討**：以下特に記述の無いものは日本白色家兎を使用した。①固定 10W の RF 出力により肝組織は 100℃以上温度上昇したが胆汁・血液は 50℃以下であった。胆汁・血液・肝組織のインピーダンスを測定すると、それぞれ 49Ω・110Ω・160Ω であった。②肝組織と血液、肝組織と胆汁をそれぞれ直列にして RF 出力をかけたところ、肝組織における電圧降下が最も高かった。③ビーグル犬の肝臓に於いて RF 発生源から同距離における肝組織の温度は 1 分で 100℃に上昇したが､胆管内の温度は 5 分後でも 40℃に達しなかった。④Pringle 法により肝血流を遮断すると RF 出力による肝内の温度上昇はより高くなった。⑤正常肝に対し RFA 施行後 5 日目に組織学的検索を行うと、凝固壊死部内で穿刺電極から 5mm 以内の肝内胆管､門脈は管腔構造に破綻を来したものは見られなかった。**臨床的検討**：RFA 臨床例について、DynamicCT 像を用い検討した。門脈は 32 本中 2 本のみに狭小化を認め、肝静脈は狭小化を認めなかった。また肝内胆管は、RFA 焼灼部より末梢側の胆管拡張・胆管破綻による Billoma を認めなかった。

【考察】液体の流れによる熱拡散に加え、血液・胆汁は組織インピーダンスが低く電圧降下が少ない。よってオームの法則より、RFA によるジュール熱で血液・胆汁は肝組織に比し十分な発熱が得にくい。

【結論】以上より RFA による影響は、肝内の胆管･脈管に対して侵襲が少なく、より安全であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

FA は肝腫瘍に対する治療法として現在では一般的治療法となり臨床応用されているが、一方でその基礎研究は少ない。

本論文では、基礎的研究として「RFA の発熱原理が抵抗加熱である」という点に立ち、肝臓を電気的モデルと考え肝構築組織すなわち抵抗加熱による発熱特性の異なる肝組織・血液・胆汁を個々に実験・検討・評価しインピーダンスの低い血液・胆汁では発熱そのものが肝組織に比して少ないことを明らかにした。また in vivo に於いても RFA 独特の抵抗加熱は、肝内の重要な組織である胆管に対して熱損傷という影響が少ないことを実証した。さらに臨床治療例の検討では、肝腫瘍に対し RFA を行った症例を画像診断的に検討し、RFA による肝内の血管や胆管への熱損傷が少ないことを示した。

肝血流の熱拡散による RFA 熱凝固範囲の研究は散見されるが、本論文は発熱原理に基づいた RFA の基礎的・臨床的な研究という点が Unique であり、この研究結果が RFA の性質を明らかにしたことで更なる臨床的応用の基礎となる点で貴重な論文である。以上より、本論文が学位認定に値すると判断した。

氏　　名	菅本　祐司
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第医５８号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	Effect of the cavitation suppression technique during high-intensity focused ultrasound on liver tissue （周波数変調波を用いた集束超音波による肝腫瘍治療の基礎的検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　横須賀　収 （副査）教　授　　宇野　隆　　教　授　池原　譲

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】集束超音波（high-intensity focused ultrasound : HIFU）治療法の原理は，生体での超音波吸収特性を利用して体内の腫瘍などの組織に超音波エネルギーを鋭く集束させることで，目標部位を非侵襲的かつ瞬時に焼灼壊死させようとするものである。HIFU では強力なエネルギーを生体に投入するため，標的組織以外が焼灼されると重大な合併症を引き起こす。我々は、HIFU 照射の正確性を向上させるために，キャビテーション抑制技術（CAST）を開発した。本研究では，HIFU による肝腫瘍治療の基礎的検討として，CAST の有無による局所制御能の変化及び HIFU の焼灼壊死効果について検討し，HIFU の実現可能性を探った。

【方法】①正常家兎肝に HIFU の 1 点照射を行い，組織温度分布を検討した。②ブタ肝に HIFU の 25 点照射を行い，焼灼された領域の大きさと焦点とのズレを検討した。③家兎に VX２肝腫瘍を作成し，超音波ガイド下に HIFU 治療を行い，組織学的に焼灼壊死効果を検討した。

【結果・考察】①水平面では，CAST の有無に関わらずともに中心点と一致しており，最高温度は 80℃以上であった。深さ方向では，CAST なしで最高温度の位置は焦点より 5mm 手前であったが，CAST ありで 2mm 手前に改善された。②焼灼された領域の体積は，理論値 1000mm^3 に対して CAST なしでは 2641±671mm^3 であったが、CAST ありでは 1148±356mm^3 であった。焦点のズレは，CAST なしでは 5.0±1.7mm であったが，CAST ありでは 1.17±1.46mm に改善された。③観察用エコーを使用して適切な照射領域が決定され，腫瘍全域を壊死せしめる事が可能であった。

【 結論】CAST という新しい技術を用いることにより，HIFU 照射の正確性の向上を確認した。本法を用いることにより，臓器の切開や針穿刺を必要としない，肝腫瘍に対する安全な HIFU 治療の実現可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は，周波数変調波を用いたキャビテーション抑制技術を開発し，肝腫瘍に対する強力集束超音波（high-intensity focused ultrasound：HIFU）療法の正確性を向上させたものである。

HIFU では，焦点領域に音響キャビテーションによる microbubble が発生する。これにより音響インピーダンスが変化し，強力に照射された超音波が散乱され，HIFU 照射による加熱領域は，想定より拡大し予定領域の手前に移動するなど，照射領域の変位や領域の拡大などを引き起こし，正確な腫瘍治療を行うにあたり大きな障害であった。

これを解決するため，本研究では Single frequency waves と Frequency modulated waves を組み合わせることにより，エネルギーの伝搬と micro bubble 抑制の両者を可能とする新しい HIFU 照射方法を開発した。

同技術を用いた照射では，従来法と比較し，一点照射による組織温度分布および多点照射による焼灼組織の検討で，焦点や焼灼領域の変位が解消され，内蔵する超音波診断装置で観察される肝腫瘍をリアルタイムで正確に焼灼壊死せしめ局所制御能が向上した。本研究により，臓器の切開や針穿刺を要しない低侵襲治療である HIFU 照射の正確性と安全性を向上させた。

以上より，本審査委員会は，本研究が学位授与に値するものと判断する

氏　　名	錦見　恭子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第医５９号
学位記授与の日付	平成２８年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	*ARID1A* expression in ovarian clear cell carcinoma with an adenofibromatous component （腺線維腫を有する卵巣明細胞腺癌における Adenine-thymine-rich interactive domain 1A の発現について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中谷　行雄 （副査）教　授　　宮﨑　勝　　教　授　松原　久裕

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】卵巣明細胞腺癌の発生機序は、徐々に解明されつつあるが、いまだ不明な点が多い。病理学的には内膜症や腺線維腫を合併することがあるので、これらが前がん病変と考えられているが、内膜症から発生する機序と腺線維腫から発生する機序が別々に存在するのかどうか、その遺伝子学的背景はわかっていない。近年、網羅的解析で発見された遺伝子 *ARID1A* (the adenine-thymine rich interactive domain 1A) は卵巣明細胞腺癌の約半数に変異があると報告された。 *ARID1A* の変異が内膜症を合併した明細胞腺癌と腺線維腫を合併した明細胞腺癌では違いがあるのか検討し、卵巣明細胞腺癌の発生には二つの機序があるのか検討することを目的とした。

【方法】卵巣明細胞腺癌 93 例を対象とし、手術摘出検体の HE 標本において内膜症合併の有無・腺線維腫を合併の有無を検討した。次に癌の部位において、*ARID1A* をコードする蛋白の BAF250a の免疫染色を行い、発現の loss があるか検討した。内膜症合併の癌における発現と腺線維腫合併における癌の発現を比較した。

【結果・考察】卵巣明細胞腺癌 93 例のうち、内膜症・腺線維腫どちらも合併したのは 18 例、腺線維腫のみ合併が 18 例、内膜症のみ合併が 45 例、内膜症・腺線維腫どちらも合併していなかったが 12 例であった。BAF250a の発現低下がみられたのは、腺線維腫を合併した 36 例中 13 例(36%)、で内膜症を合併した 63 例中 38 例(60%)よりも有意に発現低下がみられなかった (p=0.01)。

【結論】内膜症を合併した明細胞腺癌と腺線維腫を合併した明細胞腺癌では発生機序が違う可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、卵巣明細胞腺癌の発生機序の解明において、臨床検体を用い、卵巣明細胞腺癌の約半数に変異があると近年報告された *ARID1A* 遺伝子を、病理学的に合併する病変の有無により違いがあるのかを検討した論文である。手術摘出検体 93 例において内膜症合併の有無・腺線維腫を合併の有無を検討し、癌の部位において、*ARID1A* 遺伝子をコードする蛋白の BAF250a の免疫染色を行い、発現低下があるか検討し、内膜症合併の癌における発現と腺線維腫合併における癌の発現を比較した。その結果、内膜症・腺線維腫どちらも合併したのは 18 例、腺線維腫のみ合併が 18 例、内膜症のみ合併が 45 例、内膜症・腺線維腫どちらも合併なしが 12 例であった。腺線維腫を合併する卵巣明細胞腺癌 36 例中 BAF250a の発現低下を認めたのは 13 例(36%)で、内膜症を合併する卵巣明細胞腺癌 63 例中 38 例(60%)より、有意に BAF250a の発現低下が少なく(p=0.01)、*ARID1A* の変異が少ないことを明らかにした。本論文は卵巣明細胞腺癌の発生機序の解明において、内膜症を合併する場合と腺線維腫を合併する場合では、異なる分子生物学的発生機序であることを示唆し、今後の卵巣明細胞腺癌の研究に役立つものと考えられ、意義のある論文と認めた。

氏名・生年月日	鈴　木　　英　子
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬学１号
学位記授与の日付	平成２８年　３月２５日
学位記授与の要件	学位規則５条第２項該当
学 位 論 文 題 目	Mechanism of drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics via acylpeptide hydrolase （アシルペプチドハイドロラーゼを介したバルプロ酸とカルバペネム系抗生物質の相互作用メカニズム）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　千葉　寛 （副査）教授　伊藤　晃成　教授　樋坂　章博 教授　山口　直人　教授　戸井田敏彦

論　文　内　容　の　要　旨

Carbapenem antibiotics decrease the plasma level of valproic acid (VPA), a well-prescribed antiepileptic drug with narrow therapeutic window, resulting in the recurrence of epileptic seizures. This thesis describes the studies to clarify the mechanism of this drug interaction (DDI) based on the hypothesis that the inhibition of reverse hydrolysis to VPA from VPA acylglucuronide (VPA-G), the main metabolite of VPA, by carbapenems causes the decrease in plasma VPA levels.

Chapter 1 describes the identification of VPA-G hydrolase in human liver, which is considered as a key molecule to maintain plasma VPA levels via VPA-G hydrolysis. VPA-G hydrolase activity was located in human liver cytosol. Inhibition studies using panipenem (PAPM), typical esterase inhibitors and purified bovine β-glucuronidase revealed that VPA-G hydrolase in human liver cytosol was serine hydrolase(s) sensitive to PAPM, but not β-glucuronidase or well-known esterases, such as carboxylesterase and cholinesterase. After a chromatographical purification, the VPA-G hydrolase was identified as acylpeptide hydrolase (APEH). APEH depleted cytosol, prepared by an immunodepletion method using anti-APEH antiserum, completely lacked activity to hydrolyze VPA-G as well as acetyl-alanine p-nitroanilide, typical substrate of APEH. These results suggest that APEH is a single enzyme involved in PAPM-sensitive VPA-G hydrolysis in human liver. APEH would play a major role in this drug interaction via VPA-G hydrolysis.

Chapter 2 describes the examination of the hydrolase activity and the resulting change of VPA and VPA-G disposition after administration with meropenem (MEPM) in dogs and chimeric mice with humanized livers. More rapid decrease in plasma VPA levels after administration with MEPM revealed that the DDI in dogs occurs in the similar manner to humans. Increased urinary excretion of VPA-G after co-administration suggests the inhibition of VPA-G hydrolysis by MEPM. In vitro studies using dog liver and renal subcellular fractions, esterase inhibitors and anti-APEH antiserum suggest that dog VPA-G hydrolase sensitive to carbapenems is cytosolic APEH same as in humans. Hepatic and renal APEH activity was negligible even at 24 h after dosing of MEPM to a dog, indicating long-lasting inhibition of APEH by MEPM. Similarly, chimeric mice with humanized livers also showed rapid decrease in plasma VPA, increased urinary excretion of VPA-G and long-lasting inhibition of APEH after co-administration with MEPM. Taken together, the DDI of VPA with carbapenems in dogs and chimeric mice with humanized livers is caused by long-lasting inhibition of APEH-mediated VPA-G hydrolysis by carbapenems, which could explain the delayed recovery of plasma VPA levels to the therapeutic window even after discontinuation of carbapenems in humans.

Chapter 3 describes the inhibition mechanism of the hydrolase by carbapenems. Inhibition of APEH activity in human liver cytosol by PAPM and MEPM was preincubation time-dependent, suggesting irreversible inhibition. The activity of porcine APEH (showed similar properties to human counterpart) inhibited by MEPM did not recover after overnight dialysis, indicating the inhibition in irreversible manner. These observations are consistent with in vivo long-lasting inhibition of APEH in Chapter 2 and the delayed recovery of plasma VPA levels in clinical conditions. Decreased binding of ^{14}C-labeled MEPM to porcine APEH treated with a serine hydrolase inhibitor, diisopropyl fluorophosphate, primarily explains the irreversible inhibition by the selective binding to the active serine of APEH. Inhibition studies of APEH in human liver cytosol by open β-lactam ring form of MEPM and other β-lactam antibiotics revealed that the closed β-lactam ring is essential and other structural properties unique to carbapenems may affect the inhibition. Collectively, carbapenems inhibit APEH in irreversible manner and the irreversible inhibition is primarily explained by selective binding to the active serine of APEH. In addition, the closed β-lactam ring is essential for the inhibition.

In conclusion, the present studies using human in vitro, dog in vitro/in vivo and chimeric mice with humanized livers in vivo provided evidence that the most plausible mechanism of DDI of VPA with carbapenems is long-lasting inhibition of APEH-mediated VPA-G hydrolysis by carbapenems.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

カルバペネム系抗生物質を併用するとバルプロ酸(VPA)の血漿中濃度が低下し、薬理作用が減弱する。諸説あるメカニズムのうち、本研究では VPA の主代謝物であるアシルグルクロニド(VPA-G)の VPA への加水分解をカルバペネムが阻害するとの仮説に基づき、加水分解酵素の同定と相互作用再現時の酵素阻害を検討した。

高い VPA-G 加水分解活性を示したヒト肝サイトソルから酵素を精製し、アシルペプチドハイドロラーゼ(APEH)と同定した。抗体で APEH を除去するとサイトソル中 VPA-G 加水分解活性は消失した。一方、カルバペネムに阻害されないことから、β-グルクロニダーゼの関与は否定された。これらの結果から、APEH はヒト肝でカルバペネムに感受性を持つ唯一の VPA-G 加水分解酵素であると考えられた。さらに、イヌの VPA-G 加水分解酵素についても検討を行ったところ、ヒトと同様にサイトソル中 APEH であった。

イヌ in vivo でメロペネム(MEPM)併用時、APEH 活性は強力かつ持続的に阻害され、この傾向はヒト肝キメラマウスでも同様であった。ヒト肝サイトソルの検討からこの阻害は非可逆であることが示され、in vivo の結果と一致した。

MEPM のβラクタム環開環体との比較及び透析実験から、阻害にはβラクタム環の閉環構造が必要で、APEH の活性中心セリンへの共有結合で凡そ説明できると考えられた。

以上の結果は、カルバペネム系抗生物質と VPA の相互作用の機構がカルバペネムによる APEH 阻害によることを明らかにしたものであり、博士（薬学）の学位に相応しいものと判断した。

氏名・生年月日	吉　井　一　良
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬学２号
学位記授与の日付	平成２８年　３月２５日
学位記授与の要件	学位規則５条第２項該当
学 位 論 文 題 目	Studies on the distribution of acotiamide to stomach （アコチアミドの胃組織分布に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　千葉　寛 （副査）教授　伊藤　晃成　教授　樋坂　章博 教授　山口　直人　教授　戸井田敏彦

論　文　内　容　の　要　旨

Acotiamide is an acetylcholinesterase (AChE) inhibitor and gastroprokinetic agent. AChE is ubiquitously located in organs. The selectivity of acotiamide to stomach may be derived from the selective distribution to stomach. To elucidate the distribution of acotiamide to tissues/organs, I performed the following studies.

To examine whether the concentration of acotiamide at the site of action is sufficient to inhibit AChE, the distribution of [^{14}C]acotiamide around nerve cells in the *myenteric plexus* of rat and dog stomachs. The concentration was 27.9 μM in rat stomach, which was 12 times higher than IC_{50} of acotiamide for rat AChE. The concentration in the muscular layer of dog stomach (1.41 μM) was approximately 1.2 times higher than IC_{50} of acotiamide for dog AChE. The radioactivity distributed homogenously in the muscular layer of rat stomach. Therefore, acotiamide distributes to the *myenteric plexus* of stomach, a putative site of acotiamide action, with adequate concentrations to inhibit AChE, in both of rat and dog stomachs.

To reveal the mechanism of distribution of acotiamide, the tissue distribution of acotiamide was investigated in rats. The influx permeability in the stomach exhibited dose-dependent saturation at the lowest range of examined blood unbound concentrations of acotiamide, whereas that in skeletal muscle exhibited only minimal dose dependence. The unbound concentration ratio of stomach to plasma (2.8) at steady state was markedly higher than unity. Thus, carrier-mediated concentrative uptake processes play an important role in the distribution of acotiamide to the stomach, but not skeletal muscle.

To elucidate a role of the uptake process on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acotiamide, concentration profiles of acotiamide and acetylcholine (ACh) were determined after intravenous administration to rats and analyzed by physiologically-based pharmacokinetics and pharmacodynamics (PBPK/PD) model. Our PBPK/PD model well described the profile of acotiamide and ACh concentration in the stomach. Thus, the uptake process plays an important role for pharmacokinetics and pharmacodynamics of acotiamide.

These studies suggest that acotiamide is distributed via carrier-mediated concentrative uptake process to stomach, inhibits AChE around nerve cells in the *myenteric plexus* of stomach, and increases ACh involving gastric motility.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アコチアミド(AAD)はアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用を有する胃運動改善薬である。AAD はコリン性クリーゼなどの副作用が無いことから胃に選択的な作用を示すと推定されるが、AAD の組織分布の詳細は明らかでない。本研究では、AAD の胃への移行と組織分布を解明する目的で以下の検討を行った。

オートラジオグラフィーにより評価したラット胃の放射活性濃度は 27.9 μM を示し AChE に対する IC_{50} の 12 倍以上の値を示した。一方、イヌ胃の筋層中放射活性濃度は 1.41 μM を示し AChE に対する IC_{50} の約 1.2 倍であった。放射活性は胃筋層に均一に分布し筋層間神経叢の AAD 濃度は筋層中濃度と同程度と推定された。これらの結果より AAD は作用部位である筋層間神経叢に AChE 阻害に十分な濃度が分布していることが示唆された。

次に胃分布メカニズムについて検討を行った。定常状態における胃-血漿間濃度比には飽和性が認められ、胃への取込クリアランスは投与量依存的な飽和を示したことから、AAD の胃への取り込みには輸送担体の介在が推定された。さらに、定常状態下における胃組織中非結合型 AAD 濃度は血漿中非結合型濃度の 2.8 倍に濃縮されていた。以上の結果より AAD の胃分布には輸送担体が介在する濃縮的取込過程が関与することが示唆された。

最後に AAD が胃に輸送担体介在型濃縮的取込過程で取り込まれた後 AChE 阻害を介して胃組織中アセチルコリンを増加させると仮定した生理学的モデルを構築し、アセチルコリン濃度を予測した。AAD 投与後の胃組織中アセチルコリン濃度は投与後 2 時間に最高濃度を示し、生理学的モデルはこれを精度よく予測した。以上より AAD による胃組織中アセチルコリン上昇に AAD の胃への輸送担体介在型濃縮的取込過程が重要な役割を演じていることが示唆された。

本研究は、AAD が輸送担体を介して胃に選択的に分布し、筋層間神経叢に存在する AChE を効率的に阻害することにより胃運動を亢進することを明らかにしたものであり、博士（薬学）の学位に相応しいものと判断した。