

|          |                                  |      |         |
|----------|----------------------------------|------|---------|
| 氏名       | 岡野孝信                             |      |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(学術)                           |      |         |
| 学位記番号    | 千大院人博甲第学30号                      |      |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 日本における医療労働組合の歴史的特質—戦前・戦後の生成過程より— |      |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授                          | 三宅明正 |         |
|          | (副査) 教授                          | 荻山正浩 | 教授 水島治郎 |
|          | 教授                               | 石田憲  |         |

## 論文内容の要旨

### 1. 問題の所在

企業別労働組合（以下、「企業別組合」）といわれるわが国の労働組合が、いかにしてその弱点を克服できるかということは、戦後1950～60年代の労働運動研究の、また、実践者の大きな課題であった。しかし、その企業別組合も、すでに戦後70年を経て、わが国の社会にすっかり定着したかに見える。そして、賃金要求を実現しようとする労働組合のストライキや統一行動はかつてに比べて影をひそめている。逆に、政府の首脳が経済対策として経団連に賃上げを要請し、経団連会長が傘下の企業に賃上げを訴える姿がマスコミで大きく報道されているように、労働組合の存在感が問われている。

日本の労働運動は、1973年のオイル・ショックを受け、春闘の「終焉」といわれた1975年以降に後退傾向を強め、80年代に入るや臨調「行政改革」や「構造改革」の攻勢を受けて組織率も17.3%（2016年）まで落ちている。一方、「高齢化」の進展は著しく、わが国の65歳以上の高齢者人口は3,491万人（総人口の27.3%）に達している。そして、良質な医療と介護をどのように提供するかということが、差し迫った、そして将来の社会のあり様にも影響する大きな課題となっている。それに関連して、現在、介護従事者は約200万人となり、病院や診療所の従事者約300万人と合わせると医療・介護の従事者は約500万人に達する。この医療と介護の労働者が、今後、どのように組織され、どのような運動を行うかは、わが国の医療と介護サービスばかりか、労働運動に与える影響も大きい。

その上、両者の労働は、生命や人間の尊厳に関わる公共性を持ち、類似する社会保険制度の下に人手不足による過重労働となっていることなどの共通点も多い。これらの医療と介護の類似性から、介護労働者の組織化に対し、戦後70年の運動と組織の歴史をもつ医療労働組合が果たすべき役割があるように思える。しかし、長期的に見れば、医療労働運動はゆるやかに発展しつつあるものの、積年の課題である組織率の向上には至らず、賃上げ要求や看護師の切実な増員要求は抑えられ、これらの要求の根幹となっている医療制度・政策の枠を破れないでいる。このようななかで、医療労働運動を展望するためには、発展してきた医療労働組合の歴史からその特質を明らかにすることが必要である。なぜなら、その特質が、医療労働組合発展の基軸になると考えられるからである。

### 2. 本論文の課題に関して

本研究の課題は、日本における医療労働組合の特質を歴史的に明らかにすることである。そのため、第

1に、先行研究が無く、その実態が不明な戦前の医療労働組合の生成過程を明らかにし(第1章)、第2に、戦後の医療労働組合の生成過程を検証し(第2章)、第3に、産業別統一闘争として医療労働者の産業別結集に大きな役割を果たした「病院統一スト」(1960年)と「増員・夜勤制限闘争(ニッパチ闘争)」(1968年)をとりあげて分析し、それらが持つ歴史的意義を明らかにした(3章、4章)。このように、医療労働組合の「組織と運動」を統一的にとらえたうえで、課題の解明のために、まず以下の2点を考察した。

**第1**は、戦後の医療労働組合の形成と運動が、戦前の医療労働者とその関係者の運動からいかなる“遺産”を引き継いだか、また、それが、その後の組織と運動にどのような影響を与えたのか、という点である。先行研究では、戦後の早い時期の医療労働組合は敗戦後に「めざめた」とされており、戦前との関係が切り離されていた。本研究では、戦前の医療労働組合の生成過程を明らかにし、併せて戦後の早い時期の医療労働組合の生成過程を詳しく検証することで、戦後の医療労働組合が、戦前の何を“遺産”として引き継いだかを明らかにした。なお、関連して、研究史上の1つの論点であった戦後早い時期の労働組合結成の中心人物の性格について、医療労働組合ではどうであったのかを明らかにした。

**第2**は、「企業別組合の弱点克服」という問題が、医療労働組合においてどうであったのか、それを、どのような視点でとらえるかということである。

企業別組合に関しては、これまで労働問題研究における多くの研究者がさまざまな見解を述べている。その論点の1つが、「企業別組合の弱点克服(又は脱却)」の方法に関する議論である。それは、対極にある産業別労働組合(単一組織)への移行について、「企業別組合」とその「連合体」の漸次的強化を強調する見解と、単一組織の実現における闘いのもつ意義を強調する見解に大きく分かれる。そもそも、「企業別組合の弱点克服」の問題は、組織形態とともに極めて運動論的な課題であり、両者を統一した考察が求められていた。

しかし、先行研究では具体的な闘争からの考察がほとんどされてこなかった。本研究では、医療労働組合の生成過程、特に産業別組織の発展過程とともに、「病院統一スト」と「ニッパチ闘争」という2つの産業別統一闘争における11単組での闘いの事例(概要)を把握することによって、組織と運動を統一的にとらえ、「企業別組合の弱点克服」に重要だと思われる視点について考察した。

以上の考察のうえに立って、本論文の課題である医療労働組合の特質を明らかにした。なお、分析では、「病院統一スト」と「ニッパチ闘争」が、どのように行われ、いかなる力によって要求を実現し、医療労働者の意識と組織の発展にどのような影響を与え、何を課題として残したのかという諸点に注視しながら本研究の課題に迫った。

### 3. 各章の概要

(1) **第1章**では、医療労働者の戦前の60件の争議を集約し、その特徴を考察した。また、1922(大正11)年、派出看護婦を中心に結成された看護婦同盟(組合員676人、東京)が、全国的な職業別労働組合をめざしたわが国最初の医療労働組合であったことを明確にした。そして、看護婦同盟が労働条件の改善だけではなく、「働き方」や「貧富の差なく平等な医療」を提供するために団結するという目的を掲げるなど、今日の医療労働組合のあり方を考えるうえでも、先進性を持っていたことを指摘した。

1930(昭和5)年、全協(全国労働組合協議会)傘下で産業別労働組合を志向した関東病院従業員組合が結成され日本医務労働組合へと発展するが、弾圧により組織は破壊され、全協も崩壊する。弾圧を免れた職場の活動家たちが、合法左翼の総評(日本労働組合総評議会=戦前の「総評」)の傘下に入るなどして活動していた事実を確認することで、これまで不明であった戦前の医療労働組合の変遷を明らかにした。そして、戦前の医療労働者の組織化が「無産者医療運動と並行してすすめられた」とされていた先行研究が一面的であることを指摘した。

(2) 第2章は、戦後の医療労働組合の発展過程であり、以下の4期に分けた。

第1期（敗戦～1950年）は、敗戦からレッド・パージまでで、戦後の医療労働組合の生成過程を明らかにした。また、新たな結成をめざした産業別組織の全医労協（全国医療労働組合協議会）の発足がレッド・パージの影響で流れたことも確認した。そして、戦後の医療労働組合が、戦前の医療労働者の争議や医療社会化運動を経験した医師等によっていち早く組織されたことを、戦前と戦後の人脈を通して明らかにした。これによって、戦後、医療労働組合をいち早く結成し、全国的な医療労働者の結集をリードしたのが、なぜ日本医療団・中野療養所の従業員組合であったのか、また、産業別組織の全医協（全国医療従業員組合協議会）の結成をリードした中心がなぜ医師層であったのかも判明した。

第2期（1950～1957年）は、医療労働組合が、レッド・パージで後退した組織を運動を強化しつつ回復していく時期である。産業別組織が存在しないなかで、全医労、全日赤、再建された都医協が定期的に会合を持ちながらリードして中央医従協（社会保険・医療改善中央医療従業員組合協会、共闘組織）を結成し、全都道府県に県医従協の結成を呼び掛ける。先行研究では、この「医従協」の組織と運動が医療労働者の産業別結集に果たした評価が弱かった。本論文において、「医従協」の運動が日本医労協と各県医労協結成の基盤になったことを明らかにするとともに、産業別結集に果たした役割を明確にした。

第3期（1957～1987年）は、日本医労協（連絡会）の結成から日本医労連（連合体）に改組されるまでの約30年間である。ここでは、まず、これまで、曖昧であった日本医労協結成に至る経過を新たな資料によって明らかにした。また、後の「病院統一スト」など産業別統一闘争にも影響したと思われる全医労の「職場闘争」について、その概要を述べた。

日本医労協はこの時期に、初の産業別統一闘争である「病院統一スト」（1960年）と、「ニッパチ闘争」（1968年）を経て産業別の労働組合の基礎を築く。そして、この教訓から、「生活と権利」と「患者・国民の医療」を守ることを統一して運動する基本路線を確立していく。なお、患者の立場から日常の仕事の捉え直し、医療改善をめざした医療研究運動のスタート（1959年）や、「団結の砦」となる日本医療労働会館の建設（1979年）、調査・政策活動強化への国民医療研究所の設立（1985年）もこの時期の特徴的な取り組みであった。

第4期（1987～2010年）は、日本医労協の連合体から現在に至る約20数年間である。ここでは、まず、日本医労協の連合体（1987年）への移行の課程と、そのことによる産業別組織の変化について述べた。なお、組合員の実利と、産業別組織としての未組織の組織化も見据えた共済事業（日本医労連共済）の発足（1990年）と発展についても現状を述べた。

また、連合体化以降の4つの闘いとその特徴について述べた。第1は、住民との共闘による国立病院・療養所等の統廃合・移譲反対闘争であり、第2は、看護婦が白衣で街頭行動を展開したナースウェーブと看護職員確保法制定の闘い、第3は、臨調行革委員会に沿った業務の民間委託方針に沿ってすすめられた病院給食等の業務委託に対する反対闘争、第4は、患者の自己負担拡大と保健給付の縮小を柱とした健康保険「改正」や、病床規制などの医療法「改正」などに反対する国民的な共闘である。

(3) 第3章では、医療労働者の初の産業別統一闘争であった「病院統一スト」をとりあげ、その歴史的意義を明らかにした。第1は、賃上げ要求をほぼ獲得するとともに、それまで診療報酬の後追いであった運動から、正面から賃上げ要求を掲げた闘いへと賃金闘争を質的に転換（発展）させたこと、第2は、産業別組織の基礎を築いたこと、第3は、国の医療政策の転換を求めるといふ、医療労働組合の課題をより鮮明にしたこと、第4は、賃上げによる生活保障を求めるとともに、寮生活・通勤・結婚の自由を求めるといふ「人権闘争」、さらには、専制支配的な職場の民主化を求めるといふ「民主化闘争」の性格を持っていたこと、第5は、職場闘争、産業別統一闘争、地域共闘の統一した闘いによって、医療労働者の闘争エネルギーを引き出していったこと、そして、「病院統一スト」が、「企業別組合の弱点克服」の萌芽を包含し

たものであったことを指摘した。

(4) 第4章では、「ニッパチ闘争」を取り上げた。「ニッパチ闘争」は、自治労、日本医労協、日教組がそれぞれ主導した到達闘争的な産業別統一闘争であった。全国約300の病院で、「夜勤は2人で月8日」の『夜勤協定』を勝ちとった。本章では、「ニッパチ闘争」全体の概要とともに、4単組における個別事例を分析し、それぞれの特徴を把握したうえで、「ニッパチ闘争」の歴史的意義を以下のように示した。第1は、病棟毎の自主的な「組合ダイヤ」による実力行使を基礎に、医療法の看護婦配置基準「4対1」という医療法の厚い“壁”に対して、看護職場から“穴”を開けたことであり、第2は、産業別の「協議会」の枠を大きく超えた支援が行われ、「職場闘争」「地域共闘」「産業別闘争」を統一して闘うことによって、「企業別組合の弱点克服」の端緒となる教訓を残したこと、第3は、「医療労働者の生活と権利」と「患者・国民のための良い医療」を統一して運動するという医療労働運動の基本路線（方針）を確立するうえで大きな役割を果たしたことであった。

#### 4. 終章（結論）

終章では、1～4章において明らかにした医療労働組合の組織と運動を統一的にとらえ、第1に、戦後早い時期の医療労働組合の形成と運動が、戦前の医療労働者とその関係者の運動から何を引き継いだのか、第2に、わが国の労働組合運動の実践的かつ研究的課題であった「企業別組合の弱点克服」という問題が、医療労働組合においてどうであったのかを明らかにし、また、それをどうとらえるべきかを考察した。そのうえで、本研究の課題であるわが国の医療労働組合の「特質」を歴史的に明らかにした。

##### (1) 戦後の医療労働組合は、戦前の運動から何を引き継いだか

第1は、労働者の生活と権利を守る闘い（争議）の経験とともに、権力と資本の弾圧によって挫折させられた全評（全日本労働組合評議会）、全協（全国労働組合協議会）傘下の医療労働組合の産業別労働組合への志向である。

第2は、「医療の平等性」を求める医療社会化運動の思想と運動経験である。具体的には実費診療所運動、無産者医療運動、産業組合法による医療利用組合（協同組合）運動、セツルメント運動、の4つの運動であった。戦前の社会運動を体験した、あるいはこれらの活動を見聞した、医師や医学生、医療労働者等が、戦後の新たな情勢のもとで医療労働組合を結成し（全ての組合ではないが）、産業別組合をめざした全医協を結成していくのである。

##### (2) 「企業別組合の弱点克服」の視点について

第1は、「職場闘争」「地域共闘」「産業別統一闘争」（3つの闘争）を統一した闘いの必要性である。「病院統一スト」と「ニッパチ闘争」が示した「企業別組合の弱点克服」の端緒は、この「3つの闘争」を統一した闘いにあった。また、それは、それぞれの闘争が持つ短所を補い合うものでもあった。先行研究では、「企業別組合の弱点克服」の方法について、3つの闘争を統一した闘いの必要性を強調する視点は無かった。

第2は、拙速に「単一化」をめざすのではなく、いまある現実から出発して、企業別組合と産業別組織双方の組織強化を「漸進的」に図っていくことである。その際、「産業別組織強化」への組織的な合意が重要である。わが国の医療労働組合は、企業別組合ではあるものの、「連絡会」から「協議会」、そして「連合体」へと産業別組織を発展させてきた。また、産業別組織の機能も徐々にではあるが発展させてきている。（第2章）

その発展は、医療労働組合が「企業別組合の弱点克服」を行い、産業別労働組合（単一組織）に「脱皮」して実現してきたものではない。加盟する企業別組合が、自らの要求を実現するために協力し合って日本医労協という産業別組織を発展させてきたのである。労働者が自らの要求を実現させるために組織が必要

になるのであって、その逆ではない。医療労働組合にあっても、一人ひとりの労働者、一つひとつの労働組合では乗り越えられない労使の力関係や医療制度・政策の“壁”を産業別組織の強化によって乗り越えようと、産業別組織を「連絡会」から「協議体」へ、そして「連合体」へと変化（発展）させてきたのである。

**第3**は、職場又は単組からの闘いの位置づけを明確に行うことである。「企業別組合の弱点克服」の課題に対して、先行研究に見る「漸進的な対応」と「闘いの持つ意義」を強調する双方の見解は、共に職場からの闘いに対する意義づけが弱くなっている。端的に言って、各職場での、要求をめぐる労使の「綱引き」に労働組合が力を発揮できなくては、「企業別組合の弱点克服」などは到底無理な話なのである。

そもそも、「企業別組合の弱点克服」論は、経営側に対抗し、労働者の切実な要求を実現できる力を持つ労働組合への「脱皮」を念頭においたものであり、いかにして労働組合を強化・発展させるかという議論の線上にあった。当然、その際には、一人ひとりの労働者が、要求実現のために職場から団結して主体的に行動することが決定的に重要となる。「企業別か産業別か」、「如何に産業別の機能を高めるか」などという議論も意義はある。しかし、同時に、労働者が職場や単組で団結することを基本に、地域に足を出し、産業別統一闘争に結集して闘っていくことの組織・運動上の意義がより強調されなければならない。

以上の3つの視点は、本論文において、医療労働組合の組織の生成過程と具体的な闘争を統一的に把握することによって導かれたものである。先行研究では、具体的な闘争からの考察がほとんど見られなかった。「企業別組合の弱点克服」の課題は、組織形態とともに極めて運動的な課題であり、両者を統一して考察しなければならないことからすれば、先行研究には立論のしかたに問題があったといわざるを得ない。

### (3) わが国の医療労働組合の特質

本研究を通して、本論文の課題であるわが国の医療労働組合の特質が、以下の3点にあることが明らかにした。

**第1**は、医療労働組合が、産業別組織の強化を志向して闘ってきたことである。戦前の日本医務労働組合（1932年結成）が属していた全協は、「規約」で全国的な産業別労働組合をめざしていた。また、戦後、全医協が加盟した産別会議にあっても、規約で「単一産業別労働組合の結成をはかること」とされていた。このように、医療労働組合は戦前と、戦後のスタートにおいて、産業別労働組合を志向する路線の中におり、その影響をうけた。さらに、日本医労協が「病院統一スト」直後の第7回大会（1961年7月）で、満場一致、「産別強化」を決定している。

前述したように、医療労働者の賃金や職場の人員体制（増員）などの切実な要求は、個々の病院の労使関係では解決が困難な国の医療制度・政策の厚い“壁”に阻まれている。医療労働者が、自らの要求を実現しようと思えば、必然的に医療関係団体や他の労働組合、住民組織など広範な国民との「統一戦線」を志向することになる。それらが自然発生的に生じてくるものでない限り、産業別の連合組織であれ単一組織であれ、その運動を仕組み展開する力量ある産業別の労働組合が求められる。その意味で、医療労働組合にとって、産業別組織の強化は機軸の課題となるのである。

**第2**は、医療労働組合が、「医療労働者の生活と権利」と「患者・国民の医療」を守ることを統一した運動を追求してきたことである。わが国の多くの労働組合が、賃金・労働条件の改善要求を主な運動としているなかであって、医療労働組合は、賃金等の労働条件改善要求と患者・国民の立場に立った医療改善要求の課題を統一して闘うことを基本方針とし、十分とはいえないまでも実践してきたことである。

そこでは、労働者としての権利意識とともに医療労働者としての社会的役割（任務）に対する一人ひとりの自覚が求められることになる。例えば、看護婦は、1960年からの「病院統一スト」で権利意識を高揚させたものの、全体的にはまだ医療労働者としての社会的任務を自覚した意識を高揚させるに至らなかった。しかし、7年後の「ニッパチ闘争」では、「患者のために良い看護をしたい」と、あるべき看護を求め

る職能意識を高揚させ、患者の願い（処遇の改善）と労働者としての権利（労働条件）の改善要求を一体のものとして捉えることによって、闘いへの確信を培っていった。そして、看護婦自身の意識変革を伴った闘いとなっていった。この「病院統一スト」と「ニッパチ闘争」を通して、医療労働運動は、医療労働者自身の要求と患者・国民の医療要求を車の両輪と位置づけ、統一して闘う路線を確立して行くのである。

第3は、先進国において、看護職員の職能団体と労働組合が組織的にも機能的にもいわば「融合」しているのに対して、わが国ではそれが「分離」していることである。

例えば、イギリスでは、看護師の職能団体 RCN（王立看護協会）が労働組合機能も果たしている。アメリカでは職能団体である ANA（アメリカ看護師協会）に加盟する州毎の看護師協会が、労働組合的な機能を持っている。さらに、その中の3州が中心となり、“穏健な” ANA を脱退して NNU（全米看護師労働組合、18万5,000人、2009年）を結成して AFL-CIO（アメリカ労働総同盟&産業別組合会議）へ加盟している。また、オーストラリアでは、職能団体であった ANF（オーストラリア看護師連盟）が、1994年、ストライキが可能となるよう規約を改正して労働組合（ANMF・オーストラリア看護師・助産師連合、約25万人）に組織の性格を変えた。

これらに対して、わが国では、職能団体である日本看護協会が保健師・助産師・看護師約133万3000人中約70万人を組織しているものの労働組合的な機能は弱い。一方、労働組合は約20万人の看護職員数を組織しているものの、組織は分散し、職能団体的な機能も弱い。わが国では、労働組合が企業別組合ということもあるが、職能団体と労働組合の間に前述した海外3国のような「融合」関係はなく、明らかに「分離」が見られる。そして、この特質が、わが国の看護職員の切実な増員要求など労働条件改善運動への結集を弱める1つの要因になっている。医療労働組合はより職能的な機能を、そして職能団体はより労働組合的な機能を強めることによって、いわば、双方から看護職員の切実な要求実現に向けた“橋を架けていく”運動が求められている。

以上が、わが国の医療労働組合の3つの特質である。第1と第2の特質は、医療労働者が戦後の闘いのなかで築いてきたものであり、医療労働組合を発展に導いた大きな要因でもある。第3の特質は、わが国の医療労働組合が発展するための「矛盾」である。そして、今後の医療労働組合の展望も、この3つの特質の延長線上にあるものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、日本における医療従事者の労働組合がどのように生成し今日へと至ったのかを実証的に跡づけ、その歴史的な特質を探ろうとしたものである。医療業の全国的労働組合は、今日の日本においてことばの正確な意味での産業別労働組合とみてよいが、そうした特徴にもかかわらず、これまでその歴史的な検討は、富岡次郎『日本医療労働運動史』（勁草書房、1972年）を除いてほとんどされたことがなかった。本論文は、多様な機関や個人が所蔵していた膨大な非公刊資料を渉猟して一つ一つ史実を確定し、さらに多くの関係者へのインタビューを加えて作成された。このようにして著者は、明治期の労働争議から筆を起し、産業別労働組合である日本医療労働組合連合会（医労連）が発足する1987年までの時期を対象とするモノグラフを仕上げた。

本論文は、先行研究を取り上げた序章と結論をまとめた終章の他四章で構成されている。第1章は戦前期の医療労働組合運動を取り扱い、看護婦の労働争議と看護婦同盟の組織化や、大正期以降の医療の社会化

運動の経緯を丁寧に追っている。第2章では戦後の医療労働組合運動を対象にして、戦後初期に叢生した事業所別の単位組合の様相と左派のナショナルセンターだった産別会議との関係や、レッドパージによる医療労働組合運動の後退、連絡組織としての日本医労協の発足とその産業別組合化までの歩みを、資史料とインタビューを駆使して実証的に跡づけた。第3章は1960年に行われた病院統一ストを、第4章は北日本を中心に展開された1968年の看護婦の増員・夜勤制限闘争を、それぞれ取り上げ、これらの労働争議を通して基礎的な組合組織から産業別にまとまった労働組合が志向される経緯を解き明かした。

本論文の成果は、日本における医療従業者の労働組合運動を徹底して実証的に跡づけることによって、先行研究の重要な書き換えを行ったところにある。例を挙げると、戦前期の日本における医療労働運動は、看護婦たちの労働条件の改善運動を底流として始まり広がったのであり、もっぱら無産者医療運動など社会運動家のリーダーシップによって行われてきたとする富岡1972などに共通した通説が成り立たないこと、戦後の労働組合が戦前の運動家とは無関係の新人たちによって担われたとする（かつての）通説は医療労働運動の分野でも適合しないこと、企業別の労働組合は産業化の進展と共に産業別労働組合に変わるとする見解に対して、労働組合運動は労働者の要求の実現にあわせて必要な組織形態を整えるとする論点を実証研究を基礎にして提示したこと、等等である。これらの点は、著者が長期にわたって医療労働にかかわる仕事に携わってきた経験から、現実に即して資史料を読みこなす営みを通して明らかになったと考えられる。

もちろんこうした成果を、より一般的な労働運動史の研究や近現代日本の歴史的研究に、どのように活かすのか、活かすのか、また医療保険制度のもとでの労働組合運動の特殊性をどう位置づけるかなど、本論文にはなお不十分なところがあり、著者もそれらを課題として自覚している。そのような不十分さや課題を残しつつも本論文は、日本における医療業の労働運動、労働組合運動がどのように展開し今日へと至ったのか、その大きな道筋を確かな資史料を基礎に描いたことで確実に新しい段階を画すものとなり、博士の学位論文にふさわしい水準に達しているものと判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | AKBARI HOURIEH   |
| 学位（専攻分野） | 博士（学術）   |
| 学位記番号    | 千大院人博甲第学31号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | ペルシア語母語話者の儀礼的相互行為<br>— 一日本語による接触場面と母語場面の比較—                |
| 論文審査委員   | （主査）教授 村岡英裕<br>（副査）教授 西阪仰 准教授 高民定<br>准教授 吉野文（人文公共学府博士前期課程） |

## 論文内容の要旨

### (1) 研究背景と目的

近年グローバリゼーションの拡がりとともに、多様な社会・文化・言語的な背景を持つ外国人移住者や移民等とよばれる移動する人々が、世界中で多く見られるようになった。外国人移住者として、日本で生活する日本語非母語話者は、日々さまざまなコミュニケーション上の問題に直面しながらも、独自のコミュニケーションのスタイルやストラテジーを維持していると考えられる。従来の日本における接触場面に関する研究は、近隣の諸国（中国や韓国）が対象であった。しかし、グローバル化する社会においては、言語・文化背景がまったく異なる人々との相互行為が接触場面と呼ばれる環境の中で問われてくる。この課題を明らかにする第一歩として、実際の会話場面に目を向けそこで見られる問題を把握し、解決策を考慮することが重要になると考えられる。本研究では、以上の問題を解明するため、接触場面研究(Neustupny1985a)に注目した。言語・文化背景がまったく異なる人々の相互行為は接触場面と呼ばれる環境の中で行われていると考えられる。

そこで今回、従来の研究では見られなかった、日本に中・長期在住中（7年～20年）のペルシア語母語話者と日本語母語話者の儀礼的な接触場面に焦点をあて分析を行った。人間と人間が接触し織り成す相互行為は数々の儀礼行為から成り立っている（Goffman 1967）と考えられている。儀礼的場面には、「挨拶」、「感謝」、「依頼」、「断り」など様々な発話機能が見られる。そこで、相手と上手くコミュニケーションを成り立たせるためには、以上の発話機能を会話内において正確に適用することが求められる。しかし、儀礼的な相互行為は文化背景により異なりを見せ、ペルシア語母語話者の儀礼場面については「ターロフ」行動が深く浸透している。ターロフとは「待遇表現の一種、敬語、謙讓表現や定型表現等の言語表現、随伴行動としての非言語表現までの幅広い範囲にわたる行動様式」である（吉枝 1994）。

本研究の調査では、2年間にわたり実際にペルシア語母語話者同士の母語場面とペルシア語母語話者と日本語母語話者の接触場面での自然会話データをフィールドワーク（佐藤 1992）により収集し、そこから分析を実施した。

本論の目的を大きく以下に示す：

(1) ペルシア語母語話者の「儀礼的相互行為」における儀礼的要素は何か。彼らは誰に対しどのような



に儀礼を見せるのかを明らかにする。

(2) 接触場面におけるペルシア語母語話者の「儀礼的相互行為」での儀礼的要素はなにか。また日本語母語話者に対して彼らはどのように儀礼を調整し、どこで問題が見られるのかを探ることを目的とする。

最後に本研究の意義を以下の4つの項目で挙げる。

- ① ペルシア語母語話者と日本語母語話者のコミュニケーションを分析
- ② 社会言語学、言語管理理論の観点からターロフの待遇コミュニケーションを分析
- ③ 日本語教育への波及的成果提供により、日本とイラン両国の交流関係の発展に貢献
- ④ イランと文化背景を共有する近隣国のペルシア語母語話者の問題までを考慮

(2)各章の内容

本論文は、7つの章により構成されており、各章の概要は以下の通りである。

第1章では、以上で説明にあたった「研究の背景と目的」となる。まず、本論の背景の概要について概観し、本論の研究対象であるペルシア語母語話者の言語背景や彼らの儀礼的行動に対する需要を紹介した。その後も、日本在住のペルシア語母語話者の言語使用を本研究でどのような視点から考察していくのかを俯瞰した。本稿では、日本在住のペルシア語母語話者のグループを、彼らが経験している日本の社会的背景の影響を考え、彼らの来日時期により大きく3つの段階に分類している。イラン人コミュニティの分類としては、

- (1) イラン革命(1979年)以前、
- (2) 1980年代半ばから1990年代半ば(東京上野公園でのイラン人の時代)、
- (3) 2000年代以降(学生や研究者の増加時代・イラン人高学歴化時代)となる。

各グループには異なる特徴が見られるが、特にどの時期に来日したかにより彼らの日本語習得に対する意識やその方法に大きな違いが見られる。

1章の最後には、本研究の論点と課題そして研究の目的の説明にあたった。

次に第2章「先行研究」では、従来の研究者の論点を用いて本研究で扱う用語の定義、接触場面についての理論とその主要概念を提示する。

そこで、長年にわたり「儀礼的コミュニケーション」は多様な社会でどのように位置づけられどう扱われたのかを試みた。儀礼的行為は日常生活の様々な場面で見られる。その際、特定の社会構造の中で生きる社会の構成員は、儀礼を通して社会的アイデンティティを確認、再確認する(Malinowski1922 ; Radcliffe-Brown1922)と言及されている。そのようなことから、人々が生まれ育つ社会での儀礼的行為は習慣として日常生活に浸透していると考えられる。それに続き、本研究の対象であるペルシア語母語話者の儀礼的コミュニケーションとその概念を考察した。Beeman(1986)は、ターロフがイラン人の儀礼的コミュニケーション・ストラテジーであることを明らかにし、ペルシア語には互いに礼儀を示す根本的な思想として、(1)Self-Lowering(日本語の謙遜語や謙讓語のようなもの)(2)Other-raising(相手を立て尊敬する行為)があると主張している。ペルシア語母語話者の儀礼的行動に注目してから、従来みられた接触場面と母語場面の儀礼的コミュニケーション研究を探った。そこには、日本語母語話者同士の儀礼的な母語場面研究そして日本語母語話者と非母語話者の儀礼的な接触場面研究がどのようなものであったのかを明らかにした。その結果、ペルシア語を母語とする発話者と日本語母語話者との接触場面研究がなされていないことが明確とされた。

最後に、大きく本論の研究のアプローチを取り上げた。まず、「待遇表現研究」からは待遇表現の由来と定義そしてその機能を考えた。続いて、「儀礼的相互行為で重要な役割を果たす「フェイスとポライトネス研究」の位置づけを考慮した。ゴフマン(1967)はコミュニケーション上で必要な概念として、「フェイス(Face)」という語を生み出している。また、ポライトネス研究を代表とする、Brown & Levinson (1978;1987) は、「言語には対人関係を調整する機能がある」とし、それを「ポライトネス(Politeness)」と呼んだ。研究のもう一つのアプローチには、「インターアクション能力」への関心がある。また、接触場面研究で重視される「言語管理」、「中間言語研究」にも注目した。特に接触場面の研究では、言語管理理論のアプローチから接触場面での言語の生成と管理に注目し、社会文化、社会言語そして言語上の問題に対する言語管理の解明を課題にしている。

第3章「調査概要と分析の枠組み」では、本論の調査機関と手順そして母語場面と接触場面のそれぞれの概要を紹介している。分析の枠組みでは、儀礼的フレームと会話構造が何か、まず儀礼的フレーム全体の構造を紹介してから、儀礼的フレーム内の構造を紹介する。最後には、接触場面における言語問題の分析についても言及する。

本調査の手順では、第1の段階として9つの質問からなるアンケート用紙を作成しペルシア語母語話者に対し、儀礼(ターロフ)に対する意識調査を行っている。第2に先行研究とアンケートの結果を参考に、儀礼のターロフが最も多く参照されると考えられた場面を把握しそのような場面に行き、自然会話を録音するためフィールド調査を行った。談話データは、著者の母国であるイランでペルシア語母語話者同士の会話を収集した母語場面と日本で行われたペルシア語母語話者と日本語母語話者同士の接触場面の会話を録音したものとなる。母語場面でのフィールドワークは、イラン国内で2014年8月～9月、2015年8月と2回にわたり行われた。接触場面のデータ収集に関しては、2014年12月～2015年12月までの1年間を通して現場でフィールド調査を行った。

調査協力者の選定においては、できるだけ多様な集団から調査ができるように心がけている。母語場面での調査協力者数は89名であり、場面における参加者数は、1対1の相互行為(電話をする場面)から8～20名ほどの大パーティーまでとその幅は広い。分析に扱うデータは、全部で37の母語場面における会話である。接触場面の調査協力者は17名であり日本での滞在期間は、7年以上(中・長期滞在者)である。インタビュー調査の結果からすべて日本語での日常会話は問題なくできる。調査では録音された会話の内、合計36の会話場面を分析の対象としている。調査場面の大きな枠組みとして相互行為が起きている場面を「公的な場面」と「私的な場面」に区別している。

次に本研究の枠組みにおいて重要な役割を果たすのが、「儀礼的フレーム(Goffman1974)」の存在である。インターアクションにおいて、儀礼的フレームが参加者の間でできあがることによって、場面を儀礼的と名付けられる。会話において、儀礼的フレームは二つの構造パターンからできる可能性があると考える。その前に考慮すべき点は、儀礼的フレームが会話内で作られやすい箇所が存在することである。

(1)「社会文化行動の前後に見られる儀礼的行動」: この種類において表れる儀礼的言語行動では、「社会文化行動」のタイプに注目し儀礼的発話機能が表出される。

(2)「スピーチイベント内の連鎖から見られる儀礼的行動」: インターアクションがスピーチイベント内で集中的に多く表出する箇所として、会話の開始部、主要部そして終了部が指摘できる。

次に、儀礼的フレームの会話内の構造では、大きく3つの要素の関係が重要となる。

まず、儀礼的場面のフレームでは、いくつかの機能が明確に表出される。これらを「基本的儀礼発話機能」と称する。従来の先行研究からも分かるように、儀礼場面で最も活用される機能は、「挨拶機能」

## 挨拶-提供-申し出-褒め-誘い-感謝-依頼-謝罪-願望」の9つである。

しかし、儀礼場面でのインターアクションが見られる発話では、「儀礼的な基本発話機能」のみではその働きの全てを説明できないものもある。そこで、本論では基本的儀礼発話機能以外の要素にも注目している。こうした要素を「追加的儀礼発話機能」と呼び、「感情提示-配慮-謙遜-相手の発話者に対する儀礼的応答」の4つに分類する。

最後に以上の儀礼的発話機能は、「儀礼的発話ペア」の形として表れる。会話分析者(Sacks, Schegloff, Jefferson 1974)の研究でよく言及される「隣接ペア」をアイデアとした「儀礼的発話ペア」が儀礼的フレーム内の会話で成立すると考える。本研究では、以上の要素が分析の枠組みとなる。

最後に接触場面における言語問題の分析では、二つのアプローチから分析する。ひとつは、母語場面の分析から見られる問題、もうひとつは、第三者評価からみた接触場面での儀礼的問題である。第三者は、逸脱を留意した際に、自己の中で基底規範 (Neustupný 1985a) を持っており、そこから逸脱を判断していると考えられる。

## 第4章「儀礼的発話機能の特徴と分類」では、ペルシア語話者の儀礼的な母語場面において重要な役割を持つ、「基本的儀礼発話機能」と「追加的儀礼発話」の詳細な紹介にあたる。

発話機能 (Speech function) は、「談話」の認定に関わる重要な分析観点であると考えられる (ザトラウスキー1993)。基本的儀礼発話機能は、儀礼的相互行為の場面で対人的コミュニケーション機能 (マリノフスキー1922) の役割を持つ。特に聞き手と話し手の共同的な行為における「社会的つながり」を築く役割を果たしている。この場合、発話機能は、談話内での円滑なコミュニケーションを成り立たせているということが重要である。例えば、「誘う」という言語行動では、文字通りには相手のある所へ招待することを表す。しかし、ペルシア語話者のターロフフレームでの「誘い」とは、相手を自分の家などに実際に誘っているのではなく、儀礼として「誘い」の言語行動を表示することがペルシア語話者の言語文化では好ましいとされるために行われるものである。筆者が実際の自然場面で収集したデータ (ペルシア語・日本語両方から) を参考に上記9つの発話機能の定義を述べている。ここで重要であるのは、基本的儀礼発話機能には儀礼的な頻度の差が存在していることである。

追加的儀礼発話機能は発話において儀礼をより強調するために追加されたものであり、有標である。ここにおいても、各追加的儀礼発話機能の下位分類を詳述している。

## 第5章「儀礼的発話機能の分析」の考察をする。本研究の対象者である、ペルシア語話者の儀礼的な母語場面と接触場面での言語調整を見る。

前半では、彼らの母語場面内でのインターアクションにおいて、どのような儀礼的スタイルやストラテジーを適用しているのかに焦点を当てている。それに加え、相手や状況によって言語形式のスイッチがあり、効果的なコミュニケーションのためにも多様な言語形式が存在すると考えられた。分析では、まず量的分析の結果から総合的にペルシア語母語話者の儀礼的行動の傾向を把握している。その後、質的にそれぞれの発話機能がどこでどのように会話を儀礼にしているのかを検討している。5章の結果をペルシア語母語話者の母語規範として考えられ、6章の接触場面での問題では、彼らは、どのような言語行動を行っていくのかそこに結び付け考えている。

量的分析に関しては、データ内の儀礼的な発話機能のターンを数え他の全会話数に割り、「基本的発話機能」と「追加的発話機能」それぞれの使用頻度を、全場面で個別に比較している。その結果、基本的儀礼発話機能の使用は、「挨拶 (17.2%)」、「感謝 (9.85%)」、「提供 (3.9%)」、「褒め (2.2%)」、「願望 (1.4%)」、

「謝罪(1%)」、「誘い(1%)」、「依頼(0%)」の順で見られた。挨拶はほぼすべての場面で何らかの形で表示されている。挨拶の頻度が下がるあるいは見られなかった場面は、当事者の関係が初対面の場合であったものが多い。追加的儀礼発話機能では、「感情提示(20.01%)」、「応答(7.76%)」、「配慮(5.15%)」、「謙遜(3.08%)」の順で表出頻度が高い。特に、感情提示の表出率は他の3つの追加的機能より大幅に多く、一般的に私的な場面でも公的な場面でも見られる傾向がある。追加的発話機能に関しては、参加者の関係より場面性が追加発話のタイプや表出頻度に影響していることが推測される。場面への改まり度が高くなるにつれ、儀礼的な感情提示から応答あるいは配慮へとといった追加的儀礼の傾向が変化している。

質的分析の結果からは、ペルシア語母語話者の儀礼的言語行動が多く表出される箇所、どのようなものが現れているのかをいくつかの事例を通して分析した。

後半の「日本語接触場面における儀礼的行動」では、ペルシア語母語話者の儀礼的な日本語使用に焦点を当てる。前半と同様のアプローチで儀礼的言語行動を分析する。

量的分析の結果から、両発話者によって最も多く使用されている基本的儀礼発話機能が感謝(PR:3%,JP:2%)であることが明らかとなった。それに続き、挨拶(PR:3%,JP:1%)と褒め(PR:1%,JP:1%)が順番に多く使用されている。なお、「確認」と「警告」は儀礼的な役割として、新たに接触場面でのインターアクションで見られる。一方で「願望」が接触場面においてはひとつも見られない。追加的儀礼発話機能に関しては、接触場面においてその表出頻度が大幅に下がっている。接触場面における感情提示の表出は10分の1にまで下がっている(2%ほど)。

質的分析からは、社会文化行動の前後に表出された儀礼を見ると、接触場面において文化行動を起こす前に最も儀礼的調整をする傾向がある。また、母語場面であり儀礼が強調されていなかった箇所でも接触場面となると儀礼的行動が見られるなど、多様性のある会話が見られる。彼らは、儀礼的行動をしたい一方で、日本語の流儀に適った儀礼的な定型表現をあまり心得ていないか、あるいは儀礼を示す手段をよく管理できないことも予想される。そのため、「依頼」のようなペルシア語母語場面ではあまり儀礼的行動として見られなかった発話が日本語では一つの理解しやすい(習得しやすい)儀礼的表現として多くの会話で発話されている。儀礼的発話ペアでは、日本語母語話者が第一成分で様々な儀礼的発話機能を使用するのに対し、ペルシア語母語話者は決まった発話機能を繰り返し使用している。ここにも言語習得に関わる要因が存在するものと思われる。日本語母語話者との関係の長さから考察したときに、特にペルシア語話者の過剰な依頼の使用は初対面の人に対して多くなる。一方で母語場面と同じく相手との関係が長くなると、ペルシア語母語話者の儀礼的頻度数が増加する。また、初対面の者に対して、追加的儀礼発話機能では配慮のみが見られたのに対し、付き合いが長期的である場合は感情提示や謙遜また非言語行動での儀礼(キスやハグ)などの追加儀礼がより多く見られる。

第6章では、接触場面においても、母語規範の影響が発話内で表れやすい儀礼的発話機能は何か。そして、そこには、どのような問題や逸脱が表れるのかを見た。また、ペルシア語母語話者の目標言語からの逸脱が留意された箇所においては、どのような問題が報告されているのかを考察する。その際、アキバリ(2016b)の接触場面における第三者の評価についての研究結果を参考に、言語管理の視点を取り入れ把握した。

分析の結果、母語場面の分析から見られる儀礼的調整行動への問題として大きく、「①スピーチイベントにおける母語規範の問題」、「②対人関係における母語規範の適用と問題」、「③接触場面で独自に表れたストラテジーからの問題」に分類できる。対人関係における問題では、初対面場面にお

ける母語規範からの適応が問題とされる。それに加え、社会的役割関係においても、役割認識の相異から、日本語母語話者との儀礼的なインタラクティブな問題が確認された。いずれも、母語規範の転移が考察された。次に接触場面で独自に表れた問題では、日本語母語話者の儀礼的な応答を達成させるために、過剰な儀礼的「依頼」や「挨拶」の表出が確認された。

次の接触場面での問題の把握では、第三者の留意と評価を取り入れた。 第三者による儀礼的な逸脱への留意を5つのタイプに分類した。(1)話題関係での逸脱、(2)隣接・発話の連鎖からの逸脱、(3)対人関係での逸脱、(4)話順交替への留意と(5)その他である。以上のそれぞれの箇所において、ペルシア語母語話者が日本語で儀礼的行動ができていない、あるいは問題が表れやすい箇所として判断できる。

最後に、母語場面と接触場面の比較から、ターロフがもつ「ディスコース・マーカ―」としての役割があることも判明した。

第7章は結論であり、本研究で得られた成果の概要をまとめて、今後の課題について述べている。

## 論文審査の結果の要旨

儀礼的相互行為は、年中行事や冠婚葬祭などの伝統的な場面だけではなく、日常生活場面での挨拶、依頼、謝罪、訪問などあらゆる場面で見出すことができる。本論文は、イラン人ペルシア語母語話者の儀礼的なコミュニケーションに注目して、その特徴を社会言語学的に明らかにし、さらに日本語を使用した接触場面においてどのように変容するかを明らかにしようとした探索的な研究である。

本論文では、まず、ペルシア語母語話者同士の儀礼的相互行為として知られる「ターロフ (taarof)」の特徴を分析する。ターロフはペルシア語話者によって多用され、ペルシア語の敬語体系を用いるだけでなく、様々な表現を駆使して、相手との関係維持を図るものである。例えば、店の主人は、お金はいらないので「あげますよ」と客に言い、客がそれを丁重に断って代金を払うといったやりとりを行う。さらに本論文では、そうした儀礼的なスタイルが、日本語母語話者と出会う日本語による接触場面においてどのように修正され、どのように管理されているかを探っていく。

1章「研究の背景と目的」、2章「先行研究」の後、3章ではイラン本国および日本の在住イラン人に対して行ったフィールドワークが紹介されている。イランでのフィールドワークでは主にイラン都市部でパーティーや商売の場面を中心にスピーチ・イベント 37 件が録音録画された。日本の接触場面では商売の場面やパーティーや大学内のスピーチイベント 36 件が録音された。さらに、5つの接触場面データについては第三者である日本語母語話者、ペルシア語母語話者の数人にコミュニケーションの逸脱と思われる箇所を指摘してもらい、管理の分析に用いた。4章では儀礼的相互行為の単位である儀礼発話機能の詳細を分析し、儀礼フレームの中で生じる基本的儀礼発話機能と儀礼性を高める追加的儀礼発話機能の存在を指摘した。さらに次章以降、母語場面と接触場面の儀礼発話機能の量的分析と会話構造での出現位置について分析し、それらをもとに母語場面と接触場面の比較を行い、最後に結果をまとめている。母語場面においては多くの儀礼発話機能が現れると同時に、複数の発話機能がペアとなって繰り返され、会話参加者の儀礼的相互行為の連鎖が作られていることが明らかになった。一方、接触場面においては、日本語およびペルシア語による儀礼的行為に類似のものが少なからずあり、ペルシア語母語話者の多くは日本語による儀礼的行為の多くを適用していた。しかし、母語場面と比べると、儀礼的発話機能は著しく減少し、出現す

るときには、両者による儀礼的行為の適用に異なりがあるために、儀礼が一方的になる場合のあることが明らかになった。こうした会話上の特徴により、日本語母語話者からはイラン人は馴れ馴れしい、イラン人からは日本人は冷たいといった否定的評価が行われやすいことも示唆された。

本論文は、接触場面研究において主に発話行為として行われた研究の一部を儀礼的相互行為として位置付けなおすことにより、接触場面研究の新たな次元を開拓したものと評価することができる。また、研究の少ないペルシア語母語話者に関して自然場面のフィールドワークと詳細なデータの検討が行われており、貴重な資料を提供している。本論文は博士の学位に十分に達していると判断した。

|          |                 |           |          |
|----------|-----------------|-----------|----------|
| 氏名       | 高木 晋一郎          |           |          |
| 学位（専攻分野） | 博士（文学）          |           |          |
| 学位記番号    | 千大院人博甲第文37号     |           |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 北総地域における近代交通の展開 |           |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授         | 三宅 明正     |          |
|          | (副査) 教授         | 荻山 正浩     | 教授 大峰 真理 |
|          |                 | 准教授 引野 亨輔 |          |

## 論文内容の要旨

本論文は、明治期から昭和初期における、北総地域（千葉県北部）－東京間の貨物・旅客輸送の具体像を分析し、鉄道と河川水運とが競合しつつ共存する交通体系について考察したものである。本論は2部構成とし、第一部「成田鉄道における貨物輸送の具体像－利根川和船水運との比較検討－」は明治30年代における成田鉄道（現・JR成田線）の貨物輸送（並びに補足的に成田山参詣客輸送）を分析し、高瀬船などの木造和船による利根川水運と比較したもの、第二部「利根川水系汽船水運をめぐる考察－明治から昭和初期の実態－」は利根川水系汽船水運の旅客輸送（並びに補足的に軽量貨物輸送）を分析し、総武鉄道（現・JR総武線）・成田鉄道と比較したものである。これらの分析により、北総地域では鉄道開業後もなお河川水運が重要な役割を担っていたことを明らかにした。

### 序章

序章では、近代交通史に関する従来の研究・文献における問題点・疑問点を整理することにより、本論における問題の所在・着眼点を明確にした。

1980年代、日本の近代交通史に関する文献の刊行が相次いだ。それらは概ね新橋－横浜間鉄道開業を日本における近代交通の嚆矢とし、国鉄分割民営化までを記述している。鉄道開業以前の交通にも触れているものの、鉄道の前史程度の扱いである。多くの近代交通史の概説では、自動車普及が本格化する関東大震災までは鉄道史が軸になっており、道路交通や沿岸海運にも触れてはいるものの、鉄道開業により衰退したとされる内陸水運（河川水運）に関する記述は手薄である。しかし近年では、鉄道が河川水運を一律に衰退させたわけではないことを指摘する文献も多くなっている。実際のところ、鉄道開業は河川水運衰退の一因になったのは確実であるが、鉄道開業と同時に河川水運が消滅したわけではなく、河川水運の衰退はグラディショナルに進行した。本論では、従来の研究であまり注目されてこなかった、数十年に及ぶ利根川水系河川水運の衰退期に着目し、鉄道との関係について考察する。

また、本論では、近代交通である鉄道に対して、木造和船による河川水運を交通産業における在来分野と位置づけ、河川水運と鉄道との関係を「在来と近代」という視覚で論じたい。明治期には鉄道や紡績、日清戦後は製鉄や造船など、近代産業が発展したが、同時に伝統的な産業（醸造業、木竹工業、窯業、製糸業、綿織物業など）も需要の拡大に伴い発展した。在来産業が近代産業と共に発展したとする、いわゆる在来産業論は、一九八〇年代より研究が蓄積されつつあるが、事例研究の多くは繊維産業であり、醸造

業に関する研究もあるものの、製造業以外はこれまでほとんど存在しなかった。しかし、北総地域において鉄道と共存した和船による河川水運は、繊維産業や醸造業と同様、交通産業における在来分野である。また汽船水運は、在来の輸送路である利根川の航路に汽船という道具を導入した交通手段であり、近世以来の和船水運の存在を前提としている。明治期から昭和初期にかけての北総地域の交通において、「在来と近代」はいかにして共存（ないし競合）していたのか、具体像の解明を試みた。

史料として、『千葉県統計書』をはじめとする県統計書、成田鉄道・内国通運・銚子汽船各社の営業報告書、鉄道出願に関する公文書、新聞記事などを利用した。

## 第一部 成田鉄道における貨物輸送の実態 —利根川和船水運との比較検討—

JR成田線の前身である成田鉄道は、成田山参詣客輸送を主目的とした鉄道である。そのこと自体に疑念の余地はないものの、これまで多くの文献は、参詣客輸送以外の目的を明記していなかった。しかし、戦後の高度成長期以前の多くの鉄道（私鉄・国鉄とも）が旅客のみならず貨物も扱っていたこと、また、参詣客輸送に依存すると運賃収入の季節による変動を避けられないことから、同鉄道が参詣客輸送を主目的にしながらも、貨物輸送をも重視していたであろうことが推測される。実際、同鉄道沿線の千葉県香取郡は米作地帯であり、江戸・東京に大量の米穀を発送していたとともに、醸造業も活発だった。そこで、同鉄道の発起人らがどのような輸送計画を立案していたのか、出願書類などの公文書を利用して分析してみる。

東京—北総地域間の鉄道計画は1887（明治20）年の武総鉄道・総州鉄道計画に端を発する。ほぼ同時期に出願された両計画は却下されたが、双方の発起人が合同して新たに総武鉄道（本所—千葉—佐倉—八街）を出願、1889（明治22）年に免許を下付された。一方、総武鉄道は成田・佐原に達しないため、小倉良則ら成田・佐原周辺の地元有力者らが新たに北総鉄道を出願した。しかし却下されてしまい、1890（明治23）年、成田・佐原方面への鉄道計画は一度頓挫してしまった。

北総鉄道頓挫の3年後、ほぼ同一の発起人により佐倉—成田—佐原間の下総鉄道が出願された。免許を下付された下総鉄道には、北総鉄道発起人らに加えて、成田山貫主・三池照鳳や実業家・大倉喜八郎が参加し、彼らの知名度や信用が所轄官庁や地元住民の鉄道計画に対する理解を促したと推測される。下総鉄道は免許取得直後に社名を成田鉄道に改称した。改称の主な理由は、成田山参詣客輸送を重視していることにある。

成田鉄道（下総鉄道）と北総鉄道の出願書類より、成田鉄道の出願時の具体的な営業計画を知ることができる。これによると、同鉄道は成田山参詣客輸送を主目的としていたものの、旅客運賃収入以上の貨物運賃収入を見込んでいた。成田鉄道はもともと貨物輸送重視だったのである。貨物の具体的な品目としては、米穀・薪炭・醸造品（醤油・酒類）・砂糖などが挙げられている。この営業計画は、当時の「水陸運送問屋」の取扱貨物を調査して立案したものである。

しかし、1897（明治30）年に佐倉—成田間が開業、翌年には佐原まで延伸、1901年に成田—我孫子間の支線を開業させた成田鉄道は、運賃収入自体は比較的順調であったものの、その大部分を旅客運賃に依存しており、貨物運賃は営業収入の1割に満たなかった。成田山参詣や水郷観光などの活発化により、旅客輸送量は当初予想を大幅に上回った一方、貨物輸送量は当初予想を大幅に下回った。一部の産業鉄道を除き、旅客運賃収入が貨物を上回るのは、当時の私鉄では一般的であったが、成田鉄道の旅客収入への偏重は同じ千葉県域の総武鉄道や房総鉄道に比しても際立っていた。

さて、貨物輸送が低調であった成田鉄道であるが、輸送品目別に分析すると、必ずしも全ての輸送品目について出願時の想定を大幅に下回っていたわけではない。出願書類に添付された詳細な貨物輸送の想定と、『千葉県統計書』による1904（明治37）年の輸送実績を比較すると、輸送が低調であった品目と順調



であった品目がある。1904年のデータを使用する理由は、1903年以前は成田鉄道各駅における貨物の品目別到着量が記録されていないためである。以下は特徴的な輸送品目6種に関する分析である。

- 1) 米穀…1904年時点での佐原駅からの発送量は、千葉県内全鉄道駅中2位の規模であったものの、成田鉄道発起人らによる当初計画を大幅に下回った。当時、佐原―東京間の米港輸送は主として和船水運に依存していたであろうことが推測できる。
- 2) 醸造品…香取郡では醤油・清酒・味醂などが製造されており、成田鉄道発起人らはそれらの輸送を想定していたものの、1904年時点での輸送量は少量にとどまる。これは東京において関西からの下り酒が普及していたことが影響している可能性があり、成田鉄道発起人らもそのことは想定内だったようで、酒類の輸送量は計画値とほぼ一致する。
- 3) 薪炭…森林資源に乏しい東京市街では、燃料を関東各地からの薪炭に依存していた。故に北総地域からも大量の薪炭が発送されたが、成田・酒々井両駅からの発送量が成田鉄道発起人らによる想定にほぼ一致したものの佐原からの発送量は想定を下回り、やはり佐原―東京間の輸送は利根川水運のシェアが高かったと推測できる。
- 4) 肥料…成田鉄道発起人らは、佐原から魚肥や油粕の輸送を想定していたが、1904年時点で成田鉄道により輸送された肥料は、主として東京から発送された人造肥料（化学肥料）と大豆粕であった。人造肥料や大豆粕の輸送は発起人らにとって想定外だったようである。人造肥料は明治中期に東京深川で製造が開始され、大豆粕は日清戦争後に清国産のものが大量に輸入され全国に普及した。
- 5) 砂糖…1904年時点での成田鉄道による砂糖の輸送量は、発起人らの想定を上回り好調であった。これは台湾の植民地化により国策会社の台湾製糖から安価な砂糖が移入されるようになり、一般家庭における砂糖の消費量が増加したことが背景にあると推測できる。
- 6) 石炭…成田鉄道は我孫子線（成田―我孫子間）経由で常磐炭田産の石炭を輸送していたが、この石炭の大半は自社の機関車燃料であった可能性がある。当時、千葉県内において石炭を大量消費した産業は、製塩業・醸造業・製糸業であるが、いずれも主として水運により輸送されていたためである。しかも成田鉄道が消費した石炭の量と自社の列車で輸送した量はほぼ一致する。

以上のように、近世以来利根川水運により輸送されていた米穀や薪炭は鉄道開業後もなお主として水運に依存しており、一方で明治中期以降（特に日清戦後）普及した人造肥料・大豆粕や砂糖は主として鉄道により輸送された。石炭は明治中期から普及したが、石炭を消費した産業は在来産業であり、しかも生産拠点が鉄道未開業であったことなどから、成田鉄道により輸送された常磐炭はあまり利用されなかったようである。このように品目別に輸送量を調査すると、成田鉄道の発起人らによる出願時の想定とほぼ一致するもの、或いはそれを上回るものもあったが、主力品目である米穀が水運に依存していたことが貨物運賃収入低迷の原因になっている。

しかし、明治末から大正期に至ると、水運による貨物輸送は衰退が顕著化する。利根運河経由の貨物輸送量は、1910年頃まで概ね横ばいであったが、それ以降減少に転じる。利根川改修工事による堤防築造、米価の変動などが、荷主に輸送手段の転換を促し、和船水運を圧迫すると共に、成田鉄道の貨物運賃収入も明治末には漸く出願時の想定に達した。関東大震災後の自動車の普及が更に水運を圧迫し、和船船主の廃業が相次いだ。それでも第二次大戦期まで細々と軽量貨物を輸送していた。

以上のように、和船による利根川水運が鉄道と共存し、衰退が顕著化してもすぐには消滅しなかった。特に明治後期の時点では、成田鉄道は貨物輸送において利根川水運が依然高シェアであったことを受け、荷主に対して営業活動を行っていたことが営業報告書から読み取れる。しかし明治末期から大正期にかけて、政府は長期的視野に立った大胆な交通政策を導入し、それまでの近代交通と在来の交通との共存から、鉄道と海運を軸とする新しい輸送スキームへの転換が迫られた。この交通体系の変容に巻き込まれた

河川水運は、鉄道との共存という延命の方法が実質的に不可能になってしまった。

## 第二部 利根川汽船水運をめぐる考察 一明治から昭和初期の実態一

明治初期、北総地域に最初に出現した近代交通機関は、利根川水系の汽船水運であった。最初期の利根川水系汽船水運に関しては、史料的制約により詳細は不明であるが、実業家・西村七右衛門による「利根川丸」とされている。その後、利根川水系では汽船水運事業への進出が相次ぎ、多数の事業者の濫立状態となった。最有力の事業者は、運送業の国策会社である内国通運（日本通運の前身）である。また、銚子では醤油醸造業者など地元有力者の出資により銚子汽船が設立された。明治前期を通して零細事業者の淘汰が進み、明治10年代後半には、内国通運と銚子汽船の有力2社による寡占状態となった。両社は協定を締結、利根川中下流域（三ツ堀〔現・野田市〕－銚子間）の航路を銚子汽船、東京から江戸川・利根川上流方面への航路を内国通運が運営することとなり、野田－三ツ堀間を徒歩又は人力車で陸路移動することにより両社の汽船の乗継を可能とすることで、東京－利根川下流域間の一体的な貨客輸送を実現させた。

1890（明治23）年、利根運河が開通し、東京－利根川下流域の直航が可能となった（関宿・境付近の利根川・江戸川分流地点を経由すると迂回路となってしまう上、分流地点からやや下流側は浅瀬や中洲のため大型船の航行は困難な状態であった）。しかし内国通運と銚子汽船は営業エリアを区分していたため、利根運河が開通しても、旅客には運河内での汽船の乗継を強いた。北総地域での鉄道計画が具体化してきたことで、漸く両社は協議の上、1895年、共同運航での東京－銚子間直航を開始した。総武鉄道線本所－佐倉間開業の翌年である。

なお、利根川水系において提携関係にあった内国通運と銚子汽船であるが、両社はその性格を全く異にしている。内国通運は全国規模の運送事業を担う国策会社であり、故に株主は全国各地に散在し、特に大株主には政財界の有力者が名を連ねる。鉄道の発達と共に同社の主要な事業は鉄道貨物の取次となり、河川水運による旅客輸送は、全社の営業収入のごく一部を占めるに過ぎなかった。対して銚子汽船はほぼ全ての株主が地元北総地域在住であり、大株主は銚子の醤油醸造業者や肥料商で、東京在住の政治家や政商などは経営に参加していない。事業内容も汽船水運専業であり、内国通運とは対照的である。

さて、両社による汽船水運の具体像はどのようなものだったのか。霞ヶ浦・西浦にも航路を展開していたが、ここでは利根川・江戸川と東京の運河（小名木川・新川）を航行する、下川航路（東京－利根運河－佐原・銚子）・上川航路（東京－境・川俣など）・行徳航路（東京－浦安・行徳）を取り上げる。これら各航路はいずれも旅客運賃収入が貨物を大幅に上回り、旅客輸送に偏重していたが、鮮魚や家禽類など軽量貨物も輸送していた。使用する船舶は大部分が石炭を燃料とする外輪蒸気船であったが、一部石油発動機船も含まれる。基本的に客船の構造で、船底に荷貨物を積載できたが、貨物の大量輸送には適さない。

鉄道開業直後、明治30年代後半の各寄航場の乗降客数は、下川航路だけを見ても、利根川下流域の佐原－銚子間では堅調であり、特に佐原・銚子両寄航場では、鉄道駅（佐原・銚子両駅）に比して4割程度であった。一方で成田鉄道線が並行する布佐・木下・安食などの寄航場は1日平均の利用者が数名という状態で、汽船旅客輸送が鉄道開業の影響が顕著であったことが確認できる。また、短距離・高頻度運航の行徳航路の利用者数は圧倒的に大規模であった。鉄道と汽船水運のダイヤを比較すると、鉄道が並行しない行徳航路を除き、運航頻度・速達性において汽船は圧倒的に劣位である。

それでも汽船水運は旅客・貨物とも明治末期まで輸送量が漸増している。これは全国的な観光旅行の活発化などにより旅客輸送の需要自体が拡大していることに加え、鉄道開業により鉄道との連帯輸送や鉄道端末輸送が順調であったことも影響しているであろう。但し、特に速達性が要求される鮮魚輸送は、鉄道開業直後から急減した。

しかし、汽船水運の利便性の限界が明治末期より顕著化する。特に旅客にとって影響の大きかった要因

として、増水・渇水による休航の頻発や遅延の常態化、利根川第一期改修工事による流路の変更と堤防の築造が挙げられる。前者は運航状況が天候によって左右される上、増水・渇水から通常の水位に復するのに長時間を要する。後者は特に小見川・笹川周辺において、寄航場への船舶の着岸自体が不可能となり、不便な舢舨でのアクセスを余儀なくされた。しかも大正期には佐原－小見川間にバス路線が開設され、後に銚子まで延伸されて汽船水運と競合、利便性の差は明瞭であり、鉄道開業後の鉄道端末輸送という汽船水運の機能がバスにシフトしてしまった。既に内国通運は既に大正期に利根川水系汽船水運から撤退し、事業を東京通船に譲渡していた。利用者減少を受け、東京通船と銚子汽船は合併して銚子合同汽船となったが、佐原－銚子間の鉄道延伸を受けて下川航路は休航状態となった。正式な航路廃止に関する記録すら残存していない。

一方、東京通船が運営を継続させた行徳航路は 1920－30 年代に至っても輸送量を維持していた。千葉県東葛飾郡南端部から東京への通勤・通学者や行商人の輸送手段として利用されており、近世の長渡船から引継がれてきた航路が近代産業に関連する旅客輸送へと脱皮しつつあったことが窺われる。また、下川航路・上川航路廃止までは、半農半漁であった行徳や浦安の住民が、汽船水運の荷貨物のリヤカーや馬車による端末輸送を担っていた。大正期より行徳・浦安にはバス路線が開設され、1940 年の浦安橋開通により行徳・浦安－東京間の交通手段がバスにシフトしたため、1944 年に行徳航路も廃止されたが、下川航路とは異なり最後まで地元住民の生活に密着した交通手段であった。

## 終章

本論では、第一に、複数の交通機関間の長期的な輸送量・輸送力の変化に着目し、「輸送シェアの河川水運から鉄道へのシフト」という単純な図式にとらわれず、異なる輸送モードを横断する立体的な視覚を持つこと、第二に、交通産業における「在来と近代」の対比を意識し、近代的な交通機関である鉄道と近世以来の和船水運との共存・競合を強調すると共に汽船水運を「在来と近代」の議論の中で位置づけることに留意してきた。

第一の点について、鉄道開業後も和船による貨物輸送（特に米穀など伝統的な輸送）が明治末まで一定のシェアを維持したこと、一方で人造肥料や砂糖など日清戦後に消費が拡大した貨物は鉄道輸送が好調であったことから、和船水運に対する鉄道開業の影響はグラディショナルに現れたことを確認した。また、汽船水運による旅客輸送が鉄道開業後も明治末まで漸増したことから、鉄道と汽船水運との共存・機能分担を指摘した。

第二の点について、利根川水系の和船水運が近世から近代まで連続した輸送手段であったのに加え、汽船水運も近世以来の運送事業者らによって担われ、在来産業の要素を内包していた。その河川水運が、鉄道と共存しながらも、第一次大戦後の製造業や商業や消費生活の近代化に対応しきれず衰退し、輸送手段が鉄道にシフトしていく過程は、これまで研究が蓄積されてきた在来繊維産業の発展から衰退への過程とも類似する。汽船水運が和船水運と同時に衰退する中、近代産業の輸送需要を取り込んだ行徳航路は 1940 年代まで存続した。

日本の近代交通史研究が鉄道史中心であったのは、輸送技術の段階的な発達のプロセスを経ずに、完成された形の鉄道が明治初期に導入されたことに起因するのであろうが、鉄道では賄えない輸送を担い、鉄道と共に交通網を展開させたのは、別の近代交通機関ではなく、既に定着していた在来の交通機関であった。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、明治期から昭和初期における北総地域の内部ならびに北総―東京間の貨物・旅客輸送の実情を、鉄道と河川水運に即して丹念に跡付け、その変化の様相を明らかにすることを通して、近代の日本における交通体系に新たな歴史的な位置づけを試みたものである。北総地域の交通は、特に貨物輸送において、近世以降、銚子から利根川を遡上し江戸へ向かう河川水運を中心にして特徴づけられてきた。成田山参詣の活発化に伴い、日本橋から船で行徳に渡り成田へと向かうルートが開かれてからは、旅客輸送面でも水運の果たす役割が重視されるようになった。こうした近世の水運を扱った研究は少なくない。いっぽう近代になり19世紀末に鉄道が引かれてからは、もっぱら鉄道網の形成に伴う交通体系の変化が指摘されてきた。こちらの研究も少なくない。だが近代になってからの河川水運の様相、とくに鉄道との関係を具体的に問うた研究はほぼ手つかずに近く、本論文はいわばこの盲点に切り込むことで近代日本における交通体系の研究に貢献をすることになった。

本論文は研究の課題を述べた序章、結論をまとめた終章の他、七つの章で構成されている。第1章と第2章では、成田・佐原への鉄道建設計画を、出願書類など公文書と営業報告書など経営史料をもとにして跡づけ、この地域における敷設の目的と主な担い手を考察した。第3章はこうして敷設された成田鉄道の明治30年代における輸送の内実を千葉県統計書などを加えて検討し、第4章の利根川水系における和船水運の考察と併せて、貨物と旅客輸送に即して、鉄道と水運との違いと両者の関係とを具体的に解明している。これらの第1章から第4章では、新設された成田鉄道における貨物輸送が当初のもくろみに反して伸び悩んでおり、それは米穀など伝統的な輸送物資が和船水運に拠って輸送され続けたためであったこと、いっぽう人造肥料や砂糖など日清戦争後に消費が急増した輸送物資は主には鉄道が担ったことが明らかにされるなど、鉄道と和船水運とに輸送のすみ分けが現れたことが指摘されている。旧来の交通が新たに登場した鉄道によって駆逐されるのではなく、水運はさらに棲み分けから再編成へと向かう。

続く第5章と第6章は、水運の中でも近代になってから登場した汽船水運をとりあげて、それが銚子の醸造業を中心とした地場資本による銚子汽船と、全国的な内国通運（日通の前身）という、性格の異なる二つのタイプの企業によって担われたことを指摘し、第7章で、それらの具体的な事業内容を、包括的に検討している。興味深いことに鉄道輸送との連携を重視した内国通運が必ずしも優位には立てず、内国通運は利根川水系の汽船水運から比較的早期に撤退する経緯が明らかにされている。汽船水運は大正期以降中長距離の輸送手段としては後退するものの、通勤客を中心とする短距離の航路は1940年代まで継続し、さらに物資輸送の一部は高度経済成長期まで汽船航路が担い続けた。

以上のように本論文の成果は、北総地域における水運と鉄道のありようを徹底して実証的に跡づけることによって先行研究の論点を各所で修正しこれを書き換えたところにある。例えば物資輸送における鉄道と水運の棲み分けの実態解明や、鉄道と連携した大規模汽船が輸送において必ずしも優位に立たなかった史実の発掘等等、本論文は近代における交通体系を複合的に見ることの必要性を具体的に提示している。たしかに自らが見出した論点を概念化し理論化するまでに十分には至っておらず、また北総地域という事例がどう位置づけられるのかについても課題を残しているが、全国的に見ても近代日本の国内交通が鉄道の広がりともあまって水運を再編成しつつ発展したことを考えると、当該分野における今後の研究の方向性を示した点において、本論文は学位論文にふさわしい水準に達していると判断した。

|          |                 |       |                      |
|----------|-----------------|-------|----------------------|
| 氏名       | 小林 嵩            |       |                      |
| 学位（専攻分野） | 博士（文学）          |       |                      |
| 学位記番号    | 千大院人博甲第文38号     |       |                      |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 房総半島における弥生文化の研究 |       |                      |
| 論文審査委員   | (主査) 准教授        | 山田 俊輔 |                      |
|          | (副査) 教授         | 池田 忍  | 教授 小谷 真吾             |
|          |                 | 教授    | 石川 日出志 (明治大学)        |
|          |                 | 准教授   | 阿部 昭典 (人文公共学府博士前期課程) |

## 論文内容の要旨

### 序章

序章では、これまでに提示されてきた弥生文化像に関する研究史を取り上げ、弥生文化に対する認識がどのように変化し、地域研究がどのように進められてきたのか研究の現状をまとめ、現在の弥生文化研究の課題を指摘した。

弥生文化研究は現在まで多くの研究が蓄積されているが、弥生文化の定義としては農耕を生業に据えた時期という点では一致を見ていることを確認し、現在の課題としては弥生文化の多様性を認識する必要があることを確認した。また近年、農耕以外の生業に目を向けた研究や、従来とは異なる視点で弥生文化を捉えた研究があることも確認した。

次に多様性の認識の必要性が説かれている弥生文化期の地域研究が、どのように進展してきたのかを確認するために、房総半島が位置する南関東地方及び今回検討対象とする房総半島の弥生文化期に関する研究史を確認した。房総半島が位置する南関東地方は、他地域と比較して台地上に位置する集落が多く、西日本などで一般的な沖積低地に面した集落の景観とは異なっている。このような地域を対象とすることで、地理的環境の違いによって弥生文化にどのような多様性が生まれたのか、時期毎にどのような変化があるのかを研究することは弥生文化研究の中で意義あるものと指摘された。

次に、弥生文化研究の中で現在認識されている課題と房総半島の弥生文化期を研究対象とすることで、弥生文化研究に果たす意義と分析の方法を提示した。弥生文化研究の中で現在認識されている課題としては、地域の実態把握であり、農耕文化開始期の各地における様相をまずは把握していくことと考えられる。そのような現状の課題を踏まえた上で、房総半島という地域は、地理的環境が異なる3つの地域が隣接する地域と言え、弥生文化の多様性を抽出し比較する上で非常に有効な地域と言える。今回は本格的な農耕開始期と考えられている宮ノ台式期以降を取り上げる。そして、本格的な農耕文化を受容することで生まれた房総半島における地域性がなぜ生じ、地域ごとに独自の文化を保持しながら、なぜ併存していたのかを検討することは、これまでに認識されてきた弥生文化とは異なる弥生文化の一側面を描くことが可能である、と指摘した。

### 第1章

第1章では、弥生中期後葉～後期までの土器編年案の再検討と編年案の提示を行った。この作業は、房

房総半島の弥生文化の時期的な変化などを検討する上で必要となるタイムスケールの提示である。

まずは、弥生中期後葉の土器編年の問題点を抽出し、阿玉台北式・大崎台1式の内容に再検討が必要であることを確認し、房総半島における調査成果から修正を行った。また、弥生中期後葉に房総半島において分布する、足洗式・阿玉台北式と宮ノ台式の編年上の併行関係を検討し、房総半島における編年案を提示した。次に弥生後期の土器編年の研究史と問題点を確認した。その結果、下総における弥生後期土器は土器の系統を整理し、土器の形態的な変化を加味して編年を行う必要があることが確認されたため、下総の弥生後期土器の系統を整理し、主に口縁部形態の変化から下総における弥生後期土器編年を提示した。そして、上総に分布する久ヶ原式・山田橋式との編年上の併行関係を検討し、編年案を提示した。また、下総において出土する南関東系土器群は基本的に上総の様相に忠実であることや、山田橋式の成立過程についても触れた。

## 第2章

第2章では第1章で検討した弥生文化期の土器編年を基準に、弥生文化期における房総半島の集落動態について検討を行った。弥生中期後葉の下総は、短期型の集落が多数を占める点が特徴であり、環濠集落も一部を除けば継続型の集落は存在しない点が大きな特徴であることが見出された。一方、上総は継続型の集落が多数を占め、環濠集落については例外なく継続型である点が大きな特徴である。安房の様相は不明確であるが、現状では短期型の集落が多いことが指摘された。弥生後期になると下総においては内海付近の小支谷に面した台地上に集落が多数形成されるようになり、短期間で集落が形成・廃絶を繰り返す様子が指摘された。上総も弥生中期後葉からは変化を見せ、特に市原市域を中心にして短期型の集落が増加を始める傾向があることが指摘された。次に房総半島の集落立地について分類を行い、集落の消長・立地双方の特徴を提示した。弥生中期後葉は下総では短期型の集落が多数を占め、小支谷や内海に面する台地上に位置する集落が多いが、上総・安房は幅の広い沖積低地に面する台地上・低地を指向する集落が多数を占めることが指摘された。弥生後期も下総については大きな変化は見られないが、内海周辺に集中する傾向にあり、上総では幅の広い沖積低地に面した台地上や低地に位置する集落が引き続き多く見られるものの、小支谷に面する台地上に位置する集落が、特に市原市域を中心として増加するようになることが指摘された。

## 第3章

第3章では、第2章で確認された各地域における集落の消長・立地の特徴が現れる背景について生産基盤から検討を行った。まず、下総における弥生中期後葉と後期の特色について検討を行った。下総では弥生中期後葉においては宮ノ台式の生産様式である大規模な灌漑水田が根付きにくい地域であり、継続的に形成される集落はごく限られた地域であったことを指摘した。また、弥生後期においては集落が形成・廃絶を繰り返す様子が顕著に確認され、台地上で移動性の高い生活を行っていたことを指摘した。そして、その生業としては陸稲栽培が行われていた可能性を指摘した。次に上総における弥生中期後葉と後期の特色について検討を行った。上総については、弥生中期後葉については、沖積低地に面した台地上に形成される集落が多く、また、一部では低地に進出していることから、低地を生産基盤とした灌漑水田を行っていた可能性が高いことを指摘した。また、継続型の集落が多数を占めることから、安定的な生産基盤を得ていたものと考えられた。弥生後期も中期後葉の様相と大きくは変わらないが、流域毎に違いがあり特に市原市域では下総と同様に台地上を利用した畠作の可能性が高いことを指摘した。その他の地域では引き続き沖積低地を指向した集落が一般的である。次に、安房における弥生中期後葉と後期の特色について検討を行った。安房については、発掘数が少なく様相は明らかではないが、弥生中期後葉については沖積低地や低地を指向する傾向が強い一方で、丘陵に囲まれた狭い低地に遺跡が位置する例があり、祭祀遺構が多いことも特徴である。また、弥生後期も中期後葉の様相と大きくは変わらないことが指摘された。

次に、植物遺存体・動物遺存体のデータから、当時の生業について検討した。その結果、下総の弥生中期後葉における種子圧痕は現状の資料数に制約があるが、その中ではイネの検出例が多数を占め、イネの利用が中心であったと考えられる。弥生後期の植物遺存体のデータも少ないが、それらを参照すればアワ・キビの検出も少数確認されるが、イネの比率が高い。集落立地の検討から、弥生後期の下総は台地上を生産基盤としていた可能性が高いことを指摘したが、植物遺存体のデータを踏まえれば、下総における生業は陸稲栽培を中心としていた可能性が高いことが指摘された。弥生中期後葉の上総は沖積低地や低地を指向する傾向が強く、灌漑水田を経営していた可能性が高いことを指摘したが、そのような上総の生業形態はイネの検出率が非常に高いというデータからも裏付けることができた。このようなイネが多数を占めるという植物遺存体の検出結果からも、弥生中期後葉の上総における生業は集落立地の検討から指摘されたように、灌漑水田の経営が行われていたものと考えられる。また、弥生後期の植物遺存体のデータを参照すると、イネが多数を占めることが特徴的である。しかし、現在の市原市域ではやや異なる様相を示す。草刈遺跡の炭化種実のデータを参照すると、多くの住居跡からイネが検出されているが、イネだけではなくオオムギ・コムギ・キビなどの穀類が一定量出土している。上述したように市原市域では台地上を生産基盤として利用していた可能性が高いことを指摘したが、このような雑穀類の検出は生産基盤が台地上にあった可能性が高いことが指摘された。

#### 第4章

第4章では対外交流関係の検討から生産基盤からは見えない弥生文化期の房総半島における各地域の特色について検討した。具体的には外来の要素が見られる遺構や遺物の検討を通して、各地域の対外交流について検討を行った。

最初に下総の対外交流関係を検討した。房総半島には、長野盆地で製作された榎田型磨製石斧、産地が限定される翡翠製品、青銅製品、ガラス製品・鉄製品が中期後葉～後期にかけて流通している。その中でも翡翠製品については中部高地を経由して流通していた可能性が指摘され、鉄斧などの鉄製品も、日本海から中部高地にかけての分布が多く、中部高地を経由し、北関東方面からの流通により入手可能な遺物の出土が認められる。房総半島では石斧などの生活必需品も流通に依存する割合が高く、鉄斧などの鉄製品は当然外部に依存するしかなく、必需品を入手するための物流ルートは存在していたと考えられる。そのような生活物資を入手する物流に関わる集落が下総には存在していたことを指摘し、下総は北関東方面との対外交流関係が強いことを指摘した。

上総は下総や安房といった隣接した地域と交流関係がある一方で、東海地方や東京湾西岸との交流関係が強いことを指摘した。具体的には東京湾西岸に主な分布域のあるナデ台付き甕の比率が高い集落があることや、相模湾沿岸などに特徴的な住居に炉石を設置する例が多いことが挙げられる。また、東海地方に特徴的な平地式の住居が見られることも大きな特徴である。このようなことから上総は西方との関わりが強く、なおかつ人の移動を伴う交流があることが特徴と指摘した。

安房は上総や下総との交流関係も持ちつつ、それとは全く異なる地域と海上を通じた遠隔地間交流があったことが指摘された。具体的には九州地方の宮ノ台式併行期に類似した資料が確認されていることや、九州型石錘に類似した資料が出土している点である。このような例以外にも、表採品だが館山市笠名からは磨製石包丁が1点出土している。磨製石包丁は関東地方に一般的ではなく、ほぼ検出例はない。このような磨製石包丁の出土は九州地方の土器や石錘と同様、太平洋に突き出すという安房の地理的環境に起因する、海を介した遠隔地との交流の結果と考えられる。また、安房の特徴として東京湾西岸との共通性が非常に高いことが指摘された。

このように、下総・上総・安房という地域は生産基盤による生業の差異以外にも、対外交流関係・形態にも違いがあることが指摘された。

## 第5章

第5章では、本格的な農耕社会に突入する前段階の弥生中期後葉以前の縄文晩期終末～弥生中期中葉の房総半島について検討を行った。まずは弥生前期末葉～中葉の土器編年を既存の編年案に基づき提示した。弥生前期末葉は荒海3・4式、中期前葉は条痕文系土器群・平沢式・女方式、中期中葉は遊ヶ崎式・池上式・狝式・野沢Ⅱ式を指標として設定した。次に編年案に基づき、集落の動態を示し、地理的環境から当時の生業について検討した。

縄文晩期終末～弥生前期末葉の房総半島での遺跡分布の傾向を見ると、太平洋沿岸、長沼低地、印旛沼南岸域、太平洋沿岸の千葉市域・市原市域といった地域に集中を見せるものの、全体的に生活痕跡の希薄な遺跡が分散的に分布する傾向がある。また、一部を除き竪穴住居などは確認されていないこと、遺物が出土しても少量の遺物が遺構に伴わない状態で出土すること、遺跡が集中する地区においても時期により遺物集中区が地点を変えることから、この時期は移動性の高い生活形態を取っていたと考えた。弥生中期前葉になると、更に生活の痕跡は希薄になり、流動的な生活形態を取っていたと考えられ、移動性の高い陸稲栽培を選択していた可能性が高いことが指摘された。弥生中期中葉になると、前段階までに比べ遺跡の立地に変化が見られ、それまでは立地することのなかった低地を指向した集落が形成される。またこの時期、太平洋沿岸の沖積低地に面した台地上に多くの集落が形成されるようになり、水田稲作を行うのに適した立地を選択するようになる。前段階までとは異なり、この時期になると掘り込みは浅いものが多いが、明確な竪穴住居跡が検出されるようになり、続く宮ノ台式期への萌芽段階と考えられた。

次に、植物・動物遺存体から生業について検討を行った。弥生前期末葉のイネの検出例は古くから指摘されてきたが、現在でも確実なイネの検出例は極僅かに留まっている。レプリカ法の分析結果でも、縄文晩期終末～弥生前期末葉は膨大な数の土器片から僅かに検出されるのみ、という傾向が読み取れ、農耕という文化が定着していたとは言い難い状況にある。特に縄文晩期終末～弥生前期末葉には獣骨類の出土が増加することが、各地の貝塚の調査成果から判明しつつあり、荒海3式期からが弥生文化期という認識がされてきたが、農耕文化の情報は得つつも、動物資源を生活の中心に据えた弥生文化期とは異なる文化を有する時期であると指摘された。弥生中期前葉になると、レプリカ法の成果によれば、イネの検出例が増加する。アワ・キビといった雑穀類も検出されており、流動的な生活を行っていた該期の集落形態を踏まえれば、台地上を生産基盤としてイネを中心とした雑穀類を栽培していた可能性が高いと考えられた。また、出土遺物からも生業について検討を行った。まずは生業形態に関わりの深い石器組成から弥生前期末葉の生業形態について検討を行った。その結果、弥生前期末葉の石器組成は、縄文晩期終末とほぼ変わらないことが指摘され、石鎌や石槍の存在から、狩猟にある程度特化した集団の存在が石器組成からも指摘された。また、弥生前期末葉～中期前葉にかけての遠隔地交流を示す資料を検討した。その結果、東北地方南部や東海地方以西との海上・内海を通じた交流があったことが指摘され、このような広域ネットワークが常代遺跡をはじめとする本格的な灌漑水田稲作の伝播にも関連していたものと考えられた。最後に縄文晩期終末～弥生中期中葉の特徴をまとめ、その上で弥生中期後葉の画期と房総半島における農耕受容の理由を検討した。縄文晩期終末～弥生前期末葉は農耕の情報は得つつもある程度狩猟に特化した時期であり、中期前葉には徐々に農耕にシフトしていった。そして中期中葉の一部に本格的な灌漑水田が定着した。そして本格的な農耕文化が定着した中期後葉は、房総半島内でそれまでには見られない地域性が発露する段階であり、そのような農耕受容に伴う地域性の発露が現れる中期後葉が房総半島における大きな文化の画期であったことを指摘した。そして、農耕を受容した理由としては、再葬墓を形成することで保たれていた紐帯維持に限界が来たため、集住化を目的として受容された可能性を指摘した。

## 終章

終章では、これまでの弥生文化の研究史の総括と、現状の問題点を改めて確認した。そして本稿での検



討結果をまとめ、房総半島における弥生文化の変遷を提示し、房総半島の弥生文化を研究する意義を述べた。まずは、弥生文化研究の課題と弥生文化の要素を再確認した。弥生文化とは農耕が基本的な要素であることや、現在の研究では弥生文化における多様性を認識する必要性が説かれていることを指摘した。次に、前章までの検討を踏まえ、房総半島における弥生文化の様相を総括した。縄文晩期終末～弥生中期中葉の房総半島における様相は東日本内で共通する部分が多いが、農耕を本格的に受容した中期後葉以降は地域性が顕在化していくことを指摘し、その地域性を先行研究・他地域との比較から具体的に述べた。その結果、現在の研究で認識の必要性が説かれている弥生文化の多様性は、房総半島において具体的に示すことができ、地域により多様性を保持しながら併存していたことが明らかになった。最後に房総半島においてそれぞれの地域で多様性が生まれ、それが維持された理由を検討した。その理由としては、農耕を受容したことで生じた地域による農耕文化維持を目的とした分業の結果によるものであり、農耕に必要な物資や農耕で得られるものを獲得するには、農耕及び農耕以外の生業を選んだ地域どうしが接触をしつつも独自の地域性を保持する必要があったため、と指摘した。そのような生業を異にする地域が連動する状況は日本列島各地に見られるが、房総半島における弥生文化の特質は、物質文化や儀礼形態が大きく異なる地域が連携して農耕を維持するシステムが機能していた点にある、と結論した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、房総半島における弥生文化の展開とその特質を明らかにすることを目的としている。論文構成は、序章、第1章 時間軸の設定 - 弥生中期後葉～後期、第2章 房総半島における集落の動態、第3章 生産基盤からの検討、第4章 地域による対外交流の違い、第5章 房総半島における画期、終章の7章である。

序章では、これまでの弥生時代研究において提示された弥生文化に関する研究史が整理されている。弥生時代は農耕を基礎とした生活文化への変革期と認識されてきた。しかし、列島各地における弥生文化研究の進展によって、農耕を受容しつつも地域の自然環境に応じて狩猟採集などを複合した生業が営まれ、多様な社会が形成されたという意見が示されるようになってきた。房総半島は多様な自然環境とそれに応じた様々な生業文化が隣接して存在する地域であり、弥生文化における多様な社会の形成と併存のメカニズムについて実証的に検討する最適なフィールドであることが述べられる。第1章では弥生時代中期後葉から後期までの土器編年が示され、房総半島の弥生文化の検討をおこなうために必要なタイムスケールが提示される。第2章では第1章で提示された土器編年に基づいて、房総半島における集落動態の検討がなされる。500事例を超える遺跡の分析検討を通じて、下総（千葉県北部域）では短期間だけの集落が多数であり、上総（千葉県中部域）では長期間にわたって継続する集落が多数であることが示される。集落立地については、下総では「常総の内海」に面する台地上に立地する集落が多く、上総では幅の広い沖積低地に面した台地上や低地に立地する集落が多いことが指摘される。第3章では第2章で確認された各地域の集落の消長や立地の差異が生じる背景について、生業の観点から検討がなされる。下総では水田稲作が可能な低地が乏しく、陸稲栽培や狩猟採集を主な生業として台地上を移動する生活形態であったために短期型の集落が多く、上総では水利開発を伴う灌漑水田を主な生業としていたため継続型の集落が多かったとする理解が示される。第4章では外来系遺物の検討によって各地域の対外交流の様相が復元される。下総は北関東地域、上総は東海地方

や東京湾西岸地域との交流関係が強く、安房（千葉県南部域）は上総や下総との交流を持ちつつも漁撈具などにおいて北部九州地域との交流関係が認められた。下総、上総、安房は、生業によって生活や居住の形態が異なるだけでなく、対外関係においても差異があることが指摘された。第5章では縄文時代晩期終末から弥生時代中期中葉までの房総半島の動向を検討し、弥生時代中期中葉が農耕受容によって様々な地域性が顕現してくる画期であることが示される。終章では、房総半島の弥生時代において地域的多様性が併存した背景として、水田稲作農耕を主な生業とした地域と水田稲作農耕以外の生業を選択した地域が相互に交流し、社会的互惠関係を維持することにあつた可能性が指摘された。

小林氏は、房総半島の弥生社会は水田稲作農耕を生業とする集団と狩猟採集、漁撈などを営む集団が相互に交流することで持続的な社会となった可能性があることを指摘した。水田稲作農耕を中心に語られてきた弥生時代像とは異なる視点を提示した研究として高く評価できる。また、発掘調査件数が極めて多く、膨大な量を誇る千葉県の考古資料を丁寧に読み解き、房総半島の弥生文化を復元する能力は、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       | 渡邊友美  |
| 学位(専攻分野) | 博士(法学)  |
| 学位記番号    | 千大院人博甲第法7号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 共同正犯における共同意思と共同実行の関係                                    |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 石井徹哉<br>(副査) 教授 後藤弘子 教授 水島治郎<br>教授 林陽一(専門法務研究科) |

## 論文内容の要旨

共犯類型の議論は、多岐に渡る。共犯は正犯に対応する概念であり、正犯に生じる議論の1つ1つが共犯の議論に影響を与え、そのそれぞれに共犯独自の議論も加わり、多くの論点が複雑に絡み合っている。また、刑法典第6章の共犯として共同正犯・教唆犯・従犯が規定されているため、それぞれの特性及び関係についても、国内外を通じて多くの研究者によって議論されている。このような共犯の議論状況から、共犯規定が「絶望の章」「暗黒の章」と呼ばれるのも、首肯しうるであろう。

わが国の実務では複数人が犯罪に関与した場合、そのほとんどが共同正犯として処罰されており、共犯類型の中でも特に共同正犯に関する議論が重要であるといえる。その中でも旧刑法の頃から判例と学説との対立が激しいのが、共謀共同正犯である。判例では、旧刑法下からほぼ一貫して、実行行為を自ら行っていない者を(共謀)共同正犯として処罰することが肯定されているが、学説では、実行行為に何ら関与しない者は共同正犯の客観的要件である共同実行の事実を満たしておらず、共同正犯として処罰し得ないと主張されてきた。現在では、共謀共同正犯を肯定することが判例上確立しておりこの傾向は動かしがたいこと、共同正犯は共犯の章に規定され、自己の行為に基づく結果だけではなく他者の行為に基づく結果についても責任を負うので共犯性を有していると考えられていることから、共謀共同正犯の成立を肯定した上でその成立要件、特に正犯性を明らかにすることによって適切な処罰範囲を示して判例に指針を与えるという方向に徐々に議論の焦点が移っているといえる。確かに共謀共同正犯は共犯性と正犯性を有すると考えられるものの、第60条によって認められる共同正犯であることから、共同正犯の客観的要件と主観的要件の双方を満たさなければならない。本稿は、共同正犯の主観的要件である共同実行の意思の内実を明らかにするとともに、それと客観的要件である共同実行の事実との関係を再検討することにより、一部実行全部責任の原則を基礎付け、共同正犯の適切な成立範囲を画定することを試みる。

本稿ではまず、旧刑法下において既に判例が共謀のみに関与し実行時には何ら関与していない者を共同正犯として処罰していたことから、旧刑法下における判例及び学説を議論の出発点とした。旧刑法下において判例が共謀共同正犯をどのように理論付けようとしていたのかを明らかにするとともに、実行段階に関与していない者を共同正犯として処罰することを完全に否定していた学説とを比較検討することによって、現行刑法における共同正犯の成立要件への示唆を得た(第2章)。

次に、現行刑法は旧刑法の改正によって成立していることから、現行刑法の制定過程について検討を行った。改正時における共犯規定の議論を検討することによって、旧刑法の共同正犯規定と現行刑法のそれとの関係を明らかにし、それによって旧刑法下における共同正犯に関する判例及び学説が現行刑法へ与え

る影響を検討した（第3章）。

現行刑法は諸外国の立法を参考に改正がなされたが、特に影響を与えたといわれているのがドイツ刑法である。その後、わが国の刑法議論がドイツにおける議論の多大な影響の下で発展してきたことは知られている。共同正犯についても、ドイツにおいて有力な見解として主張されている行為支配説がわが国においても主張されているところである。そのため、ドイツにおける共同正犯の発展状況及びドイツにおける共同正犯に関する判例を検討することによって、わが国への示唆を得た（第4章）。

旧刑法から現行刑法への改正を経ても、共謀共同正犯を肯定するという判例の基本的思考は崩れていない。学説では、共謀共同正犯を否定する見解が旧刑法時代から一貫して通説であったが、練馬事件判決によって共謀共同正犯の理論構成が判例によって示され、また、共謀共同正犯の成立が判例上確立していることから、共謀共同正犯の肯否そのものではなく、その要件論に議論の焦点が移っているといえる。練馬判決以前に唯一共謀共同正犯を肯定することができていたといわれている共同意思主体説だけでなく、練馬事件判決によって新たに主張された間接正犯類似説や、ドイツにおける行為支配説を参考に構築されたわが国における行為支配説、さらに、共同正犯が共犯の章に規定されていることから、広義の共犯としての可罰性を因果的共犯論によって画定したのち、「正犯」として処罰しようとする重要な役割説という学説の流れに沿って、それぞれの見解を検討し、さらには判例の思考と比較検討することによって、共同正犯の成立要件を導き出した（第5章）。

以上の検討結果をもとに、共同正犯の主観的要件と客観的要件の内実を明らかにして両者の関係を再構築し、一部実行全部責任の原則の内容を明らかにした。このような主観的要件と客観的要件との関係を、共同正犯の成立と表裏一体の関係にあるといえる共同正犯関係の解消について検討することによって、その妥当性を明らかにした。

最後に、これまでの検討結果から得られた結論と今後の課題を示した（第7章）。

以上の検討を経て、本論文では以下のことを明らかにすることができたと考えている。

まず、旧刑法下では、現在とは異なり構成要件を中心とした実行行為概念が存在しなかったため厳密には共謀共同正犯という概念は存在しなかったものの、判例は、共謀者も実行正犯であると考えていた。ここでは、実行行為を行っていない者であっても、他の者と共謀し、その共謀に基づいて共謀者の1人以上が行為した場合には、その行為が共謀者各人の行為あるいは共謀者全体の行為となり、そのため、生じた結果について共謀者全員が正犯として責任を負うとされていた。実行者の行った行為それ自体が共謀者各人の行為であるとして、共謀共同正犯は実行共同正犯と評価しようとする実体を有していると考えられていたのである。学説では、共同正犯規定に「現ニ」の文言が規定されていたことを根拠として、実行段階以前と以後に区別し、実行段階以前にのみ関与した正犯として教唆犯が、共犯として幫助犯が成立し、実行段階以後に関与した者はすべて共同正犯であるとして、関与段階に基づいた客観的側面によって画一的に共犯類型を区別していた。これに対し判例は、主観面においても各共犯類型は異なると考えており、このことから、実行段階に関与しない者であっても主観面を根拠に実行共同正犯として評価しようとする実体が看取されたものといえよう（第2章）。

現行刑法定制過程では、実行行為を行わない者は共同正犯ではないというのが立法者意思であった。もっともそこで念頭に置かれていた実行行為は、見張り行為も実行行為と捉えられていたことから現在の構成要件概念を中心とした実行行為概念とは異なっており、実行段階に関与したか否かによって共同正犯の成否を決しようとしていたと評価しよう。しかし、旧刑法の共同正犯規定の「現ニ」という文言が、実務家の意見を取り入れた後に削除されている。削除された際の改正案には理由書が付されていなかったため議論の内容や削除理由は明らかではないが、「現ニ」の文言を削除することによって実行段階に関与しない者をも共同正犯として処罰しようとしていたと推察することができよう。したがって、「現ニ」の文言が規

定されていた旧刑法下で既に実行段階に関与していない者を実行正犯としていた判例の思考からは、現行刑法においてもそのような者を共同正犯として処罰しようとするは一貫しているといえる（第3章）。

わが国の刑法解釈に多大な影響を与えているドイツでは、ドイツ刑法第25条第1項で直接正犯及び間接正犯が、同条第2項で共同正犯が規定されていることから、共犯の章に共同正犯が規定されているわが国と異なり、共同正犯が正犯であることが出発点となっている。現在ドイツにおいて有力な見解である行為支配説の主唱者であるRoxinは、戦前における客観的側面を重視した見解と異なり、主観面をも考慮した上で、事象の中心人物である（共同）正犯を基礎づけようとしている点で、客観面のみを重視した見解と比較し、優れた見解といえる。けれども、行為支配説内部で共同正犯に要求される行為支配概念が異なることから、その曖昧さは未だ否定できない。行為支配説及びその他の見解で共通している点は、共通の行為決意が必要であるということである。共通の行為決意は、それによって他者の行為と自己の行為との結合が果たされ、他者の行為による結果についても責任を負う土台を提供しうるものといえよう。また、共通の行為決意は行為支配の前提としても要求されていることからすると、正犯性を基礎づける1つの要件ともなっているのであり、共同正犯性と評しうるものである。

客観面を重視する行為支配説に対して、RGもBGHも、共同正犯の「正犯意思」を重視しているといえよう。これは、単独正犯と全く同様の構成要件に該当する行為という意味での実行行為を共同正犯に要求することが不可能であるため、それ以外に共同正犯と単独正犯との共通性を導き出そうとした結果であると考えられる。もっともそこでは、正犯性といかなる関係にあるのか不明である利益概念を用いるなど、その内実が不明確なままとなってしまう。また「共通の」決意を要求していない点は、共同正犯が分業によって犯罪結果を生じさせる点に特徴があることから、不十分なものといえる。他者の行為と自己の行為とを結合させ、共犯ではなく正犯としての処罰を導く共通の意思は、共同正犯性にとって不可欠といえる（第4章）。

現行刑法に改正された後、わが国の裁判所は、窃盗罪・強盗罪については実行行為又は実行行為に密接に関連する行為を行わなければ共同正犯は成立しないと判断した。しかし、窃盗罪・強盗罪についてのみ、実行行為又は実行行為に密接に関連する行為を要求する根拠は示されず、また、共謀共同正犯を認める根拠として精神的加功の重要性が指摘され、そのような精神的加功は犯罪類型ごとに異なるものではないことから、一般的に共謀共同正犯の成立が肯定され、旧刑法時代と同様の状態に回帰したといえる。このように共同正犯の成立に関して実行行為を勘案したのは改正時の立法者意思を反映したものと考えられるが、既に改正時について検討した通り、立法者は実行行為を行うことを共同正犯に要求したのではないのであって、このような配慮は不要だったといえよう。そのため、旧刑法と同様に共謀共同正犯を認めるに至ったことは、当然のことといえる。また、判例は「自己の犯罪」「他人の犯罪」という基準に基づいて共同正犯と幫助犯とを区別していると言われているが、自ら当該犯罪を実現する意思を有しているかという点に正犯性を求めているといえよう。

学説では旧刑法下における見解と同様、実行行為の少なくとも一部を行わなければならないことを共同正犯に要求する見解が依然として通説であった。しかし、共同正犯者各人が実行行為の一部を行わなければならない根拠は乏しい。条文には「二人以上共同して犯罪を実行した者」と規定されており、各人が実行行為を行わなければならないあるいは各人が実行行為の一部を行わなければならないと規定されていない。また、自己の行為から生じた結果について正犯として責任を負うことを自己が実行行為を行っていることによって基礎づけることができたとしても、他者の行為から生じた結果についても「正犯」として責任を負わなければならないことは何ら基礎づけられない。その後、練馬事件判決を境に間接正犯類似説が主張され、同じく共同正犯各人の正犯性を基礎づけようとする行為支配説、重要な役割説など、客観面に重点を置いた見解が主張されているところである。その中で共同意思主体説は、共同正犯が団体的犯罪で

あることを率直に認め、実際に生じている共犯事象を言語化した点で優れていたといえる（第5章）。

共同正犯は、従来学説において認められている通り、共同実行の意思と共同実行の事実が必要である。共同正犯は正犯として処罰がなされるが、その正犯性は、共同実行の事実が存在するのではなく、共同実行の意思に含まれているものである。この共同実行の意思と共同実行の事実との関係は、共同実行の意思、すなわち共謀に基づいて実行担当者が実行行為を行うことによって、実行担当者が行った実行行為が共謀した関与者各人の実行行為となり、「共同して実行した」といえ、共同実行の事実が認められることとなって各人に共同正犯の成立が認められるのである。共同実行の事実は、各人が実行行為を行った、あるいは実行行為に匹敵する客観的影響を果たしたことによって実質的に実行行為を行ったといえる必要はなく、共謀した一部の者が実行行為を行うことで十分であって、これは、共同正犯に実行行為の従属性を認めることではなく、むしろ、一部実行全部責任の原則がまさにこのようなことを意味しているのである。一部実行全部責任の原則は、共謀した者の一部の者によって実行行為が行われ、その実行行為によって生じた結果全てについて、共謀した者全員が正犯として責任を負うということである。そしてこの共謀とは、各関与者が当該犯罪結果を志向し追求する意思を有すること（正犯性を基礎づける意思）、そのような意思を持った各関与者が、他の関与者もその意思を有していることを認識し、それによって協力する意思を持ち、協力関係に入ることによって形成される。このような協力の意思に基づいて共謀者の1人以上が実行行為を行うことにより、その実行行為が共謀者各人の実行行為となるのであって、一部行為全部責任の原則が認められることとなるのである。このことから、第60条の「共同して実行した」とは、共謀し、その共謀に基づいて共謀者の一部の者が実行した、と解釈すべきである。

この成立要件の妥当性は、共同正犯関係の解消を検討することによって明らかにできる。共同正犯の成立によって生じた一部実行全部責任の原則が、共同正犯関係の解消によって否定されることから、共同正犯の成立と共同正犯関係の解消は表裏一体の関係にあるといえる。この共同正犯関係の解消は、まさに共同正犯「関係」、すなわち、当初の共同正犯者の間に存在する協力する意思が消滅し、後の共謀が残余者のみの新たな共謀といえる場合に認められる。離脱者側が共謀から抜けようとする場合には、離脱者が離脱の意思、すなわち当該犯罪結果を追求し志向する意思がもはや存在しないことが前提となり、残余者らに存在する協力する意思を消滅させるために、自己の離脱の意思を了承させたり、何らかの措置をとることによって後の犯行を残余者らだけの協力する意思に基づくものにしたりすることが必要である。残余者側が離脱者を排除しようとする場合には、残余者が離脱者と協力する意思を抛棄するだけで足り、離脱者に当該犯罪結果を追求し志向する意思が存在する場合であっても構わない。このように考えることによって、共同正犯関係の解消に関する判例を統一的に理論づけることができるとともに、共同正犯関係の解消と共同正犯の成立とを関係づけることができる（第6章）。

以上のような点が明らかになったといえても、共同正犯の諸問題全てについて明らかにできたわけではない。本論文によって導くことができた共同正犯の処罰根拠及び成立要件が、身分犯の共同正犯や過失犯の共同正犯、また、近年最高裁判決が出された承継的共同正犯等、共同正犯の諸問題でそれぞれどのような適用となるのかを明らかにすることは、今後の検討課題である（第7章）。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、共同正犯の成立要件として要求されている主観的な意思内容について、判例理論として肯定されている共謀共同正犯について、その主観的要件が処罰の限定機能を果たすにもかかわらず、この点に関して従来の学説が十分に噛み合った議論を展開しておらず、実務に対する適切な指針を提供していないことから、その具体的内容を明らかにし、共同正犯の成立範囲を合理的に基礎づけることを試みるものである。

そこで、わが国における判例理論の淵源を明らかにするため、旧刑法における判例及び学説から現行刑法改正後に至る判例及び学説をほとんどすべて紹介、検討し、とりわけ現行刑法制定前後の議論を分析することによって、現在の判例理論の具体的な内容を明らかにすることを試みる。旧刑法のもとで学説が未遂前の関与行為としての教唆・幫助、未遂以後の関与行為としての共同正犯という区別に依拠していたのに対し、判例は、すでに行行為者の主観面に着目し、共同正犯と教唆・幫助を区別していたことを明らかにする。また、現行刑法制定にあたっては、立法者が文言の変更にかかわらず、旧刑法と現行刑法における共犯の規定内容が同一であるとしていたことから、実務上、行為者の主観面により共同正犯の範囲を画し、改正後も共謀共同正犯が肯定されていったと指摘する。

次に、ドイツにおける同時期の判例及び学説を検討し、判例では、行為者の主観面により共同正犯が肯定されているものの、次第に客観的な契機による基礎づけを試みていることが指摘され、学説上も、主観的要素による区別から行為支配という客観的要素により共同正犯を基礎づけるものへと変化していることが示される。そして、学説において共同正犯につき要求される共通の行為決意という要素が共同正犯の基礎づけにとって重要なものとなっていることを明らかにする。

以上をふまえて、わが国における現在の判例及び学説を検討し、共同正犯の共犯としての特質から心理的因果性が必要であり、さらに正犯性を基礎づけるものが必要であるが、従来の学説が後者を客観的な要素に求めていることに対しては、それだけではなお一部実行全部責任を十分に説明しえないとし、判例の要求する共謀概念及び正犯意思に求めざるをえないとする。

こうして、共同正犯の共犯性及び正犯性を基礎づけるものが共謀であり、それは、①自己の目的を遂げる意思等の行為者個人にとっての犯罪に対する意思と②他の共謀者のために行う意思、そして③関与者相互間に関する意思から構成されるものとする。これらの意思が犯罪に関与した者の相互の関係性のある種一体化するものとなり、犯罪を全員一体のものとして実現したものとして共同正犯としての処罰を基礎づけることになる。さらに、ここで示された「共謀」としての内実が欠如することによって共同正犯の成立を否定されていることを共同正犯からの離脱に関する判例を検討することによって検証している。

本論文は、わが国の判例となっている共謀共同正犯論が特定の論者の学説によるものではなく、独自のものであり、理論的に基礎づけられていなかったものを、明治初期からの判例及び学説を丹念に検討し、ドイツにおける判例及び学説並びに現在の判例及び学説の検討をふまえ、判例を理論的にかつ合理的に基礎づける考えを提示するものである。この点及び明治初期からの詳細な検討が本論文の最も優れたところであり、かつこれまでの刑法学においてなされていなかったことといえ、本論文の意義といえる。

もっとも、このような史的考察の充実性に比して、その主張の理論的な基礎づけが少々薄弱であることはいなめない。また、共同正犯からの離脱については、十分な検討をして、自説

の検証を行っているが、共同正犯に関する他の解釈論上の問題について検討されておらず、今後の研究の発展が望まれるところである。なお、判例理論の史的展開に着目する余り、20世紀までの学説は、十分に検討しているものの、判例理論の検討と無関係な最近の学説の検討が手薄になっている。この点を今後

充実させることによって自説の基礎づけも十分になし得るものと考えられ、今後の奮闘が望まれる。

以上から、本論文は、その筆者が自立した研究者としての高度な研究能力を有することを示すものであることはもとより、学界の発展に大きく貢献する特に優秀な論文であり、本論文は博士(法学)の学位を授与するにふさわしいと判定する。



|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 櫻井 太朗  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理120号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Loewy structures and related Morita invariants<br>(ルヴィー構造および関連する森田不変量)     |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 北詰 正顕<br>(副査) 教授 西田 康二 教授 松井 宏樹<br>(外部審査委員) 千葉大学先進科学センター特任教授 越谷 重夫 |

### 論文内容の要旨

本論文において申請者はルヴィー構造および関連する森田不変量について研究した。

第一部では射影加群のルヴィー構造を扱った。加群を半単純加群へと分解することは加群を研究する上で有用な手段であり、ルヴィー構造はそのような分解を与える。有限次元対称多元環上の射影直既約加群のルヴィー構造にはある種の双対対称性があり、これはランドロックの補題として知られている。申請者は対称とは限らない有限次元多元環上にこれを一般化し、証明した。

第二部ではルヴィー構造に関連するふたつの系列の森田不変量を扱った。ひとつめの系列は有限次元多元環の中心のあるイデアル列である。この系列は中心やレイノルズイデアルを含み、両者は森田不変量であることが知られていた。申請者は上の系列全体が森田不変量であることを示した。さらに  $p$  を素数とすると、有限  $p$  群の群多元環の場合に、その系列に属するイデアルの次元の下界をジェニングス理論を使って与えた。ふたつめの系列は有限次元多元環の交換子部分空間を含むある部分空間列による商である。ひとつめの系列と同様にこの系列全体も森田不変量であることを示した。さらに有限群のブロックの場合に知られていた奥山による等式を、この系列のことばで再定式化することで、一般の有限次元多元環に対しても同様の等式が成立することを示した。最後に応用として、ある森田不変量の小さな有限次元多元環の森田同値類を決定した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文において申請者はルヴィー構造および関連する森田不変量について研究した。

第一部では射影加群のルヴィー構造を扱った。加群を半単純加群へと分解することは加群を研究する上で有用な手段であり、ルヴィー構造はそのような分解を与える。有限次元対称多元環上の射影直既約加群のルヴィー構造にはある種の双対対称性があり、これはランドロックの補題として知られている。申請者は対称とは限らない有限次元多元環上にこれを一般化し、証明した。

第二部ではルヴィー構造に関連するふたつの系列の森田不変量を扱った。ひとつめの系列は有限次元多元環の中心のあるイデアル列である。この系列は中心やレイノルズイデアルを含み、両者は森田不変量であることが知られていた。申請者は上の系列全体が森田不変量であることを示した。さらに  $p$  を素数とするとき、有限  $p$  群の群多元環の場合に、その系列に属するイデアルの次元の下界をジェニングス理論を使って与えた。ふたつめの系列は有限次元多元環の交換子部分空間を含むある部分空間列による商である。ひとつめの系列と同様にこの系列全体も森田不変量であることを示した。さらに有限群のブロックの場合に知られていた奥山による等式を、この系列のことばで再定式化することで、一般の有限次元多元環に対しても同様の等式が成立することを示した。最後に応用として、ある森田不変量の小さな有限次元多元環の森田同値類を決定した。

2月6日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏 名      | 彭 之翰  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）  |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理121号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Formation of Galactic Prominence in the Galactic Central Region<br>(銀河系中心領域におけるプロミネンスの形成) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 花輪 知幸<br>(副査) 教授 倉澤 治樹 教授 松元 亮治<br>准教授 松本 洋介<br>(外部審査委員) 東京大学大学院総合文化研究科教授 鈴木 建    |

### 論文内容の要旨

We carried out resistive MHD simulations to study the formation mechanism of molecular loops observed by Fukui et al. (2006) at Galactic central region. Since it is hard to form molecular loops by uplifting dense molecular gas, we study the formation mechanism of molecular gas in rising magnetic arcades. This model is based on the in-situ formation model of solar prominences, in which prominences are formed by cooling instability in helical magnetic flux ropes formed by imposing converging and shearing motion at footpoints of the magnetic arch anchored to the solar surface. We extended this model to Galactic center scale (a few hundreds pc). Numerical results indicate that magnetic reconnection taking place in the current sheet formed inside the rising magnetic arcade creates dense blobs confined by the rising helical magnetic flux ropes. Thermal instability taking place in the flux ropes forms dense molecular filaments floating at high Galactic latitude. The mass of the filament increases with time, and can exceed  $10^5 M_{\odot}$ . Since effects of rotation is important in Galactic disk, we carried out simulations including the Coriolis force and showed that galactic prominences can be formed in rotating disks. We also carried out three-dimensional simulations and showed that dense loop-like filament is formed. The dense matter in the filament slides down along the magnetic loop. The variation of the line of sight speed along the loop is the order of the free fall speed from the loop top. The position-velocity diagram obtained by simulations is compared with that of CO observations.

## 論文審査の結果の要旨

本論文は銀河系中心領域で発見された分子ガスループの形成機構を、星間ガスの加熱・冷却を考慮した磁気流体シミュレーションに基づき論じている。分子ガスループは銀河面から 200pc 程度の高さがあり、ループに沿う視線速度の変化とループ足元での高い速度分散が観測されている。ループの発見者らは、これらをパーカー不安定性により浮上した磁気ループに沿って落下するガスで説明するモデルを提案しているが、このモデルではガスの量や高さが不十分という難点がある。申請者は分子ガスループと太陽プロミネンスの類似性に着目し、最新の太陽プロミネンスモデルを適用することによりモデルを質的に改良することを提案している。申請者のモデルでは、磁場は初期にアーチ型で、その根元が捻られることにより浮上する。浮上した磁場は再結合により Flux Rope を作り、その中に銀河面から浮上したガスを閉じ込める。浮上した時は希薄で軽いガスが、放射冷却により密度の高い分子ガスへと転換される。2次元シミュレーションにより、形成された低温高密度フィラメントの質量も高さも従来モデルより増大することが示された。また、3次元シミュレーションの結果、形成された低温ガスの分布は観測された分子ガスループに類似した形状になること、低温ガスの視線速度がループに沿って一定の割合で変化すること等が示された。これらは銀河系中心分子ガスループが Flux Rope 形成に伴って形成された可能性を示す学術的に意義ある成果である。

1月13日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 小谷野 由紀   |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理122号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Self-propelled Motion and Collective Effect of Active Elements in Nonequilibrium Systems<br>(非平衡系における活性素子の自己駆動運動および協同現象) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 音 賢一<br>(副査) 教授 中山 隆史 教授 倉澤 治樹<br>准教授 北畑 裕之<br>(外部審査委員) 東京大学大学院理学系研究科客員共同研究員<br>太田 隆夫                            |

### 論文内容の要旨

生物に代表される自発運動は、秩序だった運動様相を見せる非平衡系であり、近年ではアクティブマターと呼ばれ、非平衡物理の一分野へと成長を遂げつつあるテーマである。アクティブマターは単一粒子の運動だけでなく、その集団の空間パターンや運動性にも強く興味を持たれている。一方、単体では運動性がないアクティブな素子も集団化すると方向性のある移流を引き起こし、パターン形成を行うことがある。本学位論文では、単一粒子のアクティブマターの運動と、アクティブな素子集団が協同的にもたらす拡散・移流現象の二つについて、具体的な系を用いた研究成果を示す。

前半では、自発運動を示す系として知られる、水面上での樟脳粒の運動について報告する。特に、系の対称性と実現される運動の関係に着目する。系が反転対称性や回転対称性を持つとき、抵抗係数などのパラメータを変えていくと樟脳粒は運動状態から静止状態へ転移する。この運動様相の変化は分岐現象と考えられ、実際に数理モデルを縮約することで分岐構造を調べた。

後半では、活性タンパク質集団が引き起こす生体内での拡散・移流現象について報告する。ここで活性タンパク質とはエネルギーを消費しながら自発的に形態変化する生体内タンパク質を指す。活性タンパク質の形態変化に伴って周囲の細胞質や細胞膜を掻き乱す現象を、流体に浸かったフォースダイポールによって引き起こされる流体効果としたモデルを用い、解析を行った。特に、活性タンパク質が局在化した構造によってもたらされる空間依存性のある拡散・移流現象について詳しく述べる。

## 論文審査の結果の要旨

近年、非平衡系の物理学の対象として、エネルギーを消費しつつ運動性を獲得するアクティブな系が興味を持たれている。特にそのようなアクティブな系の集団が協同的な時間発展を示す系はアクティブマターと呼ばれ、ここ十年程度にわたって盛んに研究が行われてきている。小谷野氏はそのようなアクティブな素子の自己駆動運動に関して、界面活性のある物質を水面に浮かべた際に自己駆動する系をベースとして数理モデルを構築し、対称性を考慮して解析を進めた。その結果、粘性などの物理的なパラメータが変化することで運動の様相がある閾値を境に質的に変化する分岐現象を見出した。また分岐現象によってどのような運動モードが現れるのかを系の対称性をもとに理論的に解析し、明らかにした。次に、そのようなアクティブな素子の集団が生み出す流体力学的効果について考察し、理論的に協同性によって受動的な粒子の集積が起こりうることを示した。これらの小谷野氏の研究は、具体的な実験系をもとに提案された数理モデルに対して理論的アプローチを行い、アクティブな単体の素子、およびその集団系の解析に対称性を考慮した少自由度系への縮約が有効であることを示す重要な結果である。また、取り上げた数理モデルはシンプルな仮定をもとに考案されたものであるため、他の系にも同様の理論的アプローチを適用することが可能である。このように小谷野氏の研究内容は非平衡条件下のアクティブ系の解析手法を提案するものであり、非平衡系のアクティブマターの解析を進めるうえで重要な知見を与えるものである。

1月18日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏 名      | 米野井 優  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理123号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 双極性障害発症における脂質代謝酵素ジアシルグリセロールキナーゼ $\eta$ の役割と機能        |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 村田 武士<br>(副査) 教授 加納 博文 教授 坂根 郁夫<br>准教授 米澤 直人 |

### 論文内容の要旨

ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、脂質ジアシルグリセロールをリン酸化し、ホスファチジン酸へと変換する酵素である。DGK は現在までに 10 種類のアイソザイムが同定されており、それぞれが多様な疾患に関与していることが明らかとなっている。近年、ゲノムワイド関連解析により、DGK の  $\eta$  アイソザイムが双極性障害 (BD) に関与する可能性が示唆され、実際に BD 患者の脳において、その mRNA 量が増加していることも明らかとなった。しかし、DGK  $\eta$  と BD が実際に関与しているか、また、それはどのようなメカニズムを介するのかを示す結果は得られていなかった。

そこで我々は、DGK  $\eta$ -ノックアウト (KO) マウスを作成し、DGK  $\eta$  の欠損により生じる影響を確かめることとした。その結果、DGK  $\eta$  の欠損により、「BD 治療薬 Li 感受性の那样行動が惹起されること」、「セロトニントランスポーターの異常活性化が生じること」が明らかとなり、DGK  $\eta$  はセロトニン神経系の異常を介して、BD に関与する可能性が示唆された。また、DGK  $\eta$ -KO マウスの血中では、「DGK  $\eta$  に由来すると考えられるリゾホスファチジン酸が減少すること」も明らかとなった。

これらの結果は、DGK  $\eta$ -KO マウスが示す那样行動の分子メカニズムの一端を明らかにしただけではなく、未だ不明な BD の分子メカニズムの解明と、より有効な診断法の確立に向けた大きな一歩となる可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、脂質ジアシルグリセロールをリン酸化し、ホスファチジン酸へと変換する酵素である。DGK は現在までに 10 種類のアイソザイムが同定されており、それぞれが多様な疾患に関与していることが明らかとなっている。近年、ゲノムワイド関連解析により、DGK の  $\eta$  アイソザイムが双極性障害 (BD) に関与する可能性が示唆され、実際に BD 患者の脳において、その mRNA 量が増加していることも明らかとなった。しかし、DGK  $\eta$  と BD が実際に関与しているか、また、それはどのようなメカニズムを介するのかを示す結果は得られていなかった。

そこで論文提出者は、DGK  $\eta$ -ノックアウト (KO) マウスを作成し、DGK  $\eta$  の欠損により生じる影響を確かめることとした。その結果、DGK  $\eta$  の欠損により、「BD 治療薬 Li 感受性のそう様行動が惹起されること」、「セロトニントランスポーターの異常活性化が生じること」が明らかとなり、DGK  $\eta$  はセロトニン神経系の異常を介して、BD に関与する可能性が示唆された。また、DGK  $\eta$ -KO マウスの血中では、「DGK  $\eta$  に由来すると考えられるリゾホスファチジン酸が減少すること」も明らかとなった。

これらの結果は、DGK  $\eta$ -KO マウスが示すそう様行動の分子メカニズムの一端を明らかにしただけではなく、未だ不明な BD の分子メカニズムの解明と、より有効な診断法の確立に向けた大きな一歩となる可能性がある。

以上の様に生命化学における重要な知見が得られた。

1 月 23 日に本論文に関して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 (理学) の学位に値するものと判断した。



|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 高 椋 勇 樹  |
| 学位（専攻分野）    | 博士（理学）   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院理博甲第理124号                                       |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | GPCR の効率的熱安定化変異体スクリーニング法の開発                        |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）教授 坂根 郁夫<br>（副査）教授 加納 博文 教授 村田 武士<br>准教授 米澤 直人 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は創薬標的として重要な膜タンパク質で、上市されている薬の3割はGPCRを標的としている。しかし、親水性タンパク質より熱安定性が低く取り扱いが難しいため機能・構造解析が遅れている。そのため、GPCRの熱安定性を向上させる手法は創薬分野の発展につながる。アミノ酸置換でGPCRを耐熱化する手法が注目を浴びているが、これまで確立されている手法はランダムにアミノ酸変異を導入し、一つずつ熱安定性を評価する系で、膨大な時間と労力がかかった。そこで本研究はGPCRの一種A2AARをモデルに、迅速かつ効率的な熱安定化変異体予測法と熱安定性評価法の開発を試みた。アミノ酸変異に伴う自由エネルギー変化を理論的に計算し熱安定化変異体を予測した。実際にA2AAR変異体の熱安定性を実験的に評価し、その結果から理論計算のパラメータを改良することで、高成功率の熱安定化変異体予測法の開発に成功した。ランダム変異導入での成功率は1割以下と低く、本研究で開発した理論予測法は非常に効率的といえる。熱安定性評価法の開発は電気泳動を利用した。その結果、未精製・少量で変性温度測定が可能となった。これは短時間で多検体の熱安定性を同時に評価できる非常に効率が良い方法であった。理論予測法で得られたA2AAR変異体の変性温度をこの泳動法で測定した結果、最も熱安定性が高い変異体の変性温度は野生型に比べ15℃上昇していた。この変異体を用いることで、凝集させず安定にA2AARの精製ができ、構造解析に向けた結晶化や精製標品を用いた薬剤探索の幅が広がると示唆された。つまり、本研究で開発したこれらの手法を組み合わせることで、迅速にGPCRの熱安定化変異体を得ることができ、創薬研究が飛躍的に進展すると期待できる。

## 論文審査の結果の要旨

G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) は創薬標的として重要な膜蛋白質で、上市されている薬の約 3 割が GPCR を標的としている。しかし、800 種類ある GPCR のほとんどは熱安定性が低いため取り扱いが難しく、生化学的・構造生物学的研究が遅れていた。GPCR の熱安定性を向上させるためにランダムにアミノ酸変異を導入し、一つずつ熱安定性を評価する手法が頻用されているが、膨大な時間と労力が必要であった。

そこで論文提出者は、GPCR の一種である A2AAR をモデルに迅速かつ効率的な熱安定化変異体予測法と熱安定性評価法の開発を行った。アミノ酸変異に伴う自由エネルギー変化を理論的に計算し、熱安定化変異体を予測した。実際に A2AAR 変異体の熱安定性を実験的に評価し、その結果から理論計算のパラメータを改良することで、高い成功率で予測できる手法の開発に成功した。熱安定性評価法の開発は、電気泳動法を利用することで多検体の熱安定性を同時に評価でき、未精製・少量のサンプルから変性温度の決定も可能となった。この手法を用いて理論予測法で得られた A2AAR 変異体の変性温度を測定した結果、変性温度が野生型に比べ 15°C も高い熱安定化変異体を同定することができた。この変異体を用いることで、安定に A2AAR の精製ができ、構造解析に向けた結晶化や精製標品を用いた薬剤探索の幅が広がると示唆された。

本研究で開発したこれらの手法を組み合わせることで、迅速に GPCR の熱安定化変異体を得ることができ、創薬研究が飛躍的に進展することが期待される。

1 月 30 日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏 名      | SAIHANNA  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）  |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理125号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Latitudinal gradient in leaf defense traits of woody plants along Japanese archipelago<br>(日本産樹木種における、葉防御形質の緯度傾度) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 綿野 泰行<br>(副査) 教授 土谷 岳令 教授 伊藤 光二<br>准教授 村上 正志  |

### 論文内容の要旨

生物種間の相互作用による多様化は、進化生態学の重要な研究テーマである。Ehrlich & Raven (1964) が、植物-植食者共進化仮説を提唱して以来、植物と植食者の共進化による、適応形質の進化機構を理解するために、数多くの研究がなされているが、今日でも生物間の相互作用による共種分化のメカニズムは、未解明である。一方、生物多様性にみられる一般的な法則として、緯度に沿った多様性の傾度が、緯度多様性勾配 (LDG) 仮説 (として、広く知られている。その原因として、熱帯ほど捕食圧など、生物間の相互作用が強いと信じられている。植物形質についても、低緯度で分布する植物種がより高い防御力を持つと予想した「低緯度高防御」(LLHD) 仮説が提案されている。この仮説について、Moles らが大規模なレビューを行っているが、多様性の緯度傾度は研究により様々であり、一般的な理解が得られたとは言い難い。そこで、本研究では日本列島に沿って、広葉樹を徹底的にサンプリングすることによって植物防御質のデータセットを作成し、防御形質の緯度勾配を調べた。さらに、モデル生物エリサンをもちいた摂食実験により、植食者側から葉の有用性を評価した。結果として、常緑樹種と落葉樹種によって、分布緯度が防御形質および幼虫の成長量に与える影響が、逆転することがわかった。これは、植物の生活型 (常緑と落葉) によって、葉の防御戦略が異なることを示唆した。これらの結果は、葉の防御形質が、その他の機能に強く制約され、防御戦略自体が影響を受けることを示唆していた。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、低緯度地域での高い生物多様性を説明する仮説として、植物の対植食者防御戦略の地理的な変異に関する、「低緯度高防御仮説」の検証を目的とするものである。日本列島の緯度傾度に沿って、広葉樹種を徹底的にサンプリングすることによって植物防御質のデータセットを作成し、防御形質の緯度勾配を定量化した。さらに、実際の「防御強度」を評価するために、実験生物であるエリサン（鱗翅目）をもちいた摂食実験を行った。重要な成果として、1章では常緑樹種と落葉樹種という機能群を分けることによって、防御形質の緯度勾配パターンが逆転することを明らかにした。これは、機能群により葉のもつ防御以外の機能特性、ここでは、葉を維持する機能を考慮することの重要性が示されている。2章では、この結果を受けて、エリサンをもちいて、植食者側からの葉の有用性の評価を行うことで、葉の防御形質が、防御以外の機能に強く制約されていることを示唆する。

日本に産する樹木種の6割以上の種について大規模で集約的なデータセットを揃えているところが評価でき、また、いくつかの興味深い傾向を見出している。特に、常緑種と落葉種における、緯度に沿った物理的な葉形質の変化について、その防御機構と器官の維持機構という、二つの側面から、そのパターンの説明を試みている点は、重要であると評価できる。本審査のプレゼンテーションでは、予備審からの大幅な改善も認められ、審査員もこの点を評価している。

2月9日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏 名      | 岡村 悠   |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理126号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Brassicaceae plant - Pieis butterfly interactions mediated by an arms-race between glucosinolates and the nitrile specifier protein gene family<br>(グルコシノレートと nitrile specifier protein 遺伝子ファミリーの軍拡競争を基盤としたアブラナ科草本とシロチョウ亜科蝶類の相互関係) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 綿野 泰行<br>(副査) 教授 竹内 望 教授 土谷 岳令<br>准教授 村上 正志  |

#### 論文内容の要旨

植物とそれをエサとして利用する植食者は互いに防御、適応の軍拡競争を通して多様化してきたという仮説がある。これは生物多様性創出機構の一端を説明するため、非常に注目されているが、その共種分化の細かなメカニズムを捉えた研究は存在しない。そこで本博士論文では、アブラナ目草本（以下アブラナ）と一部のシロチョウ科蝶類（以下シロチョウ）に注目し、両者の防御、適応の軍拡競争メカニズムとその進化的な帰結について研究を行った。本研究ではアブラナは GLS を含めた 3 つの複合的な防御戦略を保有し、様々な植食者に対して適応的な防御戦略をとっていることがわかった。一方、近縁なシロチョウの食草利用が植物の GLS 組成の違いと相関する事を示した。シロチョウが利用するアブラナには現在までに 140 種類以上の多様な GLS が含まれている事が知られている。しかしながら、シロチョウの保有する解毒遺伝子は NSP のみが知られており、NSP のみでこれらの多様な GLS に適応しているのかは不明であった。本研究では NSP 関連遺伝子の発現解析から、NSP の姉妹遺伝子である MA も GLS の組成に応じて発現変動をする事を発見した。これはシロチョウが NSP のみで無く MA も利用し、様々なアブラナ科草本に適応している事を示唆する。

## 論文審査の結果の要旨

アブラナ科-シロチョウ属共進化系をモデルとして、アブラナが持つグルコシノレート (GLS) による防御機構の進化とシロチョウのもつ NSP の GLS 解毒機能による対抗進化を通じた、共種分化関係の解明を試みた研究である。1. アブラナ科草本の防御とその複合的な防御戦略、2. シロチョウのアブラナ利用とその食草利用に影響する防御形質、3. シロチョウの NSP 関連遺伝子とその機能、4. 食草多様性に対応した NSP 小進化のテーマについて、学位論文の内容を発表した。1, 2 章 (テーマ 1) について、結果を紹介した上で、3, 4 章の内容を詳細に説明した。3 章では、シロチョウの適応形質として、NSP とそれに類似した別遺伝子 MA の機能を、発現解析から検討し、これらの因子が協働して、各タイプの GLS の解毒に機能していることを示唆する結果を提示した。4 章では、日本列島における NSP 遺伝子の多型 (多様性) の地理分布を解析し、集団遺伝学的な解析を加え、食草に対する適応により NSP の分布が説明可能であることを示した。植食者による、植物の防御機構への対抗機構を、実証した研究は極めて少なく、アブラナとシロチョウという、共進化のモデルシステムにおいてこれを明らかにした成果は、高く評価できる。審査員の評価も非常に高く、学位論文として十分である。

2月9日に本論文に関して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 (理学) の学位に値するものと判断した。

|          |  |               |                                 |
|----------|--|---------------|---------------------------------|
| 氏 名      | Gutierrez Ortega Jose Said   |               |                                 |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |               |                                 |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理127号   |               |                                 |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Aridification as a driver of biodiversity: A case study for the cycad genus <i>Dioon</i> (Zamiaceae) in North America<br>(生物多様性の牽引役としての砂漠化：北アメリカにおけるソテツ類 <i>Dioon</i> 属のケーススタディ) |               |                                 |
| 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<br>教授 伊藤 光二 准教授 村上 正志 |

### 論文内容の要旨

Climate change affects the distribution, diversity and abundance of biological groups. Thus, clarifying the association between climate change and the evolution of groups may help to understand the mechanisms of biological diversification. Aridification is one important aspect of climate change, however, how it influences on the evolution of plants is poorly understood. I studied the cycad genus *Dioon* (Zamiaceae) to clarify the evolutionary trends of plants in response to aridification. In Chapter 1, I used phylogeographic methods to reveal the association of *Dioon* with the geography of Mexico. I found that each biogeographic region in Mexico provided differential climatic conditions that favoured clade diversification. In Chapter two, I asked whether such climate conditions are related with aridification. I tested the association between the history of aridification of Mexico with the clade diversification and the acquisition of anatomical adaptations to water stress. I found that one main clade in *Dioon* has evolved in arid zones, and its species show anatomical adaptations to aridity. In Chapter 3, I asked whether aridification can influence divergence at intraspecific level. Using genetic and morphological data, I found that aridification is causing divergence in the species *Dioon sonorense*. I discuss its conservation implications. With these three studies, I present robust evidence that aridification can be an important driver of biodiversity.

## 論文審査の結果の要旨

メキシコは新北区と新熱帯区の移行帯にあたり、生物地理学的に興味深い地域である。本論文ではメキシコと中央アメリカに分布するソテツ目 *Dioon* 属を材料に、過去の気候変動と種分化パターンとの対応を詳細に検討したものである。第一章では、ゲノムワイドな分子マーカーを用いて属内種間の系統関係を明らかにした。4つの主要クレードが認識でき、それぞれが異なる生物地理区に対応するという強い系統地理学的構造が存在する事を明らかにした。第二章では、分岐年代推定と系統樹への生育地区分のマッピングを行うことで、半湿潤から半乾燥環境へのハビタットシフトが、中新世に起こった事を明らかにした。また、乾燥適応に関連する形態的形質の進化についても詳細に記述を行い、クチクラや気孔といった表皮形質が降水量と明確に相関する事を示した。第三章では、種内集団間という小進化レベルに視点を移し、*Dioon sonorensis* の北部の乾燥地集団と南部のより湿潤な集団間で、遺伝的にも形態的にも分化が起きていることを示した。気候変動としての乾燥化は、生物多様性にとっての脅威であるが、本論文では、乾燥地の歴史的拡大がハビタットシフトを通じた種多様化の原動力であった可能性を示しており、価値が高い研究であると判断した。

2月5日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。



|          |   |
|----------|---|
| 氏 名      | SARULA  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）  |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理128号                                      |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | シロイヌナズナのクラス XI ミオシンとアクチンアイソフォームの機能解析の研究           |
| 論文審査委員   | （主査）教授 綿野 泰行<br>（副査）教授 伊藤 光二 教授 松浦 彰<br>准教授 阿部 洋志 |

### 論文内容の要旨

シロイヌナズナにはクラス XI ミオシンが 13 種類存在し、原形質流動やオルガネラの輸送などに関わっていると考えられている。しかし、それぞれのクラス XI ミオシンの詳しい役割はわかっていない。本研究では、シロイヌナズナミオシンの生理的な役割を、生化学的手法を用いて解明することを目的とした。シロイヌナズナクラス XI ミオシンは、分子生物学的手法で作製し、昆虫細胞発現系を用いて発現・精製し、諸活性を測定した。運動活性の測定結果から、13 種類のシロイヌナズナクラス XI ミオシンは 3 つのグループに分類でき、高速グループは速い物質輸送に、中速グループは原形質流動に、低速グループは張力発生等に関わることが示唆された。

2013 年、動物の細胞質アクチンを用いて細胞質ミオシンの活性を測定する方が、骨格筋ミオシンを用いた時よりも高くなることも報告された。シロイヌナズナには 8 種類のアクチンアイソフォームが存在することから、シロイヌナズナミオシンを活性化するメカニズムも異なる可能性がある。そこで本研究では、シロイヌナズナのアクチンアイソフォームによるシロイヌナズナミオシンの諸活性を調べる事で、植物体内におけるアクトミオシン系の動態を明らかにする事を目的とした。昆虫細胞発現系でそれぞれのアクチンアイソフォームとシロイヌナズナミオシンを発現・精製し、諸活性を測定したところ、シロイヌナズナミオシンの諸活性はアクチンアイソフォーム間で差があることがわかった。この結果から、シロイヌナズナミオシンは、アクチンアイソフォームによって活性を調節されていることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

シロイヌナズナにはクラス XI ミオシンが 13 種類存在するが、それぞれのクラス XI ミオシンの詳しい役割はわかっていない。SARULA 氏は、シロイヌナズナミオシンの MYA2 と XI-B の生理的な役割を、生化学的な手法を用いて機能解析を行った。昆虫培養細胞を用いて発現・精製し、アクチン運動速度とアクチン活性化 ATP 加水分解活性を調べたところ、MYA2, XI-B の運動速度、酵素活性は、ユビキタスに発現し、原形質流動に関わっていると考えられている他のクラス XI ミオシンと近い値であり、協同的に原形質流動に関与していることを示すことができた。

これまで、植物ミオシンの酵素活性の測定は、精製が容易な骨格筋アクチンが使用されてきたが、SARULA 氏はシロイヌナズナミオシンの酵素活性、運動速度を、シロイヌナズナのアクチンアイソフォームを使用して測定し、骨格筋アクチンを使用したときと差があるか検証したところ、骨格筋アクチンを使用したときとは異なる活性、速度を示すことがわかった。さらに、これらのシロイヌナズナのミオシンは、シロイヌナズナアクチンアイソフォーム間で、異なる酵素活性および運動性活性を示した。この結果から、植物細胞内において、アクチンアイソフォームによってミオシンの酵素活性、運動速度が調節されている事を示した。SARULA 氏の一連の研究は今後の植物における細胞骨格研究の基盤になりうる成果である。

2月7日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 藤原 泰央   |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）  |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理129号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 on Cryptic Species Formation via Multiple Origins in Polyploid Homosporous Ferns.<br>(同型孢子シダ植物倍数体における複数回起源に伴う隠蔽種形成に関する研究) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 土谷 岳令<br>(副査) 教授 綿野 泰行 教授 客員教授 梶田 忠<br>教授 松浦 彰 准教授 村上 正志  |

### 論文内容の要旨

倍数体種が複数回起源で生じることが一般的であるが、その進化的な帰結については未だ明らかではない。近年複数回起源で生じた系列それぞれが隔離を発達させ、隠蔽種分化する可能性が示唆されているが、十分な検証は行われていない。申請者は同型孢子シダ植物倍数体2種、チャセンシダ属ヌリトラノオ、ノキシノブ属ノキシノブをモデルとして、複数回起源で生じた系列が隠蔽種へと種分化を引き起こしているかの検証を行った。

ヌリトラノオにおいて葉緑体・核遺伝子を用いた集団遺伝学的解析及び化学成分分析を行った結果、隠蔽種と判断される、遺伝的・化学成分的に明確な3つのグループが認識された。核遺伝子系統解析によって、これらのうち2種が同一の親種ペアからの独立の異質倍数体種分化を介して生じていることが示された。次にノキシノブにおいては予備的な系統解析を行った結果、ノキシノブ4倍体が親種の異なる2種の異質倍数体種を含むことが明らかになった。2種のうちで広い分布域をもち、複数回起源で生じているクロノキシノブについて、核遺伝子7遺伝子座による集団遺伝解析を行った。結果として、東日本と西日本の間で遺伝的に明確に分化した2系列が存在し、核遺伝子系統解析よりこれらの系列は互いに独立起源であることが示された。さらに東・西日本系列間雑種は孢子稔性が低下することから、系列間での交配後隔離の発達が示唆された。

異なる系統の倍数体2種において複数回起源で生じた系列が生殖的に隔離されているということは、この現象が一般的なものであることを示唆する。さらに、両種とも両親種が生存しているような比較的最近に生じた倍数体種であり、複数回起源の系列間での生殖隔離は急速に生じることが推測される。

## 論文審査の結果の要旨

倍数体種が複数回起源で生じることは一般的であるが、その進化的な帰結については未だ明らかではない。近年複数回起源で生じた系列それぞれが隔離を発達させ、隠蔽種分化する可能性が示唆されているが、十分な検証は行われていない。本論文では同型孢子シダ植物倍数体2種、チャセンシダ属広義ヌリトラノオとノキシノブ属広義ノキシノブをモデルとして、複数回起源で生じた系列が隠蔽種へと種分化を引き起こしているかの検証を行っている。

ヌリトラノオにおいて葉緑体・核遺伝子を用いた集団遺伝学的解析及び化学成分分析を行った結果、隠蔽種と判断される、遺伝的・化学成分的に明確な3つのグループが認識された。核遺伝子系統解析によって、これらのうち2種が同一の親種ペアからの独立の異質倍数体種分化を介して生じていることが示された。次にノキシノブにおいては系統解析を行った結果、ノキシノブ4倍体が親種の異なる2種の異質倍数体種を含むことが明らかになった。2種のうちで広い分布域をもち、複数回起源で生じているクロノキシノブについて、核遺伝子6遺伝子座による集団遺伝解析を行った。結果として、東日本と西日本の間で遺伝的に明確に分化した2系列が存在し、核遺伝子系統解析よりこれらの系列は互いに独立起源であることが示された。さらに東・西日本系列間雑種は孢子稔性が低下することから、系列間での交配後隔離の発達が示唆された。

倍数体はゲノム重複のために、核遺伝子の解析が困難であるが、これを克服し、大量のサンプルを用いた説得力のある結果の提示を行っている。複数回起源で生じた系列が生殖的隔離を持つ事例が比較的一般的なものであることを示唆しており興味深い。

2月5日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 河野 昭博  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |
| 学位記番号    | 千大院理博甲第理130号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Spatial distribution of reflection intensity on the upper surface of the Philippine Sea plate, off the Boso Peninsula, Japan<br>(房総半島沖のフィリピン海プレート上面の反射波強度分布) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 中西 正男<br>(副査) 教授 服部 克巳 教授 教授 金川 久一<br>教授 佐藤 利典 准教授 津村 紀子   |

### 論文内容の要旨

房総半島沖では、2つの海洋プレートの沈み込みによって、大正関東地震や房総沖スロースリップイベント（房総沖 SSE）等の様々な地震学的イベントが発生している。それらを理解するために、房総沖の地下構造を知る事は重要である。先行研究から、房総沖 SSE の滑り領域周辺でフィリピン海プレート（PHS）上面から比較的強い反射波が見られ、反射波が強い領域と房総沖 SSE の滑り領域との間に関係がある事が示唆された。しかし、それらは2次元断面のみの結果であり、反射波と房総沖 SSE の滑り領域との関係を詳細に知るには反射波強度の面的分布を明らかにする必要がある。

本論文では、2009年に房総半島沖で実施された海底地震計とエアガンを用いた構造探査データから屈折波初動トモグラフィーを用いて3次元速度構造を求めた。次に、反射波と思われる波を検出し反射波走時データを作成した。そのデータに走時マッピング手法を初めて3次元速度構造に適用し、反射波強度の分布、特に PHS 上面での面的分布を推定した。

その結果、PHS 上面からの強い反射波が房総沖 SSE 周辺域とその東方で多く見られた。前者では PHS 上面周辺の速度差の小さい領域で強い反射波が見られ、薄い低速度層の存在が示唆された。一方、後者では PHS 上面周辺に P 波速度の速い構造が見られ、その構造が反射波を生じさせている事が示唆された。また、この高速度の構造の成因についても議論した。

## 論文審査の結果の要旨

房総半島沖では、2つの海洋プレートの沈み込みによって、大正関東地震や房総沖スロースリップイベント（房総沖 SSE）等の様々な地震学的イベントが発生している。それらを理解するために、房総沖の地下構造を知る事は重要である。先行研究から、房総沖 SSE の滑り領域周辺でフィリピン海プレート（PHS）上面から強い反射波が見られ、反射波が強い領域と房総沖 SSE の滑り領域との間に関係がある事が推定された。しかし、それらは2次元断面のみの結果であり、反射波が強い領域と房総沖 SSE の滑り領域との関係を詳細に知るには、反射波が強い領域の面的分布を明らかにする必要がある。

本論文では、2009年に房総半島沖で実施された海底地震計とエアガンを用いた構造探査データから屈折波初動トモグラフィーを用いて3次元速度構造を求めた。次に、強い反射波と思われる波を検出し反射波走時データを作成した。そのデータに走時マッピング手法を初めて3次元速度構造に適用し、強い反射波の分布、特に PHS 上面での面的分布を推定した。

その結果、PHS 上面からの強い反射波が房総沖 SSE の滑り領域周辺域とその東方で多く見られた。前者では PHS 上面周辺の速度差の小さい領域で強い反射波が見られ、薄い低速度層の存在が推定された。一方、後者では PHS 上面周辺に P 波速度の速い構造が局所的に見られ、その構造が強い反射波を生じさせている事が示された。また、この高速度の構造の成因についても議論した。

2018年1月30日に行われた公聴会兼本審査会では、内容は方法、結果とも新規性があり、プレート境界での地震学的イベントの多様性を理解する上で重要な知見を与えると評価した。

1月22日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |   |         |  |
|----------|---|---------|--|
| 氏名       | SEPIDEH PAYAMI AZAD   |         |  |
| 学位(専攻分野) | 博士(学術)  |         |  |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第学32号   |         |  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 STUDY ON THE NEW DENSITY INDICES FOR EVALUATION OF RESIDENTIAL ENVIRONMENT—APPLYING WALL PERIMETER AND SPATIAL OPENNESS INDICES TO THE HOUSING LAYOUT<br>住環境評価における新しい密度指標に関する研究—集合形態の質を示す壁面率と空隙率の可能性— |         |  |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 柘植 喜治   |         |  |
|          | (副主査) 教授 村木 美貴  | 教授 柳澤 要 |  |
|          | 教授 小林 秀樹  |         |  |

## 論文内容の要旨

住宅市街地の質を総合的に示すものとして建蔽率と容積率が法制度等で用いられてきた。しかし、同じ建蔽率と容積率であっても多様な集合形態が存在する。このような多様性は、並行配置等の質的表現で示されるが、新しい密度指標により数値表現できるならば、住宅地の計画・評価に有用と考えられる。本論文は、1970年代に杉山茂一が提唱した建築の壁面量に基づく壁面率と空隙率に着目し、現代の住環境における密度指標としての可能性を明らかにしたものである。

まず、中庭配置、並行配置、分散配置を取り上げて、壁面率と空隙率で配置の違いを表現できることを示した。壁面率は、窓のとりやすさに対応し、空隙率は窓の前に広がるオープンスペースの豊かさを示す。次いで、この指標を東京とテヘランの市街地に適用し、伝統的住宅地では、壁面率が大きく空隙率が小さいが、その傾向は日本の長屋において顕著であることを示した。一方、新市街地では奥行きが深い並行配置が採用されるため数値が逆になる。これは、換気技術の発達による窓の必要性の低下と、空地の開放性を重視する傾向に対応している。さらに、日本の現代集合住宅を評価し、高層マンションは、壁面率が低く空隙率が高い一方で、密集市街地に建築家が設計したアーバンスモールハウジングは壁面率が高いという顕著な特徴が認められた。

以上を通して、本論文は、住環境の計画・評価に有用な新たな密度指標の可能性を示している。

## 論文審査の結果の要旨

住宅市街地の質を総合的に示すものとして建蔽率と容積率が法制度等で用いられてきた。しかし、同じ建蔽率と容積率であっても多様な集合形態が存在する。このような多様性は、並行配置等の質的表現で示されるが、新しい密度指標により数値表現できるならば、住宅地の計画・評価に有用と考えられる。本論文は、1970年代に杉山茂一が提唱した建築の壁面量に基づく壁面率と空隙率に着目し、現代の住環境における密度指標としての可能性を明らかにしたものである。

まず、中庭配置、並行配置、分散配置を取り上げて、壁面率と空隙率で配置の違いを表現できることを示した。壁面率は、窓のとりやすさに対応し、空隙率は窓の前に広がるオープンスペースの豊かさを示す。次いで、この指標を東京とテヘランの市街地に適用し、伝統的住宅地では、壁面率が大きく空隙率が小さいが、その傾向は日本の長屋において顕著であることを示した。一方、新市街地では奥行きが深い並行配置が採用されるため数値が逆になる。これは、換気技術の発達による窓の必要性の低下と、空地の開放性を重視する傾向に対応している。さらに、日本の現代集合住宅を評価し、高層マンションは、壁面率が低く空隙率が高い一方で、密集市街地に建築家が設計したアーバンスモールハウジングは壁面率が高いという顕著な特徴が認められた。以上を通して、本論文は、住環境の計画・評価に有用な新たな密度指標の可能性を示している。

2018年1月22日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と適切な質疑応答が行われた。

2018年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。





## 論文審査の結果の要旨

本研究は、台湾三峽地域において展開された藍染文化の再確認・再認識を行うとともに、今後の当該地域における同文化の振興の指針を導出することを目的としたものである。

文献調査・現地調査に基づき、以下の各点を明らかにしている。(1)当該地域の藍染産業は、中国から移住した人びとが、当該地域から採取される藍を利用して、良質な藍澱をつくり出すとともに、藍染製品を製造する技法を生み出すことによって、台湾全土の他、中国や日本などへ輸出するまでに興隆した。(2)今日の当該地域の中心市街地となっている三峽民権老街は藍染産業の最盛期に建設されたものであり、それらのファサードにはさまざまな装飾文様が施されるなど、人びとの願望が色濃く反映された生活空間が構築されていた。(3)1999年より始められた「失われた三峽染の探求」は、内発的発展を当該地域において推進する活動であり、それに基づきひとたび消失した藍染工芸が復興するに至っている。

提出された論文に対して、平成30年1月24日に剽窃チェックソフトを用いてそのオリジナリティーを確認するとともに、平成30年1月25日に公開論文発表会を開催し上記論文に関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、総じて、これまで明らかにされてこなかった台湾三峽地域における藍染文化の特質が明らかになるとともに、今後のあるべき姿が導出されており、学術的に高い価値を有していると判断された。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 戴 薪辰   |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（学 術）   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博甲第学34号  |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 中国上海市崇明島における伝統的住居「宅溝」における空間特質：<br>「住まい方」の理解に基づく内発的地域づくりを目指して |
| 論 文 審 査 委 員 | （主 査）教 授 寺内 文雄<br>（副主査）教 授 柘植 喜治 教 授 佐藤 公信<br>教 授 植田 憲       |

## 論 文 内 容 の 要 旨

今日、急速な近代化が進展する中国においては、その一方で、地域固有の生活文化の消失が危惧されている。その根底には、文化の担い手である生活者の社会参画の機会喪失という社会的課題が潜在しているためである。地域文化の再認識とその利活用は、まさに喫緊の課題である。

本研究は、上海市の郊外に位置する崇明島における伝統的住居である「宅溝」を取り上げ、家屋の物理的な構成と使い方の把握に基づき、文化としての空間特質を明確化することを目的としたものである。さらに、得られた知見を踏まえ、当該地域の多様な資源の利活用に基づく内発的地域づくりの実現へ向けた指針を導出することを目指した。

文献調査ならびに現地調査に基づき、「宅溝」の生活空間に関して、以下の特質を明らかにした。(1) 宅溝においては、木と煉瓦・瓦・石などの比較的身近な材料によって構成される複数の家屋と、住居を取り囲む「溝」と称される堀と周囲の植栽によって、当該地域に固有の住居空間が形成されていた。(2) 日常生活においては、家屋のみならず、溝や植栽に至るまで特定の使い方が共有されており、「内」と「外」、ならびに、鉛直方向・水平方向におよぶ「上」と「下」が重層的・複合的に現れる空間秩序が確認された。(3) 非日常の年中行事・通過儀礼においては、上記の空間特質が強調されるとともに、宅溝が神・霊と人との共住の空間としての演出がなされ、さらに、通過儀礼においては、定められた作法を通して宅溝が儀式空間へと転換された。

上記の結果を踏まえ、今後の内発的地域振興の展開の指針を導出した。それらは、次の通りである。(A) 当該地域の生活者自身がその今日的価値を再認識する。(B) 地方政府が一般の生活者の暮らしを重要視しつつ開発計画を提案・実施する。(C) 地域活動の団体が都市と連携しながら数多くの人の関心度を向上させる、など。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、上海市の郊外に位置する崇明島における伝統的住居である「宅溝」を取り上げ、家屋の物理的な構成と使い方の把握に基づき、文化としての空間特質を明確化することを目的としたものである。

文献調査ならびに現地調査に基づき、「宅溝」の生活空間に関して、以下の特質を明らかにした。(1) 宅溝においては、木と煉瓦・瓦・石などの比較的身近な材料によって構成される複数の家屋と、住居を取り囲む「溝」と称される堀と周囲の植栽によって、当該地域に固有の住居空間が形成されていた。(2) 日常生活においては、家屋のみならず、溝や植栽に至るまで特定の使い方が共有されており、「内」と「外」、ならびに、鉛直方向・水平方向におよぶ「上」と「下」が重層的・複合的に現れる空間秩序が確認された。(3) 非日常の年中行事・通過儀礼においては、上記の空間特質が強調されるとともに、宅溝が神・霊と人との共住の空間としての演出がなされ、さらに、通過儀礼においては、定められた作法を通して宅溝が儀式空間へと転換された。

提出された論文に対して、平成30年1月24日に剽窃チェックソフトを用いてそのオリジナリティーを確認するとともに、平成30年1月25日に公開論文発表会を開催し、上記論文に関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、総じて、これまで明らかにされてこなかった「宅溝」の生活空間に関する文化的特質が明らかになるとともに、得られた知見を踏まえ、当該地域の多様な資源の利活用に基づく内発的地域づくりへ向けた指針が導出されており、学術的に高い価値を有していると判断された。

|          |                        |       |           |
|----------|------------------------|-------|-----------|
| 氏名       | 吉野 智佳子                 |       |           |
| 学位(専攻分野) | 博士(学術)                 |       |           |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第学35号            |       |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 作業療法に視点をおいた筋音図の人間工学的研究 |       |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授                | 岩永 光一 |           |
|          | (副主査) 教授               | 寺内 文雄 | 准教授 石橋 圭太 |
|          | 教授                     | 兪 文偉  | 教授 下村 義弘  |

## 論文内容の要旨

筋音図(MMG)は筋負担の指標として注目され始めており、運動単位の活動様式(筋線維の種類)を示すなど、筋電図(EMG)にはない特徴がある。本研究では作業療法の臨床での有用性を検討するため、性差と筋負荷に対するMMGの特徴を明らかにし、体験用前腕能動義手の運動学習過程を評価する試みを行った。性差がみられたのはMMGの振幅と近赤外線分光法(NIRS)の酸素化ヘモグロビン変化量で、男性は速筋繊維の割合が多く女性は遅筋繊維が多いことに起因すると考えられた。EMGは振幅が等尺性の筋負荷とBMI(Body mass index)に依存し性差がなく、中央パワー周波数(MDF)が平均的に男性で高いこと、MMGは振幅が負荷に依存し、男性では大きく、MDFは性差がなく高負荷時のみ高くなることが明らかとなった。体験用前腕能動義手の成人女性被験者による実験では、パフォーマンスが向上していく中で、三角筋前部繊維と前鋸筋の活動割合が被験者によって異なり、個人の運動方略やMMGによる筋負荷量の推定が可能であることが示唆された。本論文にて得られた成果は作業療法を含めた医療や人間工学領域など筋機能評価を行う上で有用となると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

筋音図 (MMG) は筋負担の指標として注目され始めており、運動単位の活動様式 (筋線維の種類) を示すなど、筋電図 (EMG) にはない特徴がある。本研究では作業療法での有用性を検討するため、性差と筋負荷に対する MMG の特徴を明らかにし、体験用前腕能動義手の運動学習過程を評価する試みを行った。性差がみられたのは MMG の振幅と近赤外線分光法 (NIRS) の酸素化ヘモグロビン変化量で、男性は速筋繊維の割合が多く女性は遅筋繊維が多いことに起因すると考えられた。EMG は振幅が等尺性の筋負荷と BMI (Body mass index) に依存し性差がなく、中央パワー周波数 (MDF) が平均的に男性で高いこと、MMG は振幅が負荷に依存し、男性では大きく、MDF は性差がなく高負荷時のみ高くなることが明らかとなった。体験用前腕能動義手の成人女性被験者による実験では、パフォーマンスが向上していく中で三角筋前部繊維と前鋸筋の活動が被験者によって異なり、臨床上的評価の可能性が示唆された。本論文にて得られた成果は作業療法や人間工学などで有用となると考えられる。平成 30 年 1 月 26 日に公開論文発表会・審査会を開催し、論文の発表と質疑が行われた結果、本論文は MMG の臨床的応用を促進するものであり、工学的に価値あるものであると評価された。また平成 30 年 1 月 25 日に剽窃チェックソフトウェアを使用し、オリジナルであることを確認した。

|             |   |       |           |
|-------------|---|-------|-----------|
| 氏 名         | HUSNI WAHYU WIJAYA  |       |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (学 術)   |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博甲第学36号   |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | Hydrogenolysis of biomass-derived furfural to 1,5-pentanediol catalyzed by Ni-Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>(Ni-Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> によるバイオマス由来フルフラールの触媒的水素化分解) |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授   | 佐藤 智司 |           |
|             | (副主査) 教 授   | 坂本 昌巳 | 教 授 一國 伸之 |
|             | 准教授   | 原 孝佳  | 教 授 島津 省吾 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

バイオマス由来のフルフラールおよびその誘導体を開環して、選択的に1,5-ペンタンジールを合成するためのNi-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒およびRu含浸Ni-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒を開発した。

Ni金属のみでは、フルフラールを水素化したフルフリルアルコールを経て、さらに水素化したテトラヒドロフルフリルアルコール (THFA) まで進行するが、フラン環の開裂に不活性であった。NiにY<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を添加した二元系触媒 (Ni-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) にすることにより、フラン環の開裂が可能となり、さらに、1,5-ペンタンジールを選択的に得ることを見出した。また、Ni-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒の水熱法を用いた調製後に、623 Kで焼成を行うと、より高活性・高収率で1,5-ペンタンジオールが得られることを見いだした。さらに、塩化ルテニウムを含浸法によりNi-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>に少量 (0.6-5wt%) 添加すると、フラン環の開裂を促進することが可能であることを見いだし、水素圧2 MPa、反応温度423 Kで、40時間後にTHFAから1,5-ペンタンジオールを86.5%の高収率で合成することに成功した。この成果は、台湾で開催されたバイオマス触媒変換国際会議 (ISCCB 2016) や3編の学術雑誌に発表され、高い評価を得ている。

## 論文審査の結果の要旨

バイオマス由来のフルフラールおよびその誘導体を開環して、選択的に 1,5-ペンタンジールを合成するための Ni-酸化イットリウム触媒および Ru 含浸 Ni-酸化イットリウム触媒を開発した。

Ni 金属のみでは、フルフラールを水素化したフルフリルアルコールを経て、さらに水素化したテトラヒドロフルフリルアルコール (THFA) まで進行するが、フラン環の開裂に不活性であった。Ni に酸化イットリウムを添加した二元系触媒にすることにより、フラン環の開裂が可能となり、さらに、1,5-ペンタンジールを選択的に得ることを見出した。また、Ni-酸化イットリウム触媒の水熱法を用いた調製後に、623 K で焼成を行うと、より高活性・高収率で 1,5-ペンタンジールが得られることを見いだした。さらに、塩化ルテニウムを含浸法により Ni-酸化イットリウムに少量 (0.6-5wt%) 添加すると、フラン環の開裂を促進することが可能であることを見だし、水素圧 2 MPa、反応温度 423 K で、40 時間後に THFA から 1,5-ペンタンジールを 86.5% の高収率で合成することに成功した。この成果は、台湾で開催されたバイオマス触媒変換国際会議 (ISCCB 2016) での口頭発表や 3 編の学術雑誌に発表され、高い評価を得ている。

この論文の成果は、平成 30 年 1 月 16 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 30 年 1 月 15 日に剽窃チェックソフトを使用し、論文がオリジナルであることを確認した。



|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 横田 雄史  |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)   |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第工279号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 建築の高性能外皮の日射遮蔽性能の測定法に関する研究<br>小型分光放射計を用いた外部遮蔽型窓システムの日射熱取得率の簡易測定法の開発   |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 上野 武<br>(副主査) 教授 中山 茂樹                      教授 宗方 淳<br>(外部審査委員) 教授 井上 隆 (東京理科大学理工学部建築学科)<br>(審査協力者) 川瀬 貴晴 (千葉大学グランドフェロー)<br>(審査協力者) 准教授 林 立也 |

## 論文内容の要旨

ダブルスキン(以下、DSF)などの建物の高性能外皮は、日射遮蔽性能と断熱性を同時に実現できる高性能な外皮システムである。今日では建物の省エネ性能は計画時の予測だけでなく、運用時の実態を確認することで、適切なDSF設計手法の知見の蓄積をすることが重要であることから、建物竣工後に現場でDSFの性能を実測する手法が求められている。

一方、近年の建築物省エネルギー法の施行にあたり、窓システムについての研究やJIS規格の制定も行われてきている。建築研究所で作成された開口部の日射熱取得性能および断熱性能の評価方法は、省エネルギー基準の評価方法とデータ整備のために行われた研究であり、実験室で熱量計測箱を使った精密な測定を行うものである。また、現場における日射熱取得率の測定法としては研究者により比較的小型な熱量計測箱を窓面に設置する手法も開発されている。しかし、熱量計測箱による方法は、研究者の関与が必須であり、現場で手軽に計測できるものではない。

そこで、本研究は、DSFにおける熱貫流の理論を整理し、竣工後の建物の現場で実務者が簡易に実測を行うことを可能とするために、近年小型化や低価格化が進んだCCDアレイ分光器を用いた分光放射照度計に着目し、その相対的に狭い計測レンジに起因する制約の補正方法を考案した。サンプルガラスを使った分光放射照度計の精度検証と実建物における実証試験を経て、現場における簡易実測方法として開発したものである。

## 論文審査の結果の要旨

2018年1月30日（火）16時から公開論文発表会・審査会を開催し、提出者による報告と委員及び審査協力者による論文発表と質疑が行われた。本論文は普及の進むビルの高性能外皮の日射遮蔽性能を竣工後に簡易に現場で測定する手法を開発したものである。ダブルスキン等の高性能外皮はビルの省エネルギー化や昼光利用、眺望確保等に優れ、設計の場では様々な手法・デザインで設計されている。これらの手法・デザインについて設計段階で予測した日射遮蔽性能を竣工後の実運用下で確認することは、設計手法のフィードバックに重要である。しかしながら、ISO・JISで定められた測定法は試験室での部材単体を対象とし、実運用下での測定法の規格はない。既往研究で提案された現場測定法も専用の装置の製作や校正が必要であり実用上の制約が多い。そこで本研究では、普及の進む太陽電池の評価技術の一環として低価格化・小型化が進んだ分光放射照度計を高性能外皮の日射遮蔽性能を簡易に測定する技術に応用した。まず、小型分光放射計の相対的に狭い測定レンジへの対応策としての補正係数の算出法を考案し、さらに現場における簡易測定法を提案し、実建物での測定により精度を検証した。本研究は分光放射照度に着目した独創性と、実測定の有用性の観点から高く評価される。審査の結果、質疑で指摘された事項も本研究を大きく損ねるものではなく、最後の考察に反映させることで対応可能と判断された。2018年2月1日に剽窃チェックソフトを使用し、本論文の内容がオリジナルであることも確認された。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 李 想  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (工 学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博甲第工 2 8 0 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | マクロ状態表現による IEEE 802.11 DCF 性能評価手法に関する研究  |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授 須貝 康雄<br>(副主査) 准教授 吉村 博幸 教 授 塩田 茂雄<br>(外部審査委員) 教 授 関屋 大雄 (千葉大学 大学院融合科学研究科) |

## 論 文 内 容 の 要 旨

インターネットアクセスの手段として、無線 LAN の利用が普及している。電気通信事業者に加えて、総務省や自治体も公衆無線 LAN の整備を推進しており、その結果、狭いエリアに無線 LAN 利用ユーザが密集する状態が生じている。タブレット端末等とスマートフォンを無線 LAN で接続するテザリングの普及も、この状況に拍車をかけている。このような端末密集環境における無線 LAN の性能は必ずしも明らかにされておらず、シミュレーションによる評価に加えて解析的にスループット性能を知る手段が重要である。

本論文では、IEEE 802.11 無線 LAN における性能評価モデル、およびその評価法を提案する。提案モデルは、端末を少数のマクロ状態に縮約して表現し、端末の状態と待ち行列長の変化を連続時間マルコフ連鎖でモデル化することにより、非飽和状態の性能評価を少量の計算で行えるように工夫した点に特徴がある。本論文では、提案モデルの基本特性を分析するとともに、提案モデルを無線 LAN 密集環境での非飽和状態の性能評価に適用し、端末間の干渉により一部の端末のスループットが極端に低下する現象が生じることを示す。また、提案モデルをフレーム送信時間が端末依存性をもつケースに適用し、フレーム送信時間が異なる種々の端末が混在する環境においても、スループット性能を少量の計算により実用上十分な精度で評価できることを示す。

## 論文審査の結果の要旨

インターネットアクセスの手段として、無線 LAN の利用が普及している。公衆無線 LAN の利用エリアの拡大、タブレット端末等とスマートフォンを無線 LAN で接続するテザリングの普及等により、多数の端末が狭いエリアに密集して無線 LAN に接続する状況が常態化している。このような端末密集環境における無線 LAN の性能は必ずしも明らかにされておらず、シミュレーションによる評価に加えて解析的にスループット性能を知る手段が重要である。

本論文は、IEEE 802.11 無線 LAN における性能評価モデルを提案している。提案モデルは、端末を少数のマクロ状態に縮約して表現し、端末の状態と待ち行列長の変化を連続時間マルコフ連鎖でモデル化することにより、非飽和状態の性能評価を少量の計算で行えるように工夫した点に特徴がある。本論文では、提案モデルの基本特性を分析するとともに、提案モデルを無線 LAN 密集環境での非飽和状態の性能評価に適用し、興味深い結果を得ている。また、本論文では、提案モデルをフレーム送信時間が端末依存性をもつケースに適用し、フレーム衝突時のフレーム送信時間の計算量を巧みなアイデアにより削減する手法を提示している。

平成 30 年 2 月 2 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、応用性、拡張性に富んだ IEEE802.11 無線 LAN の新たな性能評価手法を提案するものであり、博士（工学）の学位にふさわしい内容を有していると認められた。

なお、平成 30 年 2 月 1 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ている。

|          |                       |       |          |
|----------|-----------------------|-------|----------|
| 氏名       | S I M T E C K C E N G |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (工 学)             |       |          |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第工281号          |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 染色に着目した竹材の有効利用に関する研究  |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授               | 久保 光徳 |          |
|          | (副主査) 教授              | 植田 憲  | 教授 平島 岳夫 |
|          | 教授                    | 寺内 文雄 |          |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、低下する竹材需要と荒廃する放置竹林問題に着目し、竹材が有する魅力を色やテクスチャから生じる感性価値の観点から捉え直し、その活用可能性を検討した。具体的には、タケの主たる構成要素である表皮・維管束・柔組織を染め分ける方法と、染色した竹材を用いた効果的な表現手法を明らかにすることで、竹材の視覚的感性価値を向上させることを目的とした。まず、染色実験により、4種類の染料と3種類の染色方法を組み合わせることで、竹材の表皮のみ、維管束のみ、表皮を除いた部分すべて、すべての構成要素の4種類に染め分けられることを確認した。次に、各染色部位と色の違いが竹材の印象に及ぼす影響を明らかにするため、赤色、青色、緑色の染料でタケの各構成要素をそれぞれ染色したサンプルを用い、印象評価実験を行った。因子分析と重回帰分析を行った結果、表皮および維管束を染色することで竹材の印象が大きく変化することが明らかになった。さらに、表皮を染色した竹材の表面に模様を付加し、塗装を施したサンプルを対象とした印象変化について検討した。最後に、維管束を染色した竹材による集成材を作製し、切削や透明仕上げ加工を施すことで、維管束の配列模様を引き立たせる表現手法を試みた。以上の結果から、竹材を染色し、さらに2次加飾を施すことでその印象が大きく変化することが確認でき、竹材の活用可能性を示唆することができた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、デザインの視点から竹材を有効に利用するための具体的方法について検討を行ったものである。まず4種類の染料と3種類の染色方法を組み合わせることで、竹材の表面だけでなく、表皮のみ、または竹材内部の維管束のみ、維管束と柔組織といった竹材の各構成要素をそれぞれ染色する方法を確立している。そして染色後に加工した複数の竹材サンプルを作製することで、加工前の染色によってテクスチャ表現の可能性が広がることを示している。ついで、作製したサンプルを対象とした印象評価実験を実施し、竹材の表面だけでなく内部の維管束や柔組織を染色することで、竹材の印象がより好ましい方向に変化すること、また染色部位と色の組み合わせが印象に大きく影響を及ぼすことなどを確認している。さらに表皮に複数の模様を施した場合の印象変化についても検討を行い、印象には色や模様だけでなく塗装の有無も影響を及ぼしていることを明らかにしている。最後に工芸的用途と工業的用途において新たなテクスチャ表現を示すことで、提案した竹材染色方法の活用可能性を示している。

平成30年1月6日に剽窃チェックソフトウェアを使用し、オリジナルであることを確認したうえで、平成30年1月16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、本論文は竹材の利用可能性を広げる具体的な方法を示しており、高い価値を有していると判断された。

|          |                                    |        |        |
|----------|------------------------------------|--------|--------|
| 氏名       | 赤井 大晃                              |        |        |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (工 学)                          |        |        |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第工282号                       |        |        |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 新幹線のトンネル突入による空気力が車両振動へ及ぼす影響についての研究 |        |        |
| 論文審査委員   | (主査) 教授                            | 田中 学   |        |
|          | (副主査) 教授                           | 近藤 圭一郎 | 教授 劉 浩 |
|          | 准教授                                | 太田 匡則  |        |

## 論 文 内 容 の 要 旨

新幹線の高速化に伴い車両の左右振動が大きくなり、原因の追究が行われてきた。実測結果よりトンネル内における左右振動は、明かり区間（トンネルの無い区間）より大きく、軌道狂いと的相关は小さいことが示された。その後、トンネル内断面の中心から偏心して、トンネル内を走行する車両の数値流体解析により、列車後尾から左右非対称の流れのはく離が生じ、その空気力が車両を振動させていることが示唆された。しかし、これは列車のトンネル突入により生じる空気力（圧縮波や膨張波による力）による影響を考慮せず、トンネル内を定常走行している状況を対象としている。本研究では、現在まで着目されていなかった列車のトンネル突入時に生じる空気力が、車両の左右振動に及ぼす影響について解析を行った。新幹線はトンネル内を偏心して走行している影響から、圧力波（特にトンネル突入時の膨張波）が車両側面を通過するとき、車両表面で非対称な圧力分布が生じ、車両振動に影響を及ぼすと考えられた。今後新幹線のさらなる高速化を行う上で、トンネル突入時の車両振動を解明することは、乗り心地の観点からだけでなく、脱線など安全に関する観点からも重要になるものと考えられる。本研究においては、列車がトンネルに突入し走行するときの車両側面に働く圧力変動を数値流体解析で求め、圧力変動に基づいた外力を編成車両の側面に作用させて、車両に作用する加速度を数値振動解析により求める総合的なシミュレーションを行って、車両振動の発生メカニズムの解明を試みた。

## 論文審査の結果の要旨

新幹線の高速化に伴い車両の左右振動が大きくなり、原因の追究が行われてきた。実測結果よりトンネル内における左右振動は、明かり区間（トンネルの無い区間）より大きく、軌道狂いと的相关は小さいことが示された。その後、トンネル内断面の中心から偏心してトンネル内を走行する車両の数値流体解析により、列車後尾から左右非対称の流れのはく離が生じ、その空気力が車両を振動させていることが示唆された。しかし、これは列車のトンネル突入により生じる空気力（圧縮波や膨張波による力）による影響を考慮せず、トンネル内を定常走行している状況を対象としている。本研究では現在まで着目されていなかった、列車後尾部のトンネル突入時に生じる空気力が車両の左右振動に及ぼす影響について解析を行った。新幹線はトンネル内を偏心して走行している影響から、圧力波（特に列車後尾部のトンネル突入時の膨張波）が車両側面を通過するときに、車両表面で非対称な圧力分布が生じて車両振動に影響を及ぼすと考えられた。本研究においては、列車がトンネルに突入し走行するときの車両側面に働く圧力変動を数値流体解析で求め、圧力変動に基づいた外力を編成車両の側面に作用させて、車両に作用する加速度を数値振動解析により求める総合的なシミュレーションを2次元および3次元で行って、車両振動の発生メカニズムの解明を試みた。さらに3次元のシミュレーション結果をもとに、トンネル突入時に生じる車両振動を低減させるための方策について検討を行った。

平成30年2月5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、本研究による成果は工学的に有用な知見を与えるものと認められた。

平成30年2月1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。



|           |   |
|-----------|---|
| 氏 名       | Marlin Ramadhan Baidillah   |
| 学位 (専攻分野) | 博士 (工学)   |
| 学位記番号     | 千大院工博甲第工283号  |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月31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    | Development of Electrical Impedance Spectro-Tomography (EIST) Based on Dielectric Relaxation Model<br>(誘電緩和モデルをベースとした電気インピーダンス・スペクトロ・トモグラフィ (EIST) の開発) |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 比田井 洋史<br>(副主査) 教授 近藤 圭一郎 准教授 菅原 路子<br>教授 武居 昌宏<br>(外部審査委員) ヨサファット テトコ スリ スマンティヨ (大学院融合科学研究科)   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

The aim of this thesis is to develop Electrical Impedance Spectro-Tomography (EIST) based on dielectric relaxation model in order to overcome the technical issues of conventional Electrical Impedance Tomography (EIT) in Lymphedema diagnostic. The aim is attained through the systematic achievement of the following four main objectives: (1) Improve the sensing method configuration by using a proposed quasi-adjacent method in order to eliminates the impedance artifact at high frequency measurement, and to measure an electrical impedance spectroscopy based on four-wire measurement method at multi-electrodes EIT sensor. (2) Develop image reconstruction method to find the proper baseline impedance value without using the object reference measurement based on dielectric relaxation model because of selecting the proper of object reference is a troublesome in EIT for human body imaging. (3) Regulate the spatio-temporal distribution for long-term monitoring based on frequency-time difference imaging in order to detect the electrical conductivity change in time domain whilst the geometry condition in spatial domain tends to be constant at early stage of Lymphedema. (4) Develop image reconstruction method to find the proper normalization method based on exponential model because of external electrodes under gap permittivity conditions. The whole of this thesis describes the four objectives through an experiment by using a manufactured artificial set of phantoms attached with a circle shape of sensor. The results of study were successfully addressed the three objectives as an advancement of EIT for Lymphedema diagnostic, which is called EIST.

## 論文審査の結果の要旨

電気インピーダンス・トモグラフィ (EIT) 法は断面計測法のひとつとして、世界的に多くの研究がなされているものの、生体計測に応用しようとした場合、1)高周波測定時におけるアーチファクトが生じ、2)生体ターゲットのリファレンス測定が物理的に難しく、さらには、3)時間領域における電気伝導度の変化が大きく、以上の1)~3)の要因から、画像再構成の精度が悪いという問題点があった。そこで、本学位論文は、これらの問題点を解決するために、誘電緩和モデルに基づく電気インピーダンス・スペクトロスコーピー・トモグラフィ (EIST) 法を新たに提案した。より具体的には、1)高周波測定におけるインピーダンスアーチファクトを解消するために、4線測定法に基づく擬似隣接法を提案し、2)生体ターゲットのリファレンス測定を用いなくても、誘電緩和モデルを提案することで、適切なベースラインのインピーダンス値を求める画像再構成法を開発し、さらには、3)時間領域における電気伝導度変化を検出するために、新たな周波数-時間差イメージング手法を提案し、長期モニタリング時の安定的な画像再構成法を提案した。そして、本学位論文では、この提案した EIST 法を、人工ファントムを用いた実験に適用した結果、従来の EIT 法と比較して、10%以上の精度を向上させることに成功し、本 EIST 法は良好な画像再構成手法であるとの結論を得た。

平成 30 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、審査委員の審議の結果、以上の内容は生体診断に応用できる新しい断面計測技術を提案したもので、工学的に重要な知見であることが認められた。

第 1 回 平成 29 年 11 月 18 日、第 2 回 平成 30 年 1 月 14 日及び第 3 回 平成 30 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。



## 論文審査の結果の要旨

現在、スマートフォンやタブレットなどの移動端末の普及に伴い、位置情報探知に関するニーズが高まっている。屋外測位の場合は、Global Navigation Satellite System (GNSS) が広く使われている。屋内や地下鉄に入ると、GNSS の見通し範囲からは外れるので使用出来なくなる。一方、無線 LAN とアクセスポイント (AP) の普及は急速に整ってきた。AP を用いた測位技術は、広く普及している移動端末と AP をそのまま利用でき、設置と運用コストを抑えられるので注目されている。一般的に無線端末の受信強度を推定した Received Signal Strength Indication (RSSI) を利用する測位はコストを低く抑えることができる。本論文は、無線 LAN の AP から送信される信号を受信し、RSSI により AP との距離を推定して移動端末の位置を推定する方法に注目した。しかし、RSSI は測定環境の影響を受けやすく、現実空間で運用する場合はマルチパスやシャドウイングの影響により精度が低下する問題がある。そこで、この問題の改善として三つの方法を提案した。まず受信パイロット信号の平均電力を用いて受信端末と AP の距離を推定する手法を提案した。更に、複数の AP との推定距離を用いて受信端末の位置を推定する際、各チャネル応答のノルムに比例した重み係数をかけ、その誤差を最小にする二つの新しい最小二乗法を提案した。そして、シミュレーション及び実機実験により、提案方法により優れた性能が得られることを示した。

平成 30 年 1 月 23 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、論文審査委員会は本論文が、学術的、工学的に価値のあるものと判断した。

類似度チェックとして、平成 30 年 1 月 15 日にチェックを行った。チェックには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。

|             |   |       |             |
|-------------|---|-------|-------------|
| 氏 名         | 坂本 裕則   |       |             |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (工 学)   |       |             |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博甲第工 2 8 5 号                                      |       |             |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | テラヘルツ領域室温連続発振レーザに向けたフォノン系電気双極子形成<br>および電磁誘起透明化の基礎原理開拓 |       |             |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授   | 工藤 一浩 |             |
|             | (副主査) 教 授   | 石谷 善博 | 准教授 森田 健    |
|             | (外部審査委員) 教 授  | 音 賢一  | (千葉大学理学研究院) |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、近年大容量高速無線通信、様々な有機物質の物質同定や構造評価などに応用が期待されている THz 領域から中赤外光のコヒーレント光源開発の基盤研究に関するものである。従来の量子カスケードレーザやトンネル共鳴ダイオードでは、素子の冷却が必要であったり、数 THz 以上の短波長化が困難であるなどの問題があった。光と物質の相互作用エネルギー幅は、電子系に対してフォノン系では小さく、単結晶半導体では室温でも 1 meV 未満となり、フォノン系は光学利得を得ることに適している特性がある。本研究では、この特性を利用して縦光学 (LO) フォノンを用いた室温動作 THz レーザ開発のための基盤研究として、従来にない金属/半導体複合構造を用いた LO フォノン共鳴の電気双極子形成とフォノン系電磁誘起透明化を用いた光利得生成の可能性探索を研究目的としている。

電気双極子形成では、時間連続的生成が可能であることを示している。これは、電気双極子形成による誘電関数の変化を界面におけるフォノンポラリトンの分散曲線の実験・理論の両面における評価から実証している。量子干渉では、2 種 LO モードと価電子帯間の電子遷移との量子干渉が電磁誘起透明化のプラットフォームとなることを、同一振動面に 2 種のフォノンモードが成立する GaInP 結晶を用いて実証している。この結果、室温動作 THz 領域の新規コンパクトレーザ実現の必要条件となる電気双極子形成と利得生成の基本原理が実験的に示されたと言える。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、近年大容量高速無線通信、様々な有機物質の物質同定や構造評価などに応用が期待されている THz 領域から中赤外光のコヒーレント光源開発の基盤研究に関するものである。従来の量子カスケードレーザやトンネル共鳴ダイオードでは、素子の冷却が必要であったり、数 THz 以上の高周波化が困難であるなどの問題があった。光と物質の相互作用エネルギー幅は電子系に対してフォノン系では小さく単結晶半導体では室温でも 1 meV 未満となるため、フォノン系は光学利得を得ることに適している特性がある。本研究では、この特性を利用して縦光学 (LO) フォノンを用いた室温動作 THz レーザ開発のための基盤研究として、従来にない金属/半導体複合構造を用いた LO フォノン共鳴の電気双極子形成とフォノン系電磁誘起透明化を用いた光利得生成の可能性探索を研究目的としている。

電気双極子形成では、時間連続的生成が可能であることを示している。これは電気双極子形成による誘電関数の変化を界面におけるフォノンポラリトンの分散曲線の実験・理論の両面における評価から実証している。量子干渉では、2 種 LO モードと価電子帯間の電子遷移との量子干渉が電磁誘起透明化のプラットフォームとなることを、同一振動面に 2 種のフォノンモードが成立する GaInP 結晶を用いて実証している。この結果、室温動作 THz 領域の新規コンパクトレーザ実現に重要な 2 つの必要条件充足の基本原理が実験的に示されたと言え、本論文は工学的に重要な知見を含んでいる。

平成 30 年 1 月 26 日に剽窃チェックソフトウェアを使用して本論文がオリジナルであることが確認された。平成 30 年 1 月 29 日に最終審査会兼公聴会が開催され、申請者の口頭発表および質疑応答による審査により本論文が博士の学位にふさわしいことが全員一致で確認された。

|          |                            |        |          |
|----------|----------------------------|--------|----------|
| 氏名       | 佐野 麻理恵                     |        |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)                     |        |          |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第工286号               |        |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 内視鏡下手術のための3次元可視化システムに関する研究 |        |          |
| 論文審査委員   | (主査)教授                     | 小坪 成一  |          |
|          | (副主査)教授                    | 中口 俊哉  | 教授 伊藤 智義 |
|          | 准教授                        | 下馬場 朋禄 | 助教 角江 崇  |

## 論文内容の要旨

折りたたまれた平面から容易かつ可逆的に立体形状を形成する手法が本研究室で開発された。現在、本手法は既に教材として応用されており、その他にも立体が飛び出す本など様々な分野での応用が研究されている。また、本手法を医療に応用することも検討されている。

内視鏡下手術では内視鏡で体内をモニターに映し出し、それを観察しながら手術を行うため、適切な視野とスペースの確保が重要となる。そのため、広い視野と手術用スペースを確保するための様々な圧排器具や内視鏡の開発が行われている。本研究では、手術創をできるだけ少なくして低侵襲性を維持しながら術野も同時に確保できるような3次元可視化システムのため、手術用スペーサとホログラフィック内視鏡システムの開発を目指す。

手術用スペーサの開発には、折りたたまれた平面から可逆的に立体形状を形成する手法を応用する。本研究では、水中腹腔鏡手術(WaFLES)における術野展開のためのスペーサを開発試作した。その試作品に対して強度実験を行った結果、WaFLESにおいて臓器圧排に必要な強度を有することを示した。

また、ホログラフィック内視鏡システムの基礎検討としてデジタルホログラフィック顕微鏡(DHM)の開発を行う。一般的なDHMは、光学系の規模が大きく構築に多額の費用がかかるが、内視鏡に組み込むためには光学系の小型化が必須である。本研究では小型でポータブルなDHMの開発を目指す。開発したDHMに対して最高分解能の評価を実施し、その有用性を確認した。

## 論文審査の結果の要旨

折りたたまれた平面から容易かつ可逆的に立体形状を形成する手法が本研究室で開発された。現在、本手法は既に教材として応用されており、その他にも立体が飛び出す本など様々な分野での応用が研究されている。また、本手法を医療に応用することも検討されている。

内視鏡下手術では内視鏡で体内をモニターに映し出し、それを観察しながら手術を行うため、適切な視野とスペースの確保が重要となる。そのため、広い視野と手術用スペースを確保するための様々な圧排器具や内視鏡の開発が行われている。本研究では、手術創をできるだけ少なくして低侵襲性を維持しながら術野も同時に確保できるような3次元可視化システムのため、手術用スペーサとホログラフィック内視鏡システムの開発を目指す。

手術用スペーサの開発には、折りたたまれた平面から可逆的に立体形状を形成する手法を応用する。本研究では、水中腹腔鏡手術（WaFLES）における術野展開のためのスペーサを開発試作した。その試作品に対して強度実験を行った結果、WaFLESにおいて臓器圧排に必要な強度を有することを示した。

また、ホログラフィック内視鏡システムの基礎検討としてデジタルホログラフィック顕微鏡（DHM）の開発を行う。一般的なDHMは、光学系の規模が大きく構築に多額の費用がかかるが、内視鏡に組み込むためには光学系の小型化が必須である。本研究では小型でポータブルなDHMの開発を目指す。開発したDHMに対して最高分解能の評価を実施し、その有用性を確認した。平成30年1月16日に公開論文発表会および本審査委員会を開催し、提出された論文の説明を受けた後、質疑および討論を行い、学術的に価値のあるものと認めた。また、平成30年1月15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。



|          |                             |        |          |
|----------|-----------------------------|--------|----------|
| 氏名       | 三瓶 卓方                       |        |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)                      |        |          |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第工287号                |        |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 携帯端末と光暗号を用いた小型立体画像再生システムの研究 |        |          |
| 論文審査委員   | (主査)教授                      | 小坏 成一  |          |
|          | (副主査)教授                     | 中口 俊哉  | 教授 伊藤 智義 |
|          | 准教授                         | 下馬場 朋禄 | 助教 角江 崇  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

現在、立体表示技術の主流として、2眼式が存在する。2眼式とは、VR (Virtual Reality) や Google Cardboard のように表示デバイスを工夫することで左右の目にそれぞれ異なる映像を認識させ、立体に見せる手法である。この手法は、奥行き情報を含んでいないため、目のピント調節に矛盾が強いられる。そのため、長時間観察していると目が疲れるなどの問題がある。また、特別な装置を用いて開発されることが多く、装置自体が複雑であるという問題もある。これら以外にも若年のユーザーが観察すると視覚機能に悪影響を及ぼす可能性が指摘されている。

本研究ではまず、これらの課題を解決する立体映像表示装置の開発を行った。自然な奥行きを表現するために DFD (Depth-Fused 3D) 錯視現象を用いた。表示装置の小型化と簡易に装置を開発できることを目指し、携帯端末の表示ディスプレイを用いた。開発した装置に DFD 用画像を表示し複数の観察者に主観評価を行ってもらい、奥行き知覚に対して良好な結果を得ることができた。

また、今後、再生コンテンツの著作権を守ることを想定し、開発した装置上で再生される画像の転送に光暗号化技術を用いる検討を行なった。光暗号化は高速処理が可能で大きな鍵空間を持つ特徴がある。しかし、画像を暗号化するためにランダム位相が必要になり、復号画像にスペックルノイズが発生してしまう。これを低減するためにランダム位相フリー法を用いる手法を提案し、再生シミュレーションを行い、スペックルノイズを低減した復号画像を得ることができた。

## 論文審査の結果の要旨

現在、立体表示技術の主流として、2眼式が存在する。2眼式とは、VR (Virtual Reality) や Google Cardboard のように表示デバイスを工夫することで左右の目にそれぞれ異なる映像を認識させ、立体に見せる手法である。この手法は、奥行き情報を含んでいないため、目のピント調節に矛盾が強いられる。そのため、長時間観察していると目が疲れるなどの問題がある。また、特別な装置を用いて開発されることが多く、装置自体が複雑であるという問題もある。これら以外にも若年のユーザーが観察すると視覚機能に悪影響を及ぼす可能性が指摘されている。

本研究ではまず、これらの課題を解決する立体映像表示装置の開発を行った。自然な奥行きを表現するために DFD (Depth-Fused 3D) 錯視現象を用いた。表示装置の小型化と簡易に装置を開発できることを目指し、携帯端末の表示ディスプレイを用いた。開発した装置に DFD 用画像を表示し複数の観察者に主観評価を行なってもらい、奥行き知覚に対して良好な結果を得ることができた。

また、今後、再生コンテンツの著作権を守ることを想定し、開発した装置上で再生される画像の転送に光暗号化技術を用いる検討を行なった。光暗号化は高速処理が可能で大きな鍵空間を持つ特徴がある。しかし、画像を暗号化するためにランダム位相が必要になり、復号画像にスペckルノイズが発生してしまう。これを低減するためにランダム位相フリー法を用いる手法を提案し、再生シミュレーションを行い、スペckルノイズを低減した復号画像を得ることができた。

平成 30 年 1 月 15 日に公開論文発表会および本審査委員会を開催し、提出された論文の説明を受けた後、質疑および討論を行い、学術的に価値のあるものと認めた。また、平成 30 年 1 月 15 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。

|             |   |         |           |
|-------------|---|---------|-----------|
| 氏 名         | FERNANDEZ VARGAS JACOBO   |         |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (工 学)   |         |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博甲第工288号  |         |           |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | Motion Reconstruction System for Trans-Humeral Amputees<br>(上腕切断者のための運動再構成システム) |         |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授   | 中 川 誠 司 |           |
|             | (副主査) 教 授   | 下 村 義 弘 | 准教授 並木 明夫 |
|             | 教 授   | 兪 文 偉   |           |

## 論 文 内 容 の 要 旨

Motion reconstruction is a technology that uses motion-related bio-signals, such as electroencephalography (EEG) or electromyography (EMG), to estimate the trajectory of the motion. This technology can be used, for example, to control prostheses for amputees. However, so far, the results obtained with non-invasive methods are inadequate for real applications. In addition, most of the studies rely on a motion tracking system to obtain the data for training.

In this work, aiming to establish an effective noninvasive motion reconstruction system for trans-humeral amputees, who could only provide limited motion-related bio-signals, I proposed an approach including the following key components: 1) using both EEG and around-shoulder EMG as the input signal source; 2) exploring the most appropriate system architecture, while making clear the role of EEG and EMG for different motions; 3) investigating the possibility of training methods for trans-humeral prosthesis users in a virtual reality world, instead of using the commonly used motion tracking devices.

As a result, it was shown that: 1) by combining both EEG and around-shoulder EMG, accuracy of the reconstructed motion is better than that of any of them separately; 2) the most accurate and most robust architecture is the one that uses a two-layer motion estimator, in which the first layer predicts the position with EEG and EMG separately, and then, use the prediction of each of them to calculate the final prediction; 3) the training system with virtual reality technology could achieve overall accuracy comparable to other methods, even without using any motion tracking system. The findings obtained could be used to further improve the accuracy of EEG-based interface systems.

## 論文審査の結果の要旨

運動再構成は、運動関連生体信号から、四肢運動の軌跡を推定する技術であり、ロボットの制御インタフェースなどに用いられる。しかし、非侵襲的生体計測で得られる生体信号に基づく運動再構成は、いまだに実用に耐えられる精度に達していない。また、これまでの運動再構成システムの構築に必要な教示データセットは、マーカーの軌跡を解析し、記録するモーショントラッキングシステムに依存するため、切断者の運動再構成には、実質適用しないなどの問題点がある。

本研究は、上腕切断者でも使用できる効果的な非侵襲運動再構成システムの構築を目指す。上腕切断者から非侵襲的計測で得られる運動関連生体信号脳波 (EEG) と肩近傍表面筋電信号 (EMG) の両方を用い、それらの情報から運動再構成ができる最も適切な推定器構造を検討し、さらにバーチャルアバター技術を用いる上腕義手使用者への教示方法を提案した。

検証実験を行った結果、EEG と肩近傍 EMG を用いることで、これまでの非侵襲的運動再構成システムと比較して、より高い精度が達成できることとともに、最適な推定器構造、および、運動再構成における EEG と EMG の役割が明らかになった。さらに、バーチャルリアリティ技術によって、モーショントラッキングシステムがなくても、同等な運動再構成精度が達成できることが示された。

平成 30 年 1 月 18 日、公開論文発表会・本審査会を開催し、論文の内容説明を受け質疑応答を行った。その結果、本論文の内容は関連分野の研究に大いに寄与し、価値のあるものと認めた。また、平成 30 年 1 月 17 日に、剽窃チェックソフトウェアを使用し、オリジナルであることを確認した。

|             |                                    |       |           |
|-------------|------------------------------------|-------|-----------|
| 氏 名         | 矢嶋 祐也                              |       |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (工 学)                          |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博甲第工 2 8 9 号                   |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | 細胞ベースアッセイを目指した導管機能を有する 3 次元生体組織の作製 |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授                          | 岸川 圭希 |           |
|             | (副主査) 教 授                          | 関 実   | 教 授 齋藤 恭一 |
|             | 教 授                                | 一國 伸之 | 准教授 山田 真澄 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

創薬のプロセスを効率化する上で、肝細胞を用いて化合物の有効性や安全性を評価することは、ヒト体内における薬物動態を予測する上で極めて重要である。しかしながら、従来用いられている平面的な肝細胞培養系では、肝細胞の機能や生存率を維持することは困難であった。本研究では、生体外において肝細胞機能を維持・向上する新規 3 次元細胞培養技術の開発を目的とした。まず、3 次元組織の作製には「組織内部における導管機能の構築」が不可欠であるため、これを具現化する基盤技術として、生体ポリマー由来ハイドロゲル製マイクロ流路の微細加工プロセスを確立し、これを用いて血管組織を形成した。次に、細胞内包ハイドロゲルマイクロファイバーを集積化することで、かん流培養可能な 3 次元肝組織を形成する手法を提案し、培養条件が細胞機能に与える影響を評価した。さらに、膜乳化法を用いて作製したコーゲン微粒子を細胞と共に集積化する手法を開発し、薬剤代謝酵素などの肝細胞機能の評価を行った。微粒子の存在によって 3 次元組織の内部に管腔構造を形成することが可能であり、細胞生存率や肝特異的機能が向上することを明らかにした。以上の結果より、本研究において提案した新規細胞培養系は、内部に導管機能を形成することで肝細胞の機能を向上できるため、細胞ベース薬剤アッセイにおいて有用であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

創薬のプロセスを効率化する上で、肝細胞を用いて化合物の有効性や安全性を評価することは、ヒト体内における薬物動態を予測する上で極めて重要である。しかしながら、従来用いられている平面的な肝細胞培養系では、肝細胞の機能や生存率を維持することは困難であった。本研究では、生体外において肝細胞機能を維持・向上する新規 3 次元細胞培養技術の開発を目的とした。まず、3 次元組織の作製には「組織内部における導管機能の構築」が不可欠であるため、これを具現化する基盤技術として、生体ポリマー由来ハイドロゲル製マイクロ流路の微細加工プロセスを確立し、これを用いて血管組織を形成した。次に、細胞内包ハイドロゲルマイクロファイバーを集積化することで、かん流培養可能な 3 次元肝組織を形成する手法を提案し、培養条件が細胞機能に与える影響を評価した。さらに、膜乳化法を用いて作製したコーゲン微粒子を細胞と共に集積化する手法を開発し、薬剤代謝酵素などの肝細胞機能の評価を行った。以上の結果より、本研究において提案した新規細胞培養系は、内部に導管機能を形成することで肝細胞の生存率や機能を向上でき、細胞ベース薬剤アッセイにおいて有用であることが示唆された。

2018 年 2 月 2 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。本論文において、予備審査会において審査委員より指摘された点が適切に反映されていることが確認された。これらの結果、本論文の内容には高い工学的価値があるものと認められた。また 2018 年 2 月 1 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。

|          |                             |          |          |
|----------|-----------------------------|----------|----------|
| 氏名       | 渡邊 康平                       |          |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)                      |          |          |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第工290号                |          |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 多様性を指向した複素環化合物の合成法の開発に関する研究 |          |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授                     | 赤染 元浩    |          |
|          | (副主査) 教授                    | 唐津 孝     | 教授 上川 直文 |
|          |                             | 教授 坂本 昌巳 | 准教授 三野 孝 |
|          | (審査協力者) 助教                  | 吉田 泰志    |          |

## 論文内容の要旨

ベンゾフランやベンゾピランなどの複素環化合物は様々な生物活性を有することが知られており、潜在的に高付加価値が期待できる重要な化合物である。本論文は、反応性に富む鍵中間体を利用し、多様性を指向した複素環化合物の合成法に関する研究についてまとめたものである。

まず、鍵中間体としてアリロキシエチルベンゼン誘導体を選択し、その合成法として、サリチルアルデヒドから誘導できるブロモアルキン誘導体を用いた銅触媒による Suzuki-Miyaura 型のカップリング反応を開発した。また、更なる効率的な合成法として、ブロモアルキン誘導体の合成前駆体であるジブロモアルケン誘導体を用いた銅触媒による Suzuki-Miyaura 型のカップリング反応も開発した。

このようにして合成したアリロキシエチルベンゼン誘導体に対し、パラジウム触媒、金触媒、Grubbs によって開発されたルテニウム触媒の三種類の遷移金属触媒を使い分けることによって、三種類の複素環化合物群へと変換できることを見出した。さらに、アルミニウム試薬を用いた場合には Claisen 転位反応が進行し、上記の反応で得られる化合物とは異なる複素環化合物へと変換できることが分かった。

以上より、様々な置換基を導入することのできる鍵中間体の合成法とその鍵中間体を用いた四種類の複素環化合物群への変換反応を確立し、効率的に複素環化合物を合成できる手法を提唱した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、反応性に富む鍵中間体を利用し、多様性を指向した複素環化合物の合成法の開発に関する研究について述べている。

はじめに、鍵中間体としてアリロキシエチルベンゼン誘導体を選択し、その合成法として、サリチルアルデヒドから誘導できるブロモアルキン誘導体を用いた銅触媒による Suzuki-Miyaura 型のカップリング反応を開発した。また、更なる効率的な合成法として、ブロモアルキン誘導体の合成前駆体であるジブロモアルケン誘導体を用いた銅触媒による Suzuki-Miyaura 型のカップリング反応も開発した。合成したアリロキシエチルベンゼン誘導体に対し、パラジウム触媒、金触媒、Grubbs のルテニウム触媒の三種類の遷移金属触媒を使い分けることによって、三種類の複素環化合物群へと変換できることを見出した。さらに、アルミニウム試薬を用いた場合には Claisen 転位反応が進行し、三種類の遷移金属触媒を用いた反応で得られる化合物とは異なる複素環化合物へと変換できることも明らかにした。

このように、様々な置換基を導入することのできる鍵中間体の合成法と、その鍵中間体を用いた四種類の複素環化合物群への変換反応を確立し、効率的な複素環化合物の合成法の開発に成功した。

平成 30 年 1 月 10 日に剽窃チェックソフト (iThenticate) を用いた剽窃チェックを行い、オリジナルであることを確認した。また平成 30 年 1 月 26 日 16 時から公開論文発表会・審査会を開催し、論文発表と質疑が行われ、さらに学術論文 3 報・国際会議での発表 8 件を確認した。



|             |   |       |           |
|-------------|---|-------|-----------|
| 氏 名         | SALES LOPEZ DE LIMA LUCIANA ISABEL  |       |           |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（学 術）  |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院園博甲第学71号   |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | Roles of abscisic acid on salt tolerance in apple seedlings ( <i>Malus × domestica</i> )<br>(リンゴ実生の耐塩性に及ぼす ABA の役割) |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授  | 小原 均  |           |
|             | (副査) 教 授  | 近藤 悟  | 教 授 中牟田 潔 |
|             | 教 授   | 三吉 一光 |           |

## 論 文 内 容 の 要 旨

The effects of abscisic acid (ABA) were examined in 'Fuji' apple seedlings exposed to sodium chloride (NaCl) via two approaches: by use of ABA 8'-hydroxylase inhibitor, abscinazole-E2B (Abz-E2B) and by exogenous ABA application. The water potential, stomata aperture, endogenous ABA, proline, polyamine (PA) and sodium (Na<sup>+</sup>) levels were analyzed as well as the expression of 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase (MdnCED), ABA 8'-hydroxylase (MdCYP707A) genes and adenine decarboxylase (MdADC). Water potential and stomatal aperture in both experiments is similar, with NaCl group remaining low even when recovers from initial shock. Endogenous ABA levels were higher in Abz-E2B+NaCl+ at 4 days after treatment; in contrast, ABA levels under Abz-E2B-NaCl+ increased with time, peaking at 12 days. Expression of MdnCED1 and MdnCED2 genes at 12 days remained lower in Abz-E2B+NaCl+ compared with Abz-E2B-NaCl+. Proline levels increased sharply at 100mM NaCl. The expression of MdCYP707A1 and MdCYP707A2 was higher in Abz-E2B+NaCl+ at 4 days, to decline at 12 days. When exogenous application of ABA was performed, the results show that regarding endogenous ABA levels there is a significant difference at 5 days between ABA+NaCl and NaCl groups. At the end of the treatment, NaCl group showed higher levels of chlorophyll when compared to the untreated control and ABA+NaCl group. There was a recovery on the stomata on groups under stress at the end of the treatment, however ABA+NaCl group response resembles more of those of the untreated control. Total PA levels were higher for ABA+NaCl group after ABA application and then decreased with time, whereas NaCl group was higher after stress began, peaking at 5 and 10 days. Present total data proposes that an increase in the levels of endogenous ABA on early states under salinity stress conditions might be a good approach to prevent long lasting damage and allowing the plant to recover.

## 論文審査の結果の要旨

本論文はリンゴ実生の耐塩性に及ぼすアブシシン酸 (ABA) の役割について研究したものである。本論文は平成 30 年 1 月 4 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 30 年 1 月 22 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。本研究は植物の環境ストレス応答に関わる植物ホルモン ABA およびリンゴ実生を供試し、植物の塩耐性との関連性を検討した。ABA8' 水酸化酵素活性を阻害することにより内生 ABA 濃度を高め、ABA 代謝に関連する遺伝子解析、気孔開度、水分ポテンシャル、プロリン濃度、および組織障害に関連するポリアミン代謝について解析し、内生 ABA が環境ストレスを軽減し、より早く植物体内に蓄積させることにより、NaCl ストレス障害を軽減させることができることを証明した。質疑応答にも問題はなかった。

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 (英語) についても、論文は英語で執筆され、発表も英語で行われていること等より、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 1: Journal of Plant Growth regulation. 36: 643-650, 2017. に公表済み 2: Acta Horticulturae 2018 に受理済みであることを確認した。

|             |  |           |             |
|-------------|--|-----------|-------------|
| 氏 名         | SAENGTHARATIP SUTHISAK   |           |             |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (学 術)  |           |             |
| 学 位 記 番 号   | 千大院園博甲第学72号  |           |             |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | Prospect of LED light sources to enhance lettuce quality and productivity in plant factory<br>(植物工場におけるレタスの品質と収量の向上に適した LED 照明の検討) |           |             |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授   | 丸 尾 達     |             |
|             | (副査) 教 授   | 高 垣 美 智 子 | 教 授 櫻 井 清 一 |
|             | 准教授  | 丸 山 敦 史   |             |

## 論 文 内 容 の 要 旨

An artificial light is a primary issue for a closed plant production system. Several light sources have been established expecting into a new business trend. Among them, light-emitting diode (LED) is of interest. This dissertation has determined light sources and characteristics in order to verify plant growth and quality of 3 lettuce cultivars. Initially, a mixed spectra types is established and represented a white LED type which emits photosynthetically active radiation (PAR) region as portrays to the sun spectrum. An appropriate white LED type, as a major downward light source, potentially exhibits high production of a lettuce cultivar, frill lettuce. Secondly, a green region of PAR has transmittance potential to be reflected and transmitted in a deeper leaf layer. Under high light intensity irradiation ( $400 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ), ascorbic acid is increased inside a round-shape lettuce type canopy, crisp head lettuce. It drives plant photosynthesis resulting in plant quality improvement. Thirdly, an issue of high plant density production is chlorophyll degradation ensued from light inadequacy at bottom plant canopy. Upward lighting is a supplementary lighting technique to alleviate leaves shading condition in romaine lettuce. The technique is not only improve plant production, but also decrease waste from senescent leaves. Last but not least, different in cost performance has been estimated with regard to confirm that using LED, as a light source, is worthwhile for the system. Two cases study from this dissertation are applied. The first case is various white LED types illustrates that not all of the white LED types can be used to cultivate plant, shows no profitability, while the second case is proven that even supplementary light is added profitability can occur. As a consequence, LED is and will be bright future as the artificial light source in the closed plant production system with viable economics.

## 論文審査の結果の要旨

本論文は人工光型植物工場におけるレタスの品質・収量の向上に適した LED 照明について検討したものである。本論文は平成 30 年 1 月 4 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 30 年 1 月 29 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。人工光型植物工場において LED の波長構成を検討し、①LED の波長構成を比較した所、緑色の波長域を含んだものの方がレタスの生育が優れていた。②緑色光は結球レタスの内側の葉のクロロフィル量などを増加させた。③赤色や青色で下側の外葉の老化抑制に効果があった上方照射処理で緑色の波長域での効果は見られなかった。④将来の大量生産による価格の低下で、費用便益比が 1 以上になる可能性は高い。と言う点を明らかにし、今後の課題を提示した。

発表会の質疑応答を経た審査会において、題目の変更が提案され、一部の修正検討が求められた。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国際学会での口頭発表を行うと同時に、講演会を行っている実績から、その（英語、スペイン語）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、Acta Horticulturae (2018)、Journal of the International Society for Southeast Asian Agricultural Sciences (2018) に受理されていることを確認した。

|          |                                      |       |        |           |
|----------|--------------------------------------|-------|--------|-----------|
| 氏名       | 小川 瑛利子                               |       |        |           |
| 学位(専攻分野) | 博士(農学)                               |       |        |           |
| 学位記番号    | 千大院園博甲第農96号                          |       |        |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | UV照射および低温処理によるアカジソ生理活性物質の高効率生産に関する研究 |       |        |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授                              | 椎名 武夫 |        |           |
|          | (副査) 教授                              | 後藤 英司 | 教授     | 坂本 一憲     |
|          |                                      | 教授    | 江頭 祐嘉合 | 准教授 彦坂 晶子 |

## 論文内容の要旨

近年、需要が増加している薬用アカジソを対象に、温室および人工光型植物工場で利用が可能な環境ストレスとしてUV照射および低温処理に着目し、主要な生理活性物質の効率的な生産方法を検討した。無処理で主要な生理活性物質濃度の経日変化を調査した第2章の結果、ペリラルデヒド(PA)とルテオリン(LU)濃度は展開開始後0-3日で、ローズマリン酸(RA)濃度は9-12日で最大となり、その後低下すること、ANT濃度は展開開始後一定であった。UV照射(ピーク波長: 310 nm)の影響を調査した第3章の結果、3日間の照射(3 W m<sup>-2</sup>, 16 h d<sup>-1</sup>)では、生育抑制を伴わずに展開開始後3-6日のPA濃度、3-9日のRA濃度が無照射より増加し、展開開始後6日のANTおよびLU濃度が低下した。他方、30日間の照射(1 W m<sup>-2</sup>, 8 h d<sup>-1</sup>)では、生育ならびに主要な生理活性物質(下位節のLUを除く)濃度は変化しなかった。気温および培養液温による影響を調査した第4章の結果、気温20/15-30/25(明/暗期)°C、培養液温10-20°Cの範囲での6日間の処理では、生育は同程度となり、気温や培養液温が低いほど全節位のRA濃度が、10°Cでの低培養液温処理で全節位のRAとLUの濃度が増加した。以上より、UV照射よりも温度処理で生理活性物質が増加する節位は多く、収穫部位全体の濃度や含有量を効率的に増加させることができると考えられた。特に、6日間の低培養液温処理(10°C)によりRAとLUを、気温処理(20/15°C)によりRAを高含有する薬用アカジソの高効率生産が達成できると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、近年、需要が増加している薬用アカジソを対象に、温室および人工光型植物工場で利用可能な環境ストレスとしてUV照射および低培養液温処理に着目し、主要な生理活性物質の高効率な生産方法を検討したものである。本論文は平成30年1月5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30年1月29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。

本論文は以下の点が学術論文として評価できる。まず、UV照射ならびに低培養液温処理で生理活性物質濃度や含有量が高まる葉位を明らかにした。特に、6日間の低培養液温処理により、抗アレルギー機能を有するロズマリン酸とルテオリンを株全体に高含有する薬用アカジソ生産が可能であることを示し、応用に向けた基礎知見を得た。さらに、温室でのストレス処理にかかる消費電力あたりの生理活性物質の生産効率を試算し、高効率生産に適した収穫方法を提案した。発表後に、日本語および英語での質疑応答があり、品種選定の理由や、他の作物でのストレス応答の事例についての説明がなされた。上記内容は論文内に記載されており、博士論文として審査を進めることが適当であると結論した。

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日本農業気象学会の英文誌、Journal of Agricultural Meteorology、ならびに日本生物環境工学会の和文誌、植物環境工学に受理されていることを確認した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | DONLAO NATTHAWUDDHI  |
| 学位(専攻分野) | 博士(農学)   |
| 学位記番号    | 千大院園博甲第農97号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <b>Effects of postharvest drying conditions on milling, textural, pasting and digestive properties of non-waxy long-grain rice</b><br>(収穫後の乾燥条件が長粒うるち米の精米特性, テクスチャ特性, 糊化特性および消化特性に及ぼす影響)   |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 椎名 武夫<br>(副査) 准教授 小川 幸春 教授 松岡 延浩<br>教授 磯田 昭弘<br>(外部審査委員) Senior Research Officer Jaspreet Singh<br>(Riddet Institute, Massey University, New Zealand)<br>Senior Research Officer Lovedeep Kaur<br>(Riddet Institute, Massey University, New Zealand) |

## 論文内容の要旨

収穫後、生米は保蔵に適した含水率まで可能な限り早く乾燥させることが必要である。本研究の目的は、生米および米飯の品質に対する収穫後乾燥条件の影響を検証することである。実験試料には長粒種のうるち米を供試した。収穫直後に籾のまま異なった条件(40, 65, 90 および 115°Cの熱風乾燥および天日乾燥)で含水率が14%以下になるよう乾燥した。乾燥後は脱穀、精米し、一部を電気式炊飯器で炊飯した。各条件で乾燥処理したサンプルに対して、含水率、碎米率、X線回折、熱物性、糊化特性、難消化性デンプン量、総デンプン量、米飯のin vitroでの消化性、米飯の物性および白米の顕微構造を検討した。その結果、乾燥条件によって碎米率、米飯の難消化性デンプン量および米飯粒のかたさ、およびいくつかの糊化特性が変化した。天日乾燥された米を炊飯した米飯の難消化性デンプン量は熱風乾燥の各条件で乾燥された米の米飯より少なかった。またより高い温度で熱風乾燥すると米飯の難消化性デンプン量は微増した。熱風乾燥で乾燥された米の米飯の加水分解指標(HI)および推定血糖値(eGI)は天日乾燥したものよりも比較的小さかった。本研究の結果は収穫後の乾燥条件が生米および米飯のいくつかの特性に影響を及ぼすことの根拠を示した。本研究の成果に基づくと、Pathumthani 80に対する収穫後乾燥の適切な条件は65°C以上の通風乾燥が適切である。この条件であれば、低い碎米率、適切な乾燥時間、比較的良好的な食味であり、難消化性デンプン量が多く糖質消化速度も低くすることが期待できる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は収穫後の乾燥条件が白米および米飯の品質に及ぼす影響について研究したものである。本論文は平成30年1月8日に提出され、その後上記6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30年1月31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。

本論文は以下の点が学術論文として評価できる。1) 収穫後乾燥時の温度条件によってデンプンの結晶構造に変化が生じることを明らかにした。2) 乾燥方法や乾燥温度による結晶構造の変化が難消化性デンプン（レジスタントスターチ）の割合と関係することを明らかにした。3) 収穫後の乾燥方法や乾燥温度の条件によってデンプンの消化性が変化することを *in vitro* での人工消化試験によって明らかにした。しかし発表会の質疑応答を経た審査会において、研究の総括的な考察がまだ十分でない点が明らかとなった。ただし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（農学）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、および英語についても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 *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97, 896–901, 2017. (10.1002/jsfa.7812), および *Drying Technology, Online* 掲載済み(10.1080/07373937.2017.1366505) に公表されていることを確認した。



|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 韓 国 栄   |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（農 学）                                      |       |          |
| 学位記番号    | 千大院園博甲第農98号                                   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 中国内モンゴル呼倫湖自然保護区における地域住民の評価から見た自然資源管理と観光に関する研究 |       |          |
| 論文審査委員   | （主査）教授  | 木下 勇  |          |
|          | （副査）教授  | 古谷 勝則 | 准教授 木下 剛 |
|          | 教授  | 本條 毅  |          |

## 論 文 内 容 の 要 旨

地域住民の自然保護区における管理と保護への取り組みの促進を目指して、住民が伝統的な放牧生活している呼倫湖自然保護区を対象地にして、自然保護区の風景変遷、共同保護協定と生態移民、また、観光と自然環境に対する地域住民や観光客の意識を明らかにすることを目的とした。

まず、呼倫湖自然保護区の共同保護協定と生態移民による自然保護の現状を明らかにした。次に、現在の観光活動の担い手である観光客と地域住民の持つ観光活動や観光地、環境、文化に対する意識を明らかにした。最後に、環境保護活動への取り組みと環境意識に対して、地域住民と周辺都市住民、観光客の間にギャップを検証しながら、環境保護活動への公衆参加促進に関する課題を検討した。

その結果、モンゴル族は、共同保護協定に肯定的な意見を持っていた。生態移民で、収入が増え、生活が便利になったことは事実であるが、生態移民は伝統的な放牧生活から定住する牧場の生活への変化を意味し、生態移民を薦めないとの回答が34%あった。地域住民と観光客のギャップ（差異）で、特に、差が大きいのは、観光に関するサービス対応、アクセス、観光費用であった。地域文化についても差が見られ、地域住民の85.8%が非常に良いと考えているのに対して、観光客は49.4%が非常に良いと回答していた。地域住民も観光客も、観光が自然環境を悪化させるので、生態をずっと守って欲しいと回答していた。環境保護活動へ市民の取り組みを促進するには環境保護活動の意味と魅力を市民に伝えることが一つの課題になると考えられる。また、広く市民の参加し易い環境保護活動の企画も一つの課題になると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、住民が伝統的な放牧生活している呼倫湖自然保護区を対象地にして、自然保護区の風景変遷、共同保護協定と生態移民、また、観光と自然環境に対する地域住民や観光客、近隣都市住民の意識を研究したものである。本論文は平成30年1月4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30年1月16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。本論文は以下の点が学術論文として評価できる。呼倫湖自然保護区の共同保護協定と生態移民による自然保護の現状を明らかにした。次に、現在の観光活動の担い手である観光客と地域住民の持つ観光活動や観光地、環境、文化に対する意識を把握した。最後に、環境保護活動への取り組みと環境意識に対して、地域住民と周辺都市住民、観光客の間にギャップの存在を明確にしながら、環境保護活動への公衆参加促進に関する課題を検討した。しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において以下の3つの課題が明らかとなった。1. 調査結果の分析不足、2. まとめと総合考察の不足、3. 脚注と引用文献の混在である。これら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（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学会での発表経験などから、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ランドスケープ研究 78 (5), 555-560, 環境情報科学学術研究論文集 31, 89-94 に公表されていることを確認した。

|          |                               |          |           |
|----------|-------------------------------|----------|-----------|
| 氏名       | 張 亜平                          |          |           |
| 学位（専攻分野） | 博 士（農 学）                      |          |           |
| 学位記番号    | 千大院園博甲第農99号                   |          |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 中国清代・円明園における庭園空間の構成及び特徴に関する研究 |          |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授                       | 木下 勇     |           |
|          | (副査) 教授                       | 章 俊華     | 准教授 秋田 典子 |
|          |                               | 准教授 岩崎 寛 |           |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究は中国伝統庭園の基本的な造園要素（建築・山体・水面・植物）に着目し、各造園要素の配置から円明園の庭園の空間特徴を明らかにすることを目的とする。本論では、○1 小型の庭園の中心にある建築群を配置する方法の観点、○2 各庭園の周縁にある山体と水面が庭園空間を限定する手段の観点、○3 円明園に分散配置された亭の空間造営方法の観点、○4 植物の花ことばと庭園空間の関係の観点、4つの観点から各造園要素の仕方を分析し、円明園の空間特徴を総合的に考察する。

その結果、建築配置の分析では、小型の庭園内部における建築配置の類型を判明し、伝統的な禮教制度に制約された一方、景観性が高く遊覧の役割を兼ねる庭園空間を作り出すと思われる。次に研究の範囲を広げ、建築群と近接されている築山・水面の組み合わせを把握し、建築配置と山水の方位が庭園内部空間と周囲環境の分け方を共に決めると考える。中心である空間以外の庭園空間において、構造と立地から亭の空間特徴を明らかにし、亭が景観構図上に重要な節点とすることと主となる建築を引き立つことが分かる。植物においては、御製詩文から植物の種類と花ことばを解析し、植物が庭園空間の雰囲気強化するあるいは多様化することを明らかにする。円明園の全体的な配置と各実体要素の空間特徴を総合的にみると、円明園の空間造営は伝統的な禮教制度と造園理論に踏襲する一方、造園手法のオリジナリティーも保有し、庭園空間の特徴を多様化になると言える。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は中国清代・円明園における庭園空間の構成及び特徴について検討したものである。本論文は平成30年1月5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30年1月24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（または論文）は以下の点が学術論文として評価できる。[小型の庭園内部における建築配置の類型を判明し、伝統的な禮教制度に制約された。また、建築配置と山水の方位が庭園内部空間と周囲環境の分け方や構造と立地から亭の空間特徴、御製詩文から植物の種類と花ことばからみた庭園空間の特徴を明らかにしたこと、新規性、独立性が高い研究として博士論文に値すると判断した。

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において以下の課題が明らかとなった。植栽について文字だけではなく立地からの検討も必要があるかとの指摘や山水配置の4つの区分と同様で研究の統一性の修正である。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（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、および英文論文を発表していることから、外国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誌に2報（2016No. 5, 2017No. 5）公表、日中韓専門会議論文集（英文）（2016. 10）に1報公表され、または日本造園学会誌に1報（2018）を受理されていることを確認した。

|          |                                       |       |         |
|----------|---------------------------------------|-------|---------|
| 氏名       | 佐竹 駿一                                 |       |         |
| 学位（専攻分野） | 博 士（農 学）                              |       |         |
| 学位記番号    | 千大院園博甲第農100号                          |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 硝酸態窒素汚染地下水の水質特徴および植物チップを用いた脱窒浄化に関する研究 |       |         |
| 論文審査委員   | （主査）教授                                | 本條 毅  |         |
|          | （副査）教授                                | 唐 常源  | 教授 百原 新 |
|          | 教授                                    | 犬伏 和之 |         |

## 論 文 内 容 の 要 旨

集約的な農業地域における地下水中の硝酸態窒素汚染は、世界中で注目されている環境問題の1つである。これに対して、脱窒バイオリアクターを用いた原位置浄化対策は有効な方法である。脱窒バイオリアクターは、未利用資源である自然有機物を脱窒菌の炭素源およびエネルギー源とし、地下水がバイオリアクター中を通過する中で、脱窒反応により硝酸態窒素を低減させることができる。この浄化対策を行う上で、事前に農業地域における地下水の水文化学的特徴を把握すること、そしてバイオリアクターの浄化効率の制限因子に関して明らかにすることは重要である。

本研究では、農業地域である沖縄県宮古島市の琉球石灰岩地帯の地下水および千葉県市川市の下総台地の地下水において、硝酸態窒素を中心とする水質の変遷を調査した。宮古島の地下水の2006年から2016年の各流域の平均硝酸態窒素濃度は $3.7 \sim 5.2$  mg/Lであり、肥料由来の窒素負荷による地下水への影響は5~8年後である推定された。市川市の下総台地の斜面下部の地下水および湿地を流れる河川水の硝酸態窒素濃度は10mg/L以上で環境基準を超過しており、これは表土の窒素環境容量を超えた施肥の影響であることが示唆された。湿地では、脱窒反応による硝酸態窒素の自然減衰が地下水流動過程で見られたが、河川への窒素負荷量を削減するためには、自然浄化されない地下水を脱窒バイオリアクターにより浄化することも必要であると考えられた。また、バイオリアクターで用いる植物チップの分解特性および流入地下水のリン酸塩が脱窒効率における重要な因子であることが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は農業地域における地下水硝酸態窒素汚染の現状把握およびその浄化対策について研究したものである。本論文は平成30年1月5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30年1月24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。まず、石灰岩島嶼（宮古島）と堆積環境である下総台地（千葉県）を選び、地下水硝酸態窒素汚染の特徴及びその地域水質への長期的影響を明らかにした。また、その浄化対策として、下総台地谷頭部湿地域での自然浄化に加え、植物チップを用いた原位置バイオリアクター浄化実験を実施し、脱窒を定量的に評価した。さらに、バイオリアクターの浄化機構を解明するために、4種類の植物チップを用いて室内実験を行ない、リンおよび炭素制限環境下での植物チップの脱窒性能について定量的に評価した。

発表会の質疑応答を経た審査会において、予備審査で指摘された箇所の修正を確認した。しかし、個別の図の表記の不備や参考文献に関する記述不足が指摘された。この課題に対しては修正が軽微であり、期限内に修正可能である。

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、外国語についても、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地下水学会誌（2016年58(2):183-194）に公表され、Contamination Hydrologyに受理済みであることを確認した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 池井 晴美   |
| 学位（専攻分野） | 博士（農学）  |
| 学位記番号    | 千大院園博甲第農101号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 木材由来の嗅覚および触覚刺激が人に及ぼす生理的影響の解明  |
| 論文審査委員   | （主査）教授 高垣 美智子<br>（副査）教授 宮崎 良文 教授 大江 靖雄<br>教授 木庭 卓人<br>（外部審査員）教授 下村 義弘 （千葉大学大学院融合理工学府） |

## 論文内容の要旨

木材は、リラックス効果をもたらすことが経験的に知られているが、生理データの蓄積は欠如している。本研究においては、嗅覚および触覚刺激に着目し、木材がもたらす生理的リラックス効果を明らかにすることを目的とした。

### (1) 嗅覚刺激

1) ヒノキ天然乾燥材の嗅覚刺激は、高温処理材と比較し、前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度を低下させ、脳前頭前野活動の鎮静化をもたらした。

2) ヒノキ葉油の嗅覚刺激は、対照と比較し、左前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度の低下とリラックス時に高まる副交感神経活動の亢進をもたらした。

3) ヒノキ等の針葉樹に含まれる揮発成分 $\alpha$ -ピネンの嗅覚刺激は、対照（空気）と比較し、副交感神経活動の亢進と心拍数の減少をもたらした。

### (2) 触覚刺激

1) ホワイトオーク無塗装材を用いて、他素材との比較を実施した。木材への接触は、前頭前野活動の鎮静化（ステンレスとの比較）、副交感神経活動の亢進（大理石、ステンレスとの比較）をもたらした。

2) ホワイトオーク無塗装材を用いて、塗装間の比較を実施した。無塗装材への接触は、脳前頭前野活動の鎮静化（ウレタン、厚塗材との比較）、副交感神経活動の亢進（ガラス、ウレタン、厚塗材との比較）、心拍数の減少（厚塗材との比較）をもたらした。

結論として、木材由来の嗅覚・触覚刺激は、脳前頭前野活動の鎮静化、副交感神経活動の亢進、心拍数の低下という生理的リラックス効果をもたらすことが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は木材由来の嗅覚および触覚刺激が人に及ぼす生理的影響について研究したものである。本論文は平成30年1月4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30年1月29日に、公開論文発表会を開催し、学位論文の口頭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。経験的に知られていた木材由来のリラックス効果に関して、1) 既往研究について文献調査を行い、研究の現状・課題を整理し、2) 木材由来の嗅覚および触覚刺激が及ぼす影響を脳活動・自律神経活動指標を用いて解明した点に新規性が認められ、学術的貢献として評価できると判断した。

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国際会議における発表ならびに6報の英語筆頭論文から、英語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、J Wood Sci に3報（63(1)1-23, 2017; 62(6)568-572, 2016; 61(5)537-540, 2015）、Int J Environ Res Public Health に2報（14(7)801, 2017; 14(7)773, 2017）、J Physiol Anthropol に1報（33(44), 2015）公表されていることを確認した。



|          |                                   |       |         |
|----------|-----------------------------------|-------|---------|
| 氏名       | 岡崎 聡                              |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(学術)                            |       |         |
| 学位記番号    | 千大院工博甲第学15号                       |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 2純音の知覚的同時性の範囲が従う法則の記述および聴覚基礎過程の解明 |       |         |
| 論文審査委員   | (主査)教授                            | 木村 英司 |         |
|          | (副主査)教授                           | 若林 明雄 | 教授 一川 誠 |
|          | 教授                                | 黒岩 眞吾 |         |

## 論文内容の要旨

2音の同時性知覚は聴覚の基本的特性に関する心理学的な基礎研究において重要な研究主題である。本研究は、2音の同時性知覚の基本的特性を理解するために、2純音の知覚的同時性の振る舞いを心理物理学的に検討し、その基礎にある聴覚的情報処理過程について解明することを目的とした。論文前半では、2純音の知覚的同時性の範囲が周波数距離および基本周波数の関数として、現象学的にどのような法則や関係性に従っているのかを心理物理学的実験により検討した。2純音の周波数距離や基本周波数を系統的に変化させて同時性の範囲を測定し、同時性の範囲が周波数距離に対してV字型関数に回帰すること、同時性の範囲は特別な周波数距離に存在する調性的協和、音楽的協和、調波関係の影響を受けないこと、V字の左側の傾きは折点位置の移動に対応して深くなるがV字の右側の傾きはF1周波数の上昇によって緩やかになることが明らかとなった。論文後半では、前半で見出した現象の基礎に関して、蝸牛基底膜における振動干渉が周波数距離が小さい場合の同時性の範囲の上昇を引き起こしているとの仮説を立てた。両耳に分離して2純音を提示する心理物理学的実験と、蝸牛の振動をシミュレートした実験を行い、この仮説を検証した。本研究は、2純音の同時性知覚の基礎過程を理解する上で重要な知見を提供していると評価できる。11月17日に剽窃チェックを行い、問題のないことを確認した。

## 論文審査の結果の要旨

2音の同時性知覚は聴覚の基本的特性に関する心理学的な基礎研究において重要な研究主題である。本研究は、2音の同時性知覚の基本的特性を理解するために、2純音の知覚的同時性の振る舞いを心理物理学的に検討し、その基礎にある聴覚的情報処理過程について解明することを目的とした。論文前半では、2純音の知覚的同時性の範囲が周波数距離および基本周波数の関数として、現象学的にどのような法則や関係性に従っているのかを心理物理学的実験により検討した。2純音の周波数距離や基本周波数を系統的に変化させて同時性の範囲を測定し、同時性の範囲が周波数距離に対してV字型関数に回帰すること、同時性の範囲は特別な周波数距離に存在する調性的協和、音楽的協和、調波関係の影響を受けないこと、V字の左側の傾きは折点位置の移動に対応して深くなるがV字の右側の傾きはF1周波数の上昇によって緩やかになることが明らかとなった。論文後半では、前半で見出した現象の基礎に関して、蝸牛基底膜における振動干渉が周波数距離が小さい場合の同時性の範囲の上昇を引き起こしているとの仮説を立てた。両耳に分離して2純音を提示する心理物理学的実験と、蝸牛の振動をシミュレートした実験を行い、この仮説を検証した。本研究は、2純音の同時性知覚の基礎過程を理解する上で重要な知見を提供していると評価できる。2017年11月21日に予備審査を実施した。また、2017年11月17日、2018年1月24日に剽窃チェックを行い、問題のないことを確認した。2018年1月25日に博士学位論文審査会を実施した。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | 小川 幸大   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (理 学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院融博甲第学31号   |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 放射線によって生じるヒドロキシルラジカルの定量測定と分子レベル生成ジオメトリーの評価  |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授 松浦 彰<br>(副主査) 教 授 児玉 浩明 客員教授 松本 謙一郎<br>(審査協力者) 教 授 平山 亮一 (放射線医学総合研究所 主任研究員) |

## 論 文 内 容 の 要 旨

放射線によって水中で引き起こされるヒドロキシルラジカル生成は局在しており、mmol/L レベルの比較的粗な生成と mol/L レベルの極めて密な生成の2つの異なる密度の生成があることが、先行研究から予想されている。本研究は、この「極めて密なヒドロキシルラジカル生成」について、その存在の証明を行うものである。放射線による水の電離が離散的にスパーク (イオンや活性種が局所的に生じ形成されるほぼ球形の領域) を形成することを前提として、スパーク同士の重なりにより「極めて密なヒドロキシルラジカル生成」のメカニズムを説明しようと試みた。線量、線質および線量率を変えることによる検証、mM レベルのヒドロキシルラジカル生成をキャンセルすることによる検証、さらに異なる種類の検出試薬および検出装置を用いる検証などを計画的に行いながら進めた結果、「極めて密なヒドロキシルラジカル生成」が実験的に証明された。また、ビーム種の違いによってスパーク内の電離密度は変化しないものの、LETによって疎な生成と密な生成の割合が変わることが確認された。

## 論文審査の結果の要旨

予備審査委員の3名に外部審査委員として放医研の平山亮一主任研究員を加えた4名の審査委員により、小川幸大君の博士学位論文本審査を平成30年2月1日に実施した。小川幸大君の研究は、放射線により水中に2種の密度で局在して生じるヒドロキシルラジカルの、「mol/L レベルの極めて密なヒドロキシルラジカル生成」について、その存在の証明を行うものである。ヒドロキシルラジカルの検出試薬の密度に対して検出したヒドロキシルラジカルの濃度をプロットして得られる曲線の3相を示す形状が、線量、線質および線量率を変えても変化しないこと、またガンマ線の場合に photon 一つ辺り 180 分子のヒドロキシルラジカルが生じていることを明らかにし、ヒドロキシルラジカルの生成密度が試料を通過する photon の数とは無関係に一定であることを確かめた。さらに mmol/L レベルの抗酸化薬剤を用いて mmol/L レベルのヒドロキシルラジカル生成のみがキャンセルされるが mol/L レベルのヒドロキシルラジカル生成を示す直線部が残ることから、mol/L レベルの極めて密なヒドロキシルラジカル生成を確かめた。加えて、異なる種類の検出試薬および検出装置を用いる検証によっても、重粒子線で生じる mol/L レベルの極めて密なヒドロキシルラジカル生成が観察できることにより、測定原理が正しいことを確認した。研究は計画的に進められており、放射線照射装置のマシントイムによる時間的制限がある中でまとまった成果が得られている。得られた一連の実験データは、「極めて密なヒドロキシルラジカル生成」を証明するに足りるもので、現状における十分な考察がなされていると言える。予備審査での指摘があった導入部もわかりやすく改善されており、また外部審査委員からの専門的な質疑にも的確に返答することが出来ていた。

30年2月13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。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 武田 英吾   |
| 学位(専攻分野) | 博士(理学)  |
| 学位記番号    | 千大院融博甲第学32号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 on vacuole-mediated regulation of TORC1-Sch9 signaling in <i>Saccharomyces cerevisiae</i><br>(出芽酵母の TORC1 情報伝達における液胞を介した制御機構に関する研究) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 伊藤 光二<br>(副主査) 准教授 阿部 洋志 教授 松浦 彰  |

## 論文内容の要旨

TORC1(target of rapamycin complex 1)は真核生物が環境変化に適応するための主要な情報伝達制御因子の1つである。出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)において、TORC1は窒素源の有無や様々なストレス因子を感知して、タンパク質合成や窒素源の取り込みや代謝、ストレス応答、オートファジーを制御していることが知られている。一方で、TORC1はこれらの下流を別々に制御していることを示唆する報告があるが、これらの制御の基盤となるメカニズムは不明である。本研究ではTORC1情報伝達におけるセリン/スレオニンキナーゼであるSch9経路へのシグナルの有無は、液胞膜の状態に依存すること、及びその依存性は液胞膜上のPI(3,5)P2の影響を受けたSch9の局在変化に起因していることを見出した。さらに、酸化ストレスはSch9の液胞膜からの脱局在を誘導することにより、Sch9経路へのシグナルを持続的に遮断した。つまりこのSch9の局在変化は、TORC1情報伝達におけるSch9経路へのシグナル選択的なスイッチとして働くということを意味している。このようにSch9経路へのシグナルはTORC1そのもののキナーゼ活性と液胞の状態の両方を統合しており、Sch9経路はそれらの情報を加味した高分子合成やストレス応答の制御を行っていると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

TORC1(target of rapamycin complex 1)は真核生物が環境変化に適応するための主要な情報伝達制御因子の1つである。出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)において、TORC1は窒素源の有無や様々なストレス因子を感知して、タンパク質合成や窒素源の取り込みや代謝、ストレス応答、オートファジーを制御していることが知られている。一方で、TORC1はこれらの下流を別々に制御していることを示唆する報告があるが、これらの制御の基盤となるメカニズムは不明である。本研究ではTORC1情報伝達におけるセリン/スレオニンキナーゼであるSch9経路へのシグナルの有無は、液胞膜の状態に依存すること、及びその依存性は液胞膜上のPI(3,5)P2の影響を受けたSch9の局在変化に起因していることを見出した。さらに、酸化ストレスはSch9の液胞膜からの脱局在を誘導することにより、Sch9経路へのシグナルを持続的に遮断した。つまりこのSch9の局在変化は、TORC1情報伝達におけるSch9経路へのシグナル選択的なスイッチとして働くということを意味している。本研究により、Sch9経路へのシグナルはTORC1そのもののキナーゼ活性と液胞の状態の両方を統合しており、Sch9経路はそれらの情報を加味して高分子合成やストレス応答の制御を行っていることが示された。本論文の公開発表会および審査委員会は平成30年2月1日に開催され、この研究成果は、環境に応じた細胞増殖の制御機構に関して新たな知見を与え、今後の細胞周期研究に貢献するものであると評価された。

なお、平成30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。

|             |   |       |           |
|-------------|---|-------|-----------|
| 氏 名         | 山岸 由佳   |       |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (理 学)   |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院融博甲第学33号   |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 on function of actin filaments during maturation of <i>Xenopus laevis</i> oocytes.<br>(アフリカツメガエル卵成熟過程におけるアクチン細胞骨格の機能に関する研究) |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授   | 松浦 彰  |           |
|             | (副主査) 准教授   | 佐藤 成樹 | 准教授 阿部 洋志 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

アフリカツメガエルの卵母細胞は、卵核胞と呼ばれる巨大な核を持つ。この核構造の維持には、核内アクチン繊維のメッシュワークが必要であることが示されていたが、卵成熟過程におけるその動態及び機能については未解明であった。本研究では、卵成熟過程における核膜の崩壊に伴い、核内アクチン繊維は植物極側より脱集合すること、細胞質アクチン繊維は紡錘体の前駆体である MTOC-TMA (microtubule organizing center and transient microtubule array) の基部に局在することを見出した。またこの時、ADF/cofilin 依存のアクチンターンオーバーを抑制すると、MTOC-TMA の形成が抑制され、逆に恒常活性型 ADF/cofilin を注入した場合、形成後の MTOC 構造が乱された。以上のことより、MTOC-TMA の形成及び構造維持には ADF/cofilin を介したアクチンダイナミクスが重要な役割を担うと考えられる。

次に、本研究では Arp2/3 complex の制御因子の一つである WASH について解析を行った。WASH のノックダウンは MTOC-TMA 基部における微小管及びアクチン繊維の整列を乱した。また、WASH の VCA ドメインは *in vitro* においてアクチン繊維だけでなく微小管と直接相互作用することを見出した。以上のことから、WASH は卵成熟過程におけるアクチン繊維との相互作用を介した微小管の制御機構に関わっている可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

2018年2月1日に公開論文発表会を行った。アフリカツメガエルの卵母細胞は、卵核胞と呼ばれる巨大な核を持つ。この核構造の維持には、核内アクチン繊維のメッシュワークが必要であることが示されていたが、卵成熟過程におけるその動態及び機能については未解明であった。本研究では、卵成熟過程における核膜の崩壊に伴い、核内アクチン繊維は植物極側より脱集合すること、細胞質アクチン繊維は紡錘体の前駆体である MTOC-TMA (microtubule organizing center and transient microtubule array) の基部に局在することを見出した。またこの時、ADF/cofilin 依存のアクチンターナーオーバーを抑制すると、MTOC-TMA の形成が抑制され、逆に恒常活性型 ADF/cofilin を注入した場合、形成後の MTOC 構造が乱された。以上のことより、MTOC-TMA の形成及び構造維持には ADF/cofilin を介したアクチンダイナミクスが重要な役割を担うと考えられる。

次に、本研究では Arp2/3 complex の制御因子の一つである WASH について解析を行った。WASH のノックダウンは MTOC-TMA 基部における微小管及びアクチン繊維の整列を乱した。また、WASH の VCA ドメインは *in vitro* においてアクチン繊維だけでなく微小管と直接相互作用することを見出した。以上のことから、WASH は卵成熟過程におけるアクチン繊維との相互作用を介した微小管の制御機構に関わっている可能性があることを示した。これらの結果は、卵成熟過程という次世代を生み出すために必須な生命現象の分子機構の理解に大きく貢献するものであり、学術的に重要な成果である。

2017年 12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。



|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 大石 真樹  |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)   |
| 学位記番号    | 千大院融博甲第工69号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | InPにおける2光子吸収係数とその偏光および波長依存性に関する研究  |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 石井 久夫<br>(副主査) 教授 山本 和貫 准教授 小西 健久<br>(外部審査委員) 教授 中山 隆史 (千葉大学大学院理学研究院)<br>(審査協力者) 講師 松末 俊夫 助教 坂東 弘之 |

## 論文内容の要旨

近年の情報社会の発展に伴い、情報通信の大容量化・高速化を進める高性能デバイスが要望されている。そこでそれに対応するデバイスとして、通信波長帯に整合した In 系化合物半導体における、2光子吸収現象による3次の非線形光学効果を利用すれば、超高速応答性・広波長域性を同時に有し、偏光依存性の小さい全光スイッチの実現が期待できる。その実現性やデバイス設計、動作特性を検討するためには、材料の2光子吸収係数  $\beta$  の正確な値と、その偏光・波長依存性が重要であるが、十分にわかっていないことが問題となっている。本研究では、任意の偏光配置での  $\beta$  を記述できる3次非線形感受率テンソルの虚部  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  に着目し、InPにおけるその値と波長依存性を精度よく測定し、2光子吸収特性を系統的に理解することを目的とした。

まず、 $\beta$  の値を精度よく測定するために、厚膜における Z-scan 法を新たに提案した。試料内での時・空間的な光強度分布を考慮することで、2光束測定や薄膜における不確定性の影響を受けずに、 $\beta$  を精度よく評価できることを、理論的および実験的に示した。次に  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  を精度よく求める方法を検討した。 $\beta$  の楕円偏光依存性を測定することにより、1光束測定系で  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  を独立に求められることを明らかにした。その結果、本研究による測定方法を用いて、InP の  $\beta$  及び  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  を従来よりも精度の高い3桁程度の精度で求められた。本研究により明らかにされた  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  の測定手法およびその値は、3次非線形効果を用いた新たな高性能光デバイスの実現に極めて有用であり、情報社会の発展に寄与すると期待される。

## 論文審査の結果の要旨

近年の情報社会の発展に伴い、情報通信の大容量化・高速化を進める高性能デバイスが切望されている。それに対応するデバイスとして、通信波長帯に整合した In 系化合物半導体における 2 光子吸収現象による 3 次の非線形光学効果を利用した全光スイッチの実現が期待されている。そのデバイス設計、動作特性を検討するためには、材料の 2 光子吸収係数  $\beta$  の正確な値と、その偏光・波長依存性が重要であるが、未だ十分にわかっていない点が多い。本研究では、任意の偏光配置での  $\beta$  を記述できる 3 次非線形感受率テンソルの虚部  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  に着目し、InP におけるその値と波長依存性を精度よく測定し、2 光子吸収特性を系統的に理解することを目的とした。まず、 $\beta$  の値を精度よく測定するために、厚膜における Z-scan 法を新たに提案した。試料内での時・空間的な光強度分布を考慮することで、2 光束測定や薄膜における不確定性の影響を受けずに、 $\beta$  を精度よく評価できることを、理論的および実験的に示した。次に  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  を精度よく求める方法を検討した。 $\beta$  の楕円偏光依存性を測定することにより、1 光束測定系で  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  を独立に求められることを明らかにした。その結果、InP の  $\beta$  及び  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  を従来よりも精度の高い 3 桁程度の精度で求めることに成功した。本研究により明らかにされた  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  の測定手法およびその値は、3 次非線形効果を用いた新たな高性能光デバイスの実現に極めて有用であり、情報社会の発展に寄与すると期待される。

本論文の審査に関して、平成 30 年 2 月 5 日に公開論文発表会並びに審査委員会を開催した。また、同日、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。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 佐々木 佑太   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (工 学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院融博甲第工70号  |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | Second harmonic generation of optical vortices<br>(光渦の第二高調波発生に関する研究) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授 久世 宏明<br>(副主査) 教 授 尾松 孝茂 教 授 星野 勝義<br>准教授 宮本 克彦            |

## 論 文 内 容 の 要 旨

光渦とは位相特異点に由来する螺旋型の波面を有する光波の総称である。光渦の伝搬方向とエネルギーの流れであるポインティングベクトルの向きが異なることからその射影成分として軌道角運動量が生じる。近年、光渦は超高解像度顕微鏡、光マニピュレーション、レーザーアブレーションなど様々な分野で応用が考えられている。これらの応用では物質の吸収波長に光渦の波長を同調させることが極めて重要である。

本論文では、二次の非線形光学効果に着目し、光渦の第二高調波発生換における軌道角運動量の保存、変換効率の飽和、ウォークオフ効果による位相特異点の空間分離などを統一的に扱える理論をラゲールガウスモード展開によって構築するとともに実験との整合性を検証した。

## 論文審査の結果の要旨

光渦とは位相特異点に由来する螺旋型の波面を有する光波の総称である。光渦の伝搬方向とエネルギーの流れであるポインティングベクトルの向きが異なることからその射影成分として軌道角運動量が生じる。近年、光渦は超高解像度顕微鏡、光マニピュレーション、レーザーアブレーションなど様々な分野で応用が考えられている。これらの応用では物質の吸収波長に光渦の波長を同調させることが極めて重要である。

本論文では、二次の非線形光学効果に着目し、光渦の第二高調波発生換における軌道角運動量の保存、変換効率の飽和、ウォークオフ効果による位相特異点の空間分離などを統一的に扱える理論をラゲールガウスモード展開によって構築するとともに実験との整合性を検証した。これらの結果は空間変調器などの波面変調素子がない紫外域光渦の発生に特に有用である。

すでに筆頭著者で学術論文2編、国際会議2件を発表している。  
また、2018年2月6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。



## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、交流駆動型電気化学発光(ECL)における発光特性の向上と高速駆動の実現ならびに、その新規ディスプレイ展開をまとめたものである。ECL 材料である  $\text{Ru}^{2+}$  錯体は、酸化種と還元種の安定性の違いから、酸化還元種を繰り返し生成させるとより安定な酸化種が過剰な状態となり、ECL 強度や素子寿命の低下を招いていた。本論文では、 $\text{Ru}^{2+}$  錯体と電子移動反応を起こしやすい  $\text{TiO}_2$  微粒子を素子中に添加することで、ECL 強度や素子寿命が大きく向上することを見出した。詳細な電気化学的解析から、 $\text{Ru}^{2+}$  錯体と  $\text{TiO}_2$  微粒子間の電子移動反応により過剰な酸化種の生成が抑制されていることを明らかとした。一方で、金属錯体など発光材料の特性向上が期待できる DNA に  $\text{Ru}^{2+}$  錯体を複合した系の ECL 特性についても検討し、サブミリ秒以下という従来系では達成できなかった ECL の超高速駆動に成功した。DNA 膜中への  $\text{Ru}^{2+}$  錯体の導入法を検討することで、電気化学応答を有するマイクロメートルサイズの凝集体を形成できる。これが微小電極として働き、高速駆動の実現が可能となった。これらの安定性に関する知見を踏まえ、青色 ECL における電解液組成についても検討し、その ECL 強度や素子寿命が大きく向上することを実証した。さらに、反射型表示を ECL と素子内で融合することで、単一素子内にて発光・反射両光学特性を可逆に制御できる新規なディスプレイも提案した。

以上をまとめ、ECL における発光増強および高速駆動を実現するための方法論を確立し、ECL デバイスが次世代のディスプレイの候補になり得ることを明らかとした。

公開論文発表会は平成 30 年 2 月 6 日に行い、その後本審査委員会にて内容の評価を行った。また、本論文に関して平成 30 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。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 彭 梓齊   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (工 学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院融博甲第工72号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 study of propagation property of annular beam in random media -<br>Generation and control of center interference beam -<br>(ランダム媒質中における環状光の伝搬特性に関する研究 -中心干渉<br>光の生成と制御-) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 久世 宏明 |          |
|          | (副主査) 教授   | 尾松 孝茂 | 教授 久下 謙一 |
|          | 准教授  | 椎名 達雄 |          |

## 論 文 内 容 の 要 旨

光計測は医療や産業分野で広く使われている。一方、生体のような高散乱媒質（ランダム媒質）中では、光は散乱のために長距離伝搬できない。光計測において高散乱媒質中を長距離伝搬させる技術は様々な分野での応用が期待される。本研究では環状光が自己収束する非回折効果に着目し、高散乱媒質中での伝搬特性を実験及び理論により調べた。実験では加工牛乳希釈液中にパルスレーザー光を環状にして伝搬させた。媒質長と濃度を変化させ、かつ受光視野を 5.5mrad と狭くすることで、中心にピークをもつ光強度を観測することができ、この中心光強度は前方散乱光と多重散乱による等方散乱光によって構成されること、ならびに偏光成分の測定からその成因が干渉現象であることを見出した。伝搬距離を短くし高濃度にすることで、より高い中心ピーク光が生じること、また、媒質長を変化させた場合でも、中心ピーク光が最大値を取る際には消散係数が同じになることが明らかになった。前方散乱に基づく理論解析ならびに数値解析を行い、実験の結果を考察した。本研究の成果は、ランダム媒質中の光計測に向け、新しい知見を提供するものとして価値がある。

## 論文審査の結果の要旨

光計測は医療や産業分野で広く使われている。一方、生体のような高散乱媒質（ランダム媒質）中では、光は散乱のために長距離伝搬できない。光計測において高散乱媒質中を長距離伝搬させる技術は様々な分野での応用が期待される。本研究では環状光の自己収束効果に着目し、高散乱媒質中での伝搬特性を実験及び理論により調べた。実験では加工牛乳希釈液中にパルスレーザー光を環状にして伝搬させた。媒質長と濃度を変化させ、かつ受光視野を  $5.5\text{mrad}$  と狭くすることで、中心にピークをもつ光強度を観測することができ、この中心光強度は前方散乱光と多重散乱による等方散乱光によって構成されること、ならびに偏光成分の測定からその成因が干渉現象であることを見出した。伝搬距離を短くし高濃度にするすることで、より高い中心ピーク光が生じること、また、媒質長を変化させた場合でも、中心ピーク光が最大値を取る際には消散係数が同じになることが明らかになった。前方散乱に基づく理論解析ならびに数値解析を行い、実験の結果を考察した。本研究の成果は、ランダム媒質中の光計測に向け、新しい知見を提供するものとして価値がある。平成 30 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。公開論文発表会及び本審査委員会は平成 30 年 2 月 5 日に実施した。



|          |  |           |          |
|----------|--|-----------|----------|
| 氏名       | 荒木 隼悟  |           |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)   |           |          |
| 学位記番号    | 千大院融博甲第工73号  |           |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Ultra-broadband tunable optical vortex sources<br>(超広帯域波長可変光渦レーザー光源) |           |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 久世 宏明     |          |
|          | (副主査) 教授   | 尾松 孝茂     | 教授 星野 勝義 |
|          |  | 准教授 宮本 克彦 |          |

## 論文内容の要旨

位相特異点に由来するドーナツ型の空間強度分布と軌道角運動量を有する光波を総称して光渦と呼ぶ。近年、超解像顕微鏡やレーザー加工などの様々な光渦の応用研究が活発に行われている。これらの応用研究では、ターゲット物質固有の吸収帯域に光渦の波長を同調させることが極めて重要な課題である。本研究では、光渦励振光パラメトリック発振器を用いた超広帯域波長可変光渦レーザー光源を開発した。

具体的には、1 $\mu$ m 帯パルスレーザーを光渦に変換するとともに励起光源に用いた。また、非臨界位相整合が可能な非線形結晶である LiB3O5(LBO)結晶からなる光パラメトリック発振器を設計した。光渦の波長可変範囲は LBO 結晶の非臨界位相整合が許容される全波長域に相当する 0.67~2.57  $\mu$ m に達した。この波長可変域は、共振器単体の光渦レーザーにおける波長可変域としては最も広帯域である。

さらに、非線形光学結晶 AgGaSe2 結晶を用いて光パラメトリック発振器から発生したシグナル光とアイドラー光の差周波発生を行い、6-18  $\mu$ m (ほぼ中赤外全域) 帯域で中赤外光渦を発生させた。この波長域には様々な分子の伸縮振動や偏角振動の共鳴周波数が存在するため、開発した光渦光源は超解像分子分光や有機材料のレーザー加工を可能にする。

## 論文審査の結果の要旨

位相特異点に由来するドーナツ型の空間強度分布と軌道角運動量を有する光波を総称して光渦と呼ぶ。近年、超解像顕微鏡やレーザー加工などの様々な光渦の応用研究が活発に行われている。これらの応用研究では、ターゲット物質固有の吸収帯域に光渦の波長を同調させることが極めて重要な課題である。本研究では、光渦励振光パラメトリック発振器を用いた超広帯域波長可変光渦レーザー光源を開発した。

具体的には、1 $\mu$ m 帯パルスレーザーを光渦に変換するとともに励起光源に用いた。また、非臨界位相整合が可能な非線形結晶である LiB<sub>3</sub>O<sub>5</sub>(LBO) 結晶からなる光パラメトリック発振器を設計した。光渦の波長可変範囲は LBO 結晶の非臨界位相整合が許容される全波長域に相当する 0.67~2.57  $\mu$ m に達した。この波長可変域は、共振器単体の光渦レーザーにおける波長可変域としては最も広帯域である。

さらに、非線形光学結晶 AgGaSe<sub>2</sub> 結晶を用いて光パラメトリック発振器から発生したシグナル光とアイドラー光の差周波発生を行い、6-18  $\mu$ m (ほぼ中赤外全域) 帯域で中赤外光渦を発生させた。この波長域には様々な分子の伸縮振動や偏角振動の共鳴周波数が存在するため、開発した光渦光源は超解像分子分光や有機材料のレーザー加工を可能にする。

筆頭著者として学術論文 3 編、国際発表 3 件を発表している。

また、2018 年 2 月 6 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。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 万 夏子   |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)                                       |
| 学位記番号    | 千大院融博甲第工74号                                  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | ノイズの付加による画像の鮮鋭性向上に対する記憶質感の役割および画像の印象評価に関する研究 |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 堀内 隆彦<br>(副主査) 教授 一川 誠 教授 久下 謙一      |

## 論文内容の要旨

本研究では、画像に粒状ノイズ付加することによる画像の見かけの鮮鋭性および印象を向上させる効果を検証し、その基礎にある要因について検討した。先行研究では、単一の正弦波や矩形波の白黒画像に粒状ノイズを付加し、見かけの鮮鋭性の変化を調べたものはあったが、具体的な対象の画像を用いた研究はなかった。本研究では、正規化順位法を用いた実験において具体的なオブジェクトのカラー画像を用い、粒状ノイズ付加によって見かけの鮮鋭性が向上することを確認した。さらに、記憶質感が画像の鮮鋭性の向上に影響するという仮説の検証のために、正規化順位法を用いた実験の結果についての分析を行い、具体的なオブジェクトの記憶質感が見かけの鮮鋭性に影響することを確認した。加えて、粒状ノイズの付加が画像の観察において得られるさまざまな次元の印象にどのような影響を及ぼすかをSD法を用いた実験において検討した。実験で得られた印象評定データに対する因子分析の結果、立体感、緊張感、粒状感、鮮鋭性が同じ因子次元に関連することが示された。また、粒状ノイズの付加によって活動性と評価性の印象が変動することが認められた。本研究は、粒状ノイズの付加が鮮鋭性を含めた画像の印象改善に及ぼす影響を理解する上で重要な知見を提供していると評価できる。11月22日に予備審査を実施した。また、11月17日に剽窃チェックを行い、問題のないことを確認した。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、画像に粒状ノイズ付加することによる画像の見かけの鮮鋭性および印象を向上させる効果を検証し、その基礎にある要因について検討した。先行研究では、単一の正弦波や矩形波の白黒画像に粒状ノイズを付加し、見かけの鮮鋭性の変化を調べたものはあったが、具体的な対象の画像を用いた研究はなかった。本研究では、正規化順位法を用いた実験において具体的なオブジェクトのカラー画像を用い、粒状ノイズ付加によって見かけの鮮鋭性が向上することを確認した。さらに、記憶質感が画像の鮮鋭性の向上に影響するという仮説の検証のために、正規化順位法を用いた実験の結果において分析し、具体的オブジェクトの記憶質感が見かけの鮮鋭性に影響することを確認した。加えて、粒状ノイズの負荷が画像の観察において得られるさまざまな次元の印象にどのような影響を及ぼすかを SD 法を用いた実験において検討した。実験で得られた印象評定データに対する因子分析の結果、立体感、緊張感、粒状感、鮮鋭性が同じ因子次元に関連することが示された。また、粒状ノイズの付加によって活動性と評価性の印象が変動することが認められた。本研究は、粒状ノイズの付加が鮮鋭性を含めた画像の印象改善に及ぼす影響を理解する上で重要な知見を提供していると評価できる。2017年11月22日に予備審査を実施した。また、2017年11月17日、および2018年1月25日に剽窃チェックを行い、問題のないことを確認した。2018年1月25日に博士學位論文審査会を実施した。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | アウルディン アシフ  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (千大院融博甲第工 7 5 号)  |
| 学 位 記 番 号   | 平成 3 0 年 3 月 3 1 日  |
| 学位記授与の日付    | 学位規則第 4 条第 1 項該当  |
| 学位記授与の要件    | Development of Wideband Circularly Polarized Antennas for Remote Sensing Microsatellite   |
| 学 位 論 文 題 目 | (超小型リモートセンシング衛星用広帯域円偏波アンテナの開発)  |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授 久 世 宏 明<br>(副主査) 教 授 黒 岩 眞 吾 教 授 Josaphat Tetuko Sri Sumantyo<br>(外部審査委員) 教 授 市 井 和 仁 (環境リモートセンシング研究センター)<br>(外部審査委員) 准教授 齊 藤 一 幸 (フロンティア医工学センター) |

## 論 文 内 容 の 要 旨

千葉大学では、全球測位衛星システム掩蔽 (GNSS - RO) 搭載の超小型衛星 GAIA-I を開発している。このミッションの目的は、中性大気中の温度、圧力、屈折率、水蒸気の垂直プロファイル、電離層の電子密度を全球範囲で観測することである。本研究では GAIA-I の GNSS - RO 観測及び通信システム用の広帯域円偏波 (CP) を生成する正三角形リングスロット (ETRS) アンテナの性能向上のため、2 つの新規手法を提案した。第一は、正三角形スロット (ETS) アンテナの CP 帯域幅を広帯域化するために、スリット、またはリングスロットアンテナによる CP アンテナを提案したことである。アンテナの測定結果は 52% の CP 帯域幅を示し、シミュレーション結果と一致した。一方、GNSS - RO 用のアンテナのバンド幅は 41.6% を得た。また、このアンテナに円錐反射器を取り付けると、最大利得 11.9dBic に性能改善ができた。第二は、2 つの対角線スロットの挿入によって ETS アンテナの CP 帯域幅の改善ができたことである。ここで、直線偏波 (LP) のアンテナの 2 つのスロットコーナーと、接地された摂動パッチの導入によって円偏波アンテナの特性改良をした。さらに、2 つの対角ラインスロットをアンテナの左右に配置して特性改善をした。この二本の対角線スロットで 37% の帯域幅を取得して、ETRS アンテナの 3dB 軸比帯域幅 (ARBW) の改善を示した。また、放射パターンの測定結果は双方向放射で、その 3dB ARBW 内で良好な CP 性能を有した。本研究において GNSS - RO と通信システム用の広帯域 CP を確立した点は、今後の電離層観測用の小型衛星開発において極めて大きな意義をもつ。本研究においてはこれまでに、原著論文 2 編、国際学会論文 1 編を発表し、予備審査は 2017 年 11 月 17 日に実施し、また、剽窃チェックは 11 月 22 日に行って問題のないことを確認した。

## 論文審査の結果の要旨

千葉大学では、全球測位衛星システム掩蔽 (GNSS - RO) 搭載の超小型衛星 GAIA-I を開発している。このミッションの目的は、中性大気中の温度、圧力、屈折率、水蒸気の垂直プロファイル、電離層の電子密度を全球範囲で観測することである。本研究では GAIA-I の GNSS - RO 観測及び通信システム用の広帯域円偏波 (CP) を生成する正三角形リングスロット (ETRS) アンテナの性能向上のため、2 つの新規手法を提案した。第一は、正三角形スロット (ETS) アンテナの CP 帯域幅を広帯域化するために、スリット、またはリングスロットアンテナによる CP アンテナを提案したことである。アンテナの測定結果は 52% の CP 帯域幅を示し、シミュレーション結果と一致した。一方、GNSS - RO 用のアンテナのバンド幅は 41.6% を得た。また、このアンテナに円錐反射器を取り付けると、最大利得 11.9dBic に性能改善ができた。第二は、2 つの対角線スロットの挿入によって ETS アンテナの CP 帯域幅の改善ができたことである。ここで、直線偏波 (LP) のアンテナの 2 つのスロットコーナーと、接地された摂動パッチの導入によって円偏波アンテナの特性改良をした。さらに、2 つの対角ラインスロットをアンテナの左右に配置して特性改善をした。この二本の対角線スロットで 37% の帯域幅を取得して、ETRS アンテナの 3dB 軸比帯域幅 (ARBW) の改善を示した。また、放射パターンの測定結果は双方向放射で、その 3dB ARBW 内で良好な CP 性能を有した。本研究において GNSS - RO と通信システム用の広帯域 CP を確立した点は、今後の電離層観測用の小型衛星開発において極めて大きな意義をもつ。本研究においてはこれまでに、原著論文 2 編、国際学会論文 1 編を発表し、予備審査は 2017 年 11 月 17 日に実施し、本審査は 2018 年 1 月 31 日に実施した。2018 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。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 福西 宗憲  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (工 学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院融博甲第工76号  |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | Non-contact Video Based Estimation of Pulse Signal from Extracted Hemoglobin Information   |
| 論 文 審 査 委 員 | (ヘモグロビン情報に基づく非接触心拍計測技術に関する研究)<br>(主 査) 教 授 眞鍋 佳嗣<br>(副主査) 准教授 津村 徳道 教 授 堀内 隆彦<br>(外部審査委員) 教 授 羽石 秀昭 (フロンティア医工学センター)<br>(審査協力者) 助 教 中野 和也 (グローバルプロミネント研究基幹特任) |

## 論 文 内 容 の 要 旨

モバイルデバイスや関連技術の発展に伴って、非接触生体計測技術の研究が活性化している。特に、非接触での心拍計測技術は、ヘルスケア・医療診断・情動解析など、様々な応用が期待できる。

本研究では、カメラ撮影画像から生体光学モデルを用いてヘモグロビン成分を推定する生体色素成分分析技術を応用した、非接触での心拍・心拍変動の計測技術を提案する。心電図での心拍計測結果と提案手法の心拍計測結果を比較する評価実験を行い、提案法は非接触式の競合技術に比べて、より正確に心拍ならびに心拍変動を計測できることを確認した。

さらに、本研究では、前記の色素成分分離による非接触心拍計測技術について、医用応用の可能性として、①非接触式の血圧測定と、②血管分布可視化への適用可能性を示した。血圧は脈波伝播速度と反比例の関係があることが知られている。そこで、提案手法を用いて脈波伝播速度を計測し、接触式測定器で計測した血圧との相関を評価し、相関係数として-0.5792 から-0.7801 を示した。これは、従来の接触式の脈波伝播速度計測と血圧との相関係数を調査した先行研究とほぼ同程度の相関係数であり、非接触式でも正確に脈波伝播速度を計測できることを示した。また、ヘモグロビン成分の変動を強調した動画強調手法や、ヘモグロビン成分の変動を可視化することで、血管分布を可視化できる可能性があることを示した。本技術は、内視鏡手術などへの応用が期待できる。

## 論文審査の結果の要旨

モバイルデバイスや関連技術の発展に伴って、非接触生体計測技術の研究が活性化している。特に、非接触での心拍計測技術は、ヘルスケア・医療診断・情動解析など、様々な応用が期待できる。本研究では、カメラ撮影画像から生体光学モデルを用いてヘモグロビン成分を推定する生体色素成分分析技術を応用した、非接触での心拍・心拍変動の計測技術を提案している。心電図での心拍計測結果と提案手法の心拍計測結果を比較する評価実験を行い、提案法は非接触式の競合技術に比べて、より正確に心拍ならびに心拍変動を計測できることを確認している。さらに、本研究では、前記の色素成分分離による非接触心拍計測技術について、医用応用の可能性として、①非接触式の血圧測定と、②血管分布可視化への適用可能性を示している。血圧は脈波伝播速度と反比例の関係があることが知られている。そこで、提案手法を用いて脈波伝播速度を計測し、接触式測定器で計測した血圧との相関を評価し、相関係数として $-0.5792$  から  $-0.7801$  を示している。これは、従来の接触式の脈波伝播速度計測と血圧との相関係数を調査した先行研究とほぼ同程度の相関係数であり、非接触式でも正確に脈波伝播速度を計測できることを示している。また、ヘモグロビン成分の変動を強調した動画強調手法や、ヘモグロビン成分の変動を可視化することで、血管分布を可視化できる可能性があることを示している。本技術は、内視鏡手術などへの応用が期待できる。上記の研究は、英文学術論文4報、フルペーパー査読付き国際会議2件等が発表・採択されており、専攻の基準を十分に満たしている。また、2018年1月15日に行った公聴会において、博士論文、発表、質疑応答に関して、審査を行い、十分であることを確認した。主査が2018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。



|          |  |       |         |
|----------|--|-------|---------|
| 氏名       | 村松 隆宏  |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1444号   |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Elderly patients are one of the high-risk groups of recurarization due to insufficient dose of sugammadex<br>(不十分量の筋弛緩拮抗薬による再クラーレ化は高齢者で起こりやすい) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 安西 尚彦 |         |
|          | (副査) 教授  | 樋坂 章博 | 教授 桑原 聡 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

ロクロニウムによる筋弛緩状態へのスガマデクスによる筋弛緩拮抗は、高齢者で遅延することが報告されている。ロクロニウムでの深い筋弛緩状態の全身麻酔下患者 (n=40) に対する少量スガマデクス投与では、高齢者群 (70 歳以上、n=20) は非高齢者群 (20-59 歳、n=20) よりも筋弛緩回復が遅延し、再クラーレ化の頻度が高いという仮説を検証した。

### 【方法】

加速度式筋弛緩モニターを用いて、ロクロニウム投与 (0.6mg/kg) 後の train-of-four (TOF) 比自然回復速度と少量スガマデクス投与 (50µg/kg/分) 後の TOF 比回復速度を測定した。

### 【結果・考察】

TOF 比自然回復速度は有意に高齢者群で低下していた(中央値 (25 パーセントイル, 75 パーセントイル)高齢者群:1.89(1.22, 2.90) %/分, 非高齢者群 : 3.45 (1.96, 4.25) %/min, p=0.002)。不十分分量スガマデクス投与後後期の TOF 比回復速度は、高齢者群で有意に低下していた(高齢者群 : 0.55(-0.29, 1.54) %/分, 非高齢者群 : 1.68(0.73, 3.13) %/分, p=0.006)。再クラーレ化の発生率は高齢者群で有意に高かった(高齢者群 35% vs. 非高齢者群 5%, p=0.044)。多変量解析において、TOF 比自然回復速度低下、腎機能低下がスガマデクス投与後の TOF 比回復速度低下の 2 つの主要説明因子と示された。

### 【結論】

高齢者は不十分分量スガマデクス投与による再クラーレ化や残存筋弛緩の高リスク群である。特に腎機能が低下した高齢者においては、スガマデクス投与量は筋弛緩モニターによる測定で決定すべきであり、臨床症状で投与量を決定すべきではない。

## 論文審査の結果の要旨

筋弛緩薬は手術に必須の薬剤だが、その術後残存や不十分な拮抗は術後の呼吸器合併症を増加させる問題がある。村松隆宏氏は、全身麻酔気道確保下という安全な状況で高齢者群、非高齢者群を対象として筋弛緩の不十分な拮抗を行い、高齢者群が不十分拮抗後の筋弛緩状態再発の高リスク群であることを明らかとした。また、不十分拮抗後の筋弛緩の回復速度が自然回復速度と腎機能により大きく影響を受けることを明らかとし、高齢者に限らないリスク因子を明らかとした。本研究の結果は、今後手術麻酔において必須の薬剤である筋弛緩薬、および筋弛緩拮抗薬を使用する上で、適切なモニタリングとともに、高リスク群を認識することにより術後呼吸器合併症の減少を期待できると考えられるため、臨床上重要な情報を提供するものであり高く評価できる。科学的臨床的意義が大きく、博士の称号付与にふさわしいと判断した。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | 岡田 憲太郎  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 4 5 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 meniscal extrusion and osteophyte formation at the intercondylar notch as a predictive biomarker for incidence of knee osteoarthritis -Data from the Osteoarthritis Initiative-<br>(変形性膝関節症発症を予測する画像バイオマーカーの比較 -内側半月板の亜脱臼と顆間窩骨棘形成-) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 鈴木 昌彦<br>(副査) 教 授 佐粧 孝久 教 授 諏訪園 靖  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】内側半月板亜脱臼 (meniscal extrusion : ME) は、変形性膝関節症 (KOA) の将来的発症を予測するバイオマーカーである。これに対して、大腿骨顆間窩での骨棘形成も、同じ用途のバイオマーカーとして機能することを我々は報告した。本研究の目的は、これら 2 種のバイオマーカーの KOA 発症の予測能を比較することである。

【方法】公表されている Osteoarthritis Initiative (OAI) のデータを用いて、膝関節のコホートを 2 群設定した。OA 非発症 (NOA) 群は、ベースライン時及び 48 ヶ月後の Kellgren & Lawrence (KL) 分類の評価がいずれもグレード 0 または 1 であった膝関節から構成し、単純 X 線上の OA 所見発現 (pre-radiographic-OA : PROA) 群は、ベースライン時にグレード 0 または 1 であったが、48 ヶ月後にグレード 2 以上に進行した膝関節から構成した。ME および大腿骨顆間窩の骨棘形成について、ベースライン時の MRI 画像を評価した。ME の評価には、内側半月板の幅に対する亜脱臼部の幅の比である半月板脱臼指数 (meniscus dislocation index : MSI) 及び亜脱臼部の幅の実測値である内側半月側方転位 (medial radial displacement : MRD) を使用した。骨棘のサイズの評価には、半定量的 Whole-organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) を使用した。受信者動作特性曲線下面積 (AUC) によって KOA の予測精度を評価し、各パラメータの最適なカットオフ値を求めた。

【結果・考察】MSI の AUC は 0.654 (95%信頼区間 : 0.561~0.748) であり、カットオフ値は 17%であった。一方、MRD の AUC は 0.677 (95%信頼区間 : 0.584~0.770) であり、カットオフ値は 2.2 mm であった。大腿骨顆間窩の WORMS スコアの AUC は 0.667 (95%信頼区間 : 0.579~0.756) であり、カットオフ値は 2 であった。

【結論】大腿骨顆間窩での骨棘形成と ME とでは、KOA 発症の予測能に差はないことが認められた。これらの簡易なパラメータを使用すれば、KOA 発症の集団スクリーニングも可能になると思われる。

## 論文審査の結果の要旨

内側半月板亜脱臼 (Meniscal extrusion: ME) と大腿骨顆間窩での骨棘形成は、変形性膝関節症 (osteoarthritis of the knee: KOA) の将来的発症を予測するバイオマーカーである。本研究の目的は、これら 2 種のバイオマーカーの KOA 発症の予測能を比較することである。公表されている Osteoarthritis Initiative (OAI) のデータを用いて、膝関節のコホートを 2 群設定した。OA 非発症 (NOA) 群は、ベースライン時及び 48 ヶ月後の Kellgren & Lawrence (KL) 分類の評価がいずれもグレード 0 または 1 であった膝関節から構成し、単純 X 線上の OA 所見発現 (pre-radiographic-OA : PROA) 群は、ベースライン時にグレード 0 または 1 であったが、48 ヶ月後にグレード 2 以上に進行した膝関節から構成した。ME および大腿骨顆間窩の骨棘形成について、ベースライン時の MRI 画像を評価した。ME の評価には、内側半月板の幅に対する亜脱臼部の幅の比である半月板脱臼指数 (MSI) 及び亜脱臼部の幅の実測値である内側半月側方転位 (MRD) を使用した。骨棘のサイズの評価には、半定量的 Whole-organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) を使用した。その後二つのバイオマーカーの KOA の予測精度を評価し、各パラメータの最適なカットオフ値を求め、得られた値による予想精度を求めた。MSI のカットオフ値は 17% であり、感度が 69.2%、特異度が 65.5% で 48 ヶ月後の KOA 発症を予測できる。一方、MRD のカットオフ値は 2.2 mm であり、感度が 68.3%、特異度が 65.7% であった。大腿骨顆間窩の WORMS スコアのカットオフ値は 2 であり、感度が 63.3%、特異度が 70.6% であった。大腿骨顆間窩での骨棘形成と ME とでは、KOA 発症の予測能に差はないことが認められた。

本研究は簡易なパラメータを使用すれば、KOA 発症の集団スクリーニングが可能となることを示唆した点において価値ある業績と認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 小俣 渡  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1446号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <b>Identification of predictive biomarker for long-term durable response in metastatic melanomas treated with nivolumab by whole exome sequencing of circulating tumor DNA</b><br>(ニボルマブ治療を受けた転移性悪性黒色腫の血漿中遊離核酸を用いた全エクソン解析による長期持続治療効果に関するバイオマーカーの同定) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 瀧口 裕一 |          |
|          | (副査) 教授   | 加藤 直也 | 教授 瀧口 正樹 |

## 論文内容の要旨

【目的】ニボルマブは転移性悪性黒色腫の予後を改善することが示されている。しかし予後予測となるバイオマーカーは確立していない。我々は、ニボルマブの効果予測となるバイオマーカーを明らかにするために転移性悪性黒色腫患者16人の投与前の血漿を用いて全エクソン解析を行った。

【方法】国立がん研究センター中央病院バイオバンクに保存されている患者血漿2mlからQIAmp DNA Circulating Nucleic Acid Kit (QIAGEN)を用い、血漿中遊離核酸を抽出した。抽出したDNAはSYBR Green I real-time PCR法(LINE-1遺伝子を使用)により定量化した。ライブラリー作成を行いイルミナHiSeq 2000により全エクソン解析を行った。

【結果・考察】16人の患者を奏効群5例、非奏効群11例の2群に分け臨床的背景と血漿中のアミノ酸置換を伴う体細胞変異について比較検討を行った。臨床的背景には2群間で有意差はみられなかった。16人の血漿中から2937個のアミノ酸置換を伴う体細胞変異が同定された。しかし個々の変異数及び遺伝子座数は2群間で有意差がみられなかった。一方変異の持つVariant Allelic Frequency (VAF)は2群間で有意差をみとめた。平均VAF値は奏効群で2.27%、非奏効群で5.44%であった( $p < 0.0001$ )。血漿DNAの全エクソン解析から奏効群ではVAFが低く、ドライバー遺伝子変異がみとめられなかった。一方、非奏効群ではVAFが高く11例中5例にBRAF、NRAS、NF1などのドライバー遺伝子変異が認められた。これは細胞増殖が盛んな症例(特にドライバー遺伝子変異を有する症例)ではニボルマブ投与により惹起されるリンパ球の攻撃を乗り越え、非奏効となると考えられた。

【結論】ニボルマブ治療前の転移性悪性黒色腫患者の血漿から抽出した血漿中遊離核酸の全エクソン解析により、同定されたアミノ酸置換を伴う体細胞変異のVAFが新たなバイオマーカーとなる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

ニボルマブの予後予測因子には performance status や LDH、PD-L1 の発現や腫瘍組織の変異数などが報告されているが、確立したバイオマーカーは存在しない。

ニボルマブ投与前の転移性悪性黒色腫 16 例の血漿から遊離核酸を抽出し全エクソン解析を行った。最長 3 年観察し、長期奏効群と非奏効群に分け、臨床的背景と血漿中に同定したアミノ酸置換を伴う変異数、遺伝子座数、変異アリル頻度について 2 群間で解析を行った。その結果、臨床的背景、変異数、遺伝子座数に有意な差は認められなかった。一方、同定された 2937 変異のアリル頻度(AF $\geq$ 1%)は非奏効群で高く、二群間で平均値、中央値ともに有意差を認めた(p<0.0001、p=0.001)。AF>5%及び>10%に区切り解析を行っても有意差を認めた。更に、ドライバー変異(BRAF、NRAS、NF1 変異)は奏効群(0/5,0%)にはみとめず、非奏効群 (5/11,45%)にのみ認められた。これらより、リンパ球の攻撃(ニボルマブにより惹起された)を凌駕する旺盛な細胞増殖を有する群が不応となると考えた。

本論文は、転移性悪性黒色腫のニボルマブ投与前の血漿中遊離核酸の全エクソン解析を行い、同定された血漿中の変異遺伝子のアリル頻度がニボルマブ治療効果の予測因子とな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       | 関野 伸史   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1447号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 antitumor effect of metformin on esophageal squamous cell carcinoma<br>(食道扁平上皮癌におけるメトホルミンの抗腫瘍効果の解析) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 瀧口 正樹<br>(副査) 教授 岡本 美孝                      教授 瀧口 裕一  |

## 論文内容の要旨

**【目的】**近年、糖尿病治療薬であるメトホルミンの抗腫瘍効果が注目されている。転写調節因子 NF- $\kappa$ B 抑制を介した抗炎症作用、癌悪性度と高く相関する増殖能や上皮間葉転換抑制作用が種々の癌で報告されている。しかし、食道扁平上皮癌での報告は未だ少ない。今回我々は食道扁平上皮癌におけるメトホルミンによる抗腫瘍効果について抗炎症作用、増殖能や上皮間葉転換抑制作用に注目して検討を行った。

**【方法】**T.Tn、TE2などのヒト食道扁平上皮癌細胞株を用いた。TE2をメトホルミンに曝露し、NF- $\kappa$ Bの細胞内局在を免疫染色で検討した。各食道扁平上皮癌細胞株でのメトホルミンの増殖抑制効果をCell Counting Kit-8で検討した。ヌードマウスを用いた異種移植モデルを作成し、メトホルミン腹腔内投与が腫瘍サイズに与える影響を調べた。各種細胞株をメトホルミンに曝露し、スクラッチアッセイおよび遊走・浸潤アッセイで細胞運動能の変化を、ウェスタンブロッティングで上皮マーカーE-カドヘリンの発現変化を検討した。

**【結果・考察】**メトホルミン投与で核内に局在するNF- $\kappa$ Bが低下した。メトホルミンは用量依存性に細胞増殖を抑制し、腫瘍サイズを縮小させ、増殖抑制作用を示した。また、細胞運動能を低下させ、数種類の食道扁平上皮癌細胞株でE-カドヘリン発現を誘導し、上皮間葉転換抑制作用を示した。

**【結論】**メトホルミンは食道扁平上皮癌においてもNF- $\kappa$ B活性化を抑制することで抗炎症作用を有する。合わせて細胞増殖や上皮間葉転換抑制作用を抑制する作用を持ち、抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。今後の知見によって、メトホルミンが食道扁平上皮癌に対する薬物治療の一端を担うことが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病治療薬として頻用されるメトホルミンは抗腫瘍効果をも有することが知られており、これに関連して、転写調節因子 **NF- $\kappa$ B** の抑制を介した抗炎症作用、細胞増殖能抑制作用や上皮間葉転換抑制作用が種々の癌について報告されているが、食道扁平上皮癌における報告は限られている。本研究では、食道扁平上皮癌に対するメトホルミンの抗腫瘍効果に関する解析がなされた。ヒト食道扁平上皮癌細胞株にメトホルミンを投与すると、**NF- $\kappa$ B** の核内局在が低下し、用量依存的に細胞増殖が抑制された。ヌードマウスを用いた異種移植モデルでは、メトホルミン腹腔内投与により腫瘍サイズが縮小した。培養細胞を用いたスクラッチアッセイおよび遊走・浸潤アッセイでは、メトホルミンによる細胞運動能の低下が認められた。また、メトホルミンは複数の細胞株において上皮マーカーの E-カドヘリンの発現を誘導し、上皮間葉転換の抑制が示唆された。以上の結果は、メトホルミンは **NF- $\kappa$ B** の抑制を介して細胞増殖、上皮間葉転換を抑制し、抗腫瘍効果を発揮するとの仮説を提示するものであり、本研究は価値ある業績と認められた。



|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 仲村 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1448号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <b>Detection of <i>MYD88 L265P</i> mutation by next-generation deep sequencing in peripheral blood mononuclear cells of Waldenström's macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance</b><br>(原発性マクログロブリン血症および IgM MGUS 患者の末梢血単核球を用いた次世代シーケンサーによる MYD88 L265P 遺伝子変異解析) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 岩間 厚志 |          |
|          | (副査) 教授   | 瀧口 裕一 | 教授 田中 知明 |

## 論文内容の要旨

【目的】次世代シーケンサーを用いて原発性マクログロブリン血症(WM)およびIgM MGUS患者の末梢血単核球からMYD88 L265P変異の検出が可能であるかどうか検証し、検査系を確立する。

【方法】WM患者50名、IgM MGUS患者21名、健常ドナー5名の末梢血検体、および骨髄検体を次世代シーケンサーで解析しMYD88遺伝子変異を検出し、測定系の感度・特異度を算出する。本邦における同遺伝子変異陽性率、および陽性者の遺伝子変異頻度を測定し、相関・回帰分析を用いて遺伝子変異と変異頻度に基づいた臨床情報の解析を行う。

【結果・考察】次世代シーケンサーでは希釈系列で0.02%の深さ(AS-PCRの5倍)までMYD88変異を検出可能であった。既報では感度が不十分とされた未選択末梢血単核球を用いたが、IgM MGUS患者でMYD88変異陽性率は66.7%と既報のAS-PCRによるCD19選択的末梢血単核球での測定値41.7%を上回る結果であった。末梢血検体の細胞選択を省くことで、より検査が簡易化されるばかりでなく、形質細胞へより分化傾向を示すCD19陰性クローンを含むより包括的な残存腫瘍評価を可能とした。この点でヘテロな腫瘍集団のうちCD19陽性細胞が選択的に減少しやすいリツキシマブ併用化学療法後の治療効果判定においてより有用性が高まった。今回の解析では、治療前(73.7%)に比して治療後WM患者で変異陽性率が30.3%と有意に低く、ほぼ全例でPR以上の治療効果を得ていたことから治療効果を反映し陽性率が低下している可能性が示唆された。今後対象患者数を増やし経時的解析を行えばこのことがより明確化されるものと期待する。

【結論】次世代シーケンサーを用いることでより簡便、且つ高感度に患者末梢血単核球からMYD88 L265Pを検出することができた。末梢血での検査系を確立することで、患者負担が少ないかたちで包括的な病勢評価を行うことができる可能性が示唆される。

## 論文審査の結果の要旨

原発性マクログロブリン血症 (WM) および IgM MGUS においては高頻度で MYD88 L265P 変異が検出され、その有無が予後に関与する。したがってその変異検査は重要な意義を有するが、これまでの検査では十分な感度が得られていない現状がある。そこで、本研究では、次世代シーケンサーを用いて末梢血単核球から MYD88 L265P 変異の検出を試みた。WM 患者 50 名、IgM MGUS 患者 21 名、健常ドナー 5 名から末梢血単核球を回収し、次世代シーケンサーで MYD88 遺伝子変異を解析したところ、PCR を用いた従来の検査よりも高い感度で変異が検出可能であった。既報では IgM MGUS 患者において CD19 陽性細胞を純化した末梢血単核球を用いた変異検出率は 41.7% であるが、CD19 陽性細胞の純化を行わずに末梢血単核球を用いたところ 66.7% と既報の PCR による結果を上回った。したがってこの方法を用いることにより末梢血検体の CD19 細胞選択を省くことが可能であり、より検査が簡易化される。また、CD19 陽性細胞が選択的に減少しやすいリツキシマブ併用化学療法後の治療効果判定にも有用性が高いと考えられた。以上より、本論文は WM および IgM MGUS 患者における次世代シーケンサーを用いた MYD88 L265P 変異のより有効な検出法を提示する価値ある業績と認められた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 海保 朋未  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1449号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Efficacy of one-year treatment with aflibercept for diabetic macular edema with practical protocol<br>(実臨床における糖尿病黄斑浮腫に対するアフリベルセプト硝子体注射の12ヶ月成績と治療予後予測因子の検討) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 安西 尚彦<br>(副査) 教授 横手 幸太郎 教授 岩立 康男   |

## 論文内容の要旨

【目的】糖尿病黄斑浮腫(DME)に対する aflibercept 硝子体注射(IVA)の12ヶ月治療成績と、その視力予後予測因子について検討する。

### 【方法】

千葉大学病院眼科にて2014年12月から2016年2月にIVAを施行された43例51眼の治療前、1、3、6、12ヶ月後における矯正視力(logMAR換算)と中心窩網膜厚(CMT)を後ろ向きに検討した。また治療前の視細胞外節長(PROSLength)と網膜外層厚、視細胞内節/外節ライン(EZ)の連続性がIVA治療後12ヶ月の予後予測因子となりうるか検討を行った。投与法は初回に1~3回投与し、再発時必要に応じ追加投与を行った。平均年齢64.7±10.6歳、平均投与回数3.8±2.4回、治療前矯正視力0.39±0.30、治療前CMT489.6±106.8μmであった。

### 【結果・考察】

治療前後での視力変化幅は、治療後1ヶ月-0.068±0.134、3ヶ月-0.053±0.20、6ヶ月-0.071±0.20、12ヶ月-0.090±0.19(P=0.0013)であり、CMT変化幅は-119.3±111.2μm、-110.6±106.3μm、-101.2±110μm、-103.0±136μm(P<0.0001)で、両者ともいずれの時点でも有意な改善が見られた。また漿液性網膜剥離(SRD)のある群ではない群より有意に視力の改善が見られた(-0.189 vs. -0.046; 反復測定分散分析; P=0.0041)。PROSLengthとEZは治療前/治療後12ヶ月矯正視力との間に有意な相関を認めた。

### 【結論】

IVAは年間投与回数3.8回でもDMEの治療に有効であった。またSRDのある群は、ない群より有意に視力改善が見られた。PROSLength、EZは、DMEに対するIVA投与1年後の治療予後予測因子となる可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は糖尿病黄斑浮腫（DME）に対する aflibercept 硝子体注射（IVA）の12ヶ月治療成績と、またその予後予測因子を検討した。まず千葉大学病院眼科にて2014年12月から2016年2月にIVAを施行された43例51眼の治療前、1、3、6、12ヶ月後における矯正視力(logMAR換算)と中心窩網膜厚(CMT)を後ろ向きに検討し、また治療前の視細胞外節長(PROSLength)と網膜外層厚、視細胞内節/外節ライン(EZ)の連続性が予後予測因子となりうるか検討を行った。IVA投与法は初回に1~3回投与し、再発時追加投与を行った。

結果は、IVA平均投与回数は $3.8 \pm 2.4$ 回であった。治療前後での視力変化幅、CMT変化幅ともに治療後1、3、6、12ヶ月いずれの時点でも有意な改善が見られた。また漿液性網膜剥離(SRD)のある群ではない群より有意に視力の改善が見られた。PROSLengthとEZは治療前/治療後12ヶ月矯正視力との間に有意な相関を認めた。

本研究にてIVAは年間投与回数3.8回でもDMEの治療に有効であり、またSRDのある群は、ない群より有意に視力改善が見られることを示した。またPROSLength、EZは、DMEに対するIVA治療1年後の治療予測因子となる可能性も示唆し、意義のある論文と認めた。

|          |   |       |         |
|----------|---|-------|---------|
| 氏名       | 木下 英幸   |       |         |
| 学位（専攻分野） | 博士（医学）  |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1450号  |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Skeletal muscle cell oxidative stress as a possible therapeutic target for denervation-induced sarcopenia<br>(サルコペニアにおける酸化ストレスの関与および抗酸化剤の効果の検討) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 佐粧 孝久 |         |
|          | (副査) 教授   | 鈴木 昌彦 | 教授 山口 淳 |

## 論文内容の要旨

【目的】超高齢社会を迎え、それに伴いサルコペニアや筋萎縮による ADL 低下が問題視されているが、そのメカニズムは解明されていない。一方、酸化ストレスは様々な疾患において病因とされており、筋萎縮の病因としても着目されているが、現時点では機序解明には至っていない。今回、筋萎縮における酸化ストレスの関与および抗酸化剤である NAC (N-acetyl-L-cysteine) の効果の検討を行った。

【方法】*in vitro* では筋芽細胞である C2C12 細胞を用いた。まず酸化ストレス誘発剤である H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による MAPK 活性化に対する NAC の効果を western blot にて検討した。さらに H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による apoptosis・細胞死への NAC の効果を細胞免疫染色、MTT assay にて評価した。*in vivo* では筋萎縮モデルとして坐骨神経切断モデルを用いた。8 週齢、SD ラット (n=6) に 2 週間 NAC、水をそれぞれ投与し、2 週時に坐骨神経を切断した。さらに 2 週後に腓腹筋を摘出し、組織免疫染色、western blot にて検討を行った。

【結果】C2C12 細胞では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激にて MAPK である p38、JNK の活性化を認めしたが、NAC 前処置にて活性化を抑制した。細胞免疫染色では H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> にて核凝集、さらにミトコンドリアからの Cytochrome c の細胞内 release を認めしたが、NAC 前処置にて抑制を認めた。また、MTT assay では NAC 前処置にて酸化ストレスによる細胞死を抑制した。坐骨神経切断モデルでは、腓腹筋の HE 染色にて筋萎縮が認められたが、NAC 内服により改善した。さらに神経切断モデルの腓腹筋では酸化ストレスマーカーであるニトロチロシンの増加を認めしたが、NAC 内服にて抑制を認めた。

【結論・考察】今回、*in vitro*、*in vivo* において酸化ストレスが筋萎縮に関与し、抗酸化剤である NAC が神経原筋萎縮を抑制することを示した。今回の検討によりサルコペニアなどの筋萎縮において NAC が治療薬となりうることが示唆される。

## 論文審査の結果の要旨

筋萎縮の病因として酸化ストレスが着目されているが、現時点では機序解明には至っていない。本研究では、筋萎縮における酸化ストレスの関与および抗酸化剤である NAC (N-acetyl-L-cysteine) の効果の解析がなされた。*in vitro* では筋芽細胞である C2C12 細胞において、酸化ストレス誘発剤である H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> により MAPK が活性化されること、さらに NAC 前処置により MAPK の活性化が抑制されることを western blot にて確認した。さらに H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による apoptosis・細胞死誘導を NAC が改善することを細胞免疫染色、MTT assay にて確認した。*in vivo* では筋萎縮モデルとして坐骨神経切断モデルを用いた。HE 染色では坐骨神経切断により腓腹筋の著明な筋萎縮が認められたが、NAC 内服により改善した。さらに神経切断により腓腹筋では酸化ストレスマーカーであるニトロチロシンの増加を認めたが、NAC 内服にて抑制を認めた。すなわち、坐骨神経切断にて腓腹筋内に酸化ストレスが生じ、NAC は抗酸化作用にて腓腹筋の萎縮改善に寄与することを示した。今回、*in vitro*、*in vivo* において酸化ストレスが筋萎縮に関与し、抗酸化剤である NAC が神経原筋萎縮を抑制することを示し、サルコペニアなどの筋萎縮において NAC が治療薬となりうることが示唆された。本論文は筋萎縮と酸化ストレスの機序解明、さらに新規治療薬探索の観点より価値ある業績と認められた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 東ヶ崎 巖太郎  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1451号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 “ketofol” (ketamine/propofol combination) on late rectum toxicity in women with cervical cancer<br>(ケトフォール(ケタミン/プロポフォール)が子宮頸癌腔内照射後の晩期直腸有害事象に与える影響について) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 横手 幸太郎<br>(副査) 教授 中谷 行雄                      教授 磯野 史朗  |

## 論文内容の要旨

【目的】子宮頸癌の患者に対して高線量率腔内照射を行う際に、弱い鎮静（ペンタゾシン塩酸塩と塩酸ヒドロキシジン）と比較してケタミンとプロポフォール（ケトフォール）により十分に鎮痛・鎮静することで子宮頸癌腔内照射時の直腸線量を減らせることがすでに示されている。本研究は、ケトフォールを使用することによる子宮頸癌腔内照射後の晩期有害事象への影響について遡及的に解析することを目的とした。

【方法】2007年から2012年の期間に治療した子宮頸癌未治療の患者を対象とした。腔内照射時の applicator 挿入の際、2008年以前は弱い鎮静のみ使用されていたが、2008年以降はケトフォールが使用されている。弱い鎮静とケトフォールとで、腔内照射後の晩期直腸出血への影響を CTCAE v4.0 により比較した。

【結果・考察】2007年から2012年の間にタンデムとオボイドを用いた高線量率腔内照射により根治的放射線治療を施行した子宮頸癌患者110名のうち観察期間6ヶ月以上の101名を解析した。弱い鎮静は26名に施行されて年齢中央値62歳、病期内訳 I/II/III/IV=4/13/8/1、観察期間中央値86ヶ月であった。ケトフォールは75名に施行されて年齢中央値59歳、病期内訳 I/II/III/IV=19/36/18/2、観察期間中央値51ヶ月であった。晩期直腸出血は、弱い鎮静では9名で発生し重症度内訳は G1/G2/G3/G4=4/2/2/1 で、ケトフォールでは8名で発生し重症度内訳は G1/G2/G3/G4=5/3/0/0 であった。全晩期直腸出血は弱い鎮静の場合に多い傾向にあったが、重度晩期直腸出血については弱い鎮静の場合に有意に多かった。3年骨盤内無再発率と3年全生存率は、両者に有意差は認められなかった。

【結論】ケトフォールを使用して十分な鎮痛と鎮静を行うことで、腔内照射時のパッキングと applicator の配置を改善し、膀胱と直腸を放射線線源からより離すことで晩期有害出血を減らし、かつ、局所コントロールも維持できることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究はケトフォール（ケタミン／プロポフォール）が子宮頸癌腔内照射後の晩期直腸有害事象に与える影響について、2007年から2012年の期間に子宮頸癌に対して2次元治療計画にて高線量率腔内照射を施行した患者のうち観察期間6ヵ月以上の患者101名を対象に、**Weak sedation**と**Ketofol sedation**の2群間で腔内照射後の晩期直腸出血への影響を検討した。晩期直腸出血発生率は**Grade1~4**全体では**Ketofol sedation**で低い傾向を認め、さらに**Grade3,4**に絞ると**Ketofol sedation**で有意に低いことがわかり、一方、骨盤内無増悪生存率や全生存率は両群間で有意差は認められないことを明らかにした。本論文は、ケトフォールを使用して十分な鎮痛と鎮静を行うことで、腔内照射時のパッキングとアプリケーターの配置を改善でき、直腸を放射線線源からより離すことで局所コントロールを維持しつつ晩期直腸出血を減らせることを示唆し、腔内照射時のケトフォールの有用性について意義ある論文と認めた。



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 新沢 知広   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1452号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Three-year outcome of intravitreal Aflibercept with treat-and-extend regimen for previously treated patients with wet age-related macular degeneration<br>(治療歴のある滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト硝子体内注射 Treat and extend 法による3年成績) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 安西 尚彦<br>(副査) 教授 横手 幸太郎 教授 岩立 康男  |

## 論文内容の要旨

【目的】 加療歴のある滲出型加齢黄斑変性 (wAMD) に対し、Treat and extend 法 (TAR) を用いた Aflibercept 硝子体内注射 (IVA) による維持期加療の3年成績を検討した。

【対象と方法】 過去に光線力学的療法または Ranibizumab 硝子体内注射の既往があり、2013年4月から2017年10月に千葉大眼科において wAMD と診断され TER による維持期 IVA 加療を施行し、3年以上経過観察可能であった52例52眼を後ろ向きに検討した。IVA の投与方法は dry macula が認められるまで毎月投与を施行し、その後8週間隔投与から開始した。以降は滲出の有無に応じて2週間隔での増減とした(最短4週、最長12週)。IVA 治療前を baseline とし、治療開始後3年までの視力、中心窩網膜厚、投与回数、投与間隔および黄斑ドライ化率について検討した。

【結果】 平均経過観察期間は3.36年であった。Baseline の平均 logMAR 視力は  $0.39 \pm 0.34$  (mean  $\pm$  SD)、治療後1年では  $0.27 \pm 0.29$  ( $P < 0.001$ )、2年では  $0.28 \pm 0.31$  ( $P < 0.001$ ) と改善を認め、3年で  $0.30 \pm 0.35$  ( $P < 0.05$ ) と3年目まで視力維持が可能であった。3段階以上の改善を認めたものが25%、3段階以上の悪化を認めたものが13%であり、87%の症例で視力の維持・改善が可能であった。中心窩網膜厚は3年を通して有意に減少を認めた。( $P < 0.001$ ) 平均投与回数は1年目  $6.7 \pm 1.0$  回、2年目  $5.5 \pm 1.5$  回、3年目  $5.9 \pm 2.2$  回であった。

【結論】 加療歴のある wAMD に対する IVA による TAR を用いた維持期治療は3年間87%の症例で視力の改善維持が可能であった。

## 論文審査の結果の要旨

加療歴のある滲出型加齢黄斑変性に対し、**Treat and extend** 法を用いた **Aflibercept** 硝子体内注射による維持期加療の3年成績を検討した論文。加齢黄斑変性は有病率 1.4%、視覚障害の第4位に位置する疾患であり、高齢化の影響もあり近年増加している疾患である。治療は抗 VEGF 薬の硝子体内注射が中心であり、その効果は疑う余地のないものである。加齢黄斑変性は慢性疾患であるために継続加療が必要であり、注射という身体的・精神的負担と比較的高額となる治療費も相まって、実臨床下での問題はいかに視機能を維持しながら投与回数を減らすかという、その投与方法にあると考えられる。未治療の滲出型加齢黄斑変性に対する治療報告は様々な検討がされており、近年は視機能維持のためにはプロアクティブな投与が必要であることが多く報告され、その一つが **treat and extend** という投与方法である。しかし、実臨床下では未治療症例ばかりでなく、再発症例や治療抵抗性の症例も含まれる。今回の論文では、過去に光線力学的療法または **Ranibizumab** 硝子体内注射の既往のある患者に対して、**Aflibercept** の **treat and extend** 法による加療を施行し、3年以上経過観察可能であった 52 例 52 眼を後ろ向きに検討された。3 年目まで視力維持が可能であり、87%の症例で視力の維持・改善が可能であった良好な結果を報告し、有用な投与レジメンであることが示された。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 若林 華恵  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1453号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) modulates immunity through Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)<br>(免疫吸着療法は骨髄由来免疫抑制細胞を介した免疫調節を行う) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 桑原 聡<br>(副査) 教授 岩間 厚志                      教授 淺沼 克彦  |

## 論文内容の要旨

【目的】骨髄由来免疫抑制細胞(MDSCs)は炎症により増加し、T細胞抑制能をもつことで知られる。これまで自己免疫性疾患でも急性期に増加が知られるが、免疫吸着療法(IAPP)による動態は知られていない。本研究の目的は、IAPPによるMDSCsの動態を明らかにし、IAPPのもつ免疫調節作用の新たな機序を見出すことである。

【方法】対象は2016年12月～2017年8月に千葉大学附属病院人工腎臓部でIAPPを施行した重症筋無力症(MG)9例と、コントロール群として健常人8例が参加した。病勢の評価として患者群では治療前後にQMGスコアを行った。フローサイトメトリーを用いて初回のIAPP前後のG-MDSC(顆粒球型)、M-MDSC(単球型)を測定した。さらに、MDSCsの増加を促す液性因子として知られるIL-6、IL-10をIAPP前後で測定した。G-MDSCsのT細胞抑制能を評価するためin vitroでT細胞と定義したCD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>細胞と共培養を行い、96時間後の増殖細胞数とIFN- $\gamma$ の分泌量を測定した。

【結果・考察】IAPP後にG-MDSCs、IL-10はIAPP後に有意に増加した(p<0.05)。一方、M-MDSCsはIAPP後に減少した(p<0.05)。IAPP後のG-MDSCが20%PBMC以上に増加した群と20%PBMC未満の2群に分け、一連の治療が終了した後のQMGスコアを比較した。20%PBMC以上に増加した群において治療後のQMGスコアが低く(p<0.05)、臨床的な改善を認めた。また、G-MDSCsの機能評価を行い、in vitroでのT細胞の増殖抑制、IFN- $\gamma$ の分泌抑制を認めた。

【考察】G-MDSCsの増加は、IL-10をはじめとしたサイトカインの急激な変化によって生じ、その増加は臨床的な改善を促進している可能性が考えられた。

【結論】G-MDSCsの増加というIAPPの新たな免疫調節機序について明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

骨髄由来免疫抑制細胞（MDSCs）は炎症により増加し、T細胞抑制能をもつことで知られるMDSCを測定して、IAPPを施行した重症筋無力症（MG）9例を対象に、IAPPのもつ免疫調節作用の新たな機序について検討した。

IAPP後にG-MDSCsはIAPP後に有意に増加しM-MDSCは有意に減少した。MDSCの動態に影響する因子としてサイトカインの変化や物理的的刺激、カラムへの付着量について検討を行った。IAPP後にIL-10は上昇を認めた。さらに、臨床効果との関係を調べるために、IAPP後のG-MDSCが20%PBMC以上に増加した群と20%PBMC未満の2群に分け、一連の治療が終了した後のQMGスコアを比較したところ、20%PBMC以上に増加した群において治療後のQMGスコアが低かった。G-MDSCsの増加は、IL-10をはじめとしたサイトカインの急激な変化によって生じ、その増加は臨床的な改善を促進している可能性が考えられた。以上より、IAPPはG-MDSCsの増加による免疫調節能をもち、治療効果を促進していることが示された。ゆえに、本研究は価値ある業績と認められた。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | 柿沼 翔子   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 5 4 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Implication of <i>monoamine oxidase B</i> SNPs in the potential risk of dyskinesia by dopaminergic therapy in Parkinson's disease patients<br>(パーキンソン病患者における <i>MAO-B</i> 遺伝子の一塩基多型とドーパミン治療に伴うジスキネジアの発症リスク) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 真鍋 一郎<br>(副査) 教 授 桑原 聡 教 授 三木 隆司   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】パーキンソン病 (PD) は運動障害を主徴とする神経変性疾患であり、原因は中脳黒質にあるドーパミン神経が変性することとされる。パーキンソン病治療薬の臨床効果や合併症の程度は個人差が大きく、予測が困難であることが問題である。本研究ではパーキンソン病治療に伴う合併症の遺伝的リスク因子を明らかにすることを目的とする。

【方法】罹病期間 4 年以上、ドーパミン系治療薬の内服歴のある PD 患者 92 名を対象とし、ドーパミン代謝に関わる 7 遺伝子群 (*Dopamine receptor (DR) D1, DRD2, DRD3, Catechol-O-methyltransferase (COMT), Monoamine oxidase B (MAOB), Dopamine beta hydroxylase (DBH), Dopamine transporter (DAT)*、一塩基多型 10 個とリピート多型 1 個) について Genotyping を実施した。このうち遺伝子型頻度 1% 以上、かつ機能が明確な 9 個を解析対象とし、臨床情報との相関解析を行った。

【結果・考察】92 名の PD 患者について、運動合併症・非運動症状と遺伝子多型の相関解析を行った結果、*MAOB* 遺伝子 (Xp11.3) の rs1799836 多型がジスキネジア発症に関係していた (AA(A)/ AG/ GG(G) の 3 群比較:  $p=0.027$ )。また Kaplan-Meier 分析から、GG(G) 型を持つ患者ではジスキネジアの発症が早く、リスク因子となりうる可能性が示唆され、多変量解析の Cox 比例ハザード解析から GG(G) 型ではジスキネジア発症のリスクが 2.41 倍高いことが示された ( $p=0.035$ )。*MAOB* 遺伝子の rs1799836 多型と *MAOB* 活性についての既報告では、GG(G) 型は低活性であることが報告されており、G allele を持つ PD 患者はドーパミン分解が低活性であることにより、L-dopa が代謝されにくく、dyskinesia を発症しやすいと考えられる。

【結論】*MAOB* rs1799836 多型はジスキネジア発症に関与している可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

パーキンソン病患者のドパミン補充療法はジスキネジア等の運動合併症を引き起こすことがある。本論文では、ドパミン代謝関連遺伝子の遺伝子変異がジスキネジアの発症に関連するという仮説を検討した。パーキンソン病患者における遺伝子多型解析によって、ジスキネジアの遺伝的リスク因子を探索した。パーキンソン病患者 92 例について、遺伝子型頻度と生物学的表現型形質が明確なドパミン代謝関連遺伝子 7 遺伝子群（8SNPs と 1VNTR）の遺伝子多型解析を行い、臨床情報と多型との相関解析が行われた。その結果、ドパミン分解酵素の活性に関与する MAO-B rs1799836 多型 G アレルがジスキネジア発症の独立したリスク因子であることが同定された。さらに、末梢血から分離した単核球層（血小板と単球を含む）から、アレルごとの MAO-B の機能解析を実施した結果、mRNA 発現量に違いは認められず、タンパク発現量は A アレルで有意に増加していた。MAO-B rs1799836 多型は intron13 に位置する。この多型による翻訳効率の違いがアレルによる酵素活性の差をもたらす可能性がある。本論文はパーキンソン病治療に伴う合併症の遺伝的リスク因子として、MAO-B rs1799836 多型を同定した価値ある業績と認められた。

|             |  |       |           |
|-------------|--|-------|-----------|
| 氏 名         | 曾根原 弘樹   |       |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 5 5 号  |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Next-generation sequencing of mitochondrial DNA in culture media of preimplantation embryos<br>(次世代シーケンサーを用いた初期胚培養液中ミトコンドリア DNA の非侵襲的解析) |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授   | 羽田 明  |           |
|             | (副査) 教 授   | 市川 智彦 | 教 授 岩間 厚志 |
|             |  | 客員教授  | Mark Bix  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

**Objective:** To determine sequence of mitochondrial DNA (mtDNA) of preimplantation embryos by cell-free DNA in spent culture medium using Next-generation sequencing for noninvasive genetic assessment.

**Design:** Experimental study.

**Setting:** Academic center and private assisted reproduction center.

**Patient(s):** Four patients undergoing in vitro fertilization (IVF) and 35 spent culture medium.

**Main Outcome Measure(s):** Detection rate and sequence of mtDNA from embryo culture medium

**Result(s):** Among 35 culture mediums from 35 embryos, 27 were positive for mtDNA, yielding a detection rate of 77%. The sequence of the D-loop region in mtDNA obtained from both embryos and the corresponding spent culture medium was determined by Sanger direct sequencing and Next-generation sequencing. The rate of variant consistency detected both from medium and corresponding embryo called as homozygous was 100% (71/71). In heterozygous variants, the rate of matched variants in the major allele was 85% (17/20). However, in minor alleles, the matched variant rate was reduced to 20% (4/20).

**Conclusion(s):** Sequence of mtDNA could be determined from spent culture medium of preimplantation embryo. This method has possibility to be used for noninvasive genetic assessment of embryonic mtDNA.

## 論文審査の結果の要旨

In the study on possible preimplantation diagnostic application of cell-free DNA in culture media of embryos for mitochondrial diseases, the candidate investigated whether the convincing sequence data of corresponding mitochondrial region were detectable or not by using next-generation sequencer. A number of clinical or research efforts have been made on preimplantation genetic diagnosis using biopsy of human embryos obtained at in vitro fertilization. Since there are no fundamental treatments for mitochondrial diseases represented by mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode syndrome (MELAS), preimplantation genetic diagnosis is an important choice for patients of carriers who want childbirth. However, it is known that biopsy of embryo causes the subsequent decrease of developmental competence due to unavoidable damage. In addition, the long-term effect on the child from the embryo after invasive biopsy is unknown. Therefore, it is required to realize a noninvasive preimplantation genetic diagnosis method without embryo biopsy. In this study, the candidate analyzed the highly diverse D-loop region of the mitochondrial DNA from cell-free DNA in culture media and showed the detected mitochondrial DNA was consistent with the sequence obtained from the embryo. We approve this study providing methodological clues to pave way to preimplantation diagnostic application for mitochondrial diseases is academically meaningful and significant.



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 原田 和明   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1456号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Soluble factors derived from neuroblastoma cell line suppress dendritic cell differentiation and activation<br>(神経芽腫細胞由来の液性因子による樹状細胞への抑制効果に関する研究) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 幡野 雅彦<br>(副査) 教授 中山 俊憲 教授 本橋 新一郎  |

## 論文内容の要旨

【目的】神経芽腫は難治性小児悪性固形腫瘍であり、新規治療として免疫療法が注目されている。しかし、腫瘍微小環境では抗腫瘍免疫応答が強力に抑制されている。その作用機序の一つとして、がん細胞の産生する液性因子による樹状細胞の機能抑制が、様々ながん種で報告されているものの、神経芽腫においては明らかではない。そこで神経芽腫細胞由来の液性因子による樹状細胞(DC)への抑制効果について検討した。

【方法】健常人末梢血より分離した単球を GM-CSF および IL-4 存在下で培養し、DC を誘導した。この培養系 1 日目に神経芽腫細胞株の培養上清(NLF-sup, GOTO-sup, SH-SY5Y-sup)を加え、培養 6 日目に OK-432 による成熟刺激を加えた。培養 7 日目における DC の表面抗原発現、サイトカイン産生能を検討した。さらに本培養系にて誘導した DC に、NKT 細胞の特異的リガンド  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ GalCer)を提示させ、NKT 細胞活性化能を検討した。

【結果・考察】単球由来 DC の分化誘導系に NLF-sup、GOTO-sup を添加することで、本来発現が消失する CD14 分子の発現持続と、発現亢進すべき CD1a 分子の発現抑制が認められた。また、DC 上の活性化補助分子 CD40、CD86、CD83 の発現低下を認め、PD-L1 の発現上昇を認めた。さらに成熟化刺激を受けた DC による IL-12、TNF- $\alpha$  産生能が劇的に低下した。一方、SH-SY5Y-sup では抑制効果が認められなかった。また、 $\alpha$ GalCer パルス DC による NKT 細胞刺激後の IFN- $\gamma$  産生量は、NLF-sup 添加 DC にて減少した。これらの結果から、神経芽腫における腫瘍微小環境では、DC の機能が抑制され、NKT 細胞免疫系による抗腫瘍免疫応答が阻害されている可能性が示唆された。

【結論】神経芽腫細胞株の培養上清は、単球由来 DC の機能を低下させ、NKT 細胞活性化能を低下させることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、がん微小環境における抗腫瘍免疫応答の抑制機構の解明を目的として、がん細胞由来の液性因子による樹状細胞の機能抑制について、難治性小児悪性固形腫瘍である神経芽腫の細胞株の培養上清を用いて検討した。末梢血単球から樹状細胞への誘導系に、神経芽腫細胞株由来の培養上清を加えると、本来発現が消失する CD14 の発現持続と、発現が亢進する CD1a の発現低下が認められた。さらに、活性化補助シグナル分子の発現低下と、抑制性補助シグナル分子の発現上昇、細胞性免疫を誘導する IL-12 の産生低下を認めた。また、この培養系にて誘導した樹状細胞を用いた NKT 細胞の刺激にて、IFN- $\gamma$  産生の低下を認めることを示した。これらの結果から、神経芽腫細胞株由来の液性因子により、単球から寛容性樹状細胞が誘導されることが明らかとなり、神経芽腫のがん微小環境において、樹状細胞の機能抑制を介した同様の免疫抑制が存在する可能性が示唆された。本研究は、抗腫瘍免疫に対する免疫抑制機序の一端を明らかにした、価値ある業績と認められた。

|          |  |      |          |
|----------|--|------|----------|
| 氏名       | 富澤 亜樹  |      |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）  |      |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1457号   |      |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 circadian rhythm type on serum lipid levels in shift workers: 5-year cohort study<br>(交代勤務従事者の概日リズムタイプが血清脂質レベルに与える影響：コホート研究) |      |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 羽田 明 |          |
|          | (副査) 教授  | 森 千里 | 教授 諏訪園 靖 |

## 論文内容の要旨

【目的】概日リズムタイプの違いが、交代勤務を行っている労働者の健康にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした

【方法】2007～2011年に製鉄会社に入社した従業員512名に朝型夜型質問紙票（MEQ）による朝型夜型（MEタイプ）調査を実施した。交代勤務に継続して従事した従業員406人のうち、定期健康診断データが2回以上入手できた者153人を解析対象とした。定期健康診断によって、脂質検査、年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、職業性ストレスのデータを収集し、身体検査および血液検査データの時間経過は混合線形モデルを用いて、朝型-夜型タイプとの関連を調べた。

【結果・考察】「明らかな朝型・ほぼ朝型」（以下朝型）は35人、「中間型」は101人、「ほぼ夜型」は17人であった。MEタイプと総コレステロール値の関係においては、「ほぼ夜型」と比較して、「朝型」は回帰係数-17.83 [95%信頼区間(CI):-33.42, -2.23]、「中間型」は回帰係数-16.84 [95%CI:-30.40, -3.28]であり、夜型の方が増加することが示唆された。MEタイプとHDLコレステロール値の関係においては、有意な結果は得られなかった。MEタイプとLDLコレステロール値の関係においては、「ほぼ夜型」と比較して、「朝型」は回帰係数-17.50 [95%CI:-32.11, -2.88]、「中間型」は回帰係数-16.08 [95%CI:-28.79, -3.37]であり、夜型の方が増加することが示唆された。一般に、シフト作業は労働者の健康と栄養状態に悪影響を及ぼすことが示されているが、夜型の人ではアルコールや油脂、肉、麺類、菓子の摂取が多くなることが報告されており、脂質代謝異常に繋がりやすい食習慣がシフトワークによって増強される可能性が推察される。

【結論】概日リズムが夜型のグループは朝型のグループに比べ、交代勤務を行うことにより血清脂質レベルが悪化しやすいことが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では概日リズムタイプの違いが、交代勤務従事者の健康に与える影響について検討した。日本人男性労働者 512 名に対して、入社時に朝型夜型質問紙票 (MEQ) による朝型夜型 (ME タイプ) 調査を実施した。交代勤務に継続して従事し、定期健康診断データが入手できた男性 153 名を解析対象とした。脂質検査、年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、職業性ストレスのデータを収集し、混合線形モデルを用いて、ME タイプの血清脂質 level への影響を調べた。「明らかな朝型・ほぼ朝型」(以下朝型) は 35 名、「中間型」は 101 名、「ほぼ夜型」は 17 名であった。ME タイプと総コレステロール値の関係は「ほぼ夜型」と比較して、「朝型」は回帰係数-17.83 [95%信頼区間(CI):-33.42, -2.23]、「中間型」は回帰係数-16.84 [95%CI:-30.40, -3.28]であり、夜型で増加が示唆された。ME タイプと HDL コレステロール値の関係においては有意な結果は得られなかった。ME タイプと LDL コレステロール値の関係においては「ほぼ夜型」と比較して、「朝型」は回帰係数-17.50 [95%CI:-32.11, -2.88]、「中間型」は回帰係数-16.08 [95%CI:-28.79, -3.37]であり、夜型での増加が示唆された。本論文は、夜型の男性労働者は交代勤務により朝型と比べ血清脂質レベルが悪化しやすいことを明らかにし、概日リズムタイプ毎に異なる保健指導の可能性を示したと評価できるので、価値ある業績と認めた。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 吉村 健佑  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1458号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <b>Survey of anticonvulsant drugs and lithium prescription in women of childbearing age in Japan using public national insurance claims database</b><br>(日本における妊娠可能年齢の女性に対する抗てんかん薬とリチウムの処方状況に関する調査研究:厚生労働省レセプト情報等データベースを用いて) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 羽田 明  |          |
|          | (副査) 教授  | 安西 尚彦 | 教授 清水 栄司 |

## 論文内容の要旨

【背景・目的】バルプロ酸を含むいくつかの抗てんかん薬やリチウム製剤は、催奇形性を有するため妊婦への使用は禁忌とされる。さらに近年発行される診療ガイドラインでは、妊娠可能年齢の女性に対して催奇形性の高い抗てんかん薬やリチウム製剤の処方は避けるべきとされている。本研究ではわが国の大規模レセプトデータを分析し、外来診療における妊娠可能年齢の女性に対する上記薬剤の処方状況を明らかにする事を目的とした。

【方法】2014年度に上記に該当する12種類の薬剤を処方された全患者のデータを抽出し、処方錠数を分析した。全対象者を3つの年齢区分(15-29歳、30-49歳、50歳以上)に分け、50歳以上に処方された錠数を基準として妊娠可能年齢(15-29歳、30-49歳)の女性が同年齢区分の男性に比べて、上記薬剤を処方されたオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出した。

【結果】処方実績はバルプロ酸を筆頭に、延べ合計10億錠程度であることがわかった。バルプロ酸(273,135,937錠)は女性に対して125,451,907錠(15-29歳:19,296,528錠、30-49歳:47,826,746錠、50歳以上:58,328,63錠)が処方され、男性に対して147,684,031錠(15-29歳:24,534,648錠、30-49歳:57,229,981錠、50歳以上:65,919,402錠)処方されていた。女性に対するバルプロ酸の処方錠数は、同じ年齢区分の男性よりも処方されている割合はわずかに少ないことが分かった。(15-29歳:OR=0.889 [95%CI=0.888-0.890]、30-49歳:OR=0.944 [95%CI=0.944-0.945])

【考察】本研究により妊娠可能年齢の女性に対するバルプロ酸の処方錠数は、同年齢区分の男性に比してわずかに少ないものの、依然として多く処方されている実態が明らかになった。妊娠可能年齢の女性への薬剤処方について十分な配慮を要するとともに、引き続き経時的な調査を継続する必要があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

診療ガイドラインでは、妊娠可能年齢の女性に対して催奇形性の高い抗てんかん薬やリチウム製剤の処方は避けるべきとされている。本研究ではわが国の大規模レセプトデータを分析し、外来診療における妊娠可能年齢の女性に対する上記薬剤の処方状況を明らかにする事を目的とした。2014年度に上記に該当する12種類の薬剤を処方された全患者のデータを抽出し、処方錠数を分析した。全対象者を3つの年齢区分（15-29歳、30-49歳、50歳以上）に分け、50歳以上に処方された錠数を基準として妊娠可能年齢（15-29歳、30-49歳）の女性が同年齢区分の男性に比べて、上記薬剤を処方されたオッズ比および95%信頼区間を算出した。処方実績は約2.7億錠のバルプロ酸を筆頭に、延べ合計10億錠程度であることがわかった。妊娠可能年齢の女性に対するバルプロ酸の処方錠数は、他の対象薬剤と同様、同年齢区分の男性に比してわずかに少ないものの、ガイドラインに反して多く処方されている実態が明らかになった。本論文はわが国の医療現場における薬剤選択の実態を、最近、利用可能になったわが国の網羅的レセプトデータベースを活用して明らかにした研究であり、医療政策立案の基礎資料となる価値ある業績と認められた。

|          |  |       |         |
|----------|--|-------|---------|
| 氏名       | 幸塚 裕也  |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1459号   |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 sedation on breathing in patients undergoing dental operation: A randomized controlled trial<br>(歯科治療における静脈内鎮静法の呼吸状態への影響: ランダム化比較試験による検討) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 丹沢 秀樹 |         |
|          | (副査) 教授  | 巽 浩一郎 | 教授 桑原 聡 |

## 論文内容の要旨

【目的】歯科治療における静脈内鎮静法(IVS)は、患者の外科的ストレスを最小限にすることができるが、重度の低酸素血症に起因する死亡例も報告されている。我々はIVS下に行われる歯科治療中に従来の方法である経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)測定では検出できない呼吸異常(ARE)が多数発生していると予測した。また鼻エアウェイ(NA)の挿入によりAREの頻度を減少できるという仮説をランダム化比較試験により検証した。

【方法】IVS下に歯科手術を予定された43名の成人患者に対し、鼻内圧測定とSpO<sub>2</sub>を測定する簡易睡眠検査装置を装着し、非介入群(コントロール群、n=23)またはNAを使用した介入群(NA群、n=20)のいずれかにランダムに割り付けた。手術終了後、簡易睡眠検査装置のトレースから治療中に発生した全AREの解析を行い、閉塞性または中枢性、無呼吸または低呼吸、SpO<sub>2</sub>低下の有無、AREに続く不規則呼吸の有無により分類し、頻度を算出した。IVSはプロポフォールとミダゾラムを併用し、意識下鎮静を目標に行った。

【結果・考察】コントロール群では48(38, 63)回/時間(中央値(25, 75パーセントイル))のAREが発生した。また全AREの92%は閉塞性で、43%は無呼吸であった。全AREの73%はSpO<sub>2</sub>低下を伴わず、SpO<sub>2</sub>測定だけでは発見できなかった。無呼吸および低呼吸からの回復では57%が咳から始まる不規則呼吸を伴った。内径4mmのNA挿入により、AREの総数は減少しなかったが(コントロール: 48(34, 68)、NA: 51(30, 64)回/時間、P=0.932)、無呼吸の頻度は減少した(コントロール: 19(10, 36)、NA: 9(5, 21)回/時間、P=0.038)。

【結論】歯科治療におけるIVSはSpO<sub>2</sub>測定では発見できない気道閉塞や不規則呼吸を引き起こす危険性がある。気道の維持だけでは臨床上の問題は解決できない。

## 論文審査の結果の要旨

歯科治療における静脈内鎮静法は、局所麻酔単独による歯科治療が困難な患者において有用と考えられているが、術野と気道が近接しており、また歯牙切削時に口腔内に注水を行うため誤嚥等のリスクが高く、慎重な呼吸管理が必要とされる。幸塚裕也氏は、一般的に用いられる経皮的酸素分圧測定に加えて、呼吸流量の測定を行い、歯科鎮静中の呼吸評価を詳細に行い、酸素飽和度低下を伴わない閉塞性無呼吸や口腔内注入水の誤嚥などが多発していることを明らかにした。経鼻エアウェイ挿入による呼吸異常改善効果も認めしたが、その効果は十分ではなかった。本研究の結果は、今後、歯科鎮静をより安全に行うための重要な情報を提供するものであり、研究デザインとして無作為ランダム化比較試験を実施した点も高く評価できる。科学的臨床的意義が大きく、博士の称号付与にふさわしいと判断した。



|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 駒井 絵里  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 6 0 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 role of GATA transcriptional factor in the regulation of adipogenesis via repressor complex and its concerns <i>in vivo</i> insulin resistance<br>(脂肪細胞分化における転写因子 GATA の役割と、インスリン抵抗性への影響) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 三木 隆司<br>(副査) 教 授 真鍋 一郎 教 授 田中 知明<br>客員教授 Ellen V. Rothenberg   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

GATA3 is a GATA family transcription factor that functions as a master regulator of T helper 2 cell differentiation through the activation and repression of transcription. Despite its well-characterized roles in T cell regulation, the nature of its molecular complex in adipocytes as well as its pathophysiological roles of adipose tissue remain unclear. Here, I demonstrate that *Gata3<sup>fl/fl</sup> × Fabp4<sup>Cre</sup>* mice fed with high fat diet (HFD) displayed the lower body weight with fat loss including epididymal fat. Accordingly, it showed lower levels of fasting glucose and the better phenotype of insulin sensitivity. WAT adipocyte hypertrophy induced by HFD was significantly reduced in *Gata3<sup>fl/fl</sup> × Fabp4<sup>Cre/+</sup>* mice in association with upregulation of *Pparγ*, a key regulator for early adipogenesis. Consistent to *in vivo* findings, *in vitro* adipocyte differentiation system of isolated stromal vascular fraction (SVF) cells derived from fat tissues of *Gata3<sup>fl/fl</sup>* confirmed that *Gata3* knockout facilitated adipogenesis with *Pparγ* upregulation. Tandem-affinity purification of GATA2 and GATA3 complex followed by LC-MS/MS analysis identified approximately 800 proteins as GATA2 and GATA3 interacting molecules, in which transcriptional repression signaling pathway, particularly including NuRD repressor complex such as CHD4 and HDAC1/2, were significantly enriched. Importantly, IP-western confirmed GATA2 or GATA3 association with subunits of NuRD complex in hSVF cells and their interactions were dissociated upon a differentiation. Moreover, knockdown of components of NuRD repressor complex by siRNA upregulated the expression of *PPARγ* mRNA in hSVF cells. Taken together, these results suggest that GATA3 associates with NuRD repressor complex to suppress adipogenesis possibly through *PPARγ* repression, and thereby may have physiological roles in the regulation of HFD-induced adipocyte hypertrophy with insulin resistance *in vivo*.

## 論文審査の結果の要旨

The candidate investigated the roles of GATA transcriptional factors in adipocyte differentiation and its physiological roles *in vivo* using *Gata3<sup>fl/f</sup>XFabp4<sup>Cre/+</sup>* mice and adipocyte differentiation system of isolated stromal vascular fraction cells (SVFs). Additionally, she also performed biochemical analysis of GATA3 complex by LC-MS/MS to address its molecular mechanism. Intriguingly, *Gata3<sup>fl/f</sup>XFabp4<sup>Cre/+</sup>* mice showed the better phenotype of insulin sensitivity associated with less body weight and fat, in which the regulation PPAR  $\gamma$ , a key for early adipocyte differentiation, was involved. Further, the candidate identified GATA2/3 interaction with NuRD complex using LC-MS/MS, and their dissociation appeared to induce the adipogenesis with upregulation of PPAR  $\gamma$  in SVFs by IP-western and siRNA experiments. We approve this study suggesting that GATA TF associates with the NuRD repressor complex, which contributing to the physiological roles in the regulation of insulin sensitivity *in vivo*, and thereby potentially may apply to the novel therapeutic targets for obesity related insulin resistance, and these findings are academically meaningful and significant.

|          |   |       |         |
|----------|---|-------|---------|
| 氏名       | 赤坂 朋代   |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1461号  |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 flexor digitorum profundus dynamic tenodesis on the distal interphalangeal joint: A cadaver study<br>(深指屈筋腱の動的腱固定術による遠位指節間関節への影響: 新鮮凍結屍体を用いた研究) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 佐粧 孝久 |         |
|          | (副査) 教授   | 鈴木 昌彦 | 教授 森 千里 |

## 論文内容の要旨

【目的】手指屈筋腱損傷は損傷部位によって浅指屈筋(FDS)腱、深指屈筋(FDP)腱の損傷状況は異なる。その中で FDS 腱は損傷を受けず FDP 腱のみ切断されるということがある。その治療法として遠位指節間関節(DIP 関節)に対する FDP 腱による動的腱固定術 dynamic tenodesis(以下 DT 法)の臨床報告がある。しかし生体力学的な効果については不明である。そこで、DT 法による指節間関節の可動域を調べた。

【方法】新鮮凍結屍体 3 体 12 指(右 6 指、左 6 指)を用いた。男性 1 体、女性 2 体、死亡時平均年齢 80.3 歳(78-82 歳)であった。解剖は千葉大大学院医学研究院 Clinical Anatomy lab にて行った。臨床報告を元に FDP 腱を FDS 腱にかけて縫合した DT 法を施行した。三次元位置計測システムを指節部に装着し、腱を力学試験器にて牽引した際の関節可動域を測定した。20N までには指尖部が手掌に着くことが確認できたため、牽引力が 20N までの DIP 関節の最大角度を比較した。

【結果・考察】DIP 関節は術前  $48.1 \pm 12.0^\circ$ 、術後  $33.8 \pm 8.5^\circ$ 、近位指節間関節(PIP 関節)は術前  $73.9 \pm 13.9^\circ$ 、術後  $80.2 \pm 9.2^\circ$  であった。

陳旧例の場合は遊離腱移植や DIP 関節固定などが選択される。しかし、遊離腱移植は合併症や追加手術、腱の癒着による FDS 腱の機能低下、長期に渡る治療期間、手術適応が限られるなどがある。DIP 関節固定は DIP 関節の可動性が失われる。そこで我々はその FDP 腱を FDS 腱にかけて縫合する DT 法に着目した。腱切断前と比較すると腱固定後の方が DIP 関節の屈曲角度は小さいものの、DT 法の臨床報告や腱の再建と同様の値が得られた。

【結論】DT 法は DIP 関節屈曲角度が平均  $30^\circ$  以上屈曲可能で有益な術式であると生体力学の面からも証明された。

## 論文審査の結果の要旨

手指屈筋腱は浅指屈筋(FDS)腱、深指屈筋(FDP)腱よりなるが、腱損傷が生じた場合、損傷部位によって FDS 腱, FDP 腱への損傷状況が異なる。FDS 腱は損傷を受けず FDP 腱のみ切断されるということがある、その治療法として遠位指節間関節(DIP 関節)に対する FDP 腱による動的腱固定術 **dynamic tenodesis**(以下 DT 法)の臨床報告がある。本法の生体力学的な効果については不明であるため、本研究では新鮮凍結屍体を用いて DT 法による指節間関節の可動域を調べた。三次元位置計測システムを指節部に装着し、腱を力学試験器にて牽引した際の、腱損傷前と DT 法後の関節可動域を測定し比較した。DIP 関節は腱損傷前と比較して術後は 29.5%のみの角度の損失であり、近位指節間関節(PIP 関節)は腱損傷前と術後では著明な相違はみられなかった。腱損傷前の健常な状態と比較すると腱固定後の方が DIP 関節の屈曲角度は小さいものの、DT 法の臨床報告と同様の値が得られ、腱の再建と同様に 30° 以上屈曲が可能であった。本論文は、DT 法が有益な術式であると生体力学の面からも証明し、価値ある業績と認められた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 阿部 幸喜   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1462号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Longitudinal evaluation of the histological changes in a rat model of paravertebral muscle injury<br>(ラット傍脊柱筋損傷モデルを用いた経時的組織変化の検討) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 鈴木 昌彦<br>(副査) 教授 佐粧 孝久                      教授 山口 淳   |

## 論文内容の要旨

【目的】ラット傍脊柱筋損傷モデルを用いた経時的な痛みの性状変化の評価。【方法】8週齢雄性SDラット59匹を用いた。右側傍脊柱筋に1mの高さより115gの重錘を落下させモデルを作成した。両側傍脊柱筋に逆行性神経トレーサーFluoroGold (FG)を留置した。損傷局所の組織評価としてHE染色(各n=4)を損傷後3日,1,2,3,6週時に,抗NGF(神経成長因子)抗体による免疫染色(各n=3)を損傷後2,3,6週時に行った。また,支配神経の評価として,損傷後3日,1,2,3,6週に両側L2の後根神経節(DRG)を摘出(各n=6)し,CGRP(侵害受容性疼痛マーカー)及びATF3(神経障害マーカー)による免疫組織化学染色を行った。全FG陽性細胞中のCGRP及びATF3で二重標識される細胞の割合を,損傷側と健側を経時的に統計学的に比較検討した。【結果】傍脊柱筋組織のH-E染色では,損傷後3日と1週は炎症性細胞浸潤及び新生血管増生などの炎症所見,2,3週では線維芽細胞や脂肪細胞など組織吸収及び癒痕形成などの再生期の所見,6週では筋細胞の萎縮を認める癒痕形成期終息の所見であった。また,2,3週時に線維芽細胞上にNGFが描出された。DRG内のFGとCGRPで二重標識される細胞の割合は,損傷側が健側に比して受傷3日から3週までは有意に上昇していたが( $p < 0.05$ ),6週では有意差を認めなかった。一方,FGとATF3で二重標識される細胞は全期間で有意発現を認めなかった。

【考察】損傷局所の炎症細胞の浸潤は1週で終息したが,支配感覚神経ではCGRPは損傷後3週まで持続的に高値であった。この時期にNGFが支配神経を刺激して疼痛遷延を惹起している可能性も考えられ,これが傍脊柱筋損傷後の遷延痛の機序の一つである可能性が考えられた。一方,ATF3不発現に関しては,傍脊柱筋損傷における神経障害性疼痛の関与は少ない可能性,或いは,神経障害性疼痛評価目的としては打撃損傷が不十分であった可能性が考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は傍脊柱筋損傷後の遷延痛における NGF（神経成長因子）の関与及び疼痛の性状（侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の混在・経時的变化）の関与について行われたものである。腰椎後方手術に伴う術後遷延痛、及び交通外傷後のいわゆる外傷性腰部症候群の発生機序を明らかにすべく行われたものである。その中で、筋再生期・癒痕期における線維芽細胞から産生された NGF が侵害受容性疼痛の興奮遷延を惹起している可能性が示唆された。今後、NGF 発現の定量的評価と実験動物の経時的な行動学的評価を加える必要があるが、本研究結果は傍脊柱筋損傷後の遷延痛の機序の一つとして考え得るものと思われた。一方で、神経障害性疼痛の関与は低い可能性が示されたが、実験モデルの再検討も考察されており、さらなる研究を要する部分である。総じて、本研究結果は、傍脊柱筋損傷後遷延痛の発生機序を考える上での新しい知見となりうるものと思われる。本研究は学位を授与するに値すると考えられる。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 飯島 靖  |
| 学位（専攻分野） | 博士（医学）  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1463号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 rat model for cervical compressive myelopathy<br>(ラット圧迫性頸髄症モデルの作成) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 鈴木 昌彦<br>(副査) 教授 佐粧 孝久 教授 山口 淳  |

## 論文内容の要旨

【目的】現在の脊髄障害モデルはインパクトなど急性脊髄損傷モデルが主流であり、慢性かつ緩徐進行性の圧迫性脊髄症モデルの報告は少ない。過去に緩徐膨張性の水吸収性シートを用いた圧迫性脊髄症モデルが報告されているが、使用するシートの膨張率や厚さが確立されていない。本研究の目的は、モデル作成のためのシートの膨張率や厚さの最適な条件を検討することである。

【方法】SD ラット 8 週齢雌性 30 匹を使用した。セボフルレン吸入麻酔下で第 6 頸椎椎弓切除を行い、第 4-5 頸椎椎弓下に水膨張性シートを挿入した。対象はシート膨張率 2.0 倍（厚さ 0.5mm、0.7mm）、膨張率 3.5 倍（厚さ 0.5mm、0.7mm）を各々挿入する群、control 群の合計 5 群（各群 n=6）を作成した。行動評価として、前肢運動を Forelimbs locomotor scale score、後肢運動を Basso, Biattie, and Bresnahan locomotor scale score で行い、作成後 12 週まで各群間の四肢麻痺の推移を比較検討した。組織学的評価として作成後 12 週で Cresyl Violet 染色を用いて C4/5 高位の前角細胞数を評価し、Luxol fast blue 染色を用いて皮質脊髄路の変性を評価した。

【結果・考察】膨張率 2.0 倍厚さ 0.7mm 群で術後 3 週から、膨張率 2.0 倍厚さ 0.5mm 群で術後 6 週から緩徐進行性麻痺を認めた。一方、膨張率 3.5 倍の 2 群では一時的な四肢麻痺のみあった。組織学的評価では、膨張率 2.0 倍、3.5 倍いずれの群でも control 群と比較して前角細胞数の減少を認めていた。膨張率 2.0 倍の 2 群で皮質脊髄路の変性を認めていたが、膨張率 3.5 倍の 2 群では明らかな変性は認められなかった。

【結論】行動評価、組織学的評価の結果から、膨張率 2.0 倍が目的としている慢性圧迫性脊髄症モデルとして適していた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究において、ラットの頸椎椎弓下に水吸収性シートを挿入し、ラットの慢性圧迫性頸髄症モデル作成に必要なシートの膨張率や厚さの最適な条件を検討した。

対象はシート膨張率 2.0 倍（厚さ 0.5mm、0.7mm）、膨張率 3.5 倍（厚さ 0.5mm、0.7mm）をそれぞれ頸椎椎弓下に挿入する群、control 群の合計 5 群である。これらに対して、行動学的評価として作成後 12 週までラットの前後肢の麻痺の推移を計測し、組織学的評価として作成後 12 週で頸髄前角細胞数と皮質脊髄路の脱髄の程度を評価した。

膨張率 2.0 倍の 2 群で術後 3-6 週から緩徐進行性麻痺が出現し、組織学的評価では前角細胞数の減少、皮質脊髄路の脱髄を認め、慢性圧迫性頸髄症として適切だと考えられた。一方で、膨張率 3.5 倍の 2 群では一時的な急性麻痺のみであり、慢性圧迫性脊髄症としては不適切であった。

厚さに関しては膨張率 2.0 倍において 0.5、0.7mm とともに緩徐進行性麻痺が出現した。

以上より膨張率 2.0 倍、厚さ 0.5mm、0.7mm が慢性圧迫性脊髄症モデル作成に必要な水吸収性シートの条件であることを明らかにした。

本論文によりラットの慢性圧迫性脊髄症モデル作成に必要なシートの条件を明らかにすることができ、意義のある論文と認めた。



|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 石川 愛   |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1464号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | In vivo visualization of tau accumulation, microglial activation and brain atrophy in a mouse model of tauopathy rTg4510<br>(モデルマウスにおけるタウ病態と炎症の経時 PET および画像病理相関解析) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 山口 淳  |          |
|          | (副査) 教授  | 伊豫 雅臣 | 教授 岩立 康男 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、タウ病変や神経炎症が認知症病態として注目され、PET リガンドの開発が行われている。本研究では[11C]PBB3-PET, [11C]Ac5216-PET を使用し、タウ病変と神経炎症を生体内で可視化し病理像と比較することにより、いまだ未解明であるタウの蓄積と神経炎症の病態評価を行った。

【方法】[11C]PBB3-PET, [11C]Ac5216-PET と形態 MRI を rTg4510 マウスで行った。さらにマウス脳切片のPBB3 リガンド蛍光組織染色と免疫組織染色を行いPBB3 リガンドとタウ病変、神経炎症との相関を調べた。

【結果】[11C]PBB3-PET の集積, [11C]Ac5216-PE の集積と形態 MRI での大脳の萎縮はそれぞれ相関がみられた。しかし、[11C]PBB3-PET の集積は7か月でプラトーに達するのに比較し、[11C]Ac5216 - PET の集積は年齢に依存し上昇し続けた。病理像では神経炎症染色像とPBB3 染色像の増大が見られ、病理染色像とPET 集積率に相関が得られた。

【考察】これらの結果から、タウ病変に選択的に結合したPBB3-PET と神経炎症-PET、神経細胞死がそれぞれ病理病態的に相関する実証が得られた。タウ病理の蓄積が神経炎症を惹起し、神経細胞死につながる病態が示唆され、初期の病変発生の評価にはタウPET が、病態進行の程度については炎症PET が有用と思われた。

## 論文審査の結果の要旨

タウ蛋白病変は多くの認知症性神経変性疾患の神経障害に関与しており、本論文ではタウ病変と神経炎症を生体内で可視化し病理像と比較することにより、タウの蓄積と神経炎症の病態評価がなされた。生体のタウ蛋白病変を可視化する $[^{11}\text{C}]\text{PBB3-PET}$ と神経炎症を可視化する $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216-PET}$ と形態MRIをrTg4510マウスで行い、マウス脳切片のPBB3リガンド蛍光組織染色と免疫組織染色を行い、PBB3リガンドとタウ病変、神経炎症とのPET病理相関を調べている。結果としては $[^{11}\text{C}]\text{PBB3-PET}$ の集積、 $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216-PE}$ の集積と形態MRIでの大脳の萎縮はそれぞれ相関がみられた。病理像でも神経炎症染色像とPBB3染色像の増大が見られ、病理染色像とPET集積率に相関が得られた。本論文は、タウ病変に選択的に結合したPBB3-PETと神経炎症-PET、神経細胞死がそれぞれ病理病態的に相関する実証が得られ、価値ある業績と認められた。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 石神 恵美  |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1465号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Coexistence of regulatory B cells and regulatory T cells in intratumoral lymphoid follicles is a prognostic factor in patients with breast cancer<br>(乳癌における腫瘍内の制御性 B 細胞と制御性 T 細胞の共存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  | 中谷 行雄 | 教授 岡本 美孝 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】腫瘍免疫における新しい免疫寛容の調節機構が注目される。制御性 B 細胞 (Breg) は、制御性 T 細胞 (Treg) の誘導能を持ち、腫瘍免疫における新規の治療標的として期待されるが、腫瘍細胞や Treg との相互作用の場が不明であり、さらに癌患者における臨床的意義も明らかにされていない。私は本研究で乳癌患者検体を用いて、Breg と Treg の共存の場を明らかにし、その共存の臨床的意義を解析した。

【方法】非浸潤性乳癌 (DCIS) 231 人と浸潤性乳癌 (IDC) 258 人の手術検体を用いた連続切片の免疫染色法により、腫瘍内の Breg (CD25 あるいは IL10 陽性の B 細胞) と Foxp3 陽性 Treg の存在を評価し、無転移再発期間 (MFS: 観察期間中央値 113 ヶ月) との関係解析した。

【結果・考察】乳癌腫瘍内において B 細胞濾胞および T 細胞傍濾胞様構造を持つリンパ球集塊に着目し、私はこれを腫瘍内リンパ濾胞 (Intratumoral lymphoid follicle: ILF) と呼んだ。ILF の発生率は DCIS および IDC 患者間で同等で、ILF の発生は悪性度の高い乳癌で多かったが、IDC 患者において ILF 陽性および陰性患者間で MFS の差はなかった。そして私はこの ILF 内において濾胞内の Breg と傍濾胞内の Treg の存在を確認した。Breg 陽性の ILF を有する IDC 患者は Breg 陰性の ILF を有する患者に比して有意に MFS が短縮した ( $p=0.0005$ )。また ILF 内の Treg 陽性 IDC 患者は他の領域に Treg を有する患者に比して有意に MFS が短縮した ( $p=0.0102$ )。ILF 内の Breg の存在は、ILF 内の Treg の存在と密接に相関した ( $p<0.0001$ )。さらに ILF 内の Breg と Treg の共存は多変量解析において MFS に相関した ( $p=0.007$ )。加えて ILF 内の Breg と Treg の共存例は ILF 内の Treg 単独存在例 (Breg 非存在例) に比して有意に MFS が短縮した ( $p=0.0475$ )。

【結論】腫瘍に近接する ILF は、腫瘍細胞、Breg および Treg の相互作用のための共存の場と考えられ、ILF 内の Breg と Treg の共存は乳癌の転移に関与した。ILF とともに、その中の Breg と Treg の共存は、乳癌の新しい診断および治療標的として期待される。

## 論文審査の結果の要旨

腫瘍免疫寛容の分野で B 細胞による新しい調節機構が注目されている。制御性 B 細胞 (Breg) は、制御性 T 細胞 (Treg) の誘導能を持ち、新規の治療標的として期待されるが、腫瘍細胞や Treg との相互作用の場や臨床的意義も明らかにされていない。

本研究では乳癌の手術検体を用い、腫瘍内のリンパ球がリンパ組織様構造 (Intratumoral lymphoid follicle : ILF) をとることを示し、その形成と内在する Breg、Treg に関し検討を加えた。ILF 形成は悪性度の高い乳癌に多いが、浸潤癌において予後と相関せず、一方 ILF 内の Breg 陽性患者は陰性患者に比して優位に Metastasis-free survival (MFS) が短縮することを示した。また、腫瘍周辺の Treg の有無は MFS と相関せず、ILF 内の Treg 陽性が MFS と相関した。ILF 内の Breg と Treg は密接に相関し、両者の共存が多変量解析において MFS と相関した。ILF 内の Breg、Treg 共存例は ILF 内の Treg 単独存在例に比し有意に MFS が短縮することを示した。

本論文は Breg が Treg を誘導し、遠隔転移に関与するという基礎研究で報告されている事象を臨床検体において証明し、ILF 内の Breg と Treg の共存が乳癌の新規診断および治療標的として期待される事を示した極めて意義のある、価値ある業績と認められた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 石綿 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1466号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Transcription factor Gli as a treatment target for large cell neuroendocrine carcinoma of the lung<br>(肺大細胞神経内分泌癌における Gli 蛋白の治療ターゲットの可能性) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 吉野 一郎<br>(副査) 教授 金田 篤志 教授 瀧口 裕一   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 進行肺大細胞神経内分泌癌（LCNEC）は標準治療が確立されておらず、予後不良な疾患である。ヘッジホッグシグナル伝達経路（Hh 経路）は種々の癌の進展や転移などに関係していることが判明してきている。本研究は、LCNEC において、この Hh 経路の構成蛋白である Smo および Gli 因子を抑制することで新規治療ターゲットの可能性を探索することを目的とする。

### 【方法】

Smo 阻害薬（GDC0449, BMS833923）および Gli 阻害薬（GANT61）を用いて LCNEC 細胞への抗腫瘍効果および Hh 経路抑制効果を調べ、また Gli を siRNA で阻害することにより細胞増殖能および薬剤感受性に影響するかを調べた。

### 【結果・考察】

GDC0449 では LCNEC 細胞への抗腫瘍効果は限定的である一方、BMS833923 および GANT61 では Hh 経路活性抑制効果および抗腫瘍効果を示した。Gli を siRNA で抑制した場合、細胞増殖を有意に抑制し、またシスプラチンへの薬剤感受性を増高させ、アポトーシスを増加させた。以上から、Gli 活性を十分に抑制する薬剤を用いた場合、LCNEC への抗腫瘍効果および抗癌剤感受性増加作用を呈することが示された。

### 【結論】

LCNEC において、Hh 経路における Gli 蛋白は細胞増殖能および抗癌剤感受性に関与することが判明し、これを阻害することが LCNEC の新規治療ターゲットになりうる可能性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

肺大細胞内分泌癌(LCNEC)は肺癌の中でも進行が早く、適応となる有効な分子標的もない難治がんである。

申請者は、LCNEC の進展や転移に関わる細胞内シグナル伝達経路としてヘッジホッグ経路(H経路)に着目し、その経路の構成蛋白である Smo および Gil 因子の関与について探索した。

Smo 阻害薬である GDC0449 と BMS833923、および Gil 阻害薬である GANT61 の LCNEC 細胞株である H460、H1299、H810 への細胞増殖能およびシスプラチン感受性への影響を肺腺癌株 A549 をコントロールにして検討した。

BMS833923 と GANT61 は、有意に Hh 経路の活性化を抑制するとともに、MTT アッセイにて細胞傷害効果を示した。Gil 蛋白発現を siRNA で干渉して抑制すると、細胞増殖が抑制されるとともにシスプラチンに対する感受性が増強され、さらにアポトーシスが増加した。

以上の実験結果より、Hh 経路の Gil 蛋白は LCNEC の増殖能やプラチナ系抗がん薬の感受性に関与することが示され、この蛋白の機能を阻害することが LCNEC の治療標的になりうる可能性があるとして結論づけた。

申請者は、研究内容の詳細や、結果の解釈等に関する査問に、全て理路整然と答えるとともに将来展望についても明快に説明した。

|           |  |       |             |
|-----------|--|-------|-------------|
| 氏名        | 井出 真太郎   |       |             |
| 学位 (専攻分野) | 博 士 (医学)   |       |             |
| 学位記番号     | 千大院医薬博甲第医1467号   |       |             |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月31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 transcription factor <i>Tcf21</i> is required for branching morphogenesis and regulates the <i>Gdnf</i> -axis in kidney development<br>(転写因子 <i>Tcf21</i> は腎臓発生において尿管芽の分岐に必須であり <i>Gdnf</i> 経路を制御する) |       |             |
| 論文審査委員    | (主査) 教授  | 浅沼 克彦 |             |
|           | (副査) 教授  | 市川 智彦 | 教授 安西 尚彦    |
|           |  | 客員教授  | Omid Akbari |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【Purpose】 Metanephros development occurs by harmonious interaction between metanephric (cap) mesenchyme, ureteric bud (UB) and stromal cells. A basic Helix Loop Helix transcription factor *Tcf21* is expressed in cap mesenchyme, stromal cells and podocytes. *Tcf21*-deficient kidneys exhibit severe renal hypodysplasia with abnormal UB branching and disrupted glomerulogenesis. In this study, we explored the role of *Tcf21* in renal development.

【Methods】 Using *Tcf21* null mice, we evaluated expression of factors that are essential for branching morphogenesis including *Gdnf*, *Ret* and *Wnt11*. We generated cap mesenchyme specific *Tcf21* KO (Cap*Tcf21*) mice and stromal cell specific *Tcf21* KO (Str*Tcf21*) mice using Cre-LoxP system and analyzed their phenotypes.

【Results・Discussion】 *Tcf21* null mice results in markedly reduced mRNA expression of *Gdnf*, *Ret* and *Wnt11*. Cap*Tcf21* mice showed reduced mesenchyme to epithelial transformation at E12.5 and defect in podocyte differentiation, but the collecting duct structure and *Gdnf* pathway were not affected. Importantly, Str*Tcf21* mice demonstrated the defect of branching morphogenesis and the absence of collecting ducts. In addition, Str*Tcf21* mice kidneys reproduced the down-regulation of *GDNF* and *Wnt11* observed in *Tcf21* null mice. Moreover, the stromal factor *Bmp4*, a known inhibitor of *Gdnf*, was up-regulated in *Tcf21* null kidneys both at the mRNA and protein levels. Taken together, these results suggest that *Tcf21* is essential for normal branching morphogenesis via regulation of *Gdnf*-*Wnt11*-*Ret* axis, and that *Tcf21* controls ureteric bud branching by regulating *Bmp4* in the renal stromal cells.

【Conclusion】 Our findings demonstrates *Tcf21*'s critical role in orchestrating multiple cellular compartments in kidney development.

## 論文審査の結果の要旨

In this study, the candidate investigated the role of Tcf21 in kidney development. In order to reveal it, they evaluated the branching morphogenesis using explant assays and expressions of Gdnf, Ret and Wnt11 that are essential for branching morphogenesis in Tcf21 null mice. As a result, Tcf21 null mice showed defect of branching morphogenesis and reduced expression of these genes. Next, they generated two cell type specific Tcf21 KO models that lacks Tcf21 in cap mesenchyme or stromal cells, respectively. Consequently Tcf21 in cap mesenchyme is only necessary for podocyte development and do not show any difference in expressions of Gdnf, Ret and Wnt11. On the other hand, Tcf21 in stromal cells was essential for expressions of Gdnf and Wnt11 and branching morphogenesis. In addition, they found that Bmp4 would be the downstream target of Tcf21. We approve this study suggesting that Tcf21 in stromal cells has essential roles in orchestrating the crosstalk between these cellular compartments.



|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 稲垣 武  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1468号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Heart rate and oxygen saturation change patterns during a 6-min walk test in subjects with chronic thromboembolic pulmonary hypertension<br>(慢性血栓塞栓性肺高血圧症の6分間歩行試験中の心拍数・SpO <sub>2</sub> の変化と関連する因子について) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 吉野 一郎 |          |
|          | (副査) 教授   | 松宮 護郎 | 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) 患者における 6 分間歩行試験 (6MWT) 中の心拍数 (HR)、SpO<sub>2</sub> の変化について、それが疾患の病態・重症度を予測する因子になりうるか、また HR、SpO<sub>2</sub> の変動パターンが肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) 後に変化するかについて検討した。

### 【方法】

対象は 2011 年以降当院で、同時期に 6MWT、右心カテーテル検査、心エコー、精密肺機能検査を施行された CTEPH 患者全 57 例のうち、後述する測定項目が確認できた 31 例。6MWT としては、6 分間歩行距離 (6MWD)、 $\Delta$ HR (最大 HR-安静時 HR)、HR の上昇に要した時間 (HR 上昇時間)、HR の上昇の傾き (HR 傾き [ $\Delta$ HR/HR 上昇時間])、6MWT 終了後 1 分の HR の回復 (HRR1)、SpO<sub>2</sub> の低下に要した時間 (SpO<sub>2</sub> 低下時間)、6MWT 終了後 SpO<sub>2</sub> の回復に要した時間 (SpO<sub>2</sub> 回復時間) を解析した。さらに、右心カテーテル検査 (mPAP、PVR、CO、PvO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>)、心エコー (TRPG、LVEF)、精密肺機能検査 (%VC、FEV<sub>1</sub>/FVC、%DLco、%DLco/VA、%TLC) の結果と、6MWT との関連について後方視的に評価検討した。更に、全 31 例のうち PEA を施行された患者 10 例を対象に、術前、術後 1 年時の 6MWT のパラメーターの変化について検討した。

### 【結果】

HR 上昇時間は PvO<sub>2</sub> と、SpO<sub>2</sub> 低下時間は LVEF と、SpO<sub>2</sub> 回復時間は %DLco/VA と負の相関を認め、これらはいずれも mPAP と正の相関を認めた。また、 $\Delta$ HR、HR 傾きは、mPAP と負の相関を認めた。更に、重回帰分析を行い、HR 上昇時間と HR 傾きは mPAP を予測する因子だった。PEA 前後の比較では、術後 6MWD の有意な改善、安静時 HR の有意な上昇を認めたが、その他の変動パラメーター (HR 上昇時間、SpO<sub>2</sub> 低下時間、SpO<sub>2</sub> 回復時間) に有意な変化を認めなかった。

### 【結語】

CTEPH 患者の 6MWT における HR 上昇時間と HR 傾きは、本症の肺血行動態と関連してい

ることが示された。6MWT 中の HR、SpO<sub>2</sub> の変化は、CTEPH の重症度を反映し、肺血行動態の変化を簡便かつ安全に評価する上で有用な可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は近年、適応となる分子標的薬が登場し治療内容が変化してきたが、なお肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) を必要とする患者も存在する。また呼吸不全と右心不全を主な兆候とするが、臨床症状と重症度をよく反映する臨床パラメータの開発が待たれている。

申請者は、CTEPH 患者における 6 分間歩行試験 (6MWT) 中の心拍数変動に関する各種パラメータおよび SpO<sub>2</sub> 変動に関する各種パラメータについて、右心カテーテル検査、心臓超音波検査および精密肺機能検査のパラメータとの関連を検討することで、CTEPH の病態・重症度を予測する因子になりうるか検討した。また PEA 後の変化についても併せて検討した。

31 症例における解析の結果、HR 上昇時間は Pv2 と、SpO<sub>2</sub> 低下時間は LVEF と、SpO<sub>2</sub> 回復時間は%DLco/VA と負の相関を認め、これらはいずれも mPAP と正の相関を認めた。重回帰分析の結果、HR 上昇時間と HR 傾きは mPAP を予測する因子であった。PEA 前後では 6 MWD と安静時 HR の有意な増加を認めたが他のパラメータに変化はなかった。以上の結果は、6MWT 中の HR と SpO<sub>2</sub> の変動パラメータは、CTEPH の血行動態を反映し、重症度と相関することが示された。

申請者は、研究内容の詳細や、結果の解釈等に関する査問に、全て理路整然と答えるとともに将来展望についても明快に説明した。本研究は CTEPH の臨床上、非常に有用な情報をもたらした点で重要である。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 稲毛 雄一   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1469号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 interleukin-11 in a donation after circulatory death heart model<br>(心停止後心移植モデルにおけるインターロイキン11の効果) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 小林 欣夫<br>(副査) 教授 大塚 将之                      教授 安西 尚彦  |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

心移植は重症心不全に対する最も効果的な治療法だが、深刻なドナー心不足が続いている。心停止後移植はドナープール不足を改善することから欧米では徐々に施行例が増えてきている。また、インターロイキン11(IL-11)は先行研究で心保護作用が認められ、血小板減少症などではヒトへの臨床応用がされているなど安全性が認められている。我々の目的は心停止後移植モデルに対してIL-11の温阻血障害に対する効果を検討することである。

### 【方法】

21匹のラットを無作為にIL-11群11匹、コントロール群10匹に分けて検討した。心臓摘出後25分の温阻血障害を与え、その後ランゲンドルフ灌流装置で60分の再灌流を施行した。再灌流中は圧データなどから左室機能を評価した。再灌流後の排液は生化学検査に提出された。60分の再灌流終了後には心臓を病理学的検査および電子顕微鏡検査に提出した。

### 【結果・考察】

左室圧はコントロール群よりIL-11群で良好な結果、冠灌流圧はIL-11群で低い結果であった。生化学検査では心筋逸脱酵素(CK-MB、cTnI)はIL-11群で低い傾向であった。乳酸値は再灌流10分後で特にIL-11群が低い値であった。TTC染色およびTUNEL染色で明らかな壊死、アポトーシス所見を認めなかった。IL-11群で良好な心収縮機能改善効果を認めた理由としてJAK/STAT3経路を介した心筋stunningの抑制効果、ミトコンドリアへの直接制御による心機能改善効果、NO増加による血管拡張作用が主要な機序と推察された。

### 【結論】

IL-11投与により温阻血後再灌流早期の心筋障害軽減、冠血管抵抗改善による心機能改善がもたらされた可能性が考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究はラットによる心停止後心移植モデルにおける温阻血障害に対する IL-11 の効果について検討したものである。21 匹のラットを無作為に IL-11 投与群とコントロール群に分けて、心臓摘出後 25 分の温阻血障害を与え、ランゲンドルフ灌流装置で 60 分の再灌流を施行した。再灌流中は圧データなどから左室機能を評価し、再灌流後の排液を生化学検査に、再灌流終了後の心臓は病理学的検査に提出した。左室圧は IL-11 投与群で良好であり、冠灌流圧は IL-11 投与群で低い結果であった。生化学検査では心筋逸脱酵素(CK-MB、cTnI)は IL-11 群で低い傾向にあった。乳酸値は再灌流 10 分後で IL-11 群で低値であった。病理学的検査では両群で TTC 染色および TUNEL 染色で明らかな壊死、アポトーシス所見を認めなかったが、電子顕微鏡検査で IL-11 投与群で浮腫、ミトコンドリア障害が減弱されている傾向を認めた。IL-11 投与群で心収縮機能改善効果を認めた機序として JAK/STAT3 経路を介した心筋 stunning の抑制効果、ミトコンドリアへの直接制御による心機能改善効果、NO 増加による血管拡張作用の関与が考えられた。本論文は IL-11 投与により温阻血後再灌流早期の心筋障害軽減効果、冠血管抵抗改善効果からの心機能の改善が得られることを示しており、IL-11 の心停止後ドナー心移植の臨床応用に向けて意義のある業績と認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 井上 貴博   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1470号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 pharmacokinetic study of DNA minor groove binding pyrrole-imidazole polyamide: a correlation between its physicochemical property and the <i>in vivo</i> distribution in tumor-bearing mice<br>(DNA 結合性ポリアミドの物理化学的特性と腫瘍組織集積性に関する薬物動態学的検討) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 金田 篤志 |          |
|          | (副査) 教授   | 岩間 厚志 | 教授 瀧口 正樹 |

## 論文内容の要旨

【目的】ピロール・イミダゾール-ポリアミド (PIP) は任意の DNA 塩基配列と特異的に結合する性質を備え、目的とする遺伝子の発現制御を可能にする人工有機化合物である。PIP の主たる構成成分である *N*-methylpyrrole (Py) と *N*-methylimidazole (Im) の総数やその比率といった一次構造の差異が持つ細胞核内集積性への影響が検討されている。一方、マウス異種移植モデルにおけるヒトがん組織への PIP 集積が報告されたが、PIP の一次構造が腫瘍集積性に与える影響は十分に検討されていない。そこで本研究は、Im/Py の比が PIP の物理化学的特性および腫瘍集積性に与える影響を検討した。

【方法】1 から 5 個の Im を含み、Py と Im の総数が 10 となる 5 種類の PIP を合成し、蛍光色素で標識した。HPLC 法で脂溶性を表す  $\log P$  値を算出し、当該化合物の脂溶性を評価した。ヒト大腸癌細胞株を皮下に移植したマウスに当該化合物を尾静脈投与し、その体内動態を *in vivo* 蛍光画像撮影ならびに病理学的染色を用いて解析した。

【結果・考察】当該化合物は脂溶性を示したが、Im/Py 比の上昇とともにそのレベルは低下した。Py より窒素原子を多く含む Im は水溶性であるため、Im 数の増加は PIP の脂溶性を低下させる可能性が示唆された。一方、担癌マウスでは、すべての PIP において腫瘍集積性が観察され、細胞核内に集積していた。しかし、Im/Py 比の低い PIP は腫瘍について肝臓への集積が観察され、腫瘍組織内では血管周囲に分布していた。さらに、他の化合物と比べてより長期間の腫瘍内貯留が観察された。反対に、Im/Py 比の高い PIP は腫瘍内半減期が短く、腎臓への集積が観察された。したがって、Im/Py 比が脂溶性を変化させることで、PIP の組織指向性と体内動態を制御しうる可能性が示唆された。

【結論】PIP の Im/Py 比はその脂溶性に対して一定の影響を及ぼし、脂溶性の高い一次構造は PIP の腫瘍への集積性ならびに貯留性を高める効果が認められた。

## 論文審査の結果の要旨

ピロール (Py)・イミダゾール (Im) ポリアミドは 塩基配列特異的に DNA 副溝に結合し、遺伝子の発現を制御する人工有機化合物である。本研究で論文提出者は、主たる構成成分である Py と Im の比が Py-Im ポリアミド の物理化学的特性および腫瘍集積性に与える影響を検討した。蛍光色素で標識した、Py と Im の総数が 10 個の Py-Im ポリアミドを合成した。Im の個数が 1～5 個の 5 種類の Py-Im ポリアミドについて、脂溶性を比較・検討し、また担癌マウスにおける体内動態を *in vivo* 蛍光画像撮影ならびに病理学的染色を用いて解析した。Py-Im ポリアミドは脂溶性を示したが、Im/Py 比の上昇とともに脂溶性レベルは低下した。Py よりも窒素原子を多く含む Im の 数が増えることで Py-Im ポリアミド の脂溶性が低下すると考えられた。担癌マウスの検討では、すべての Py-Im ポリアミドについて腫瘍集積性、細胞核内への集積が観察された。Im/Py 比が低いと、Py-Im ポリアミドの腫瘍内半減期が長くなり、腫瘍組織内での血管周囲への分布や、肝臓への集積を認めた。以上、本論文は、Im/Py 比が Py-Im ポリアミドの脂溶性や、腫瘍貯留性、体内動態に影響を及ぼすことを明らかにした論文であり、博士論文として価値のある業績と認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 今枝 太郎   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1471号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 total iron binding capacity on intensive care unit admission predicts red cell blood transfusion in critically ill patients<br>(ICU入室時の total iron binding capacity は重症患者の輸血必要性の予測に有用である) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 大塚 将之 |          |
|          | (副査) 教授   | 小林 欣夫 | 教授 安西 尚彦 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】集中治療室(ICU)に入室する重症患者は、しばしば貧血に陥り輸血を要するが、ICU患者に対する輸血は転帰の悪化と関連する。よって、重症患者において貧血および輸血を防ぐべく、より早期に輸血必要性を予測しうる貧血関連マーカーを検討した。

【方法】ICU入室後48時間以上の滞在が見込まれ、20歳以上で臓器障害がある非出血性症例を対象とした前向き研究。Derivation cohort(D群,n=121)においてHemoglobin,鉄,total iron binding capacity(TIBC)トランスフェリン,トランスフェリン飽和度,フェリチン,エリスロポエチン,葉酸,Vitamin B12,アルブミン,コレステロール,トリグリセリド,Interleukin-6(IL-6),Creatinineの血中濃度を、入室時、以後1週間毎に第28病日まで測定した。またValidation cohort(V群,n=54)において、入室時TIBC,IL-6,Hepcidinを測定した。主要評価項目は入室後28日以内の輸血施行、副次的評価項目は貧血関連マーカーの経時的変化、および入室時Hepcidin,IL-6値とした。

【結果・考察】D群およびV群の輸血群/非輸血群は各々53人/68人,18人/36人であった。輸血必要性の予測能は入室時TIBCが最も高く(AUC 0.835[95%信頼区間=0.765-0.906]),cut-off値234.5 $\mu$ g/dLで、感度,特異度は0.906,0.632,V群の感度,特異度は0.888,0.694であった。また観察期間を通して輸血群においてTIBC,トランスフェリンは有意差をもって低値,フェリチンは高値を推移した。よって、ICU貧血には炎症による鉄利用能低下が関与していると考えV群でHepcidin,IL-6を測定した。Hepcidin(ng/mL)は、輸血群で高値(169.2[62.2-295.8]vs62.3[22.7-121.2],P=0.014)であった。IL-6(pg/mL)は両群間で有意差はなかった(P=0.07)が、全患者においては輸血群で高値(546.7[157.6-4957.0]vs161.2[50.3-759.8],P=0.0014)であり、その関与が示唆された。

【結論】ICU入室時のTIBCは28日以内の輸血必要性の予測に有用である。

## 論文審査の結果の要旨

集中治療室(ICU)に入室する重症患者は、貧血に陥り時に輸血が必要となりそのことが予後の悪化につながる。ただし重症患者の貧血の主たる原因や輸血施行を予測しうる因子は明確になっていない。本研究では、様々な貧血関連因子の中から重症患者の輸血必要性を予測するのに有用な因子を探索するとともに、重症患者の貧血の原因を解明することを目的に、20歳以上で臓器障害がある非出血性症例を対象とした前向き観察研究がなされた。Derivation cohort121例の Hemoglobin, 鉄, total iron binding capacity(TIBC), トランスフェリン, トランスフェリン飽和度, フェリチン, エリスロポエチン, 葉酸, Vitamin B12, アルブミン, コレステロール, トリグリセリド, Interleukin-6(IL-6), Creatinine の ICU 入室後 28 日までの血中濃度ならびに Validation cohort54例の入室時 TIBC, IL-6, Hcpidin が測定された。ICU 入室後 28 日までの輸血必要性の予測能は入室時 TIBC が最も高く (AUC 0.835), cut-off 値 234.5 $\mu$ g/dL で、感度,特異度は 88.8%,69.4%であった。また観察期間を通して輸血群において TIBC, トランスフェリンは有意に低値, フェリチン, Hcpidin, IL-6 は有意に高値であったため ICU 貧血には炎症による鉄利用能低下の関与が考えられた。本研究は、重症患者の輸血必要性の予測ならびに主たる貧血の原因を明らかにした価値のある業績と認められた。



|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | 岩瀬 真希   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 7 2 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Biomechanical evaluation of opponensplasty for low median nerve palsy: A cadaver study<br>(低位正中神経麻痺に対する母指対立再建術の生体力学的評価：キャダバー研究) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 佐 粧 孝 久<br>(副査) 教 授 鈴 木 昌 彦 教 授 森 千 里  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】低位正中神経麻痺に対する母指対立再建術には、多くの術式が報告されているが、術式選択については一定のコンセンサスが得られていない。本研究では、3種類の母指対立再建術で再現される母指対立運動を定量的に比較することを目的とした。

【方法】新鮮凍結屍体 3 体 6 肢を対象とした。各肢に対して Camitz 法, modified Camitz(mCamitz) 法, Burkhalter 法に準じた手術を行い、移行腱を牽引することで再現される手の第一指間角(1<sup>st</sup> web Angle)と母指回内角(Pronation Angle)を比較した。Camitz 法は長掌筋(PL)を短母指外転筋(APB)に移行し、mCamitz 法は尺側手根屈筋(FPL)をプーリーとして PL を APB に移行した。Burkhalter 法は示指伸筋(EIP)を尺側から APB に移行した。検体に手術を施行した後、Kirschner 鋼線で手関節 0° 及び前腕中間位とした上で検体を治具に固定し、母指爪/ 橈骨茎状突起/ 第二中手骨頭背側に Fastrak®(磁場を用いた位置・角度解析装置)のセンサーを設置した。PL を力学試験機で牽引し、再現されるセンサーの位置及び姿勢情報から各移行筋推定筋力(Estimated muscular force: EMF)の 10/ 20/ 30%及び 25N の牽引力で生じる 1st web Angle と Pronation Angle を計算した。測定の度に腱移行部は再縫合せず、縫合部より近位側で腱の走行を変えて腱の牽引とセンサーの測定を行なった。

【結果・考察】1<sup>st</sup> web Angle について、EMF30%と 25N で mCamitz 法は Burkhalter 法より有意に角度が大きかった(30%: P= 0.014, 25N: P= 0.008)。Pronation Angle は、EMF10%で Camitz 法が Burkhalter 法より有意に小さく(P= 0.031), EMF30%と 25N で mCamitz 法と Burkhalter 法より有意に小さい角度(30%: P= 0.023, P= 0.002) (25N: P= 0.025, P= 0.001)であった。特に手の機能に重要とされる pronation angle に着目すると Burkhalter 法は Camitz 法と比べて平均 6.6~9° 大きく、臨床的には患者の自覚症状や QOL に反映すると推測される。mCamitz 法においては PL 腱が migration するとの報告もあり今後のさらなる検討が必要である。

【結論】Burkhalter 法は術後母指回内角度の獲得が期待でき、手の機能再建に有効な手法である。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は低位正中神経麻痺に対する 3 種類の母指対立再建術で再現される母指対立運動を定量的に比較することを目的に行われた。新鮮凍結屍体 3 体 6 肢を対象とし、各肢に対して Camitz 法, modified Camitz 法, Burkhalter 法を行ったうえ、再現される手の第一指間角と母指回内角を術式間で比較した。実験方法は Camitz 法として長掌筋(PL)を短母指外転筋(APB)に、Modified Camitz 法は尺側手根屈筋(FPL)をプーリーとして PL を APB に、Burkhalter 法は示指伸筋(EIP)を尺側から APB に移行した。検体に Camitz 法を施行した後治具に固定し、磁場を用いた位置・姿勢測定装置 Fastrak®のセンサーを設置した後 PL を力学試験機で牽引し、再現される対立運動をセンサーの位置情報から解析した。術式ごとに腱縫合部より近位で腱の走行を変更し、各術式における角度を測定した。Camitz と modified Camitz は PL の、Burkhalter は EIP の 10/ 20/ 30% 及び 25N の牽引力に対する角度を計算し、術式間で比較した。結果、第 1 指間角について、推定筋力の 30% と 25N で modified Camitz 法は Burkhalter 法より有意に角度が大きかった。母指回内角は Camitz 法が推定筋力の 10% で Burkhalter 法より有意に小さく ( $P=0.031$ ), 30% と 25N で modified Camitz 法及び Burkhalter 法より小さい角度(30%:  $P=0.023$ ,  $P=0.002$ ) (25N:  $P=0.025$ ,  $P=0.001$ )であった。検討した 2 種類の角度のうち、母指回内角は特に手の機能に重要とされ、Burkhalter 法は術後母指回内角度の獲得が期待できることが定量的に示された。一方で modified Camitz 法は移行腱が migration するとの報告もあり今後の検討が必要である。本論文は移行腱の再縫合を行うことなく、同一肢に施行された複数の術式を定量的に比較した価値ある業績と認められた。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 榎本 隆宏  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 7 3 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Timing of intra-articular injection of synovial mesenchymal stem cells affects cartilage restoration in a partial thickness cartilage defect model in rats<br>(ラット部分軟骨損傷に対する間葉系幹細胞関節内投与時期の違いが軟骨修復に与える影響) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 鈴木 昌彦<br>(副査) 教 授 佐粧 孝久 教 授 浅沼 克彦   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】部分軟骨損傷 (Partial thickness cartilage defect : PTCD) は軟骨下骨に到達しない浅い損傷であるが、難治性であり、経時的に損傷周囲軟骨の変性が拡大進行する。我々の先行研究では、ラットに PTCD を作成した直後の間葉系幹細胞 (以下 MSC) 関節内投与は軟骨修復を促進した。しかし、投与時期が遅れた場合に軟骨修復が得られるかは不明である。また、投与した MSC の関節内での局在も不明である。本研究の目的は、1) ラット PTCD に対する MSC 投与時期の違いが軟骨修復に与える影響、および、2) 投与した MSC の関節内での局在を調べることである。

【方法】14 週齢雄性 Sprague Dawley ラットを使用した。左大腿骨内側顆に 100  $\mu$  m の深さで PTCD を作成し、滑膜由来 MSC  $1.0 \times 10^6$  個を PBS50  $\mu$  L に溶解して膝関節内投与した。MSC 投与時期は、PTCD 作成直後 (以下 0w 群)、作成後 1 週 (以下 1w 群)、2 週 (以下 2w 群) とした。対照群には、PTCD 作成直後に PBS50  $\mu$  L を投与とした。PTCD 作成後 6 週で屠殺し、先行研究に従い組織学的評価を行った。

MSC 関節内投与後の局在を調べるために、PKH26 で蛍光ラベリングした MSC を PTCD 作成直後に関節内投与した。投与後 1 日と 1 週で屠殺し MSC の関節内での分布を観察した。

【結果・考察】対照群は損傷部の残存を認めた。0w 群の軟骨修復は概ね良好であった。1w 群、2w 群は、損傷部の修復は認めたが、明らかな染色性低下、軟骨表面の不整を認めた。組織スコアでは、0w 群が対照群、1w 群、2w 群に比べて有意にスコアが低く、PTCD 作成直後に MSC 投与することが最も高い軟骨修復効果を示した。

蛍光ラベリングした MSC は、投与後 1 日では大部分が滑膜に分布していた。MSC を吸収した滑膜が軟骨修復に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

【結論】ラット PTCD においては損傷後早期の MSC 投与が軟骨修復に有効である可能性が示唆された。関節内投与した MSC は滑膜に分布していた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、難治性で変形性関節症に進行するとされている部分軟骨損傷に対する間葉系幹細胞の投与時期が軟骨修復に与える影響について、軟骨の自然修復が起こらない成熟ラットを用いて、膝部分軟骨損傷後の間葉系幹細胞の関節内投与時期を3時点に分けて軟骨修復の違いを検討し、部分軟骨損傷後早期の間葉系幹細胞投与が軟骨修復に有効であることを明らかにした。また、膝関節内投与後の間葉系幹細胞の関節内での動態について、部分軟骨損傷後に蛍光標識した間葉系幹細胞を関節内投与して、膝関節内での分布を観察し、関節内投与された間葉系幹細胞は大部分が滑膜に分布していることを明らかにした。本論文は、部分軟骨損傷後の間葉系幹細胞投与は軟骨変性が起こる前でないと軟骨修復効果が得られない可能性、滑膜に間葉系幹細胞が取り込まれたことによって軟骨修復因子が分泌されて軟骨修復が起こっている可能性を示唆し、難治性である部分軟骨損傷に対する治療法の確立のために意義のある論文と認めた。

|          |   |       |           |
|----------|---|-------|-----------|
| 氏名       | 江畑 貴大   |       |           |
| 学位（専攻分野） | 博士（医学）  |       |           |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1474号  |       |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Amrubicin monotherapy for patients with platinum-pretreated<br>non-gastrointestinal non-pancreatic extrapulmonary neuroendocrine carcinoma<br>(プラチナ製剤既治療患者に対する非消化管非膵原発肺外神経内分泌癌<br>におけるアムルビシン単剤療法) |       |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 中谷 行雄 |           |
|          | (副査) 教授   | 大塚 将之 | 教授 本橋 新一郎 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

非消化管非膵原発肺外神経内分泌癌におけるアムルビシン単剤療法の有用性を検討する。

### 【方法】

2施設より得られた患者の臨床記録を後方視的に検討した。患者選択規準は非消化管非膵原発肺外神経内分泌癌患者であり、プラチナ製剤既治療後にアムルビシン単剤療法を受けた症例を対象とする。プラチナ製剤治療後から90日以上病勢増悪を認めなかった症例をプラチナ製剤感受性群とする。

### 【結果・考察】

13症例が患者選択基準を満たした。奏効割合は45.4%であり、無増悪生存期間中央値および全生存期間中央値はそれぞれ6.0ヶ月、10.6ヶ月であった。プラチナ製剤感受性群は有意な無増悪生存期間良好因子であった。グレード3/4の好中球減少が61.5%に認められた。発熱性好中球減少症による治療関連死が1例に認められた。

### 【結論】

プラチナ製剤既治療後におけるアムルビシン単剤療法は非消化管非膵原発肺外神経内分泌癌において良好な効果を認めた。好中球減少は最も重大な有害事象として注意が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

2施設より得られた患者の臨床記録を用いて非消化管非腭原発肺外神経内分泌癌におけるアムルビシン単剤療法の有用性を後方視的に検討した。患者選択規準は非消化管非腭原発肺外神経内分泌癌患者であり、プラチナ製剤既治療後にアムルビシン単剤療法を受けた症例を対象とする。プラチナ製剤治療後から90日以上病勢増悪を認めなかった症例をプラチナ製剤感受性群と定義した。

13症例が患者選択基準を満たし、奏効割合は45.4%であり、無増悪生存期間中央値および全生存期間中央値はそれぞれ6.0ヶ月、10.6ヶ月であった。プラチナ製剤感受性群は有意な無増悪生存期間良好因子であった ( $p=0.0022$ )。全生存期間においても予後良好である傾向がみられた ( $p=0.0822$ )。グレード3/4の好中球減少が61.5%にみられ、発熱性好中球減少症による治療関連死が1例に認められた。

本論文はプラチナ製剤既治療後におけるアムルビシン単剤療法は非消化管非腭原発肺外神経内分泌癌において良好な効果を認めたことを明らかにした価値のある業績と認められた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 大久保 康彦   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1475号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <i>Diacylglycerol lipase alpha promotes tumorigenesis in oral cancer by cell-cycle progression</i><br>(ジアシルグリセロールリパーゼ $\alpha$ は口腔癌における細胞周期の促進により腫瘍を進展させる) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 白澤 浩<br>(副査) 教授 瀧口 裕一 教授 安西 尚彦   |

## 論文内容の要旨

【目的】 Diacylglycerol lipase alpha (DAGLA) は、脂肪酸合成を触媒する酵素であり、アラキドン酸カスケード上流に位置し、生体において重要な役割を担っている。本研究は、現段階において不明な DAGLA と口腔癌 (OSCC, oral squamous cell carcinoma) の関与を、詳細かつ包括的な分子生物学的解析により解明することを目的とした。

【方法】 OSCC 由来細胞株 9 株、臨床検体 100 例を用いて DAGLA の発現状態を qRT-PCR 法、Western blot 法、免疫化学組織染色法にて明らかにした。さらに、臨床指標との相関を解析した。また、siRNA 導入による DAGLA 発現抑制細胞を作製し、細胞増殖能・細胞遊走能・細胞周期解析および細胞周期関連遺伝子 (Cyclin D1, CDK2, p21) の発現解析を行った。さらに、DAGLA の阻害剤である orlistat を用いて機能解析を行った。

【結果・考察】 OSCC 由来細胞株 9 株すべてにおいて mRNA, タンパクレベルともに DAGLA の有意な発現亢進を認めた。また、癌組織での DAGLA 発現亢進と原発腫瘍径との有意な相関を認めた。siRNA 導入細胞において、細胞周期関連遺伝子の変動, G1 期停止に伴う細胞増殖能, 細胞遊走能の低下を認めた。さらに、orlistat を用いた機能解析においても、細胞周期関連遺伝子の変動, G1 期停止に伴う細胞増殖能, 細胞遊走能の低下を認めた。

【結論】 本研究において、OSCC における DAGLA 過剰発現が腫瘍進展に寄与することが示唆された。また、DAGLA は口腔癌における新たな分子標的遺伝子であり、orlistat が癌増殖を抑制する新規分子標的治療薬として重要な候補薬であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

医療が進歩し口腔癌に対する治療成績は向上しているが、高齢化に伴い患者数は増加傾向にあり、癌の早期発見に効果的な生物指標の発見が更なる治療成績の向上に寄与すると考えられる。本研究は、口腔扁平上皮癌（OSCC）において発現亢進を認めた *Diacylglycerol lipase alpha* (DAGLA) について、その機能を解明し、分子生物学的意義を明らかにすることを目的として行ったものである。OSCC と正常口腔粘膜上皮の mRNA およびタンパクレベルでの発現確認、臨床検体を用いた IHC によるタンパク発現解析を行ったところ、OSCC における DAGLA の発現亢進を認め、原発腫瘍径との相関が明らかとなった。さらに、DAGLA 発現抑制細胞を作製し、機能解析を行ったところ、細胞増殖能、遊走能の低下を認め、細胞周期解析では、G1 期停止を確認した。続いて DAGLA の阻害剤 orlistat を同定し、機能解析を行ったところ、細胞増殖能、遊走能の低下を認め、細胞周期解析により G1 期停止を確認した。これにより、OSCC において DAGLA が口腔癌進展に寄与することが示唆された。また、orlistat は DAGLA の活性を抑制し癌進展を制御しうると考えられた。本論文は DAGLA という新規生物指標と腫瘍進展との関係を示したことから、価値ある研究と認めた。



|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 太田 佑樹  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1476号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Investigation for the predictor of venous thromboembolic complications in the patients with inflammatory bowel disease comparing with current predictors<br>(炎症性腸疾患患者における静脈血栓塞栓症の発症予測因子に関する検討) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 松原 久裕 |          |
|          | (副査) 教授  | 中島 裕史 | 教授 安西 尚彦 |

## 論文内容の要旨

【目的】潰瘍性大腸炎 (UC) やクローン病といった炎症性腸疾患 (IBD) 症例の重篤な合併症として静脈血栓塞栓症 (VTE) が知られており、既に欧米では入院が必要となった IBD 症例の VTE に対する予防が講じられているが、本邦では未だ行われていない。本研究の目的は上記症例における VTE 発症予測因子を探索することである。

【方法】後ろ向き観察研究として 2015 年 2 月から 2016 年 3 月の期間に入院した 72 例の IBD 症例を対象とし、診療記録データを用いて予測因子の解析を行った。また既存の血栓リスクスコアである Caprini スコアや Padua スコアの有用性も検証した。次に上記結果を踏まえ、入院時造影 CT 及び血液検査などの臨床データを用いて 2016 年 3 月より前向き観察研究を行った。両研究とも主要評価項目は入院後 2 ヶ月以内の VTE 発症とした。また UC 症例の血清を用いて蛋白質マイクロアレイを行い、6 種の新規バイオマーカー候補蛋白について ELISA 法でその有用性を検証した。

【結果・考察】後ろ向き観察研究において 8.3 % (6 例) で VTE を認めた。Cox 比例ハザード回帰分析では既存の血栓リスクスコアの有用性は認められず、入院時の D-dimer が 2.2  $\mu$ g/ml 以上で VTE 発症リスクが有意に高かった ( $p=0.005$ 、 $AUC=0.89$ )。前向き観察研究において 2016 年 3 月から 2017 年 8 月の期間に 31 例の IBD 症例が入院加療を必要とし、VTE の合併は 6.5 % (2 例) であった。また入院時 D-dimer の血栓発症予測の検証を行ったところ、感度 50.0 %、特異度 72.7 %、陽性的中率 14.3 %、陰性的中率 94.1 % であった。また新規バイオマーカー探索を ELISA 法にて探索したが、血栓発症と有意な関連を示す蛋白は認められなかった。

【結論】IBD 症例における VTE 合併予測は既存の血栓リスクスコアは有用とは言えなかったが、入院時の D-dimer 測定は VTE 発症のリスク管理に重要であることが証明された。

## 論文審査の結果の要旨

炎症性腸疾患（IBD）症例の重篤な合併症として静脈血栓塞栓症（VTE）が知られているが、本邦では未だに予防は講じられていない。本研究の目的は IBD 患者の VTE 発症予測因子を探索することである。まず後ろ向き観察研究で入院 IBD 症例を対象に予測因子の解析を行った。主要評価項目は入院後 2 ヶ月以内の VTE 発症、既存の血栓リスクスコアの有用性についても検証した。その結果、入院 IBD 症例の 8.3% で VTE を認め、既存の血栓リスクスコアの有用性は認められなかった。入院時の D-dimer 値が  $2.2 \mu\text{g/ml}$  以上の症例において発症リスクが有意に高いことを明らかにした。この結果を基に前向き観察研究を行い、VTE は 6.5% に合併し、入院時 D-dimer 値が血栓発症の除外診断に有用なことを明らかにした。VTE 発症予測に関するバイオマーカー探索のため、潰瘍性大腸炎症例の血清を用い蛋白質マイクロアレイを行い 6 種の候補蛋白を検出した。ELISA 法によりその有用性を検証したが、血栓発症と有意な関連を示す蛋白は認められなかった。

本論文は IBD 症例における VTE 合併予測に、入院時の D-dimer 測定が VTE 発症のリスク管理に重要であることを証明した臨床上極めて意義のある価値ある業績と認められた。

|          |   |       |         |
|----------|---|-------|---------|
| 氏名       | 大野 祐司   |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1477号  |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 residual platelet reactivity after switching from clopidogrel to low dose prasugrel in Japanese patients with end-stage renal disease on hemodialysis<br>(透析患者におけるプラスグレル投与下の高血小板反応性) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 松宮 護郎 |         |
|          | (副査) 教授   | 織田 成人 | 教授 宇野 隆 |

## 論文内容の要旨

【目的】クロピドグレル投与下においても適切な抗血小板作用を得られず、高血小板反応性を示す患者は PCI 後のステント血栓症を含めた、虚血性イベントのリスクが高いことが知られている。また、透析患者において、クロピドグレル投与下での高血小板反応性はしばしば観察され、

このような患者において、プラスグレル 10mg がより適切な抗血小板作用を示すことは既に知られている。しかし一方で、国内用量であるプラスグレル 3.75mg の日本人透析患者における有効性は十分に検討されていない。本研究は日本人透析患者において、クロピドグレルをプラスグレル 3.75mg に切り替えた際の薬力学的効果を評価することを目的とした。

【方法】アスピリンおよびクロピドグレルを内服中である慢性維持透析患者において、クロピドグレルをプラスグレル 3.75mg に切り替え、その後 14 日後に再度クロピドグレルに切り替えた。血小板反応性は VerifyNow を用いて切り替え前、14 日後、28 日後に計測した。高血小板反応性は VerifyNow P2Y12 reaction units (PRU) >208 と定義した。

【結果・考察】8 施設において 41 名の患者を登録した。血小板反応性は切り替え前のクロピドグレル投与下と比較して、プラスグレル投与下で有意に改善していた(219.1±62.3 vs. 238.2±68.0 PRU, p=0.02)。高血小板反応性患者の割合はプラスグレル投与下でより低い傾向があったものの、有意ではなかった(57.6% vs. 75.7% vs. 74.2%, p=0.13)。プラスグレル投与下においても、半数以上の患者が高血小板反応性であった。

【結論】プラスグレル 3.75mg はクロピドグレルよりもやや良い抗血小板作用を示すものの、透析患者における高血小板反応性患者の割合を改善させなかった。このような虚血性リスクの高い患者において適切な抗血小板作用を得る為には、より高用量のプラスグレルが必要な可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

クロピドグレル投与下においても適切な抗血小板作用を得られず、高血小板反応性を示す患者は PCI 後の虚血性イベントのリスクが高いことが知られている。また、透析患者においてクロピドグレル投与下での高血小板反応性はしばしば観察され、このような患者において、プラスグレル 10mg がより適切な抗血小板作用を示すことは既に知られている。しかし、国内用量であるプラスグレル 3.75mg の日本人透析患者における有効性は十分に検討されていない。本研究ではアスピリンおよびクロピドグレルを内服中の維持透析患者に対し、クロピドグレルをプラスグレル 3.75mg に切り替え、血小板反応性の変化を評価した。血小板反応性はプラスグレル投与下で有意に改善していた ( $219.1 \pm 62.3$  vs.  $238.2 \pm 68.0$  PRU,  $p=0.02$ )。しかし、高血小板反応性患者の割合はプラスグレル投与下でより低い傾向があったものの有意ではなく ( $57.6\%$  vs.  $75.7\%$ ,  $p=0.13$ )、プラスグレル投与下においても半数以上の患者が高血小板反応性であった。プラスグレル 3.75mg はクロピドグレルよりもやや良い抗血小板作用を示すものの、透析患者における高血小板反応性患者の割合を改善させなかった。本論文は透析患者のような虚血イベントの高リスク群において、高用量のプラスグレルが必要である可能性を示唆した価値ある業績と認められた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 岡東 篤   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1478号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Dual strands of pre- <i>miR-150</i> ( <i>miR-150-5p</i> and <i>miR-150-3p</i> ) act as antitumor miRNAs targeting <i>SPOCK1</i> in naïve and castration-resistant prostate cancer<br>(マイクロ RNA 前駆体 pre- <i>miR-150</i> に由来する <i>miR-150-5p</i> および <i>miR-150-3p</i> は、前立腺癌において癌抑制型マイクロ RNA として機能する) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 羽田 明<br>(副査) 教授 岩立 康男                      教授 岡本 美孝  |

## 論文内容の要旨

【目的】マイクロ RNA は遺伝子の発現を制御する機能性 RNA であり、その発現異常は癌を含む様々な疾患に深く関与している。これまでマイクロ RNA は guide 鎖のみが機能するとされていたが、分解され機能を有さないと考えられていた passenger 鎖も、一部機能していることがわかってきた。去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の治療において、遠隔転移の制御は臨床上非常に重要な課題であるが、前立腺癌(PCa)の遠隔転移に関わる分子メカニズムの詳細は明らかになっていない。我々のグループは、この課題に対して CRPC 剖検検体から作成したマイクロ RNA 発現プロファイルに基づき、CRPC 特異的な機能性 RNA ネットワーク探索を継続している。本研究では CRPC マイクロ RNA 発現プロファイルから、癌組織で発現が抑制されている *miR-150-5p* と *miR-150-3p* に着目し、その機能解析とマイクロ RNA が制御する分子ネットワークを明らかにする事を目的とした。

【方法】前立腺生検検体(non-PCa, PCa, CRPC)における *miR-150-5p/-3p* の発現を確認した。前立腺癌細胞株に *miR-150-5p/-3p* をそれぞれ核酸導入し、細胞の機能解析を施行した。標的分子の探索は、マイクロ RNA を導入した細胞株の網羅的遺伝子発現解析および in silico 解析により行った。標的遺伝子の機能解析は、siRNA を用いて評価した。

【結果】*miR-150-5p/-3p* は、PCa および CRPC の生検検体において発現が抑制されている事が確認された。それぞれのマイクロ RNA を核酸導入する事で、癌細胞の増殖能・遊走能・浸潤能の顕著な抑制が認められた。癌抑制効果は、passenger 鎖である *miR-150-3p* で顕著に認められた。*miR-150-3p* の標的分子として *SPOCK1* を同定した。*SPOCK1* をノックダウンすることで癌細胞の遊走能・浸潤能の顕著な抑制が認められた。

【結論】*miR-150* 前駆体から派生する2種類のマイクロ RNA は、前立腺癌において癌抑制機能を有する事が明らかとなった。これまで、機能しないと考えられていた passenger 鎖である *miR-150-3p* が癌抑制機能を有する事から、CRPC マイクロ RNA 発現プロファイルには、機能未知の癌関連マイクロ RNA が存在する事が示された。

## 論文審査の結果の要旨

近年のゲノム研究から、マイクロ RNA に分類される RNA 分子は、配列依存的に遺伝子の非翻訳領域に結合し、標的遺伝子の発現を調節している事が明らかになってきた。本研究では、自験例の去勢抵抗性前立腺癌検体を対象とした次世代シーケンサーによるマイクロ RNA 発現プロファイル作成から始めたところに独自性がある。申請者は、このプロファイル情報に基づき、癌組織において、発現が抑制されている *miR-150-5p* および *miR-150-3p* に着目し、これらの機能解析と制御する標的分子の同定を行った。機能解析により *miR-150-5p* および *miR-150-3p* は、前立腺癌細胞において、癌細胞の遊走能や浸潤能を抑制する癌抑制型マイクロ RNA である事を明らかにした。さらに、これらの標的となる癌促進型遺伝子候補として、*SPOCK1* を同定した。*SPOCK1* は、ホルモン感受性前立腺癌および去勢抵抗性前立腺癌検体で高発現しており、ノックダウン法を用いた機能解析から、癌細胞の遊走能や浸潤能を促進する機能を有している事を明らかにした。本論文は、癌抑制型マイクロ RNA として、*miR-150-5p* および *miR-150-3p* の存在を明らかにし、さらに、これらが制御する癌促進型遺伝子を同定した。

前立腺癌の転移に関与する分子機構の一端を、マイクロ RNA 研究から明らかにした内容であり、学位論文として価値ある業績と判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 岡原 陽二  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1479号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 application of brain-computer interface technologies for developing communication in patients with severe disabilities<br>(重度障害患者における意思疎通拡大を目的としたブレインコンピューターインターフェイスの応用) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 桑原 聡<br>(副査) 教授 宇野 隆 教授 山口 淳   |

## 論文内容の要旨

【目的】脳波によって機器を動かし、環境制御や意思疎通を可能にするブレインコンピューターインターフェイス(BCI)の技術を、脊髄小脳変性症(SCA)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、といった意思疎通が困難な患者群に適応し、意思疎通拡大を目的とした実証的研究を行った。

【方法】患者群としてSCA患者9名、ALS患者3名、を対象とした。障害の重症度に合わせてシステムを設計し、SCA患者には、視覚刺激誘発のP300脳波を利用したBCI機器を使用しての文字入力課題を、ALS患者には、定常状態視覚誘発電位(SSVEP)を利用したBCI機器を利用した注意無視課題を行った。両患者群とも眼球運動障害がある患者群であった。

【結果】SCA患者での文字入力課題では、年齢性別を調整した健常者群に劣らない文字入力正答率が得られた(n=9, 71.4%, 69.4%)。ALS患者での注意無視課題では全期間の平均で84.3%の入力正答率が得られた(n=3, 27ヶ月)上、完全閉じ込め状態にあるALS患者においても、78.9%の正答率が得られた(n=1)。加えて、追加したコミュニケーションタスクにおいて、完全閉じ込め状態にあるALS患者から会話応答に関する随意的な反応を引き出せることが確認できた。また、眼球運動障害がある患者群においても、視覚刺激を用いたBCIを高い精度で運用できることを示した。

【結論】本研究グループが開発したP300脳波やSSVEP脳波を利用したBCIシステムは、コミュニケーションにおいて重度の障害があり、かつ眼球運動障害がある患者群にあっても、高い精度で適応させることが可能であった。経過中に完全閉じ込め状態になった症例で、BCIを継続運用できたことは、完全閉じ込め状態にあっても意識内容がある水準で保たれていることを客観的に示す知見であり、診断的価値もあると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

ブレインコンピューターインターフェイス(BCI)は、脳波を利用することで筋肉による出力を必要とせず、環境制御や意思疎通を可能にする技術である。本研究では、脊髄小脳変性症(SCA)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)といった意思疎通に困難さを持つ患者群の意思疎通拡大を目的にしてBCIによる実証評価を行った。SCA患者での文字入力課題では、健常者群に劣らない文字入力正答率が得られ、眼球運動障害があってもBCI機器のシステムの工夫で克服できる可能性を示した。ALS患者での注意無視課題では全期間の平均84.3%の入力正答率が得られた上、完全閉じ込め状態にあるALS患者においても、78.9%の正答率が得られ、会話応答に値する随意的な反応を引き出せることが確認できた。これは完全閉じ込め状態の患者の意識内容の評価につながる重要な知見で診断に関わる意義も認められる。本論文は、BCIによる患者障害者の意思疎通拡大の実証的に示したこと、完全閉じ込め状態に関する客観的な知見を示したことで、価値ある業績と認められた。



|          |  |       |           |
|----------|--|-------|-----------|
| 氏名       | 奥谷 孔幸  |       |           |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）  |       |           |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1480号   |       |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Intraluminal intensity of blood speckle on intravascular ultrasound, a novel predictor of periprocedural myocardial injury after coronary stenting<br>(経皮的冠動脈形成術における血管内超音波輝度解析による周術期心筋障害の予測) |       |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 松宮 護郎 |           |
|          | (副査) 教授  | 宇野 隆  | 教授 横手 幸太郎 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）において、血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）は冠動脈の解剖的評価にひろく用いられてきた。近年、冠動脈狭窄前後の血管内腔超音波輝度（intraluminal intensity of blood speckle: IBS）の差（ $\Delta$  IBS）が、冠血流予備量比と負の相関を示し、冠血流障害を反映していると報告されている。周術期心筋障害（periprocedural myocardial injury: PMI）は PCI 後の予後不良因子であるが、これは冠血流障害と関連しており、よってわれわれは  $\Delta$  IBS が PMI と関連するかを検討した。

### 【方法】

2015年1月から2017年7月において千葉大学医学部附属病院で、IVUS を使用して施行された待機的 PCI 180 症例を解析した。ステント留置後の IVUS 画像から、ステント遠位部と対象血管近位部の IBS を計測し、 $\Delta$  IBS（遠位部 IBS－近位部 IBS）を算出した。PCI 後 24 時間以内のトロポニン I 値が、正常上限の 5 倍（0.45 ng/ml）以上に増加したものを PMI と定義し、両者の関連を検討した。

### 【結果・考察】

$\Delta$  IBS は平均で  $6.52 \pm 5.71$  であった。PMI 群は非 PMI 群に比べ、有意に高頻度で回転式粥腫切除術が施行されており、ステント長が長く、 $\Delta$  IBS は高値であった。ROC 解析により、 $\Delta$  IBS が有意に PMI を予測することが示された（AUC 0.64, best cut-off value 7.88,  $p=0.001$ ）。多変量解析では、回転式粥腫切除術の施行、ステント長、 $\Delta$  IBS が、PMI の予測因子であった。

### 【結論】

待機的 PCI において、ステント留置後の  $\Delta$  IBS は PMI の独立した予測因子であった。IVUS 解析により、PMI の発症予測が可能かもしれない。

## 論文審査の結果の要旨

経皮的冠動脈形成術(PCI)施行時の冠血流障害に関連する周術期心筋障害 (periprocedural myocardial injury: PMI) は PCI 後の予後不良因子である。本研究では 180 例の待機的 PCI 施行患者において、ステント留置後の血管内超音波画像(intravascular ultrasound: IVUS)から、ステント遠位部と対象血管近位部の血管内腔超音波輝度 (intraluminal intensity of blood speckle: IBS) の差( $\Delta$  IBS) を算出し、PMI との関連を検討した。 $\Delta$  IBS は平均で  $6.52 \pm 5.71$  であった。PMI は 41% で認められた。多変量解析では、回転式粥腫切除術の施行、ステント長、 $\Delta$  IBS が、PMI の有意の予測因子であった。これまで  $\Delta$  IBS は冠血流予備量比と負の相関を示し、冠血流障害を反映していると報告されているが、PMI との関連を示した研究はこれまで認めない。 $\Delta$  IBS を用いて PCI 中に PMI を予測することが出来れば、術中に PMI を予防する手段を考慮することができる可能性が示唆され、意義のある論文と認めた。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | Ola Mohammed Kamel AbdelBassir Helal Rizq   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 8 1 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Dual inhibition of EZH2 and EZH1 sensitizes multiple myeloma cells to proteasome inhibition<br>(EZH1 と EZH2 の同時阻害は多発性骨髄腫細胞のプロテアソーム阻害剤への反応性を亢進させる) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 田中 知明<br>(副査) 教 授 幡野 雅彦 教 授 金田 篤志<br>客員教授 AKBARI Omid  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### Introduction

Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) and its homolog EZH1, the catalytic components of polycomb repressive complex 2 (PRC2), are methyltransferases that induce the trimethylation of histone H3 at lysine 27 generating H3K27me3, leading to repression of the transcription of target genes. PRC2 components have been implicated in the pathogenesis of different kinds of cancer. Specifically, EZH2 is highly expressed in solid malignancies such as breast, prostate and bladder cancers as well as in multiple myeloma (MM). Overexpression of EZH2 correlated with disease progression and aggressiveness. Recently, several dual EZH2/1 inhibitors have been developed with promising preliminary reports in non-Hodgkin lymphomas (NHLs).

In this study, we investigated the pre-clinical therapeutic efficacy of the combination of UNC1999, a novel EZH2/1 inhibitor, and proteasome inhibitors in PRC2-dependent tumors: multiple myeloma and prostate cancer.

### Results

We demonstrated that PRC2 was a valid target for the treatment of MM as evidenced by the growth inhibitory effects of *EZH2* knockdown and dual inhibition of EZH2/1 by UNC1999 on MM cells. Remarkably, MM cells acquired resistance to proteasome inhibition following *EZH2* overexpression using lentiviral vectors. Interestingly, this resistance was overcome by UNC1999. Importantly, we found that proteasome inhibitors downregulated *EZH2* transcription via disruption of Rb-E2F pathway, however, EZH1 was not affected and H3K27me3 mark remained largely unchanged. In vitro as well as in vivo synergistic anti-myeloma effects of the combination of UNC1999 and proteasome inhibitors were illustrated. Remarkably, combining proteasome inhibitors with UNC1999 resulted in a more synergistic effect than with a specific EZH2 inhibitor. This suggested that inhibition of both EZH2 and EZH1 was needed to completely block PRC2 activity in MM cells. Comprehensive genomic analysis uncovered the direct targets of UNC1999 in MM which

included the tumor suppressor *NR4A1*. Activation of *NR4A1* was associated with repression of *MYC*, which was further enhanced by the combination of UNC1999 and proteasome inhibitors. Potent synergistic effect of the combination of UNC1999 and proteasome inhibitors was also observed in prostate cancer cell lines.

### **Conclusion**

Our study provides pre-clinical evidence of the promising therapeutic value of the combination of PRC2 inhibition and proteasome inhibition in the treatment of PRC2-dependent cancers.

## 論文審査の結果の要旨

In this study, the candidate investigated the utility of dual inhibition of EZH2 and EZH1 alone and in combination with proteasome inhibitors in multiple myeloma. She illustrated PRC2-dependency in multiple myeloma cells using *EZH2/1* knockdown and pharmacological inhibition of EZH2 and EZH1. She showed that the proteasome inhibitor, bortezomib, markedly downregulated EZH2 via abrogation of RB-E2F pathway, while maintaining H3K27me3 mark with intact EZH1. She proved the synergistic activity between dual inhibition of EZH2 and EZH1 and proteasome inhibition in vitro and in vivo, suggesting that the dual inhibition of EZH2 and EZH1 sensitized myeloma cells to proteasome inhibition. Genome wide analysis revealed that the combination therapy enhanced de-repression of PRC2 target genes including *NR4A1* and the subsequent *MYC* suppression. This combination also exhibited strong synergy in prostate cancer cells, indicating that the dual inhibition of PRC2 together with proteasome inhibition represented a novel therapeutic strategy for PRC2-dependent tumors.

We hereby certify that the above-mentioned thesis is academically satisfactory in scope and quality.

|          |   |        |          |
|----------|---|--------|----------|
| 氏名       | 加賀 麻祐子  |        |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |        |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1482号  |        |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <b>Risk of new-onset dyslipidemia after laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism</b><br>(原発性アルドステロン症に対する腹腔鏡下副腎摘除術後の脂質代謝異常症新規発症リスク) |        |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 横手 幸太郎 |          |
|          | (副査) 教授   | 中谷 行雄  | 教授 田中 知明 |

## 論文内容の要旨

【目的】原発性アルドステロン症 (PA) では患側の副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術が行われる。PA では組織学的には高アルドステロン血症や高血圧による腎機能障害が進行しているが、糸球体過濾過により術前には見かけ上高かった推定糸球体濾過量 (eGFR) が術後に低下することが多い。手術を受けた患者は術後に腎機能低下とそれに関連する代謝障害を新規に発症するリスクがある。本研究は PA に対する治療前後の血清脂質値の変化を観察し、術後脂質代謝異常症の新規発症の予測因子を検討することを目的とした。

【方法】千葉大学医学部附属病院で PA に対し片側の腹腔鏡下副腎摘除術を施行された 57 例について、術前ならびに術後 12 か月での腎機能ならびに血清脂質値の変化を後方視的に検討した。評価項目は eGFR、トリグリセリド、HDL コレステロール、LDL コレステロールとした。また術後脂質代謝異常症の新規発症を予測する因子について多変量解析を用い検討した。

【結果・考察】多くの患者において術後の腎機能低下ならびに血清脂質値の上昇がみられた。術前に脂質代謝異常のなかった 39 例のうち 18 例で術後に脂質代謝異常症の新規発症がみられた。術後脂質代謝異常症の新規発症の予測因子として多変量解析の結果、術前の低い eGFR と高い肥満度指数 (BMI) が独立した因子として挙げられた。単変量解析では上記に加え高齢、男性、高 LDL 血症、高 LDL/HDL が挙げられた。腎機能障害は二次性の脂質代謝異常症の重要な原因であり、肥満は脂質代謝異常の悪化に強く影響を及ぼす。

【結論】PA 患者は副腎摘除後に脂質代謝異常症の新規発症ならびに悪化の危険性がある。我々は術後の腎機能低下のフォローアップのみならず、腎機能低下に付随する代謝異常にも十分な注意を向ける必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

原発性アルドステロン症（PA）は外科的に治療可能な二次性高血圧である。PA では高アルドステロン血症と糸球体高血圧により腎機能障害が進行するが、早期には糸球体過剰濾過のため eGFR は良く見える。しかし治療により高アルドステロン血症が解除されると腎機能障害が顕在化する。そして腎機能障害は続発性脂質代謝異常のリスクファクターである。

本論文は PA 術後に腎機能障害が生じた症例で脂質代謝異常症を新規発症するか、またその予測因子を検討した論文であり、千葉大学医学部附属病院で PA に対し腹腔鏡下副腎摘除術を施行された症例のうち術後 1 年以上脂質項目、腎機能について経過観察可能だった 57 例に対し後方視的検討を行ったものである。術後に腎機能は低下し、術前に脂質代謝異常のなかった 39 例のうち 18 例が脂質代謝異常症を新規発症した。特に LDL コレステロール、トリグリセリド、LDL/HDL 比の上昇が見られた。多変量解析の結果、高い BMI と術前の低い eGFR が術後脂質代謝異常症の予測因子であった。

本論文は PA では術後に脂質代謝異常症の新規発症ならびに増悪の危険性があることを示唆し、術後の腎機能障害ならびに関連するメタボリックシンドロームについても留意するべきであることを示した意義のある論文と認めた。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | 金井 哲也   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 8 3 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis<br>(重症筋無力症術後クリーゼ予測スコアの確立) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 清水 栄司<br>(副査) 教 授 吉野 一郎 教 授 巽 浩一郎<br>客員教授 Mark Bix                               |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [Purpose]

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease mostly caused by autoantibodies against acetylcholine receptor (AChR) associated with thymus abnormalities. Thymectomy has been proven to be an efficacious treatment for patients with MG, but postoperative myasthenic crisis often occurs and is a major complication. We aimed to develop and validate a simple scoring system based on clinical characteristics in the preoperative status to predict the risk of postoperative myasthenic crisis.

### [Methods]

We studied 393 patients with MG who underwent thymectomy at six tertiary centers in Japan (275 patients for derivation and 118 for validation). Clinical characteristics, such as gender, age at onset and operation, body mass index, disease duration, MG subtype, severity, symptoms, preoperative therapy, operative data, and laboratory data, were reviewed retrospectively. A multivariate logistic regression with LASSO penalties was used to determine the factors associated with postoperative myasthenic crisis and score was assigned. Finally, the predictive score was evaluated using bootstrapping technique in the derivation and validation group.

### [Results • Discussion]

Multivariate logistic regression identified three clinical factors for predicting postoperative myasthenic crisis risk: (1) vital capacity < 80%, (2) disease duration < 3 months, and (3) bulbar symptoms immediately before thymectomy. The postoperative myasthenic crisis predictive score, ranging from 0 to 6 points, had areas under the curve of 0.84 (0.66 – 0.96) in the derivation group and 0.80 (0.62 – 0.95) in the validation group.

### [Conclusion]

A simple scoring system based on three preoperative clinical characteristics can predict the possibility of postoperative myasthenic crisis.

## 論文審査の結果の要旨

In the study on postoperative myasthenia gravis, the candidate investigated predictive score using multivariate logistic analysis with LASSO penalty in order to weight the risk factors. The risk factors, bulbar palsy, short disease duration, and low vital capacity are easy to understand, because these factors were reported in past study. The most significant point in this study is simple score system, meaning it is very useful in clinical situation. However, the problem in this score is low positive predictive value. Although positive predictive value is relatively low, the expected risk of postoperative myasthenic crisis increases as the score elevated.

Furthermore, the candidate should verify whether additional treatment before thymectomy should be done or not in high score group in future prospective study.

We approve this study suggesting that the simple scoring system can predict the possibility of postoperative myasthenia gravis crisis is academically meaningful and significant.



|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 木内 政宏  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1484号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 Cxxc1 component of the Trithorax complex regulates differentiation of CD4+ T helper type 1 and type 2 cells<br>(Trithorax 複合体の構成因子 Cxxc1 による Th1/Th2 機能調節に関する研究) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 幡野 雅彦<br>(副査) 教授 植松 智 教授 金田 篤志   |

## 論文内容の要旨

【目的】細胞の分化・維持において、エピジェネティックな制御機構を介した適切な遺伝子発現調節は必須である。トライソラックス複合体はヒストン修飾である H3K4Me3 を介してエピジェネティックに遺伝子発現を制御する因子である。トライソラックス複合体の一員である Cxxc1 はリンパ球およびリンパ組織において高発現しているにも関わらず、CD4 T 細胞においてどのような役割を担っているか詳細な解析は今まで行われていなかった。本研究では、末梢の CD4 T 細胞分化における Cxxc1 の機能解析の解明を目的とした。

【方法】本研究ではタモキシフェン誘導性の Cxxc1 のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、末梢の CD4 T 細胞分化における Cxxc1 の機能解析を行った。また、RNA-seq および ChIP-seq を用いて網羅的な遺伝子発現の機能解析を行った。

【結果・考察】Cxxc1 欠損 CD4 T 細胞では、T-bet や GATA3 といったマスター転写因子の発現上昇を伴う Th1 および Th2 細胞分化の亢進が認められた。この亢進は Cxxc1 の介した H3K4Me3 修飾酵素 Set1a/b による転写制御異常であることが示された。Cxxc1 欠損 Th1 細胞において、Trib3 発現低下を介した PI3K-Akt および MAP Kinase cascade の活性化により Th1 分化が亢進することが明らかになった。一方、Cxxc1 欠損 Th2 細胞においては、Klf2 発現低下を介した Irf4 の発現上昇により Th2 分化が亢進することが明らかになった。網羅的遺伝子発現解析および ChIP-Seq 解析の結果から、Cxxc1 は TCR 刺激によって発現抑制される遺伝子群 (Trib3 や Klf2 が含まれる) の抑制解除に関与することが明らかになった。さらに、In Vivo 解析において Cxxc1 欠損による 2 型免疫応答が亢進することが示された。

【結論】Cxxc1 が TCR 刺激による遺伝子発現抑制の解除を誘導するヒストン修飾を介して CD4 T 細胞分化に重要な役割を果たすことを示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

トライソックス複合体は機能的な複合体として、H3K4Me3 の修飾を誘導する。トライソックス複合体には Compass 複合体と Compass-like 複合体の 2 種類が報告されている。Compass 複合体の一員である Cxxc1 はリンパ球およびリンパ組織において高発現しているにも関わらず、CD4 T 細胞においてどのような役割を担っているか詳細な解析は今まで行われていなかった。

本研究ではタモキシフェン誘導性の Cxxc1 のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、末梢の CD4 T 細胞分化における Cxxc1 の機能解析がなされた。Cxxc1 欠損 CD4 T 細胞では、T-bet や GATA3 といったマスター転写因子の発現上昇を伴う Th1 および Th2 細胞分化の亢進が認められた。この亢進は Cxxc1 の介した H3K4Me3 修飾酵素 Set1a/b による転写制御異常であることが示された。Cxxc1 欠損 Th1 細胞において、Trib3 発現低下を介した PI3K-Akt および MAP Kinase cascade の活性化により Th1 分化が亢進することが明らかになった。一方、Cxxc1 欠損 Th2 細胞においては、Klf2 発現低下を介した Irf4 の発現上昇により Th2 分化が亢進することが明らかになった。さらに、In vivo 解析において Cxxc1 欠損による 2 型免疫応答が亢進することが示された。

本論文は、Cxxc1 がヒストン修飾を介して Th1/Th2 の機能調節に重要な役割を果たすことを明らかにした価値ある業績と認められた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 公家 里依   |
| 学位（専攻分野） | 博士（医学）  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1485号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Group cognitive remediation therapy for adolescents with anorexia nervosa in a Japanese sample<br>(日本人の思春期の神経性無食欲症に対する集団認知機能改善療法) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 伊豫 雅臣<br>(副査) 教授 五十嵐 禎人                      教授 横手 幸太郎  |

## 論文内容の要旨

【目的】神経性無食欲症（以下、AN）は、症状維持要因、治療意欲の乏しさに関連するセントラルコヒアレンスやセットシフティングの認知機能障害を認める。この障害の改善を目的とした、認知機能改善療法（以下、CRT）の思春期ANを対象とした本邦の報告はまだない。研究1で思春期AN対象の集団CRTの実施可能性、研究2で症例数を増やし、有効性を検討することを目的とした。

【方法】研究1：都立小児総合医療センター児童・思春期精神科に入院し、DSM-5でANと診断された13歳以上18歳以下の症例を対象に集団CRTを行った。CRTは計4回で、治療前後でセントラルコヒアレンス評価にレイの複雑図形検査、セットシフティング評価にThe Brixton Spatial Anticipation test、動機づけ評価尺度、Body Mass Index（以下、BMI）などを評価した。また、思考スタイルと日常生活との関連のふりかえりを行った。研究2：研究1を基にセッション内容を改訂し、目標症例数を40例とし、動機づけ評価尺度の「回復することの重要性」を主要評価項目とした。

【結果・考察】研究1：対象症例は7例（年齢13.9 ± 0.9歳、全例女性）、CRT前後のBMIの効果量は大、動機づけ評価尺度（回復することの重要性）の効果量の中、その他の評価の効果量はわずかから小であった。ドロップアウトは1例（14%）で、参加者は自身の思考スタイルをふりかえることができた。研究2：現時点で対象症例は10例（年齢15.0 ± 1.6歳、全例女性）、主要評価項目の効果量は小であったが、将来的な検討を行う予定である。参加者からポジティブなフィードバックが得られ、ドロップアウトは1例（10%）であった。

【結論】研究1：集団CRTは日本人の思春期のANに実施可能な治療である。研究2：日本人の思春期のAN対象の集団CRTの有効性の評価が可能と考える。

## 論文審査の結果の要旨

神経性無食欲症（以下、AN）は、症状維持要因、治療意欲の乏しさに関連するセントラルコヒアレンスやセットシフティングの認知機能障害を認める。研究1は日本人の思春期のANを対象に、認知機能障害の改善を目的とした集団で行う認知機能改善療法（以下、CRT）の実施可能性を検討すること、研究2は有効性を検討することを目的に行われた。研究1では、思春期のANの入院症例を対象に4セッションの集団CRTを行い、CRT前後で身体、心理、神経心理学的評価、思考スタイルと日常生活との関連のふりかえりの評価が行われた。研究2では、目標症例数を40例とし、動機づけ評価尺度（回復することの重要性）を主要評価項目として集団CRTの有効性の検討を行う中間報告がなされた。研究1の対象症例は7例でCRT前後の身体的評価（BMI）の効果量は大、心理学的評価の動機づけ評価尺度（回復することの重要性）の効果量は中であった。ドロップアウト率は低く、参加者は自身の思考スタイルのふりかえりができたことが示された。研究2では対象症例10例で、ポジティブなフィードバックとドロップアウト率の低さが中間報告として示された。本論文は、研究1で集団CRTが日本人の思春期ANに実施可能な治療であることが示され、価値ある業績と認められた。

|             |   |       |          |
|-------------|---|-------|----------|
| 氏 名         | 熊谷 純一郎  |       |          |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |       |          |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 8 6 号   |       |          |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Clinical courses and correlations with ulcerative colitis in Japanese patients with primary sclerosing cholangitis<br>(日本における原発性硬化性胆管炎の臨床経過と潰瘍性大腸炎との相関関係) |       |          |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授  | 大塚 将之 |          |
|             | (副査) 教 授  | 松原 久裕 | 教 授 宇野 隆 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 原発性硬化性胆管炎 (PSC)は、東アジアで罹患頻度の低い難治性疾患で、潰瘍性大腸炎 (UC)の合併が多いのが特徴である。近年 UC の増加が報告されているが、PSC に合併する UC の現状は明らかでない。PSC および UC の双方の視点から本邦の PSC の臨床的特徴と UC との相関を明らかにする。

【方法】 当院のカルテデータベースにおいて、1991 年から 2017 年に専門医 2 名により診断し得た PSC および UC を後方視的に検討した。

【結果・考察】 PSC 69 例、UC1242 例が特定された。PSC の 53.6%、UC の 3.0%である 37 人で PSC と UC が合併していた。観察期間中央値は PSC コホートで 6.1 年、UC コホートで 7.7 年であった。PSC コホートの患者背景は、男性/女性 43/26 人、発症年齢中央値は、38 歳 (4-78 歳) であり、25-35 歳および 55-75 歳をピークとする 2 峰性分布を認めた。経過観察中、14 例の死亡を確認し、12 例は肝不全、胆管炎、胆道癌が原因であった。23 例 (34%) は、経過観察中に移植適応と考えられたが、肝移植を施行できた症例は 3 例のみであった。UC を合併した症例の発症年齢中央値は 26 歳 (4-71 歳)、非合併症例は 57 歳 (17-78 歳) であった。一方、UC コホートからの検討では、PSC 非合併症例と比較し合併症例で右側結腸型が多かった (16.2% vs 4.2%、 $p=0.003$ )。UC の再燃は PSC 合併群で 0.10 回/人年、非合併群で 0.23 回/人年であった。UC 発症からの生存期間は、PSC 合併群で非合併群より有意に悪く (Log-rank 検定、 $p<0.001$ )、10 年生存率は合併群 76.9% vs 非合併群 99.4%であった。1970 年代および 1980 年代に出生した症例は、UC コホート全体で 282 例 (23%)、242 例 (19%)、PSC 合併症例で 7 例 (19%)、10 例 (27%) であった。

【結論】 本邦で若年発症の UC を合併する PSC が増加している可能性がある。PSC 合併した UC は、右側結腸型が多く静的であるものの、予後が悪い。UC、PSC の合併に関して、臨床医への啓蒙が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

この論文は、原発性硬化性胆管炎の有病率が低いとされる東アジア地域の病院での原発性硬化性胆管炎と潰瘍性大腸炎の双方のコホートから後方視的に検討した意義ある論文である。東アジアでは、このような検討がほとんどされていなかった。これまでにない知見として、本邦でも原発性硬化性胆管炎に合併した潰瘍性大腸炎の特徴は静的で、右側結腸型が多く、予後が悪い。これらの特徴をコホート研究から示し、東アジア地域において原発性硬化性胆管炎が欧米化していることを示唆している。また、原発性硬化性胆管炎に合併した潰瘍性大腸炎が増加傾向であることを初め示した論文であり、博士号論文に値する内容である。潰瘍性大腸炎の3%が原発性硬化性胆管炎を合併しており、今後の潰瘍性大腸炎の診療に役立つ有意義な研究である。リミテーションとしては、単施設での後方視的な検討であることが挙げられる。人口動態からの検討でないために実際と異なる可能性がある。また、施設の特異性により症例に偏りがある可能性や3次医療機関での検討であり、潰瘍性大腸炎の重症度が高い可能性はある。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 越塚 慶一   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1487号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Deep sequencing-based microRNA expression signatures in head and neck squamous cell carcinoma: dual strands of pre-miR-150 as antitumor miRNAs<br>(RNA シークエンスを用いた頭頸部扁平上皮癌マイクロ RNA 発現プロファイルの作成: マイクロ RNA-150 は癌抑制機能を有する) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 羽田 明<br>(副査) 教授 岩立 康男                      教授 市川 智彦   |

## 論文内容の要旨

【目的】頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)の臨床では集学的治療が行われているが、高頻度に局所浸潤や遠隔転移が起こるため、患者の予後は依然として不良である。マイクロ RNA(miRNA)は、低分子機能性 RNA の 1 種であり、1 種の miRNA が、極めて多数の遺伝子発現を制御している。そのため、miRNA の発現異常は、細胞内の RNA ネットワークの破綻を誘発し、癌の発生・進展・転移に関与している。RNA シークエンスを用いて作成した頭頸部扁平上皮癌 miRNA 発現プロファイルにおいて、*miR-150-5p* (guide strand) と *miR-150-3p* (passenger strand) が、HNSCC 組織で有意に発現抑制されていた。一般的には、passenger strand は、分解され機能しないとされている。本研究では、HNSCC における *miR-150-5p* と *miR-150-3p* の機能解析と、その制御する分子経路を明らかにする事を目的とした。【方法】細胞株に miRNA または siRNA を核酸導入し、細胞の増殖・遊走・浸潤について評価した。miRNA または標的遺伝子の臨床病理学的解析は、TCGA (The Cancer Genome Atlas) データベースを用いた。【結果・考察】*miR-150-5p* と *miR-150-3p* の核酸導入により、癌細胞の遊走能・浸潤能が顕著に抑制された。これら miRNA が制御している癌関連遺伝子を探索した結果、3 種類の遺伝子 (*ITGA3*, *ITGA6*, *TNC*) を見出した。これら遺伝子は、癌細胞の遊走・浸潤を促進する癌遺伝子機能を有しており、それぞれの高発現群の全生存率が、低発現群に比較して、有意に予後不良である事が明らかとなった ( $p = 0.0177$ ,  $p = 0.0237$  および  $p = 0.026$ )。【結論】*miR-150-5p* および *miR-150-3p* は、頭頸部扁平上皮癌・癌抑制型 miRNA として機能しており、これら miRNA が制御する分子機構は、本疾患の病態に深く関与している事が示された。さらに passenger strand である、*miR-150-3p* が癌抑制機能を有する事は、miRNA 研究の新しい知見である。

## 論文審査の結果の要旨

近年のゲノム研究から、マイクロ RNA に分類される RNA 分子は、配列依存的に遺伝子の非翻訳領域に結合し、標的遺伝子の発現を調節している事が明らかになってきた。本研究論文の特筆すべき点は、頭頸部扁平上皮癌臨床検体から次世代シーケンサーを用いて、独自にマイクロ RNA 発現プロファイルを作成した点である。申請者はこのプロファイルに基づき、癌組織において発現が抑制されている miR-150-5p および miR-150-3p に着目し、これらマイクロ RNA の機能解析および制御する標的分子の同定を行った。機能解析から、miR-150-5p および miR-150-3p は、頭頸部扁平上皮癌細胞において、癌細胞の遊走能や浸潤能を抑制する癌抑制型マイクロ RNA である事を明らかにした。さらに、これらマイクロ RNA が制御する癌促進型遺伝子候補として、3 種類の遺伝子 (ITGA3、ITGA6、TNC) を同定した。同定した 3 種類の遺伝子は、いずれも、頭頸部扁平上皮癌臨床検体で高発現しており、ノックダウン法を用いた機能解析から、癌細胞の遊走能や浸潤能を促進する機能を有している事を明らかにした。

本論文では、癌抑制型マイクロ RNA として、miR-150-5p および miR-150-3p の存在を明らかにし、さらに、これらマイクロ RNA が制御する癌促進型遺伝子を同定した事により、頭頸部扁平上皮癌の転移に関与する分子機構の一端を明らかにした内容であり、学位論文として価値ある業績と判断した。



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 小島 一步   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1488号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 association between serotonin 2A receptors and behavioural inhibition system in healthy subjects – Neuroimaging study with PET and fMRI<br>(行動抑制システムとセロトニン神経系-健常者におけるPETとfMRIを用いた脳機能画像研究) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 清水 栄司<br>(副査) 教授 山口 淳 教授 伊豫 雅臣  |

## 論文内容の要旨

【目的】罰を避けようとする行動抑制システム(BIS)はヒトの動機づけ行動の本質的な一側面である。行動抑制システムは不安やうつ、痛みなどと関連しているがその神経基盤は未だ明らかにされていない。本研究はセロトニン神経系が BIS に関連することを明らかにすることを目的とした。

【方法】健常若年男性13名を対象とした。BISは質問紙を用いて評定した。セロトニン神経系の評価として放射線リガンドの $^{18}\text{F}$ altanserinを用いた陽電子放射断層撮影法でセロトニン2A(5-HT<sub>2A</sub>)受容体結合能を計測した。また安静時核磁気共鳴機能画像法を撮像し、シードに基づく脳領域間の機能的結合性解析を行った。さらに3者の相関関係およびその媒介性の検討を行った。

【結果・考察】我々はBISが前帯状皮質(ACC)の5-HT<sub>2A</sub>受容体利用能と負の相関関係があることを見出した。さらに左中前頭回と中帯状皮質前部の機能的結合性はBISやACCの5-HT<sub>2A</sub>受容体利用能とそれぞれ相関関係があり、媒介効果があることを見出した。左中前頭回は認知的制御に関連し、中帯状皮質前部は負の情報処理に関連する領域であることから、BISが強く作動している状態では左中前頭回による認知的制御が弱く、中帯状皮質前部での5-HT<sub>2A</sub>受容体利用能も低下していることが予測された。

【結論】本研究においてセロトニン神経系、特にACCの5-HT<sub>2A</sub>受容体がBISに関連し、左中前頭回による認知的制御の影響を受けることが明らかになった。これらの知見は、うつ病や不安障害や疼痛性障害などのBISが障害されている精神神経疾患患者における神経基盤および分子メカニズムを理解するのに役立つ可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、Gray が提唱した強化感受性理論の行動抑制システム (BIS) がセロトニン神経系に関連することを検討した。健常若年男性 13 名を対象とし本研究は施行された。BIS は日本語版 SPSRQ で評定し、セロトニン神経系は [18F]altanserin を用いた陽電子放射断層撮影法によるセロトニン 2A (5-HT<sub>2A</sub>) 受容体結合能で評定し、脳領域間の機能的結合は安静時核磁気共鳴機能画像法を用いたシードに基づく機能的結合性解析を行い、3 者の相関関係を検討した。BIS が前帯状皮質 (ACC) の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体利用能と負の相関関係があり、さらに左中前頭回と中帯状皮質前部の機能的結合性は BIS や ACC の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体利用能とそれぞれ相関関係があることを明らかにした。

本論文は BIS が ACC の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体と関連し、左中前頭回による認知的制御の影響を受けることを明らかにし、うつ病や不安障害や疼痛性障害などの BIS が障害されている精神神経疾患患者における神経基盤および分子メカニズムを理解するのに役立つ可能性を示唆しており、意義ある論文と認めた。

|          |  |       |         |
|----------|--|-------|---------|
| 氏名       | 齊藤 淳哉  |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1489号   |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 epidural spinal cord stimulation and body weight support treadmill training for severe spinal cord injury<br>(硬膜外電気刺激と吊り下げ式免荷トレッドミルトレーニングを併用した、重度脊髄損傷歩行再建の試み) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 鈴木 昌彦 |         |
|          | (副査) 教授  | 佐糺 孝久 | 教授 山口 淳 |

## 論文内容の要旨

【目的】完全麻痺の脊髄損傷患者において、腰膨大部の **central pattern generator** に対する硬膜外電気刺激を行い、起立保持が可能となったり、下肢の歩行運動が出現したとの報告が散見されるが、詳細なメカニズムは不明である。本研究の目的は、重度脊髄損傷モデルに対する硬膜外電気刺激と免荷式トレッドミル歩行トレーニング併用療法による歩行再建の効果と機序を明らかにすることである。

【方法】SD ラット雌 8 週齢 10 匹を用いて脊髄切断モデルを作成した。2 週間経過し麻痺が安定したところで 2 群に分け、一方の群には硬膜外電気刺激併用下で吊下げ式免荷トレッドミル歩行トレーニングを 4 週間 (1 日 30 分、週 5 日) 施行 (SCS 群)、もう一方の群は吊下げ式免荷トレッドミル歩行トレーニングのみ施行した (コントロール群)。行動学的評価として、両群の後肢運動機能を **BBB score** にてトレーニング開始前、開始後 2 週、4 週の時点で評価した。また、下肢痙性の評価として、下肢最大伸展に必要な力をトレーニング開始前から 1 週ごとに計測した。トレーニング開始後 4 週に腰膨大部の免疫染色を行い、**glutamic acid decarboxylase (GAD) 65** の発現を評価した。

【結果・考察】各時点において、両群間において **BBB score** に有意な差を認めなかった。下肢最大伸展力はトレーニング開始後 1 週、2 週の時点で、SCS 群で有意に低下していた。組織学的評価では SCS 群で **GAD65** が高い傾向であったが、有意差は認めなかった。

【結論】脊髄完全切断モデルにおいて、SCS およびトレッドミルトレーニングによる下肢運動機能の改善は認めなかった。SCS により下肢痙性の有意な改善を認め、**GAD65** が高い傾向を示しており、痙性改善との関連が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、硬膜外電気刺激とトレッドミルトレーニングによる行動改善の効果および機序について、脊髄切断モデルラットを用い、後肢運動機能、後肢痙性、腰膨大部の組織学的評価を行い検討した。介入4週後の時点で後肢運動機能の改善は認めなかったが、硬膜外電気刺激およびトレッドミルトレーニングを施行した群において、トレッドミルトレーニング単独の群と比較し、下肢痙性の減弱を認め、歩容との関連が報告されている Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) -65 の発現が高い傾向を認めた。硬膜外電気刺激による痙性改善は、すでに脊髄損傷患者における有効性が示されているものの、詳細な機序は不明であり、GAD-65 の発現増加を介したメカニズムの関与が示唆された。また、歩行機能の改善が得られなかった要因として、用いた脊髄損傷モデルラットの麻痺が重症であったことが挙げられ、今後圧挫モデルでの検討が必要と思われた。

本論文は、硬膜外電気刺激療法による下肢痙性改善メカニズムにおいて GAD-65 の関与を示唆し、硬膜外電気刺激療法の機序解明において意義のある論文と認めた。

|           |  |
|-----------|--|
| 氏名        | 策 愛子   |
| 学位 (専攻分野) | 博 士 (医学)   |
| 学位記番号     | 千大院医薬博甲第医1490号   |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月31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    | Lung epithelial fucosylation enhances IL-33 production and exacerbates allergic airway inflammation<br>(気道上皮細胞フコシル化は IL-33 産生を促進しアレルギー性気道炎症を増悪させる) |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 本橋 新一郎<br>(副査) 教授 植松 智 教授 松江 弘之<br>客員教授 Steven F. Ziegler  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

**【Purpose】** One of the pathognomonic features of asthma is epithelial hyperproduction of mucus that is composed of a series of glycoproteins; however, it remains unclear how glycosylation is induced in asthmatic lung and how each glycan residue plays a role in the pathogenesis of asthma. Therefore, the purpose of this study is to clarify the roles of glycosylation in the pathogenesis of asthma.

**【Methods】** 1) Allergic airway inflammation was induced by intratracheal administration of house dust mite (HDM) in wild-type (WT) mice, and then lung epithelial glycosylation was analyzed by lectin array, a method evaluating glycosylation status comprehensively. 2) To identify fucosyltransferase (Fut) responsible for epithelial  $\square(1,2)$ fucosylation, expression levels of mRNA for Fut1, Fut2, and Sec1 were evaluated by RT-PCR. In addition, HDM-induced epithelial fucosylation was evaluated in Fut2-deficient (Fut2<sup>-/-</sup>) mice. 3) To examine the roles of epithelial fucosylation in allergic inflammation, HDM-induced airway inflammation in Fut2<sup>-/-</sup> mice was compared to that in WT mice.

**【Results】** 1) Lung epithelial cells expressed high levels of fucose moiety including  $\square(1,2)$ fucose upon HDM administration. 2) Lung epithelial cells expressed mRNA for Fut2 but not for Fut1 or Sec1 and Fut2<sup>-/-</sup> mice did not develop epithelial  $\square(1,2)$ fucosylation upon HDM administration. 3) Both Rag2-deficient (Rag2<sup>-/-</sup>) mice and STAT6-deficient (STAT6<sup>-/-</sup>) mice developed significantly lower levels of epithelial  $\square\square(1,2)$ fucosylation than WT mice upon HDM administration. 4) Intratracheal administration of IL-13 induced epithelial  $\square(1,2)$ fucosylation in Rag2<sup>-/-</sup> mice but not in STAT6<sup>-/-</sup> mice. 5) Fut2<sup>-/-</sup> mice exhibited significantly attenuated eosinophilic inflammation, airway hyperresponsiveness, and Th2 cytokine production in the lung as compared with WT mice in HDM-induced asthma models. 6) Fut2<sup>-/-</sup> mice exhibited significantly attenuated IL-33 production and accumulation of type 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in the lung upon HDM administration.

**【Conclusion】** Lung epithelial fucosylation induced by Fut2 and IL-13-STAT6 pathways exacerbates

HDM-induced allergic airway inflammation possibly by accelerating IL-33 production and accumulation of ILC2s in the lung.

## 論文審査の結果の要旨

In this study, the candidate investigated the role of epithelial fucosylation in the development of allergic airway inflammation.

It is known that lung epithelial cells express a series of secreted and membrane anchored glycoproteins which have a role in asthma. However, little is known which glycan moieties are induced in lung epithelial cells of asthmatics and what roles they have in the development of asthma.

Using lectin microarray, the candidate showed that lung epithelial cells develop high levels of  $\alpha$ (1,2)fucosylation upon allergen inhalation, which is mediated by epithelial fucosyltransferase 2(Fut2) and STAT6/IL-13 pathway. Importantly, Fut2 deficient mice, which did not develop epithelial fucosylation, showed significantly attenuated eosinophilic inflammation in the lung upon house dust mite extract (HDM) inhalation as compared to wild type (WT) mice. Further, IL-33 production and the number of type 2 innate lymphoid cells in the lung were significantly decreased in the lung upon HDM inhalation in Fut2 deficient mice as compared to those in WT mice.

Namely, this study clarified that lung epithelial fucosylation induced by Fut2 exacerbates HDM-induced allergic airway inflammation presumably by accelerating IL-33 production and accumulation of ILC2s in the lung.

We approve this study suggesting that epithelial fucosylation by Fut2 could be a therapeutic target for the treatment of asthma is academically meaningful and significant.

|          |  |        |          |
|----------|--|--------|----------|
| 氏名       | 佐藤 愛子  |        |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）  |        |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1491号   |        |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Psychological distress symptoms associated with life events in patients with bipolar disorder<br>(双極性障害患者のライフイベントに関連した心理的苦痛に対する横断研究) |        |          |
| 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 生坂 政臣 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

ストレスを感じるライフイベントは、それが心的外傷体験の基準に合致するほど深刻なものでなくとも、双極性障害の臨床経過に影響を与え得る。我々は先行研究において、大うつ病性障害患者における双極性障害を示唆する徴候（bipolarity）が、うつ病発症の契機となったライフイベントに関する psychological distress symptoms (PDS)の程度と関連することを報告した。本研究では、双極性障害患者における、ライフイベントと PDS の関係性を明らかとすることを目的とした。

### 【方法】

79名の双極性障害患者を抑うつ群（32名）、躁及び軽躁群（22名）、寛解群（25名）に分け、PDSを来すライフイベント及び発症の契機となったイベントの有無を聴取した。イベントに対するPDSの程度を改訂出来事インパクト尺度日本語版（IES-R）を用いて評価し、3群間で比較した。また、ハミルトンうつ病評価尺度（HDRS）で抑うつ症状の程度を、ヤング躁病評価尺度（YMRS）で躁症状の程度を評価し、各群毎にIES-Rとの相関を調べた。

### 【結果・考察】

調査した全患者が、PDSを来すイベントもしくは発症の契機となったイベントを有していた。IES-Rの平均点は、抑うつ群38.06点、躁及び軽躁群44.56点、寛解群19.81点で、寛解群に比し他2群で有意に高かった。また、3群全ての群において、HDRSとIES-Rに有意な相関が見られたが、YMRSとIES-Rは寛解群で部分的に相関を認めるのみであった。

### 【結論】

抑うつ状態、躁及び軽躁状態の患者は、寛解した患者に比し、自身のライフイベントの経験をより強いPDSとして知覚していることが明らかとなった。また、気分症状の中でも抑うつ症状がよりPDSの程度に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

本研究は、双極性障害患者における、ストレスを感じるライフイベントと心理的苦痛 (psychological distress symptoms : PDS) の関係について、問診及び質問紙により調査し、検討したものである。双極性障害患者 79 名を抑うつ群 (32 名)、躁及び軽躁群 (22 名)、寛解群 (25 名) に分け、①PDS を来すライフイベント 及び ②発症の契機となったイベント の有無を聴取し、イベントに対する PDS の程度を改訂出来事インパクト尺度日本語版 (IES-R) を用いて評価し、3 群間で比較した。また、ハミルトンうつ病評価尺度 (HDRS) で抑うつの程度を、ヤング躁病評価尺度 (YMRS) で躁の程度を評価し、群毎に IES-R との相関を調べた。その結果、調査した全患者が、①②いずれかのイベントを有した。また、IES-R の平均点は、寛解群に比し他 2 群で有意に高く、3 群全てにおいて、HDRS と IES-R に有意な相関が見られた。

本研究により、双極性障害患者において PDS が存在すること、抑うつ状態・躁及び軽躁状態の患者は寛解した患者に比し、自身のライフイベントの経験をより強い PDS として知覚していることが明らかとなった。また、気分症状の中でも抑うつ症状がより PDS の程度に関与している可能性が示され、意義のある論文と認めた。



|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 佐藤 祐介  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 9 2 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 femoral bone tunnel configuration on tendon-bone healing in an Anterior cruciate ligament (ACL)reconstruction animal model<br>(前十字靭帯再建術におけるグラフト固定方法の違いが Tendon-bone healing に与える影響 - An animal study-) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 鈴木 昌彦<br>(副査) 教 授 佐粧 孝久 教 授 浅沼 克彦   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

前十字靭帯 (ACL) 再建術において大腿骨孔形態が Tendon-Bone healing に及ぼす影響を動物モデルを用い検討すること。

### 【方法】

24羽のニュージーランドホワイトラビットの両膝 (48膝) に、足底筋腱を移植腱として用いた ACL 再建術を行った。2つの異なる移植腱懸垂固定装置を模倣するようにモデルを作成した。右膝は懸垂糸長の調整可能なモデルとして 5mm の深さのソケット状の骨孔を大腿骨外側顆に作成し移植腱を固定した (ソケット群: S 群)。左膝は懸垂糸長の既定されたモデルとして大腿骨外側顆を貫通するトンネル状の骨孔を作成し移植腱を固定した (トンネル群: T 群)。術後 4 週および 8 週で組織学的評価 (10羽) および力学試験 (14羽) を行った。組織評価は移植腱断端である roof zone と、この部位より遠位の side zone に分けて組織スコアリングを用いて評価した。組織スコアリングおよび力学試験 (最大破断力) 結果に対して統計学的検討を行った。

### 【結果・考察】

roof zone (4 週:  $p = 0.14$ , 8 週:  $p = 0.88$ )、side zone (4 週:  $p = 0.43$ , 8 週間:  $p = 0.61$ ) とともに、4 週、8 週で二群間に組織学的有意差はなかった。最大破断力においても同様に 4 週 (S 群:  $15.6 \pm 9.0\text{N}$ , T 群:  $13.1 \pm 5.6\text{N}$ )、8 週 (S 群:  $12.6 \pm 3.6\text{N}$ , T 群:  $17.1 \pm 6.4\text{N}$ ) において二群間に有意差はなかった。

### 【結論】

骨孔形態によらず ACL 再建後の Tendon-Bone healing は主に indirect healing となった。懸垂糸長の調整可能な固定装置と懸垂糸長の既定された固定装置の間に有意な組織学的または力学的差異はなかった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は前十字靭帯（ACL）再建術において大腿骨孔形態が Tendon-Bone healing に及ぼす影響について、ニュージーランドホワイトラビットを用いた ACL 再建モデルを用いて評価検討を行った。右膝はソケット状の骨孔、左膝をトンネル状の骨孔として ACL 再建を施行し、異なる二群の Tendon-Bone healing を組織学的評価（14 羽）および力学試験（14 羽）での最大破断強度を検討した。その結果、二群間に有意差がないことを明らかにした。本論文は骨孔形態によらず ACL 再建後の Tendon-Bone healing は主に indirect healing となることから、実臨床における骨孔形態は成績に関与しない事を示唆する意義のある論文と認めた。

|             |   |       |           |
|-------------|---|-------|-----------|
| 氏 名         | 澤井 裕貴   |       |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 9 3 号   |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Critical role of <i>deoxynucleotidyl transferase terminal interacting protein 1</i> in oral cancer<br>(口腔癌におけるデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ末端相互作用タンパク質 1 の重要な役割) |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授  | 白澤 浩  |           |
|             | (副査) 教 授  | 瀧口 裕一 | 教 授 安西 尚彦 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ末端相互作用タンパク質 1 (DNTTIP1) は、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) と複合体を形成する。しかし、癌における DNTTIP1 の関連性は未知のままである。本研究は、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における DNTTIP1 発現およびその機能機序の解明を目的とした。

### 【方法】

9 種の OSCC 由来細胞株、臨床検体 105 例における DNTTIP1 の発現状態を qRT-PCR 法、Western blot 法、免疫組織染色にて定量的に分析し、その差異を統計学的に評価した。臨床指標との相関に基づいて、siDNTTIP1 ノックダウンの影響を細胞増殖能、細胞周期解析および多数の細胞周期関連遺伝子群の発現を定量的に解析した。さらに、IPA 解析から得られた DNTTIP1 遺伝子ネットワークをもとに関連する治療薬 (レスベラトロール) を同定し、その効果を *in vitro* ならびに *in vivo* にて詳細に検証した。

### 【結果・考察】

OSCC 細胞株および原発巣組織において、DNTTIP1 の過剰発現をしていることを mRNA およびタンパクレベルで認めた。DNTTIP1 の過剰発現の状況は腫瘍径と有意に相関していた。siDNTTIP1 による発現抑制は、G1 arrest によって細胞増殖能を顕著に低下させた。また、阻害剤であるレスベラトロールは、siDNTTIP1 と同様に細胞増殖能を有意に低下させ、この効果は p53 アセチル化を誘導することによって起こることがわかった。さらに、癌細胞増殖抑制効果は *in vivo* においても認め、特段の副作用を有することなく、DNTTIP1 の発現抑制も観察された。

### 【結論】

DNTTIP1 は癌増殖の潜在的なバイオマーカーであり、OSCC における新規の治療標的である可能性があることを示唆した。

## 論文審査の結果の要旨

*Deoxynucleotidyl transferase terminal interacting protein 1* (DNTTIP1) は、ヒストンデアセチラーゼ class I (HDAC I) と複合体を形成する。しかし、癌における DNTTIP1 の関連性は未知のままである。本研究の目的は、口腔扁平上皮癌における DNTTIP1 の発現およびその機能機序を調べ、さらに新規標的治療として DNTTIP1 の阻害剤を同定することを目的として行ったものである。

その結果、DNTTIP1 は、HDAC との複合体形成による相互作用によって p53 の脱アセチル化を促進させることが判明した。脱アセチル化された p53 は不活性化され、それに伴って腫瘍促進が起こることが示唆された。また、DNTTIP1 の阻害剤として Resveratrol を同定し、これを口腔扁平上皮癌由来細胞に作用させると、p53 のアセチル化が促進され、活性が回復することが明らかになった。

本論文は、口腔扁平上皮癌において DNTTIP1 が重要な治療標的であり得ること、また、Resveratrol が新規の標的治療薬となる可能性のあることを示したことから、価値ある研究と認めた。

|           |  |       |          |
|-----------|--|-------|----------|
| 氏名        | 芝 大樹   |       |          |
| 学位 (専攻分野) | 博 士 (医学)   |       |          |
| 学位記番号     | 千大院医薬博甲第医 1 4 9 4 号  |       |          |
| 学位記授与の日付  | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 atrial ischemic damage as a novel predictor of new-onset atrial fibrillation during evolving acute myocardial infarction<br>(心房虚血障害は急性心筋梗塞後の新規心房細動発症の新しい予測因子である) |       |          |
| 論文審査委員    | (主査) 教授  | 松宮 護郎 |          |
|           | (副査) 教授  | 巽 浩一郎 | 教授 三木 隆司 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】急性心筋梗塞を起こした患者において心房細動はありふれた不整脈であり心血管予後を悪化させる。しかし急性心筋梗塞後の心房細動が新規発症するメカニズムに関してはいまだ不明な点も多い。本研究は急性心筋梗塞後の新規心房細動発症の予測因子を同定することを目的とした。

【方法】2011年6月から2017年5月までの期間、千葉市立青葉病院で急性心筋梗塞と診断した連続症例を後ろ向きに検討した。除外基準は以前に心房細動を認めた患者、透析患者、フォロー期間が30日未満の患者である。心房虚血の定義を、心筋梗塞の責任病変より遠位に心房枝があることに加え、クレアチニンキナーゼが1000 IU/L以上であることとした。

【結果】本研究では連続204症例（フォローアップ期間 543±469日、年齢 66±12歳、男性 77%）を解析した。すべての患者は急性心筋梗塞で冠動脈インターベンション治療が施行されている。36人（18%）が新規に心房細動を発症している。新規心房細動発症がない群と比較して新規心房細動発症群において、Killip分類3以上（41%vs. 7%, P<0.001）、左室駆出率35%以下（19%vs. 5%, P=0.014）、心房虚血（58%vs.28%, P=0.014）の3項目が有意差をもって頻度が多かった。多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、新規心房細動発症の予測因子としては、Killip分類3以上（オッズ比 6.5; 95%信頼区間 2.65-15.98; P<0.001）、心房虚血（オッズ比 2.51; 95%信頼区間 1.13-5.57; P=0.024）という結果であった。

【結論】心房虚血障害は急性心筋梗塞後の新規心房細動発症の新しい予測因子である。

## 論文審査の結果の要旨

急性心筋梗塞後の患者における心房細動の新規発症予測因子として、高齢、心不全、左心機能低下などの関与が指摘されてきた。本研究では、これらに加え心房虚血という新しい機序が急性心筋梗塞後の心房細動発症に関連するかどうかについて解析がなされた。さらに急性心筋梗塞後の新規心房細動発症が長期的な心原性脳梗塞と関連するか否かについても解析が加えられた。2011年6月から2017年5月までの6年間、単施設における急性心筋梗塞連続204症例が後ろ向きに検討された。平均年齢 66±12歳、男性 77%、フォローアップ期間 543±469日であった。多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、新規心房細動発症の予測因子としては、Killip分類3以上（オッズ比 6.5 ; 95%信頼区間 2.65-15.98; P<0.001）、心房虚血（オッズ比 2.51 ; 95%信頼区間 1.13-5.57; P=0.024）が有意の予測因子であることが明らかとなった。また、新規心房細動発症患者群で有意に心源性脳梗塞の発症が多いという結果が示された。本論文は急性心筋梗塞後の予後に大きな影響を与える新規心房細動発症の新しい予測因子として心房虚血障害が関与することを初めて示したものであり、価値ある業績と認められた。

|           |  |
|-----------|--|
| 氏名        | 島居 傑   |
| 学位 (専攻分野) | 博士 (医学)  |
| 学位記番号     | 千大院医薬博甲第医1495号   |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月31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    | Development of noninvasive in vivo approach to assess vascular permeability in inflammation using fluorescence imaging<br>(全身性炎症反応における蛍光イメージング法を用いた非侵襲的血管透過性評価方法の開発) |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 巽 浩一郎<br>(副査) 教授 幡野 雅彦 教授 中島 裕史  |

## 論文内容の要旨

【目的】過剰な血管透過性亢進は患者の予後を悪化させる。救命にはその制御が重要であり、動物実験は制御方法の探索に有用となるが、従来の血管透過性評価方法は動物を犠牲させる必要があり、同一個体での経時的評価が不可能であった。近年、蛍光イメージングによる非侵襲的血管透過性評価方法も報告されるが、全身性炎症反応で生じる遠隔臓器障害を評価した報告は未だ不十分である。本研究は、全身性炎症反応における蛍光イメージング法を用いた非侵襲的血管透過性評価方法の開発を目的とする。

【方法】実験には、盲腸結紮穿孔 (CLP) 手術による敗血症マウスモデルと単開腹のみの sham、術前に hydrocortisone を投与した CLP + HC マウスモデルを用いた。Evans blue (EB) と蛍光試薬を混合してマウスに投与し、遠隔障害臓器と考えられる肺の EB 漏出量を定量化することで、従来の血管透過性の指標とした。また、蛍光イメージングを行い、肺と、非侵襲的血管透過性評価部位とした足底の蛍光度を定量化した。EB 漏出量と蛍光度の関係を解析し、足底蛍光度の血管透過性評価への有用性を検討した。

【結果】肺の EB 漏出量は sham、CLP + HC 群と比べ、CLP 群で有意に高値であった (CLP vs. sham,  $P=0.0012$ ; CLP vs. CLP + HC,  $P=0.011$ )。肺と足底の蛍光度も同様に、他の群と比べ CLP 群で有意に高値であった (肺、CLP vs. sham,  $P<0.0001$ ; CLP vs. CLP + HC,  $P<0.0001$ ; 足底、CLP vs. sham,  $P<0.0001$ ; CLP vs. CLP + HC,  $P=0.0004$ )。肺と足底の蛍光度は、 $r=0.95$  と強く相関した。

【結論】蛍光度と EB 漏出量は群間で同じ傾向を示し、蛍光は EB による血管透過性評価を代替しうると考えられた。足底と肺の蛍光度は強く相関し、足底蛍光度の評価は、全身性炎症反応における非侵襲的な肺血管透過性評価に有用と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

動物実験における従来の血管透過性評価では、動物を犠死させる必要があり、同一個体の経時的観察が不可能であった。本研究は、非侵襲的な観察を可能とする蛍光イメージング法により、全身性炎症反応における血管透過性評価方法を新たに開発するために行われた。マウスモデルには、盲腸結紮穿孔(CLP)手術による敗血症モデルと単開腹のみの sham、術前に hydrocortisone(HC)が投与された CLP+HC モデルが用いられた。Evans blue (EB)と蛍光試薬の混合物の投与後に、従来の血管透過性の指標としての肺 EB 漏出量と、蛍光イメージングによる肺と足底の蛍光度測定がなされ、それらの関係が解析された。その結果、肺の EB 漏出量と蛍光度、足底の蛍光度は、いずれも同様に、sham や CLP+HC 群と比べ CLP 群で有意に高値となり、さらに、肺と足底の蛍光度は強く相関した。以上の結果と、足底蛍光度は非侵襲的に評価可能なことから、足底蛍光度評価が全身性炎症反応における非侵襲的肺血管透過性評価に有用と考えられた。この新規評価方法は、今後の血管透過性に関する病態解析ならびに治療学研究を大いに推進させうるものであり、本研究は価値ある業績と認められた。



|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 井出 佳奈  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 4 9 6 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoprotein particle size and concentration in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia<br>(高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者のリポ蛋白粒子サイズ及び濃度に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸の効果の検討) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 石井 伊都子<br>(副査) 教 授 羽田 明 教 授 小林 欣夫   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 2 型糖尿病患者における脂質異常症の是正は動脈硬化予防に重要である。EPA、DHA を含む n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3PUFAs) は高中性脂肪 (TG) 血症治療薬として使用されている。また血中 EPA、DHA 濃度が DPP-4 阻害薬 (DPP-4i) の血糖低下効果を増強させるという報告もある (Iwasaki M, et al: JDI 2012;3:464-7)。本研究では DPP-4i 及びスタチン投与下の高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者に対し n-3PUFAs がリポ蛋白粒子サイズや濃度及び血糖値に及ぼす効果を検討した。

【方法】 DPP-4i 及びスタチン内服中で HbA1c < 8.0%、LDL-コレステロール (LDL-C) < 120mg/dL、空腹時 TG ≥ 150mg/dL を満たす 2 型糖尿病患者 14 例に対し、n-3PUFAs 製剤 4g/日を 12 週間投与した多施設非対照非盲検試験である。投与前後で血清脂質値、血糖値および核磁気共鳴装置による LipoProfile-III 法を用いてリポ蛋白粒子サイズ及び濃度、Lipoprotein Insulin Resistance (LPIR) Score を測定し比較した。

【結果・考察】 n-3PUFAs 内服により総コレステロール ( $P < 0.001$ )、LDL-C ( $P < 0.003$ )、TG ( $P < 0.001$ ) が低下した。HbA1c 値は軽度上昇した ( $P = 0.038$ ) が、空腹時血糖値には有意な変化を認めなかった。LDL 粒子サイズは不変であったが、VLDL 粒子サイズおよび large VLDL 濃度は低下した ( $P < 0.001$ 、 $P = 0.0107$ )。また LDL 粒子分画において small LDL の割合の減少と large LDL の増加を認め、large LDL/small LDL 比は増加した ( $P = 0.042$ )。VLDL 粒子分画では large VLDL の割合の減少と small VLDL の増加を認め、large VLDL/small VLDL 比は減少 ( $P < 0.001$ ) するなど動脈硬化惹起性リポ蛋白の割合が減少した。またインスリン抵抗性指標である LPIR Score が改善した ( $P = 0.0029$ )。

【結論】 DPP-4i およびスタチン内服下の高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者において、n-3PUFAs の併用は血糖低下効果を示さなかったが、脂質異常症の全般的改善をもたらすことが示された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は DPP-4 阻害薬及びスタチン投与下の高中性脂肪 (TG) 血症合併 2 型糖尿病患者に対し n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFAs) がリポ蛋白粒子サイズや濃度及び血糖値に及ぼす効果を検討した臨床研究である。申請者は DPP-4 阻害薬及びスタチン内服中で HbA1c < 8.0%、LDL-コレステロール (LDL-C) < 120mg/dL、空腹時 TG  $\geq$  150mg/dL を満たす 2 型糖尿病患者 14 例に対し、n-3PUFAs 製剤 4g/日を 12 週間投与した多施設非対照非盲検試験を行った。投与前後で血清脂質値、血糖値、リポ蛋白粒子サイズ及び濃度、Lipoprotein Insulin Resistance (LPIR) Score を測定し比較した。その結果、n-3PUFAs 内服により総コレステロール、LDL-C、TG 値は有意に低下した。HbA1c 値は軽度上昇したが、空腹時血糖値は不変であった。LDL 粒子サイズは不変であったが、VLDL 粒子サイズおよび large VLDL 濃度は低下した。また LDL 粒子分画では large LDL/small LDL 比が増加し、VLDL 粒子分画では large VLDL/small VLDL 比は減少するなど動脈硬化惹起性リポ蛋白の割合が減少した。更に、インスリン抵抗性指標である LPIR Score が改善した。

本論文は DPP-4 阻害薬およびスタチン内服下の高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者において、n-3PUFAs の併用が脂質異常症の全般的改善をもたらすことを示唆した。これらのことから、意義のある論文と認める。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 菅沼 絵美理   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1497号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Changes in airway protective functions of the esophagus during recovery of anesthesia: a randomized controlled study using high-resolution manometry<br>(全身麻酔回復過程における食道による気道防御機能の変化: 高解像度食道内圧検査法を用いたランダム化試験) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 加藤 直也<br>(副査) 教授 巽 浩一郎 教授 松原 久裕  |

## 論文内容の要旨

【目的】全身麻酔覚醒・抜管時の誤嚥性肺炎は全身麻酔に関連する死亡や不可逆的脳損傷の大きな原因である。胃内容逆流防止機構として下部食道括約筋圧(Lower esophagus sphincter pressure;PLES)と胃内圧(Intra gastric pressure;PIGP)の差であるバリア圧(Barrier pressure;PBR)と上部食道括約筋圧(Upper esophagus sphincter pressure;PUES)が重要である。全身麻酔薬は食道による気道防御機能を抑制するとされているが、全身麻酔回復過程において調べられたものはない。咽頭から食道、胃内の圧力変化を32個の圧センサーで連続測定可能な高解像度食道内圧検査(High-resolution manometry;HRM)カテーテルを用いて、全身麻酔回復過程における筋弛緩と意識回復がこれらの圧に与える影響を調べ、気道防御機能の変化を調べた。

【方法】対象はASAPS1-2の乳癌手術予定患者20名とし、無作為にネオスチグミン拮抗群(N群:ネオスチグミン2mg、硫酸アトロピン1mg)とスガマデクス拮抗群(S群:スガマデクス2mg/kg)に割り付けた。手術終了後に、HRMカテーテルを経鼻的に挿入し、PUESとPBR(主要評価項目)の変化を、深い筋弛緩状態からの回復時、全身麻酔覚醒前後、気管チューブ抜管後に評価した。統計解析は、2元配置分散分析を行った。

【結果・考察】無作為割り付けによりN群8名とS群11名となったが、S群1名で測定が困難であった。筋弛緩回復過程において、PBR、PUESともに有意な変化はなく、両群間にも有意な差は認めなかった。覚醒の前後においてはPBR、PUESともに有意な上昇を認めたが、抜管前後においては有意な差を認めなかった。いずれ両群間に有意な差を認めなかった。

【結論】胃内容逆流防止機能である上部下部食道括約筋機能は、筋弛緩の影響よりも意識レベルの影響を強く受ける。全身麻酔覚醒後の誤嚥を防止するためには完全覚醒後の抜管が望ましいと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

全身麻酔覚醒・抜管時の誤嚥性肺炎は全身麻酔に関連する死亡や不可逆的脳損傷の大きな原因である。全身麻酔薬は食道による気道防御機能を抑制するとされているが、全身麻酔回復過程の報告はない。菅沼絵美理氏は、全身麻酔手術後の患者を対象とし、高解像度食道内圧検査法を用いて、全身麻酔回復過程における食道による気道防御機能の変化を研究した。逆流防止機能としては、バリア圧(Barrier pressure;PBR)と上部食道括約筋圧(Upper esophagus sphincter pressure;PUES)を評価項目とした。筋弛緩回復過程において、投与した筋弛緩回復薬に依存せず、また回復前後においても PBR, PUES とともに有意な変化はなかったが、覚醒の前後においては PBR, PUES とともに著明な上昇を認めた。全身麻酔回復過程において、逆流防止機能に最も重要な要素は意識レベルであることが示された。嚥下運動としては、UES 弛緩、食道運動の蠕動性と収縮力、LES の静止圧と嚥下性弛緩、嚥下運動の協調性を評価項目とした。正常の嚥下遂行のために必要な機能のうち、回復を認めたのは UES 弛緩のみで、観察時間内に、嚥下時の食道収縮、食道蠕動運動、下部食道括約筋の弛緩は回復を認めなかった。つまり、麻酔覚醒直後の嚥下は機能的には全く不完全であることが明確に示された。

以上のように、本研究は、全身麻酔管理の安全性向上に貢献する重要な臨床研究であり、博士の称号付与にふさわしいと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 高田 紗奈美  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1498号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- $\gamma$ -dependent inflammatory response in macrophages<br>(Blau 症候群の疾患特異的 iPS 細胞モデルにおいて、マクロファージが IFN- $\gamma$ 依存性に炎症反応を引き起こす) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 岩間 厚志<br>(副査) 教授 中島 裕史 教授 下条 直樹   |

## 論文内容の要旨

【目的】 *NOD2* 遺伝子変異が原因とされる Blau 症候群は、4 歳以下で発症し、主に皮膚・関節・眼に肉芽腫を生じる自己炎症性疾患である。細胞内病原体認識受容体の一つである *NOD2* は、主に単球系細胞に発現し炎症反応に関わる。既報の患者末梢血やマウスモデルでの検討からは未だ病態メカニズムは明らかになっておらず、効果的かつ特異的な治療法は確立されていない。本研究は、病態メカニズムの解明のため、疾患特異的 iPS 細胞モデルを用い、疾患関連変異型 *NOD2* と炎症反応との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 患者由来 iPS 細胞を樹立。*NOD2* 変異による表現系を比較する目的で、CRISPR-Cas9 システムを用いて患者由来 iPS 細胞の *NOD2* 変異修復細胞を作成した。同様の方法を用い、健常人由来 iPS 細胞に同じ疾患関連 *NOD2* 変異を挿入した細胞を作成した。これらを単球系細胞へと分化させ、*NOD2* の下流で働く nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 経路活性や炎症性サイトカイン IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  産生について検討した。

【結果・考察】 *NOD2* 変異型 iPS 細胞由来マクロファージでは、*NOD2* 発現を亢進する IFN- $\gamma$  処理後、リガンド非依存性に NF- $\kappa$ B 活性化と IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  産生がみられた。RNA シーケンス解析では、IFN- $\gamma$  処理前の変異型マクロファージですでに炎症反応に関わる転写プロファイルが野生型と比較し亢進していた。このことから、定常状態ですでに活性前段階にある変異型マクロファージが、IFN- $\gamma$  依存性に *NOD2* 発現が亢進することで炎症反応を引き起こすことが示唆された。この IFN- $\gamma$  依存性 NF- $\kappa$ B 経路活性化について、患者末梢血単球由来マクロファージでも同様の結果が得られた。

【結論】 Blau 症候群の疾患特異的 iPS 細胞モデルを樹立し、疾患関連 *NOD2* 変異型マクロファージが、IFN- $\gamma$  依存性に炎症反応を引き起こすことが示された。

## 論文審査の結果の要旨

*NOD2* 遺伝子変異が原因とされる Blau 症候群は、皮膚・関節・眼に肉芽腫を生じる自己炎症性疾患で、未だ病態機構は明らかではない。*NOD2* 遺伝子は炎症反応に関わる細胞内病原体認識受容体 *NOD2* をコードする。本研究は、疾患特異的 iPS 細胞モデルを用い、疾患関連変異型 *NOD2* と炎症反応との関連を明らかにすることを目的とした。患者由来 iPS 細胞を樹立し、遺伝子改変により *NOD2* 変異修復細胞を作成した。同様にして、健常人由来 iPS 細胞に同じ疾患関連 *NOD2* 変異を挿入した細胞を作成した。*NOD2* 変異型 iPS 細胞由来マクロファージでは、*NOD2* 発現を亢進する IFN- $\gamma$  処理後、リガンド非依存性に *NOD2* の下流で働く nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 経路の活性化と炎症性サイトカイン IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  産生がみられた。この IFN- $\gamma$  依存性 NF- $\kappa$ B 経路活性化について、患者末梢血単球由来マクロファージでも同様の結果が得られた。以上から、Blau 症候群の疾患特異的 iPS 細胞モデルを樹立し、疾患関連 *NOD2* 変異型マクロファージが、IFN- $\gamma$  依存性に炎症反応を引き起こすことが示されたことから、価値ある業績と認められた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 高橋 幸治   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1499号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Risk factors for drainage failure in uncovered self-expandable metal stenting of unresectable hilar biliary obstruction<br>(切除不能肝門部悪性胆道閉塞への初回胆管金属ステント留置における、減黄不良に寄与する因子の検討) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 大塚 将之<br>(副査) 教授 瀧口 裕一 教授 宇野 隆  |

## 論文内容の要旨

【目的】肝門部悪性胆道閉塞に対する初回金属ステント留置症例のみを対象として減黄不良に寄与する因子を同定することを目的とした。

【方法】当院において、2005年7月から2017年9月の期間で、Bismuth II型以上の切除不能肝門部悪性胆道閉塞に対して経乳頭的 Uncovered 金属ステントの初回留置を行ない手技的成功した97例を対象として、後方視的に検討した。TOKYO Criteria 2014の減黄成功の基準(減黄成功とはステント留置から14日以内に総ビリルビン値(T.Bil)が50%以下か正常化すること)に基づいて減黄不良群と減黄良好群に分類し、減黄不良に寄与する因子について比較・検討した。

【結果・考察】全体の減黄成功率は75%で、減黄不良群は24例、減黄良好群は73例であった。単変量解析で有意因子として抽出されたのは、血清 T.Bil 高値(P=0.0075)、血清アルブミン低値(P=0.042)、肝ドレナージ体積低値(P=0.0010)、肝硬変の併存(P=0.010)、Single stenting(P=0.022)であった。ROC 曲線から求めたカットオフ値は、血清総ビリルビン値(T.Bil)は4.8mg/dl(感度75%、特異度68%)、血清アルブミン値は2.6mg/dl(感度50%、特異度81%)、肝ドレナージ体積は50%(感度75%、特異度74%)であった。このカットオフ値を用いて、単変量解析での有意因子5項目を用いた2項値ロジスティック回帰分析による多変量解析を行うと、有意な減黄不良因子であったのは、肝ドレナージ体積50%未満(AOR=5.50; 95%CI=1.50,20.25; P=0.010)と肝硬変の併存(AOR=5.79; 95%CI=1.30,25.85; P=0.022)であった。

【結論】肝門部悪性胆道閉塞への初回胆管金属ステント留置における減黄不良に寄与する因子は、肝ドレナージ体積50%未満と肝硬変の併存であった。Bismuth II型以上の切除不能肝門部悪性胆道閉塞に対して経乳頭的 Uncovered 金属ステントの初回留置時には、肝ドレナージ体積50%以上を確保できるようなステント留置を計画する必要があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究論文は、近年、切除不能肝門部悪性胆道閉塞に対する金属ステント留置の方法が多様化する中で、金属ステントの初回留置において減黄不良に寄与する因子の評価を行ったものである。後方視的検討ではあるが、比較的多数例による検討であり、結果も興味深い点が見られる。現在まで報告されてきた多様な因子を組み込んだ多変量解析を行っており、結果もある程度の説得力がある。論文提出者は、切除不能肝門部悪性胆道閉塞への初回胆管金属ステント留置における減黄不良に寄与する因子として、ステント留置によりドレナージされた肝体積が全体の肝体積の 50%未満であることと、肝硬変があることを減黄不良因子としている。CT 画像による肝体積測定法、ドレナージ肝体積の評価方法には議論の余地があり、今後、他施設の報告の集積によるさらなる改善が必要かもしれない。また、この結果は多施設前向き試験による確認が望ましいが、論文審査において研究の制限や今後の課題も明確に示されていた。今回の論文審査により、主査 1 名・副査 2 名で協議の上、博士論文の審査及び最終試験の合格に足りるものと判断した。



|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 高橋 誠   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 0 0 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 maximum standardized uptake value on FDG-PET associated with Glut-1 expression reflects malignant behavior in patients with pancreatic cancer<br>(膵癌における SUV max 値と Glut-1 発現は癌悪性度を反映する) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 宇野 隆<br>(副査) 教 授 加藤 直也 教 授 安西 尚彦  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】膵癌は、外科的切除が唯一の根治的治療であり、局所進展度により分類される。我々は、術前の SUVmax と Glut-1 発現と resectable 膵癌 (R-PDAC) と borderline 膵癌 (BR-PDAC) における予後との関連を評価し、術前化学療法がどの患者群でより有用であるかについて検討した。

【方法】2007 年から 2015 年までに当院で膵切除 (手術先行または術前化学療法) を施行した 106 例の R-PDAC と 64 例の BR-PDAC を対象とした。術前の FDG/PET-CT における SUVmax と Glut-1 発現と予後との関連を評価し、BR-PDAC 群では、SUVmax と術前化学療法による予後延長効果との関連を検討した。

【結果・考察】R-PDAC においては、SUVmax4.25 以上の群は、4.25 未満の群と比較し、有意に全生存期間が短かった (18.0 ヶ月 : 40.5 ヶ月)。多変量解析にて、SUVmax4.25 以上は独立した予後規定因子であった。また、Glut-1 高発現群は低発現群に対し有意に全生存期間が短かった (18.4 ヶ月 : 33.0 ヶ月)。SUVmax4.25 以上かつ Glut-1 高発現の群は、最も全生存期間が短く (16.2 ヶ月) 予後不良であり、BR-PDAC の手術先行例 (17.8 ヶ月) と同等であった。BR-PDAC においては、SUVmax6 以上の群で、術前化学療法による予後延長効果を認めた (27.5 ヶ月 : 12.1 ヶ月)。

【結論】局所進展度により分類した膵癌での術前の SUVmax と Glut-1 発現は予後との関連を認め、SUVmax 高値かつ Glut-1 高発現の群は R-PDAC においても予後不良であり、術前化学療法の必要性が示唆された。SUVmax と Glut-1 は癌悪性度を反映し、膵癌患者での術前治療戦略において重要な因子となりうる。

## 論文審査の結果の要旨

膵癌は悪性度が高く予後不良である。根治には外科的切除が必要であり、術前の multi-detector CT (MDCT) により切除可能性分類 (resectability) が定義されている。本研究では、当院で膵切除 (手術先行または術前化学療法) を施行した 106 例の Resectable 膵癌 (R-PDAC) と 64 例の Borderline Resectable 膵癌 (BR-PDAC) を対象とし、術前の FDG/PET-CT における SUVmax と Glut-1 発現と予後との関連を評価し、BR-PDAC 群では、SUVmax と術前化学療法による予後延長効果との関連を検討した。R-PDAC においては、SUVmax4.25 以上の群は 4.25 未満の群と比較して有意に全生存期間が短かく (18.0 ヶ月 vs. 40.5 ヶ月)、多変量解析にて SUVmax 4.25 以上は独立した予後規定因子であった。Glut-1 高発現群は低発現群に対し有意に全生存期間が短かった (18.4 ヶ月 vs. 33.0 ヶ月)。SUVmax4.25 以上かつ Glut-1 高発現の群は、最も全生存期間が短く (16.2 ヶ月)、BR-PDAC の手術先行例 (17.8 ヶ月) と同等であった。BR-PDAC においては、SUVmax 6 以上の群で、術前化学療法による予後延長効果を認めた (27.5 ヶ月 : 12.1 ヶ月)。本論文は、局所進展度で分類した膵癌の術前の SUVmax と Glut-1 発現が予後に影響することを示し、膵癌患者での術前治療戦略において重要な因子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       | 高橋 雅史   |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1501号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Incidence and prognosis of 85 consecutive patients with cardiopulmonary arrest during acute myocardial infarction<br>(急性心筋梗塞患者における心肺停止の出現頻度およびその後の予後に関する研究) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 織田 成人 |          |
|          | (副査) 教授   | 松宮 護郎 | 教授 安西 尚彦 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】急性心筋梗塞による心肺停止を呈した患者の予後に関する研究は少なく限られたデータしかない。今回の研究では急性心筋梗塞患者において心肺停止状態で来院される頻度およびその後の予後について研究を行った。

【方法】千葉大学医学部附属病院循環器内科のデータベースから2012年1月から2017年9月までに千葉大学医学部附属病院に入院された急性心筋梗塞患者について後向きに解析を行った。来院時心肺停止患者と非心肺停止患者を比較検討し、患者背景や予後について比較検討した。

【結果・考察】2012年1月から2017年9月までに計549人の急性心筋梗塞患者（平均年齢：67歳；男性：73%）が千葉大学医学部附属病院に入院となった。そのうち85人（15%）が来院時心肺停止で搬送され、また508人（93%）が経皮的冠動脈インターベンションを施行された。来院時心肺停止群ではST上昇型心筋梗塞が多く、心筋梗塞の責任血管が左冠動脈主幹部であることが非心肺停止群に比べ有意に多かった。また、左室駆出率35%以下の低心機能である患者やピーククレアチンキナーゼ5000 U/Lと高値である患者が有意に多かった。心臓死や心室性不整脈、非致死性心筋梗塞、標的血管血行再建、心不全による再入院の複合エンドポイントである主要心血管イベント発生率は来院時心肺停止群で非心肺停止群に比し有意に高く（59%対23%、 $P<0.001$ ）、その違いの主なもの心臓死と心室性不整脈であった。

【結論】来院時心肺停止で搬送された急性心筋梗塞患者において、心肺蘇生され緊急経皮的冠動脈インターベンションを施行された患者の治療成績は概ね良好であった。しかし、心肺停止群では心室性不整脈の再発の危険性がより高く、心室性不整脈の観察や抗不整脈や植込み型除細動器による治療をより強く考慮する必要があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

心肺停止に陥った急性心筋梗塞患者の予後は依然として不良である。本研究は5年間に急性心筋梗塞で入院した患者を対象に、心肺停止に陥った急性心筋梗塞患者の臨床的特徴と長期予後について検討し、心肺停止患者の予後悪化に関わる因子を明らかにすることを目的としている。連続した549人の急性心筋梗塞患者のうち、来院時心肺停止患者は85人（15%）であり、これらの患者では非心停止患者に比べ、ST上昇型心筋梗塞が多く、左冠動脈主幹部病変が有意に多かった。また、左室駆出率35%以下の低心機能を呈し、ピークCK値が高値である患者が有意に多かった。さらに長期予後を比較すると心臓死や心室性不整脈などの主要心血管イベント発生率が、非心停止患者に比べて有意に高く、転帰不良と関連していた。心肺停止患者では、一旦救命されても心臓死及び心室性不整脈の発生率が高く、これらに対する対策が心肺停止合併急性心筋梗塞患者の予後改善に重要であることを明らかにした。本論文は、心肺停止に陥った急性心筋梗塞患者に対する新たな治療戦略を提案するものであり、価値ある業績と認められた。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | 竹内 信善   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 0 2 号   |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Biparametric PI-RADS v2 and ISUP predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in Japanese Men<br>(Biparametric PI-RADS v2 と ISUP は根治的前立腺摘除術後の日本人において、生化学的再発を予測する) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 宇野 隆<br>(副査) 教 授 中谷 行雄 教 授 池原 譲  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】MRI の画像評価システムとして PI-RADS(Prostate imaging reporting and data system)は、2015 年に Version 2 に Update された。また、ISUP (international society of urological pathology) による新しい Grading System が 2014 年に提唱された。今回、これらの二つの分類と前立腺癌術後の予後との関連について統計学的に解析した。

【方法】当院で 2006 年から 2014 年に施行された根治的前立腺全摘後の患者 406 例のうち、multi-parametric MRI の評価、術後臨床情報などの条件を満たした 126 例について PI-RADSv2 と ISUP について retrospective に検討した。PI-RADS Score $\geq$ 4、ISUP Grade $\geq$ 3(GS $\geq$ 3+4)をそれぞれ陽性にて解析した。統計学的に比例ハザードモデルと Kaplan-Meier モデルを用いて解析した。

【結果・考察】年齢中央値は、66 歳、観察期間中央値は 72.7 か月。PI-RADS 陽性症例は、106 例 (84.1%)、ISUP 1/2/3/4/5 の分布は、それぞれ 12/43/36/9/26 例であった。生化学的再発を予測する因子の解析において、単変量解析では、PSA (p=0.0246)、ISUP (p<.0001)、PI-RADS (p=0.0016)、Tumor Volume (TV) (p=0.0036)、EPE (p<.0001)、RM (p=0.0003) が有意な因子であり、多変量解析では PI-RADS (p=0.0070) と ISUP(p=0.0031)のみが独立した因子であった。Kaplan-Meier 曲線では、PI-RADS スコア陽性 (p=0.0209) と ISUP 陽性 (p<0.0001) では PFS が有意に短縮した。また、PI-RADS 陽性かつ ISUP 陽性を poor risk 群、PI-RADS 陰性かつ ISUP 陰性を favorable risk 群とし、その他を intermediate risk 群と分けた場合、poor risk 群は favorable + intermediate 群と比較して PFS が有意に短縮した(p<0.0001)。

【結論】PI-RADS と ISUP の Score を複合することで、前立腺癌術後の再発をより正確に予測できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

前立腺癌の診断における MRI の役割は重要視され、2015 年には画一化された画像評価システムとして PI-RADS (Prostate imaging reporting and data system) の Version 2 が公表された。本研究では、2006 年から 2014 年に施行された根治的前立腺全摘後の患者 126 例を対象に PI-RADS v.2 と ISUP (international society of urological pathology) による新しい Grading System (2014 年) について retrospective に検討、解析した。生化学的再発を予測する因子の解析において、単変量解析でならびに多変量解析で PI-RADS と ISUP のみが独立した因子であり、無増悪生存 (PFS) が有意に短縮した。PI-RADS 陽性かつ ISUP 陽性を poor risk 群、PI-RADS 陰性かつ ISUP 陰性を favorable risk 群とし、その他を intermediate risk 群と分けた場合、poor risk 群は favorable + intermediate 群と比較して PFS が有意に短縮した ( $p < 0.0001$ )。

本論文は、PI-RADS と ISUP の Score を複合することで、前立腺癌術後の再発をより正確に予測できる可能性を示唆した価値ある業績と認められた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 太良 史郎  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1503号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <i>Bcor</i> insufficiency cooperates with <i>Tet2</i> loss in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome<br>( <i>Bcor</i> 遺伝子の機能不全は骨髄異形成症候群の病態において <i>Tet2</i> 遺伝子と協調的に作用する) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 金田 篤志<br>(副査) 教授 真鍋 一郎 教授 幡野 雅彦  |

## 論文内容の要旨

【目的】 *BCOR* は X 染色体上に存在する遺伝子で、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML)・骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)患者の 3-8% で機能喪失型の遺伝子変異が報告されているが、その機序については十分には明らかにされていない。本研究は、*Bcor* 条件付き欠損マウスを解析することで *BCOR* 蛋白の正常造血における機能と発癌の機序を理解することを目的とした。

【方法】 *Bcor* 単独欠損及び *BCOR* と同時変異が報告されている *Tet2* 遺伝子との複合欠損マウスを用いた。致死量の放射線照射をしたマウスに *Bcor*・*Tet2* の floxed allele を持つマウスの骨髄を移植し、造血細胞特異的に *Bcor*・*Tet2* を欠損するマウスを作成した。移植マウスの末梢血及び骨髄解析、RNA-seq 解析などを行い、*BCOR* の機能解析を試みた。

【結果・考察】 *Bcor* 単独欠損マウスでは T 細胞性急性リンパ芽球性白血病(acute T-cell lymphoblastic leukemia, T-ALL) を発症する一方で大球性貧血と骨髄球系細胞の高い増殖活性を認めた。*Tet2* との複合欠損マウスを長期に観察すると進行性の貧血と末梢血有核細胞での異形成所見を認め、MDS 様の病態を呈していると思われた。これらの MDS マウスで RNA-seq 解析を行うと造血幹前駆細胞で骨髄球系細胞分化の制御因子である *Cebp family* 遺伝子が脱抑制し、顆粒球マクロファージ前駆細胞分画では通常発現が低下している *Hoxa cluster* 遺伝子発現が維持されていることがわかった。MDS 発症マウスの骨髄細胞を 2 次移植すると MDS 様病態が再現されるとともに一部で骨髄増殖性疾患様の病態が観察された。

【結論】 *BCOR* は造血幹前駆細胞レベルで *Cebp family* 遺伝子を、顆粒球マクロファージ前駆細胞レベルで *Hoxa cluster* 遺伝子を制御することで骨髄球系への造血を負に制御していることがわかった。機能喪失型変異によりこれらの抑制機構が破綻することが MDS の発症と進行に寄与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

種々の造血器悪性腫瘍で *Bcor* 遺伝子の機能喪失型の遺伝子変異が報告されているが、その発癌における意義は十分に解明されていない。本研究で論文提出者は、*Bcor* 遺伝子の条件付き欠損マウスを用い、正常造血における BCOR 蛋白の機能と欠損による発癌の機序を解析した。*Bcor* 単独欠損マウスでは大球性貧血と骨髄球系細胞の高い増殖活性を認めた。*Bcor* と同時変異が報告されている *Tet2* を複合欠損させたマウスでは、その表現型が更に顕著になり、形態上の異形成所見と合わせ骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)様の病態を呈した。RNA-seq 解析では、造血幹前駆細胞で骨髄球系細胞分化の制御因子である *Cebp* ファミリー遺伝子が脱抑制し、顆粒球マクロファージ前駆細胞分画では *Hoxa cluster* 遺伝子発現が脱抑制していることを認めた。正常造血において BCOR 蛋白は骨髄球系細胞への分化・増殖を負に制御していることが示唆された。MDS 発症マウスの骨髄細胞を2次移植すると、MDS 様の病態の再現や、一部では骨髄増殖性疾患様の病態も認めた。以上、本論文は、*Bcor* 遺伝子の欠損マウスで骨髄球系腫瘍の構築に成功するとともに造血における BCOR 蛋白の機能を明らかにした論文であり、博士論文として価値のある業績と認められた。



|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 陳 偉巍  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1504号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | G <sub>2</sub> /M phase arrest and apoptosis induced by novel phenyl compounds, CCL360 and CCL361<br>(新規フェニル化合物 CCL360、CCL361 による G <sub>2</sub> /M 期停止とアポトーシス誘導) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 清水 栄司 |          |
|          | (副査) 教授   | 瀧口 正樹 | 教授 丹沢 秀樹 |

## 論文内容の要旨

【目的】癌細胞特異的細胞傷害性を指標として、千葉大学化合物ライブラリのスクリーニングを行った結果、新規フェニル化合物 CCL360、CCL361 が得られた。本研究では、CCL360 および CCL361 が持つ抗がん作用の詳細を明らかにすることを目的とした。

【方法】①がん細胞のモデルとして HeLa 細胞、正常細胞のモデルとして Vero 細胞を用いた。②ATP アッセイ、FACS、ウェスタンブロット(p53、p21、PARP、p-histone H3、cyclin B、p-Cdc2(Tyr15)、p-Plk1)により、細胞周期への影響を検討した。③細胞周期を可視化する Fucci システムを用い、細胞周期への影響を更に詳細に検討した。

【結果・考察】①FACS 解析の結果、CCL360、CCL361 は、共に G<sub>2</sub>/M 期の細胞を増加させる効果のあることが明らかとなった。②CCL360、CCL361 処理により、両細胞において p53、p21、p-histone H3、cyclin B1 の発現が亢進していたが、PARP の活性化は HeLa 細胞でより強く見られ、HeLa 細胞ではアポトーシスが強く誘導されると考えられた。一方、CCL360、CCL361 処理により、p-Plk1 のリン酸化亢進が HeLa 細胞のみで見られた。⑤Fucci システムの解析の結果、CCL360、CCL361 処理 HeLa 細胞においては、29~33%の細胞で M 期停止およびアポトーシスが誘導され、42~67%の細胞で M 期延長を引き起こしていた。一方、CCL360、CCL361 処理 Vero 細胞の 97~98%においては、M 期が延長するのみでアポトーシス誘導は観察されなかった。

【結論】CCL360 と CCL361 は DNA 損傷応答 (DDR) を誘導するが、正常細胞の Vero では、DNA 修復機構の誘導により G<sub>2</sub>期の延長が起きるものの、DNA 修復の成功により多くの細胞が正常の細胞周期に復帰すると考えられた。一方で、HeLa 細胞においては、DDR もしくは DNA 修復経路の異常により、多くの細胞が DNA 修復に成功せずに M 期で停止しアポトーシスとなると考えられた。以上の結果から CCL360 および CCL361 は、抗がん剤のシーズになりうる化合物と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、癌細胞特異的細胞傷害性を指標として千葉大学化合物ライブラリをスクリーニングして得た新規フェニル化合物 CCL360、CCL361 が持つ抗がん作用の詳細を明らかにすることを研究目的とした。がん細胞のモデルとして HeLa 細胞、正常細胞のモデルとして Vero 細胞を用い、ATP アッセイ、FACS、ウェスタンブロット (WB)、細胞周期を可視化する Fucci システムにより細胞周期への影響を詳細に検討した。FACS 解析の結果、CCL360、CCL361 は、共に G<sub>2</sub>/M 期の細胞を増加させる効果のあることを明らかとした。更に、WB および Fucci システム解析により、CCL360、CCL361 処理 HeLa 細胞においては、29~33%の細胞で M 期停止およびアポトーシスが誘導され、42~67%の HeLa 細胞で M 期延長を引き起こしていることを明らかにした。一方、CCL360、CCL361 処理 Vero 細胞の 97~98%においては、G<sub>2</sub>期が延長するのみでアポトーシス誘導は起こらないことを示した。本研究により、CCL360 と CCL361 は DNA 損傷応答 (DDR) を誘導するが、正常細胞の Vero では、DNA 修復機構の誘導により G<sub>2</sub>期の延長が起きるものの、DNA 修復の成功により多くの細胞が正常の細胞周期に復帰するが、HeLa 細胞においては、DDR もしくは DNA 修復経路の異常により、多くの細胞が DNA 修復に成功せずに M 期で停止しアポトーシスとなる可能性が示された。本研究は、CCL360 および CCL361 が、抗がん剤のシーズになりうる化合物であることを示した価値ある業績と認めた。

|             |  |         |           |
|-------------|--|---------|-----------|
| 氏 名         | Eishika Dissanayake  |         |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |         |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 0 5 号  |         |           |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Increase of hsa-mir-144-3p in umbilical cord blood is associated with the development of atopic dermatitis in infancy<br>(臍帯血中の hsa-mir-144-3p の上昇は乳児期のアトピー性皮膚炎の発症に関連する) |         |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授   | 松 江 弘 之 |           |
|             | (副査) 教 授   | 岡 本 美 孝 | 教 授 植 松 智 |
|             |  | 客員教授    | Mark Bix  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### Purpose

Atopic dermatitis (AD) is a common childhood disease. The early life triggers of this disease are yet unknown.

### Methods

The samples for this study were from a larger birth cohort study. We compared the expression profile of 179 microRNAs (miRs) in the cord blood of children who developed (n = 18) and did not develop (n = 18) AD at 1 year of age. Using quantitative PCR, we identified the miRs that showed significant dysregulation in expression. We then transfected miR-144 into human primary keratinocytes and used fluorescence microscopy and qPCR to identify the protein and mRNA changes in the keratinocytes

### Results and Discussion

We found that the miR, hsa-miR-144-3p (miR-144), is highly expressed in the umbilical cord serum of infants who developed AD at 1 year of age ( $P < 0.005$ ). This change was not evident in maternal serum or at 1 year of age. The miR-144 levels did not correspond to the serum IgE levels at 1 year of age as well. Mir-144 targets ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and led to a decrease in ABCA1 levels and cholesterol accumulation in miR-144-transfected human primary epithelial keratinocytes. In response to house dust mite (HDM) stimulation, miR-144-transfected keratinocytes showed an increase in the translocation of the NF- $\kappa$ B p65 subunit. HDM stimulation also led to an increase in the mRNA levels of human beta defensin-2, which has been shown to promote mast cell degranulation, following miR-144 transfection of keratinocytes.

### Conclusions

These findings suggest that high levels of miR-144, compounded via NF- $\kappa$ B activation maybe an early atopy-independent trigger for the development of AD at 1 year of age.

## 論文審査の結果の要旨

In the study on the association of increased hsa-mir-144-3p in umbilical cord blood with the development of atopic dermatitis (AD) in infancy, the candidate investigated the role of hsa-miR-144-3p using human neonatal epithelial keratinocytes in order to clarify whether this microRNA could be a factor in promoting early-life AD.

This study suggests that high hsa-miR-144-3p levels downregulate the expression of ATP-binding cassette protein 1 (ABCA1) causing cholesterol accumulation within keratinocytes. Stimulation of hsa-miR-144-3p transfected keratinocytes with house dust mite extract stimulated the NF- $\kappa$ B signaling pathway evidenced by increased nuclear translocation of the p65 subunit. This resulted in the significant increase in human beta defensin-2 (hBD-2) mRNA levels. HBD-2 is a chemoattractant to mast cells and T helper 2 cells, which may promote a pro-inflammatory environment. We approve that this study is academically meaningful and significant.

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 田 錚  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1506号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Cancer-specific apoptosis caused by the expression of Sindbis virus non-structural proteins<br>(シンドビスウイルス非構造蛋白発現による癌細胞特異的アポトーシス) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 清水 栄司 |          |
|          | (副査) 教授  | 瀧口 正樹 | 教授 丹沢 秀樹 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】トガウイルス科アルファウイルス属のシンドビスウイルス(SIN)は、癌細胞を特異的に融解する抗腫瘍ウイルスである。本研究では、SINの腫瘍融解性に関与するウイルス蛋白発現を明らかにすることを目的とした。

【方法】①非構造蛋白nsp3とGFP(Green Fluorescent Protein)の融合蛋白、構造蛋白発現と共にBFP(Blue Fluorescent Protein)を発現する組換えGBFP-SINを構築した。②GBFP-SINをHeLa細胞、正常胎児線維芽細胞TIG-1-20細胞に感染させ、タイムラプス蛍光蛋白質分析およびウェスタンブロッティングにより、SINの非構造蛋白(nsp)発現および構造蛋白(sp)発現がHeLaおよびTIG-1-20細胞におよぼす効果を評価した。

【結果・考察】①GBFP-SIN感染後24時間に、HeLa細胞の90%、TIG-1-20細胞の10%にアポトーシスが観察された。②nsp発現のみが観察されたのはHeLa細胞においては51%であったのに対して、TIG-1-20細胞では76%であった。③nsp発現により、HeLa細胞の84%にアポトーシスが誘導されたのに対して、TIG-1-20細胞では5%のみにアポトーシスが観察された。④spの発現が観察された細胞では、HeLa細胞の96%、TIG-1-20細胞の29%でアポトーシスが誘導されていた。⑤p-ATR、p53、p21、p-Cdc2(Tyr15)の発現亢進がGBFP-SIN感染HeLaのみで観察され、GBFP-SIN感染TIG-1-20細胞では観察されず、DNA損傷応答経路を介するアポトーシスが癌細胞特異的に誘導されていると考えられた。

【結論】シンドビスウイルスの癌細胞特異的融解性は、ウイルスの非構造蛋白の発現と関連しており、癌細胞特異的に誘導されるDNA損傷応答経路を介するアポトーシスによるものであることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

トガウイルス科アルファウイルス属のシンドビスウイルス (SIN) は、癌細胞を特異的に融解する腫瘍融解ウイルスである。本研究では、SIN の腫瘍融解性に寄与するウイルス蛋白発現を明らかにすることを目的として、非構造蛋白 nsp3 と GFP (Green Fluorescent Protein) の融合蛋白、構造蛋白発現と共に BFP (Blue Fluorescent Protein) を発現する組換え GBFP-SIN を構築した。GBFP-SIN を HeLa 細胞、正常胎児線維芽細胞 TIG-1-20 細胞に感染させ、タイムラプス蛍光蛋白質分析およびウェスタンブロッティングにより、SIN の非構造蛋白 (nsp) 発現および構造蛋白 (sp) 発現が HeLa および TIG-1-20 細胞におよぼす効果を評価した。その結果、シンドビスウイルスの癌細胞特異的融解性は、ウイルスの非構造蛋白の発現と関連しており、癌細胞特異的に誘導される DNA 損傷応答経路を介するアポトーシスによるものであることが示唆された。本研究は、SIN の非構造蛋白発現が癌細胞特異的アポトーシスを誘導することを明らかにし、抗癌治療への応用の可能性を示したことから、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 戸枝 百合子   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1507号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <i>FBLIM1</i> enhances oral cancer malignancy via modulation of the epidermal growth factor receptor pathway<br>(FBLIM1はEGFR経路を制御して口腔癌を増悪する) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 白澤 浩  |          |
|          | (副査) 教授  | 瀧口 裕一 | 教授 安西 尚彦 |

## 論文内容の要旨

【目的】 Filamin Binding LIM protein1 (FBLIM1) は慢性再発性多巣性骨髄炎などの炎症反応の調節に関係するが、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における FBLIM1 の報告はない。本研究では、OSCC における FBLIM1 を発現機能解析により解明し、上皮成長因子受容体 (EGFR) との関係性を明らかにした上で、さらに分子標的治療薬を同定することを目的とした。

【方法】 FBLIM1 の発現を OSCC 由来細胞株 9 株を用いて qRT-PCR 法および Western Blot 法で確認した。OSCC 臨床検体 101 検体を用いて免疫組織化学染色を行い、臨床指標との相関を統計学的に解析した。FBLIM1 発現抑制株を作製後、機能解析を行い、さらにヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC を用いて in vitro における脈管侵襲を評価した。次に、FBLIM1 発現抑制が EGFR に及ぼす影響を Western Blot 法および蛍光免疫染色法で追究した。さらに、FBLIM1 候補阻害薬として抗血小板薬である clopidogrel を同定し、その効果を検証した。

【結果・考察】 OSCC 由来細胞株、癌組織について FBLIM1 の発現亢進を認め、さらに臨床指標において腫瘍径、脈管侵襲の有無に有意な相関を認めた ( $p < 0.05$ )。siFBLIM1 にて FBLIM1 発現を抑制すると増殖能、浸潤能、遊走能が有意に低下し、HUVEC に対する癌細胞の浸潤も強く抑制された ( $p < 0.05$ )。また、FBLIM1 の発現抑制は、細胞膜に存在する EGFR が細胞質内に移行する内在化、および蛋白レベルでの発現減弱を促した。そして、同定した阻害候補薬 clopidogrel は siFBLIM1 と同等の抗増殖・浸潤効果を及ぼし ( $p < 0.05$ )、EGFR の内在化と発現減弱を認めた。以上から、clopidogrel は FBLIM1 を阻害し EGFR を抑制することが示唆された。

【結論】 本研究では、OSCC において FBLIM1 が EGFR を制御する新たな腫瘍進展機構を明らかにした。さらに clopidogrel が FBLIM1 を介し抗腫瘍効果を有する治療薬として期待できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

Filamin Binding LIM protein1 (FBLIM1) はフィラミン結合蛋白であり細胞骨格を構成する。本研究では FBLIM1 について発現機能解析を行い、上皮成長因子受容体 (EGFR) との関係性を明らかにし、さらに分子標的薬を同定した。

FBLIM1 発現解析では、口腔扁平上皮癌 (OSCC) において *in vitro* および *in vivo* における発現亢進を認めた。臨床指標では、腫瘍の大きさと脈管侵襲に有意な相関関係を認めた。機能解析では、FBLIM1 発現抑制株について増殖能・遊走能・浸潤能・脈管侵襲能が有意に低下した。FBLIM1 発現抑制が EGFR に及ぼす効果を Western Blot 法と蛍光免疫染色法で追究したところ、EGFR 発現減弱と内在化を認め FBLIM1 が EGFR を制御することが示された。さらに、FBLIM1 候補阻害薬として抗血小板薬 clopidogrel を同定し、その効果を検証したところ、FBLIM1 抑制株と同様の結果が得られた。本論文は、OSCC において FBLIM1 が EGFR を制御する有用な分子標的であり、clopidogrel が FBLIM1 を介し抗腫瘍効果を有する可能性を示唆した価値ある研究と認めた。



|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 時政 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1508号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Multicenter research of comparison between prasugrel and clopidogrel in ischemic heart disease undergoing PCI<br>(日本人における経皮的冠動脈形成術後のプラスグレールおよびクロピドグレールの服用の実態及び副作用発生頻度に関する比較検討) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 異 浩一郎<br>(副査) 教授 松宮 護郎 教授 横手 幸太郎   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】日本人集団において低用量プラスグレールが標準用量のクロピドグレールに比して良好な抗血小板作用を示し心血管イベントも少ないと報告されているが、両者の安全性を比較した報告は少ない。実臨床でプラスグレールとクロピドグレールの有害事象を比較検討することが本研究の目的である。

【方法】2014年5月～2016年4月に5施設で経皮的冠動脈ステント留置術が行われた冠動脈疾患患者1031人のうち、アスピリンに加えてクロピドグレールが投与された619人とプラスグレールが投与された412人を解析した。クロピドグレールとプラスグレールは術者によって選択された。主要心血管イベント・出血・有害事象の発生率をそれぞれ比較した。主要心血管イベントは心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中であり、有害事象は出血、肝障害、白血球減少、血小板減少、皮疹、主要心血管イベントである。

【結果・考察】プラスグレール群の平均追跡期間は143日でクロピドグレール群は263日であった。有害事象はプラスグレール群で34.5%に、クロピドグレール群で28.6%に発生した。心血管イベント、全出血・大出血・小出血イベント、有害事象はいずれもプラスグレール群で有意に多い結果だった。しかしCox比例ハザードモデルによる多変量解析ではプラスグレールは全出血・小出血イベント、有害事象の独立した危険因子だったが、主要心血管イベント、大出血イベントにおいては有意ではなかった。

【結論】実臨床で、プラスグレールを使用した抗血小板薬2剤併用療法はクロピドグレールを使用したものと比較して小出血を増加させ全出血、ひいては全有害事象を有意に独立して増加させた。しかしプラスグレールにて主要心血管イベントや大出血イベントは増加しなかった。

## 論文審査の結果の要旨

今までの無作為化比較試験から日本人集団において低用量のプラスゲレルが標準用量のクロピドゲレルに比して良好な抗血小板作用を示し心血管イベントも少ないと報告されているが、実臨床でのプラスゲレルとクロピドゲレルの安全性を比較した報告はほとんどない。本研究では多施設で経皮的冠動脈ステント留置術が行われた冠動脈疾患患者 1031 人を解析し主要心血管イベント・出血・有害事象の発生率をそれぞれ比較検討した。有害事象はプラスゲレル群で 34.5%に、クロピドゲレル群で 28.6%に発生し、心血管イベント、全出血・大出血・小出血イベント、有害事象はいずれもプラスゲレル群で有意に多いことを示した。しかし両者の臨床背景が異なるため Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、プラスゲレルは全出血・小出血イベント、有害事象の独立した危険因子だったが、主要心血管イベント、大出血イベントの独立した危険因子ではなかった。本論文は実臨床においてプラスゲレルにより小出血は増加するが大出血は増加しないという結果で、日本人集団における無作為化比較試験における成績とほぼ同様の結果を示し、価値ある業績と認められた。

|           |  |       |          |
|-----------|--|-------|----------|
| 氏名        | 中川 誠太郎   |       |          |
| 学位 (専攻分野) | 博 士 (医学)   |       |          |
| 学位記番号     | 千大院医薬博甲第医1509号   |       |          |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月31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    | <i>Staphylococcus aureus</i> virulent PSM $\alpha$ peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation<br>(黄色ブドウ球菌由来のPSM $\alpha$ はケラチノサイトからのアラミン放出を介してIL-17依存性の皮膚炎を起こす) |       |          |
| 論文審査委員    | (主査) 教授  | 植松 智  |          |
|           | (副査) 教授  | 米山 光俊 | 教授 中島 裕史 |
|           |  | 客員教授  | Mark Bix |

## 論文内容の要旨

**【Background & Purpose】** *S. aureus* rarely colonizes on the skin of healthy individuals, whereas colonizes over 90% of lesional skin of atopic dermatitis (AD) patients. The relationship between *S. aureus* colonization on the skin and AD remains elusive. Our team has reported that  $\delta$ -toxin derived from *S. aureus* on the skin triggered mast cell degranulation and thus induced Th2 type allergic skin inflammation. In this study, we aimed to address the mechanism of interleukin (IL-)17-dependent skin inflammation caused by epicutaneous *S. aureus* colonization on the skin via keratinocytes (KC), and also to identify the responsible pathogenic factor from *S. aureus*.

**【Method】** We inoculated *S. aureus* epicutaneously on the dorsal skin of WT or various mutant mice, and scored skin inflammation, analyzed histology and measured cytokine production in skin. We also stimulated primary KC with culture supernatant from WT or various toxin-mutant strains of *S. aureus*, and measured cytokine release from KC to identify the key virulence factor.

**【Result】** WT mice showed severe skin inflammation after 7 days epicutaneous *S. aureus* inoculation. Histological analysis revealed that acanthotic epidermis, edematous dermis with massive inflammatory cell infiltration, and tissue level of IL-17 was elevated. On the other hand, *Myd88*<sup>-/-</sup>, KC-specific *Myd88*<sup>-/-</sup> (*Myd88*<sup>*Aker*</sup>), IL-36 receptor blocking antibody injected *Il1r*<sup>-/-</sup> mice showed significantly reduced skin inflammation and decreased tissue level of IL-17. Moreover, *Il17af*<sup>-/-</sup> mice also exhibited significantly decreased skin inflammation. Because *Myd88*<sup>*Aker*</sup> mice showed reduced skin inflammation, we next addressed the role of KC in this skin inflammation and tried to identify the key virulence factor against KC from *S. aureus*, *in vitro*. IL-1 and IL-36 were released from primary KC when stimulated with culture supernatants from WT strain of *S. aureus*, but not those from Phenol-soluble modulin (PSM)  $\alpha$ -deficient strain. Finally, PSM $\alpha$ -deficient strain inoculated WT mice showed significantly decreased skin inflammation and decreased IL-17 production in skin, *in vivo*.

**【Conclusion】** PSM $\alpha$  from *S. aureus* induced IL-1 and IL-36 release from KC as alarmins, thus induced IL-17-independent skin inflammation. IL-17 has been reported to play a role in early on-set AD. This study showed the possible contribution of *S. aureus* to the mechanisms of IL-17 involvement in AD.

## 論文審査の結果の要旨

In this study, the candidate and his team clarified phenol-soluble modulin  $\square$  peptides from *Staphylococcus aureus* induced keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation.

We approve this work suggesting a possible role of *Staphylococcus aureus* colonization on the skin in the pathogenesis of early-onset Atopic dermatitis is academically meaningful and significant.

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 中川 量介  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1510号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Efficacy of repeated knockdown of <i>Mmp13</i> with intra-articular injection of siRNA in a murine surgically-induced osteoarthritis model<br>(マウス膝 OA モデルにおける関節内 <i>Mmp13</i> 遺伝子複数回ノックダウンによる軟骨保護効果の検討) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 鈴木 昌彦 |          |
|          | (副査) 教授  | 佐粧 孝久 | 教授 浅沼 克彦 |

## 論文内容の要旨

【目的】マウス変形性膝関節症(OA)モデルにおいて OA 発症前に *Mmp13* に対する small interfering RNA(siRNA)を関節内に単回投与すると、滑膜組織の *Mmp13* 発現レベルが低下し、OA 抑制効果があることが示されている。しかし 1)in vivo での siRNA 効果持続期間、及び 2)単回投与が OA を抑制する上で充分であるか、は不明である。そこで、1)関節内 siRNA 投与による滑膜組織の *Mmp13* 遺伝子ノックダウン効果の持続性の検証と、2)siRNA を複数回関節内投与することで、更なる OA 抑制効果が得られるかどうかを検討した。

【方法】OA モデルは C57BL6 マウスに対し destabilization of medial meniscus(DMM)処置を行い作成した。1)siRNA 効果持続性の検証として、DMM 施行後 1 週で *Mmp13* siRNA を投与した群(*Mmp13* 群)、Non targeting siRNA を投与した群(Non-Targeting 群)、何も投与しない群(DMM 群)を作成した。滑膜組織内の *Mmp13* mRNA 発現量を DMM 後経時的に qPCR により比較した。2)siRNA 複数回関節内投与の有用性の検証として、*Mmp13* siRNA を DMM 施行後 1 週で投与した群(1w 群)、1 週と 2 週で投与した群(1w+2w 群)、1 週と 5 週で投与した群(1w+5w 群)、投与しない群(Control 群)をそれぞれ作成し、DMM 後 8 週時点での膝関節軟骨組織像を OARSI score で評価した。

【結果】1)DMM 群では DMM 後 2 週および 6 週で 2 峰性にピークを認めたが、*Mmp13* 群では DMM 後 2 週で有意に抑制されていた。2)Control 群に対して、1w、1w+2w、1w+5w 群の全てで有意に軟骨変性が抑制されていた。単回投与群と複数回投与群間では有意差を認めなかった。

【考察・結論】In vivo での siRNA 投与により、少なくとも投与後 1 週間はノックダウン効果が持続していた。siRNA 単回投与と複数回投与で、DMM 後 8 週時点の OA 進行に差がなく、複数回投与によるより高い軟骨保護効果は認めなかった。DMM によるマウス膝 OA モデルにおいては、発症初期に *Mmp13* 発現をノックダウンすることが OA 進行抑制に重要であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、変形性膝関節症(以下 OA)の発症や進行の key protein である MMP13 に着目し、これを特異的に、さらには持続的に抑制することによって、副作用の発現なく軟骨変性抑制効果を得られるかどうかについて、マウス膝 OA モデル(外傷性)を用いて検討している。MMP13 の抑制には small interfering RNA(siRNA)を用い、これを膝関節内に注射投与し、滑膜細胞の MMP13 遺伝子発現の knock down 効果の持続時間を調べた。さらには、siRNA の単回投与群と複数回投与群の多群間比較を行い、MMP13 遺伝子発現を持続的に knock down することにより更なる軟骨変性抑制効果があるのかを検討している。siRNA を膝関節内に単回投与すると、およそ 1 週間は knock down 効果が持続したことがわかった。組織学的に軟骨変性程度を評価すると、無投与群と比較し単回投与群と複数回投与群は有意に軟骨変性が抑えられたが、単回投与と複数回投与の間には統計学的に有意な差はなかった。マウス膝 OA モデル(外傷性)では、初期に MMP13 遺伝子発現のピークがあったのち比較的速やかに自然に正常化するため、単回投与と複数回投与に軟骨変性抑制効果に差がでなかったと考えられた。本論文からは、外傷性 OA においては受傷後早期に MMP13 を単発的に抑制することで、その後の OA 発症を減らせる可能性を示唆するものであった。OA の有効な治療薬のない昨今において、本研究結果は MMP13 に対する siRNA の関節内投与が、disease modifying therapy の一つとなり得ることを示した意義のある論文であると認めた。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 仲田 祐介  |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（医学）  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 1 1 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Autistic traits in treatment-resistant schizophrenia:<br>A cross-sectional study between schizophrenia and autism spectrum disorder<br>(治療抵抗性統合失調症の自閉症的特性：<br>統合失調症と自閉症スペクトラム障害の横断的研究) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 五十嵐 禎人<br>(副査) 教 授 清水 栄司 教 授 橋本 謙二  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】統合失調症の一部の症状は自閉症スペクトラム障害（Autism spectrum disorder: ASD）と共通する症状・病態を有していることが示唆されている。本研究では統合失調症と ASD の両疾患の神経認知機能・社会認知機能・自閉的特性を調査した。特に治療抵抗性統合失調症（Treatment-resistant schizophrenia: TRS）および、Dopamine Supersensitivity Psychosis (DSP) の有無に着目し、ASD との相同性を検討することを目的とした。

【方法】寛解統合失調症患者 28 名、TRS 患者 30 名、ASD 患者 28 名の 3 群に対して、MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) 日本語版および誤信念課題を用い、神経認知機能・社会認知機能を測定した。また、自閉症的特性については、Autism-Spectrum Quotient (AQ)、Autism Screening Questionnaire (ASQ)、Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scales Text-Revision (PARS-TR) を用いて評価した。

【結果・考察】神経認知機能障害は、TRS 群、寛解統合失調症群、ASD 群の順に不良であり、社会認知機能障害は、概ね TRS 群、ASD 群、寛解統合失調症群の順に不良であった。自閉症的特性は、ASD 群、TRS 群、寛解統合失調症群の順に高く認められた。TRS 群における DSP の有無に着目すると、DSP が認められない群 (non-DSP 群) の自閉症的特性は ASD 群と同程度であり、かつ社会認知機能は極めて不良であった。一方、DSP が認められる群 (DSP 群) のそれらは、寛解統合失調症群と同程度であった。

【結論】社会認知機能障害、自閉症的特性は寛解統合失調症群と比較し、TRS 群に強く認められたが、とりわけ non-DSP 群にその傾向が顕著に認められ、この群は、ASD と共通する病態を有する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

統合失調症は自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder: ASD)と共通する症状・病態を有することが報告されている。本研究では、統合失調症の中でも、治療抵抗性統合失調症(Treatment-resistant schizophrenia: TRS)と ASD との相同性、特に、Dopamine supersensitivity psychosis (DSP)の有無と ASD との相同性を検討することを目的とし、両疾患の神経認知機能・社会認知機能・自閉的特性について解析がなされた。

寛解統合失調症被験者、TRS 被験者、ASD 被験者の 3 群の被験者に対して、MATRICS Consensus Cognitive Battery(MCCB)日本語版、誤信念課題、Autism-Spectrum Quotient(AQ)、Autism Screening Questionnaire(ASQ)、Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scales Text-Revision(PARS-TR)を施行し、それらの検討がなされたが、その結果、TRS 患者は寛解統合失調症患者と比較し、神経認知機能・社会認知機能が不良であり、自閉症的特性が高かった。また、TRS 患者の DSP の有無に着目すると、DSP 群は、社会認知機能、自閉症的特性ともに寛解統合失調症群と同程度であったが、DSP が認められない群は、極めて高い自閉症的特性と社会認知機能障害が認められ、この群は、ASD との相同性が高い群である可能性が示された。本論文は、TRS の中でも、ASD との相同性が高い一群が存在することを症候学的に明らかにした価値ある業績と認められた。



|          |  |       |           |
|----------|--|-------|-----------|
| 氏名       | 仲田 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1512号   |       |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | <b>Role of Pin1 as a key molecule for EMT induction by activating STAT3 and NF-<math>\kappa</math>B in gallbladder cancer</b><br>(胆嚢癌における STAT3 および NF- $\kappa$ B 活性亢進を介した EMT 誘導に関する Pin1 の意義) |       |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 加藤 直也 |           |
|          | (副査) 教授  | 金田 篤志 | 教授 生水 真紀夫 |

## 論文内容の要旨

【目的】 Pin1 は peptidyl-prolyl cis/trans isomerase であり、STAT3 や NF- $\kappa$ B などの様々な基質タンパクの活性を調節している。本研究では胆嚢癌における STAT3 および NF- $\kappa$ B 活性亢進を介した EMT 誘導に関する Pin1 の作用ならびに特異的 Pin1 阻害剤による新規治療への可能性を検討する。

【方法】 進行胆嚢癌病理検体 76 例に対し免疫染色を行い Pin1 発現と予後ならびに臨床病理学的因子の関係を評価した。胆嚢癌細胞株、同所異種移植マウスを用いて、Pin1 発現と STAT3、NF- $\kappa$ B との関連および腫瘍浸潤能、転移能を評価した。また、特異的 Pin1 阻害剤である PiB による作用効果を検討した。

【結果・考察】 胆嚢癌病理検体の免疫染色において、Pin1 高発現は臨床病理学的にリンパ節転移、遠隔転移と関連を示し、独立した予後不良因子であった。また、Pin1 発現は p-STAT3(Ser727)発現、p-NF- $\kappa$ B (Ser276)発現と正の相関を認めた。Pin1 knockdown を行った胆嚢癌細胞株は、STAT3、NF- $\kappa$ B 活性の低下を認め、vimentin、snail および zeb-2 の発現が低下していた。細胞形態学的に間葉系細胞の減少を認め、浸潤能の低下も認めたことから、Pin1 は STAT3、NF- $\kappa$ B 活性を介し、EMT 誘導に作用していると示唆された。PiB により Pin1 活性阻害を行った胆嚢癌細胞株は STAT3 活性、NF- $\kappa$ B 活性の低下を認め、浸潤能、転移能の減少を認めた。同所異種移植マウスを作成し、PiB の腹腔内投与を行ったところ、control 群と比較しリンパ節転移、肝転移の割合が有意に低かった。以上より、PiB は胆嚢癌において STAT3、NF- $\kappa$ B 活性を低下させ腫瘍浸潤能、転移能を減少させると考えられた。

【結論】 胆嚢癌において Pin1 は STAT3 および NF- $\kappa$ B 活性を介し、浸潤能並びに転移能へ関与することが明らかになった。また、PiB は胆嚢癌において有用な新規治療になりうると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、胆嚢癌における STAT3 および NF- $\kappa$ B 活性亢進を介した EMT 誘導に関する Pin1 の作用ならびに特異的 Pin1 阻害剤(PiB)による新規治療への可能性を検討した。

胆嚢癌病理検体の免疫染色において、Pin1 高発現は臨床病理学的にリンパ節転移、遠隔転移と関連を示し、独立した予後不良因子であった。Pin1 knockdown を行った胆嚢癌細胞株は、STAT3、NF- $\kappa$ B 活性の低下を認め、EMT マーカーの発現は減弱した。細胞形態学的に間葉系細胞の減少及び浸潤能の低下を認めたことから、Pin1 は STAT3、NF- $\kappa$ B 活性を介し、EMT 誘導に作用していると示唆された。PiB による Pin1 阻害を行った胆嚢癌細胞株は STAT3 活性、NF- $\kappa$ B 活性の低下を認め、浸潤能、転移能の減少を認めた。同所性胆嚢癌異種移植マウスモデルを作成し、PiB の腹腔内投与を行ったところ、control 群と比較しリンパ節転移、肝転移の割合が有意に低かった。

本論文は胆嚢癌において Pin1 は STAT3 および NF- $\kappa$ B 活性を介し、浸潤能並びに転移能へ関与することが示唆された。また、PiB は胆嚢癌において有用な新規治療になりうる可能性が示され、意義のある論文と認めた。

|          |  |       |         |
|----------|--|-------|---------|
| 氏名       | 滑川 剛史  |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1513号   |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Generation and characterization of patient-derived cells and xenograft of bladder cancer<br>(患者由来膀胱がん細胞および異種移植モデルの作成とその解析) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 中谷 行雄 |         |
|          | (副査) 教授  | 瀧口 正樹 | 教授 池原 譲 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

近年のがん研究の発展により、膀胱がんにおいてがん幹細胞様細胞(CSCs)が、再発、転移に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。しかしながら、膀胱がん検体から CSCs を分離し *in vitro* で長期培養する手法は未だ確立していない。本研究ではスフェロイド培養の条件下に膀胱がん患者由来細胞(PDC)を作成し、膀胱がんの腫瘍増殖や幹細胞性に関する機能解析を行った。

### 【方法】

膀胱がん患者手術検体をスフェロイド培養の条件下で培養し、膀胱がん PDC を作成した。また、PDC を免疫不全マウスへ移植し、xenograft モデルの作成を行った。PDC および xenograft 腫瘍を患者腫瘍と形態学的に比較解析した。定量的 PCR 法を用いて膀胱がん PDC のスフェロイド形成に関わる遺伝子を同定した。同定された遺伝子の阻害薬および shRNA を用いたノックダウンを行い、スフェロイド形成と増殖能についての機能解析を行った。

### 【結果】

2例の患者の手術検体より膀胱がん PDC を作成した。これら2つの PDC を免疫不全マウスへ移植したところ、ともに腫瘍形成を認めた。PDC および xenograft 腫瘍は患者検体と同様な形態学的特徴を維持していた。2つの PDC において幹細胞関連遺伝子である *ALDH1A1* の高発現を認めた。また、公共データベースを用いて *ALDH1A1* の高発現が膀胱がん患者の予後不良因子であることを見出した。*ALDH* 阻害薬および sh*ALDH1A1* によるノックダウンにより、2つの PDC においてスフェロイド形成と増殖能の低下を認めた。

### 【結論】

*ALDH1A1* が膀胱がんにおける治療および診断の標的となる可能性が示唆された。また、膀胱がん PDC を用いた解析は腫瘍形成や治療抵抗性の研究手法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

がん幹細胞様細胞が膀胱がんにおいて再発、転移に重要な役割を果たすことが近年報告されている。本研究では膀胱がん患者由来細胞(PDC)を3次元スフェロイド培養の条件下に作成し、膀胱がんの腫瘍増殖や幹細胞性に関する機能解析がなされた。膀胱がん患者手術検体をスフェロイド培養し、膀胱がん PDC を作成した。また、作成した PDC を免疫不全マウスへ移植し、xenograft モデルの作成を行った。xenograft 腫瘍は患者腫瘍と同様な形態学的特徴を維持していた。さらに膀胱がん PDC のスフェロイド形成に関わる遺伝子として ALDH1A1 を同定した。また、ALDH1A1 の高発現が膀胱がん患者の予後不良因子であることを公共データベースによって見出した。shALDH1A1 によるノックダウンおよび ALDH 阻害薬による治療により、スフェロイド形成と増殖能の低下を認めた。本論文は、膀胱がん PDC を用いた解析が腫瘍形成や治療抵抗性の研究手法として有用であることを示し、ALDH1A1 が膀胱がんにおける診断、治療のターゲットとなる可能性を示唆した価値ある業績と認められた。

|          |   |        |           |
|----------|---|--------|-----------|
| 氏名       | 野口 玲美   |        |           |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |        |           |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1514号  |        |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 five-minute internet-based cognitive behavioral therapy and simplified emotion-focused mindfulness on depressive symptoms: a randomized controlled trial<br>(うつ症状に対する5分間インターネット認知行動療法と簡易マインドフルネスエクササイズの有効性検証のためのランダム化比較試験) |        |           |
| 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 横手 幸太郎 |

## 論文内容の要旨

【目的】インターネット認知行動療法(iCBT)はうつ症状を減らすことに対しての高い期待があるにもかかわらず、多くのiCBTプログラムはそれらの複雑性のため、一時的な効果と高いドロップアウト率といった限界がある。我々は、無料かつ単純な5分間iCBTプログラムと、簡略化した感情に焦点づけたマインドフルネス(sEFM)エクササイズと待機リスト対照群を比較した。

【方法】リサーチ会社のwebサイトを利用して募集された974名の参加者は、iCBT群、sEFM群、対照群の3群にランダムに割り付けられた。介入群はそれぞれ5週間のエクササイズを実施した。主要評価項目に、Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D)用い、副次評価項目にPatient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)と、Generalized Anxiety Disorder-7 scale (GAD-7)を用い、Intention-to-treat Analyses(ITT解析)が行われた。

【結果・考察】介入終了時の評価において、CES-Dでは介入群と対照群の間に有意な差はなかったが、iCBT群と対照群においてはiCBTが有意に近く優れていた( $p=0.05$ )。PHQ-9ではsEFM群が対照群に比べて有意な差があった。6週間後のフォローアップでは評価項目で3群間に有意な差はなかった。

### 【結論】

iCBTとsEFM両方とも一時的にうつ症状を減らす可能性があるが、効果を強化し維持するため、改善が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

インターネット認知行動療法(iCBT)はうつに対して効果が期待されているが限界がある。本研究では、974名の参加者を、無料かつ単純な5分間iCBTプログラム(iCBT)を行う群と、簡略化した感情に焦点づけたマインドフルネス(sEFM)エクササイズを行う群と待機リスト対照群のランダムに分けうつ症状の減少を比較した。iCBT群、sEFM群はそれぞれ5週間のエクササイズを実施し、主要評価項目に、CES-Dを用い、副次評価項目にPHQ-9と、GAD-7を用い、ITT解析とPPS解析が行われた。

ITT解析の結果、介入終了時の評価において、CES-Dでは介入群と待機リスト対照群の間に有意な差はなかったが、iCBT群と対照群においてはiCBT群が有意に近く優れていた( $p=0.05$ )。PHQ-9ではsEFM群が対照群に比べて有意な減少があった。介入6週間後では評価項目で3群間に有意な差はなかった。PPS解析の結果、介入終了時の評価において、iCBT群と待機リストにおいてCES-D,PHQ-9,GAD-7すべての評価指標においてiCBT群が対照群に対して有意に優れていた。PHQ-9ではsEFM群が待機リスト対照群に比べて有意に優れていた。しかし介入6週間後では評価項目で3群間に有意な差はなかった。本研究により一日5分間程度のiCBTおよびsEFMを行うことにより、うつ症状が軽減できる可能性があることが示唆され、価値ある業績であると認められた。

|          |   |        |          |
|----------|---|--------|----------|
| 氏名       | 羽山 晶子   |        |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |        |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1515号  |        |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Clinicopathological features and mutational signatures for predicting therapeutic effect in estrogen receptor-positive breast cancer<br>(ER陽性乳癌の治療効果を予測するための臨床病理学的特徴および遺伝子変異) |        |          |
| 論文審査委員   | (主査)教授  | 瀧口 裕一  |          |
|          | (副査)教授  | 横手 幸太郎 | 教授 田中 知明 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

近年、網羅的な遺伝子解析により乳癌で頻度が高く見られるいくつかの遺伝子異常と薬物療法耐性機序との関わりが明らかにされた。乳癌において活性化が指摘されている PI3K/AKT signaling に関わる PIK3CA は、乳癌における変異の頻度が高いと報告され、乳癌において PI3K/AKT signaling は治療抵抗性に関与すると考えられているが、内分泌耐性と PIK3CA mutation の関係についてはまだ明らかにされていない。本研究では乳癌で術前薬物療法(内分泌療法や化学療法)を行った検体を用いて、遺伝子異常の解析を後方視的に行い、薬物治療の効果予測因子となる遺伝子異常を解明することを目的とした。

### 【方法】

千葉大学医学部附属病院及び千葉県がんセンターで術前化学療法(NAC)または内分泌療法(NAE)を行った乳癌患者の腫瘍検体を用いて、PIK3CA mutation の有無を High Resolution Melting 法により解析、PTEN 発現状況を免疫組織化学染色により解析した。臨床病理学的因子や治療効果、予後との関連を比較検討した。

### 【結果・考察】

PIK3CA mutation は30%に同定され、PTEN 低発現は18%に同定された。

NAC 群において PIK3CA mutation を有する症例は PIK3CA Wil-type と比較し有意に化学療法効果が弱かったが、NAE 群においてその差は認められなかった。PTEN 高発現は NAC 群において有意に無再発生存率が良好であった。

### 【結論】

ER 陽性乳癌において PIK3CA mutation は化学療法効果と関係するが、内分泌療法効果とは関連しないこと、PTEN 発現は薬物療法効果とは関連しないが、予後と関連することが示された。

## 論文審査の結果の要旨

乳癌において活性化が指摘されている PI3K/AKT signaling に関わる *PIK3CA* は、乳癌における変異の頻度が高いと報告され、乳癌において PI3K/AKT signaling は治療抵抗性に関与すると考えられている。乳癌で術前薬物療法（内分泌療法や化学療法）を行った検体を用いて、*PIK3CA* mutation の有無を High Resolution Melting 法により解析、PTEN、pAKT, pS6, pMAPK 発現状況を免疫組織化学染色により解析し、臨床病理学的因子や治療効果、予後との関連を比較検討した。結果、*PIK3CA* mutation は 30%に同定され、術前化学療法群(NAC)において *PIK3CA* mutation を有する症例は *PIK3CA* Wild-type と比較し有意に化学療法効果が弱かったが、術前内分泌療法群においてその差は認められなかった。*PIK3CA* mutation を有する症例では特に PTEN 低発現群において化学療法後の pS6 発現が上昇していた。PTEN 低発現は NAC 群において有意に無再発生存率が不良であった。ER 陽性乳癌において *PIK3CA* mutation は化学療法効果と関係するが、内分泌療法効果とは関連しないこと、PTEN 発現は予後と関連することが示された本論文は、Luminal 乳癌において PI3K/AKT signaling に関わる遺伝子異常と薬物治療抵抗性を明らかにした価値ある業績と認められた。



|          |   |       |         |
|----------|---|-------|---------|
| 氏名       | 廣澤 直也   |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1516号  |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Vein wrapping facilitates basic fibroblast growth factor-induced heme oxygenase-1 expression following chronic nerve constriction injury<br>(ラット坐骨神経損傷モデルに対する Vein Wrapping の鎮痛効果機序の検討) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 佐粧 孝久 |         |
|          | (副査) 教授   | 鈴木 昌彦 | 教授 森 千里 |

## 論文内容の要旨

【目的】絞扼性神経障害の再発例や外傷性末梢神経障害は、難治性の神経障害性疼痛を来すことがあり治療に難渋する。Vein Wrapping は、採取した自家静脈を損傷神経に巻き付け神経保護を行う外科治療の一つであり、難治性神経障害性疼痛の治療として注目されている。成績良好な臨床報告は数多くあるが、依然、Vein Wrapping の鎮痛機序は解明されていない。本研究は、神経保護作用を有する塩基性繊維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor; bFGF)、抗酸化物質 Heme oxygenase-1 (HO-1) に着目し、Vein Wrapping の鎮痛機序の探求を行った。

【方法】Wistar rat 8週齢雄 (n=115) を使用した。坐骨神経を4か所結紮し神経障害性疼痛を惹起する Chronic Constriction Injury (CCI) 群、CCI作成直後に、他家 Wistar rat から採取した下大静脈を損傷神経に巻き付け作成する Vein Wrapping (CCI+VW) 群、坐骨神経展開のみの Sham 群を作成した。行動学的評価として von Frey test を行い、疼痛閾値の評価を行った。Real time PCR、免疫組織学的染色を行い静脈からの bFGF 発現に関し検討した。培養した坐骨神経細胞に bFGF を投与により HO-1 が誘導されるか、In vitro での評価を行った。Vein Wrapping による坐骨神経内の HO-1 誘導されるかを、各群における坐骨神経の Real time PCR、ELISA、免疫組織学的染色にて評価を行った。

【結果・考察】von Frey test では、CCI+VW 群は CCI 群に比し有意に疼痛閾値の上昇を認めた ( $p<0.05$ )。Vein における bFGF mRNA の発現量は坐骨神経に比し有意に高値を示した ( $p<0.05$ )。免疫組織学的染色では、Vein の中膜外膜を中心とし bFGF 陽性細胞を認めた。坐骨神経細胞への外因性 bFGF 投与は HO-1 発現を有意に誘導した ( $p<0.05$ )。CCI+VW 群は、CCI 群に比し、HO-1 mRNA, protein、神経束内 HO-1 陽性細胞数において有意に高値を示した ( $p<0.05$ )。

【結論】Vein Wrapping の鎮痛効果機序の一つとして、巻き付けた Vein 由来の bFGF が損傷神経内において産生誘導する HO-1 であることが挙げられた。

## 論文審査の結果の要旨

Vein Wrapping は、採取した自家静脈を損傷神経に巻き付け神経保護を行う治療の一つであり、難治性神経障害性疼痛の治療として注目されている。臨床報告は数多くあるが、依然、Vein Wrapping の鎮痛機序は解明されていない。本研究は、塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor; bFGF)、抗酸化物質 Heme oxygenase-1 (HO-1) に着目し、Vein Wrapping の鎮痛機序の探求を行った。Chronic Constriction Injury (CCI) 群、CCI 作成直後に、他家 rat から採取した下大静脈を損傷神経に巻き付け作成する Vein Wrapping (CCI+VW) 群を作成した。行動学的評価として von Frey test を、PCR・免疫組織学的染色を行い静脈（採取直後、untreated rat より）からの bFGF 発現を検討した。培養した坐骨神経細胞への bFGF 投与により HO-1 が誘導されるか、In vitro での評価を行った。また、神経内に HO-1 が誘導されるかを、各群における神経の PCR、ELISA、免疫組織学的染色にて評価を行った。von Frey test では、CCI+VW 群は CCI 群に比し有意に疼痛閾値の上昇を認めた。静脈における bFGF mRNA の発現量は坐骨神経に比し有意に高値を示した。免疫組織学的染色では、静脈の中膜外膜を中心とし bFGF 陽性細胞を認めた。坐骨神経細胞への外因性 bFGF 投与は HO-1 発現を有意に誘導した。CCI+VW 群は、CCI 群に比し、HO-1 mRNA, protein、神経束内 HO-1 陽性細胞数において有意に高値を示した。Vein Wrapping の鎮痛効果機序の一つとして、巻き付けた Vein 由来の bFGF が損傷神経内において産生誘導する HO-1 であることが挙げられ、難治性神経障害性疼痛治療の発展の可能性を秘めた価値ある業績と認められた。

|          |   |       |           |
|----------|---|-------|-----------|
| 氏名       | 廣田 悠祐   |       |           |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |           |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1517号  |       |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 effectiveness of cost reduction with charge displays on test ordering under the health insurance system in Japan<br>(検査費用表示による検査費削減効果の国内検討) |       |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 織田 成人 |           |
|          | (副査) 教授   | 小林 欣夫 | 教授 石井 伊都子 |

## 論文内容の要旨

【目的】海外ではオーダーリングシステムへの検査費用表示で検査費が削減されることが示されているが、日本での調査はない。国民皆保険やフリーアクセスにより比較的安価かつ容易に検査を施行できる日本において、このような検査費削減効果を検証することは重要と考えられる。

【方法】千葉大学医学部附属病院総合診療科をローテートした臨床研修医19名と同科専攻医8名の計27名を対象とした。日本の2次医療機関における一般内科初診外来の設定の下、対象者にケースミックスを考慮した模擬症例を28題与え、前後半計60分の回答時間内に最も疑う診断名を記述させた上で、必要と考える検査を配布した表から選択させた。対象者はランダムにチームAとBに振り分けられ、前半の回答では検査費用が表示されない状態で(非表示群)、チームAは問題1~14に、チームBは問題15~28に回答した。後半では検査費用が表示された状態で(表示群)、チームAは問題15~28を、チームBは問題1~14に回答した。主要アウトカムを、2群間における1症例あたりの検査費用の差とした。

【結果・考察】検査費の中央値(四分位範囲)は、非表示群で12,220円(5,040-23,695円)、表示群8,762円(2,320-21,700円)であり、表示群で有意に低かった( $p<0.01$ )。また、正診率は非表示群98.4%、表示群97.6%( $p=0.43$ )、診断に必須な検査の選択率は非表示群95.5%、表示群96.0%( $p=0.72$ )であり、いずれも有意差は無かった。

【結論】海外と医療制度の異なる日本においても、オーダーリングシステムへの検査費用表示が医療費抑制策のひとつになり得ることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

医療費の増大は、日本の皆保険制度を将来にわたり維持するうえで重要な課題となっている。本研究は、検査オーダーリングシステムに検査費用を表示することで、医師がコストを意識してオーダーすることで検査費用を削減できるかどうかを模擬症例を用いて検討した。総合診療科をローテート中の研修医及び専攻医 27 名を対象として、模擬症例 28 例の病歴を提示し、最も疑う病名と診断確定のための検査オーダーを回答させた。対象者をランダムに 2 チームに振り分け、問題の半分ずつを検査費用が表示されない通常の状態と、検査費用が表示された状態でオーダーし、1 症例あたりの検査費用を比較した。その結果、検査費用が表示された場合の 1 症例あたりの検査費は、非表示の場合と比較して有意に低く抑えられ、正診率や診断に必要な検査の選択率には、両群間で差を認めなかった。この結果から、検査費用を表示するという比較的簡単な介入により、無駄な検査を避け、医療費の削減につながる可能性が示唆された。本論文は、簡単な介入で医療費を削減できることを明らかにした価値ある業績と認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 深町 恵  |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1518号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Evidence for <i>MCFD2</i> as a potential factor in oral cancer metastasis via interaction with <i>LMAN1</i> and galectin 3 binding protein<br>( <i>MCFD2</i> は <i>LMAN1</i> とガレクチン3結合タンパクの相互作用を介して口腔癌転移に寄与する) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 白澤 浩  |          |
|          | (副査) 教授   | 瀧口 裕一 | 教授 安西 尚彦 |

## 論文内容の要旨

【目的】 Multiple coagulation factor deficiency protein 2 (*MCFD2*)は先天性第V因子・第VIII因子合併欠乏症の原因遺伝子であり、小胞体ゴルジ体間の凝固因子等の糖タンパク輸送体としての役割を担っているが、癌での働きは報告されていない。本研究では、口腔扁平上皮癌(*OSCC*)において発現亢進を認めた *MCFD2* が *OSCC* に与える影響を、分子生物学的解析により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、*OSCC* 由来細胞株9株、臨床検体70例を使用した。*OSCC* 由来細胞株および臨床検体において *MCFD2* 発現状態を qRT-PCR 法、Western blot 法、免疫組織化学染色法により解析した。また、*MCFD2* 発現抑制細胞株を樹立し細胞増殖・浸潤・遊走・接着能についての機能解析を行った。さらに、*MCFD2* と複合体を形成する細胞内レクチン(*LMAN1*)と、*LMAN1* が強く結合し分泌制御するとされる糖タンパク *LGALS3BP* の分泌を免疫蛍光染色法と ELISA 法にてそれぞれ検討した。

【結果・考察】 *OSCC* 由来細胞株において *MCFD2* の mRNA、タンパクの有意な発現亢進を認め、癌組織での *MCFD2* 発現亢進とリンパ節転移に正の相関を認めた。*MCFD2* 発現抑制株では、細胞浸潤能・遊走能の低下と接着能の亢進を認めた。また、*MCFD2* 発現抑制株において *LMAN1* が発現低下することを免疫蛍光染色法により確認し、それに伴い細胞外への *LGALS3BP* の分泌が低下することを確認した。癌患者の血清中の *LGALS3BP* が上昇していることが報告されており、*MCFD2* は *LMAN1* を介して *LGALS3BP* の分泌を制御しリンパ節転移に寄与することが示唆された。

【結論】本研究において、*OSCC* における *MCFD2* 発現亢進が *LMAN1* と *LGALS3BP* の相互作用を介してリンパ節転移に寄与することが示唆された。*MCFD2* は口腔癌リンパ節転移に対する新規治療標的となる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

口腔癌に対する治療法も進歩し、治療成績も向上しているが、頸部リンパ節転移症例の予後は依然として不良である。本研究では、口腔扁平上皮癌（OSCC）において発現亢進を認めた **Multiple coagulation factor deficiency protein2 (MCFD2)** について、その機能を解明することを目的に分子生物学的解析がなされた。OSCC と正常口腔粘膜の mRNA とタンパクを用いて定量的 RT-PCR および WB 解析を行い、続いて臨床検体を使用した IHC によるタンパク発現解析を行った。その結果、OSCC における MCFD2 の発現亢進と頸部リンパ節転移との相関を示した。次に MCFD2 発現抑制株を樹立し、MCFD2 発現抑制による細胞浸潤能・遊走能の低下と接着能の亢進を示した。また、MCFD2 発現抑制株において、MCFD2 と複合体を形成する細胞内レクチン LMAN1 の発現が減弱していることを明らかにし、LMAN1 により分泌制御を受け、細胞間の接着等に関与するガレクチン 3 結合タンパク (LGALS3BP) の分泌が低下していることを確認した。これにより、OSCC において MCFD2 が LMAN1 と LGALS3BP の相互作用を介して口腔癌転移に寄与することが示唆された。本論文は、新規生物指標である MCFD2 が OSCC における頸部リンパ節転移に寄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        | 福嶋 玲雄   |
| 学位 (専攻分野) | 博士 (医学)   |
| 学位記番号     | 千大院医薬博甲第医1519号  |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月31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    | Overexpression of <i>TRAM2</i> leading to cancer associated MMPs activation as a putative metastatic factor for human oral cancer<br>( <i>TRAM2</i> の発現亢進は MMPs の活性化により口腔癌の転移を促進する) |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 白澤 浩<br>(副査) 教授 瀧口 裕一                      教授 安西 尚彦   |

## 論文内容の要旨

**【目的】** translocation associated membrane protein 2 (*TRAM2*) は小胞体の膜に存在し、リボソームで合成されたタンパクを小胞体へ取り込むトランスロコンを構成するタンパクである。様々な臓器での発現亢進の報告はあるものの、その詳細な機能は明らかとなっておらず、口腔癌における報告はいまだされていない。本研究では、*TRAM2* の口腔扁平上皮癌 (OSCC) における発現状態と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】** OSCC 由来細胞株 9 株、臨床検体 106 例における *TRAM2* の発現状態を qRT-PCR 法、Western blot 法、免疫組織化学染色法にて解析した。また、*TRAM2* の発現状態と臨床指標との相関を統計学的に評価した。さらに、siRNA 導入による *TRAM2* knockdown 細胞を用いて、細胞増殖能、細胞遊走能、細胞浸潤能、脈管浸潤能、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の発現解析を行った。

**【結果】** OSCC 由来細胞株 9 株において *TRAM2* の mRNA、タンパクレベルでの有意な発現亢進を認めた。臨床検体においては *TRAM2* の発現亢進はリンパ節転移、脈管浸潤と有意に関連していた。*TRAM2* knockdown 細胞では細胞遊走能、細胞浸潤能、脈管浸潤能の有意な低下を認めた。さらに、*TRAM2* knockdown 細胞では MT1-MMP, MMP2, MMP9 の発現減弱を認めた。

**【結論】** 本研究において、*TRAM2* の発現亢進が MMPs の発現に関与していることが明らかとなった。*TRAM2* は OSCC において腫瘍の転移に重要な役割を果たし、今後の治療標的とな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

translocation associated membrane protein 2 (TRAM2) は小胞体の膜に存在し、リボソームで合成されたタンパクを小胞体へ取り込むトランスロコンを構成するタンパクである。様々な臓器での発現亢進の報告はあるものの、その詳細な機能は明らかとなっておらず、口腔癌における報告はいまだされていない。

本研究は、TRAM2の口腔扁平上皮癌 (OSCC) における発現状態と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、TRAM2はOSCCにおいて、*in vitro* および *in vivo* で高発現を認め、病理組織学的にリンパ節転移、脈管浸潤、臨床病期との臨床相関を示した。TRAM2 knockdown 細胞では細胞遊走能、細胞浸潤能、脈管浸潤能の有意な低下を認めた。さらに、TRAM2 knockdown 細胞ではMT1-MMP, MMP2, MMP9の発現減弱を認めた。

本論文では、OSCCにおいてTRAM2の発現亢進がMMPsの発現に関与し、腫瘍の転移に重要な役割を果たしていることを示したことから、価値ある研究であると認めた。



|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 星岡 佑美  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1520号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Research on lipid oxidation of biological membrane induced by hypochlorite<br>(次亜塩素酸による生体膜の脂質酸化に関する研究) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 岩間 厚志<br>(副査) 教授 中谷 行雄 教授 小椋 康光  |

## 論文内容の要旨

**【目的】**好中球内顆粒のミエロペルオキシダーゼにより作られる次亜塩素酸は、生体内の様々な物質を酸化して殺菌作用を示す。主要な細胞膜脂質であるホスファチジルコリン(PC)と次亜塩素酸の反応メカニズムを解明するため、液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(LC-QTOF/MS)を用いてPC標準品と次亜塩素酸ナトリウム(NaOCl)との反応産物を網羅的に評価した。また法医解剖時に採取した試料を用いて、生体膜においても同様のPC反応物が産生されるかを検討した。

**【方法】**1. PC標準品2種類とNaOClの反応産物をLC-QTOF/MSで検出し、主要なPC反応物についてそのNaOCl濃度(10段階)及び反応時間(8段階)依存性を同時に評価した。2. 法医解剖時に採取した心筋にNaOClを添加し、同様のPC反応物の同定を試みた。更に法医解剖時に採取した膿瘍に同様のPC反応物が検出されるかどうかを確認した。

**【結果・考察】**1. PCの塩素付加体(クロロヒドリン体、塩素置換体)や酸素付加体(PC+O体、PC+2O体)、リゾPCなどが検出され、それらの産生量は、主に塩素付加体はNaOCl濃度が高くなるにつれ増加し、酸素付加体は低濃度のNaOCl付加で最大となりそれ以上の濃度で減少した。このことから、PCとNaOClの反応においてPC+O体は塩素付加体より前に産生される反応経路が示唆された。またほとんどの産物が反応時間2分から検出され、一部を除き反応時間が経過しても産生量はほとんど変動しなかったことから、NaOClは短時間で全量反応したと推定された。2. 心筋とNaOClの反応において様々なPCの塩素付加体や酸素付加体が検出され、ヒト組織においても同様の産物が産生されることが示された。膿瘍においては主に敗血症で死亡した事例の膿瘍や喀痰でPC酸素付加体が検出された。塩素付加体は検出されなかったが、1の結果から低濃度の次亜塩素酸が反応した可能性は残された。

**【結論】**PCと次亜塩素酸の新たな反応経路が示唆された。また生体膜脂質も次亜塩素酸により酸化されることが証明された。

## 論文審査の結果の要旨

好中球ミエロペルオキシダーゼにより作られる次亜塩素酸は、殺菌作用の一翼を担う。本研究では、主要な細胞膜脂質であるホスファチジルコリン (PC) と次亜塩素酸の反応プロセス解明のため、試薬 PC と次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) との反応産物を液体クロマトグラフ - 飛行時間型質量分析計を用いて同定し、それらの産生量の挙動を評価した。また生体膜 PC が試薬と同様の反応物を産生するかを確認するため、法医試料の脂質分析を行った。試薬の反応においては、PC の塩素付加体や酸素付加体、リゾ PC などが検出された。塩素付加体は添加 NaOCl 濃度が高くなるにつれ産生量が増加し、一方で酸素付加体は NaOCl 低濃度域で最大量となりそれ以上の濃度で減少したことから、酸素付加体は塩素付加体に先立って産生される反応経路が示唆された。またヒト心筋と NaOCl の反応においても同様の PC 反応物が検出され、更に好中球による異物処理後と考えられる膿瘍から PC 酸素付加体が検出された。本論文は、PC と次亜塩素酸の新たな反応経路の仮説を示したほか、生体膜 PC も試薬同様に塩素化や酸素化がなされることを示し、今後動脈硬化など炎症が関与する病態の理解につながる可能性のある、意義のある論文と認められた。

|          |  |       |           |
|----------|--|-------|-----------|
| 氏名       | 牧田 荘平  |       |           |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |           |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1521号   |       |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 and STAT6 coordinately suppress the development of atopic dermatitis<br>(T-bet と STAT6 は協調的にアトピー性皮膚炎様皮膚病変の発症を抑制する) |       |           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 松江 弘之 |           |
|          | (副査) 教授  | 植松 智  | 教授 本橋 新一郎 |

## 論文内容の要旨

【目的】近年、T-bet をコードする *TBX21* や *STAT6* の遺伝子多型は気管支喘息やアトピー性皮膚炎の発症に関連することが示された。しかし、T-bet と STAT6 がアレルギー性炎症の発症制御にどのように関与しているかについては未だ不明な点が多い。本研究では T-bet/STAT6 二重欠損マウス(DKO)ではアトピー性皮膚炎様の皮膚病変が自然発症することに着目し、その発症機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】1) 野生型マウス(WT)、T-bet 欠損マウス(T-bet-KO)、STAT6 欠損マウス(STAT6-KO)、DKO の皮膚の病理組織、皮膚における浸潤細胞数、サイトカインやケモカインの発現、所属リンパ節の CD4<sup>+</sup> T 細胞によるサイトカイン産生を解析した。2) DKO に抗 CD4 抗体を投与し、CD4<sup>+</sup> T 細胞を除去した際の皮膚浸潤細胞を解析した。3) WT、DKO の CD4<sup>+</sup> T 細胞を SCID マウスに養子移入した際の皮膚浸潤細胞を解析した。

【結果・考察】1) DKO では好酸球、肥満細胞の浸潤を伴うアトピー性皮膚炎様の皮膚病変が自然発症したが、WT、T-bet-KO、STAT6-KO では皮膚炎の発症は認めなかった。2) DKO の皮膚では IL-9 産生 CD4<sup>+</sup> T 細胞の増加を認めた。3) 抗 CD4 抗体を投与した DKO では皮膚への好酸球浸潤の減弱と皮膚炎症スコアの改善を認めた。4) DKO 由来の CD4<sup>+</sup> T 細胞を養子移入した SCID マウスの皮膚では好酸球と肥満細胞が増加した。

【結論】CD4<sup>+</sup> T 細胞に発現する T-bet と STAT6 は、アトピー性皮膚炎様の皮膚病変の発症を協調的に制御している。

## 論文審査の結果の要旨

TBX21 や STAT6 の遺伝子多型はアトピー性皮膚炎の発症に関連する。しかし、T-bet と STAT6 がアレルギー性炎症の発症制御にどのように関与しているかについては未だ不明な点が多い。

本研究ではT-bet/STAT6 二重欠損マウス(DKO)ではアトピー性皮膚炎様の皮膚病変が自然発症することに着目し、発症機構を明らかにすることを目的とした。まず、野生型マウス(WT)、T-bet 欠損マウス(T-bet-KO)、STAT6 欠損マウス(STAT6-KO)、DKO の皮膚の解析を行った。続いて、DKO の CD4+T 細胞を除去した際の皮膚浸潤細胞を解析した。最後に WT、DKO の CD4+ T 細胞を SCID マウスに養子移入した際の皮膚浸潤細胞を解析した。その結果、DKO でのみ好酸球、肥満細胞の浸潤を伴う皮膚病変が自然発症し、IL-9 産生 CD4+ T 細胞の増加を認めた。抗 CD4 抗体を投与した DKO では皮膚への好酸球浸潤の減弱と皮膚炎症スコアの改善を認めた。DKO 由来の CD4+ T 細胞を養子移入した SCID マウスの皮膚では好酸球と肥満細胞が増加した。本論文は T-bet がアトピー性皮膚炎の発症を抑制的に制御している事を示し、新たな治療戦略の起点となりうる点において意義のある論文と認めた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 松田 正史  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1522号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 NK cells in IL-7/IL-15 knock-in humanized mice<br>(IL-7, IL-15 発現ヒト化マウスを用いたヒトNK細胞の解析) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 岩間 厚志<br>(副査) 教授 本橋 新一郎                      教授 中島 裕史  |

## 論文内容の要旨

**【目的】**これまで我々はNOD/SCID/IL2rgKO (NSG) マウスにヒト造血幹細胞を生着させた免疫系ヒト化マウスを用いた研究を行ってきた。従来のNSGヒト化マウスではNK細胞の分化が見られるものの、その発生は成熟を含め充分ではなかった。ヒトIL-7、IL-15サイトカインを発現するNSGヒト化マウスを作製し、ヒトサイトカインのNK細胞の分化への影響を解析することを目的とした。

**【方法】**受精卵へのDNAインジェクション法またはES細胞を用いたジーンターゲティング法によりヒトIL-7、ヒトIL-15発現マウスを作製した。ヒトサイトカインの発現はマウスPlasma中の発現量を測定した。各組織のMononuclear Cells(MNCs)をフローサイトメトリーにより解析し、従来のNSGヒト化マウスとの比較を行った。脾臓切片を用いて免疫組織染色を行い、ヒトNK細胞、T細胞、B細胞の局在を確認した。

**【結果・考察】**Plasma解析の結果、ヒトIL-7、IL-15の発現を確認できた。フローサイトメトリーによるT細胞、B細胞、NK細胞、ミエロイド系細胞の解析において、ヒトIL-7発現ヒト化マウスでは、従来のヒト化マウスに比べ有意な差が認められなかったが、ヒトIL-7、IL-15両者を発現するNSGヒト化マウスでは、骨髄、脾臓、胸腺、また末梢血において有意にNK細胞の分化、増殖が認められた。また、Granzyme B、Perforinの細胞内発現量も上昇しており、より成熟したNK細胞と考えられた。これらの結果からヒトIL-15はNK細胞の分化、成熟に重要な役割を果たしていることが考えられる。免疫組織染色の結果から、NK細胞はT細胞、B細胞との局在の違いを確認することもできた。

**【結論】**ヒトIL-7,IL-15発現NSGヒト化マウスはヒトNK細胞のin vivoにおける発生、機能解析に有用であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

マウスの免疫系をヒト化した免疫系ヒト化マウスによる研究が盛んに行われているが、従来のヒト化マウスではマウス体内のヒトとの微小環境の違いにより、十分なヒト免疫系を再現できていない問題があった。本研究では、従来のヒト化マウスでは十分ではなかった NK 細胞の分化成熟の改善とサイトカインの NK 細胞の影響を解析することを目的として、ヒト IL-7,IL-15 を発現する NSG ヒト化マウスを作製し、解析がなされた。フローサイトメトリーによる免疫細胞への分化解析の結果、ヒト IL-7 発現ヒト化マウスでは NSG ヒト化マウスと比べ有意差は認められなかったが、ヒト IL-7,IL-15 発現 NSG ヒト化マウスでは、骨髄、胸腺、脾臓、末梢血と各組織において NSG ヒト化マウスに比べ、NK 細胞の分化増殖が有意に認められた。また、NK 細胞成熟マーカーの細胞内発現において有意に増加が認められ、より成熟した NK 細胞であることが認められた。本論文は IL-15 が NK 細胞の分化成熟に重要であることを示し、IL-7,IL-15 発現 NSG ヒト化マウスがヒト NK 細胞の *in vivo* における発生、機能解析に有用であり、がん治療に対する *in vivo* モデルとしての評価への利用が期待できるなど、価値ある業績と認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 松村 茜弥   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1523号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | More accurate estimation of systolic pulmonary artery pressure by transthoracic echocardiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension<br>(慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における経胸壁心エコーを用いた収縮期肺動脈圧のより正確な推定方法) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 小林 欣夫 |          |
|          | (副査) 教授   | 磯野 史朗 | 教授 亀井 克彦 |

## 論文内容の要旨

【目的】肺高血圧症(PH)において、三尖弁圧較差(TRPG)測定による収縮期肺動脈圧(sPAP)推定(sPAP<sub>TRPG</sub>)は診断・治療において重要であるが、重症PHでは三尖弁逆流が乱流となることから簡易ベルヌーイ式が成立せず、その推定が不正確となる点が指摘されている。今回慢性血栓塞栓性肺高血圧(CTEPH)患者において、心エコーによる心室中隔曲率(IVS curvature)を用いたsPAP推定の有用性について検討した。

【方法】当院でCTEPHと診断した症例のうち、2012年8月から2017年7月までの間に、心エコー検査と右心カテーテル検査(RHC)を同時期に行った55人の成人患者を対象とし、後方視的に解析検討した。IVS curvature, LVEI, TRPGから得られた推定sPAP(sPAP<sub>curv</sub>, sPAP<sub>LVEI</sub>, sPAP<sub>TRPG</sub>)とRHCによる実測sPAP(sPAP<sub>RHC</sub>)とをそれぞれ比較検討した。また、IVS curvature, LVEI測定画像を左室乳頭筋可視、不可視の2群に分類し、両群でのsPAP<sub>RHC</sub>との相関の違いについても検討した。

【結果・考察】IVS curvature, LVEI, sPAP<sub>TRPG</sub>はそれぞれsPAP<sub>RHC</sub>との比較的強い逆相関、相関を示した( $r = -0.58, 0.58, 0.62$ )。測定画像による分類ではIVS curvature, LVEI共に、不可視群( $n=18$ )に比べ可視群( $n=37$ )でsPAP<sub>RHC</sub>との有意に高い相関を認めた(IVS curvature:  $r = -0.37$  vs  $-0.76$ , LVEI:  $0.49$  vs  $0.64$ )。また、sPAP<sub>TRPG</sub>と比較して可視群sPAP<sub>curv</sub>は、sPAP<sub>RHC</sub>との誤差が有意に小さく(10 mmHg以内  $p = 0.04$ )、さらにsPAP<sub>TRPG</sub>にsPAP<sub>curv</sub>を併用することによりsPAP<sub>RHC</sub> 70 mmHgの診断感度が有意に上昇し( $p = 0.03$ )、特異度は低下しない( $p = 0.50$ )ことが示された。

【結論】sPAP<sub>curv</sub>を左室乳頭筋レベルで測定することで、従来用いられているsPAP<sub>TRPG</sub>に比べsPAP<sub>RHC</sub>推定がより正確になる可能性が示唆された。またsPAP<sub>curv</sub>は、重症肺高血圧診断におけるsPAP<sub>TRPG</sub>の有用な併用ツールになりえることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は残存血栓により生じる予後不良の疾患である。その確定診断には右心カテーテル検査が必要であるものの同検査には侵襲性があるため、日常診療では経胸壁心臓超音波検査（心エコー）が活用されている。従来、収縮期肺動脈圧推定の心エコーパラメーターとして三尖弁逆流圧較差（TRPG）が使用されているが、過小評価となる症例も少なくない。本研究では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症において、TRPG と独立した心エコーパラメーターである心室中隔曲率の収縮期肺動脈圧推定精度が TRPG よりも有意に高いことを示した。また、重症肺高血圧症では特に TRPG による収縮期肺動脈圧推定の過小評価が多いとされるが、心室中隔曲率を TRPG と併用することにより、重症肺高血圧症の診断感度が有意に上昇することを示した。本論文は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の見逃しを防ぐための実臨床における新たな心エコーツールとして、心室中隔曲率の有用性と TRPG との併用による診断精度の向上について明らかにした価値ある業績と認められた。



|          |  |                        |           |
|----------|--|------------------------|-----------|
| 氏名       | 三田 恭義  |                        |           |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |                        |           |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1524号   |                        |           |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Crucial role for CD69 in anti-tumor immunity<br>(CD69による抗腫瘍免疫制御) |                        |           |
| 論文審査委員   | (主査)教授   | 松江 弘之                  |           |
|          | (副査)教授   | 中山 俊憲                  | 教授 本橋 新一郎 |
|          |  | 客員教授 Steven F. Ziegler |           |

## 論文内容の要旨

**【 Purpose 】** Since the introduction of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment, immunotherapy and T cell exhaustion has become a large interest for cancer researchers. However, the induction and prevention mechanism for T cell exhaustion still remains unknown. CD69, known as an early activation marker for leukocytes, have been shown to regulate inflammatory responses through the retention of T cells within the inflammatory tissue. This research intended to reveal the role of CD69 in anti-tumor immunity.

**【 Methods 】** We inoculated various murine cancer cell lines (4T1-*luc2*, CT26, A20) into Wild type and *Cd69*<sup>-/-</sup> mice, to assess the growth, metastasis, and tumor infiltrating lymphocytes (TILs). We also injected tumor bearing mice with anti-CD69 antibody and examined the therapeutic effect.

**【 Results/Discussion 】** *Cd69*<sup>-/-</sup> mice showed reduced tumor growth and metastasis in 4T1-*luc2* murine breast cancer model, which is associated with increased number of tumor infiltrating lymphocytes, less T cell exhaustion and enhanced IFN- $\gamma$  production of T cells. In addition, when cancer cells were inoculated into mice transferred with a mixture of WT and *Cd69*<sup>-/-</sup> T cells, the *Cd69*<sup>-/-</sup> T cells showed less exhaustion. These results suggest the importance of CD69 expression on T cells in the induction of exhaustion, enhancing anti-tumor immunity. Furthermore, anti-CD69 mAb treatment into tumor-bearing mice resulted in less tumor progression and attenuated T cell exhaustion. These results indicate that anti-CD69 antibody treatment may contribute to the enhanced anti-tumor immunity.

**【 Conclusion 】** CD69 expression on tumor infiltrating T cells contributes to the induction of its' exhaustion, attenuating anti-tumor immunity. Thus, this study demonstrates a novel role of CD69 in tumor immune escape, and suggests a novel target for cancer immunotherapy.

## 論文審査の結果の要旨

In the study, the candidate investigated the role of CD69 in anti-tumor immunity by using various murine cancer models and CD69KO mice or anti-CD69 antibody in order to clarify that CD69 deficiency or blockade attenuates CD8 T cell exhaustion and tumor growth.

This study indicated that growth and metastasis of a murine cancer was significantly attenuated in *Cd69*<sup>-/-</sup> mice, and that this attenuation of tumor progression was due to the increased tumor infiltrating T cells presumably by reduced CD8 T cell exhaustion in the absence of CD69 on T cells. In addition, the feasibility of anti-CD69 antibody for the treatment of cancer was demonstrated in wild type mice bearing a tumor.

We approve this study suggesting that CD69 can be a novel and attractive target for cancer immunotherapy is academically meaningful and significant.

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 宮國 康弘   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1525号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 association between community social supports and onset of dementia in older Japanese: A multilevel analysis using the JAGES cohort data<br>(高齢者における地域レベルの社会的サポートと認知症発症との関連: JAGES 縦断データを用いたマルチレベル分析) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 森 千里<br>(副査) 教授 関根 章博                      教授 佐粧 孝久   |

## 論文内容の要旨

【目的】認知症は高齢者の健康リスクにおいて主要な課題となっている。基本的属性に加えて、身体的・精神的健康、心理社会的因子も認知症発症と関連があると報告されているが、個人レベルの社会的サポートと認知症発症の関連を示した報告がある一方で、地域レベルの社会的サポートと認知症発症との関連を縦断的に検証した報告はほとんどない。そこで本研究では、地域レベルの社会的サポートと認知症発症の関連を検証することを目的とする。

【方法】日本老年学的評価研究プロジェクトの2003年から2013年まで約10年間追跡した縦断データを用いた。対象者数は、愛知県6市町の要介護認定を受けていない65歳以上の高齢者11,032人(男性5,405人、女性5,627人)。小学校区数は44校区。年齢、性別、小学校区コードに欠損がないデータを使用。目的変数は、認知症を伴う要介護認定の発生、説明変数は、地域レベルの社会的サポート割合(情緒的サポート受領割合、情緒的サポート提供割合、手段的サポート受領割合、手段的サポート提供割合)、調整変数は、性別、年齢、独居、婚姻状況、教育歴、既往歴、うつ(GDS-15)、喫煙、飲酒、個人レベルの社会的サポートを用いて、マルチレベル生存分析を行った。

【結果・考察】地域レベルの情緒的サポート受領割合が1%上がると、認知症発症リスクが3%低くなることがわかった(HR:0.97、95%CI:0.94-0.99)。地域レベルの情緒的サポート受領割合が高い地域では、孤独感を感じる高齢者が少なく、健康に良い行動をとるなど、認知症発症が少ない可能性がある。回収率(50.4%)、認知症種類の情報が少ないこと、愛知県のみデータであることなど限界はあるが、本研究により、地域レベルの社会的サポートと認知症発症の関連が一部検証された。

【結論】地域レベルの情緒的サポート受領割合を増やしていくことが、個人レベルの認知症発症を抑制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

認知症高齢者が増加する中、ハイリスク者のみならず、健康な高齢者を含めた、ポピュレーション戦略による認知症予防の意義が高まっている。個人レベルの社会的サポートと認知症の関連を示す研究はある一方で、地域レベルの社会的サポートと認知症発症との関連を縦断的に検証した報告はほとんどない。本研究では、地域レベルの社会的サポートと認知症発症の関連を検証することを目的とされた。

要介護認定を受けていない65歳以上の高齢者を、2003年から2013年まで10年追跡したデータ（ $n=11,032$ ）を用いたマルチレベル分析がなされ、地域レベルの情緒的サポート受領割合が1%上がると、認知症発症リスクが3%低くなることがわかった（ $HR: 0.97$ 、 $95\%CI: 0.94-0.99$ ）。地域レベルの情緒的サポート受領割合が高い地域では、孤独感を感じる高齢者が少なく、健康に良い行動をとるなどにより、認知症発症が少ない可能性がある。

本研究により、地域レベルの情緒的サポート受領割合を増やしていくことが、個人レベルの認知症発症を抑制する可能性があることが示唆され、価値ある業績と認められた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 森田 智  |
| 学位（専攻分野） | 博士（医学）  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1526号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 association between blood stasis in Kampo medicine and vascular endothelial dysfunction<br>(漢方医学の瘀血と血管内皮機能障害との関連について) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 巽 浩一郎<br>(副査) 教授 横手 幸太郎 教授 鈴木 昌彦  |

## 論文内容の要旨

【目的】血管病変に関連する漢方医学の概念には、血の停滞をあらわす瘀血がある。一方、血管内皮機能障害は動脈硬化の初期病変として、その重要性が認識されはじめている。Flow-mediated dilation (FMD) は血管内皮機能の評価が可能であり、臨床研究に汎用されている。しかし、瘀血と FMD による血管内皮機能との関連を示した研究は、我々が知らべた限りない。本研究の目的は瘀血と血管内皮機能障害との関連を明らかにすることである。

【方法】千葉大学医学部附属病院和漢診療科で、2017年5～8月に動脈硬化に関係するスクリーニング検査を実施した患者38名（男性14名、女性24名、平均年齢67.7±12.3歳）を対象に後ろ向き研究を行った。調査内容は身体所見（BMI・血圧・瘀血スコア（OS））、生理機能検査（FMD・ABI・CAVI）、血液検査（TG・HDL-C・LDL-C・HbA1c・FPG・IRI・hsCRP）とした。瘀血の診断はOSで21点以上の場合とした。これらのデータを用いて、OSと身体所見・生理機能検査値・血液検査値を比較検討した。

【結果・考察】FMDは非瘀血病態（18名）と瘀血病態（20名）との間に有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。身体所見・FMDを除いた生理機能検査値・血液検査値は非瘀血病態と瘀血病態との間に有意差を認めなかった。FMDはOSの6所見（歯肉の暗赤化、舌の暗赤紫化、細絡、左臍傍部の抵抗/圧痛、右臍傍部の抵抗/圧痛、回盲部の圧痛・抵抗）に有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。瘀血の診断は動脈硬化の早期発見に有用であることが示唆された。FMDで評価した血管内皮機能障害は、OSの6所見から推測可能と考えられ、OSの3項目（歯肉の暗赤化、舌の暗赤紫化、細絡）は画像処理による定量化の可能性が考えられた。

【結論】漢方医学における瘀血の存在は、血管内皮機能障害と関連していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

漢方医学の瘀血は微小循環障害と関連し様々な症状を惹起することが示唆されている。一方、血管内皮機能障害は動脈硬化の初期病変としての重要性が認識されている。Flow-mediated dilation (FMD) は血管内皮機能の評価ができ、臨床研究に汎用されている。しかし瘀血と FMD による血管内皮機能の関連を示した研究は、ほとんどない。本研究目的は瘀血と血管内皮機能障害の関連を明らかにすることである。千葉大学医学部附属病院和漢診療科で、2017 年 5～8 月に動脈硬化に関連するスクリーニング検査を行なった 38 名（男性 14 名、女性 24 名、平均年齢  $67.7 \pm 12.3$  歳）を対象とした。調査項目は身体所見 (BMI・血圧・瘀血スコア (OS))、生理機能検査 (FMD・ABI・CAVI)、血液検査 (TG・HDL・LDL・FPG・HbA1c・IRI・hsCRP) とした。瘀血の診断は OS で 21 点以上の場合とした。これらのデータを用いて、OS と身体所見・生理機能検査・血液検査を比較検討した。FMD は非瘀血病態 (18 名) と瘀血病態 (20 名) に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。身体所見・FMD を除いた生理機能検査・血液検査は非瘀血病態と瘀血病態に有意差を認めなかった。FMD は OS の 6 所見に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。瘀血の診断は FMD で評価した血管内皮機能障害を反映していることを認めた。OS の 6 所見ありは、FMD で評価した血管内皮機能障害ありと関係していた。漢方医学における瘀血の存在は、血管内皮機能障害と関係していることが示唆された。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 柳 奈津代  |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1527号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 childhood socioeconomic status and fruit and vegetable intake among older Japanese: The JAGES 2010 study<br>(日本人高齢者における子ども期の社会経済的地位と高齢期の野菜・果物摂取の関連：JAGES 横断研究) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 諏訪園 靖 |          |
|          | (副査) 教授  | 近藤 克則 | 教授 藤田 伸輔 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】野菜・果物摂取（FVI）は、非感染性疾患等の予防として重要であり、社会経済的地位（SES）との正の関連が明らかになっている。子ども期のSESは成人期のSESと強く関連し、食習慣は人生早期に確立すると言われていたことから、本研究では、子ども期のSESと高齢期のFVIの関連を明らかにすること、これらの関連への学校給食の関与を検討することを目的とした。

【方法】要介護認定を受けていない地域在住高齢者を対象とした日本老年学的評価研究（JAGES）2010年自記式質問紙調査データを用いて横断分析を行った。日常生活に介助を必要としない19,920名を解析対象とした。子ども期のSESは、「あなたが15歳当時の生活程度は、世間一般からみて、次のどれに入るとお考えですか。」と尋ね、「上」と「中の上」を高群、「中の中」を中群、「中の下」と「下」を低群の3群に分類した。野菜・果物摂取は、「ここ1か月の間に、あなたは、野菜や果物をどのくらいの頻度で食べていますか。」と尋ね、「毎日1回以上」「毎日1回未満」に2値化した。ポアソン回帰モデルに調整変数(性別、年齢、子ども期の環境、教育歴、最長職、所得、生活習慣、身体状況等)を強制投入して関連を検討した。学校給食が普及する以前にあたる77歳以上、大部分が学校給食を食べていたと想定される65-69歳、その間の混合群(70-76歳)の3群で層別化し、解析を行った。

【結果・考察】子ども期のSESが低かった群では、高かった群に比べて高齢期の野菜・果物摂取が低いリスクが、1.36倍であった(性・年齢調整)。しかし、給食が普及したと考えられる年代では、有意な関連は見られなかった。また、これらの関連は教育歴が一部媒介していることが示唆された。

### 【結論】

子ども期のSESと、その後の高齢期の野菜・果物摂取に正の関連がみられ、戦後の学校給食が、格差を緩和した可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

野菜・果物摂取 (FVI) は、非感染性疾患等の予防として重要であり、社会経済的地位 (SES) と関連することが報告されている。食習慣は人生早期に確立すること、成人期の SES には子ども期の SES が関連することから、日本人高齢者 19,920 人において、子ども期の SES と高齢期の FVI の関連を解析した。子ども期の SES が低かった人では、高かった人に比べて、高齢期に野菜・果物を毎日食べないリスクが 1.36 倍であった。さらに、戦後に導入された学校給食の影響を評価するために、給食が普及する以前に子どもの頃をすごした 77 歳以上、大部分が子どもの頃に学校給食を食べたと推定される 65-69 歳、その間の混合群 (70-76 歳) の 3 群に分け、層別解析を行った。77 歳以上群において、子どもの SES 低群では野菜を毎日食べないリスクが 1.44 倍であったのに対し、65-69 歳群では、有意な関連はみられなかった。調査では給食経験の有無については尋ねていないため、給食導入時期の市町村による違いや、背景要因のマッチングによる感度分析を行ったところ、同様の結果が得られた。これらのことより、学校給食が、子ども期から高齢期への潜在的な健康格差の影響を緩和する可能性が示唆された。本論文は、日本人高齢者における子ども期の SES と高齢期の野菜・果物摂取の正の関連を明らかにし、それらの関連における学校給食の関与の可能性を統計学的手法を用いて考察した価値ある業績と認められた。



|             |   |       |           |
|-------------|---|-------|-----------|
| 氏 名         | 山路 佳久   |       |           |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)  |       |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 2 8 号   |       |           |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Development of a mouse model for the visual and quantitative assessment of lymphatic trafficking and function by in vivo imaging<br>(生体イメージング装置によるリンパ輸送能の定量評価を目的としたリンパシステム可視化マウスモデルの確立) |       |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授  | 幡野 雅彦 |           |
|             | (副査) 教 授  | 真鍋 一郎 | 教 授 松原 久裕 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】モデル動物におけるリンパ輸送能の定量方法は未だ確立されていない。本研究ではマウス腹部皮下リンパ流の非侵襲的観察と定量的評価を行うことを目的として、膝窩リンパ節切除による腹部皮下リンパシステム可視化モデルを作成した。

【方法】ICR マウスに対して膝窩リンパ節をリンパ管、血管を含む周囲組織と共に切除し、通常のリンパ流のルート (footpad から膝窩リンパ節を通過して坐骨リンパ節に向かう) の改変を行った。膝窩リンパ節切除より 1 週間後と 1 2 週間後に footpad より ICG を投与し、近赤外線カメラを用いてリンパ流の評価を行った。リンパシステムへの停留性を持つ DiR 修飾リポソームとイメージングシステム (IVIS) を用いて、改変されたリンパ流の定量評価を行った。膝窩リンパ節切除の腹部リンパシステムに対する影響を組織学的検査により調べた。また、当モデルの応用として腹部リンパ浮腫モデルを作成し、経時的なリンパ流の変化について観察した。

【結果・考察】当方法で膝窩リンパ節を切除した全てのマウスにおいて、フットパッドから鼠径リンパ節を経由して腋窩リンパ節に流れる新たな経路を確認し、また改変されたリンパ流は 1 2 週まで維持されていた。DiR 修飾リポソームの輸送量は経時的に生体イメージングシステムで定量評価できた。組織学検査では鼠径リンパ節切除による腹部皮下の形態変化は認めなかった。さらに、腹部リンパ浮腫モデルでのリンパ管新生を可視化できた。これらの結果より、このモデルは腹部皮下リンパシステムの長期的観察が可能である。将来的にはリンパ浮腫メカニズムの解明やリンパ節間でのリンパや物質の輸送の研究に役立つと考えられる。

【結論】腹部皮下リンパ流の非侵襲的観察とリンパ輸送能の定量的評価を可能としたマウスモデルを確立した。

## 論文審査の結果の要旨

モデル動物におけるリンパ輸送能の定量方法は未だ確立されていない。本研究では、リンパ節周囲の血管を含めた膝窩リンパ節切除というシンプルな方法により、フットパットからのリンパ流を長期間安定して改変させることで腹部皮下リンパシステムを可視化するモデルマウスの作成法を提案し、生体イメージングシステム(IVIS)とリポソーム化した蛍光物質(DiR修飾リポソーム)を使用して同モデルにおいて腹部皮下リンパシステムの非侵襲的観察とリンパ輸送能の定量評価が可能であることを明らかにした。また、同モデルの応用法として、腹部リンパ浮腫をさらに作成して観察を行うことで、リンパ浮腫部位におけるリンパ流の定量評価も可能であることを示した。本論文では、リンパ浮腫の治療法の研究、ドラッグデリバリーシステムや癌などの研究領域における同モデルの応用を示唆し、今後リンパ浮腫メカニズムの解明やリンパ浮腫治療の開発、リンパ節間でのリンパや物質の輸送の研究に役立つ意義のある論文と認めた。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 山田 卓博  |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 2 9 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 trimester-specific gestational weight gain on the risk of small for gestational age infants in Japanese pregnant women<br>(日本人女性における trimester 特異的な妊娠中体重増加量が small for gestational age リスクに及ぼす影響) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 下条 直樹<br>(副査) 教 授 羽田 明 教 授 諏訪園 靖  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】出生体重は児の疾病罹患率、死亡率に関して重要であるだけでなく、将来の生活習慣病リスクにおいても重要である。妊娠中体重増加量は出生体重に影響を及ぼす重要な因子として知られているが、妊娠中のどの時期の体重増加が児の発育に大きく関わるかについては、報告によって異なり、結論が一致していない。また trimester 毎の妊娠中体重増加量 (trimester-specific GWG) を算出する方法も論文によって異なるため、trimester-specific GWG の推算方法 3 法について、各方法の適否を調べるとともに、trimester-specific GWG と small for gestational age リスクの関係を検討する目的で解析を行なった。

【方法】2007 年 1 月から 2016 年 12 月の間の愛和病院における分娩 27063 例のうち、3 つの方法全てで trimester-specific GWG を算出できた 13120 例を解析した。3 法で求めた近似直線と妊婦健診記録の母体重との偏差平方和を比較することで、各症例にどちらの方法が適しているかを調べた。また各 trimester の妊娠中体重増加量が少なかった 25 パーセンタイルを low trimester-specific GWG とし、small for gestational age オッズ比を、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

【結果・考察】3 法のうち、1 法が他の 2 法よりも有意に多くの症例で適していたことがわかった。すべての trimester で妊娠中体重増加量が少ない場合、SGA リスクが有意に増加し、その影響は 2<sup>nd</sup> trimester が最も大きかった。Body Mass Index(BMI)によってサブグループ解析を行なった所、やせ群 (BMI:<18.5) および普通群 (BMI:18.5≤,<25) では 2<sup>nd</sup> trimester と 3<sup>rd</sup> trimester の妊娠中体重増加量が少ない場合、SGA リスクが有意に増加したが、肥満群 (BMI:≥25) では 2<sup>nd</sup> trimester のみが SGA リスクと有意に相関し、妊娠中体重増加量が児の発育に及ぼす影響は非妊時の体型によって異なることが示唆された。

【結論】trimester-specific GWG をより適切に推算する方法を考案した。2<sup>nd</sup> trimester と妊娠中体重増加が児の出生体重に最も強く相関することが日本人女性においても示唆された。肥満妊婦に対しては、やせ、普通体型の妊婦とは異なる対応が求められることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

低出生体重児は、胎児発育不全によって俊約遺伝子発現が促進することにより、将来のメタボリック症候群のリスクが増加する。胎児発育不全の原因として、臨床的意義の高い妊娠中体重増加量に着目し、本邦女性における各妊娠期間の体重増加と胎児発育不全との関連を明らかにすることを目的に本研究を行なった。本研究は、第1部：各妊娠期間の体重増加量の推算方法の選定、第2部：各妊娠期間の体重増加率と胎児発育不全の関連を明らかにする、第3部：妊婦の体格により、この関連が異なるのかを明らかにするという、3部構成で行なった。13120件の分娩を解析し、第1部では、各妊娠期間の体重増加量の推算方法3法のうち、1法が他の2法より適切に近似していた。第2部では、すべての妊娠時期において、体重増加不良が胎児発育不全と有意に関連し、妊娠第2期の影響が最も強かった。妊婦の体型によってサブグループ解析を行い、各妊娠期間の体重増加量が児の発育に及ぼす影響は、非妊時の体型によって異なっていた。本論文は、妊娠中の体重変化をより反映できる推算方法を作成し、それを用い、すべての妊娠時期で体重増加不良が胎児発育不全に有意に関連し、妊娠第2期の影響が最も強いことを、本邦女性において初めて確認した点において価値ある業績と認められた。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 大和 睦実  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1530号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Endoscopic ultrasound criteria for an arterial invasion in pancreatic cancer of the body and tail<br>(膵体尾部癌動脈浸潤の超音波内視鏡所見の検討) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 宇野 隆  |          |
|          | (副査) 教授  | 大塚 将之 | 教授 中谷 行雄 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

膵癌の門脈浸潤と動脈浸潤の超音波内視鏡（EUS）画像所見の違いを明らかとし、動脈浸潤診断のための基準を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

2010年12月から2017年5月までに千葉大学医学部附属病院で施行された膵体尾部切除症例を後方視的に評価した。腫瘍と血管の関係は門脈系については以下の(a)～(d)、動脈系については(a)～(e)に分類した。(a) 腫瘍と血管の間に明瞭な非腫瘍組織が介在する、(b) 腫瘍と血管が接しているが境界に高エコー層が途切れずに存在する、(c) 腫瘍と血管が接していて、境界の高エコー層が途絶している、(d) 血管の外形・輪郭に不整がみとめられる、(e) 動脈壁の肥厚や動脈周囲にエコー源性の帯状の陰影がみられる。EUSの画像所見は手術所見と病理結果と照らし合わせ検討した。

### 【結果・考察】

69例は膵体尾部切除を施行されており、このうち24例は腹腔動脈幹合併膵体尾部切除であった。画像所見の(c)と(d)を浸潤陽性所見とした場合、門脈浸潤の感度は93.2%、特異度は84.1%だった。動脈浸潤については、項目(d)を陽性所見とした場合に精度が高く、感度は81.0%、特異度は83.6%だった。手術前治療の有無で分けると、手術前治療有りの群では門脈浸潤も動脈浸潤も検査精度が落ちていた。動脈周囲の神経叢浸潤については項目(c)で60%、(e)で71.4%に認められた。

### 【結論】

それぞれの画像所見において、門脈と動脈の浸潤の頻度に違いが認められた。動脈壁浸潤と動脈周囲神経叢浸潤を評価するためには新しいクライテリアが必要と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

膵癌に対する外科的切除の可否は、局所進展度と遠隔転移の有無によって決定されるため、術前の画像診断が重要である。これまで超音波内視鏡（EUS）による膵癌脈管浸潤の評価方法やその精度についての報告は、門脈浸潤を対象としたものがほとんどであった。本研究では膵体尾部癌の根治切除を受けた 69 症例を対象に、後方視的に EUS 画像所見と術後の病理組織学的所見を比較検討した。24 症例では腹腔動脈幹合併膵体尾部切除が施行され、病理組織学的に動脈浸潤が認められた症例は 20 例であった。腫瘍と血管の関係を示す EUS 画像は、門脈については 4 項目に分類し、動脈については動脈壁の肥厚・動脈周囲のエコー源性の帯状陰影を加えた 5 項目に分類した。検討の結果、門脈と動脈では各画像所見における血管浸潤の頻度が異なることが示され、EUS 所見で定義した門脈浸潤の感度、特異度はそれぞれ 93.2%、84.1%、別途定義した動脈浸潤の感度は 81.0%、特異度は 83.6% だった。また各所見における動脈周囲神経叢浸潤の頻度も明らかとなった。さらに、術前補助化学療法などの術前治療の有無に分けると、術前治療群では EUS による血管浸潤評価は精度が劣るということが示された。本論文は、EUS による膵癌動脈浸潤の新しい診断方法を提唱していることから、今後の膵癌診療に貢献しうる意義のある業績と認めた。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 山本 淳一郎   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1531号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 <i>tryptophan-aspartic acid repeat-containing protein 34</i> as a novel tumor-suppressor molecule in human oral cancer<br>(ヒト口腔癌における腫瘍増殖抑制因子としての <i>tryptophan-aspartic acid repeat-containing protein 34</i> の働き) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 白澤 浩  |          |
|          | (副査) 教授  | 瀧口 裕一 | 教授 安西 尚彦 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

Tryptophan-aspartic acid (WD) repeat-containing protein 34 (WDR34) は、細胞増殖に密接に関与する TGF- $\beta$  活性化キナーゼ 1 (TAK1) 関連 NF- $\kappa$ B の活性化経路を阻害する機能を有している。本研究では、未だ不明な WDR34 と口腔扁平上皮癌 (OSCC, oral squamous cell carcinoma) の関係を、分子生物学的解析により解明することを目的とした。

### 【方法】

OSCC 由来細胞株 9 株、臨床検体 70 例における WDR34 の発現状態を qRT-PCR 法, Western blot 法, 免疫組織染色法にて明らかにし、臨床指標との相関を解析した。また、over-expression による WDR34 発現増強株を作製し、細胞増殖能・細胞周期解析(FACS)および細胞周期関連遺伝子 (p21, Cyclin D1, CDK2,) の発現解析を行った。さらに、TAK1-NF- $\kappa$ B 経路の活性化リガンドである IL-1 を作用させ、WDR34 の阻害機能についても検討した。

### 【結果・考察】

すべての OSCC 由来細胞株において mRNA, タンパクレベルともに WDR34 の有意な発現抑制を認めた。また、癌組織での WDR34 発現抑制と腫瘍増殖との有意な相関を認めた。発現増強株では、細胞周期関連遺伝子の変動, G1 期停止に伴う細胞増殖能の低下を認めた。さらに、IL-1 を作用させたところ、発現増強株において TAK1-NF- $\kappa$ B 経路の活性化の有意な抑制を認めた。

### 【結論】

本研究において、OSCC における WDR34 の発現抑制が腫瘍増殖に寄与することが示唆された。WDR34 が OSCC の進行を阻害し、OSCC の潜在的な腫瘍抑制分子である可能性があることを示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

Tryptophan-aspartic acid (WD) repeat-containing protein 34 (WDR34) は、細胞増殖に密接に関与する TGF- $\beta$  活性化キナーゼ 1 (TAK1) 関連 NF- $\kappa$ B の活性化経路を阻害する機能を有している。本研究では、未だ不明な WDR34 と口腔扁平上皮癌 (OSCC, oral squamous cell carcinoma) の関係を解明することを目的として分子生物学的解析がなされた。OSCC と正常口腔粘膜の mRNA とタンパクを用いて定量的 RT-PCR および WB 解析を行い、続いて臨床検体を使用した IHC によるタンパク発現解析が行われた。その結果、OSCC における WDR34 の発現減弱と腫瘍径との相関が示された。

次に WDR34 発現増強株を樹立し、WDR34 発現増強による細胞増殖能の低下を確認した。また、WDR34 発現増強株において、細胞周期解析ならびに WB 解析による細胞周期関連因子の発現解析を行い、WDR34 発現増強により細胞は G1 期停滞を起こしていることを明らかにした。

また、IL-1 作用下での IL-6 発現状態の確認を行い、WDR34 発現増強による IL-6 発現の減弱を確認した。これにより、OSCC において WDR34 発現増強が IL-1-TAK1-NF- $\kappa$ B 経路の不活性化を引き起こし、細胞増殖抑制に寄与することが示唆された。本論文は、新規生物指標である WDR34 が OSCC における腫瘍増殖に寄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       | 横山 昌幸  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1532号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Histone lysine methyltransferase G9a is a novel epigenetic target for the treatment of hepatocellular carcinoma<br>(肝細胞癌におけるヒストンメチル化酵素 G9a の機能解析と治療標的としての有用性の検証) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 金田 篤志 |          |
|          | (副査) 教授  | 大塚 将之 | 教授 岩間 厚志 |

## 論文内容の要旨

【目的】ヒストンメチル化酵素 G9a はヒストン H3K9 のジメチル化(H3K9me2)を介して標的遺伝子の転写を抑制することが知られているが、肝細胞癌(HCC)における G9a の役割と H3K9me2 の意義は未だ解明されていない。今回我々は、肝癌培養細胞および HCC の手術標本を用いた G9a の機能解析と治療標的としての有用性の検討を行った。

【方法】複数の肝癌培養細胞において short hairpin-RNA(shRNA)および阻害剤(BIX-01294)を用いた G9a の機能喪失を行い、loss-of-function assay を実施した。また、54 症例の HCC の手術検体を用いて、G9a および H3K9me2 の免疫組織染色を行った。

【結果・考察】G9a のノックダウンにより H3K9me2 レベルは顕著に減少し、肝癌細胞の増殖能とコロニー形成能を抑制した。また、G9a をノックダウンした肝癌細胞ではプロモーター領域の遺伝子群の H3K9me2 レベルが著明に減少することを ChIP-seq を用いて確認し、RNA-seq の結果を合わせ、G9a の標的となりうる 96 遺伝子を同定した。次に、BIX-01294 を用いた G9a の機能阻害の検討では、濃度依存적および時間依存的に肝癌細胞の増殖を抑制するとともに、アポトーシスを誘導した。また、NOD/SCID マウスを用いた肝癌細胞の異種移植モデルでは、BIX-01294 の腹腔内投与により、腫瘍増大が有意に抑制された。HCC の手術標本を用いた病理学的検討においては、非腫瘍部では G9a および H3K9me2 は胆管上皮細胞と門脈域周囲の肝細胞にのみ確認されたが、肝癌組織における発現は、様々な頻度で認められた。このうち、50%以上の腫瘍細胞で G9a および H3K9me2 の発現が認められた腫瘍は、それぞれ 36 例(66.7%)、35 例(64.8%)であり、G9a および H3K9me2 の発現レベルには正の相関が認められた。

【結論】G9a は肝癌細胞の増殖能や腫瘍形成能に密接に関与しており、G9a の機能阻害が HCC に対する新規の治療的アプローチとなる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

ヒストン H3K9 に対するメチル化酵素 G9a は、H3K9 をジメチル化(H3K9me2)しその領域の遺伝子を転写抑制する。本研究で論文提出者は肝細胞癌における G9a の役割および H3K9me2 修飾の意義を解明し、治療標的としての有用性を検証することを目的に解析を行った。肝癌細胞株において G9a をノックダウン下に ChIP-seq 解析を行い H3K9me2 レベルの著明な減少を認め、また細胞増殖能とコロニー形成能も抑制された。RNA-seq との統合解析により、H3K9me2 が減少し発現が上昇する、G9a 標的候補 96 遺伝子を同定した。G9a 阻害薬 BIX-01294 を肝癌細胞株に投与すると、アポトーシスを誘導し濃度依存的に細胞増殖を抑制した。NOD/SCID マウスを用いた肝癌細胞株の異種移植モデルで BIX-01294 を腹腔内投与すると、腫瘍増殖を有意に抑制した。肝細胞癌の臨床手術標本を用いた病理学的検討においては、腫瘍部における G9a 発現と H3K9me2 レベルに正の相関が認められた。以上、本論文は、G9a が H3K9 のジメチル化を介して肝細胞癌の増殖に関わり、G9a 阻害が肝細胞癌に対する新たな治療戦略となりうることを明らかにした論文であり、博士論文として価値のある業績と認められた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 吉田 陽一   |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1533号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Elevation of autoantibody level against PDCD11 in patients with transient ischemic attack<br>(一過性脳虚血発作に対応する PDCD11 抗体の同定) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 松原 久裕<br>(副査) 教授 小林 欣夫 教授 安西 尚彦   |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

一過性脳虚血発作(TIA)は脳梗塞の危険因子であり、診断すれば可及的速やかに脳梗塞発症予防の治療を開始することが勧められている。一方で、病歴と診察による臨床的評価により診断しているのが現状で、確証する検査はない。そこで、自己抗体に着目し、TIA患者に対応する血清抗体マーカーを同定し、検討した。

### 【方法】

血管内皮細胞由来のタンパク質に対する抗体をTIA患者血清より発現クローニングによりスクリーニングし、抗体マーカーの候補とした。それぞれに対してAlphaLISA法により測定した血清抗体レベルを健常者と比較して、抗体マーカーを同定した。同定したマーカーに関して、TIA92例、健常者285例における抗体レベルおよび患者背景について解析した。

### 【結果・考察】

20症例のTIA患者血清を用いて18種類の抗原候補タンパク質の遺伝子を同定し、このうち3種類のタンパク質発現に成功した。脳梗塞患者と健常者との抗体レベルを比較したところ、有意差( $p < 0.0001$ )を認めたProgrammed cell death 11(PDCD11)を抗体マーカーと同定した。単変量解析をもとに多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢、高血圧、糖尿病に加え、PDCD11抗体レベル上昇がTIA発症の予測因子となることが示された。PDCD11はファスリガンドを介してアポトーシスを誘導するタンパク質であり、その反応は脳虚血巣における重要なメカニズムとされている。実際、脳組織の免疫染色によりPDCD11抗原が脳虚血巣に発現していることが確認できた。

### 【結論】

血清PDCD11抗体はTIAの診断に寄与する可能性が示唆された。臨床応用により早期診断および治療介入を見込めると考える。

## 論文審査の結果の要旨

一過性脳虚血発作(TIA)は脳梗塞の危険因子であり、TIAと診断した段階で脳梗塞発症予防の治療を開始するよう推奨されている。一方で、病歴と診察による臨床的評価により診断されているのが現状で、TIAと確証する検査は存在しない。本研究ではTIAに対応する抗体マーカーについて、血管内皮細胞由来のタンパク質に対する抗体を発現クローニングにより同定することで検討した。AlphaLISA法を用いた免疫定量により、Programmed cell death 11 (PDCD11)抗体は健常者と比較して患者群で有意に上昇していることが示された。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、年齢、高血圧、糖尿病に加え、PDCD11抗体上昇がTIA発症の独立した予測因子であることが示された。また、心筋梗塞、糖尿病などの動脈硬化関連疾患では上昇していないことが本抗体の特徴であった。実際、脳虚血巣におけるPDCD11の過剰発現が免疫染色により確認され、これが自己抗体産生につながったと考えられた。以上の結果より、PDCD11抗体マーカーがTIA診断に寄与する可能性が示唆され、本研究は価値ある業績と認められた。

|          |  |       |         |
|----------|--|-------|---------|
| 氏名       | 米浦 直子  |       |         |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |         |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1534号   |       |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Annexin II and stromal Tenascin C expressions promote epithelial to mesenchymal transition and correlate with distant metastasis in pancreatic cancer<br>(膵癌における Annexin II と間質 Tenascin C 発現は上皮間葉系移行を促進し、遠隔転移と関連する) |       |         |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 加藤 直也 |         |
|          | (副査) 教授  | 織田 成人 | 教授 池原 謙 |

## 論文内容の要旨

【目的】近年、癌細胞と間質成分の相互作用が膵癌の浸潤転移に寄与することが報告されている。われわれは、癌細胞に発現する annexin II (ANX2) と、その direct binding partner であり間質成分である tenascin C (TNC) に着目し、膵癌の進展における ANX2 の機能を間質 TNC との相互作用を中心に解明することを目的とした。

【方法】細胞実験では遺伝子改変マウスの膵臓から単離、樹立された膵前癌細胞株、膵癌細胞株を用いて、ウェスタブロット分析および 3D 培養にて上皮間葉系移行 (EMT) への影響を、invasion assay にて浸潤能を、pancreatosphere formation assay にて癌幹細胞性を、anoikis assay にて anoikis 耐性について検証した。細胞株は、特異的 siRNA による ANX2 ノックダウンと精製 TNC を添加することにより、ANX2 と TNC の機能について評価した。また、膵癌切除標本で ANX2 と TNC の免疫染色を行い、臨床病理学的因子との相関について分析した。

【結果・考察】精製 TNC 添加によって、コントロール細胞では、ウェスタブロット分析にて E-cadherin 発現が減弱し、3D 培養にて spindle shaped cell の割合が増加、invasion assay にて浸潤細胞が増加、anoikis assay にてコロニー形成細胞が増加したが、ANX2 ノックダウン細胞では、E-cadherin 発現減弱はみられず、spindle shaped cell、浸潤細胞、コロニー形成細胞の増加はみられなかった。Pancreatosphere formation assay では、sphere 形成細胞が ANX2 ノックダウンにより減少し、精製 TNC 添加により増加した。膵癌切除標本の免疫染色では、ANX2・間質 TNC 高発現群は、リンパ節転移、遠隔転移、Stage、原発巣切除術後の遠隔転移再発と相関していた。

【結論】膵癌の進展において ANX2 と間質 TNC の相互作用は、EMT を通じて癌転移に重要な浸潤能と anoikis 耐性を調節している可能性が示され、ANX2-TNC axis が膵癌転移の治療標的となりうることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、膵癌において膵癌細胞に発現する annexin II(ANX2)と間質に発現する tenascin C(TNC)の相互作用が、癌進展に果たす役割について細胞実験と臨床検体を用いて検討した。

マウス膵前癌細胞株、膵癌細胞株を用いて、特異的 siRNA による ANX2 ノックダウンと合成 TNC を添加することにより、ANX2 と TNC の相互作用について評価した。ANX2 と TNC の相互作用は、ウェスタンブロット分析で上皮系マーカーの発現減弱を誘導し、3D 細胞培養で間葉系への形態変化を促進した。また、invasion assay では浸潤能を促進し、アノイキスアッセイではアノイキス耐性を促進した。さらに膵癌切除標本の ANX2 と TNC の免疫染色では、ANX2/TNC 高発現はリンパ節転移、遠隔転移、Stage、治癒切除術後の遠隔転移再発と相関を認めた。

本論文は、膵癌進展において ANX2 と間質 TNC が、癌の浸潤・転移に重要な上皮間葉系移行の促進、浸潤能、アノイキス耐性を調節している可能性を示し、ANX2-TNC axis が膵癌進展を抑える治療標的となりうることを示唆し、意義のある論文と認めた。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 李 惠子   |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 3 5 号  |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Alpha-radioimmunotherapy as a novel therapeutic option against metastasis of gastric cancer<br>(転移性胃がんに対する新規 $\alpha$ 線放射免疫療法) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 岩間 厚志<br>(副査) 教 授 荒野 泰 教 授 松原 久裕<br>客員教授 Steven F. Ziegler  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

**【Purpose】** Metastatic gastric cancer (GC) is a fatal disease. Because of the lack of effective therapeutics, patients with peritoneal metastasis of (PMGC) has extremely poor prognosis. About 20% of GC are reported as HER2-positive (HER2+). Thus, trastuzumab, anti-HER2 antibody, has been clinically used to treat HER2+ GC. Alpha-radioimmunotherapy ( $\alpha$ -RIT) has huge advantage in targeting metastasis with the target-specific radioisotope delivery by antibody. The high energy and short range of  $\alpha$ -particle also provide target specific cytotoxicity sparing surround normal tissue. The aim of this study is to evaluate the therapeutic efficacy of  $\alpha$ -RIT using radio-conjugation of trastuzumab and the  $\alpha$ -emitting radionuclide astatine-211 ( $^{211}\text{At}$ -trastuzumab) and demonstrated preclinical study to evaluate the therapeutic efficacy of  $\alpha$ -RIT against HER2+ PMGC.

**【Methods】**  $^{211}\text{At}$  was produced using a cyclotron and labeled to trastuzumab by tin-halogen exchange. Cancer cells with different HER2 expression (3 GC cells and 2 breast cancer cells) were used to evaluate the *in vitro* cytotoxicity of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab. HER2+ human GC cell, N87, and luciferase labeled N87 cells were used to establish subcutaneous xenograft (s.c) mouse model and PMGC mouse model in order to determine biodistribution and anti-tumor effect of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab. The monitor of PMGC was conducted by *in vivo* luminescence imaging. Immunofluorescence staining of  $\gamma\text{H2AX}$  was performed to evaluate the DNA damages caused by  $^{211}\text{At}$  both in the HER2+ cells and tumor.

**【Results・Discussion】**  $^{211}\text{At}$  was successfully labeled to trastuzumab with radiochemical purity greater than 95%.  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab specifically bound to HER2-positive GC cell N87 both *in vitro* and in s.c tumor. Intravenously (i.v.) injection of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab (0.5 MBq) significantly suppressed tumor growth of s.c tumor and prolonged the survival of mice. Biodistribution studies suggested intraperitoneal (i.p.) administration is superior to i.v injection for targeting PMGC because of the faster and higher tumor accumulation of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab. A single i.p. injection of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab (1 MBq) completely eradicate PMGC in mice. According the

immunofluorescence staining, huge cluster of  $\gamma$ H2AX foci referred that DNA double strand breaks induced by  $\alpha$ -particle emitted from  $^{211}\text{At}$  link to the anti tumor effect of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab. No severe side effect such as bodyweight loss, leukocytopenia or biochemical change of liver and kidney function was observed.

**【Conclusion】** Locoregional  $\alpha$ -RIT with i.p. administration of  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab could be a safe and effective therapeutic option for PMGC.

### 論文審査の結果の要旨

In the study, the candidate investigated the therapeutic efficacy of  $\alpha$ -radioimmunotherapy with  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab against HER2-positive peritoneal metastasis of gastric cancer using preclinical mouse model in order to clarify the potential of  $\alpha$ -radioimmunotherapy as a novel therapeutic option for metastasis of gastric cancer. The candidate successfully demonstrated that locoregional  $\alpha$ -radioimmunotherapy using  $^{211}\text{At}$ -trastuzumab could be a novel therapeutic option for peritoneal metastasis of HER2-positive gastric cancer. In addition, no severe side effect was observed in mice. Based on these findings, we approve this study is academically meaningful and significant.



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 輪湖 靖  |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1536号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Prediction of fracture load and stiffness of the femoral diaphysis by computed tomography-based specimen-specific finite element analysis: cadaveric validation study<br>(新鮮凍結屍体を用いた大腿骨骨幹部骨折有限要素モデルの検討) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 佐粧 孝久<br>(副査) 教授 鈴木 昌彦                      教授 森 千里   |

## 論文内容の要旨

【目的】整形外科領域において、大腿骨骨折や変形性関節症に対して行う手術は多く、その力学的検証を行うために有限要素解析(FEM)を用いた研究が増加傾向にある。Cadaverを用いた力学試験と有限要素解析の妥当性検証の報告も多く、大腿骨頸部の有限要素解析における妥当性検証試験は散見されるが、骨幹部についての妥当性を検証した研究は渉猟し得た限り存在しない。本研究の目的は新鮮凍結屍体を用いて大腿骨骨幹部骨折モデルを作り、実測値と有限要素解析とを比較することで、有限要素解析の妥当性を検証することである。

【方法】対象は新鮮凍結屍体9体18大腿骨であり、男性5体、女性4体、平均年齢は85.6歳(74-98)であった。大腿骨を摘出し、大転子頂部から12cmの高さから20cmの骨幹部を切り出し、CT撮影を行った後に3点曲げによる力学試験を行い、骨強度と剛性を計測した。撮影したCT画像から有限要素解析ソフトウェア Mechanical Finder を用いて、様々な条件下(材料特性換算式、Shellの条件等)での有限要素モデルを作成し、力学試験と同様の解析を行った。解析結果を力学試験の実測値と比較することで妥当性の検証を行った。

【結果・考察】4つの材料特性換算式による比較では Keller-Vertebra の式を用いたモデルで力学試験との良好な相関を得ることができた(骨強度  $r=0.81$ 、剛性  $r=0.72$ )。さらに Shell の厚さが 0.4mm で最も相関が高い結果となり(骨強度  $r=0.87$ 、剛性  $r=0.74$ )、過去の大腿骨近位部、椎体部などの妥当性検証と同等の相関を得ることができた。しかし他の材料特性換算式によっては相関を得ることができず、さらなる検証が必要であると考えられた。

【結論】大腿骨骨幹部の新鮮凍結屍体と有限要素を用いた骨折モデルを作成し、良好な相関を得ることができた。今後これらの条件を臨床に応用していくことが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

骨折に対する骨接合術や人工関節置換術において、骨やインプラントへかかる力の検証を行うために有限要素解析を用いた研究は有用であるが、実際の骨の挙動との整合性を **Cadaver** を用いた力学試験と有限要素解析を比較する妥当性検証で証明する必要がある。過去に大腿骨近位部についての妥当性検証の報告はあるが大腿骨骨幹部の妥当性を検討した研究は本研究が初めてである。本研究の目的は新鮮凍結屍体を用いた大腿骨骨幹部骨折モデルの挙動と有限要素解析の挙動を比較することで、有限要素解析の妥当性を検証することであった。対象は新鮮凍結屍体の 18 大腿骨であり、大腿骨骨幹部を切り出し、3 点曲げによる力学試験を行い、解析を行った。有限要素モデルでは力学試験の挙動を再現する条件下での解析を行い、解析結果を力学試験の実測値と比較することで妥当性の検証を行った。また、骨の条件を材料特性換算式及び **Shell** の厚さを変えて実測値との相関を求めた。**Keller-Vertebra** の材料特性換算式かつ **Shell** の厚さが 0.4mm を用いた有限要素モデルで実際の力学試験と最も良好な相関であった。過去の他部位での妥当性検証と比較しても同程度の良好な相関であり、大腿骨骨幹部においても有限要素モデルの妥当性が証明された。今後、本研究の結果が大腿骨骨折に対する手術や人工関節置換の手術における有限要素解析を行う際に広く応用される可能性があり、非常に有用な研究であると認められた。

|          |  |       |          |
|----------|--|-------|----------|
| 氏名       | 渡部 恭大  |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1537号   |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Electrophysiological analyses of transgenic mice overexpressing <i>KCNJ8</i> with S422L mutation in cardiomyocytes<br>(心筋細胞に S422L 変異型 <i>KCNJ8</i> を過剰発現させたトランスジェニックマウスの電気生理学的解析) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授  | 小林 欣夫 |          |
|          | (副査) 教授  | 三木 隆司 | 教授 真鍋 一郎 |

## 論文内容の要旨

【目的】 早期再分極症候群や Brugada 症候群を含む J 波症候群 (JWS) は致死的不整脈の原因として知られ、ATP 感受性  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) チャネルのポア構成蛋白質の 1 つである Kir6.1 をコードする *KCNJ8* 遺伝子の機能獲得型変異 (*KCNJ8*-S422L 変異) をその一要因とする報告がある。本研究は遺伝子改変マウスを用いて Kir6.1-S422L 変異と JWS の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 ラット野生型 *KCNJ8* 遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウス (TG wild-type: TGWT) と、S422L 変異を導入した *KCNJ8* 遺伝子を過剰発現させた mutant Tg (TGmt) を作製し、各々 2 つの Line を確立した。体表心電図を記録し、単離心室筋細胞における膜電流をパッチクランプ法で測定した。

【結果・考察】 TGWT 及び TGmt マウスにおいて、QRS 波から T 波の移行部分の変化が観察され、J 波の拡大を認める個体も存在した。また、これら TG マウスにおいて QT 延長がみられた。TG マウス心室筋細胞において活動電位持続時間は延長しており、ピナシジル誘発性  $K_{ATP}$  電流密度及び  $K_{ATP}$  チャネル開口確率は野生型マウス心室筋細胞に比して減少していたが、2 系統の TG 心室筋細胞で有意な差はなかった。他の  $K^+$  電流 ( $I_K$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{to}$ ) 密度も、野生型に比し減少していた。TG マウス心室筋細胞において  $K_{ATP}$  電流密度は低下しており、2 系統の TG 心室筋細胞間で差が認められず、機能獲得型 S422L 変異が JWS の原因であるとする仮説は支持されなかった。また、種々の  $K^+$  電流の低下が TG マウスにおける QT 延長の原因と考えられた。

【結論】 S422L 変異を JWS の原因遺伝子変異とする仮説は、我々のマウスモデルから得られた実験結果からは否定的であると結論される。

## 論文審査の結果の要旨

Brugada 症候群や早期再分極症候群を含む J 波症候群は致死的不整脈の原因として知られ、ATP 感受性 K ( $K_{ATP}$ ) チャンネルのポア構成蛋白の 1 つである Kir6.1 をコードする *KCNJ8* の機能獲得型変異 (*KCNJ8-S422L mutation*) が、その原因として報告されている。本研究は Kir6.1-S422L 変異と J 波症候群の関連を解明するために、ラット Kir6.1 を心筋細胞特異的に高発現させた wild Tg と S422L 変異型 Kir6.1 を同様の方法で発現させた mutant Tg の 2 系統の遺伝子改変マウスを作製し、心電図変化および単離心室筋細胞における  $K_{ATP}$  電流をはじめとする膜電流を、パッチクランプ法を用いて解析した。wild Tg および mutant Tg マウスにおいて心電図上、J-ST 部分の特徴的な変化と QT 延長を認め、両系統の Tg マウス心室筋細胞におけるピナシジル誘発性  $K_{ATP}$  電流密度は WT 心室筋細胞に比して減少していた。他の K 電流 ( $I_K, I_{K1}, I_{to}$ ) 密度も野生型より減少しており、APD および QT 延長の原因と考えられた。本論文は、*KCNJ8-S422L* 変異が *in vivo* において心筋細胞膜  $K_{ATP}$  チャンネル機能の増強に寄与しないことを示し、また J 波症候群の直接的な原因遺伝子変異とする仮説が否定的であることを明らかにした点で価値ある業績と認められた。

|          |   |        |          |
|----------|---|--------|----------|
| 氏名       | 和田 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1538号  |        |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | CD69 <sup>hi</sup> tissue-resident memory CD4 <sup>+</sup> T cells facilitate chronic airway inflammation<br>(CD69 陽性組織常在性記憶型 CD4 <sup>+</sup> T 細胞による慢性気道炎症病態形成に関する研究) |        |          |
| 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 中島 裕史 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

組織常在性記憶型 T 細胞は粘膜組織の炎症病態形成に深く関与し、特異的な細胞表面分子として II 型膜貫通タンパク質の CD69 を発現することが知られている。しかし、組織常在性記憶型 T 細胞における CD69 の機能は不明である。本研究は、組織常在性記憶型 CD4<sup>+</sup> T 細胞における CD69 の機能の一端を明らかにする目的で行なった。

### 【方法】

House dust mite (HDM) 抗原で誘導したマウス炎症肺における組織常在性記憶型 CD4<sup>+</sup> T 細胞の局在、組織常在性記憶型 CD4<sup>+</sup> T 細胞存在下での気道炎症誘導及び CD69 による常在性に着目し解析した。

### 【結果・考察】

HDM で誘導した慢性気道炎症の肺組織では組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞が誘導され、誘導性気管支関連リンパ組織(iBALT)に局在している可能性が示唆された。組織常在性記憶型 CD4<sup>+</sup> T 細胞が誘導された肺では気道炎症が誘導されることが示され、FTY720 (2次リンパ組織から血中へのリンパ球の移行を阻害する薬剤)を用いた実験では組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞のみで慢性気道炎症が十分に誘導された。マウス並体結合を用いた実験から組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞の組織への常在に、CD69 が深く関与していることが明らかとなった。

### 【結論】

本研究より組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞は、慢性気道炎症の病態形成に深く関与していることが示されると共に、CD69 は単なる細胞表面マーカーではなく、組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞の常在性に深く関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

気道上皮など粘膜組織の炎症病態形成に深く関与することが報告されている組織常在性記憶型 T 細胞は、特異的な細胞表面分子として II 型膜貫通タンパク質の CD69 を発現することが知られているものの、CD69 分子自体の機能は不明である。そこで本申請研究では、組織常在性記憶型 CD4<sup>+</sup> T 細胞における CD69 分子の機能を明らかにすることを目的として研究が行われた。

House dust mite (HDM) 抗原によって組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞が誘導された肺では、HDM の再投与により肺の炎症増悪を認めた。二次リンパ組織から血中へのリンパ球の移行を阻害する薬剤である FTY720 を用いることで、組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞が慢性気道炎症を誘導することが明らかとなった。また、マウス並体結合を用いた実験結果より、組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞の組織への常在性には、CD69 分子が貢献していることが明らかとなった。

本研究では、これまで組織常在性記憶型 T 細胞のマーカーとされてきた CD69 が単なる細胞表面マーカーではなく、常在性に寄与していることを明らかにし、さらに CD69 を発現した組織常在性 CD4<sup>+</sup> T 細胞が喘息治療の重要なターゲットとなる可能性があることを示したことから、本研究は学位申請論文として価値ある業績として認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 大塚 亮太   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1539号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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 molecular role of ZNF750 and its expression analysis as biomarker in esophageal squamous cell carcinoma<br>(食道扁平上皮癌における ZNF750 の機能解析とバイオマーカーとしての発現解析) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 金田 篤志 |          |
|          | (副査) 教授   | 池原 讓  | 教授 市川 智彦 |

## 論文内容の要旨

【目的】ZNF750は表皮分化を制御している遺伝子である。近年、次世代シーケンサーを用いた食道扁平上皮癌の全ゲノム解析において、ZNF750の遺伝子変異が報告されている。本研究の目的は食道扁平上皮癌におけるZNF750の発現解析を行い臨床病理学的意義、臨床予後、化学放射線療法抵抗性との関連性を検討すると共に、機能解析を行うことである。

【方法】術前未治療の食道扁平上皮癌に対する手術を施行した124例に対してZNF750発現を免疫染色で評価し、臨床病理学的特徴と臨床予後との関連性を検討した。また術前に化学放射線療法を施行された87例を対象とし、生検検体におけるZNF750発現を免疫染色で評価し、手術検体における化学放射線療法の病理組織学的治療効果と比較検討を行った。更に食道扁平上皮癌細胞株においてsiRNAを用いZNF750をノックダウンし、増殖能、遊走能、浸潤能、アポトーシスにおける影響を検討した。

【結果・考察】ZNF750低発現はリンパ節転移陽性と有意に関連していた( $P=0.028$ )。またZNF750低発現は予後不良と有意に関連しており( $P=0.044$ )、多変量解析でもZNF750低発現は独立した予後予測因子であった( $P=0.020$ )。ZNF750の発現と化学放射線療法に対する反応性には有意な相関関係を認めた( $P=0.016$ )。単変量解析でもZNF750の中等度以上の発現で化学放射線療法反応性が有意に良好であり( $P=0.006$ )、多変量解析においても、ZNF750の中等度以上の発現は独立した予測因子であった( $P=0.033$ )。癌細胞株においてZNF750のノックダウンにより増殖能、遊走能、浸潤能の増加、アポトーシスの減少を認めた。

【結論】ZNF750は腫瘍抑制因子としての働きを有し、ZNF750低発現はリンパ節転移陽性、予後不良、化学放射線療法抵抗性と関連していることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

次世代シーケンサーを用いた食道扁平上皮癌の全ゲノム解析が近年報告され、表皮分化を制御する ZNF750 遺伝子の変異もその一つである。本研究で論文提出者は、食道扁平上皮癌における ZNF750 発現を解析し、その臨床病理学的意義や、臨床予後および化学放射線療法抵抗性との関連性を検討すると共に、機能解析を行った。術前未治療の食道扁平上皮癌に対する手術症例 124 例に対して ZNF750 発現を免疫染色法にて解析し、ZNF750 低発現とリンパ節転移陽性との有意な相関を同定した。ZNF750 低発現は予後不良とも有意な相関を示し、独立した予後予測因子であることを同定した。術前に化学放射線療法を施行した 87 例に対しては、生検検体における ZNF750 発現を免疫染色法にて解析し、手術検体における化学放射線療法の病理組織学的治療効果と比較検討を行った。ZNF750 高発現と化学放射線療法に対する反応性が有意に相関し、ZNF750 の中等度以上の発現が治療反応を予測する独立因子であることを示した。食道扁平上皮癌細胞株に対し siRNA を用いた機能解析を行い、ZNF750 ノックダウンにより増殖能、遊走能、浸潤能が増加し、アポトーシスが減少することを同定した。以上、本論文は、ZNF750 低発現がリンパ節転移陽性、予後不良、化学放射線治療抵抗性と有意に相関すること、また ZNF750 が腫瘍抑制因子であることを明らかにした論文であり、博士論文として価値のある業績と認められた。



|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 瓦井 裕也   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1540号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Does the surgical approach influence the implant alignment in total hip arthroplasty? -Comparative study between the direct anterior and the anterolateral approaches in the supine position-<br>(人工股関節置換術においてアプローチがインプラントアライメントに影響を与えるか? 仰臥位前方侵入と仰臥位前側方侵入における比較検討) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 佐粧 孝久 |          |
|          | (副査) 教授   | 鈴木 昌彦 | 教授 諏訪園 靖 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

近年、人工股関節置換術(THA)における最小侵襲アプローチの有用性が多数報告されている。今回、二つの異なる最小侵襲アプローチである仰臥位前方侵入法(以下 DAA 群)と仰臥位前側方侵入法(以下 ALS 群)における短期臨床成績とインプラント設置の違いにつき比較検討を行った。

### 【方法】

2013年11月から2015年6月までに taper, polished, straight cement stem を使用し初回 THA を行った 208 例 215 関節(DAA 群:106 関節、ALS 群:109 関節)を対象とした。臨床評価として周術期合併症と術後1年での日整会股関節機能判定基準(JOA score)を比較検討した。術後 X 線学的評価としてカップ側では、外方開角、radiographic anteversion (以下 AV)、安全域内設置率、ステム側の評価として術後 XP 正面像と側面像にてステムのアライメント、またカップとステムの相互の位置関係の評価として combined anteversion の評価も行った。

### 【結果・考察】

性差、年齢、原疾患、BMI、骨質、髓腔形状、脱臼度において両群間で有意差はなかった。JOA score は両群とも著明に改善した。周術期合併症発生率は両群で有意差はなかった。外方開角は両群ともに 42.5 度で有意差はなかった。Radiographic AV は DAA 群: 16.9±5.0 度、ALS 群: 12.9±3.4 度で有意差を認めた。ステムアライメントは XP 正面像では有意差はなかった。側面(ラウエンシュタイン)像では大腿骨近位骨軸とステム軸との屈曲角度 3° 以上の屈曲位挿入が DAA 群で有意に大きかった。以上より術後短期臨床成績は両群とも良好であり、X 線学的には ALS 群で側面像でのステム屈曲位挿入が有意に少なく、ソケット設置では radiographic AV は ALS 群で有意に小さかった。ALS 群ではインプラント設置の際に大腿筋膜

張筋の影響を少なくできるため、ステム挿入の際に **straight line** が獲得しやすく、ソケット設置の際も前開きを抑えられるためと考えられた。

#### 【結論】

ALS 群では DAA 群と比較して、ステム側、カップ側ともに良好なインプラント設置が得られた。

### 論文審査の結果の要旨

高齢社会に伴い人工股関節全置換術の手術件数は年々増加傾向にある。インプラントと手術手技の改善により近年、最小侵襲アプローチという筋腱を温存する手術のニーズが高まっている。本研究では、仰臥位前方進入法と仰臥位前外側進入法という二つの最小侵襲アプローチの比較検討が行われた。両アプローチを用いて手術を行った症例を後ろ向きに調査した結果、術後臨床成績は有意差なく良好であるものの、カップ、ステム双方のインプラントアライメントは仰臥位前外側進入法にて良好であることが明らかにされた。一般に手術手技の難しいと言われる両アプローチにおいて正確なインプラントアライメント獲得の成否は多くの臨床医の興味をひくところである。インプラントアライメントは術後脱臼や可動域、インプラントの生存率に影響を与える重要な因子である。現在までに仰臥位前方進入法と仰臥位前外側進入法におけるインプラントアライメントを直接比較検討した英著論文は渉猟できない。本論文は、仰臥位前方進入法と仰臥位前外側進入法という最小侵襲アプローチにおいて、長期成績に寄与するインプラントアライメントの差を明らかにした点で価値ある業績と認められた。

|             |  |       |            |
|-------------|--|-------|------------|
| 氏 名         | 山本 賢志  |       |            |
| 学位 (専攻分野)   | 博 士 (医学)   |       |            |
| 学 位 記 番 号   | 千大院医薬博甲第医 1 5 4 1 号  |       |            |
| 学位記授与の日付    | 平成 3 0 年 3 月 3 1 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 | Testosterone reduction $\geq 480$ ng/dL predicts favorable prognosis of Japanese men with advanced prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy<br>(血清テストステロン値 480ng/dL 低下は、ホルモン療法における日本人進行性前立腺癌患者の予後を予測する) |       |            |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授   | 池原 讓  |            |
|             | (副査) 教 授   | 安西 尚彦 | 教 授 生水 真紀夫 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 LATITUDE/STAMPEDE Study の結果からも初回ホルモン療法における血清テストステロン (TST) 低下の重要性が示唆される中、進行性前立腺癌 (Stage  $\geq$  C) 症例における初回ホルモン療法における TST 低下作用の予後因子としての有用性について検討した。

【方法】 千葉大学医学部附属病院において 1999 年から 2015 年に前立腺癌と診断され 348 例から、ホルモン療法のみ施行した(stage C 以上)の 222 名の患者の全生存期間 (OS) および一次治療の奏功期間(PFS)の予後因子について解析した。Cox 比例ハザードモデルと Kaplan meier モデルを用いて統計解析した。

【結果・考察】 全患者の年齢中央値は 73 歳であり、初診時の PSA 値は 86 ng/ml であった。Gleason score 6/7/8/ $\geq$ 9 は、2.3/19.4/21.2/41.9 % であった。中央観察期間は 60.5 か月、初診時と Nadir TST 中央値は、それぞれ 482 ng/dL と 13ng/dL であった。

PFS において、TST に関連する因子は、有意な予後因子ではなかった。

OS において、nadir TST 20 ng/dl (HR0.44,  $p=0.026$ ) と TST 低下 480 ng/dL (HR0.35,  $p=0.030$ ) が独立した予後因子であった。Nadir TST と TST 低下の間に有意な相関を認めなかった ( $r=-0.0395$ )。Nadir TST20ng/dL と TST 低下 480ng/dL を基に Risk 分類した結果、双方を満たす症例は、片方を満たす症例と比較して有意に OS を延長した ( $p=0.025$ )。一方、TST の低下速度は予後に影響を及ぼさなかった ( $p=0.364$ )。

【結論】 進行性前立腺癌患者の初回ホルモン療法において、nadir TST 値 (20ng/dL) のみならず、TST 低下 ( $\geq 480$  ng/dL) を到達することが、さらなる予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、新規薬剤の登場により多様化している前立腺癌のホルモン療法を対象に、治療における効能指標を明確にするために実施された臨床病理学的研究の成果が報告されている。

本研究は LATITUDE Study で注目されるようになった血清テストステロン (TST) 値に注目し、初回ホルモン療法における TST 低下について、予後予測因子としての可能性を検索している。対象は、千葉大学医学部附属病院でホルモン療法のみ施行された進行性前立腺癌 (Stage  $\geq$ C) 患者 222 名で、Cox 比例ハザードモデルと Kaplan-Meier モデルを用いた統計解析が行なわれた。明らかになった結果は、nadir TST 値 (20ng/dL 未満) と TST 低下 ( $\geq$ 480 ng/dL) は全生存期間 (OS) における独立した予後予測因子になること、そして nadir TST と TST 低下の指標値を同時に満たす症例の OS は、どちらか一方しか満たさない症例に比べて有意に延長することである。このことは、ホルモン療法の目標を、20ng/dL 未満の nadir TST、かつ 480 ng/dL の TST 低下に設定するべきであることを意味する。論文に示されたエビデンスは、前立腺癌の臨床病理学的理解を深めると同時に、今後の診療に進化をもたらすものであるため、価値ある業績と認められた。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 吉野 謙輔   |       |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学)  |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博甲第医1542号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | Revision total hip arthroplasty using a cementless cup supporter and iliac autograft: a minimum of 15-year follow-up<br>(サポートリング併用セメントレスカップでの寛骨臼再置換術の15年以上成績) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 佐糺 孝久 |          |
|          | (副査) 教授   | 鈴木 昌彦 | 教授 諏訪園 靖 |

## 論文内容の要旨

### 【目的】

人工股関節再置換術における骨欠損の対処は臨床上の課題のひとつである。Murata Chiba サポートリング(MC サポート)は寛骨臼骨欠損に対して開発された、セメントレスカップ用サポートリングである。本研究の目的は MC サポートとセメントレスカップ、同種骨移植での寛骨臼骨欠損再建の臨床的・画像的長期成績を明らかにすることとした。

### 【方法】

MC サポート併用セメントレスカップで自家骨、人工骨移植による寛骨臼再置換を施行した 57 例 59 股を追跡調査した。術前と最終観察時の Harris Hip スコア、術後合併症、単純 X 線両股正面像で術前の寛骨臼骨欠損、術後の移植骨生着、カップゆるみを評価した。Kaplan-Meier 法でカップ生存率を算出した。

### 【結果・考察】

術後 15 年以上経過観察できたのは 32 例 33 股、平均経過観察期間 17.6 年(15.0-22.9 年)。術前 Harris Hip スコア 44.3 点が最終観察時 77.2 点へ改善( $p<0.05$ )、合併症はポリエチレンライナー脱転 2 股、遅発性感染 2 股、ステム周囲骨折 2 股、症候性深部静脈血栓症 1 股だった。寛骨臼骨欠損は American Academy of Orthopaedic Surgeons(AAOS)分類で Type II 9 股(27%)、Type III 24 股(73%)、移植骨生着は 32 股で認められた。カップゆるみを 1 股認めたが、疼痛少なく再々置換されなかった。寛骨臼側再々置換またはカップゆるみを終点としたカップ生存率は 15 年 91%(95%信頼区間、83-99%)だった。

### 【結論】

AAOS 分類 Type II、Type III 骨欠損への MC サポート併用セメントレスカップと自家骨、人工骨移植による寛骨臼再置換術の長期成績は良好である。

## 論文審査の結果の要旨

人工股関節再置換術時に用いられる Murata Chiba サポートリング(MC サポート)は寛骨臼骨欠損に対して開発された、セメントレスカップ用サポートリングである。本研究では MC サポートとセメントレスカップ、同種骨移植での寛骨臼骨欠損再建の臨床的・画像的長期成績の検討がなされた。57 例 59 股を追跡調査した結果、術後 15 年以上経過観察できた 32 例 33 股、平均経過観察期間 17.6 年が対象となった。骨欠損は AAOS 分類 Type II が 9 股、Type III が 24 股だった。術前 Harris hip score 44.3 点が最終観察時 77.2 点と有意に改善し、合併症はポリエチレンライナー脱転 2 股、遅発性感染 2 股、ステム周囲骨折 2 股、症候性深部静脈血栓症 1 股だった。移植骨生着は 33 例中 32 例で認められ、カップのゆるみを生じたのは 1 股のみであった。寛骨臼側再々置換またはカップゆるみを終点としたカップ生存率は 15 年 91% だった。本論文は AAOS 分類 Type II、Type III 骨欠損への MC サポート併用セメントレスカップと自家骨、人工骨移植による寛骨臼再置換術の良好な長期成績を明らかにし、価値ある業績と認められた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 九鬼 和雅  |
| 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17号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | c-Abl チロシンキナーゼによる SKIP のチロシンリン酸化を介した TGF- $\beta$ /Smad シグナリング制御メカニズムの解析 |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 村山 俊彦<br>(副査) 教授 伊藤 素行<br>教授 川島 博人                               |

## 論文内容の要旨

c-Abl は、細胞増殖、アポトーシス及び線維化などに関与するチロシンキナーゼである。c-Abl は TGF- $\beta$  シグナリングにも関与していることが知られているが、その詳細な分子機構は明らかにされていない。核内受容体共役因子 SKI-interacting protein (SKIP) は Smad3 と結合し、Smad3 の転写活性を増強させることで TGF- $\beta$  シグナリングに関与していることが知られている。しかしながら、チロシンリン酸化による SKIP への影響は未解明である。そこで本研究では c-Abl によるチロシンリン酸化が SKIP に与える影響を調べた。

まず、SKIP のチロシンリン酸化を調べたところ、c-Abl は SKIP Tyr<sup>292</sup>残基を含む複数のチロシン残基をリン酸化することが分かった。続いて、共免疫沈降法を用いると、SKIP/Smad3 間の結合を c-Abl が強めていることが示された。そして、SKIP Tyr<sup>292</sup>残基がリン酸化されると Smad3 に対する結合親和性が高くなり、Smad3 の転写活性を増強することも示唆された。

以上より、c-Abl が SKIP Tyr<sup>292</sup>残基をチロシンリン酸化することで SKIP/Smad3 間の結合を強め、Smad3 の転写活性を増強した結果、TGF- $\beta$ /Smad シグナリングを正に制御していることを新規に見出した。

## 論文審査の結果の要旨

c-Abl は非受容体型チロシンキナーゼであり、アクチン再編成、細胞接着・運動、DNA 損傷応答、アポトーシスなどに重要な役割を担っている。また、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) は、細胞増殖、発生、分化、発がん、創傷治癒などの様々な生命現象の制御に深く関わっている。c-Abl は TGF- $\beta$  シグナリングにも関与していることが知られているが、その分子機構は明らかにされていない。核内受容体共役因子 SKI-interacting protein (SKIP) が Smad3 と結合し、Smad3 の転写活性を増強させることで TGF- $\beta$  シグナリングに関与していることは知られているが、チロシンリン酸化による SKIP の機能への影響は未解明である。そこで本研究では c-Abl によるチロシンリン酸化が SKIP に与える影響を調べた。

まず、SKIP のチロシンリン酸化を調べたところ、c-Abl は SKIP の Tyr<sup>292</sup>残基を含む複数のチロシン残基をリン酸化することが分かった。続いて、共免疫沈降法を用いると、SKIP/Smad3 間の結合を c-Abl がチロシンキナーゼ活性依存的に強めていることが示された。そして、SKIP の Tyr<sup>292</sup>残基がリン酸化されると Smad3 に対する結合親和性が高くなり、TGF- $\beta$  による Smad3 の転写活性を増強することが示唆された。従って、c-Abl が SKIP の Tyr<sup>292</sup>残基をチロシンリン酸化することで SKIP/Smad3 間の結合を強め、Smad3 の転写活性を増強した結果、TGF- $\beta$ /Smad シグナリングを正に制御していることを新規に見出した。以上より、本論文は c-Abl による SKIP のチロシンリン酸化を介する TGF- $\beta$  シグナリング制御機構を明らかにした重要な論文であり、博士 (薬学) の学位論文として価値のあるものと認める。



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 庄司 竜麻                                     |
| 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18号                             |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | 肺炎球菌のテリスロマイシン感受性に関与する内因性 rRNA 修飾<br>生理的意義 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 伊藤 素行<br>（副査）教授 斎藤 和季<br>教授 山口 直人  |

## 論文内容の要旨

細菌 23S rRNA には修飾を受けたヌクレオチドが多く存在する。外因性修飾はリボソーム標的薬の結合を阻害して薬剤耐性に関わる。一方で内因性修飾の機能は殆ど明らかにされていない。

抗菌薬テリスロマイシン(TEL)は23S rRNA 2058位のアデニン(A2058)と752位のアデニン(A752)と相互作用して効力を発揮する。外因性修飾酵素 Erm は A2058 をジメチル化することで TEL との相互作用を阻害する。従って *erm* 獲得黄色ブドウ球菌等は TEL 耐性である。しかし *erm* 獲得肺炎球菌は TEL 感受性である。これには内因性修飾に関わる。肺炎球菌では RlmCD による U747 メチル化に続いて RlmA<sup>II</sup>による G748 がメチル化(m<sup>1</sup>G748)される。m<sup>1</sup>G748 は TEL と A752 との相互作用を安定化する。本研究では m<sup>1</sup>G748 の肺炎球菌における役割を検討した。

m<sup>1</sup>G748 はリボソームタンパク L22 の 94 位のリジン(L22K94)と機能的に関連していた。m<sup>1</sup>G748/L22K94 はリボソームの一時停止に関わっていた。m<sup>1</sup>G748/L22K94 はリボソームのトンネルと新生ペプチドの相互作用に関わることで適切な場所でのリボソームの一時停止を実現し、特に生育・病原性に関連する遺伝子の翻訳効率を維持していた。本研究により、内因性 23S rRNA 修飾が薬剤感受性と翻訳効率の両方に関わるということが初めて明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

細菌 23S rRNA は転写後修飾を受けることが知られており、修飾酵素の由来により外因性修飾および内因性修飾に分類される。外因性修飾はリボソームを標的とした抗菌薬の結合を阻害して薬剤耐性に関わる。一方で内因性修飾の機能は殆ど明らかにされていない。抗菌薬テリスロマイシン(TEL)はリボソーム標的薬であり、23S rRNA 2058 位のアデニン(A2058)と 752 位のアデニン(A752)と相互作用して効力を発揮する。しかしながら外因性の修飾酵素 Erm による A2058 のジメチル化は TEL の相互作用を阻害するため、*erm* 獲得黄色ブドウ球菌等は TEL 耐性である。ところが *erm* 獲得肺炎球菌は TEL 感受性である。これには肺炎球菌の内因性修飾に関わる。肺炎球菌では RlmCD による U747 メチル化に続いて RlmA<sup>II</sup> による G748 がメチル化(m<sup>1</sup>G748)される。m<sup>1</sup>G748 は TEL と A752 との相互作用を安定化する。

本研究では m<sup>1</sup>G748 の肺炎球菌における役割を検討した。m<sup>1</sup>G748 はリボソームタンパク L22 の 94 位のリジン(L22K94)と機能的に関連していた。そこで m<sup>1</sup>G748/L22K94 が翻訳に及ぼす影響をリボソームプロファイリングによって調べた。その結果、m<sup>1</sup>G748/L22K94 はリボソームの一時停止に関わっていた。更に解析を進めた結果、m<sup>1</sup>G748/L22K94 はリボソームのトンネルと新生ペプチドの相互作用に関わることで適切な場所でのリボソームの一時停止を実現し、特に生育・病原性に関連する遺伝子の翻訳効率を維持することが示された。内因性 23S rRNA 修飾が薬剤感受性と翻訳効率の両方に関わるということが初めて明らかになった。

以上の成果は、報告が少ない 23S rRNA 修飾の機能について新たな知見を与え、同時に抗菌薬開発の理論にも関わるものである。博士号取得に相応しい論文と判断した。

|          |   |    |    |
|----------|---|----|----|
| 氏名       | 平尾 卓也   |    |    |
| 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19号   |    |    |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | イマチニブによるエネルギー代謝関連シグナル伝達の変動は慢性骨髄性白血病細胞におけるチロシンキナーゼ阻害薬の抗がん効果を増強する |    |    |
| 論文審査委員   | （主査）教授  | 山口 | 直人 |
|          | （副査）教授  | 秋田 | 英万 |
|          | 教授  | 村山 | 俊彦 |

## 論文内容の要旨

近年、イマチニブ（IM）を含むチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は継続服用による2次抵抗性などが問題視されており、より効果的なTKI療法が望まれている。本研究では、TKI感受性を変動する要因の探索のため、がんエネルギー代謝に着目した。低濃度IM含有条件下で生育したCML細胞内のエネルギー代謝と関連分子シグナルの攪乱を評価し、これら標的に対するアプローチがTKI抗腫瘍効果の増強に繋がるかを検討した。

### 【方法】

まず、低濃度IM含有条件下で生育したCML細胞におけるTKI感受性と解糖系の関係を検討し、次いで、他のエネルギー代謝系（オートファジー、ミトコンドリア機能）と、これらの制御に関わるmTORC1とAMPKの活性状態を評価した。さらに、エネルギー代謝関連分子シグナルを攪乱する薬剤（mTORC1阻害薬やAMPK活性化薬）とTKIの併用効果を検討した。最後に、BCR/ABL遺伝子恒常発現細胞を作出し、上記薬剤併用によるTKI抗腫瘍効果の増強を検証した。

### 【結果・考察】

低濃度IM含有条件下で生育したCML細胞ではTKI感受性が増強し、解糖系が抑制されるが、オートファジーやミトコンドリア機能の亢進によるストレス適応により生存を維持することを見出した。また、TKI感受性の増強にはmTORC1抑制とAMPK活性化が起因する可能性が示され、両者シグナルの攪乱によりTKI抗腫瘍効果が増強することが示された。以上より、がんエネルギー代謝適応を標的としたアプローチはTKIをベースとしたCML治療の効果的な戦略となることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、イマチニブを含むチロシンキナーゼ阻害剤はがんの分子標的治療薬として次々と開発されて目覚ましい治療効果を上げている。しかしながら、がん治療において継続服用による薬剤耐性の出現が問題視されており、チロシンキナーゼ阻害剤を用いた効果的な治療法の開発が望まれている。本研究では、チロシンキナーゼ阻害剤感受性の変動要因を調べるため、がん細胞のエネルギー代謝に着目し、慢性骨髄性白血病細胞のエネルギー代謝系と関連分子シグナル伝達系の攪乱を調べ、チロシンキナーゼ阻害剤投与による抗腫瘍効果の増強に繋がるかを検討した。

まず、細胞死を誘導しない低濃度のイマチニブを継続的に暴露し続けた慢性骨髄性白血病細胞では、チロシンキナーゼ阻害剤感受性が増強し解糖系が抑制されたが、オートファジーやミトコンドリア機能の亢進も起こることが判明した。さらに、オートファジーやミトコンドリア機能の制御に関わるシグナル伝達分子である哺乳類ラパマイシン標的蛋白質複合体1 (mTORC1) と AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) のシグナル伝達系を調べたところ、mTORC1 抑制による p70 S6 キナーゼ 1 の活性阻害と AMPK の活性化が起こることが明らかになった。そして、mTORC1 阻害薬と AMPK 活性化薬はオートファジーを含むエネルギー代謝関連分子のシグナル伝達系の攪乱を起こし、チロシンキナーゼ阻害剤感受性が高まることが分かった。従って、チロシンキナーゼ阻害剤の慢性骨髄性白血病細胞に対する抗腫瘍効果は、mTORC1 阻害薬と AMPK 活性化薬の併用により相乗的に増強することを見出した。

以上により、本論文は細胞のエネルギー代謝適応を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤による慢性骨髄性白血病治療の効果的な戦略を見出した重要な論文であり、博士 (薬学) の学位論文として価値のあるものと認める。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 本泉 昌子   |
| 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20号                                       |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | 高コレステロール負荷による腎臓への影響に関する研究                           |
| 論文審査委員   | （主査）教授 伊藤 素行<br>（副査）教授 村山 俊彦<br>教授 高野 博之 特任教授 神崎 哲人 |

## 論文内容の要旨

脂質異常症は、慢性腎臓病の発症や進行の危険因子である。しかし、脂質異常症が引き起こす腎障害への影響についての詳細な分子機構は明らかにされていない。そこで本研究は、高コレステロール負荷が腎臓構成細胞の機能や性質へ与える影響を検討することを目的とした。

1.25%コレステロール含有の高コレステロール食（HFD）を11週間給餌したC57BL/6マウスの腎臓において、糸球体とボーマン嚢壁の間隙の閉塞が観察された。加えて、HFDマウスでは、近位尿細管の糸球体接合部におけるメガリン発現量の減少が認められた。

HFD 給餌動物ではコレステリルエステルに富む  $\beta$ VLDL が血中に増加することから、 $\beta$ VLDL を腎臓由来細胞に負荷した。ブタ近位尿細管上皮由来細胞 LLC-PK1 において、メガリンのタンパク質発現量の低下傾向が認められた。ヒト腎臓近位尿細管上皮由来細胞 HRPTEC において、メガリンの mRNA 発現量が有意に減少した。

LLC-PK1 では  $\beta$ VLDL 負荷により細胞増殖が有意に抑制された。細胞内リン脂質（PL）と遊離コレステロール（FC）を測定した結果、 $\beta$ VLDL の負荷濃度に応じて FC/PL 比が増加した。FC 量の増加は細胞膜の流動性を低下させることから、膜流動性の低下が細胞増殖抑制に関わっている可能性が考えられた。

以上より、高コレステロール負荷が、尿細管上皮細胞のメガリン低下および細胞増殖抑制により、細胞を障害する可能性が考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

慢性腎臓病は日本でもグローバルに見ても増加傾向であり、患者 QOL の改善や医療経済の観点からも早期治療の介入が望まれる。慢性腎臓病の原因の一つとして脂質異常症が挙げられるが、脂質が引き起こす腎障害に関する分子機構は不明な点が多く、その解明が望まれる。

本泉昌子氏は、本研究にてコレステロールと腎機能障害の関係に着目し、高コレステロール食負荷が腎臓構成細胞に与える影響を明らかにすることとした。

脂質異常症モデルは、C57BL/6 マウスに 1.25%コレステロール含有の高コレステロール食を 11 週間給餌して作成し、普通食給餌マウスと比較した。高コレステロール食給餌マウスの腎臓において、形態的变化として糸球体とボーマン嚢壁の間隙の閉塞が観察されたうえ、近位尿細管の糸球体接合部におけるメガリン発現量の減少していた。

腎臓由来細胞については、ブタ近位尿細管上皮由来細胞 LLC-PK1 およびヒト腎臓近位尿細管上皮由来細胞 HRPTEC を用いた。高コレステロール食給餌マウスでは動脈硬化惹起性リポ蛋白である  $\beta$ VLDL が血中に増加するため、 $\beta$ VLDL を各細胞に添加したところ、LLC-PK1 においてはメガリンのタンパク質発現量低下傾向が、HRPTEC ではメガリンの mRNA 発現量が有意に減少した。また、LLC-PK1 では  $\beta$ VLDL の負荷濃度に応じて、細胞内リン脂質 (PL) と遊離コレステロール (FC) の比 (FC/PL) が増加し、細胞増殖が有意に抑制された。これは、FC が細胞膜に局在化し膜の流動性が低下したことによると考えられた。

本研究により、高コレステロール負荷は、腎臓構成細胞うち尿細管上皮細胞に影響するが明らかになった。

以上より、博士号取得に相応しい論文と判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 石崎 裕馬   |
| 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21号                                       |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | 薬物の消化管吸収予測能の向上に向けた遺伝子改変 Caco-2 細胞による<br>インビトロ評価系の構築 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 樋坂 章博<br>（副査）教授 佐藤 信範<br>教授 村山 俊彦            |

## 論文内容の要旨

カルボキシルエステラーゼ 2 (CES2)はセリンを活性中心に持つ加水分解酵素であり、ヒト小腸に高く発現し、エステル型プロドラッグの消化管吸収を規定する重要な役割を担う。Caco-2細胞は単層膜とすることでヒト小腸と類似の形態を示すことから、医薬品の消化管吸収予測のための *in vitro* モデルとして汎用されているが、本細胞に発現する CES は CES1 であり、ヒト小腸の CES2 とは異なることが知られている。したがって、エステル型プロドラッグの消化管吸収プロファイルを Caco-2 細胞で評価することは困難である。そこで本研究ではヒト小腸型 CES 発現 Caco-2 細胞を新たに樹立することで、エステル型プロドラッグの消化管吸収を予測可能な新たな *in vitro* 評価系の構築を目的とした。

まず CES1 標的 shRNA を Caco-2 細胞に導入し、その後 CES2 を新たに導入することで、ヒト小腸型 CES 発現 Caco-2 細胞(CES2/Caco-2<sup>CES1KD</sup>)を樹立した。樹立した細胞はヒト小腸と同様の CES 発現様式、高い密着結合形成能、薬物排泄トランスポーターを有し、Caco-2 細胞とは異なるエステル型プロドラッグの膜透過性を持つことが明らかとなった。

以上の結果より、本細胞はエステル型プロドラッグ創製における新たな消化管吸収評価モデルとして有用である可能性が考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、Caco-2 細胞に発現する CES1 の活性を消失させ、新たに CES2 を導入することで、エステル型プロドラッグの消化管吸収予測を可能とする *in vitro* モデルの樹立を目的としたものである。申請者は樹立した CES2/Caco-2<sup>CES1KD</sup>細胞について、生化学的手法を用いた酵素活性試験により、本細胞がヒト小腸と同様の CES 発現プロファイルを保持していることを明らかにした。また、石崎氏は CES の解析だけでなく、Caco-2 細胞として薬物の輸送活性を解析するために必須の細胞バリア機能についても、密着結合形成能、ならびに薬物排泄トランスポーターの機能解析を行うことで、樹立した細胞における細胞バリア機能が Caco-2 細胞と同等であることを明らかとし、エステル型プロドラッグの消化管吸収予測試験を実施するための特性を有することを明らかとした。最後に、樹立した細胞におけるエステル型プロドラッグの薬物輸送活性について、CES1 基質であるテモカプリル、CES2 基質である Fluorescein diacetate を用いた解析を実施したところ、本細胞は Caco-2 細胞とは異なる薬物代謝プロファイルを示し、その輸送には差異が認められることを明らかにした。以上の一連の結果は、CES2/Caco-2<sup>CES1KD</sup>細胞がヒト小腸におけるエステル型プロドラッグの消化管吸収予測を可能とする新たな *in vitro* モデルである可能性を示唆するものであり、その実験手法、ならびに結果の解釈も妥当であると判断した。

面談においても、申請者の発表は論文内容と一致した理解しやすいものであり、質疑に対する答えも的確な回答が得られた。

以上、本論文は当該研究の発展に十分貢献できる内容であり、学位論文として十分な価値を有するものと判断する。



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 岡本 悠佑                                     |
| 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22号                             |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | 天然物由来グリコサミノグリカンの網羅的解析とその簡易分析法の開発          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 荒野 泰<br>(副査) 教授 小椋 康光<br>教授 川島 博人 |

## 論文内容の要旨

グリコサミノグリカン(GAG)は、コンドロイチン硫酸(CS)およびデルマトン硫酸(DS)、ヘパリン(HP)、ヘパラン硫酸(HS)、ヒアルロン酸(HA)、ケラタン硫酸(KS)を含む直鎖状酸性多糖類である。GAGはウロン酸とアミノ糖との繰り返し構造から成り、二糖単位における硫酸基の数や位置は生物種に特徴がある。本研究では、11種の貝類に含まれるGAGの網羅的解析を行った。また、メチレンブルー(MB)を用いた天然物由来GAGの特異的な簡易分析法の開発を試みた。

貝類11種よりGAGを抽出し、CS特異的分解酵素により不飽和二糖まで分解した後、ポストカラムHPLC法によりCSの含量および二糖組成を調べた。その結果、8種の貝において二硫酸化構造のE-unit(GlcA-GalNAc4S,6S)が検出された。また、酵素基質特異性を利用したLC-MS/MSによる詳細な構造解析より、サザエ由来CSは側鎖にKS二糖およびN-アセチルヘキソサミン(HexNAc)を有する新規構造であることが明らかとなった。

MBは硫酸化GAGとの特異的な複合体(MB-GAG complex)を形成し青色から紫色に変化する異染性(メタクロマジー)を示す。MB-GAG complexのメタクロマジー活性は構造特異的且つ一定濃度において成立するため、色調変化による検出および定量の可能性が示唆された。MBによりGAGをマイクロプレート上で視覚的に検出および含量推定を行った結果、ポストカラムHPLC法による定量値と良好な相関性が確認された。本分析法は、酵素処理を必要としないため、酵素抵抗性を示す天然物由来GAGの検出および定量への有効性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

近年、関節痛改善を目的とした機能食品素材の一つとして、コンドロイチン硫酸が用いられている。しかしその由来によって抗炎症作用などの生理活性に差があることが判明し、コンドロイチン硫酸の構造と活性との相関が注目されている。そこで本研究ではまず初めに貝類II種より得られたコンドロイチン硫酸の構造を調べ、その構造多様性を調べた。その結果貝類に含まれるコンドロイチン硫酸は高硫酸化（E-unit）を有し、含量および二j隣組成は穏ごとに異なり系統分類との相関は認められないことを明らかにした。以上のことから、貝類におけるコンドロイチン硫酸含量および組成は、分子進化の過程に依存しない可能性を結論付けている。また、一部の貝類にはコンドロイチン硫酸糖鎖が修飾された希少構造の存在を見出した。その詳細は現在検討中とのことであるが興味深い。

次に一般的な酸性多糖の簡便な定量法の確立についても検討を進め、既に知られているメチレンブルーのメタクロマジー現象を利用した方法を改良し、新規な分析法としてこれを確立している。確立した方法は、糖鎖特異的分解酵素処理などを必要としない分析法のため、酵素が作用し難い新規構造をもつ酸性多糖類の検出、および定量に適している。操作が簡便で感度もよく、今後広く汎用されることが期待される。

以上のように、本研究は新たなコンドロイチン硫酸の資源として貝類を精査し新たな構造を含む有用な情報を見出し、更に汎用性の高い酸性糖鎖の検出・定量法を確立しており、博士（薬学）の学位に相応しいものと認めた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 横堀 紘祐   |
| 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23号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | 三次元培養ヒト肝ガン由来細胞における核内受容体 <b>pregnane X receptor</b> の細胞内局在に関する研究 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 伊藤 晃成<br>（副査）教授 山口 直人<br>教授 村山 俊彦                        |

## 論文内容の要旨

**Pregnane X receptor (PXR)** は肝臓に高発現する核内受容体であり、肝細胞において細胞質に発現する。細胞質の **PXR** は内外因性物質により活性化され核へ移行し、標的遺伝子の転写を制御する。一方、ヒト肝ガン由来 **HepG2** 細胞の **PXR** は常に核に発現する。私は、肝細胞は三次元的に重積するのに対し、**HepG2** 細胞は一般的に単層培養される事が **PXR** の細胞内局在が異なる事と関係すると考え、三次元培養 **HepG2** 細胞であれば **PXR** を細胞質に保持すると仮説を立てた。**HepG2** 細胞を **hanging drop** 培養法により三次元培養した場合、**PXR** は細胞質に発現した。また、他のヒト肝ガン由来細胞においても同様の結果を得た。**Hanging drop** 培養 **HepG2** 細胞に **PXR** の活性化剤を曝露すると **PXR** は核へ移行し標的遺伝子の転写を亢進した。以上より、**hanging drop** 培養 **HepG2** 細胞は肝細胞と同様に **PXR** の細胞質保持能を有し、活性化剤に応答した **PXR** の核移行機能および標的遺伝子の転写制御機能を有する事が明らかとなった。これらの事から、三次元培養ヒト肝ガン由来細胞は **PXR** の核移行を介した標的遺伝子の誘導評価系として候補薬物の評価ができる汎用的な *in vitro* 評価系であり、**PXR** 活性化剤に応答した **PXR** の細胞質から核への移行に関する研究に用いる事のできる実験系である事が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

核内受容体 **pregnane X receptor (PXR)** は抗結核薬リファンピシンなど様々な活性化剤に応答し、標的遺伝子の転写を亢進する。ヒト肝がん由来 **HepG2** 細胞は、**PXR** を内在的に発現する細胞株であり、リファンピシン応答性を示すため、**PXR** を介した遺伝子発現誘導評価系として使用される。ヒト肝細胞では、**PXR** は細胞質に発現しており活性化剤に応答して核へ移行する。一方、**HepG2** 細胞は、活性化剤の有無によらず **PXR** が核に発現しており、核移行のステップを経ることなく核内での活性化に依存して標的遺伝子の転写を制御する。このように、**PXR** の細胞内動態はヒト肝細胞と **HepG2** 細胞で異なる。本論文では、**HepG2** 細胞において **PXR** が細胞質ではなく核に発現している理由として細胞の培養形態に着目し、ハンギングドロップ法による **HepG2** 細胞の三次元培養が行われた。その結果、**HepG2** 細胞はハンギングドロップ培養することで **PXR** を細胞質に保持することが明らかとなった。さらに、ハンギングドロップ培養細胞はリファンピシンに応答した **PXR** の核移行機能および標的遺伝子の転写制御機能を有することも明らかとなった。以上より、本論文が博士（薬学）の学位に値するものと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 坂口 眞弓                                     |
| 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24号                             |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | 薬局における健康サポート推進の要因と実施に関する研究                |
| 論文審査委員   | （主査）教授 佐藤 信範<br>（副査）教授 石井 伊都子<br>教授 神崎 哲人 |

## 論文内容の要旨

第1章では、健康サポートの取組（以下、取組）の成功要因となる以下の5つのカテゴリーを抽出した。

1. 薬局内の組織作り
2. 地域ニーズの把握と発信
3. 健康サポートを行う薬剤師としての成長
4. 健康サポートの取組方法
5. 地域における健康サポートの場づくり

特に「健康サポートを行う薬剤師としての成長」が新たな成功要因として抽出された。

第2章では、得られたカテゴリーを基にアンケート調査を実施し、取組を実施するための以下の4個の因子が見出された。

- 因子1 取組を実施する協力体制づくり因子
- 因子2 取組企画・発信方法構築因子
- 因子3 薬剤師の意識改革づくり因子
- 因子4 地域における健康サポートの場づくり因子

因子1～3は、取組を実施していない薬局の課題であり、因子4は、取組実施の有無に関係なくすべての薬局にとって取組実施の課題であることが明らかとなった。

第3章では、取組を実施・検証するためランダム化比較試験を実施した。健康相談会による意識づけと健康相談会後のフォローアップの組み合わせが取組を成功させるために必要であることが明らかとなった。また、取組を実施するためには、薬局内外の協力体制、企画・発信、薬剤師の意識改革が必要であることが明らかとなった。

本研究により取組を推進するための要因と、具体的な取組方法が示され、どの薬局でも取組の実施が可能になれば、薬局が地域の住民の健康をサポートする場として中心的な役割を發揮することができると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

保険薬局は、「健康サポート薬局」として地域住民の健康をサポートする取組が求められている、しかし、健康サポートの取組の実施にいたる薬局は少ない。

本研究では、「健康サポート薬局の取組」を実施に対する要因を明らかにし、健康サポート薬局を推進する方法の確立することを目的として行われた。

坂口眞弓氏は、本研究にて「健康サポート薬局の取組」を実施するための要因に関して検討した結果、「健康サポート薬局の取組」の成功要因として、既に報告されている〈薬局内の組織作り〉、〈地域ニーズの把握と発信〉、〈健康サポートの取組方法〉及び〈地域における健康サポートの場づくり〉の4つの要因の他、新たな「健康サポート薬局の取組」の成功要因として〈健康サポートを行う薬剤師としての成長〉という要因を明らかにし、〈健康サポートを行う薬剤師としての成長〉という、新たな要因を加えた5つの要因を提唱した。さらにこれら要因を基に、「健康サポート薬局の取組」実施の具体的な問題点を洗い出し、「取組を実施する協力体制づくり」、「取組企画・発信方法構築」及び「薬剤師の意識改革づくり」が必要であることを見出した。また「地域における健康サポートの場づくり」はすべての薬局共通の課題であることも明らかとした。

本研究で得られた結果から、これら問題点を解決する一助として「健康サポート薬局の取組」方法の構築を、ダイエットプログラムを例に試み、ダイエットの成功には健康相談会による動機づけのみではなく、相談会後の薬剤師による定期的な介入が有用であることが明らかとした。

本研究により「健康サポート薬局の取組」を推進するための要因と、具体的な取組方法が示された。

以上より、本研究は意義のある論文と認める。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 岡本 彩                                      |
| 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25号                             |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | ゴルジ装置内における Src 型チロシンキナーゼ Lyn の局在解析        |
| 論文審査委員   | （主査）教授 村山 俊彦<br>（副査）教授 佐藤 信範<br>教授 石井 伊都子 |

## 論文内容の要旨

Src 型チロシンキナーゼは細胞膜直下に係留しシグナル伝達に関与する。メンバー間の細胞内輸送の違いは N 末端側の脂質修飾に起因し、ミリスチン酸とパルミチン酸を 1 か所ずつ付加される Lyn は、ゴルジ体を経由し分泌経路を通り細胞膜へ輸送される。本研究では、Lyn のゴルジ体内での局在解析を行った。

まず、Lyn とゴルジ局在タンパク質との局在の同異を比較した。cis-Golgi マーカーでは giantin、trans-Golgi マーカーでは TGN46 が Lyn と共局在した。ゴルジ体で Lyn と共局在する caveolin と、giantin は共局在し、TGN46 は局在が異なった。つまり、Lyn は caveolin と giantin の存在する cis-Golgi 膜と TGN46 の存在する trans-Golgi 膜の両者に分布する。次に、BrefeldinA (BFA) 抵抗性を比較した。5 分間の BFA 処理で Lyn を核近傍に残すことができ、BFA 抵抗性の高い trans-Golgi network (TGN) に局在する TGN46 は局在変化せず、Lyn の一部も TGN に局在すると言える。更に、Lyn の輸送をゴルジ体で止め、一斉に再開させた。輸送再開から 60 分後、リサイクリングエンドソームがあるとされる場所に Lyn が観察された。また、Lyn、caveolin、p75 は異なる輸送小胞に含まれた。

以上より、Lyn は細胞質で合成された後 caveolin と giantin の局在する cis-Golgi 槽ないし TGN46 の局在する TGN、もしくはこの両者を経由し、リサイクリングエンドソームを通る可能性があり、Lyn の輸送経路は caveolin や p75 と異なると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

Src 型チロシンキナーゼは細胞膜直下に係留して受容体からのシグナルを細胞内部へと伝達する。Src 型キナーゼは Lyn を含む 8 種類のメンバーから構成され、メンバー間の細胞内輸送経路の違いは N 末端側の脂質修飾の違いに起因する。Lyn は、細胞質でミリスチン酸とパルミチン酸の翻訳後修飾を受け、この脂質付加を介してゴルジ装置膜に細胞質側から係留した後、分泌経路を通り細胞膜へ輸送される。Lyn のゴルジ装置経由の細胞内輸送機構を明らかにする為、本研究では、Lyn のゴルジ装置内での局在解析を行った。

まず、Lyn とゴルジ局在蛋白質との局在の同異を比較した。(i) Lyn は *cis*-Golgi 蛋白質 giantin 及び *trans*-Golgi 蛋白質 TGN46 と共局在した。(ii) Lyn とゴルジ共局在する caveolin は giantin と共局在したが、caveolin は TGN46 とは局在が異なった。つまり、Lyn は、ゴルジ装置全体に一様に分布するのではなく、(a) caveolin 及び giantin が存在する *cis*-Golgi 膜、(b) TGN46 が存在する *trans*-Golgi 膜、の両者に限局して分布していた。次に、brefeldin A (BFA) によるゴルジ局在蛋白質の小胞体への分散を調べると、Lyn の一部は BFA 抵抗性の高い *trans*-Golgi network に局在していた。更に、Lyn のゴルジ装置から細胞膜への輸送を調べたところ、リサイクリングエンドソームに Lyn が観察され、しかも一般的な分泌蛋白質と異なる輸送小胞に乗って細胞膜へと移動することが分かった。従って、Lyn は細胞質で生合成された後、caveolin と giantin の局在する *cis*-Golgi や TGN46 の局在する *trans*-Golgi network を経由し、一般的な分泌蛋白質の輸送経路とは異なる輸送系でゴルジから細胞膜へ運ばれるものと考えられる。以上より、本論文はシグナル伝達分子 Lyn のゴルジ装置経由の新たな輸送経路を明らかにした重要な論文であり、博士 (薬学) の学位論文として価値のあるものと認める。



|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 益西卓瑪                                      |
| 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34号                             |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31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   | アングサイクリン型放線菌由来天然物およびWntシグナル阻害作用をもつ植物成分の探索 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 根本 哲宏<br>（副査）教授 西田 篤司<br>教授 高山 廣光  |

## 論文内容の要旨

I. 当研究室では日本国内各地で採取した土壌、海砂、海水より放線菌を分離培養し、構築した放線菌ライブラリーを探索材料に新規生物活性天然物の発見を目指している。これまでの研究で、札幌市内で採取した土壌より分離培養した放線菌 *Streptomyces* sp. IFM 11490 株の上清培養抽出物からイソベンゾフラン環を有する新規化合物 elmonin 及び elmenol A と B, ならびに関連する2種の既知のアントラキノン化合物を単離した。本研究では、さらなる新規化合物の発見を目指し、成分探索研究を行った。

*Streptomyces* sp. IFM 11490 株を液体 Waksman 培地および M1 培地にて震盪培養し、得られた上清の酢酸エチル抽出物について、各種クロマトグラフィーにより分画を進めた結果、elmenol C-H と命名する6種の新規化合物を2種の既知化合物とともに単離した。TRAIL 耐性克服作用を検討したところ、elmenol G と H は弱い TRAIL 耐性克服作用を示した。

II. 様々な生命現象や各種疾患の制御に関わっていることが知られている Wnt シグナルを制御する天然物の発見を目的として、当研究室が保有しているタイ産植物エキスライブラリーを用いて活性成分の探索を行った。

Wnt シグナル転写阻害作用を指標としたルシフェラーゼアッセイシステムによるスクリーニングを行い *Stephania rotunda* (ツヅラフジ科)の根部より6種のアлкаロイドを単離・同定した。*Santalum album* (ビャクダン科)の木部より1種の新規セスキテルペノイド類を単離し、その構造を明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

当研究室では日本国内各地で採取した土壌、海砂、海水より放線菌を分離培養し、構築した放線菌コレクションを探索材料に新規生物活性天然物の発見を目指している。これまでの研究で、札幌市内で採取した土壌より分離培養した放線菌 *Streptomyces* sp. IFM 11490 株の上清培養抽出物からイソベンゾフラン環を有する新規化合物 elmonin 及び elmenol A と B, ならびに関連する 2 種の既知のアントラキノン化合物を単離した。本研究では、さらなる新規化合物の発見を目指し、成分探索研究を行った。

*Streptomyces* sp. IFM 11490 株を液体 Waksman 培地および M1 培地にて震盪培養し、得られた上清の酢酸エチル抽出物について、各種クロマトグラフィーにより分画を進めた結果、elmenol C-H と命名する 6 種の新規化合物を 2 種の既知化合物とともに単離した。TRAIL 耐性克服作用を検討したところ、elmenol G と H は若干の TRAIL 耐性克服作用を示した。

一方、様々な生命現象や各種疾患の制御に関わることが知られている Wnt シグナルを制御する天然物の発見を目的として、当研究室が保有しているタイ産植物エキスコレクションを用いて活性成分の探索を行った。

Wnt シグナル転写阻害作用を指標としたルシフェラーゼアッセイシステムによるスクリーニングを行い *Stephania rotunda* (ツヅラフジ科) の根部より 6 種のアルカロイドを単離・同定した。また *Santalum album* (ビャクダン科) の木部より 1 種の新規セスキテルペノイド類を単離し、その構造を明らかにした。

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(薬科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

|           |   |
|-----------|---|
| 氏 名       | VAHED MAJID   |
| 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35号   |
| 学位記授与の日付  | 平成30年 3月31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    | <b>Physicochemical Analysis on the Interaction of A<math>\beta</math><sub>40</sub> and A<math>\beta</math><sub>42</sub> with GM1 Ganglioside-Containing Lipid Membrane</b><br>(アミロイド $\beta$ <sub>40</sub> ならびに $\beta$ <sub>42</sub> ペプチドの GM1 ガングリオシド含有脂質膜との相互作用に関する計算解析) |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 森部 九仁一<br>(副査) 教授 荒野 泰<br>教授 小椋 康光  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

The aggregation of toxic amyloid beta (A $\beta$ ) peptides on lipid membrane was enhanced on the glycolipid-containing micro-domain which consisted of GM1 ganglioside, in high concentrations. GM1 is likely to form a cluster on the membrane containing sphingomyelin (SM) and cholesterol (Chol). GM1 cluster has a hydrophobic surface and negatively charged area due to the condensation of glycans. The most commonly observed forms of toxic A $\beta$ s consist of 40 and/or 42 residues, which are referred as A $\beta$ <sub>40</sub> and A $\beta$ <sub>42</sub>. This thesis describes the following two main subjects; Analysis of Physicochemical Interaction of A $\beta$ <sub>40</sub> with GM1 Ganglioside Containing Lipid Membrane (Chapter II) and A unique conformation and aggregation of A $\beta$ <sub>42</sub> Peptides on GM1 Ganglioside-Containing Lipid Membrane (Chapter III).

Chapter II: Multiple computational trials were executed to analyze the probability of the A $\beta$  binding using a calculation model consisting of the GM1-containing mixed lipid membrane, water layer, ions, and A $\beta$ <sub>40</sub>. As for the computational model, the initial atom coordinate of A $\beta$  was extracted from one of the conformations which had been determined by solution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy (PDB accession code: 2LFM). A computational model for mixed membrane was composed of 48 GM1, 96 SM, and 96 CHL. MD simulations were executed with NAMD 2.9 programs to analyze the probability of the A $\beta$  binding to the mixed lipid membrane. The hydrogen bond occupancy was calculated using visual molecular dynamics (VMD) software. The secondary structure of A $\beta$  peptides was calculated using the defined secondary structure of protein (DSSP) program. The binding energy between A $\beta$  peptide and lipid membrane was estimated by MM/GBSA method using pbsa module of AMBER11. All of the structures were visualized by PyMOL. RMSD matrix used for structures classification into groups by performing cluster analysis with the nearest neighboring method using R software.

Chapter III: The calculation procedures were almost the same as that in our previous works. The initial atom coordinates of A $\beta$ <sub>42</sub> peptides were extracted from one of the conformations which had been determined by NMR spectroscopy (PDB accession code: 1Z0Q/1IYT). Two 1000ns computational trials were executed, four and five A $\beta$ <sub>42</sub> peptides.

Conclusions: An important feature of our computational study is that A $\beta$ <sub>40</sub> showed more diverse structural transformation

than A $\beta_{40}$  showed more diverse structural transformation than A $\beta_{42}$ . This feature on the conformational flexibility enabled A $\beta_{40}$  to be inserted into space that not occupied by head groups of lipids on the membrane surface. The  $\alpha$ -helix content of A $\beta_{42}$  is larger than that of A $\beta_{40}$  and then the structure of A $\beta_{42}$  is more stable than A $\beta_{40}$ . This means that A $\beta_{40}$  relatively shows dynamic movement, compared to A $\beta_{42}$ . Arg5 and Lys28 are important residues to hold the A $\beta_{42}$  helix on the membrane surface but residues His14 and Leu34 were important to adhesion A $\beta_{40}$  on the membrane.

## 論文審査の結果の要旨

アミロイドタンパク質の凝集や沈殿は、アルツハイマー病やハンチントン病などを引き起こす要因の一つである。特にアミノ酸残基数40や42からなるアミロイド $\beta$ タンパク質は、凝集を起こしやすく、神経変性疾患に深く関わっている。アミロイド $\beta$ は、脳内の生体膜に吸着しやすいこと、特にGM1 ガングリオシドなどが含有された生体膜に強く吸着することが知られている。従って、GM1 がアミロイド $\beta$ 吸着ならびにその後の凝集の誘因要素になっていると推測されている。

本研究では、アミロイド $\beta$ とGM1 ガングリオシド含有脂質膜を計算モデルとして作成して、アミロイド $\beta$ の脂質膜への吸着が起こるか否かを、分子動力学シミュレーションにより解析している。また吸着が起こる場合に、アミロイド $\beta$ と脂質膜の結合を安定化させる要因を探るとともに、吸着によるアミロイド $\beta$ の構造変化を調べている。更に、アミロイド $\beta$ 40と42の双方について、計算機解析を実行して、その違いなどを調べている。

初めに、GM1 ガングリオシド、スフィンゴミエリン、コレステロールからなる脂質二重膜を計算モデルとして構築し、アミロイド $\beta$ 40を脂質膜から離れた位置に配置して計算を実行している。100nsの試行計算を5回繰り返した結果、5回中4回の試行で吸着が確認でき、吸着構造を調べることができている。

アミロイド $\beta$ 42については、過去の研究で、やはりGM1混合膜に吸着することが示されていた。そこで本論文ではアミロイド $\beta$ 40と42の吸着構造の比較を行っている。さらにアミロイド $\beta$ 42について、複数のアミロイド $\beta$ を計算モデルに含めて、1000nsのシミュレーションを行うことで、凝集構造を解き明かすことを試みている。

本研究の知見は、アミロイド $\beta$ の凝集吸着を阻害する低分子化合物の探索に生かすことができるかと期待される。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 佐藤 綾美  |
| 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36号                                    |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日                                      |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>悪性胸膜中皮腫に対するトコトリエノール誘導体の有用性に関する研究 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 樋坂 章博<br>（副査）教授 伊藤 晃成<br>教授 伊藤 素行         |

## 論文内容の要旨

我々の研究グループでは、ビタミンE同族体であるトコトリエノール（T3）の抗酸化活性に依存しない抗がん作用に注目し、レドックス活性をブロックして安定化した新規T3エーテル誘導体（T3E）を合成した。本研究では、近年の罹患・死亡者数が増加している悪性胸膜中皮腫（以降、中皮腫）に対するT3Eの有用性を評価することを目的とする。

方法として、ヒト中皮腫H2452細胞を用い、T3Eまたは各阻害剤処理後の細胞増殖、遺伝子発現、タンパク質活性、及び遺伝子エピジェネティック修飾への影響を調べた。また、マウスを用いたT3E経口投与後の血中濃度推移をHPLCにて解析し、T3Eの抗腫瘍効果は異種移植マウスモデルを用いて評価した。

本研究結果より、T3EはH2452細胞に対してアポトーシス誘導を含む増殖抑制作用を有することが示された。その作用機序は主に、*HMG-CoA reductase*発現抑制作用を介したRAS及びキャップ依存性翻訳の活性抑制による増殖因子タンパク質の減少や、*Dickkopf-1*のエピジェネティック変化を介したWntシグナル抑制作用が関与することが示唆された。また、T3のエーテル誘導体化によって生体利用性の向上が期待でき、マウスにおいてT3Eは抗腫瘍効果を有することが示唆された。

本研究結果より、T3Eは新規中皮腫治療成分として期待できると考えられ、今後さらなる検討が必要と思われる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、tocotrienol(T3)のコハク酸エーテル誘導体である 6-O-carboxypropyl- $\alpha$ -tocotrienol(T3E)による抗中皮腫作用を評価し、その作用機序を解析するとともに、T3E の新規中皮腫治療成分としての有用性を明らかにすることを目的とする。T3E は、H2452 細胞において多くのがん関連遺伝子の発現に影響を及ぼし、特にメバロン酸経路と Wnt シグナル伝達経路の抑制作用が顕著に認められた。T3E による HMG-CoA reductase 発現抑制を介した RAS 活性抑制が、キャップ依存性タンパク質翻訳の減少につながり、H2452 細胞増殖抑制作用を示すと考えられた。また T3E は H2452 細胞において CKAP4 発現レベルを抑制させると示唆された。さらに T3E は DNMT 及び HDAC 発現抑制を介して DKK1 プロモーター領域における DNA メチル化を減少させヒストンアセチル化を増加させるとともに、ヒストン H3K4 メチル化を活性化し、DKK1 発現を回復させ Wnt シグナル阻害作用を発揮することで、H2452 細胞増殖抑制作用を顕す可能性が考えられた。T3E のマウスへの経口投与により、T3E は T3 の約 2 倍の AUC を示したことから、生体利用性の向上が期待できることが分かった。抗腫瘍活性を評価する *in vivo* 試験として、マウス中皮腫モデルへ T3E(150 mg/kg)を1日おきに10日間経口投与することにより、副作用を示さずに抗腫瘍効果を示すことが示唆された。結論として、T3E は中皮腫において HMGCR 発現抑制を介した RAS 及びキャップ依存性翻訳の活性化抑制や DKK1 エピジェネティック変化を介した増殖抑制作用を有し、新規中皮腫治療成分として期待できると考えられた。

本研究は難治性である中皮腫の治療学に貢献するものであり、申請者の発表・論文も理解しやすく、質疑に対する答えも的確であった。したがって、学位研究・論文として十分な価値を有するものと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 三瓶 真菜                                     |
| 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37号                             |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日                               |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>リグナン骨格を有する神経幹細胞分化促進剤の創成研究 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 西田 篤司<br>（副査）教授 高山 廣光<br>教授 根本 哲宏  |

## 論文内容の要旨

Hairy and enhancer of split 1 (Hes1)は、神経幹細胞の増殖と分化を制御する basic helix-loop-helix (bHLH)型転写因子である。Hes1 は二量体を形成することで幹細胞分化を抑制するため、二量体形成阻害作用を示す化合物は神経幹細胞の分化を促進し神経変性疾患に対するリード化合物となる可能性がある。本研究ではそのような活性を示す天然化合物の探索を行い、活性の認められた天然物およびその誘導体を合成することで、より高活性な化合物を創製することを目的とした。当研究室保有の天然化合物ライブラリーを対象に、当研究室にて構築したプレートアッセイ系を用いて、Hes1 二量体形成阻害作用を指標にスクリーニングを行ったところ、シザンドリシドがヒットした ( $IC_{50} = 22.7 \mu M$ )。シザンドリシドは当研究室において抗酸化活性を指標に *Saraca asoca* より単離された化合物である。タンデム型マイケルアルドール反応、続く環化反応、種々官能基変換によりリグナン骨格を構築した。グリコシル化、脱保護によりシザンドリシドと立体異性体サラコシドの全合成を達成した。さらにグリコシル化前駆体より3種の誘導体を合成した。合成した天然物及び誘導体について、Hes1 に関連する活性評価及び抗酸化活性試験を行った。また、構造活性相関についてドッキングシミュレーションを用いて考察を行った。



## 論文審査の結果の要旨

Hairy and enhancer of split 1 (Hes1)は、神経幹細胞の増殖と分化を制御する basic helix-loop-helix (bHLH)型転写因子である。Hes1は二量体を形成することで幹細胞分化を抑制するため、二量体形成阻害作用を示す化合物は神経幹細胞の分化を促進し神経変性疾患に対するリード化合物となる可能性がある。本研究ではそのような活性を示す天然化合物の探索を行い、活性の認められた天然物およびその誘導体を合成することで、より高活性な化合物を創製することを目的とした。

当研究室保有の天然化合物ライブラリーを対象に、当研究室にて構築したプレートアッセイ系を用いて、Hes1二量体形成阻害作用を指標にスクリーニングを行ったところ、シザンドリシドが活性を示した ( $IC_{50} = 22.7 \mu M$ )。シザンドリシドは当研究室において抗酸化活性を指標に *Saraca asoca* より単離された化合物である。タンデム型マイケルアルドール反応、続く環化反応、種々官能基変換によりリグナン骨格を構築した。グリコシル化、脱保護によりシザンドリシドと立体異性体サラコシドの全合成を達成した。さらにグリコシル化前駆体より3種の誘導体を合成した。合成した天然物及び誘導体について、Hes1に関連する活性評価及び抗酸化活性試験を行った。また、構造活性相関についてドッキングシミュレーションを用いて考察を行った。

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(薬科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 瀬川 雅博  |
| 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38号                                |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日                                  |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>薬物性肝障害発症に寄与するミトコンドリア薬物感受性の影響 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 樋坂 章博<br>（副査）教授 村山 俊彦<br>教授 小椋 康光     |

## 論文内容の要旨

薬物性肝障害（DILI）は臨床試験の開発中止要因あるいは市販後の市場撤退要因として今でもなお多くの割合を占めており、医薬品開発時には候補化合物の肝毒性誘発能を適切に見極める必要がある。DILIの発症機序は薬物固有の要因と患者の個体要因の2つが存在するものの、後者において、特に、疾患や生活習慣に関する報告は少なく不明な点が多い。また、多くの肝毒性誘発薬物でミトコンドリア（Mt）機能障害を惹起することが明らかとなっている。本研究では、DILI発症要因の1つに肝Mt薬物感受性の変動が存在すると仮定し、感受性の違い及び感受性を決定する要因の探索を目的として、疾患及び食餌の両条件におけるMt機能に対する肝毒性誘発薬物の影響を検討した。

II型糖尿病モデルZDF fa/faラットの肝MtにDILI誘発薬物トログリタゾン処置したところ、MPT薬物感受性の増強が認められた。また、20%魚油摂餌群の肝MtにおいてもMPT薬物感受性の増強が認められた。糖尿病を背景とした酸化ストレスによるMt脂質の過酸化や、魚油に含まれる多価不飽和脂肪酸がMt機能変化を引き起こすことが示された。肝Mtは肝毒性誘発薬物の標的となるだけでなく、糖尿病等の疾病や食餌性脂質等の生活習慣といった個体要因の影響も強く受けること、また、肝Mt薬物感受性の変動要因の1つとしてミトコンドリア構成脂質が関与することが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

薬物性肝障害 (DILI) は臨床試験の開発中止要因あるいは市販後の市場撤退要因として今でもなお多くの割合を占めており、医薬品開発時には候補化合物の肝毒性誘発能を適切に見極める必要がある。DILI の発症機序は薬物固有の要因と患者の個体要因の 2 つが存在するものの、後者において、特に、疾患や生活習慣に関する報告は少なく不明な点が多い。また、多くの肝毒性誘発薬物でミトコンドリア (Mt) 機能障害を惹起することが明らかとなっている。本研究では、DILI 発症要因の 1 つに肝 Mt 薬物感受性の変動が存在すると仮定し、感受性の違い及び感受性を決定する要因の探索を目的として、疾患及び食餌の両条件における Mt 機能に対する肝毒性誘発薬物の影響を検討した。

II 型糖尿病モデル ZDF fa/fa ラットの肝 Mt に DILI 誘発薬物トログリタゾン処置したところ、MPT 薬物感受性の増強が認められた。また、20%魚油摂餌群の肝 Mt においても MPT 薬物感受性の増強が認められた。糖尿病を背景とした酸化ストレスによる Mt 脂質の過酸化や、魚油に含まれる多価不飽和脂肪酸が Mt 機能変化を引き起こすことが示された。

肝 Mt は肝毒性誘発薬物の標的となるだけでなく、糖尿病等の疾病や食餌性脂質等の生活習慣といった個体要因の影響も強く受けること、また、肝 Mt 薬物感受性の変動要因の 1 つとしてミトコンドリア構成脂質が関与することが明らかとなった。

本研究は薬物治療の重大なリスクの 1 つである薬物性肝障害の発症機構の解明に寄与するものであり、方法論、実験、解釈も適切である。学位論文として適切と認められる。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 竹田 拓矢  |
| 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39号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日  |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>縮環インドール骨格を構築する不斉分子内5員環形成反応と分子間7員環形成反応の開発 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 高山 廣光<br>（副査）教授 石橋 正己<br>教授 根本 哲宏                 |

## 論文内容の要旨

縮環インドールは多様な生物活性を示すことが報告されており、その効率的合成法の開発は創薬研究の発展にもつながる重要な研究課題である。そこで私は、5 および 7 員環縮環インドール合成法の開発に取り組んだ。

まず 5 員環縮環インドール合成を行うにあたり、ナザロフ環化に着目した。これまで報告されてきた不斉触媒では、インドール誘導体の不斉ナザロフ環化へと適用可能な基質が限られていたため、新規不斉触媒を探索した。その結果、ニッケル塩及びキラル 4 座配位シッフ塩基配位子から調製した錯体が、インドール誘導体を基質とした不斉ナザロフ環化に有用であることを見出した。これにより、従来報告にはない種々の官能基を有する 5 員環縮環インドールをエナンチオ選択的に合成することに成功した。

さらに、開発した新規不斉錯体の構造を X 線結晶構造解析により、ニッケル 2 核錯体であることを明らかとした。また、錯体の構造情報を基に、エナンチオ選択性の発現には基質分子のねじれが寄与していることを見出した。

続いて新規分子間[5+2]環化付加反応を利用した 7 員環縮環インドール合成を検討した。種々の 2 炭素ユニットを検討した結果、インジウム触媒条件下アルキンを用いることで、シクロヘプタ[*b*]インドールが高収率で合成可能であることを見出した。さらに、使用するインドール誘導体の側鎖導入位置を変えることで、シクロヘプタ[*cd*]インドール合成も達成した。

## 論文審査の結果の要旨

縮環インドールは多様な生物活性を示すことが報告されており天然物の中にも見いだされている基本構造の一つである。その効率的な合成法の開発は創薬研究の発展にもつながる重要な研究課題である。申請者は、5 および 7 員環縮環インドール合成法の開発研究を行い、以下の成果を得た。

1) ニッケル塩及び光学活性 4 座配位シッフ塩基配位子から調製した新規不斉触媒を用いる不斉ナザロフ環化を検討し、光学活性 5 員環縮環インドール合成に成功した。同様な不斉ナザロフ環化と比べ基質適用範囲を拡大することができた。さらに、X 線結晶構造解析により開発した新規不斉錯体の構造がニッケル 2 核錯体であることを証明した。錯体の構造情報を基に、エナンチオ選択性の発現に基質分子のねじれが寄与していることを見出し、これまでの不斉ナザロフ環化における選択性発現機構と異なる機構を提案した。

2) 5, 6 員環と異なり、合成の難しい環系の一つである 7 員環縮環インドール合成を目的として、新規分子間[5+2]環化付加反応を検討した。種々の 2 炭素ユニットと 2 位にメチレンプロパン酸側鎖を有するインドールとの反応を検討した結果、インジウム触媒条件下、アルキンが反応し、種々のシクロヘプタ[*b*]インドールが高収率で得られることを見出した。さらに、基質インドール誘導体の側鎖導入位置を変えることで、シクロヘプタ[*cd*]インドール合成も達成した。

これらの研究成果は実用的な環形成反応として精密有機合成、創薬研究に貢献するものであり、博士(薬科学)に相応しい内容であると認められた。

|           |   |
|-----------|---|
| 氏名        | 仲野 駿一   |
| 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40号                                 |
| 学位記授与の日付  | 平成30年 3月31日                                   |
| 学位記授与の要件  | 学位規則第4条第1項該当<br>カスケード反応を利用した縮環ヘテロ環類の合成法の開発と応用 |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 高山 廣光<br>(副査) 教授 西田 篤司<br>教授 石橋 正己    |

## 論文内容の要旨

私はカスケード反応を利用することで、有用分子の効率的な合成法の開発をめざし、以下の三つの研究を行った。

### 1. Pd 触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環インドール骨格の合成法開発

Pd 触媒を用いたアレンへの挿入反応とアリル位アミノ化反応によるカスケード反応を利用した、3,4 位縮環インドールの新規合成法を開発した。インドール前駆体をターゲットとし、変換反応を行うことで 3 種類の縮環インドールの合成に成功した。また、DFT 計算を行うことで反応機構の考察を行った。

### 2. (-)-Aurantioclavine の形式合成

開発したカスケード反応を鍵段階とした天然物の合成研究を行った。市販の化合物から合成した不飽和アルデヒドに対し、有機触媒による不斉アジリジン化反応と NHC 触媒を用いたアジリジンの位置選択的開環をワンポットで行うことで、キラルアミンを高収率、高エナンチオ選択的に得た。種々の変換の後合成した環化前駆体に対し、Pd 触媒を用いたカスケード反応を行った。収率 77% で目的の環化体を得られ、異性化によって天然物のコア骨格を構築した。得られた化合物を既知中間体へと導くことで天然物の形式合成を達成した。

### 3. ラジカルカスケード反応による 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の合成法の開発

オルトヨードフェノール誘導体をラジカル条件下加熱することで、連続環化反応を利用した 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の新規合成法を見出した。また、本反応におけるエネルギー変化に関する DFT 計算を行った。

## 論文審査の結果の要旨

仲野氏は、カスケード反応を利用した創薬有用分子の効率的合成法の開発をめざし、以下の三つの研究を行った。

### 1. Pd 触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環インドール骨格の合成法開発

Pd 触媒を用いたアレンへの挿入反応とアリル位アミノ化反応によるカスケード反応を利用した、3,4 位縮環インドールの新規合成法を開発した。インドール前駆体をターゲットとし、変換反応を行うことで 3 種類の縮環インドールへの変換、反応機構の考察を行った。

### 2. (-)-Aurantioclavine の形式合成

開発したカスケード反応を鍵段階とした天然物の合成研究を行った。有機触媒による不斉アジリジン化反応と NHC 触媒を用いたアジリジンの位置選択的開環をワンポットで行うことで不斉中心を構築したのち、Pd 触媒を用いたカスケード反応を行うことで収率 77%にて 3 環性骨格を構築した。異性化によって天然物のコア骨格へと変換し、得られた化合物を既知中間体へと導くことで天然物の形式合成を達成した。

### 3. ラジカルカスケード反応による 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の合成法の開発

オルトヨードフェノール誘導体をラジカル条件下加熱することで、連続環化反応を利用した 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の新規合成法を見出した。また、本反応におけるエネルギー変化に関する DFT 計算を行った。

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       | 中山 弘貴   |
| 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41号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日   |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>銀触媒によるフェノール類の不斉脱芳香族化反応の開発および天然物合成への応用 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 西田 篤司<br>（副査）教授 高山 廣光<br>教授 石橋 正己              |

## 論文内容の要旨

筆者はフェノール類の脱芳香族化反応における求電子剤として金属カルベノイドを利用し、キラルリン酸を配位子として有する銀触媒を用いることで不斉脱芳香族化反応を開発した。

金属カルベノイドの化学選択性を制御するために触媒金属の検討を行うことで、銀カルベノイドがフェノール類の脱芳香族化を化学選択的に進行させることを見出した。キラルリン酸銀を触媒として用いることにより、置換様式によらず高いエナンチオ選択性でスピロラクタム誘導体を合成可能であることを示した。

実験と量子化学計算を併せた反応機構研究により、銀カルベノイドがカルボカチオン様の性質を有することにより求電子的な脱芳香族化反応を進行させることを明らかにした。また遠隔位においてもエナンチオ選択性が制御された理由として、銀触媒のキラルリン酸部位が基質の水酸基と相互作用した環状の遷移状態を経由することによると考察した。

本反応において安息香酸がプロトンの供与によりスピロラクタム誘導体の収率を向上させることを見出した。また速度論解析や不斉増幅の結果から、安息香酸が銀触媒の二量体を解離させることに関与していることを明らかにした。

本反応を天然物 **Didymeline** の全合成へと応用し、鍵中間体となるスピロラクタム誘導体の不斉合成にも適応可能であることを示した。さらに7工程かけて **Didymeline** の三環式コア骨格の構築を行った。



## 論文審査の結果の要旨

中山氏は、フェノール類の脱芳香族化反応における求電子剤として金属カルベノイドを利用し、キラルリン酸を配位子とする銀触媒を用いることで、不斉脱芳香族化反応を開発した。

金属カルベノイドの化学選択性を制御するために触媒金属の検討を行った結果、銀カルベノイドがフェノール類の脱芳香族化を化学選択的に進行させることを見出した。キラルリン酸銀を触媒として用いることにより、置換様式によらず高いエナンチオ選択性でスピロラクタム誘導体を合成可能であることを示した。

実験的な知見と量子化学計算を組み合わせた反応機構解析により、銀カルベノイドが求電子的な脱芳香族化反応を選択的に進行させる要因が、銀カルベノイド炭素のカルボカチオン様の性質に由来することを明らかにした。また遠隔位においてもエナンチオ選択性が制御された理由として、銀触媒のキラルリン酸部位-基質水酸基における環状活性化様式を経由することによると考察した。

さらに、本反応において添加剤の安息香酸がプロトン供与によりスピロラクタム誘導体の収率を向上させることを見出した。また、速度論解析や不斉増幅の結果から、安息香酸が銀触媒二量体を解離させることで、反応溶液中に活性錯体を発生させることに関与していることを明らかにした。

本反応を天然物 *Didymeline* の不斉全合成研究へと応用し、鍵中間体となるスピロラクタム誘導体の不斉合成にも適応可能であることを示した。さらに7工程を経て *Didymeline* の三環式コア骨格の構築を行った。

以上の成果は、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       | 原 康雅   |
| 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42号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日  |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>動物細胞との共培養法による病原性放線菌 <i>Nocardia</i> 属由来二次代謝産物の探索 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 高山 廣光<br>（副査）教授 西田 篤司<br>教授 根本 哲宏                         |

## 論文内容の要旨

放線菌 *Nocardia* 属は多くが病原性を備え、生体細胞と相互作用を持つグラム陽性細菌である。これまで、二次代謝産物の探索のため様々な方法で放線菌の生合成遺伝子が活性化されてきたが、放線菌を動物細胞存在下で培養する、共培養という条件を活用した研究は未だ前例がない。本研究では、本属と動物細胞との共培養法を開発し、新規二次代謝産物を単離することを目的とした。

本学真菌医学研究センターが保有する本属 76 種より、生合成遺伝子数などを基に 6 種の菌株を選別した。動物細胞はマウスマクロファージ様細胞 J774.1 を使用した。6 種の菌株について、J774.1 との共培養および菌株のみの単培養を複数条件で行い、得られた抽出物について LC-MS 分析を行った。その結果、共培養特有なピークが複数観察された *Nocardia tenerifensis* IFM 10554<sup>T</sup> 株を J774.1 との共培養および単培養の大量培養を行った。

mCD 培地での共培養より、共培養下優先的に産生される新規化合物 1, 2 を得た。1 は、D-パントテン酸カルシウムより 7 工程で合成し、旋光度と CD スペクトルの比較により絶対配置を決定した。2 は 9 個のアミノ酸を含有する環状ペプチドであった。DMEM+10%FBS 培地での共培養より、共培養下優先的に産生される 2 種を含む計 5 種の既知化合物を単離し、遺伝子解析により生合成経路を推定した。一方、単培養により、既知化合物 11 種を単離した。

本研究より、動物細胞存在下、放線菌 *Nocardia* 属の培養（共培養）により、二次代謝産物を産生させる新たな方法を提唱した。

## 論文審査の結果の要旨

放線菌 *Nocardia* 属は多くが病原性を備え、生体細胞と相互作用を持つグラム陽性細菌である。これまで、二次代謝産物の探索のため様々な方法で放線菌の生合成遺伝子が活性化されてきたが、放線菌を動物細胞存在下で培養する、共培養という条件を活用した研究は未だ前例がない。本研究では、本属と動物細胞との共培養法を開発し、新規二次代謝産物を単離することを目的とした。

本学真菌医学研究センターが保有する本属 76 種より、生合成遺伝子数などを基に 6 種の菌株を選別した。動物細胞はマウスマクロファージ様細胞 J774.1 を使用した。6 種の菌株について、J774.1 との共培養および菌株のみの単培養を複数条件下で行い、得られた抽出物について LC-MS 分析を行った。その結果、共培養特有なピークが複数観察された *Nocardia tenerifensis* IFM 10554<sup>†</sup> 株を J774.1 との共培養および単培養の大量培養を行った。

mCD 培地での共培養より、共培養下優先的に産生される二つの新規化合物 **1**, **2** を得た。**1** は、D-パントテン酸カルシウムより 7 工程で合成し、旋光度と CD スペクトルの比較により絶対配置を決定した。**2** は 9 個のアミノ酸を含有する環状ペプチドであった。DMEM+10%FBS 培地での共培養より、共培養下優先的に産生される 2 種を含む計 5 種の既知化合物を単離し、遺伝子解析により生合成経路を推定した。一方、単培養により、既知化合物 11 種を単離した。

本研究より、動物細胞存在下、放線菌 *Nocardia* 属の培養（共培養）により、二次代謝産物を産生させる新たな方法を提唱した。

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（薬科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 古川 俊太郎  |
| 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43号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日   |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>分析パラメータの連続的なスクリーニングを用いた医薬品不純物の<br>効率的な HPLC 試験法開発 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 戸井田 敏彦<br>（副査）教授 根矢 三郎<br>教授 樋坂 章博                         |

## 論文内容の要旨

近年、HPLCを用いた多くの医薬品不純物のHPLC試験法開発手法が報告されている。その多くは、スクリーニング→最適化の出発点の決定→最適化という手順であるが、実際の運用の際に問題点が3つある。1つ目は、不純物の標品を使用して異なる分析条件間での不純物の溶出時間の同定をしている為、標品の入手が困難な医薬品開発初期には適用できない点である。2つ目は、最適化の出発点の決定の際、分析パラメータ（例：移動相pH、カラム温度）に対するその領域での不純物ピークの保持時間やピーク同士の分離の頑健性が考慮されない点である。3つ目は前述の理由から最適化の指標が正確に把握できないことである。そこで、本研究では分析パラメータの連続的なスクリーニング手法を、不純物標品が十分に得られておらず、不純物数も未知な医薬品開発初期を模倣した試験法開発に適用した。本手法は（1）医薬品中の不純物数の把握、（2）不純物の頑健な分離が保障できる最適化出発点の決定、（3）最適化手法となる分離の改善が必要な不純物ピークの同定が可能なが検証された。さらに、本研究手法は化合物のHPLC分析中での見かけの $pK_a$ を明らかにすることができることがわかった。この情報は全ての分野のHPLC分析において頑健性の高い試験法開発のために有用であると考えられることから、本研究手法は医薬品以外のHPLC試験法開発への適用も期待される。

## 論文審査の結果の要旨

近年、HPLCを用いた多くの医薬品不純物のHPLC試験法開発手法が報告されている。その多くは、スクリーニング→最適化の出発点の決定→最適化という手順であるが、実際の運用の際に問題点が3つある。1つ目は、不純物の標品が必要なため、標品の入手が困難な医薬品開発初期には適用できない点である。また、不純物標品なしでは、異なる分析条件間での不純物の相関の確認が困難な場合が多く、スクリーニングで全ての不純物が同時に分離検出されなかった場合は、不純物数を見誤るリスクがある。2つ目は、最適化の出発点の決定の際、分析パラメータ（例：移動相pH、カラム温度）に対するその領域での不純物ピークの保持時間やピーク同士の分離の頑健性が考慮されない点である。3つ目は前述の理由から最適化の指標が正確に把握できないことである。そこで、本研究では分析パラメータの連続的なスクリーニング手法を、不純物標品が十分に得られておらず、不純物数も未知な医薬品開発初期を模倣した試験法開発に適用した。また、移動相pHを連続的にスクリーニングする段階において、2つの移動相pHのみを使用して、HPLC内でその間のpHを調整し、さらにグラジエント分析も同時に行うことで、効率的にpHスクリーニングする手法を確立した。本手法は(1) 医薬品中の不純物数の把握、(2) 不純物の頑健な分離が保障できる最適化出発点の決定、(3) 最適化手法となる分離の改善が必要な不純物ピーク同定が可能なが検証された。さらに、本研究手法は化合物のHPLC分析中での見かけの $pK_a$ を明らかにすることができることがわかった。この情報は全ての分野のHPLC分析において頑健性の高い試験法開発のために有用であると考えられる。

このように、本研究手法は医薬品を含む各種化合物のHPLC試験法開発への適用が期待され、博士(薬科学)の学位に相応しいものと認めた。

|           |   |
|-----------|---|
| 氏名        | 堀 弘人  |
| 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44号                                 |
| 学位記授与の日付  | 平成30年 3月31日                                   |
| 学位記授与の要件  | 学位規則第4条第1項該当<br>遷移金属触媒を用いる新規環化反応の開発と天然物合成への応用 |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 根本 哲宏<br>(副査) 教授 高山 廣光<br>教授 石橋 正己    |

## 論文内容の要旨

複素環化合物は、医薬品や農薬など様々な生理活性物質に含まれる重要構造であり、その構築法の開発は重要な研究課題である。そのような背景の下、私は遷移金属触媒を用いる新規環化反応の開発、及び開発した環化反応を用いて天然物の合成を検討した。

初めに検討した Ni 触媒を用いるヒドロシアノ化反応の検討では、シクロプロピルアレンやメチレンシクロプロパンなどのシクロプロパン環を持つ基質を用いた場合に、シクロプロパン環開裂反応が進行し、位置及び立体選択性が完全に制御されたヒドロシアノ化反応が進行することを見出した。また、メチレンシクロプロパンの場合は、分子内にアルキンを導入すると環開裂に続く環化反応が進行することも見出している。

次に、Co 触媒を用いる環化反応を種々検討した。本検討では、Ni 触媒の場合に基質として使用できなかったアルケン類を基質とするラジカル環化反応の開発に成功している。最初に検討したジエンのヒドロシアノ環化反応では、異なるアルケンを区別した位置選択的な環化反応が進行することを見出しており、分子内にラジカルドナーとしてアルケン、ラジカルアクセプターとしてアシルホスホネートやオキシムを持つ基質でもラジカル環化反応が進行することを見出した。更に、ジエンのヒドロシアノ環化反応は、天然物である **Taiwaniaquinoids** の基本骨格構築に適用可能であることも見出した。

## 論文審査の結果の要旨

複素環および炭素環化合物は、医薬品や農薬など様々な生理活性物質に含まれる重要構造であり、その構築法の開発は重要な研究課題である。そのような背景の下、申請者は遷移金属触媒を用いる二種の新規環化反応の開発、及び開発した環化反応を用いる天然物合成を検討した。

1) Ni 触媒を用いるヒドロシアノ化反応の検討では、シクロプロピルアレンやメチレンシクロプロパンなどのシクロプロパン環を持つ基質を用いた場合に、シクロプロパン環開裂反応が進行し、位置及び立体選択性が完全に制御されたヒドロシアノ化反応が進行することを見出した。また、メチレンシクロプロパンの場合は、分子内にアルキンを導入すると環開裂に続く環化反応が進行することを見出した。

2) 温和な条件にて反応が進行する Co 触媒存在下、アルケンを炭素ラジカルドナーとする環化反応を種々検討した。ジエンのヒドロシアノ環化反応では、異なるアルケンを区別し、位置選択的な環化反応が進行することを見出した。タンデム環化を経て相環性化合物の合成にも成功した。分子内にラジカルドナーとしてアルケン、ラジカルアクセプターとしてアシルホスホネートやオキシムを持つ基質でもラジカル環化反応が進行することを見出した。更に、ジエンのヒドロシアノ環化反応は、天然物である **Taiwaniaquinoids** の基本骨格構築に適用可能であることも見出した。

これらの研究成果は実用的な環形成反応として精密有機合成、創薬研究に貢献するもので有り、博士(薬科学)に相応しい内容であると認められた。

|          |  |       |  |
|----------|--|-------|--|
| 氏名       | 劉 雪菲丹  |       |  |
| 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45号  |       |  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日  |       |  |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>放線菌ライブラリー構築に基づく TRAIL 耐性克服作用を有する天然物の探索 |       |  |
| 論文審査委員   | （主査）教授   | 根本 哲宏 |  |
|          | （副査）教授   | 高山 廣光 |  |
|          | 教授   | 西田 篤司 |  |

## 論文内容の要旨

放線菌は多様な二次代謝産物を産生することが知られており、その中から抗生物質をはじめ、多くの医薬品リード化合物が発見されてきた。本研究ではがん治療への貢献を目指して放線菌からの生物活性天然物の探索を行った。

当研究室では、主に癌に関連するシグナル伝達経路を標的とした複数のスクリーニング系を確立している。これらのスクリーニング系に放線菌代謝物を提供するため、千葉県を中心に全国各地で採取した土壌および海水から放線菌株を分離した後、放線菌ライブラリー、培養エキ斯拉イブラリーを構築した。本研究ではこのライブラリーを用いて新規生物活性化合物の探索を行った。

AGS 細胞（ヒト胃がん細胞）に対する細胞毒性及び TRAIL 耐性克服作用に関して当研究室で構築した放線菌エキ斯拉イブラリーを用いたスクリーニングを行った。ヒットした菌株については、小スケール（100 mL 液体培地）で培養し、得られた酢酸エチル抽出物、メタノール抽出物について活性の再現性の確認、TLC, LC-MS による成分分析を行った。活性の再現性が認められた菌株のうち、成分分析においてノナクチン等の共通の活性成分を有すると考えられる菌株を除き、特徴的な TLC スポットがみとめられた菌株を選別し、成分探索を行った。

CKK1172 株は当研究室におけるこれまでのスクリーニングにおいて細胞毒性を示すことが分かっていた。成分探索を進めた結果、resistomycin (1), cyclo(Pro-Val) (2), cyclo(Pro-Leu) (3) 及び cyclo(Pro-Ile) (4) を単離、同定した。

CKK1555 株は TRAIL 耐性克服作用に関するスクリーニングでヒット菌株として選別された。本菌の大スケール培養にて得られた培養液 (11 L) を遠心分離し、得られた上清の酢酸エチル抽出物について、TLC における特徴的なスポットを指標としてシリカゲルなどにより分離精製を進めた結果、6-Methoxyisoquinoline (5) を単離した。

化合物 resistomycin (1) は AGS 細胞に対する TRAIL 耐性克服作用を示し、各種類のがん細胞に対して細胞毒性を示した (IC<sub>50</sub>値, 2.5 μM)。



## 論文審査の結果の要旨

放線菌は多様な二次代謝産物を産生することが知られており、その中から抗生物質をはじめ、多くの医薬品リード化合物が発見されてきた。本研究では当研究室で構築した放線菌エキスコレクションからの生物活性天然物の探索を行った。

ヒト胃がん AGS 細胞に対する細胞毒性及び TRAIL 耐性克服作用に関してスクリーニングを行った結果、ヒットした菌株について、小スケール (100 mL 液体培地) で培養し、得られた酢酸エチル抽出物、メタノール抽出物について活性の再現性の確認を行った。活性の再現性が認められた菌株のうち、LCMS 分析においてノナクチン等の共通の活性成分を有すると考えられる菌株を除いて菌株を選別し、成分探索を行った。

細胞毒性を示した CKK1172 株の培養エキスについて、各種クロマトグラフィーにより成分探索を進めた結果、resistomycin (1) , cyclo(Pro-Val) (2) , cyclo(Pro-Leu) (3) 及び cyclo(Pro-Ile) (4) を単離、同定した。

TRAIL 耐性克服作用に関するスクリーニングでヒット菌株として選別した CKK1555 株について、大量培養により得られた培養液 (11 L) を遠心分離し、得られた上清の酢酸エチル抽出物について、シリカゲルクロマトグラフィー等により分離精製を進めた結果、6-Methoxyisoquinoline (5) を単離した。

化合物 resistomycin (1) は AGS 細胞に対する TRAIL 耐性克服作用を示し、各種のがん細胞に対して細胞毒性を示した ( $IC_{50}$  値, 2.5  $\mu$ M)。

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       | 新田 真一郎   |
| 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46号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日  |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当   |
|          | CYP3A 内因性バイオマーカーとしてのオキシステロールの有用性評価：オキシステロール類同時測定法の確立および CYP3A ヒト化マウスを用いた解析 |
| 論文審査委員   | （主査）教授 戸井田 敏彦<br>（副査）教授 伊藤 晃成<br>教授 樋坂 章博                                  |

## 論文内容の要旨

近年、プローブ薬を投与せずにヒト *in vivo* で CYP3A 活性を解析する方法として 4 $\beta$ -水酸化コレステロール (4 $\beta$ -HC) が提唱された。ヒトにおいて、血中 4 $\beta$ -HC 濃度は CYP3A 誘導剤により増加し、CYP3A 阻害剤により低下することから、ヒトにおける CYP3A 活性マーカーとして有用であることが示唆された。他方、25-水酸化コレステロール (25-HC) も CYP3A 活性マーカーとしての可能性が期待されているが、その有用性に関する検討は十分ではない。本研究では、CYP3A 内因性マーカーとしてのオキシステロールの有用性を明らかにすることを目的に、CYP3A 誘導剤を投与した CYP3A ヒト化マウス血漿中 4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 濃度と、肝臓中 CYP3A4 発現量との関連性を解析した。その結果、誘導剤投与により血漿中 4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 濃度が上昇し、肝臓 CYP3A4 発現量と高い相関関係を示した。また、ヒト肝ミクロソーム及び組換え CYP タンパクを用い、4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 生成における CYP 酵素の寄与を調べた所、4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 生成は主に CYP3A4 が関与するが、25-HC 生成は CYP3A 以外の酵素も部分的に関与することが示唆された。以上より、4 $\beta$ -HC が CYP3A 活性の内因性バイオマーカーとしてより有用であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、プローブ薬を投与せずにヒト *in vivo* で CYP3A 活性を解析する方法として 4 $\beta$  水酸化コレステロール (4 $\beta$ -HC) が提唱された。ヒトにおいて、血中 4 $\beta$ -HC 濃度は CYP3A 誘導剤により増加し、CYP3A 阻害剤により低下することから、ヒトにおける CYP3A 活性マーカーとして有用であることが示唆された。他方、25 水酸化コレステロール (25-HC) も CYP3A 活性マーカーとしての可能性が期待されているが、その有用性に関する検討は十分ではない。本研究では、CYP3A 内因性マーカーとしてのオキシステロールの有用性を明らかとすることを目的に、CYP3A 誘導剤を投与した CYP3A ヒト化マウス血漿中 4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 濃度と、肝臓中 CYP3A4 発現量との関連性を解析した。その結果、誘導剤投与により血漿中 4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 濃度が上昇し、肝臓 CYP3A4 発現量と高い相関関係を示した。また、ヒト肝ミクロソーム及び組換え CYP タンパクを用い、4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 生成における CYP 酵素の寄与を調べた所、4 $\beta$ -HC 及び 25-HC 生成は主に CYP3A4 が関与するが、25-HC 生成は CYP3A 以外の酵素も部分的に関与することが示唆された。以上より、4 $\beta$ -HC が CYP3A 活性の内因性バイオマーカーとしてより有用であることが示唆された。

以上のように、本研究は新たな *in vivo* CYP3A 活性のバイオマーカーとしてオキシステロールの有用性を提案し、これを科学的に検証しており、博士（薬科学）の学位に相応しいものと認めた。

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | 丸 宗孝   |
| 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47号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月31日  |
| 学位記授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当   |
| 論文審査委員   | 後発医薬品の薬剤選択に関する研究 ―貼付剤を例に―<br>（主査）教授 石井 伊都子<br>（副査）教授 関根 祐子<br>教授 神崎 哲人 |

## 論文内容の要旨

本研究では、先発医薬品と後発医薬品の貼付剤の物理的性質に関する検証及び患者の使用感に関する調査を実施し、薬剤選択に有益な情報を見出す事を目的とした。

第1章では、先発医薬品と後発医薬品との物理的性質の違いを明らかにするとともに、後発医薬品間においても同様に物理的性質の違いが有ることを示した。また、貼付剤を選択する際には1つの物理的性質から判断するのではなく複数の物理的性質を考慮して評価することが重要であると考えられた。

第2章では、先発医薬品と後発医薬品では使用感に違いがあることを明らかとした。患者は貼付剤を使用する際、効果だけでなく使用感も重要視しており、製剤の満足度や製剤変更の動機においても使用感は重要な要因であることが示唆された。また、先発医薬品、後発医薬品を問わず使用感に関する患者のニーズは多様であることも明らかとした。さらに、患者個々の背景により使用感の評価は変化していくことが考えられることから、薬剤師が患者に対して適切な貼付剤を選択するためには患者の多様なニーズを考慮する必要があることが示唆された。

薬剤師が薬剤選択をする上で物理的性質を把握し患者の病態や嗜好とマッチングさせることにより、患者のニーズに合わせた薬剤選択の検討が可能になると考えられる。

本研究では貼付剤の物理的性質の違い及び貼付剤に対する患者のニーズの関係を明らかとし、薬剤選択に有益な情報を見出したものとする。

## 論文審査の結果の要旨

本邦では、医療費の高騰の対策の一つとして、後発医薬品の使用を推進している。現在では、一つの先発品医薬品に対し、複数の後発医薬品が販売されているが、その物理的性質は必ずしも先発品医薬品とは一致しない。特に貼付剤については物理的性質に差がありそれに伴う使用感も患者によって異なるだけでなく、後発品間でも差がある。

丸 崇孝氏は、本研究にてケトプロフェンを含む貼付剤の先発品医薬品と後発品医薬品4種類について、粘着性、剥離性、伸長回復力を精査し、それぞれの特徴を整理した。その結果、先発品医薬品と後発品医薬品が異なるだけでなく、後発品間でも製剤の特徴が異なっていることを示した。更に、患者に各ケトプロフェン含有貼付剤の使用感調査を行ったところ、先発品、後発品を問わず患者の使用感は異なっていた。また、患者は貼りやすさ、張り付き具合、はがしやすさ等ニーズも多様であることが明らかになった。

本研究にて得られた結果から、貼付剤について製剤情報を得ることで患者のニーズに応じた薬剤の選択を可能とする知見が得られた。

以上より、本研究は意義のある論文と認める。

|             |                      |         |             |
|-------------|----------------------|---------|-------------|
| 氏名・生年月日     | 細 矢 美 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182号         |         |             |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 終末期がん患者の退院支援質評価指標の開発 |         |             |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授             | 眞 嶋 朋 子 |             |
|             | (副査) 教 授             | 北 池 正   | 教 授 諏 訪 さゆり |
|             | 准教授                  | 増 島 麻里子 |             |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、予後が概ね1年以内と診断され、がん薬物療法を続けている終末期がん患者が、今後の治療や生き方、終末期の療養場所を自己決定し、死を迎えるまで望んだ場所で高い QOL を維持した生活を送ることを支援することを目指した、病棟看護師による終末期がん患者退院支援質評価指標（以下、退院支援質評価指標）を開発することである。

### 研究 1

研究 1 の目的は退院支援の構成概念を文献検討で明らかにすることである。構成概念は、A.継続的な情報収集とアセスメント、B.意思決定支援、C.医療チームによる情報と目標の共有、D.患者のセルフケア能力を高めるための指導と調整、E.家族や介護者のサポート、F.地域医療福祉サービスとの調整、G.退院準備と退院後の確認、の7つであった。

### 研究 2

研究 2 の目的は、終末期がん患者に特徴的な退院支援質評価指標原案を作成することである。研究 1 の退院支援の構成概念に沿って、終末期がん患者の退院支援経験が豊富な看護師 20 名を対象にフォーカスグループインタビュー（FDI）を行い、質的帰納的分析により 157 項目の退院支援質評価指標原案を作成した。次に、退院支援質評価指標原案の指標の修正・精錬を目的に、がん看護専門看護師 13 名と博士課程大学院生 7 名を対象に妥当性、重要性、実施可能性、適切性を調査した。妥当性または重要性の中央値及び対象者のコメントにより項目の削除、統合、修正を行い、41 項目の退院支援質評価指標を作成した。

### 研究 3

研究 3 の目的は、退院支援質評価指標の有用性を明らかにすることである。がん専門病院または大学病院に勤務する病棟看護師 9 名とがん体験者 4 名を対象に質問紙調査を行った。退院支援質評価指標のうち 18 項目は病棟看護師の想起事例の 50% 以上に実践され、病棟看護師の実践可能性が示された。残る 23 項目は病棟看護師が患者の個別性によって必要性を判断し、専門家の支援により実践可能であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

がん薬物療法の発展は進行がん患者の予後を改善しているが、病棟看護師が患者の症状緩和のための入院中に患者の終末期の意向をとらえることが困難となっている。本研究の目的は病棟看護師による終末期がん患者の退院支援質評価指標を開発することである。

研究 1 では退院支援質評価指標の構成概念を明らかにすることを目的に、文献検討を行い、7 つの構成概念を明らかにした。

研究 2 では終末期の患者に適用される退院支援質評価指標の原案を作成することを目的に、終末期がん患者の退院支援経験が豊富な看護師 20 名を対象にフォーカスグループインタビューを行い、質的帰納的分析により、157 項目を明らかにした。

さらに、がん看護専門看護師、博士課程大学院生計 20 名を対象に、原案の妥当性、重要性、実施可能性、適切性を調査し、41 項目の退院支援質評価指標を作成した。

研究 3 では退院支援質評価指標の有用性を評価するために、2 施設に勤務する病棟看護師 9 名とがん体験者 4 名を対象に調査を行い、41 項目中 18 項目が想起事例の 50%以上に実践され、23 項目は個別性に合わせて必要性を判断する項目として実践可能であると判断された。

本研究は、終末期がん患者に対して行われるべき質の高い支援、必要であるが行われていない支援を明らかにし、看護師への継続教育の方向性を示唆した。

以上より、本研究は独自性が高く、終末期がん患者の支援に有用な結果を導いており、博士論文として価値ある論文と評価することができる。

|             |                                      |             |          |
|-------------|--------------------------------------|-------------|----------|
| 氏名・生年月日     | JIN QIONGAI                          |             |          |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（看護学）                             |             |          |
| 学 位 記 番 号   | 千大院看護博甲第183号                         |             |          |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 在日中国人女性に対する産後うつ症状の予防的看護介入プログラムの開発・検証 |             |          |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）教授                               | 野 地 有 子     |          |
|             | （副査）教授                               | 森 恵 美       | 教授 北 池 正 |
|             |                                      | 准教授 坂 上 明 子 |          |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、日本で出産する中国人女性を対象に、産後うつ症状を予防するために、妊娠後期からの看護介入プログラムを産褥期における異文化ストレスによるストレスの軽減に焦点を当てて開発し、その効果を検証することである。

本研究ではラザルスとフォルクマンのストレス過程理論に準拠して、独自の看護介入プログラム(中国語)を考案した。本看護介入プログラム(以下、看護介入)は産褥期準備教育、会話カード、チャットグループの設置から構成された。日本で出産予定の中国人妊婦を対象に、前向き・前後比較デザインで、縦断的にMixed-Methodを用いて中国語でデータ収集を行った。看護介入前の妊娠後期(T1)のデータ収集内容は①基礎的情報、②ストレス(State-Trait Anxiety Inventory:STAIの状態不安尺度)、③うつ症状(Edinburgh Postnatal Depression Scale:EPDS)、④認知的評価(文章完成法)であった。看護介入後の産後入院中(T2)と産後1か月(T3)のデータ収集内容は①～③と⑤社会的支援(産後新移民女性的社会支持自覚量表)であった。さらに、T3では半構成的面面接法を用いて認知的評価、対処行動、ストレス、社会的支援、看護介入に対する評価についてデータ収集を行った。最終的な研究参加者は38名であった。量的データは統計パッケージSPSS22.0を用いて統計学的に分析した。また、量的・質的データを事例ごとに個別分析を行った後全体分析した結果、以下の通りであった。

1. 産褥期準備教育によって、認知的評価が肯定的評価になり、中国のZuoyuezi(ズオヴェズ)と日本の過ごし方の中で折り合いをつけ、戸惑いや困難などに対して38名全員が適切な対処行動がとれていた。
2. 産後1か月時に38名中36名は異文化ストレスによるストレスが認められなかった。
3. EPDSの10点以上の割合は、介入前の妊娠後期に21.1%、介入後の産後1か月に21.1%で、うつ症状を示す参加者の割合は増加しなかった。産後1か月に産後うつ症状を示した8名のうち7名より異文化ストレスによるストレスが認められず、妊娠出産育児ストレスによるストレスが認められていた。

以上、日本で出産する中国人女性を対象とした産後うつ症状を予防することを目的とした妊娠後期からの本看護介入プログラムは産後うつ症状の予防に効果があることが検証された。



## 論文審査の結果の要旨

日本で出産する中国人女性を対象に、産後うつ症状を予防するために、妊娠後期からの看護介入プログラムを産褥期における異文化ストレスによるストレスの軽減に焦点をあてて開発し、その効果を実証的に検証した介入研究である。開発された看護介入プログラム（中国語）は産褥期準備教室、会話カード、チャットグループからなり、研究方法は前向き・前後比較デザイン（介入前、産後入院中、産後1ヶ月の3時点観察）によるMixed-Method（量的質的混合法）を用いた。関東都市部の産婦人科病棟4施設38名が分析対象参加者であった。倫理審査承認後に介入研究を実施し、その結果、参加者は認知的評価が肯定的になり、中国のZuoyuezi（ズォヴェズ）と日本の過ごし方の中で折り合いをつけ、38名全員が適切な対処行動がとれ、産後1ヶ月後に36名には異文化ストレスによるストレスが認められなかった。うつ症状を示す参加者の割合も産後に増加がみられなかったことより、本看護介入プログラムの効果が認められた。

審査会では、概念枠組みに異文化ストレスに加えて妊娠出産育児ストレスを追記することの必要性、量的データのストレスの変化（State-Trait Anxiety Inventory）、うつ症状の変化（Edinburgh Postnatal Depression Scale）の結果について、質的データのパターン分類結果の表記方法について質疑応答がなされ、適切に修正された。本研究で開発された、在日中国人女性に対する産後うつ症状の予防的看護介入プログラムは、実施可能性およびその効果が検証され、その波及効果として中国人女性に限らず他の異文化における対象にも応用できる可能性が期待された。

|          |   |           |          |
|----------|---|-----------|----------|
| 氏名・生年月日  | 上野 まり   |           |          |
| 学位（専攻分野） | 博士（看護学）   |           |          |
| 学位記番号    | 千大院看護博甲第184号  |           |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 被災地でのアウトリーチ活動における看護職者と住民の関係構築のための行動指針の作成<br>—復興期にある仮設住宅住民に焦点を当てて— |           |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 諏訪 さゆり    |          |
|          | (副査) 教授   | 正木 治恵     | 教授 酒井 郁子 |
|          |   | 准教授 石丸 美奈 |          |

## 論文内容の要旨

### 【研究目的】

被災地の復興期に、応急仮設住宅に暮らす住民に対して、初めてアウトリーチによる支援活動に携わる看護職者が、被災住民との関係構築のために活用できる行動指針を作成する。

### 【研究方法】

研究1：被災住民と看護職者の関係構築を「開始時期」「継続時期」「終了時期」3期から成るプロセスに沿って、どのような行動が関係構築に効果的であるのかを、応急仮設住宅に暮らす被災住民にアウトリーチによる支援を行った看護職28名を対象に半構造的面接を実施し、質的帰納的に分析して行動指針案を作成した。

研究2：研究1の指針案について、災害看護や被災地支援などの研究・実践者等5名によるエキスパートパネルを開催し、意見を得て改訂版行動指針案を作成した。次に研究1の協力者とエキスパートパネリストに、被災地支援活動経験のある看護職と被災自治体の保健師を加えた計41名を対象に、行動指針の項目のA：効果の程度とB：実施可能性についてデルファイ法によるアンケート調査を2回実施した。70%以上の一致率を得て合意が得られたと判断した項目に絞り、再検討して行動指針を完成した。

### 【研究結果】

行動指針は、最終的に上記3つの時期に「活動前の準備時期」を加えた4つの時期で構成され、いずれもデルファイ法により70%以上の一致率を得て、合意と判断された。

1. 支援活動前の準備時期では、大項目『事前に知識を得て活動に必要な参考資料等を手元に準備する』に集約し、3つの中項目、14の小項目から構成された。
2. 支援関係の開始時期では、『住民が安心できる態度を身に着ける』『住民の役に立つ訪問者となる』『住民の身体的・精神的健康を支援する』など9つの大項目、23の中項目、107の小項目から構成された。
3. 支援関係の継続時期では、『支援者としての姿勢・マナーを大切に行動する』『住民の意思や生活リズムを優先して行動する』など7つの大項目、19の中項目、101の小項目で構成された。
4. 支援関係の終了時期は、『支援関係の円滑な終了に向けて準備する』の大項目が1つであり、2つの中項目と9つの小項目が挙げられた。

### 【考察】

本研究により作成した行動指針は、被災地の応急仮設住宅に暮らす住民に対して、初めてアウトリーチによる支援活動に携わる看護職者にとって、活動準備の時期を含めて関係構築に関する自身の行動を判断するために活用するものとして、効果的であり実施可能性が高いものであると言える。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、復興期にある被災地において、初めてアウトリーチ活動に携わる看護職者が、被災住民と円滑な支援関係を構築するために活用できる具体的な行動レベルの指針を作成することを目的とした。

研究1では、文献検討とアウトリーチを経験した看護職者の語りから、初めて住民と看護職者が出会い2回目の訪問ができるようになる開始時期、住民が看護師の継続的な支援を受けられるようになるまでの継続時期、住民が自立し看護職の支援を終了するまでの終了時期の3時期に区分され、被災地のアウトリーチ活動の具体的ヒントとなる行動指針の素案が作成された。研究2では、素案を基にエキスパートパネルを実施し、行動指針の前提条件の明確化やアウトリーチ活動前の準備時期も含めた行動指針とすることなどの必要性が指摘され、修正を行った。その後、第2ラウンドまでのデルファイ調査を実施し、いずれの行動指針項目についても一致率は70%から100%であったことから合意されたと判断し、完成版として準備時期、開始時期、継続時期、終了時期に区分され、合計18の大項目、47の中項目、231の小項目から成る行動指針が作成された。

本行動指針は、復興期にある仮設住宅住民を対象とした看護職者のアウトリーチ活動において、看護職者と住民との信頼関係の構築を目指す上で意義あるものとする。

本研究は、災害看護学の向上に寄与し、学術的価値を有する論文であり、博士（看護学）の学位を授与するに値するものとする。

|             |   |           |           |
|-------------|---|-----------|-----------|
| 氏名・生年月日     | 島 村 敦 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185号  |           |           |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 訪問看護師の視覚による観察のプロセス<br>一眼球運動による情報探索と思考内容に関する訪問看護熟練者と非熟練者の比較を通して一 |           |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授  | 和 住 淑 子   |           |
|             | (副査) 教 授  | 諏 訪 さ ゆ り | 教 授 兪 文 偉 |
|             | 准教授   | 田 中 裕 二   |           |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、療養者と家族が生活する場での、熟練訪問看護師に特徴的な視覚による観察のプロセスを明らかにすることである。

対象者は、40 から 50 歳代の訪問看護認定看護師であり訪問看護経験年数 10 年以上の「熟練者」群 13 名、病棟での看護師経験年数 2 年以上であり訪問看護経験年数 1 年半未満の「初心者」群 11 名、20 歳代の訪問看護実習未履修の「学生」群 10 名の合計 34 名であった。訪問看護の一連の流れを 4 場面で表現した静止画像を 2 事例作成し、1 事例につき 5 場面の静止画像（4 場面と 1 場面の再提示）合計 10 枚を観察する対象者の眼球運動を計測した。また、計測結果を提示し、観察時の思考内容に関するインタビュー調査を実施した。3 群それぞれの場面ごとの総注視回数、総注視時間、総移動距離、各場面に設定した注視領域ごとの注視時間、注視回数を算出し、Kruskal-Wallis 検定を行い、3 群間で比較した。また、各群において初回提示時と再提示時の注視回数、注視時間、総移動距離の差について、Wilcoxon の符号付順位検定を行った。最後に、注視領域の順番の特徴を抽出し、注視領域の順番と思考内容を照合した。統計解析は、SPSS Statistics ver.24 を用いた。インタビュー内容は質的帰納的に分析し、3 群間での相違点を比較した結果、熟練者には、以下の特徴があった。

- ・療養者の表情と立ち姿が中央に示された場面の総移動距離は、学生より有意に短く ( $p<0.05$ )、療養者周辺に注視点が集まっていた。
- ・注視領域ごとの比較では、注視領域『療養者の表情と服装』の注視回数は、学生より有意に多かった ( $p<0.05$ )。
- ・初回提示場面と再提示場面の比較では、熟練者のみ、注視領域『療養者の表情』の注視回数、注視時間が増加し、思考内容は、《現在の身体状況を知るために、肌が露出している部分から皮膚の感じを見る》など、詳細に療養者の表情、身体状況を観察する内容であった。
- ・注視領域の順番の特徴では、“療養者の顔を中心にすすむ観察” および、“療養者の全身を中心にすすむ観察” に該当する熟練者が、初心者、学生よりも多かった。
- ・退室場面での三つ指をついた療養者の注視領域の思考内容では、「丁寧に挨拶をしている」の後に、「療養者の出来る動きを推測する」ことも挙げられた。

以上より、静止画像の観察において、熟練者は、訪問時の療養者の表情と身体状況に焦点を当て、療養者の「皮膚の感じ」を視覚的に観察し、「動き」までも推測することが明らかになった。本研究をもとに、訪問看護における観察を学ぶための視覚教材を作成することは、訪問看護初心者と学生が療養者と家族が生活する場での観察を学ぶために役立つものとする。

## 論文審査の結果の要旨

訪問看護師の活動は、療養者と家族が生活する場を訪問し、限られた時間の中で状況を観察し、必要な看護を提供する、という点に特徴をもつ。入院患者に対する病棟看護師の視覚による観察プロセスは、眼球運動の計測を通してその特徴が明らかにされており、学生や新人の教育にも活用されているが、訪問看護師の視覚による観察プロセスは、未だ明らかになっていない。本研究は、療養者と家族が生活する場での、熟練訪問看護師に特徴的な視覚による観察のプロセスを明らかにすることを目的としたものである。

研究は、訪問看護の熟練者、初心者、学生の3群を対象に、研究者が作成した標準的な初回訪問場面の静止画像2事例を提示し、1) 眼球運動の計測により、情報探索の特徴を明らかにする、2) 計測結果を提示して行うインタビューにより、観察中の思考内容を明らかにする、3) 注視領域と思考内容を合わせて、熟練訪問看護師の視覚による観察のプロセスを明らかにする、という方法をとった。3群の比較の結果、熟練訪問看護師の視覚による観察のプロセスとして、①療養者の表情と身体状況に焦点を絞り観察する、②療養者と家族の理解を深めるために生活環境を観察する、という特徴が明らかになった。

静止画像に対する視覚による観察プロセス、という限界はあるものの、熟練看護師の観察の特徴の一端が明らかとなり、初心者や学生が、訪問看護を学ぶ際の教材開発に活用することが期待できると判断された。

以上より、本論文は博士（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  | 鹿島嘉佐音  |
| 学位（専攻分野） | 博士（看護学）  |
| 学位記番号    | 千大院看護博甲第186号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 病院に就業するスタッフ看護師のための職場の「働きやすさ」評価尺度の開発と有効性の検証           |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 眞嶋 朋子<br>(副査) 教授 北池 正 教授 宮崎 美砂子<br>教授 中山 登志子 |

## 論文内容の要旨

本研究の目的は、病院に就業するスタッフ看護師が職場の「働きやすさ」の評価に活用可能な尺度を開発し、働きやすい職場づくりに向け尺度を用いた評価の有効性を検証することである。

研究目的達成に向け2段階により研究を実施した。

第1段階は、修士論文の成果「スタッフ看護師が知覚する『働きやすさ』を決定づける基準」に基づき38質問項目を作成、尺度化した。内容検討会とパイロット・スタディにより尺度の内容的妥当性を確認した。この尺度を用いて全国の病院に就業するスタッフ看護師を対象に調査を実施し有効回答459を分析した。 $\alpha$ 係数の算出、再テスト法を用いて、尺度の信頼性を内的整合性、安定性の側面より確認した。また、既知グループ技法による仮説の検証、理論的に予測される外的変数との相関により構成概念妥当性を示す証拠を累積した。

第2段階は、働きやすい職場づくりに向け尺度を用いた評価の有効性検証を目的とし、3病院4看護単位の職員を対象に調査を実施した。まず、スタッフ看護師に尺度を用いて所属看護単位の「働きやすさ」の評価を依頼した。次に、スタッフ看護師による評価結果に基づき、当該看護単位の看護職者や協働する他職種個々に生じた「働きやすさ」に関わる知覚の変化を表す発言をフォーカス・グループインタビューにより聴取した。聴取した発言内容を質的帰納的に分析した結果、〈働きやすさの状況の強化に向けて、自身の立場から取り組めることを具体的に見出す〉を含む65カテゴリが形成された。続いて、65カテゴリを文献に基づき設定した2つの基準と照合し、65カテゴリのほとんどが基準を充足したことを確認した。この結果に基づき看護単位毎に基準の充足状況を確認した結果、4看護単位中2看護単位は2つの基準共に100%、残る2看護単位は第1基準67%、第2基準100%を充足した。以上は、尺度を用いた評価が働きやすい職場づくりに向け一定の効果をもたらすことを示唆した。

## 論文審査の結果の要旨

看護師の職場環境や、職場での人間関係に由来する問題は、病院管理者、看護管理者のみならず、看護師個々の意識改善や取り組みが必要である。

本研究の目的は、病院に就業するスタッフ看護師が職場の「働きやすさ」の評価に活用可能な尺度を開発し、働きやすい職場づくりに向け尺度を用いた評価の有性効を検証することである。

第一段階では修士論文「スタッフ看護師が知覚する『働きやすさ』を決定づける基準」に基づき質問項目を作成し、スタッフ看護師が所属する看護単位の「働きやすさ」の程度を評価する尺度を開発した。

第二段階では3病院4看護単位の職員を対象に「働きやすさ」の評価を調査し、さらに、当該看護単位の看護職者が協働する他職種個々に生じた「働きやすさ」に関わる知覚の変化を表す発言のデータを収集し、分析した結果、65 カテゴリーが明らかとなった。さらに、この65 カテゴリーを文献に基づき設定した2つの基準と照合した結果、一部の看護単位を除きすべての看護単位において、基準を100%充足していることが明らかとなり、尺度を用いた評価が働きやすい職場づくりに向け一定の効果をもたらすことを示唆した。

以上より、本研究はスタッフ看護師が働きやすい職場とするための具体的な基準を示していることから、オリジナリティが高く、職場環境の改善に資する成果を示していることから、価値ある論文として評価できる。

|          |                                  |           |         |
|----------|----------------------------------|-----------|---------|
| 氏名・生年月日  | 上原たみ子                            |           |         |
| 学位（専攻分野） | 博士（看護学）                          |           |         |
| 学位記番号    | 千大院看護博甲第187号                     |           |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月31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   | 高齢者虐待に対する地域包括支援センター看護職の支援行動指標の開発 |           |         |
| 論文審査委員   | （主査）教授                           | 吉本照子      |         |
|          | （副査）教授                           | 宮崎美砂子     | 教授 北池 正 |
|          |                                  | 准教授 杉田由加里 |         |

## 論文内容の要旨

### ○目的

地域包括支援センター（以下、センター）の高齢者虐待対応において、高齢者の保護と養護者支援を理念とする高齢者虐待防止法に基づく支援を行うための看護職の行動指標を開発する。

### ○研究方法

センターの熟練保健師5名にインタビューし、指標案を作成した（研究1）。指標案の内容妥当性を熟練保健師及び学識経験者計4名による専門家会議で（研究2）、実用可能性をセンター中堅期の看護職等4名による専門家会議で検証し精練した（研究3）。センター初任期の看護職とセンター長3組が2か月間試用し、有用性と実用可能性を検証した（研究4）。

### ○結果

指標は、センター看護職が常に意識すること5項目【的確に緊急性を判断し、高齢者の生命の危機を回避する】、【高齢者・養護者・家族成員の意向や権利が尊重かつ擁護される家族関係を見極める】、【支援者の力量形成を図りながら、高齢者・養護者・家族成員・支援チームと共に新たな家族関係の構築を目指す】、【高齢者虐待の予防・早期発見・早期対応・再発防止にむけた地域のケア力の向上を図る】、【看護職自身が虐待事例に的確に対応できる条件を整える】と、支援行動の意図18項目、家族看護理論に基づき支援対象者別の支援行動例144項目で構成された。

指標を試用した結果、全員が負担なく支援の手掛かりを得、2名は上司等から指示された行動や他の職員の行動の意図を理解できた。うち1名は自己の支援の課題解決に向けた行動を理解し、他の1名は、課題解決に向けて取り組みを始めた。ともに、今後も自身の力量形成のために指標を活用するとした。

### ○考察

センター看護職が常に意識すべきことと支援行動の意図および支援行動例を示したことで、初任期の看護職も負担なく支援の手がかりを得、自分の課題を認識し、そのために継続使用の意向を示したと考えられ、有用性・実用可能性があると判断した。



## 論文審査の結果の要旨

目的は、地域包括支援センター（以下、センター）の高齢者虐待対応において、高齢者の保護と養護者支援を理念とする高齢者虐待防止法に基づく支援を行うための看護職の行動指標（指標）を開発することである。

4つの研究で構成し、センターの熟練保健師5名への面接調査をもとに指標案を作成し（研究1）、その内容妥当性を熟練保健師及び学識経験者計4名による専門家会議（研究2）、実用可能性をセンター中堅期の看護職等4名による専門家会議により検証し精練して（研究3）、センター初任期の看護職とセンター長3組が2か月間試用し、有用性と実用可能性を検証した（研究4）。

指標は、センター看護職が常に意識すべき【的確に緊急性を判断し、高齢者の生命の危機を回避する】、【支援者の力量形成を図りながら、高齢者・養護者・家族成員・支援チームと共に新たな家族関係の構築を目指す】等5項目と、支援行動の意図18項目、支援対象者別の支援行動例144項目で構成された。

試用の結果、全員が支援の手掛かりを得、2名は上司等から指示された行動や他の職員の行動の意図を理解できた。1名は自己の課題解決のための行動を理解し、1名は課題解決に向けて行動した。ともに今後も指標の活用の意向を示した。以上から有用性・実用可能性があると判断した。

審査では、センターの特性と指標の有用性・実用可能性の関係、内容妥当性の概念的的確な使用等について質疑が行われ、審査後に的確に修正した。

看護職の特性、センターの設置主体が虐待対応に影響し、職員の困難感等に差がある中で、本指標の活用により、一定の支援の質を保証しうると考えられ、看護学的意義があると判断した。

|             |   |
|-------------|---|
| 氏名・生年月日     | 住 谷 ゆ か り   |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（看護学）  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院看護博甲第188号  |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 一般病院における高齢者への身体拘束縮小に向けた効果的方策の解明                             |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）教授 和 住 淑 子<br>（副査）教授 酒 井 郁 子 准教授 池 崎 澄 江<br>准教授 深 堀 浩 樹 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、一般病院における高齢者への身体拘束縮小に向けた効果的な方策について、看護管理者の実践に焦点をあて明らかにすることである。

### 【研究1】

- 1) 一般病院の看護師長を対象に、身体拘束の実施と身体拘束縮小に向けた病院・病棟での取り組みに関する質問紙調査を行い、279名の回答を分析した。結果、身体拘束率は平均28.2±19.2%であった。また、約70～80%の病棟において身体拘束に関するマニュアルや基準等が整備されていた。
- 2) 身体拘束の実施に影響する要因を明らかにするために、身体拘束率と「病院の要因」、「病棟の要因」、「看護管理者の要因」、「身体拘束縮小に向けた病院・病棟での取り組み」の関連を分析し、身体拘束率に正の相関を示した「診療・療養上の指示が通じない、または危険行動がある患者割合」、標準化係数が負の値であった「病院の理念としての身体拘束縮小の明示」、「身体拘束に関するマニュアルの活用」、「身体拘束具の撤去」、「身体拘束縮小の評価」という4項目を抽出した。身体拘束率を従属変数、身体拘束率に関連のあった要因を独立変数として重回帰分析を実施した結果、「診療・療養上の指示が通じない、または危険行動がある患者割合」が $\beta=0.489$  ( $p<0.001$ )、4項目の取り組み得点が $\beta=-0.111$  ( $p<0.05$ ) で、 $R^2=25.3\%$ であった。

### 【研究2】

身体拘束縮小に向けた具体的な取り組み内容や身体拘束縮小の阻害要因を明らかにするために、10名の看護師長にインタビュー調査を実施した。質的内容分析の結果、「高齢者の事故の危険性や事故に伴う紛争に対する懸念や脅威を軽減する」、「身体拘束の実施を倫理的観点から検討することを促す」という質問紙調査項目以外の看護管理者の実践が抽出された。

全体考察の結果、病院組織の理念の具現化として身体拘束縮小を推進する看護管理者の実践が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

医療の高度化を背景に入院医療を受ける高齢者は増加しているが、高齢者への安全対策として身体拘束が実施されやすい傾向にあると言われている。本研究は、急性期医療を提供する一般病院における看護管理者の実践に焦点をあて、高齢者に対する身体拘束の縮小に向けた効果的方策を明らかにしたものである。

まず、全国の一般病院の一般病棟における高齢者への身体拘束の実施の実態と、身体拘束縮小に向けた病院・病棟での取り組み状況に関する質問紙調査を実施した。その結果、一般病棟における高齢者の身体拘束率が平均 28.2% であること、60% 以上の高齢者に対する身体拘束が 1 週間以上継続していること、身体拘束を縮小する可能性のある取り組みとして、「病院の理念としての身体拘束縮小の明示」等 4 つの取り組みがあることを明らかにした。次いで、10 名の一般病棟看護管理者にインタビュー調査を実施し、質問紙調査で得られた取り組みの他に、「高齢者の事故の危険性や事故に伴う紛争に対する懸念や脅威を軽減する」等、身体拘束縮小に向けた 2 つの実践内容が明らかにした。

我が国の一般病院に入院する高齢者の身体拘束率を明らかにした研究はこれまでになく、本研究において明らかになった調査結果自体に価値があること、身体拘束を縮小する可能性のある取り組みとして、病院組織をあげたシステムの構築が重要であり、そのシステムを病棟における看護実践に結びつけ、身体拘束縮小の取り組みを定着させる看護管理者の実践が重要であることが示唆されることから、本研究は、看護実践の質向上に寄与し、学術的価値を有する論文であり、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 口 多 恵                                       |  |             |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（看護学）                                      |  |             |
| 学 位 記 番 号   | 千大院看護博甲第189号                                  |  |             |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月31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 | 回復期リハビリテーション病棟における中堅看護師のアンラーニングのプロセスのモデル作成と検証 |  |             |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）教 授 中 山 登志子                               |  |             |
|             | （副査）教 授 諏 訪 さゆり                               |  | 教 授 酒 井 郁 子 |
|             | 准教授 池 崎 澄 江                                   |  |             |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、一般病棟から回復期リハビリテーション病棟（以下、回りハ病棟）へ配置転換した中堅看護師のアンラーニングのプロセスの仮説モデルの検証、および、外的基準（専門職連携実践能力評価尺度；CICS29）とアンラーニングのプロセスの因子との関連を解明することである。

研究1．アンラーニングの概念を概念分析により明らかにする

Rodgers の概念分析を用いて“アンラーニング”を時代や環境の変化により有用性を失った知識や技術、価値観、ルーティンを棄却して新しいものを獲得する継続的プロセスと定義した。

研究2．中堅看護師のアンラーニングのプロセスを解明し、仮説モデルを作成する

中堅看護師 23 名のインタビューからアンラーニングのプロセスを構成する【気づき】【葛藤】【棄却】【獲得】【受容】【定着】の6因子を抽出しプロセスの仮説モデルを作成した。

研究3．中堅看護師のアンラーニングのプロセスの仮説モデルの検証および外的基準とアンラーニングのプロセスの因子との関連を解明する

質問紙を用いて調査を実施し、共分散構造分析により仮説モデルを検証した結果、適合度指標は基準を満たさなかった。そのため、仮説モデルの【受容】と【定着】を統合して5因子構造へと修正した。また、パスを追加し観測変数を削除した。結果、GFI=.95、AGFI=.93、RMSEA=.06 となり、適合度の良いモデルであることを確認した。

CICS29 を従属変数、アンラーニングのプロセスの因子を独立変数とした重回帰分析の結果、【葛藤】は  $\beta = -.16$  ( $p < .01$ )、【定着】は  $\beta = .50$  ( $p < .01$ ) であった。

以上より、回りハ病棟における中堅看護師のアンラーニングは、【気づき】【葛藤】【棄却】【獲得】【定着】のプロセスを辿ることが証明された。また、【葛藤】は専門職連携実践能力にマイナスに影響し、【定着】はプラスに影響する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

地域包括ケアシステムの構築に伴い、回復期リハビリテーション病棟（以下、リハ病棟）に所属する看護師の役割は従来にも増して重要となっている。本研究は、中堅看護師が一般病棟からリハ病棟に配置転換する際に必要となる「アンラーニング」に着眼し、アンラーニングのプロセスの仮説モデルの作成と検証を目的とする。研究目的達成に向け、次の3段階を経た。

第1段階：概念分析を用いてアンラーニングの概念を明らかにした。第2段階：一般病棟からリハ病棟へ配置転換した中堅看護師のアンラーニングのプロセスを質的に解明し、仮説モデルを作成した。第3段階：リハ病棟に所属する中堅看護師 1,099 名を対象にした質問紙調査により仮説モデルを検証し、専門職連携実践能力とアンラーニングのプロセスの因子の関連を解明した。結果は、リハ病棟に所属する中堅看護師のアンラーニングが、【気づき】【葛藤】【棄却】【獲得】【定着】のプロセスを辿ることを明らかにした。また、アンラーニングのプロセスのうち、【葛藤】は専門職連携実践能力に負の影響を及ぼし、【定着】は正の影響を及ぼすことを示した。

本研究は、組織学や経営学の領域で用いられてきた学習概念を、変化への対応に必要な認知転換の学習プロセスとの合致点から看護学に導入した点に新規性がある。また、配置転換した看護師に焦点を当てた先行研究の多くが、配置転換に伴う体験の質的解明に留まっているのに対し、本研究は、質的に解明した看護師の体験を用いて仮説モデルを作成し、それを実証的に検証した点に独自性がある。

本研究の成果は、在宅医療への転換期にある日本の医療システムにおいて、その架け橋となるとともに、在宅医療を支えるリハビリテーション看護の理論的発展に貢献し、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       | 今 千 春   |
| 学位（専攻分野） | 博士（学術）  |
| 学位記番号    | 千大院人博乙第学6号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27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   | 日本の韓国人居住者の外来性管理   |
| 論文審査委員   | （主査）教授 村岡英裕<br>（副査）教授 石井正人 教授 三宅晶子<br>准教授 高民定<br>教授 サウクエン ファン（神田外語大学） |

## 論文内容の要旨

世界のグローバル化による社会の変容、人びとの移動の日常化に伴い、韓国と日本の関係もより密接なものとなっている。日本に暮らす韓国人は「在日コリアン」として、主にオールド・カマーが研究の対象とされてきたが、最近ではニュー・カマーの定住化や滞在の長期化が進み、注目をされつつある。本研究ではこうした状況を踏まえ、日本に長期滞在する韓国人居住者を対象に、かれらの日本語の外来性管理を通時的・共時的な観点から考察した。そして、日本に長期滞在する韓国人居住者にとって、日本語の使用や日本語習得が日本生活やコミュニケーションのツールとしてとらえられているだけでなく、日本人との人間関係構築や人生において望ましいアイデンティティを獲得するためのリソースとしての意味を持っていたことを明らかにした。

第1章では、本研究の背景と先行研究を概観し、本研究の理論的背景および理論的枠組みと本研究の焦点を説明した。本研究が対象とする日本の韓国人居住者は、先行研究では在日コリアンとして様々な研究がおこなわれてきた。在日コリアンは言語接触研究における対象の1つとして、在日韓国・朝鮮人の言語生活について実態解明が試みられ、言語使用意識や言語使用の特徴について考察がおこなわれている。また、日本語教育の観点からは日本語学習者としてかれらの日本語習得の研究が進められてきた。このように、従来の研究からみると、日本の韓国人居住者は定住外国人という側面と日本語非母語話者という側面があることがわかる。また、近年の外国人居住者に関する研究の動向として、通時的視点から分析する研究手法に注目が集まっている。先行研究で代表的なものとしてライフストーリー研究が挙げられる。最近では日本語教育研究においても応用されている。このような研究動向を踏まえ、本研究では日本の韓国人居住者を通時的な観点も取り入れて考察することにした。接触場面研究の立場から、まず具体的なコミュニケーション場面における韓国人居住者の日本語使用に注目する。次に、韓国人居住者がいかにして日本語を習得してきたのか、現在はどうのように日本語習得を管理しているかについて、通時的・共時的な観点からその管理の特徴をさぐる。そして、これらの分析から、日本に長期滞在する韓国人居住者にとって、日本語の使用や日本語習得がどのような意味をもっていたのかを明らかにすることを説明した。

第2章では研究の方法論について論じ、本研究で採用した調査方法ならびに分析の枠組みを提示した。まず、本研究の中心となる言語使用の通時性と共時性という2つの観点についてこれまでどのような調査がおこなわれてきたのかを整理し、本研究における位置づけと研究の方法論を検討した。そして、通時的な言語使用は韓国人居住者の言語バイオグラフィー、共時的な言語使用は実際の接触場面の会話からそれ

ぞれの特徴をさぐることにした。次に、本研究で実施した調査について、調査協力者と調査の手順を説明した。本研究において対象となるのは日本に5年以上滞在する12名の韓国人である。調査では、それぞれの韓国人居住者にインタビュー調査と日本人との会話の録音調査をおこなった。また、日本人との会話については、会話には参加していない第三者にも韓国人居住者の日本語についての評価調査をおこなった。そして、これらの調査から得られたデータをもとに、接触場面の会話の分析と言語バイオグラフィーの分析方法について説明した。接触場面の会話は韓国人居住者の日本語の外来性に焦点をあてて分類を示した。また、言語バイオグラフィーの分析では、まず個々の韓国人居住者の背景をまとめ、それからとくに韓国人居住者の日本語習得について通時的に分析することを示した。

第3章では12名の韓国人居住者の個人的背景について言語バイオグラフィーをもとにまとめた。個人的背景は当然ながら個人によってその来歴や日本での経験は異なっている。一方で、歴史的・地理的な日本と韓国との関係や2000年代の日韓関係、日本と韓国の社会状況が影響し、韓国人居住者はいずれも来日前から日本となんらかの接触があったことが明らかになった。人的な接触としては、家族や親戚が日本に滞在しているまたは滞在した経験をもっていたケースが多く、来日時にはすでに知り合いが日本にいたという韓国人居住者もいた。また、日本人とのネットワークがない場合でも、幼少時に日本のアニメや漫画に自然に接触していたり、外国映画を日本語字幕で見る機会があったりしたことが報告され、韓国人居住者の意図とは関係なく、日本となんらかのネットワークが形成されていた。このような傾向から、韓国人にとって日本という国がいかに近い存在であったかがうかがえる。

第4章では、韓国人居住者が親しい日本人と会話している接触場面において、韓国人居住者が使用する日本語にどのような特徴が見られるかを第三者および会話参加者の視点から考察をおこなった。その結果、韓国人居住者の日本語に対して留意された逸脱は、会話参加者よりも第三者によるものが圧倒的に多く、その評価は否定的なものが優勢であった。第三者によって留意された逸脱は、第二言語習得や語用論研究において韓国人の誤用やコミュニケーション問題の要因となる韓国人の特徴と重なる部分が多く、韓国人の日本語の特徴の一面が示されていた。一方、会話の参加者からみると、コミュニケーション問題は生じておらず、逸脱は留意されていないか、留意されていたとしても評価はされていなかったと考えられる。会話の参加者にとって逸脱は習慣的なものとなっており、会話のやりとりを通して逸脱を回避したり、弱めたり、リソースとして活用されたりしている様相がみられた。さらに、逸脱をめぐるやりとりは、韓国人居住者と日本人との間である程度決まったパターンがあり、会話を安定して進行する働きをしていた。このように、第三者からは否定的に評価される逸脱であっても、当事者の視点から見ると、2人の間で特定の逸脱や逸脱のやりとりのパターンが共有されていることが指摘された。これにより、韓国人居住者の日本語の外来性は、親しさを構築・維持するためのコミュニケーション・ストラテジーとして作用していることが明らかにされた。本章ではさらに考察を加え、会話における韓国人居住者の逸脱は、第三者には日本語能力を測るものとしてとらえられ、会話の参加者にはコミュニケーションを達成して良好な人間関係を維持・促進するためのストラテジーとしてとらえられていたことが示された。つまり、韓国人居住者の日本語の外来性の管理は、第三者の視点からは日本語習得ための評価、会話参加者には場面参加のための調整として意味づけられることが明らかにされた。

第5章では、通時的な側面に分析の視点を移し、韓国人居住者が現在までどのような過程をたどって日本語を習得してきたのかを言語バイオグラフィーから分析した。その結果、韓国人居住者の日本語習得には、習得の転機が存在していることが明らかになった。この転機には社会的ネットワークが関わっており、そのネットワークにおいて、社会的実践および接触場面への参加を経験することによって、日本語能力の向上が促進されていることが明らかにされた。さらに、転機の後には韓国人居住者の日本語の原則が構築または変化される傾向にあった。これらの原則は、接触場面への参加を基盤にしたもので、日本語習得

のためには接触場面で日本語を実際に使用しなければならないこと、接触場面では必ずしも規範的な日本語が必要とはされないことが語られていた。さらに、現在の韓国人居住者の日本語の原則の語りは、想像されるアイデンティティ獲得のための投資として語られており、転機で「場面参加」という視点をもった韓国人居住者が日本社会に参加し、望ましいアイデンティティや社会的位置を獲得するための日本語習得を目指していることが明らかになった。

第6章では、本研究の調査・分析で明らかになったことを総括し、分析の結果から得られた重要なポイントとして、場面参加という視点および自己実現のリソースとしての日本語という2つの観点から、韓国人居住者の日本語の外来性管理について考察した。

まず、場面参加という視点について、会話における韓国人居住者の日本語の管理においても、通時的な日本語習得の管理においても、「場面参加」がキーワードとなっていた。通時的な日本語習得において、最初の転機で日本語の習得は社会的実践の場面・接触場面への参加によってなされていた。韓国人居住者はこれを意識し、その後の日本語習得の原則の基盤になっていった。また、現在の日本語使用においても、どのような社会的ネットワークに参加するかが管理されており、そこで望ましいアイデンティティを獲得するための投資がおこなわれていた。このように、韓国人居住者は自身の日本語習得の過程において、場面に参加することが大きな影響をもたらすことを意識するようになったのではないかとと思われる。さらに、実際の会話においても、韓国人居住者の日本語の逸脱の調整は場面参加のための管理としてとらえられ、親しい人間関係を構築・維持するための戦略として作用していた。このように、韓国人居住者は自身の日本語習得に接触場面への参加が大きく関わっていることを認識しており、日本語使用においても接触場面への参加を維持することを重視していると推測される。こうした場面参加、さらに社会的ネットワークへの参加という視点は、韓国人居住者が日本社会にいかにして参加するかという視点につながっているのではないかと考えられる。

また、自己実現のリソースとしての日本語の外来性については、まず会話における韓国人居住者の日本語の逸脱は、韓国人居住者と日本人との親しい人間関係構築のための戦略として機能していた。また、通時的に見た場合、韓国人居住者の日本語習得は、まずは接触場面において日本語を使用することが実現される転機を経て、現在は想像されるアイデンティティ獲得のための投資としてとらえられていた。

従来、外国人の日本語の逸脱や日本語使用は、その不適切さや不完全さとしてとらえられてきた。こうした外国人の外来性はコミュニケーションを阻害する要因として除去されることが望ましいとされることが多く、日本語習得に関しても、外来性を除去していくことに重点が置かれてきた。これに対し、本研究の韓国人居住者は、自身の外来性を取り除くべきものとはとらえておらず、場面に参加するためにいかにして処理するかという視点から日本語の管理がなされていた。すなわち、韓国人居住者が意識しているのは、日本社会でなりたい自分になるためのアイデンティティを獲得するためにどのような日本語を習得し、日本語どのように使って場面に参加するかということであると思われる。このようにして、日本語習得に投資し、望ましいアイデンティティを獲得することは、日本社会に参加するための自分のリソースを増やすことにもなるだろう。日本語習得の投資をおこない、自己のリソースを充実されることで、韓国人居住者は日本社会の中心に参加できるようになるのではないかとと思われる。

以上のことから、本研究では、韓国人居住者の外来性を取り除くべき逸脱としてではなく、望ましいアイデンティティを実現するためのリソースとしてとらえることで、韓国人居住者が日本社会で活躍したり、より充実した個人の生活を実現することができるのではないかと結論づけた。



## 論文審査の結果の要旨

本論文は、ニューカマーと呼ばれる韓国人居住者の長期滞在者12名が、自らの日本語の外来性 (foreign factor) をどのように管理しているかを明らかにした記述的研究である。従来からの接触場面研究と同様に、本研究ではまず実際の会話データをもとにして、そこに現れた言語的逸脱とその管理を明らかにしている。そこでは会話データに対して日本語母語話者と韓国人日本語話者による第三者評価により逸脱の性格を同定しようとする新しい試みも見られる (第2章)。しかし、何よりも本論文では以下の3つの点で従来の研究の枠組みを大きく越えた視点から記述を試みていることが特徴的である。

第1に定期的なネットワークに属する日本語母語話者との会話においては、第三者からは標準的な日本語規範からの逸脱が (否定的に) 評価されるのに対して、当事者間では意味伝達の困難が生じた場合の逸脱しか調整されず、そのほかの逸脱はむしろ当事者間の独自のコミュニケーション・スタイルの共有を示したり、コミュニケーションを促進させるリソースとして利用されていることが明らかになった (第4章)。第2に長期滞在者の場合に顕著な、接触経験のなかで蓄積されてきた通時的な管理をライフストーリーと言語バイオグラフィーの語りから明らかにし、どのような言語使用の原則やストラテジーが獲得されてきたかを分析した。特に言語使用の原則やストラテジーが転機 (エピファニー) と呼ばれる言語習得の急激な進展をきっかけに形成されやすいことが指摘された (第3章、第5章)。なお、本論文における「通時的」という用語の使われ方は、従来の世代を越えた言語変化の研究を指す場合とは異なる。現在の移民言語研究 (e. g. Blommaert 2010) において使用される移民個人の多言語獲得の軌道を指す。第3に、こうした転機は定期的で継続的な社会的ネットワークに、学習者としてではなくネットワークの一員として参加することによって経験されやすくなるということが指摘された。また、こうした社会的ネットワークに参加することによって、獲得を目指す「想像のアイデンティティ」が言語学習の投資 (e. g. Norton 2000; Bourdieu 1987) の目標として持たれるようになること、言い換えれば社会的アイデンティティと関連して言語習得の具体的な目的が生じ、管理の対象となっていることが示唆された (第6章)。

結論においても長期滞在によってリラックスできる社会的ネットワークを獲得していく中では、外来性はもはや解決すべき言語問題の管理の対象というよりは、相互に共有されるものとなりうる一方、想像のアイデンティティを目指す上での動機ともなることが提起された (第7章)。本論文は社会的ネットワークと当事者の接触場面経験という通時性を取り入れ、外来性の管理を総合的にとらえようとした点で、接触場面研究に重要な貢献をしたものと高く評価することができ、十分に学位の水準に達しているものと判断する。

|           |  |
|-----------|--|
| 氏 名       | Imam Nugraha Albania   |
| 学位 (専攻分野) | 博士 (理学)  |
| 学位記番号     | 千大院理博乙第理23号  |
| 学位記授与の日付  | 平成30年3月27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    | The order of functions related to their positive definiteness<br>(正定値性に関する関数の順序) |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 松井 宏樹<br>(副査) 教授 石村 隆一 教授 西田 康二<br>教授 渚 勝                                |

### 論文内容の要旨

この論文では、正値作用素に対する幾何平均や調和平均に関する作用素ノルムに関する不等式を対象にしている。この不等式は先行する研究によると平均に対応する一変数関数の比を調べることによって得られることが知られている。したがって、この論文の中心的な対象は、関数  $\sinh$  をふくむ関数が正定値になる条件を調べることに帰着する。分母分子に二つの  $\sinh$  の積を含む場合の正定値性は、本質的に日合-幸崎によって得られているが、これを拡張した形で判定条件を与えた。したがって三個以上の積を含む場合が問題となるが、この場合に完全な判定条件を与えることはできていない。この問題に対する十分条件として、マジョリゼーションと呼ばれる関係式を用いることができることを示した。また二個の場合の完全決定に必要な正定値正を導かない条件について、個数  $n$  の場合にも同様なフーリエ変換の計算が可能であることを示した。二個のときの判定法は三個の場合にも完全に適用できるわけではなく、現状、判断が不明なクラスの中に正定値になる関数や、正定値にならない関数があることも示した。この正定値性の証明には幸崎による無限分解可能性の手法が必要となり、正定値性が出ないことを示すには、フーリエ解析に関する性質を用いることが必要になる。この後者に関係して群上の正定値関数の性質として一般化して扱える話題があり、最後の章では、この視点からの議論も述べた。

$n$  個の積の十分条件の応用として、新しいノルム不等式を導く方法、従来得られているノルム不等式を効率的に導く方法を例示している。

## 論文審査の結果の要旨

この論文では作用素の不等式を対象としている。数の平均として幾何平均、算術平均、調和平均などその有用性も含め、良く知られた平均がある。作用素のノルムについても同じような平均とその大小関係が知られていて、Bhatia-Parthasarathy, 日合-幸崎の研究では、その平均の形に関係した関数の正定値性から作用素の平均に関するノルム不等式が得られるという研究が進められるようになった。

この論文では、この正定値性に注目した作用素ノルム不等式の研究を推し進めている。具体的には、従来の研究は  $\sinh$  関数を分母分子の一つずつ含む関数の正定値性の研究をベースにして、日合-幸崎によって二つずつ含む関数の正定値性の議論に拡張された。この論文の成果は、個数を増やしても議論ができること、二つずつの場合の完全分類をしたこと、判定に必要なフーリエ変換の計算が個数を増やしても有効であること、無限分解可能性の議論を具体例に適用したことと、これまでに得られた議論が個数を増やした場合にも同じように有効であることを示している。

また、新たな概念としてマジョリゼーションによる関数の正定値性の判定法を与えたことである。対象となる関数の正定値性の完全な分類は未完成ではあるが、十分条件としてのマジョリゼーションの活用は新たな作用素ノルム不等式の導出に有効であり、応用としても価値あるものとなっている。

1月30日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|          |  |
|----------|--|
| 氏 名      | Billy Gumelar Adhiperdana  |
| 学位（専攻分野） | 博士（理学）   |
| 学位記番号    | 千大院理博乙第理24号  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27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   | Sedimentological study of a fluvial succession of the Eocene-Oligocene Bayah Formation, West Java: Reconstruction of paleohydrological features of an ancient fluvial system using empirical equations developed from modern fluvial systems in the Indonesia islands<br><br>(西部ジャワ島, バヤ層 (始新統-漸新統) の河川システムの堆積学的研究: インドネシア諸島の現世河川システムから求められた河川水文学的経験式を用いた古河川水文学的特性の復元) |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 小竹 信宏<br>(副査) 教授 宮内 崇裕 教授 竹内 望<br>教授 伊藤 慎  |

#### 論文内容の要旨

This study intends (1) to clarify the spatial and temporal variation in depositional facies, fluvial styles, framework compositions of a fluvial succession of the Eocene-Oligocene Bayah Formation, and (2) to reconstruct paleohydrological features of the formation using empirical equations developed from modern fluvial systems in the Indonesia islands. The Bayah Formation was developed in an active convergent margin setting influenced by a low-latitude tropical climate. It is up to 915 m thick and interpreted to have formed as a fluvial-lacustrine-deltaic succession, which can be subdivided into 7 intervals. Temporal variations in the compositions of sandstones and clay minerals the formation suggest that its development was largely controlled by the interaction between climate and tectonic factors through an overall depositional stage superimposed by relative sea-level change in a later stage.

Some hydrological equations were developed from hydrological data of modern fluvial systems in Java, Sumatra, and Kalimantan. The empirical equations can characterize hydrological features of fluvial systems developed in a convergent margin under the influence of a low-latitude tropical climate. The bankfull discharge ( $Q_b$ )-bankfull width ( $W_b$ ) relationship in Indonesian rivers has a pattern similar to that of fluvial systems in Europe and the American continents, and suggests that the development of fluvial morphology is controlled mainly by flood-related episodic discharge regardless of the tectonic and climatic settings. In contrast, the empirical equations between maximum channel depth ( $d_b$ ) and  $W_b$  and between mean channel depth ( $d_m$ ) and  $W_b$  show distinct regional variations not only within Indonesian but also Europe and the American fluvial systems. These regional variations are thought to reflect the fact that  $d_b$ - $W_b$  and  $d_m$ - $W_b$  relationships are controlled by the interrelationships between precipitation, vegetation, and tectonic factors.

Selection of an appropriate dm-Wb (or db-Wb) equation combined with an appropriate Qb-Wb equation permits us to reconstruct paleohydrology of the Bayah Formation fluvial system. The db parameter was reconstructed by the thickness bar-deposit ( $h$ ). The reconstructed db, Wb, and  $Q_{mean}$  were in the range of 5.0-8.3 m, 129-169 m, and 182-283 m<sup>3</sup>/s in average, respectively. Consequently, the Bayah Formation is interpreted to have developed as a fluvial system similar to modern fluvial systems of the eastward-flowing rivers in the alluvial plain of Sumatra and the rivers in western Kalimantan islands. Although the fluvial succession does not show any distinct temporal variation in paleochannel sizes and paleodischarges, the paleohydrologic features have slight temporal variations within individual intervals. These variations are interpreted to have responded to transitions between the ever-wet to seasonal periods and vice versa of the equatorial climate in the Sundaland region during the Eocene-Oligocene time.

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、地球環境が温室期から氷室期に移行した始新世-漸新世境界での赤道周辺の活動的大陸縁辺内陸部での堆積作用の特徴を、ジャワ島西部のバヤ層を対象に検討したものである。また、本研究は、スマトラ島、ジャワ島、カリマンタン島の現世河川の流量、流域面積、河川幅、河川水深等のデータを解析し、熱帯気候下の活動的大陸縁辺域を特徴づける河川水文学的パラメータの経験式を世界で初めて構築した。

本研究により、バヤ層は大陸内部に発達した湖沼へ流入する網状-蛇行河川と河口デルタで形成された堆積物であること、これらの堆積物には7つの堆積サイクルが識別され、サイクルの特徴から、始新世-漸新世境界付近では、全般的な相対的海水準の低下傾向が発生していたことが明らかとなった。また、バヤ層の砂岩組成と粘土鉱物組成の特徴から、後背地での風化作用は、バヤ層上部の時代ほど強化されていたことが明らかとなった。さらに、本研究は、バヤ層が熱帯地域で形成された地層であることから、新たに構築された経験式に基づいて、バヤ層を形成した河川流量や河川形状の定量的復元を行い、河川流量、河川幅、河川水深等には明瞭な時間的変化は認められないことを明らかにした。これらの研究成果は、地球規模での温室期から氷室期への変換期に、赤道周辺の大陸内陸部では、海水準、雨量、ならびに気温等の変動が同調していなかったことを明らかにした点で意義があり、新たに構築された経験式に基づいて古河川水文学的パラメータの定量的な検討が行われたことは高く評価される。

1月24日に公聴会兼本審査会が開催され、予備審査会で指摘された課題が適切に修正されていることが確認された。

1月23日に本論文に関して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（理学）の学位に値するものと判断した。

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | 松井 実   |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（工学）  |
| 学 位 記 番 号   | 千大院工博乙第工49号  |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月27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 | Design as a non-random evolutionary process: detecting transmission biases in the laboratory<br>ノンランダムな進化過程としての設計：実験による伝達バイアスの検出 |
| 論 文 審 査 委 員 | (主 査) 教 授 久保 光徳<br>(副主査) 教 授 渡邊 誠 准教授 小野 健太<br>(外部審査委員) 教 授 高垣 美智子 (園芸学研究科)<br>(審査協力者) 准教授 土松 隆志 (理学研究科)                         |

## 論 文 内 容 の 要 旨

従来の文化的伝達連鎖法では、単一の文化形質を伝言ゲームのように伝達していき、形質がどのように変化していくかを追うのが一般的であり、本研究は、これを複数の形質に拡張し実験することで、集団遺伝学の問題として扱った。ランダムに前世代からコピーする帰無モデルと実験結果との間の乖離に着目し、設計に働く進化的淘汰圧の検出を行った。具体的には、「目立つドローイング」、「研究室にふさわしいロゴ」、「より遠くまで飛ぶ紙飛行機」三種類の実験を行った。この順に設計の良し悪しと設計目的がより客観的であるため、非ランダムな進化過程がより明確に観察されると予想されたが、実際には、前者二つはほぼすべての実験条件で、帰無モデルが棄却されず、デザインの修正が無かった一例において、新奇性を避ける伝達バイアスが確認された。より機能的な目標を定めた紙飛行機の実験においても、高い機能が人工物としての魅力をもつとするモデルよりも、これまでに注目されていない人工物が人気を獲得するファッション的なモデルによる説明が適切だった。本研究の結果は、設計がいままで考えられていたほど人の意志が介在しないプロセスであることを示唆すると同時に、頻度の時間的変化という文脈においては、種々の伝達バイアスが確認され、進化的なプロセスであることを示した。

## 論文審査の結果の要旨

従来の文化的伝達連鎖法では、単一の文化形質を伝言ゲームのように伝達していき、形質がどのように変化していくかを追うのが一般的であり、本研究は、これを複数の形質に拡張し実験することで、集団遺伝学の問題として扱った。ランダムに前世代からコピーする帰無モデルと実験結果との間の乖離に着目し、設計に働く進化的淘汰圧の検出を行った。具体的には、「目立つドローイング」、「研究室にふさわしいロゴ」、「より遠くまで飛ぶ紙飛行機」三種類の実験を行った。この順に設計の良し悪しと設計目的がより客観的であるため、非ランダムな進化過程がより明確に観察されると予想されたが、実際には、前者二つはほぼすべての実験条件で、帰無モデルが棄却されず、デザインの修正が無かった一例において、新奇性を避ける伝達バイアスが確認された。より機能的な目標を定めた紙飛行機の実験においても、高い機能が人工物としての魅力をもつとするモデルよりも、これまでに注目されていない人工物が人気を獲得するファッション的なモデルによる説明が適切だった。本研究の結果は、設計がいままで考えられていたほど人の意志が介在しないプロセスであることを示唆すると同時に、頻度の時間的变化という文脈においては、種々の伝達バイアスが確認され、進化的なプロセスであることを示した。

1月30日に剽窃チェックを行い、問題ないことを確認した上で、1月31日に公開論文発表会・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、これまでデザイン学研究では行われてこなかった全く新しいアプローチであり、示唆に富む知見が多く導出されており、学術的にも高い価値を有しているものと判断した。

|          |                               |          |  |
|----------|-------------------------------|----------|--|
| 氏名       | 荒井 大輔                         |          |  |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (工学)                      |          |  |
| 学位記番号    | 千大院工博乙第工50号                   |          |  |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27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   | 波面記録法を応用した計算機合成ホログラム演算の高速化の研究 |          |  |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 小坪 成一                 |          |  |
|          | (副主査) 教授 中口 俊哉                | 教授 伊藤 智義 |  |
|          | 准教授 下馬場 朋禄                    | 助教 角江 崇  |  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

ホログラフィの中で、3次元の物体点データからコンピュータによる計算でホログラムを求めるものは計算機合成ホログラム(CGH: Computer-Generated Hologram)と呼ばれている。CGHの計算は、物体点から発する光波をホログラムの1点で足し合わせる必要があるため、物体点数と生成するホログラムのサイズによって演算量が決まる。複雑な物体を扱う場合には物体点数が増え、より高精細な像を作るためにはホログラムのサイズが大きいものが求められるため、必然的に演算量も膨大となる。このようなCGH生成をリアルタイムに行うためには、計算アルゴリズムの抜本的な改革が必要となっている。

本研究では、物体点とホログラムの間に仮想面を設置し、そこに物体点の複素振幅情報を記録してからCGHを生成する波面記録法に着目し、2つの改善手法を提案した。波面記録法は、CGH計算の高速化に大きく寄与するが、物体点から仮想面の距離が大きくなると計算量が増えてしまう課題がある。第一の提案手法では、CGH面に対して複数の非平行の仮想面を物体の形状に合わせて配置することにより、物体点からの距離の平均を小さくして計算量を削減できた。第二の提案手法ではウェーブレット変換を利用したCGH計算(WAvelet ShrinkAge-Based superpositIon: WASABI)と波面記録法を用いることでCGH計算を高速化した。WASABIは計算量を大幅に削減することが出来るが、伝搬距離に依存して計算量が増えてしまう問題点があった。提案手法では、波面記録法を併用することで距離の依存性を低減し、CGH生成の高速化に成功した。



## 論文審査の結果の要旨

ホログラフィの中で、3次元の物体点データからコンピュータによる計算でホログラムを求めるものは計算機合成ホログラム(CGH: Computer-Generated Hologram)と呼ばれている。CGHの計算は、物体点から発する光波をホログラムの1点で足し合わせる必要があるため、物体点数と生成するホログラムのサイズによって演算量が決まる。複雑な物体を扱う場合には物体点数が増え、より高精細な像を作るためにはホログラムのサイズが大きいものが求められるため、必然的に演算量も膨大となる。このようなCGH生成をリアルタイムに行うためには、計算アルゴリズムの抜本的な改革が必要となっている。

本研究では、物体点とホログラムの間に仮想面を設置し、そこに物体点の複素振幅情報を記録してからCGHを生成する波面記録法に着目し、2つの改善手法を提案した。波面記録法は、CGH計算の高速化に大きく寄与するが、物体点から仮想面の距離が大きくなると計算量が増えてしまう課題がある。第一の提案手法では、CGH面に対して複数の非平行の仮想面を物体の形状に合わせて配置することにより、物体点からの距離の平均を小さくして計算量を削減できた。第二の提案手法ではウェーブレット変換を利用したCGH計算(WAvelet ShrinkAge-Based superpositIon: WASABI)と波面記録法を用いることでCGH計算を高速化した。WASABIは計算量を大幅に削減することが出来るが、伝搬距離に依存して計算量が増えてしまう問題点があった。提案手法では、波面記録法を併用することで距離の依存性を低減し、CGH生成の高速化に成功した。

平成30年1月15日に公開論文発表会および本審査委員会を開催し、提出された論文の説明を受けた後、質疑および討論を行い、学術的に価値のあるものと認めた。また、平成30年1月15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。

|          |                            |  |         |
|----------|----------------------------|--|---------|
| 氏名       | 水谷 知生                      |  |         |
| 学位（専攻分野） | 博 士（学術）                    |  |         |
| 学位記番号    | 千大院園博乙第学16号                |  |         |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27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   | わが国の公用制限による国立公園の成立過程に関する研究 |  |         |
| 論文審査委員   | （主査）教授 小林 達明               |  |         |
|          | （副査）教授 古谷 勝則               |  | 教授 章 俊華 |
|          | 准教授 秋田 典子                  |  |         |
|          | （外部審査員）千葉大学名誉教授            |  | 油井 正昭   |

## 論文内容の要旨

本論では、国立公園法によって成立した地域指定制による自然の風景の保全制度について、同時代の一次資料の分析により、制度の実施にあたる行政の視点も踏まえて検討した。明治期に太政官布達による公園の設置が進められ、自然の風景も対象にした比較的規模の大きな公園が松島、奈良などで設置、運営され、松島では公園とその周辺地域を一体的に緩やかに管理する枠組みが成立していた。明治末期の国設の大公園設置要請に対し、内務省は公園としての設置ではなく、史蹟名勝保存の面から検討をはじめ、その後、従来の公園との継続性の薄い国立公園として調査が進められる。国立公園調査は基本的に地元の要請を受け、内務省内の力も働き箇所が決められ、大面積であることが要件とされた。風景保護の仕組みとしては、土地所有者の理解を得て公用制限を課す方法や土地の利用権を取得する方法が模索されたが、国立公園法では、土地所有者の同意なく公用制限を課す地域指定制が成立した。史蹟名勝天然記念物保存法や森林法が参考にされ、ある程度の必然性はあったが、類似した規制を重複指定させる制度に関する検討が不十分であった。また、大面積の公園として指定する上での制度の実務的な検討が十分でなかったため、産業利用と風景の維持を調整する有効な仕組みを持たず、吉野熊野国立公園大台大峯地域の指定に際し森林施業との調整が不調に終わる。一方で、熊野地方では、地元が準備した風景を受容し、様々な風景の評価を柔軟に受け入れられる仕組みという側面も示した。地域指定制度は、広い範囲を公園区域に含めることは可能だが、区域内の管理を一元的に行うことが難しい仕組みであり、今後、自然公園管理における関係者協働の方法の整理が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、公用制限による国立公園について、明治期の公園との継続性、仕組みの検討経過、公園指定の地元への影響を同時代の一次資料の分析により検討したものである。本論文は平成30年1月4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30年1月23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。本論では、国立公園法によって成立した公用制限による自然の風景の保全制度について、明治期の公園制度との継続性の経緯、選択が可能だった他の仕組みの有無、制度成立後にその適用が地元に対して与えた影響、の3点について明らかにした点に新規性があり、有用である。また、公用制限による国立公園の成立過程と制度の特質を踏まえると、広い範囲を公園区域に含めることは可能だが、区域内の管理を一元的に行うことが難しい仕組みであり、今後、自然公園管理における関係者協働の方法の整理が必要なことを指摘した。しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において以下の課題が明らかとなった。1. タイトルの修正、2. 終章の修正、3. 文章の修正である。これらの課題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英語査読論文の採用や英国への在外研究員としての滞在などから、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ランドスケープ研究（オンライン論文集）4編（Vol. 7, 67-74）、（Vol. 7, 81-88）、（Vol. 7, 89-97）、（Vol. 9, 24-32）と人文地理1編（67巻5号、42-59）の合計5編掲載されていることを確認した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 山下 清司   |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)  |
| 学位記番号    | 千大院融博乙第工16号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27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   | 誘電損失法によるハロゲン化銀微結晶のイオン伝導と空間電荷層の研究  |
| 論文審査委員   | (主査) 准教授 大川 祐輔<br>(副主査) 教授 久下 謙一 准教授 柴 史之<br>(審査協力者) 客員教授 高田 俊二<br>(外部審査委員) 教授 上川 直文 (千葉大学大学院工学研究科) |

## 論文内容の要旨

誘電損失法は銀塩写真感光材料のハロゲン化銀粒子中のイオン伝導度を測定する手段として広く用いられてきたが、実用的に重要な複雑な構造を持つ粒子を解析する為には、測定周波数範囲の拡大と解析理論の拡張が必要であった。本研究では、測定可能な周波数範囲を従来より6桁以上拡張し、誘電損失応答の解析に従来の均一構造粒子を扱う Maxwell-Wagner 理論に対し二重構造粒子を扱う Pauly-Schwan/Hanai 理論を導入し、また表面の関与を除去することでこれらの解析を行った。その結果、PMT を吸着させた臭化銀微粒子のイオン伝導度は大結晶同様の挙動を示し、 $\text{Ir}^{3+}$  と  $\text{Pb}^{2+}$  をドーブした際の銀イオン空孔と多価金属中心との会合状態を解析した。 $\text{Ir}^{3+}$  や  $\text{I}^-$  をコアやシェル部にドーブすることで形成した臭化銀二重構造粒子の誘電損失応答の解析に Pauly-Schwan/Hanai 理論を適用し、この理論が臭化銀二重構造粒子の誘電損失応答挙動を説明することを確認した。これは潜像形成に最適なイオン伝導度構造を持つ粒子設計に寄与するものである。さらに空間電荷層と内部のバルク相からなる二重構造粒子と見立て、誘電損失応答の粒子サイズ依存性から臭化銀粒子での空間電荷層の厚さを約  $0.06 \mu\text{m}$  と見積もった。測定範囲の拡大で沃化銀微結晶のイオン伝導度が求められ、ヨウ化銀では超微粒子でも粒子内部に急峻な空間電荷層を有することが推定された。

## 論文審査の結果の要旨

誘電損失法は銀塩写真感光材料のハロゲン化銀粒子中のイオン伝導度を測定する手段として広く用いられてきたが、実用的に重要な複雑な構造を持つ粒子を解析する為には、測定周波数範囲の拡大と解析理論の拡張が必要であった。本研究では、測定可能な周波数範囲を従来より6桁以上拡張し、誘電損失応答の解析に従来の均一構造粒子を扱う Maxwell-Wagner 理論に対し二重構造粒子を扱う Pauly-Schwan/Hanai 理論を導入し、また表面の関与を除去することでこれらの解析を行った。その結果、PMT を吸着させた臭化銀微粒子のイオン伝導度は大結晶同様の挙動を示し、 $\text{Ir}^{3+}$ と $\text{Pb}^{2+}$ をドーピングした際の銀イオン空孔と多価金属中心との会合状態を解析した。 $\text{Ir}^{3+}$ や $\text{I}^-$ をコアやシェル部にドーピングすることで形成した臭化銀二重構造粒子の誘電損失応答の解析に Pauly-Schwan/Hanai 理論を適用し、この理論が臭化銀二重構造粒子の誘電損失応答挙動を説明することを確認した。これは潜像形成に最適なイオン伝導度構造を持つ粒子設計に寄与するものである。さらに空間電荷層と内部のバルク相からなる二重構造粒子と見立て、誘電損失応答の粒子サイズ依存性から臭化銀粒子での空間電荷層の厚さを約  $0.06 \mu\text{m}$  と見積もった。測定範囲の拡大で沃化銀微結晶のイオン伝導度が求められ、ヨウ化銀では超微粒子でも粒子内部に急峻な空間電荷層を有することが推定された。公開論文発表会及び本審査委員会は平成30年2月5日に実施した。また、2月12日に最終の剽窃チェックを行い、オリジナルであることを確認した。

|          |                           |           |          |
|----------|---------------------------|-----------|----------|
| 氏名       | 品田 英俊                     |           |          |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学)                    |           |          |
| 学位記番号    | 千大院融博乙第工17号               |           |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27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   | マルチライン記録技術のための音響光学デバイスの研究 |           |          |
| 論文審査委員   | (主査)教授                    | 星野 勝義     |          |
|          | (副主査)教授                   | 高原 茂      | 教授 堀内 隆彦 |
|          |                           | 准教授 椎名 達雄 |          |
|          | (外部審査委員)教授                | 伊藤 智義     |          |

## 論文内容の要旨

レーザー走査による感光材料への記録機器の記録速度の向上と画像品質の向上の達成の手段であるマルチライン記録の研究において、機能素子として音響光学素子 (Acousto-optic device) を採用し、その基礎的解析および高機能化のための設計・検証を行い、それらを搭載したシステムを構築して検証した。

第一に、phased array transducer を用いたマルチ周波数 AOM (Acousto-Optic Modulator) の基礎的な解析および設計と、複数の高周波信号の同時入力での 1 本のレーザー光を分割する活用法における研究を行い、これを採用した平面走査型レーザー記録システムでのマルチビーム記録を設計・検証した。

第二に、異方 Bragg 回折を利用した On-Axis タイプ AOD (Acousto-Optic Deflector) の偏向固有モードの解析を拡張し、入射光が最適な楕円偏光ではなく直線偏光の場合でも、高回折効率が得られることを理論と実験で示した。これを用いて 2 次元偏向器を構成し、円筒内面走査型レーザー記録システムでのマルチビーム記録を設計・検証した。

このように本論文では音響光学素子の新しい理論と応用を示し、特に On-Axis AOD においては直線偏光での有効利用の可能性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、レーザー走査による感光材料への記録装置において、記録速度の向上と画像品質の向上をめざしたマルチライン記録に関するものである。レーザーによるマルチビーム記録のために、音響光学素子 (Acousto-optic device) を採用し、その基礎的解析および高機能化のための設計と検証を行い、それを搭載したシステムを構築したものである。ひとつは phased array transducer を用いたマルチ周波数 AOM (Acousto-Optic Modulator) の基礎的な解析および設計を行い、複数の高周波信号の同時入力でのレーザー光を分割する手法の研究から、これを採用した平面走査型レーザー記録システムでのマルチビーム記録方法を設計し、検証した。また、異方 Bragg 回折を利用した On-Axis タイプ AOD (Acousto-Optic Deflector) の偏向固有モードの解析から、入射光が最適な楕円偏光ではなく直線偏光の場合でも高回折効率が得られることを理論と実験で示した。これを用いて 2 次元偏向器を構成し、円筒内面走査型レーザー記録システムでのマルチビーム記録方法を設計し、検証した。この様に、本論文では音響光学素子の新しい理論と応用を示した。これらの研究成果は、高速の刷版用光記録装置に実用化され、これまでこれを超える高速の装置は出現していないことから、その価値は高いと認められる。本審査では論文審査とともに平成 30 年 1 月 23 日に論文内容の発表と質疑等が実施され、また、平成 30 年 1 月 24 日に剽窃チェックソフトを使用し、独自のものであることが確認された。

|          |   |       |          |
|----------|---|-------|----------|
| 氏名       | 小俣 卓  |       |          |
| 学位（専攻分野） | 博 士（医学）   |       |          |
| 学位記番号    | 千大院医薬博乙第医63号  |       |          |
| 学位記授与の日付 | 平成30年3月27日  |       |          |
| 学位記授与の要件 | 学位規則4条第2項該当   |       |          |
| 学位論文題目   | Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics<br>(熱性けいれん重積で発症する急性脳症の治療として、ミトコンドリア病に使用する薬剤の検討) |       |          |
| 論文審査委員   | (主査) 教授   | 安西 尚彦 |          |
|          | (副査) 教授   | 岩立 康男 | 教授 織田 成人 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】発熱に伴うけいれん重積で発症する急性脳症は、熱性けいれん重積と区別することが困難であり、しばしば重度後遺症を生じる。急性脳症の1つの重要な病因は、ミトコンドリア機能の低下によるエネルギーの枯渇であると考えられており、急性脳症の治療として、ビタミンB1、ビタミンC、ビオチン、ビタミンE、コエンザイムQ10、およびL-カルニチンによるミトコンドリア病に使用する薬剤（ビタミンカクテル薬）の有効性を調べることを目的とした。

【方法】2006年1月から2014年12月までに発症した急性脳症の患者21人を対象としたビタミンカクテル薬の有効性を研究した。11人のビタミンカクテル投与群と、10人の非投与群で、年齢、誘因、治療開始時間、および後遺症を後方視的に検討した。後遺症は（A）後遺症群、（B）後遺症群に分類され、診断と治療開始までの期間も評価した。

【結果】2群間に年齢、誘因に差はなかった。後遺症は、ビタミンカクテル薬処方群と非処方群で差はなかったが、24時間以内に投与開始した群で有意に良好であった（ $P=0.035$ ）。

【考察】急性脳症の治療法は確立されていないが、今回の結果はビタミンカクテル薬の早期投与が有効である可能性を示した。急性脳症の原因の1つとして、CPTIIの熱不安定性遺伝子多型の関与が報告されている。高熱時にCPTII欠損状態となることでミトコンドリア機能不全となり、エネルギー不足から急性脳症に至ると推測されている。このことはミトコンドリア病に使用するビタミンカクテル薬が急性脳症の治療に有効な可能性を示唆している。

【結論】ビタミンカクテル薬の早期投与が、熱性けいれん重積で発症する急性脳症の治療に有効な可能性がある。



## 論文審査の結果の要旨

発熱に伴うけいれん重積で発症する急性脳症は、しばしば重度の後遺症を生じる。急性脳症の1つの重要な病因は、ミトコンドリア機能の低下によるエネルギーの枯渇であると考えられており、急性脳症の治療として、ビタミンB1、ビタミンC、ビオチン、ビタミンE、コエンザイムQ10、およびL-カルニチンによるミトコンドリア病に使用する薬剤（ビタミンカクテル薬）の有効性を調べることを目的とした論文である。急性脳症の患者21人を対象としたビタミンカクテル薬の有効性を年齢、誘因、治療開始時間、および後遺症を後方視的に検討している。結果、患者背景に差はなく、後遺症は24時間以内にビタミンカクテル薬を投与した群で有意に良好であった（ $P = 0.035$ ）。急性脳症の治療法は確立されていないが、今回の結果はビタミンカクテル薬の早期投与が有効である可能性を示した。急性脳症の原因の1つとして、CPTIIの熱不安定性遺伝子多型の関与が報告されており、高熱時にCPTII欠損状態となることでミトコンドリア機能不全となり、エネルギー不足から急性脳症に至ると推測されている。このことはミトコンドリア病に使用するビタミンカクテル薬が急性脳症の治療に有効な可能性を示唆していると考察している。以上の内容は学位授与に相当すると判断できる。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 荻村栄一郎   |
| 学位（専攻分野） | 博士（薬科学）   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博乙第薬科学3号                                     |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月27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   | 胆汁酸依存的に引き起こされる薬剤性肝障害に関する研究                        |
| 論文審査委員   | （主査）教授 伊藤 晃成<br>（副査）教授 秋田 英万<br>教授 小椋 康光 教授 樋坂 章博 |

## 論文内容の要旨

薬剤性肝障害は新薬候補化合物の開発中止要因となるだけではなく、薬剤の市場からの撤退につながる大きな原因として知られている。胆汁酸は肝臓内に蓄積すると肝毒性を示す事が知られ、肝臓外への胆汁酸排泄を担う **Bile salt export pump (BSEP)** は毒性標的として注目されている。

本研究では、胆汁酸依存的に引き起こされる肝毒性を検出する新たな肝毒性評価系の構築に取り組んだ。また、胆汁酸依存的に引き起こされる毒性において、薬物代謝がどのように関与しているのか検討を行った。

その結果、胆汁酸依存毒性を示す薬物の多くが **BSEP** 阻害剤であった。また、薬物代謝を阻害した条件で胆汁酸依存毒性を評価したところ、非阻害条件と比べ多数の薬物で胆汁酸依存毒性強度に変動が見られた。また、ラットとヒトでの代謝阻害剤の影響について比較したところ、ラットでは毒性が増強される傾向を示したのに対し、ヒトでは減弱される傾向が認められた。

また、肝毒性薬剤として知られるトログリタゾンには胆汁酸アミノ酸抱合阻害作用がある事を明らかにした。アミノ酸抱合阻害によって毒性の強い脂溶性胆汁酸が蓄積し肝毒性発現に関与していると考えられた。

胆汁酸依存毒性評価系は創薬初期段階における化合物スクリーニングに用いる事でより安全性の高い化合物の創出に貢献できると考えられる。また、胆汁酸アミノ酸抱合阻害は新たな肝毒性メカニズムと示唆され、新たな毒性評価系の構築に応用可能と考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

薬剤性肝障害は新薬候補化合物の開発中止要因となるだけでなく、薬剤の市場からの撤退につながる大きな原因として知られている。胆汁酸は肝臓内に蓄積すると肝毒性を示す事が知られ、肝臓外への胆汁酸排泄を担う **Bile salt export pump (BSEP)** は毒性標的として注目されている。

本研究では、胆汁酸依存的に引き起こされる肝毒性を検出する新たな肝毒性評価系の構築に取り組み、この系を利用することで、胆汁酸依存的に引き起こされる毒性への **BSEP** の寄与ならびに、薬物代謝による影響を化合物横断的に評価した。その結果、胆汁酸依存毒性を示す薬物の多くが **BSEP** 阻害剤であること、また、薬物代謝を阻害した条件で胆汁酸依存毒性を評価した結果から、非阻害条件と比べ多くの薬物で胆汁酸依存毒性強度に変動が見られることを示した。この結果は代謝物による **BSEP** 阻害の影響が無視できないことを示唆するものである。さらに、ラットとヒトで代謝阻害剤の毒性発現に及ぼす影響に大きな種差が存在する可能性を示す結果を得た。また、特に肝毒性薬剤として知られるトログリタゾンについては、**BSEP** 阻害以外の作用として、胆汁酸アミノ酸抱合阻害作用によるものを見いだした。これら一連の成果は、**BSEP** ならびにその周辺因子が薬物性肝障害の予測に重要であることを示しており、創薬初期段階における化合物スクリーニング構築に有用な知見を含むものである。

以上より、本論文が博士（薬科学）の学位に値するものと判断した。

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | 山木 晋  |
| 学位（専攻分野） | 博士（薬科学）   |
| 学位記番号    | 千大院医薬博乙第薬科学4号   |
| 学位記授与の日付 | 平成30年 3月27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   | 糖尿病性腎症治療薬としての Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1) 阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究 |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 西田 篤司<br>(副査) 教授 高山 廣光<br>教授 石橋 正己 教授 根本 哲宏                   |

## 論文内容の要旨

Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1) はアミノキシダーゼとしての機能を併せ持つ白血球の接着分子であり、糖尿病性腎症を含む様々な疾患への関与が疑われている。著者は糖尿病性腎症治療薬としての新規 VAP-1 阻害剤の創製を目指し、本研究に着手した。

第一章・第二章では、社内化合物より見出されたシード化合物 **3** を起点に、ドッキングスタディを活用した化合物デザインを行い、グリシンアミド誘導体の構造変換を実施した。その結果、グリシンアミド誘導体の構造活性相関および、3 級アミドへの変換によるラット血液中での安定性改善、カルボキシル基導入による CYP 阻害作用の減弱に関する知見を得た。これらの知見を活かし、STZ 誘発糖尿病モデルラットにおいて、0.3, 1.0 mg/kg の経口投与で有意な尿中蛋白排泄増加抑制作用を示すグリシンアミド誘導体 **47h** を創出した。

第三章では、化合物 **47h** の課題となったイヌ・サル血漿中における安定性の改善および、水溶性の向上を目指し、構造変換を実施した。その結果、トパキノン結合部位をカルバムイミドイルカルバメート構造へと変換することで、イヌ・サル血漿中における安定性の改善を達成した。さらに、カルバムイミドイルカルバメート誘導体の構造活性相関を明らかにするとともに、ビアリアル構造の変換による水溶性向上に関する知見を得た。これらの知見を活かし、化合物 **47h** より強力な *ex vivo* 活性と良好な薬物動態特性を示すカルバムイミドイルカルバメート誘導体 **86b** を創出した。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病性腎症は糖尿病三大合併症の一つであり、現行の治療法では多くの患者で末期腎不全まで病態が進行することから、糖尿病性腎症の発症・進展を阻止する薬剤の開発が望まれている。近年、糖尿病性腎症の増悪に関与する因子として、アミノキシダーゼの機能を合わせ持つ白血球接着因子である VAP-1 が報告されている。アミン酸化の際に生ずるアルデヒドや過酸化水素が酸化ストレスを助長し、腎血管を障害すると考えられている。腎血管障害の軽減を目的とする新規 VAP-1 阻害剤の創製を目的として本研究を実施し、以下の成果を得た。

本研究では、化合物ライブラリーより見いだした *N*-(1,1'-ビフェニル)メチル-2-アミノアセタミドを基本骨格としての構造最適化を実施した。その結果、ヒト・ラットともに強力な VAP-1 阻害作用を有し、CYP 阻害作用を回避したグリシンアミド誘導体を見出した。さらに構造最適化研究の結果、イヌおよびサル血漿中における安定性の改善と、水溶性向上を達成したカルバムイミドイルカルバメート誘導体を創出した。本化合物は強力な *ex vivo* 活性と、ラット、イヌ、サルいずれの動物種においても良好な PK プロファイルを有することが確認できた。

本研究成果は VAP-1 阻害剤の開発に基づく糖尿病性腎症治療薬開発に有用な知見を与えるものであり、博士(薬科学)に相応しいものと認められた。

|             |   |         |             |
|-------------|---|---------|-------------|
| 氏名・生年月日     | 清 水 み ど り                                       |         |             |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（看護学）  |         |             |
| 学 位 記 番 号   | 千大院看護博乙第19号                                     |         |             |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月27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 | 摂食嚥下機能低下を認める特別養護老人ホーム入所者の経口摂取支援のための看護職役割行動指標の開発 |         |             |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授  | 吉 本 照 子 |             |
|             | (副査) 教 授  | 岡 田 忍   | 教 授 諏 訪 さゆり |
|             | 准教授   | 杉 田 由香里 |             |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、摂食嚥下機能低下を認める特別養護老人ホーム（以下、特養）入所者が、本人や家族の意思に沿って可能な限り安全・安楽に経口摂取するための支援方法が未確立な中で、看護職の役割行動指標を開発することである。

研究1で、経口摂取支援に積極的に取り組む特養の看護職7名、介護福祉士12名に対する半構造化面接および質的内容分析をもとに、看護職役割行動指標（指標案）を作成した。

ついで、摂食嚥下機能低下を認める高齢者のケアに熟知した看護師、介護福祉士、学識経験者6名による専門家会議で指標案の内容妥当性を検討し、項目の精錬をして【摂食嚥下機能が著しく低下しても、入所者（家族）の意向に添って、可能な限り経口摂取できるよう、医師・歯科医師・管理栄養士・介護職等と協力して経口摂取の可能性を探る】等、多職種とともに取り組む4つの目標、看護職固有の20の役割行動、60の下位役割行動の例示から成る指標を作成した。

研究2で、事前事後テスト研究デザインにより指標を検証し、特養4施設の看護職9名が介護職12名とともに3カ月間、9名の入所者を対象に指標を試用して経口摂取支援を行い、試用前後の支援内容等を分析した。

看護職9名がなすべき実践内容を理解し、実践の手がかりを得、自身の課題を抽出して課題解決に取り組んだ。介護職12名の認識では看護職との連携が改善した。指標内容の共通理解や、試用に伴う過度な負担等の問題はなく、対象入所者の身体状況は維持6名、経口摂取の改善1名、悪化・死亡各1名（試用開始時に終末期の入所者）であった。

本指標の試用により、特に負担なく看護職の役割認識および実践の改善がみられ、特養の経口摂取支援の中心となる介護職も看護職との連携の改善を認識し、入所者も経口摂取の維持・改善がみられたことから、指標は有用性があり、摂食嚥下機能低下を認める高齢者の食のQOLを高める新規性と意義があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

目的は、摂食嚥下機能低下を認める特別養護老人ホーム（以下、特養）入所者が、本人や家族の意思に沿って可能な限り安全・安楽に経口摂取するための看護職の役割行動指標（指標）を開発することである。

2つの研究で構成し、研究1で、経口摂取支援に積極的に取り組む特養の看護職7名、介護福祉士12名に対する半構造化面接および内容分析をもとに、看護職の役割行動指標案（指標案）を作成し、摂食嚥下機能低下を認める高齢者のケアの熟練看護師、介護福祉士、学識経験者6名による専門家会議で内容妥当性を検討・精練し、【摂食嚥下機能が著しく低下しても、入所者（家族）の意向に添って、可能な限り経口摂取できるよう、医師・歯科医師・管理栄養士・介護職等と協力して経口摂取の可能性を探る】等の4つの目標、看護職固有の20の役割行動、60の下位役割行動の例示から成る指標を作成した。

研究2で、事前事後テスト研究デザインにより、特養4施設の看護職9名が介護職12名とともに3カ月間、9名の入所者を対象に指標を試用し、有用性・実用可能性を検証した。

看護職9名がなすべき実践内容を理解し、実践の手がかりを得、自身の課題を抽出して課題解決に取り組んだ。介護職は看護職との連携の改善を認識した。対象入所者の身体状況は維持6名、経口摂取の改善1名、悪化・死亡各1名（試用開始時に終末期）であった。看護職の役割認識および実践の改善がみられ、介護職も看護職との連携の改善を認識し、入所者も身体状況・経口摂取の維持・改善がみられたことから、本指標は有用性・実用可能性があると判断した。

審査では、各評価指標の変化の意味の明示等がもとめられ、的確に修正した。本研究は、摂食嚥下機能低下を認める高齢者の食のQOLを高める新規性と意義があると判断した。

|             |   |             |           |
|-------------|---|-------------|-----------|
| 氏名・生年月日     | 山 口 絹 世   |             |           |
| 学位（専攻分野）    | 博 士（看護学）  |             |           |
| 学 位 記 番 号   | 千大院看護博乙第20号                                     |             |           |
| 学位記授与の日付    | 平成30年3月27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 | 訪問看護ステーション管理者による経営の危機的状況の予防に着目した<br>経営管理行動指標の開発 |             |           |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）教授  | 吉 本 照 子     |           |
|             | （副査）教授  | 宮 崎 美 砂 子   | 教 授 北 池 正 |
|             |   | 准教授 辻 村 真由子 |           |

## 論 文 内 容 の 要 旨

目的：訪問看護ステーション管理者の経営管理行動指標（指標）を開発することである。

方法：2つの研究で構成し、研究Ⅰで、開設後5年以上で経営が安定している訪問看護ステーションの管理者9名に半構造化面接調査を実施し、質的帰納的に分析し、経営管理行動指標試案原案（試案原案）を作成した。ついで6名の専門家委員会議を実施し、試案原案を修正・精錬し、経営管理行動指標試案（試案）を作成した。研究Ⅱで、ステーション設置主体・規模の異なるステーションの管理者で管理経験5年以内の経験の浅い管理者6名が、3か月間試案を試用し、試用前後の経営管理行動および管理者の認識の変化等をもとに、有用性と実用可能性を検証した。

結果：試案は、経営の安定化に向け、経営の危機的状況7項目（山口ら, 2014）を予測し予防するため、常に意識すべき行動の枠組みを示す大項目【ケアの質を保証する】【利用者数を確保・維持する】【日々の活動の効率を上げ、利用者数とスタッフ数の急な変動に対処する】等7項目、大項目の実現に必要な行動目標としての中項目25項目、具体的行動例としての小項目66項目で構成された。

全員が大・中項目または小項目をもとに管理者としてなすべき行動および自己の課題に気づき、小項目をもとに解決の計画を立案した。うち5名が、経営の危機的状況を予測し、行動に至った。

考察：本試案の試用により、経験の浅い管理者6名全員が自分の課題に気づき、解決の方策を立案したこと、計画を実施できた5名に試用による負担感もみられなかったことから、本指標は、有用性および実用可能性があると考えられる。



## 論文審査の結果の要旨

目的は、訪問看護ステーション管理者の経営管理行動指標（指標）を開発することである。

2つの研究で構成し、研究Ⅰで、開設後5年以上の経営が安定している訪問看護ステーションの管理者9名に半構造化面接調査を実施して質的帰納的に分析し、6名の専門家委員による会議を実施し、試案原案を修正・精練して経営管理行動指標試案（試案）を作成した。研究Ⅱで、設置主体・規模の異なる訪問看護ステーションの管理経験5年以内の管理者6名が、3か月間試案を試用し、有用性と実用可能性を検証した。

試案は、経営の危機的状況を予測し予防するために管理者が常に意識すべき行動を示す大項目【ケアの質を保証する】【利用者数を確保・維持する】【日々の活動の効率を上げ、利用者数とスタッフ数の急な変動に対処する】等7項目、大項目の実現に必要な行動目標を示す中項目25項目、具体的行動例を示す小項目66項目で構成され、大項目の構造を示した。

全員が大・中項目または小項目をもとに管理者としてなすべき行動および自分の課題に気づき、課題解決の計画を立案した。うち5名が、経営の危機的状況を予測して、予防的に行動または計画した。

本試案の試用により、経験の浅い管理者6名全員が自分の課題に気づき、解決の方策を立案し、計画を実施した5名に試用による負担感もみられなかったことから、本指標は、有用性および実用可能性があると判断した。

審査では、大項目の構造の妥当性、経営指標もあわせた本指標の活用方法等について質疑が行われ、再検討して的確に修正した。

国が推進する訪問看護サービスの質的・量的確保に向けて、本研究は管理者による質的・量的確保の考え方と行動の手がかりを示し、看護学的・実践的意義がある。