氏　　名	趙　松　娟
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第文１号
学位記授与の日付	令和２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	一九三〇・四〇年代の日本文学における＜故郷＞表象
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　柴　佳世乃
	（副査）准教授　兼　岡　理　恵　　教　授　三　宅　晶　子
	（副査）教　授　大　原　祐　治

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は、一九三〇年代から四〇年代にかけての戦争と移動の時代の中で〈故郷〉のモチーフが文学作品において展開されるさまを検討するものである。主な考察対象としては、〈故郷〉をトピックとして創作された、三つの文学作品と一つの雑誌メディアを取り上げた。

序章では、〈故郷〉の概念と意識そのものが戦前の文学においてすでに生まれていたことと、日中戦争に突入する中で〈故郷〉への関心が高まりを見せたことに関する時代的・社会的背景について、先学の研究成果を取り入れながら考察を行った。

一八八〇年代から大正期までの作品においては、都市／農村(都会／田舎)という二項対立関係の中での、上京青年にとっての実体化された〈故郷〉表象、大正から昭和初年にかけては、詩というジャンルで確立された、抽象的な〈故郷〉表象という特徴が見られる。一九三〇年代前半には、近代化によって失われた日本の〈故郷〉を見出そうとする情念を主題とした作品が多く書かれた。郷土教育が関与して〈故郷〉への意識が国への帰属意識へと接続されつつ規模を拡大する三〇年代半ば以降、日中戦争、アジア太平洋戦争が進行する戦時期にかけて、人々のノスタルジアを喚起する〈故郷〉は、文学作品においても重要な主題として多様に表象されていたのである。

第１章においては、現実社会の日本を舞台とするわけではない太宰治による短編小説『竹青』(一九四五・四)に注目し、言論統制と思想統制による緊張感の漲った戦時下において、主人公を巧みに異世界に連れ込んでいく「異化」作用を駆使したこの作品の表現スタイルは、当時の社会において注目を集める存在だった帰還兵の問題や、ユートピアを求めて満洲に渡った開拓移民集団の問題を想起させる。

立身出世をあきらめ、故郷に帰着して穏やかに暮らしていったとされる主人公の物語は、〈外〉に出て行った者が、戦争の後、どのように穏やかに「ふるさと」に帰還するのか、という静かな帰還の道を示すものである。その意味でこの作品は、実際の戦争が終結するのに先だって、帝国日本の侵略政策の失敗と植民地の喪失を前提に、戦後における開拓農民や出征兵士たちの〈故郷〉への平和な帰り方を暗示している。

太宰が戦時下に発表した一連の作品の中にあって、本章で論じた「竹青」はとりわけ異彩を放つ存在であり、戦争の時代に対する太宰の違和感が表明されていることをはっきりと読み取ることができる。

この作品の漢訳が掲載される予定だったという雑誌『大東亜文学』の周辺に集まったのは、親日派の中国人インテリたちである。太宰の小説が実際に漢訳されたとしても、本章で分析したような象徴性を、読者が読み取ることは無かったと想像される。しかし、戦時下に書かれたこの小説が、戦争と移動の時代における〈故郷〉について、戦後＝敗戦までを視野に入れたかのような内容をもっていたことは確かである。

第 2 章では、日中戦争全面化の前夜において日本の農村で屈託していた次男・三男の身の処し方を題材とした和田伝の長篇小説『沃土』(一九三七・一一)を戦前における〈故郷〉表象の典型例として論じた。日中戦争へ突入する時代状況の中で、国家への帰属意識の高揚が求められていたことを考察した上で、思想的帰農を描く転向文学作品とは異なる、新たな農民文学と長篇小説との要請、という同時代的な文壇の動きをも捉えた。

『沃土』と同時代に発表された中野重治『村の家』(一九三五・五)や、島木健作『生活の探求』(一九三七・一〇)などの思想的帰農小説が扱っているのは、農民の現実を規定する外的状況に対する批判的検討などではなく、都会で共産主義運動に挫折してから帰郷し、故郷と格闘して農民の生産過程・生活に関心を持つようになった自分自身の肖像を、私小説的な性格の作品に書き込むにいたる個人の内面的な事情であった。そして、ファシズムの気運が徐々に広がって左翼思想が許されなくなっていった社会状況のもとで、転向作家は、このような作品をもって、世間への出直しと、文壇における居場所を求めた、という側面もある。

一方、和田の場合は『一町三反』(一九三四・六)、『村の次男』(一九三四・三)といった初期の作品も参照すると、昭和恐慌のあおりを受けた農業恐慌のために、土地不足と過剰人口が根本的な問題となった農村の疲弊と農民の窮乏の現実のもとで、農地の所有・親族の間の残酷な葛藤を巻き起こした農村における土地をめぐる諸問題が垣間見える。また、かつて地方・農村の青年が憧れていた東京のような大都市でさえ、立身出世の機会を提供する力を失ってしまった中で、過剰労働力となった農村の次男・三男の出口の一つは、大陸雄飛を夢見て離郷することであった。和田が描くのは、地方で農村生活の苦境から抜け出す意欲をもっていた大量の貧困層が、狭隘な土地しかない「内地」の農村という〈故郷〉から、やむを得ず離れていくという現実である。『沃土』とは、こうした農村における棄郷の表象を、端的に描いた作品に他ならない。

第 3 章では、中国文学研究会の機関誌『中国文学月報』・『中国文学』(一九三五・三～一九四三・三)のほか・日記・書簡などの虚構性の低い資料を対象とし、雑誌編集の中心的な存在であった竹内に注目し、雑誌創刊から廃刊までの間に行われた竹内の二回の異郷である中国と故郷である日本＝前線と銃後を行き来していた言動の連続性が、竹内の雑誌における言説にもたらしてきた変化を検証した。

北京において、日本軍占領当局の文化政策に関わる仕事を経験した竹内は、中国側の親日派人士や、日本側の公的機関に関与していた人たちとの交友関係を保ちながらも、その理想に反して、政治から離脱した純粋な文学的交流を実現することはできなかった。それゆえ、全体主義が要請されていた銃後に帰還し

た竹内は、中国文学を研究する志を果たして帰郷したとは言えない。その後の竹内は、日本という風土に再び馴染んだ後に、個人的に何ができるかを自問した。結果的として、雑誌誌面における言説には、日本文化を高揚させ、日本帝国文化ナショナリズムに同化するような言説が混入してしまっていた。その言説の根底には、日本国民の一人としての、竹内の共同体意識が働いていたことは否めない。

ところが、竹内の思想は、再びの中国体験を通して変わっていった。竹内は、一九四二年二月から四月まで、回教圏研究所の出張で八〇日ばかり、再び中国現地に渡った。雑誌に発表された旅行記には戦争に対する態度は記述されていないとはいえ、同時期のほかの文章からは、竹内が大東亜共栄圏文化建設への不信を深めつつあることが読み取れる。竹内は第一回の大東亜文学者大会への参加拒否と、雑誌のやむを得ない廃刊という行動を通して、帝国日本主義文化の宣揚に加担しない態度を示した。

このような竹内の思想的変化は、帝国というテリトリーの「内地」の銃後に身を置いたままであったなら、実現される確率が低いものであったことはいうまでもない。竹内は、実際の離郷と帰郷の行動によって、帝国日本への客観的な認識を深めていた。雑誌『中国文学月報』『中国文学』や日記、書簡に記録された竹内の言論は、現実社会における当時の知識人の戦争による思想的変化の的確な見取り図を提示していたことになるだろう。

第4章では、大佛次郎の戦後における代表的な新聞小説『帰郷』（一九四八年五月一七日～一一月二一日まで、『毎日新聞』に連載）を取り扱った。

この小説には、同世代に属する三人のインテリの男性たちの戦中から戦後にかけての動向を追い、戦争責任と戦争記憶に対するそれぞれの向き合い方を描く軸や、世代と境遇を異にする三人の女性たちが歩む、戦中から戦後にかけてのそれぞれ異なった生き方を描く軸など、複数のプロットが配置されている。本章では、こういった複層構造を分析し、戦後における、〈故郷〉意識の変遷と戦争責任への向き合い方について検討した。

血縁のイデオロギーに縛られ、溢れる愛郷心・愛国心を抑えきれずに帰郷した主人公は、戦後の日本社会の中に自らの居場所を見出すことができずに、帰郷を諦めて再び出郷する。こうした結末の設定には、戦後の日本社会が復興に向かう機運の中で不可視化されたのかも知れない帰郷／棄郷をめぐる個人的な記憶に関する問題が提示されている。迅速な復興が優先された日本社会においては、主人公に象徴されるような戦時中の問題が外部に押し出され、不可視化することによって、秩序がたもたれたのである。

他方、作中には、戦争のトラウマに直面し、戦争の記憶とそれに伴う責任から逃避にしようとしたものの、結果としてそれらの問題に直面し、戦後の日本社会に生活の場を得た復員者も描写されている。これは現実の戦後日本社会における復員者の問題に関わっている。また、戦時中、明哲保身の身振りをしており、戦後の文化主義国家建設の時流に乗った知識人イメージを創造することを通して、戦後社会に作家の批判的なメッセージを伝えていた。

一方でこの作品には、戦前・戦中・戦後にまたがった時代における日本女性たちの縮図ともいうべき三人の女性たちの動向も提示されていた。本作品において、三者三様に描かれる女性たちの存在は、戦争に関する男たちの苦悩や屈折を受け止めて癒す、といったジェンダー役割を押し付けられることなく、自分の人生

を生き始めた戦後社会における女性たちのありようを提示している。

また、作品においては、そのタイトルとも重なる、複数の帰郷者が取りあげられて描写され、敗戦直後の、戦時中における帝国日本の植民地政策の対象となった地域＝外地からの帰還兵・軍属・旅行、居住、生活を経験した日本人の帰郷風潮が煽られたことが示されている。結末部での、主人公が華僑のネットワークと関係を持ちながら、国際社会へ踏み出すというプロットは、作家のコスモポリタニズムと一致していると同時に、「平和国家」と「平和世界」の建設を祈念する、という当時の機運がはっきりと刻み込まれていると考えられる。

以上、ここまで述べてきたように、世界規模の戦争が経験される一九三〇・四〇年代という特異な時代状況のなかで、主題としての〈故郷〉は、個人にとっての具体的な経験であるに留まらず、普遍的な課題として注目を集めることになった。無論、本論文で、そうした〈故郷〉表象のすべてを網羅したわけではない。しかし、各章で取り上げた〈故郷〉の問題の諸相からは、戦争によって人々に様々な〈移動〉(出征／帰還、開拓／引揚など)がもたらされていたということが浮かび上がる。安定した日常を揺るがし、人々に大規模な移動を強いる戦争によって、人は〈故郷〉における安定を失う。〈故郷〉を遠く離れ、あるいは〈故郷〉を失った者はノスタルジーを語る。しかも、戦争が終わったからといって、無事に帰郷を果たすことが保証されているわけでもない。その意味で〈故郷〉とは、常に／既に失われたものとして懐かしまれ、渇望される対象でもある。

本論文は、一九三〇年代・四〇年代における日本の文学状況に関して、〈故郷〉という切り口から検証し、戦争を経験するこの時代の人々が、望むか否かにかかわらず〈移動〉を強いられ、それゆえにこそ〈故郷〉への思いをアイデンティティの拠り所としていくさまを論ずるものである。そこで浮かび上がるのは、〈故郷〉が単にドメスティックな意識に貫かれたものであるだけでなく、同時に植民地統治をめぐる問題を考える契機ともなりうるということである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、アジア太平洋戦争を挟む一九三〇年代から四〇年代にかけての日本文学における〈故郷〉表象の諸相に注目し、戦争の時代におけるナショナリズムと文学との関係について再検討を行うものである。戦争に向かう対外膨張主義的な動向とその後に続いた長期にわたる戦争は、移民や出征、あるいは疎開という形で人々に大規模な〈移動〉を経験させ、さらに敗戦後には復員ないし引揚という形での〈移動〉経験を与えた。こうした〈移動〉のダイナミズムは、同時代の文学において〈故郷〉への強い思い、すなわ

ちノスタルジアを主題として浮上させた。本論文では、この時代に発表された文学テクストのいくつかに注目するとともに、そうした文学的営為が遂行される場としての雑誌メディアへ注目することを通して、主題としての〈故郷〉が戦争と不可分なナショナリズムへと包摂されつつも、同時にそうした動向への批評の契機にもなりえたという複雑な状況について分析を展開している。

論文の構成は以下の通りである。まず序章において、日本近代文学における〈故郷〉表象に関する先行研究を概括した上で、一九三〇年代・四〇年代に論点を絞り込む必然性を説明する。すなわち、学校教育等における「郷土」への関心の高まりに見られるように、愛郷心が愛国心へと横滑りしながら接続されていく時代状況の中で、文学の世界においても主題としての〈故郷〉がにわかに浮上していくさまを確認する。続く本論は、全 4 章から構成されている。第 1 章では、太宰治の短編翻案小説「竹青」（1945 年）を取り上げ、中国清代の怪異小説集『聊斎志異』中の一篇を題材としたこの作品が、日本文学報国会が中国で刊行する雑誌に漢訳されて掲載される予定だったことに注目し、その物語内容が戦時下における対外侵出とその断念をめぐる寓話として読解可能であるという示唆的な解釈を提示している。第 2 章では、農民文学作家である和田伝の長編小説『沃土』（1937 年）を取り上げ、日中戦争が全面化していく時期の農村で繰り広げられる土地の所有と継承をめぐる騒動を描く物語を精緻に分析した上で、不妊に悩んだヒロインが土地の継承者としての子宝に恵まれるというハッピーエンドで終わる物語の中に織り込まれた、農家の次男・三男たちが農村のうちに居場所を見出せずに〈故郷〉を失い、「満洲」に新天地を求める様子に注意を促す。第 3 章では 1930 年代から 40 年代にかけて刊行された中国文学研究会の機関誌『中国文学月報』およびその後継誌『中国文学』に注目し、研究会の活動および雑誌刊行の中心人物だった竹内好が、二度にわたる中国への渡航経験の中で、一度は戦時下のナショナリズムへの急速な接近を見せたその言論を、中国と日本とのあいだの移動の中で自己相対化していくさまについて検討し、〈故郷〉としての日本への想念を〈外〉から捉え返しえた竹内の特異な批評性を指摘した。第 4 章では、大衆作家として 1920 年代から活動していた大佛次郎が戦後に発表した新聞連載小説『帰郷』（1948 年）を取り上げ、公金横領の罪に問われて戦時下に海軍を追われた主人公が、〈故郷〉としての戦後日本へと帰還しようとしながら、その願いを果たせず、華僑の援助で再び国外へと旅立つというプロットが、戦後日本における戦争の記憶および戦争責任の忘却に関する批評となっていることを指摘するとともに、主人公以外の複数の男女が織りなす群像劇もまた、戦中から戦後にかけての連続性と非連続性の諸相をあぶり出すものとなっていることを指摘する。末尾に置かれた終章では、以上のことを踏まえて〈故郷〉をキーワードとしてこの時代の文学について論ずることが、戦争の時代における文学とナショナリズムの関係を捉え返す重要な問題提起となることを主張している。

以上、本論文は一九三〇年代から四〇年代の日本文学における〈故郷〉表象に注目することで、戦時下ナショナリズムの圏内に包摂された文学が、同時にそのような状況を相対化しうる批評性を発揮していたことを明らかにした。こうした問題意識は時局への迎合／抵抗という二元論を越えて、文学というメディアの批評性と限界について考える重要な問題提起となっており、学位論文にふさわしい成果を挙げたものと評価できる。

氏　　名	GHIMIRE HARI PRASAD
学位（専攻分野）	博士（学術）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第学３５号
学位記授与の日付	令和２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	ネパールにおける教育計画の総合的研究―SSRP とオーナーシップを中心に―
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　五十嵐　誠　一 （副査）教　授　戸　田　善　治　　教　授　藤　川　大　祐

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、主に 1990 年の民主化以降のネパールの教育計画と教育制度を総合的に考察することを主たる目的とする。とくに、本論文は、現行の教育制度に結びつく学校セクター改革計画（School Sector Reform Plan = SSRP）（2009-2016 年）に注目し、それが抱える諸問題を具体的に整理するとともに、海外の国際機関・政府機関の援助を受ける中で、ネパールのオーナーシップがどの程度まで確保されていたのかを実証的に明らかにしたものである。

序章では、ネパールの教育の実情と課題、そしてネパールのオーナーシップおよびドナーの影響に関する先行研究を概観し、本論文の分析的課題を設定した。まず、ネパールの教育分野での課題は、国民の多様性、教授言語、ガバナンスの弱さ、政治的介入、教員の能力などのような様ざまな課題を明らかにした。次に、教育分野を含め、オーナーシップを測るために必要な分析アプローチが欠如していることを指摘した。さらに、ネパール政府のオーナーシップに関する先行研究では、オーナーシップという概念を曖昧に扱い、精緻な分析が行われていないことをも明らかにした。これらの分析上の欠陥を解消するために、教育計画・教育内容、予算配分・予算活用、計画実施という三局面に分けて分析を行うことが必要であることを示した。

第 1 章では、途上国のオーナーシップに関する課題を整理するとともにオーナーシップというに関わる分析アプローチの検討を行った。まず、オーナーシップに関する概念の変遷および課題を整理し、次に経済協力開発機構（Organization for Economic Co-operation and Development = OECD）、世界銀行、国際連合が定義したオーナーシップとそれらが指摘した課題を検討し、オーナーシップの在り方について考察した。その上で、教育分野が他の開発分野とは異なる特殊性を持つことを示しながら、教育分野のオーナーシップを詳細に検討した。検討の結果、オーナーシップの概念は、1990 年より始まったが、現援助機関や援助国家による定義や重点に相違があることが明らかになった。さらに、教育分野の支援およびオーナーシップと密接に関わる方法であるセクター・ワイド・アプローチ（Sector Wide Approach = SWAp）の意義についても考察し途上国のオーナーシップとは、ドナー・コミュニティの規定・設定に従うものとなりさがり、ドナー側から見たオーナーシップにすぎない現状を明らかにした。教育分野においては、途上国が教育計画を策定する際、ドナーが勧める教育計画をそのまま導入することなく、途上国がイニシアチブを取り、国内のニーズおよび国際的な目標を取り入れた教育計画を策定することが重要である。しかし、教育計画を策定するための人材不足、財政的な資源の不足、計画を実施する上での脆弱なガバナンス、実施能力不

足、財政の腐敗などが原因で、途上国がオーナーシップを発揮することには限界があることを指摘した。このような途上国のオーナーシップの水準を客観的に分析するために、本章では、先行研究および援助機関の定義を援用し、教育計画・教育内容、予算配分・予算活用、計画実施という三局面を峻別した分析アプローチを構築した。

第 2 章では、第 1 章で構築したオーナーシップに関わる分析アプローチを用いて、SSRP 以前の教育計画におけるオーナーシップの水準を考察した。ここではまず、ネパールにおける教育の歴史的展開を整理した。次に、民主化後の最初の教育計画である基礎教育・初等教育（BPEP）マスター・プラン（1991-2001 年）、中等教育支援プロジェクト（2003-2007 年）、そしてコミュニティ・スクール支援プロジェクト（2003-2008 年）を取り上げて考察した。また、EFA ネパール国家行動計画（Education for All, Nepal National Plan of Action = EFA NPA）（2004-2009 年）についても分析を行った。本章を通じて、BPEP マスター・プランでは、ネパールのオーナーシップは高かったが、BPEP II 以降、オーナーシップが低下したことが明らかになった。結論として、政府の脆弱なガバナンス、ローカルな目標よりも国際的な目標の重視する姿勢、ドナーの強い影響力などが原因であると指摘した。　第 3 章では、SSRP の全体的概要を考察した。まず、SSRP のベースとなる EFA NPA の評価の提言の整理を行った。次に、SSRP が策定された背景およびその位置づけを検証しつつ、SSRP の具体的内容を整理した。さらに、SSRP の策定時の目標および実施終了後の成果を分析し、SSRP の総合的評価を試みた。本章を通じて SSRP は、万人のための教育や国連ミレニアム開発目標のような国際的な目標の達成に向けて策定された計画であり、一定程度の就学率、教育の質、識字率などの点では向上が見られたものの、教育分野の全ての課題を解決しうる計画ではなかったことが明らかとなった。

第 4 章では、第 1 章で示した教育分野のオーナーシップを評価するための三局面に注目し、SSRP におけるネパール政府のオーナーシップの状況を実証的に検証した。まず、SSRP の策定直前にドナーが作成した国別援助報告書と SSRP プログラムへの援助報告書などを用い、SSRP における主要なドナーの援助の方向性とドナーの影響力の強さを明らかにした。次に、SSRP の教育内容面でのネパール政府のオーナーシップに着目し、SSRP を策定する際にネパール政府が提示した目標（アジェンダ）と SSRP を相互に参照し、SSRP において政府の意向がどのぐらい反映されたかを分析した。次いで、SWAp 援助モダリティを前提とした予算配分・予算活用局面におけるネパール政府のオーナーシップの水準を考察した。最後に、SSRP の実施過程におけるネパール政府のオーナーシップを検証した。

SSRP の教育内容に関するネパール政府のオーナーシップについては、ドナーが主張する 41 項目のうち 32 項目が SSRP に反映され、ドナーの影響力が相対的に強かったことが明らかとなった。第 11 次 3 カ年国家計画（2007-2010 年度）と 2008/09 および 2009/10 年度の予算発表会の場における政府の目標と SSRP を比較考察した結果、政府は国内のニーズを重視していたが、SSRP は国内のニーズよりも万人のための教育や国連ミレニアム開発目標のような国際的なアジェンダを重視していることも把握された。国家の全体的な開発目標と SSRP の目標は、多くの点で一致せず、SSRP は、地域的ニーズに配慮しておらず、SSRP の教育内容面では、ネパール政府のオーナーシップは十分に発揮されてないと結論づけた。

予算配分・予算活用に関するネパール政府のオーナーシップについては、SSRP は SWAp モダリティに基づき、資金を調達し、予算配分は SWAp の大枠が決まっており、その中から予算の活用をする必要があった。この結果、ネパール政府が予算配分において十分なオーナーシップを発揮することは困難な状況にあった。ただし、ネパール政府は、SSRP に必要な資金の調整・管理を巧みに行い、ドナーはネパール政府の公共金融システムを利用した点においては、ネパール政府がオーナーシップを発揮したと言える。

SSRP の実施過程におけるネパールのオーナーシップに関しては、政治的不安定、腐敗の蔓延、能力不足、国際 NGO・ローカル NGO へのモニタリング人材の不足など、不利な条件の下で SSRP は実施された。確

かに SSRP の実施過程においては、ネパール政府がイニシアチブを取り、政府機関の下で実施されたが、脆弱な実施能力とガバナンス、政治的不安定が原因で、オーナーシップを十分に発揮できなかったことが明らかとなった。

第 5 章では、SSRP に関わるネパール政府とドナーの評価を分析し、ネパール政府とドナーの SSRP の成果および課題に対する認識の相違を明らかにした。まず、ネパール政府による評価を考察するとともにドナーとネパール政府が採用した独立のコンサルタントが行なった評価を整理した。次に、主要なドナーによる SSRP の全体評価を分析した。とくに、ドナーによる適切性、効果、効率性、インパクトおよび持続可能性のような基準別の評価を取り上げた。さらに、ネパール政府とドナーが指摘した成果課題を整理し、SSRP において軽視されたローカルな価値観に関する課題を取り上げた。その結果、ネパール政府とドナーの関心分野と主張は異なり、指摘された課題においても相違が見られることが把握された。全体として SSRP は、就学率向上などに一定程度の成果があったものの、多くの課題が残っていることが判明した。

終章では、各章の内容を総括し、ネパール政府のオーナーシップの強化の方策および本研究の射程と限界について述べた。本論文を通じて、教育分野における途上国のオーナーシップを評価するには、教育計画・教育内容の策定過程、教育計画の予算配分・予算活用過程、教育計画の実施過程の三局面に分けて分析することが肝要であることを改めて強調した。その中でも、教育内容が教育のオーナーシップを評価する上で核心部分となりうると指摘した。ネパールでは、ローカルな価値観が軽視され、ネパールの地域的ニーズが考慮されず、ドナーの要請が優先され、オーナーシップが低下していることが大きな課題であると結論づけた。

今後のネパールの教育制度は、西洋の教育理論・教育制度をそのまま導入するのではなく、地元の文化を取り入れ、ネパールの多様性に対応できるような教育制度を構築することが重要である。学校教育のカリキュラムは、民族的・文化的・言語的な多様性に対処するために、少数民族、先住民族、ダリットおよびその他の社会的に排除されているグループによって使用される地元の知識と文化的および言語的価値を促進することが求められる。また、教育計画の策定においてネパールのオーナーシップを強化するためには、信頼できるデータシステムを策定し、教育省、教育局、学校管理委員会のような中央から学校レベルに至るまで全体的な能力を強化することが望ましい。教育ガバナンスの強化が大きな課題と言えよう。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、1990 年の民主化以降のネパールの教育計画を総合的に考察し、とくに現行の教育計画に結びつく学校セクター改革計画（School Sector Reform Plan=SSRP）（2009 年～2016 年）に注目し、それが抱える諸問題を具体的に整理するとともに、海外の国際機関・政府機関の援助を受ける中でネパールのオーナーシップがどの程度まで確保されていたのかを実証的に明らかにしたものである。民主化後のネパールの教育に関わる本格的な総合研究はほとんどなく、教育分野のオーナーシップに関わる理論的・実証的研究も少ない中で、本論文が既存研究に果たす貢献は大きい。その具体的な成果は以下の 3 点にまとめられる。

第 1 に、オーナーシップに関する独自の分析アプローチを確立した点である。本論文は、オーナー

シップに関する既存の理論的・実証的研究を渉猟し、客観的な評価に必要な分析アプローチが欠如していることを踏まえ、教育計画を内容策定過程、予算配分過程、実施過程という三局面に分け、それぞれに具体的な指標を加えることで、教育分野におけるオーナーシップを精緻に分析するためのアプローチを構築した。本分析アプローチは、ネパールの教育分野にかぎらず、途上国のオーナーシップの分析全般にも援用可能な汎用性を持つアプローチとしても評価できる。

第 2 に、かかる独自の分析アプローチを用い、ネパールの教育分野におけるオーナーシップの経年的推移を明らかにした点である。本論文は、現行の教育計画を除く民主化後のネパールの全ての教育計画を分析対象としている。教育計画の内容策定過程では、オーナーシップが徐々に低下していった一方で、予算配分過程と実施過程では、一時的な低下時期を除き、オーナーシップが部分的に発揮されたことを明らかにしている。前者の要因として、ネパール政府のガバナンスの脆弱性とそれと裏表をなすドナーとの力関係、さらにドナーが重視するグローバル(普遍的)な教育目標とネパールが求めるローカルな教育目標との乖離を指摘する。後者の要因としては、予算配分では政府の適切な資金の調整・管理とドナーによるネパール政府の公共金融システムの利用、実施過程では教育省の能力の向上と政府機関の全般的な活用を指摘している。

第 3 に、現行の教育制度に結びつく SSRP に注目し、かつ過去の教育計画との比較をも踏まえて、現代ネパールが抱える教育分野の課題を総合的に分析した点である。とくに本論文は、ドナーの評価資料に加えてネパールの政府による評価資料をより重視することで、両者の共通点と相違点を正確に捉え、ネパール政府のオーナーシップにも留意した教育的課題―就学前教育に関する規則作り、基礎・中等教育の質の向上、貧困層および障がい者のアクセスの向上、ガバナンスと実施能力の強化、教員の管理、腐敗の解消、教育の無償化―を明らかにしている。オーナーシップとの関連では、教育分野のおける行政職員や教員の研修を通じたガバナンス能力の構築が不可欠であり、それによって教育分野でのオーナーシップの向上が実現すると主張している。

審査会では、本論文がオーナーシップに関する独自の分析アプローチを構築しながら、膨大な一次資料・二次資料を用いてネパールの教育計画を実証的かつ総合的に分析した点が高く評価された。多民族国家のネパールが少数民族のニーズにどう対応するかという点が指摘されたが、適切な回答がなされた。審査員が一致して本論文を博士号の学位を付与するに値するものと判断した。

氏　　名	綿　貫　ゆ　り
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文４３号
学位記授与の日付	令和２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	「ファシズム」体制下における「抵抗」言説の様相―比較史的視座において―
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　小　澤　弘　明 （副査）教　授　山　田　　賢　　教　授　内　村　博　信 （副査）教　授　趙　　景　達

論　文　内　容　の　要　旨

1960 年初め頃まで、「ファシズム」体制下の日本における「抵抗」は、いわゆる共産党・共産主義者による「獄中非転向」のみを意味するのが歴史学を含め、主流の立場であった。「獄中非転向」を貫徹した共産党以外の人々の活動は「抵抗」と見做されぬのみならず、取るに足らないものとされていた。1950 年代の思想史分野において、松田道雄による知識人の「抵抗」についての言及(松田道雄「日本の知識人」『近代日本思想史講座Ⅳ』筑摩書房、1959 年)は、例外的かつ先駆的な意味を有する。

1960 年代後半～70 年代にかけて、同志社のキリスト教社会問題研究所による共同研究（同志社大学人文科学研究所編『戦時下抵抗の研究Ⅰ』みすず書房、1968 年)をはじめ、戦争非協力の立場を守った知識人や宗教者を掘り起こす作業・再検討がなされるようになった。本研究で取り上げる雑誌のひとつである『世界文化』については、同志社グループに取り上げられたほか、歴史学においても神田文人が、その言論活動に積極的意義を見出す立場をいち早く示した(神田文人「日本における人民戦線について」『歴史学研究』、1964 年 8 月、第 291 号)。

しかしその後、歴史学においてはおよそ 30 年もの間、「抵抗」言説の発掘・再検討の問題群は言及されぬところのものとなり、2003 年になってようやく北河賢三が、戦中に筆を折り沈黙を守った永井荷風や、公表することのない私的な日記を書きつけていた清沢洌の営みも「抵抗」の列に加えるに至った（北河賢三『戦争と知識人』山川出版社、2003 年)。

だが、組織という拠り所を持たない「個人」としての知識人による、「書くこと」を通じた「抵抗」については、文学者・紅野敏郎がそうした小規模な同人雑誌の存在の重要性を指摘している論考（紅野敏郎『昭和文学の水脈』講談社、1983 年）が存在するものの、このテーマに関して歴史学の分野においては、現在のところ取り組まれていない。戦後の『近代文学』へ繋がる流れとしての雑誌『現代文学』のテクストを、歴史的コンテクストに位置づける作業は、戦時下の知識人が選択し得た営みの実態を、より重層的に析出するうえで極めて重要であるにもかかわらず、ほとんど顧みられることのないままであった。

本研究は、組織的抵抗が不可能となって以降（1928 年の 3・15 事件と翌年の 4・16 事件を経て、1935 年初めころまでに共産党中心部は壊滅状態となった）の、知識人の個人的及び私的ネットワークによる「抵抗」を再定位することを目的とした。日中戦争勃発前夜（以下Ⅰ期とする）の雑誌『世界文化』(1935 年 2 月創刊)・隔週新聞『土曜日』(1936 年 7 月創刊)と、1937 年 7 月 7 日の日中戦争開戦以降、言論統制が厳

格化した時期（十五年戦争中期～末期をⅡ期とする）に創刊・継続したグループである、雑誌『構想』（1939年10月創刊、1941年12月号の第3巻2号まで全7号）と、雑誌『現代文学』（1939年12月創刊、1944年1月の第7巻1号まで全45号）を中心的に扱った。そしてⅡ期の蓄積をバネとし戦後直後に創刊された『近代文学』のⅢ期へと分析を進めた。Ⅰ～Ⅲ期における当該テクストを反戦・反ファシズムの「抵抗」精神の軌跡として分析することを目的とした。

これらの分析を行う際、大陸ヨーロッパにおける反ファシズム・レジスタンスの言説との比較史的視座を導入した。まず第1章において世界規模でのファシズムとのたたかいという文脈のなかで、第2章以降の日本の分析が占める位置を示すことを目的とし、主にイタリア・フランスの「抵抗」言説に焦点を当てた。

ドイツでは極めて少ない国内での言論活動グループとしてヤン・ペーターゼンらの『突きと打ち込み』を取り上げた。イタリアでは戦後、知識人の多くを惹きつけた行動党の水脈であるピエロ・ゴベッティとカルロ・ロッセッリ両名の活動を確認し、とりわけカルロ・ロッセッリ『正義と自由』におけるアナキスト的な―共産主義と絶対自由主義の双方の追求―独立左派の立場選択を確認した。

フランスではレジスタンス勢力の中で、やはり独立左派の立場を貫き、『社会主義と自由』運動から個人として「書く」ことを通じての「抵抗」を行ったJ=P.サルトルの戯曲『蠅』のテクスト分析を行った。サルトルとボーヴォワールを中心とした戦後の雑誌『現代』グループと、日本における戦後の雑誌『近代文学』の立場の類似性についても指摘を行った。総じて、戦中～終戦までの日本の状況は、ドイツのそれと近く、戦後の知的言説という点では、フランスのそれに近いということができる。

続く第2章～第4章では、それぞれ日中戦争勃発前夜（Ⅰ期）・十五年戦争中期～末期（Ⅱ期）・戦後直後（Ⅲ期）に時期を区分し、第2章では1935年2月に創刊された京都の雑誌『世界文化』と、特にフランスの人民戦線の雑誌『金曜日（ヴァンドゥルディ）』に触発されて1936年7月に誕生した（『世界文化』グループとほぼメンバーは重なる）隔週新聞『土曜日』の軌跡を追跡した。「抵抗」言説の分析として、『世界文化』での新村猛および『土曜日』の中井正一による「巻頭言」を取り上げた。

新村は「世界文化情報」欄の記事選定・翻訳・原稿執筆に情熱を傾けたが、それらの作業はアカデミックな文化紹介あるいは時事ニュース作成という枠を越え、滝川事件での挫折を経て「暗い谷間」へと滑り落ちてゆく日本の状況下で、世界の知識人の発言に共鳴した、新村の「書くこと」を通じての「抵抗」行為であったことを見た。

そして、『土曜日』に格調高い「巻頭言」（現存する30篇のうち21篇）を執筆した『世界文化』同人の要ともいうべき中井正一の言葉には、「批判的精神」が通奏低音として流れていたことを確認した。彼は、ただ生きるのではなく良く生きることの重要性を読者の日常風景に落とし込み、わかり易い言葉で時代に抗することを説いた。大勢順応主義が取り返しのつかない未来を招くことを、繰り返し、時に詩的で力強い表現で以って訴えた。

『世界文化』と『土曜日』グループの逮捕までの経緯を精察することを通じ、コミンテルンが日本のエスタブリッシュメントにとっていかに「危険」な存在として認識され、かつ日本国内の左翼運動がモスクワからの指令によって展開したものであったかについても言及した。これは第3章の前半で確認した、1930年（昭和5年）頃の左翼運動の記述と重なる点である。ただ、第3章での―スパイによって泳がされていた―短い党再建期は、逮捕されたとしても「政治活動＝共産主義運動から手を引く」ことを一筆書きさえすれば、済まされる（政治犯は当然、長期の「蒸し返し」によって拘留され続けたが）時代であったのに対し、日中戦争勃発後の『世界文化』『土曜日』同人らが逮捕された1937年10月の時点では、状況は一変し、たとえ共産主義者でなかろうとも、共産主義者であったことにされた上で、心の底からの反省文＝転

向の手記を書き上げなければ、外へ出るスタートラインに立つことさえ許されなかったことを、詳しく確認した。

Ⅱ期にあたる第 3 章では、戦後であるⅢ期の雑誌『近代文学』の同人たちが「暗い谷間」である戦中の期間に、思想を練り上げてゆく媒体となった雑誌『構想』および雑誌『現代文学』の二誌に焦点を当てた。前半では、これらの雑誌に関わる以前の、埴谷雄高と荒正人の左翼運動経験をつぶさに辿り、その際に獲得した思想や葛藤が、戦中のテクストに結晶していったことを、後半のテクスト分析において明らかにした。

まず埴谷雄高について、先に述べた「短い党再建期」の共産党中央部に最も接近した農民部直結の組織である「農民闘争社」での非合法活動に、文字通り全身全霊を賭けて打ち込んだことを確認した。その運動の果てに待ち受けていた豊多摩刑務所の拘禁生活が、戦後の『死霊』の核となる思想を生み出す背景となり、出所後すぐに執筆した「不合理ゆえに我信ず」および「洞窟」といった作品のなかに、その思想―「自同律の不快」―が織り込まれていることを明らかにした。

他方、荒正人は山口高校での RS（読書会）と、当時宇部炭鉱へ派遣されていた日本労働組合全国協議会（全協）の日本鉱山労働組合（組織準備会）オルグとの交渉と、そのオルグの人物像を浮かび上がらせることに成功した。

荒の回想録では「みみ」とのみ記されていた人物を、内務省警保局の資料および全協オルグの手記等の複数の資料を組み合わせることにより、当時の組織構造と人的関係を再構成し、「みみ」なるオルグが「加茂谷亀蔵」であることを特定した。

荒の RS でリーダーをつとめていた朝鮮人の任沢宰（にんたくせい）もまた、全協でのビラ配りなどに協力しており、この RS は全協との関係容疑で一斉検挙されたが、この「みみ」こと加茂谷の逃走を幇助すべく、懸命に警察の取り調べに抵抗―「口を割らなかった」―した。こうした交流が、荒に深い思想的影響を及ぼしたことを踏まえた上で、赤木俊（荒の筆名）の『現代文学』（1939 年 12 月～1944 年 1 月まで継続）におけるテクストから、「抵抗」の思想を抽出した。

また、雑誌『現代文学』に集った人々が、夜を徹して様々な「遊び」に熱中したことも取り上げ、当時「書く」ことを生業とし、「働こう」とすれば、それは戦争協力する形でしか殆どなし得なかったことの裏返しとして、彼らの「遊び」を広義の「抵抗」と解釈する視点も提出しようと試みた。

最終章である第 4 章では、戦後直後に創刊された雑誌『近代文学』とⅠ期の雑誌『世界文化』『土曜日』とが継承関係―「抵抗」言説の系譜―にあることを確認するところから論を始めた。Ⅱ期とⅢ期の雑誌および人間関係はほぼ重なり合っているが、1 期の雑誌との関係性は、まず雑誌の思想的位置、つまり非共産主義左派としての系譜にある点を指摘し、その上で具体的な人的つながりを確認した。

雑誌『近代文学』の同人のロケット・エンジンともいうべき、荒正人が 1946 年 1 月に提出した「第二の青春」によって、戦後「政治と文学」論争は潜在的に開始され、1946 年 3 月に平野謙も「ひとつの反措定」を発表し、荒と並ぶ形で、戦後の共産党を支援しつつ、戦前の左翼運動における反省を少しでも戦後に活かせるようにとの「内部批判」を試みた。しかし、党の文化部門において中心的地位にあった中野重治―およびその背後に控えていた当時の党中央―は、荒や平野つまり仲間からの切実なる訴えを、一切理解することなく、理不尽極まりない文言からなる「批評の人間性」を複数回にわたり発表し、罵倒を以って斥けた。

この論争を、歴史的文脈において位置付ける作業は、単にその経緯や内容を正確に把握するのみならず、文学・歴史学研究のなかで、今日に至るまで精査されずに埋もれたままにされていた、戦前の共産主義運動が有した問題点の発掘・再考という、重要な意義を有することも、明らかにした。

最終的に本稿は、「ファシズム」体制下の日本において、組織的抵抗が不可能となって以降の、「獄中非転向」以外の「抵抗」の路–言葉による「抵抗」–を選択した知識人のいとなみを浮かび上がらせ再定位することにより、「書く」という行為が当時の歴史的文脈において、いかに―死と隣り合わせともいうべき―緊張感の下になされ、極めて高い強度を有する行為であったかを明らかにした。

これは、「抵抗」という行為を「獄中非転向」という極めて狭い解釈から相対化し、より重層的で奥行きを有した多様な「抵抗」の解釈を提示するものである。また、「個」としての知識人が、いかに「組織」（政治団体・宗教団体など）に寄りかかることなく、「抵抗」の立場を貫き得たのかについて、その思想的背景を明らかにするという意義も有する。

現在、日本も含め世界中で排外主義と独裁的権威主義が前傾化している状況において、「大勢順応主義（コンフォーミズム）」への転落を回避するうえで、個々の人間が採り得る「選択」について、本研究が意識していることは、いうまでもない。

上記の成果に加え、隔週新聞『土曜日』に関してなされている、大衆と知識人という紋切り型の二項対立を前提とする――例えば森まゆみの言説（森まゆみ『暗い時代の人々』亜紀書房、2017 年）が代表しているような――「知識人批判」言説の欠陥を浮き彫りにした。これらの知識人批判の言説の枠組みが、広く援用されてきた経緯、及びその非妥当性を明らかにした。本来ならば、歴史学の立場から既に批判がなされてしかるべきであったところ、前述した経緯のため、それが叶わず現在に至っていた点を、補う働きを果たした。

また、アカデミックな言説空間においても、雑誌『近代文学』を中心とした「政治と文学」論争について、2010 年代を迎えてなお活字化され続けている、印象論に基づく多数の諸「日本近代文学研究」における実証の欠如と論理的矛盾を、史料と歴史的文脈（コンテクスト）に基づき精査することを通じ、明らかにした。

対象とした「日本近代文学研究」として具体的には、林淑美『批評の人間性 中野重治』（平凡社、2010 年）、中村三春「反啓蒙の弁証法 『宣言一つ』および小林多喜二『党生活者』と表象の可能性」『新編 言葉の意志―有島武郎と芸術史的転回』（ひつじ書房、2011 年）、高橋啓太「『文学』的主体の陥没―『近代文学』派の主体性論」『「文学」の倫理と背理―戦後文学再検討の視座―』（中川書店、2017 年）等が主要なものとして挙げられる。

文学・思想・歴史といった分野のテクストを横断しつつ、知識人による「抵抗」行為を、アクチュアリティを意識しながら歴史的に再定位した点において、本研究は学際的意味も有する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、1930 年代半ばから 1940 年代に至る日本の知識人の行動と思想の位置を、ファシズムの思想・運動・体制全体に対抗する抵抗言説の検証を通じて解明しようとする論文である。

第 1 章では、主としてイタリア、フランスの抵抗言説に焦点を当て、特に独立左派の立場を検討して比

較の視座を定めた。

第 2 章では、時期として日中戦争前夜を対象とし、同時代の左翼運動と新村猛・中井正一ら知識人の立場との距離を確認した。戦争勃発後に『世界文化』『土曜日』の 2 誌の同人が「共産主義者」として抑圧される過程を明らかにした。

第 3 章では、『構想』『現代文学』の 2 誌に焦点を合わせ、埴谷雄高・荒正人らの抵抗の思想を検討するとともに、「広義の抵抗」という解釈を提示した。

第 4 章では、戦後直後の雑誌『近代文学』を通じて、雑誌の思想的位置と戦前との継承関係、その歴史的文脈を明らかにした。この中で党派の運動との間にはらまれた鋭い緊張関係を中野重治の立場を検証することによって解明した。

本論文の特徴と評価点は、次の諸点にまとめることができる。

1. 同時代の雑誌『世界文化』『土曜日』『構想』『現代文学』『近代文学』に拠る知識人たちの抵抗言説を仔細に分析し、実証的に「言葉による抵抗」の位置とその変遷の意味を明らかにしたこと。
2. この作業の中から、同時代の党派主義、権威主義、抵抗と同調の関係、運動(行動)と思想の関係という問題領域を多面的に浮かび上がらせたこと。
3. 歴史学研究、日本文学研究の双方にわたる従来の研究成果を踏まえた上で、それらを批判的に乗り越える視点を獲得したこと。
4. イタリア、フランス、ドイツなど大陸ヨーロッパにおける同時代の抵抗言説を比較の軸として取り上げ、それとの対照関係を検討することを通じて、日本の知識人の言説の位置を探求したこと。
5. 日本独自の抵抗の水脈を検討することによって、戦後民主主義を内在的に理解する基礎を形成したこと。

しかし、本論文にも一定の問題点が存在する。たとえば、ヨーロッパの抵抗・抵抗運動研究、フランス等の対独協力(コラボラシオン)研究で生み出されている多様な視点との対照作業を通じて、自ら設定した問題領域の限界を克服する視座を獲得し、日本における研究視点を相対化する見方を生み出すことも必要であろう。

ただし、こうした問題点も本論文の意義を損うものではない。筆者の今後の研鑽と一層の努力を通じて、種々の問題点は克服されていくものと考えられる。筆者の実証的な分析方法と研究対象の現代的意義を今日的視点から常に問い返していこうとする熱意は、当該時期の日本の知識人研究に新たな視座をもたらし、今後の当該テーマに関する歴史研究・文学研究の双方にとって重要な礎となるものと評価することができる。

よって、審査員一同は、一致して本論文の筆者が博士(文学)の学位を受けるに値するものと判断する。

氏　　名	槇　野　沙央理
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文４４号
学位記授与の日付	令和２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	自己明晰化としてのウィトゲンシュタイン哲学―治療的解釈を超えて
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　山　田　圭　一
	（副査）教　授　内　山　直　樹　　教　授　石　井　正　人
	（副査）准教授　秋　葉　剛　史

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、これまでのウィトゲンシュタイン研究において提示されてきた「治療」としてのウィトゲンシュタイン哲学の読みを刷新するものとして、「自己明晰化」としてウィトゲンシュタイン哲学を立ち上げることを試みるものである。そのために、以下の問いを立てて論を展開していく。

1.　本論文の問い

本論文の中心となる問いは、「人が後期ウィトゲンシュタインの文書をどのように意味あることとするのか？」という問いである。まずこの問いがどのような問いであるのかを伝えるため、この問いが哲学的に重要だと考えられるのはどうしてであるのか述べたい。人はしばしば、あらかじめ意味内容をもつものとして哲学書が存在していると考えがちである。この考えにはさまざまな程度があるだろう。非常に極端な場合を想定するならばそれは、これまでに書かれた哲学書の中ですでに真理が述べられていて、私たち読者はそれを読み取るのである、といった考えである。ここまで極端でなくとも、これまでに書かれた哲学書は何がしかを述べている、ということを前提としている人は少なくないように思われる。つまり、これまでに書かれた哲学書は意味内容のあるものである、という前提は、これがどのような前提であるのか・この前提をとるとは何をすることであるのかについてについて反省のないまま、措定されてきたように見える。

この前提を反省なしに用いるとすれば、哲学書を読むということは、基本的にはすでにそこにある意味内容をどの程度正確に言い当てるかということに還元される。個々の読み手がある哲学書を読んで何を語るかということは、ある意味内容の解釈となり、個々の読み手の語りの差異は、解釈のバリエーションとなる。読み手の語りの差異が解釈のバリエーションとなったとき、その間で優劣をつけるか、あるいは趣味の問題とするかは場合によるだろう。しかしいずれの場合でも、ある哲学書が何らかの意味内容を持つということは、誰が・どのように読むかということとは独立に成立していることであるという前提がとられている。

本論文が問題にするのは、まさにこのことが前提されているということ、そして、この前提をとるとは何をすることであるのかということである。つまり、ある人が、ある哲学書を何らかの意味内容を持つものとして扱うとはどのようなことであるのか、ある人が、ある哲学書の読み手となるとはどのようなこと

なのか、ある読み手が、ある哲学書を読んで何かを語るとは何をすることであるのかを問題にしている。

このことは、筆者が、「これまでに書かれた哲学書は意味内容のあるものである」という前提を退けるということを意味しない。つまり、言葉に意味などないのだ、という懐疑論やアナキズムを唱えているわけではない。そうではなく、「ある哲学書が何らかの意味内容を持つということは、誰が・どのように読むかということとは独立に成立していることである」という前提をとらずに、ある哲学書が意味あるものとして扱われるとはどのようなことであるのかを考えようとするのである。

本論文では、哲学書にあらかじめ何らかの意味内容があるということを措定せず、人がどのように哲学書を意味あるものとして取り扱うかを問うていく。本論文の、「人が後期ウィトゲンシュタインの文書をどのように意味あることとするのか？」という問いは、筆者が読み手として、ウィトゲンシュタインの残したものを意味あるものとして取り扱うことがどのようなことであるかを考えながら、ウィトゲンシュタインが残したものを意味あることとして取り扱い、そして、このような読み方によって初めて成立するウィトゲンシュタイン哲学のありようを展開しようとすることなのである。

2.　意味生成のフィジオグノミーという言語把握を得ること

筆者は読み手として、ウィトゲンシュタインが残したものを意味あるものとして取り扱うことがどのようなことであるかを考えながら、ウィトゲンシュタインが残したものを意味あることとして取り扱い、そして、このような読み方によって初めて成立するウィトゲンシュタイン哲学のありようを展開していく。

そのために、ウィトゲンシュタインの文書を読み解く読解モデルを形成するような仕方で、ウィトゲンシュタインの文書を読んでいく。言わば、ウィトゲンシュタインの文書を読みながら、ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルを形成していくわけである。この読解モデルは本論文第三部までで得られる。これを私たちは、「意味生成のフィジオグノミー」と呼ぶことになる。

このことは一見すると、矛盾することであるかのように見えるかもしれない。ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルがあらかじめ一定程度形成されていなければ、ウィトゲンシュタインの文書を読むことさえできないのではないか、と。この疑問はある意味でもっともなものである。しかしながら、この疑問はあることを無意識的に措定しているとも言える。

まず、この疑問に対して筆者が賛同するところを述べる。筆者も、いかなることも措定せずにウィトゲンシュタインの文書を読むことができると考えているわけではない。筆者は、読解モデルを形成するために、言葉の意味をどのように捉えていくかということについてのある指針・構えを用いるつもりである。これをまず、本論文第一部で述べる。簡単に言うならば、その指針とは、ある語がどのような意味をなすかということを、その語がある文（もしくは文章）においてどのように用いられているかという点にもっぱら着目して吟味していくものである。

まず筆者は、『探究』1 節のアウグスティヌス的言語像と呼ばれる箇所から、「プリミティブな観点」とでも呼ぶべき言語に対する態度を構成する。「プリミティブな観点」とは、ある語がどのように用いられるかについて措定のない出発点を設けそこから語の意味を見てとることを始めようとする構えである。例えば、建築家に対する助手の視点や、教師に対する児童の視点はプリミティブな観点の具体例であるといえよう。このように「プリミティブな観点」を構成することが、相貌主義の言語モデルを形成するための準備である。

次に、先の疑問に対して筆者が反論するところを述べる。「ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルがあらかじめ一定程度形成されていなければ、ウィトゲンシュタインの文書を読むことさえできないのではないか」という疑問は、「ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルは、ウィトゲンシュタインの文書を読む以前にあらかじめ形成しておくことができる」という前提

を無意識的に措定している。しかしながら、ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルを、ウィトゲンシュタインの文書を読む前に形成しておくことができるという考えは、極めて奇妙なものである。というのも、ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルのありようは、当然、ウィトゲンシュタインの文書の特性に左右されるはずだからである。ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルを、ウィトゲンシュタインの文書の特性を知る前に形成可能だと考えるのはほとんど荒唐無稽な発想だと言えるだろう。

以上のことをまとめると、筆者は、ウィトゲンシュタインの文書を読み解くための読解モデルを、ウィトゲンシュタインの文書の特性に応じて形成するつもりである。この意味で、ウィトゲンシュタインの文書を読みながら、ウィトゲンシュタインの文書を読み解いていくための読解モデルを形成していくことは可能であり、それどころか当然のことであるとも考える。しかしながら、全く何も持たずに（あるいは、何かを持っていることを否定して）文書を読むことができるという考えも同様に荒唐無稽である。筆者は、まず「ある語がどのような意味をなすかということを、その語がある文（もしくは文章）においてどのように用いられているかという点にもっぱら着目して吟味していく」ということを指針とする。そして、この指針を使って、ある語がどのように用いられるかについて措定のない出発点を設けそこから語の意味を見てとることを始めようとする「プリミティブな観点」を構成し、読解モデル、すなわち意味生成のフィジオグノミーの形成へとつなげていく。

3.　意味生成のフィジオグノミーを得ることと、自己明晰化すること

筆者は以上のような仕方で、第一部から第三部までで、意味生成のフィジオグノミーを得ていくつもりである。この言語モデルを得る動機は、すでに説明した通り、筆者が読み手として、ウィトゲンシュタインが残したものを意味あるものとして取り扱うことがどのようなことであるかを考えながら、ウィトゲンシュタインが残したものを意味あることとして取り扱い、そして、このような読み方によって初めて成立するウィトゲンシュタイン哲学のありようを展開していくためである。意味生成のフィジオグノミーは、本論文の問いに答えるためのものである。

このように、本論文の問い「人が後期ウィトゲンシュタインの文書をどのように意味あることとするのか？」に回答を与えること、文書が意味あることとなるプロセスを、意味生成のフィジオグノミーの形成過程として展開していくことが中心的な課題であることは間違いない。しかしながら、重要なことは、文書が意味あることとなることを展開できるということ示すこと（問いに回答を与えること）だけではなく、文書が意味あることとなる過程を文書の読み手が体験することでもある。

このように、結果というよりはむしろ過程にフォーカスするために、本論文では、「自己明晰化」という語を用いることにしたい。そして、「人が後期ウィトゲンシュタインの文書をどのように意味あることとするのか？」に回答を与える過程、文書が意味あることとなるプロセスを意味生成のフィジオグノミーの形成過程として展開していく過程の一つ一つを、「自己明晰化」と呼ぶことにする。「自己明晰化」とは、意味生成のフィジオグノミーという読解モデルの形成を通じて、ある「文書」を「意味あること」として見、取り扱う「観点」がどのようなものであるかを明らかにすることである。基本的に、「どのようにして文書を意味あることとして取り扱うかを考えながら、文書を意味あることとして取り扱うこと」と、「自己明晰化」とはイコールであるが、後者の方がよりプロセスに着目した表現である。

ここで、「自己明晰化」の「自己」には次の三種があることを述べておきたい。第一に、「自己」とは「観点自身」であり、第二に、「私」であり、第三に、「語」でもある。第一の「観点自身」による明晰化の場合、明晰化されるのは、言葉をひとまとまりの環境で切り出すというはたらきである。第二の「私」の明晰化の場合、明晰化されるのは、言葉をひとまとまりの環境で切り出す特定の観点に視点を合わせている

主体のありようである。第三の「語」の明晰化の場合、明晰化されるのは、言葉が特定の観点においてひとまとまりの環境で切り出されるとき、どのような仕方である語がひとまとまりの環境の切り出しに寄与しているかである。自己明晰化がなされているときは、これらの三つが同時に行われている。

以上のように本論文は、ウィトゲンシュタインの「文書」を読み解く「意味生成のフィジオグノミー」を形成し、この過程を通じて、ウィトゲンシュタインの文書が「意味あること」として立ち上がる様相を示す。これにより、私たちは、ウィトゲンシュタイン哲学に呼応した読解モデルが得られるだけではなく、この読解モデルの形成・実装を通じて、「観点自身」・「私」・「語」という三つの「自己」による「明晰化」を体験することになる。

以上が、「人が後期ウィトゲンシュタインの文書をどのように意味あることとするのか？」を題目とする本論文の主旨である。

4.　本論文の構成

本論文は、五つのパーツに分かれている。第一部の「自己明晰化の基本的指針」で筆者は、自己明晰化の基本的指針を述べ、これを用いて「プリミティブな観点」を構成し、意味生成のフィジオグノミーの形成に備える。第二部の「自己明晰化において生ずる視点の運動」では、引き続き相貌主義の言語モデル形成のプロセスの一環として、読み手が自己明晰化を被る体験がどのようなものであるかを論じる。具体的には、『探究』の対話形式に着目し、そこに登場する対話者の視点に立って『探究』に内在する他の視点（対話に登場するウィトゲンシュタインと著者ウィトゲンシュタイン）の炙り出しを行う。これにより、読み手は『探究』を読む過程、すなわち文書を意味あることにする過程で、対話者の視点から対話に登場するウィトゲンシュタインの視点と、両者の視点の比較・対照を通じて対話を促進していく著者ウィトゲンシュタインの視点を得る。第三部「意味生成のフィジオグノミー（Physiognomie）―自己明晰化に資する言語把握として」では、ウィトゲンシュタインの文書を意味あることとして扱う読解モデルとなる、意味生成のフィジオグノミーの形成を行う。第三部は、本論文の核心であり、自己明晰化の中心でもある。というのも、第一部と第二部の考察、すなわち、意味生成のフィジオグノミーを形成するために必要な構えを得て、意味あることから視点を得ていくという自己明晰化の体験をした上で、意味生成のフィジオグノミーの形成へと到達する過程は、文書を意味あることにする方法を考えながら文書を意味あることにしていくという意味で、自己明晰化そのものであり、自己明晰化の体現だからである。

第四部は、他のウィトゲンシュタイン研究者による治療としての読解モデルの自己明晰化である。ここではまず、ダイアモンド、ベイカー、カヴェルに帰せられるような、ウィトゲンシュタインの文書を読むための読解モデルを構成する。次に、筆者がそれぞれの読解モデルに対し、彼らの読解モデルに欠けていると思われる点について述べる。最後に、筆者がウィトゲンシュタインの文書を読むための読解モデルに何が必要だと考えていたかを自己明晰化し、先人たちの研究から構成した読解モデルがこうした自己明晰化に役立つものであることを示す。

最後の第五部は結論部であり、自己明晰化の成果を概観し、当初の「人が後期ウィトゲンシュタインの文書をどのように意味あることとするのか？」という問いに対して、これまでの考察がどのように答えていたかをまとめて述べる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の目的は、後期ウィトゲンシュタインの考察を「自己明晰化の哲学」として位置づけたうえで、従来のウィトゲンシュタイン研究において提示されてきたいわゆる「治療的解釈」を刷新する新たなウィトゲンシュタインのテキスト解釈を提案することにある。本論文では「治療的解釈」を、ある人が自分自身の言葉使いに対して反省的となり、自身がどのような哲学的に偏った見方に陥っていたかに気づかせるものして位置づける。そのうえで、哲学的に偏った見方や考え方は全面的に棄却されるべきことではなく、そのような見方が引き受けている視点を反省することを通じて自らの視点を「自己明晰化」させていき、言葉を取り扱うための道具としてそれらの視点を活用していくことができるような読解のモデルを提案している。

本論文の第一章では、『哲学探究』の冒頭のアウグスティヌス的な言語の見方を検討し、従来の解釈では誤った哲学的な言語観として切り捨てられきた言葉の意味についての見方がどのような観点を前提としているのかを明晰化していくことを通じて、「語の意味とは、ある言語におけるその使用である」というテーゼを「意味」という言葉そのものの捉え方の文脈感受性として再解釈しなおした。

第二章では、『哲学探究』において行われている話者と聞き手の対話をどのように解釈するべきかを検討したうえで、対話から切り出される個々の視点が対立という膠着した関係にあるのではなく、むしろ、互いの前提のあぶり出しという動的なメカニズムの中にあることを示した。

第三章では、事前の意味理解をどんな場合にも同様の仕方で適用するのではなく、眼前のケースに沿った仕方でその都度言語を把握していく仕方を「意味生成のフィジオグノミー」として提示し、テキストの全体的なまとまりのなかで意味を捉える読解手法を詩の一人称表現などをもとに明らかにした。

第四章では、三章までで提示した「自己明晰化の哲学」としての後期ウィトゲンシュタインの解釈と、ベイカー、ダイヤモンド、カヴェルによって提示された「治療的な解釈」とを比較したうえで、「治療」の意味そのものの捉え直しを行った。

後期ウィトゲンシュタイン哲学に関してはその哲学的な内容だけでなく、哲学的な方法論についても論争が続いているところであるが、本論文はそのような論争において一つのモデルを提示する野心的な試みである。とりわけ本論文の独自性は、ウィトゲンシュタインのテキストの意味をあらかじめ固定したものとして捉えることなく、読者が自らの意味についての見方を反省的に自覚しながら、その都度意味を生成させていくものとして捉えるための読解モデルを提示しているところにある。また、個々の語の意味に還元されないテキスト全体がもつ相貌を捉えようとする解釈の視点は意味論的な観点からも興味深いものを含んでいる。ウィトゲンシュタインのテキスト解釈や論の運びについてはやや強引なところもあり、その妥当性については意見の分かれるところもあるが、以上示してきたような本研究の独自性と本研究の提示した視点の学術的な重要性に鑑みて、本論文を博士論文に値するものと判断した。

氏　　名	小笠原　永隆
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文４５号
学位記授与の日付	令和２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	縄紋時代早期における子母口式土器の型式学的研究
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
	（副査）　岡 本 東 三（千葉大学名誉教授）

論　文　内　容　の　要　旨

子母口式土器関連資料の検討

（１）関東地方

関東地方においては、概ね「田戸上層式（古・新・新々段階）⇒子母口式⇒野島式（１式）」という流れが認められ、近年は各段階の資料充実が進んでいる。

子母口式の直前段階となる田戸上層式（新々段階）については、千葉県香取市城ノ台南貝塚（岡本ほか1994）の資料を出発点として考えることとする。城ノ台南貝塚出土土器の第Ⅲａ群第４類、第５類及び第Ⅲｂ群と分類された資料については、隣接する城ノ台北貝塚において出土した資料に対比できるものである。なお、南貝塚では第４ａ層が子母口式期（第Ⅳａ群）の形成と推定されることから、北貝塚と南貝塚（の貝層形成）は時間的に連続して形成されてきた様子が看取できる。これらの資料は、無紋化傾向が強いが、口唇部を中心とする加飾はむしろ盛んで、バラエティーに富んでいる。また、田戸上層式に見られた入組状文様が簡略化され、比較的単純な曲線状及び鋸歯状の文様が沈線、点列、貝殻復縁、細隆線、隆線等の紋様で描出されている。また、胴部に刺突列による横位区画文、口縁部と胴部を連結する縦位文を見ることができる資料もある。つまり、田戸上層式から引き継がれるＩ文様帯が明確に保たれていることがわかる。また、口縁部を巡る刻みを有する横位細隆線、円形状の刺突列、さらに角押状の刺突列もみられるが、いずれもＩｂ文様帯の横位区画文として見ることができるよう。第Ⅲｂ群に見られるような、厚手で製作で平坦な口唇部に沈線を加飾する資料は、この時期に特徴的であり、円周方向に対して垂直に丸棒状工具を押圧するものは多くの遺跡で見られる。同様の加飾は、かなり単純化した入組文が描出される資料にも見られ、一段階前（田戸上層式(新段階)）から引き継がれたものとも考えられる。なぜなら、鋸歯状、斜位、格子目状に施紋する特徴はいずれも同種紋様が田戸上層式（新段階）の文様帯内に認められるものであり、その手法が口唇部文様に転置されたものであると判断できるからである。さらに、角押状刺突列が口唇部斜位に施紋されている資料もみられ、後続する子母口式期の絡条体圧痕紋との置換関係を示すものと思われ、口唇部加飾は時間幅を持った一つの系統として考えることができる。なお、第３類に分類された資料の中には、田戸上層式を特徴づける入組状文がかなり単純化した様相を看取できるものが見られる。先述したように口唇部に第４類と同様の紋様が見られるものもある。これらの資料については、

「新段階」とするべきか「新々段階」とするかどうかまだ結論は得られていない。ただ両者が同じ系統のものとで密接な関係性を有していることは間違えないであろう。

子母口式と野島式の弁別については、市原市新井花和田遺跡出土資料を田戸上層式（新々段階）から子母口式（古段階）と位置づけができると考えており、基本的には井上（2010）の見解を踏襲する立場をとる。だが、子母口式の実態は多様であり、細隆線を主体とする資料についても例外ではない。大枠の理解と並行して個々の資料を詳細に検討しなければ、この時期の型式変化の実態を捉えることはできないと考えている。千葉県成田市東峰美幸畑東（空港№62）遺跡の資料については、その大半を子母口式段階のものとして理解し、そしてその古新を考えると、入組状文が完全に簡略化され、区画内充填が始まり、それが盛行してくという過程が想定される。周辺域において細隆線紋を主体する土器の状況について確認すると、印西市泉北側第２遺跡、白井市復山谷遺跡、四街道市上野遺跡、同椎ノ木遺跡）、野田市勢至久保遺跡、市原市新井花和田遺跡等において良好な事例がみられる。上記の変遷にあてはめると、（第一段階）新井花和田・上野⇒（第二段階）泉北側第２・椎ノ木・勢至久保⇒（第三段階）復山谷、ということが想定されるが、それぞれの系統も明確でなく、変化の過程にヒアタスが指摘できるなど、いまだ憶測の域を出ない。特に第三段階は、東峰美幸畑東遺跡例、復山谷遺跡例ともに異質であり、単に年代差に置き換えてよいものかどうか、大きな疑問が残っている。別系統を想定するにしても、現段階では明確な類例を見出すことができない。そもそも、田戸上層式（新々段階）と第一段階との弁別が明確でないうえ、上野遺跡例の成立過程についての明晰な説明は難しい（入組状文からの変化であることは予想されるが、直接的な変化ではなく、第二段階の可能性も指摘できる）。さらに、巨視的な視点で見てみると、当該期において細隆線紋を主体とする資料は、東海地方（いわゆる「清水柳Ｅ類」「ミヲ坂式」）及び東北地方（いわゆる「槻木１式」）においてみられる。今回取り上げた東峰美幸畑東遺跡をはじめ、北総地域においては東北地方南部との密接な交渉が予想され、今後この系統を詳細に検討する必要がある。また、上総地域の資料を中心に東海地方との深い関係を見出すことができる。　以上のことから、いわゆる「木の根Ａ式」を一つの型式や段階として認識することはできず、いったん解体してうえで個々の資料の序列や系統を考える必要性が指摘できる。そもそもこの型式の認定基準は「細隆線」という「紋様（要素）」に依拠する部分が大きかったといえないだろうか。縄紋土器型式を考えるときに一つの目安となる場合もあるが、それを決定材料にすることは戒めなければならないと思われる。

周辺地域の様相

最終末期の押型紋土器である「相木式」を中部地方の一型式として認め、関東地方の田戸上層式終末段階から子母口文段階に位置づけるとしたときに、田戸上層式後半段階に併行する資料として、貝殻紋を特徴としてやや古手と考えられる塚田遺跡例と新木Ｂ遺跡例から取り上げたい。他に貝殻紋を多用する何としては、茅野市頭殿沢遺跡、天狗山遺跡、御代田町戻場遺跡、大岡村鍋久保遺跡 (第２群)、飯山市新堤遺跡等がある。数量的には決して多くないが、県内の広範囲にわたって分布する。新提遺跡例は曲線紋を用いる人組綬がみられ、関東地方の田戸上層式前半段階と直接対比が可能な資料である。従って、新提遺跡例はこの中で若千古相を示すものと考えられ、これ以外の資料にある口縁部の貝殻紋を矢羽状及びハの字状に施紋する例は、領塚 (1997)が指摘するように関東地方の田戸上層式 (新)段階以降に対比され、多分に常世式との関係を想定できる。多段鋸歯状況線間に施紋する文様も同様に考えることができよう。

次の段階として洗練紋や刺突紋を特徴とする下荒田遺跡例、判ノ木山西遺跡例を考える。下荒田遺跡側で最初に口緑郎に横位多段の沈線間に刻みを加える例を見てみると、前段階に確認された洗練間に貝殻紋が加わる例からの変化とも見ることができる。さらに、この文様を栃原岩陰の「相木式」貸料との関係を指摘する意見を踏まえると、同様の変化をたどった同時期の貸料として考えることできる。また、中沢 (I997)はこの文様の類似質料として、栃木県佐野市出流原小学校内遺跡出土資料を指摘している。関東地方

の傾向として四戸上層式終末か子母口式段階にかけ、口縁部を施紋域として強調化する過程が見いだせるが、いづれにせよ同様の過程のなかで口緑郎が強調化されているものと解釈できる。さらに、興味深い点は胴部の鋸歯状文様である。鐸歯状区画の中に沈線を充填する文様は、中部地方の沈線紋を主体とする野島式段階の資料につながる特徴として見ることもできる。

次に、集合洗練紋による曲線状及び洗練紋による格子目状文様の資料を見ると、類例は静岡県沼津市清水柳北遺跡に見られる。清水柳北遺跡例は口緑郎に鋸歯状・曲線状況線紋、胴部以下は格子目状沈線紋を施しており、施紋部位の点で下荒田遺跡例と同一とは言えないが、文様的に共通性が高いことから近い蒔期のものとして考えられる。ただし、清水柳北遺跡例は関東地方の田戸上層式新段階に発達する人組紋により近い様相を示し、器形からも下荒田遺跡例より古相を示している。また、類似する文様構成として神奈川県ナラサス№15 遺跡出土貸料があり、口緑郎に集会する角状押引紋による曲線状文様、胴部に沈線紋による格子目状文様が施され、近接時期とすることができよう。ナラサス№15 遺跡例の集会する角状押引敵は、栃原岩陰の「相木式」と同様の要素であり、関連性が指摘できる。

格子目状文様は、判ノ木山西遺跡例を特徴づける文様でもある。しかし、判ノ木山西遺跡例は阿部 (1997)が指摘するように原体及び文様構成にバラェティーが存在し、以上の例とは大きな異なりがある。格子目状文様は、高山寺式の後半以降に粗大な楕円押型紋からの変化として出現する様相が伺うことができる。また、田戸上層式 (新)にも多く見られる文様であり、その出現段階は古くてもこのころと考えられる。楕円押型紋からの変化と考えると、格子目は網目状の細かいものからだんだんと粗くなるいう型式変化を想定することが可能であろう。すると、判ノ木山西遺跡例のものは格子目がかなり崩れ、鋸歯状文様と共に集合洗練化している様相を示す資料もあり高山寺式後半段階のものと比すと新相であるといえる。さらに、口縁部に刺突を持つ点からは、田戸上層式終末段階以降のものとして考えられる。

以上の点をまとめると、塚田遺跡例や新木 B 遺跡例など貝殻紋を特徴とする資料群は、関東地方田戸上層式後半段階に対比される。領塚 (I997)は貝殻紋を矢羽状に施紋する資料が存在することから、東北地方南部を中心とする常世 1 式との関係性を指摘する。類例は県内全域に広がるようであるが、その分布は東信域が中心となり、他では押型紋の伝統が色濃く残る。甲信から北信地域にかけてはいわゆる「塞ノ神式」が、南信域では高山寺式系統の資料がそれぞれ主体を占めるようである。

次段階として判ノ木山西遺跡例、下荒田遺跡例、平石遺跡例、禅海塚遺跡例、上林中道南遺跡例、「相木式」等の資料があり、関東地方の田戸上層式終末段階から子母口式に対比される。この段階から刺突紋、沈線紋が主要な文様要素となり、隆線紋も加わって文様が多様化する。特徴的な傾向として、刺突紋、洗練紋が集合状に施紋され、幾何学状及び曲線状文様を描出する点がある。また、口縁部を施紋域として強調化される資料については、関東地方の子西口式との関係が想定される。これらの資料については、「相木式」のように押型紋の伝統を残すものもあり、遺跡ごとに様相の異なりが指摘できる。判ノ木山西遺跡例と「相木式」については若干の分布差を見いだせるが、これをすぐに地域差と断定する訳にはいかない。他例を含めて考えても明確な共伴事何がなく、現段階では幅を持たせた想定とならざるを得ない。

子母口式土器の変遷

千葉県市原市新井花和田遺跡例は子母口式でも古い部分となる資料がまとまっている。地域差もあり、若干の時期差もあると思われるが、千葉県内の同時期遺跡として、香取市（旧香取郡小見川町）城ノ台南貝塚、旭市（旧香取郡干潟町）桜井平遺跡、匝瑳市（旧八日市場市）飯倉鈴歌遺跡、成田市椎の木遺跡、四街道市上野遺跡、木更津市銭賦遺跡、袖ケ浦市上用瀬遺跡などがあげられよう。このうち、椎ノ木遺跡例は東北地方南部の常世式の影響が大変強いと思われる中、幾何学状文のあり方が新井花和田遺跡例とよくており、子母口式土器の文様展開を探る上で大変興味深い。

後半期は区画内充填が発達するものが見られるほか（井上 2010）、縦位文が文様を分割する兆候もあり、Ｉ文様帯が再び活発化する。入組状文は退化が著しいが、円形状文としてその痕跡を残しているもの見られる。紋様としては、細隆線紋が多用されることが特徴である。野田市勢至久保遺跡、習志野市実籾三丁目遺跡・花崎新田台遺跡、白井市復山谷遺跡、印西市泉北側第２遺跡、木更津市台木Ａ遺跡・台木Ｂ遺跡等に事例を見出すことができる。

なお、これらの変遷については、まだ不確定要素が多く、細部での変更が必要になってくると思われる。子母口式に関連する資料は、明確な遺構出土例も少なく、一時期の組成をなかなか確定することもできないことなどが編年の障害となっているだけでなく、遺跡ごとの差異が大きいことが、その理解をより一層困難にしている。沿岸部では海進が急速に進み、安定した生活戦略が立てられない中、土器に繊維混入を始めるという、いわば生活のほぼすべてが“激変期”に直面したであろう中での型式であり、日常生活の不安定さが型式にあり方にも反映されていると推測される。

土器型式としての動態

田戸上層式（新々段階）の資料について、千葉県旭市桜井平遺跡に高山寺式との強い関連を持つ一群と撚糸文土器にまで遡る可能性ある在地的な遺伝子を強く引き継ぐ一群を見ることができる。前者は、厚手の製作に代表されるものであり、田戸上層式（古段階）までは西関東地方と強く関係していたものの、下総台地には東北地方との関連性が強く、後半期に入ってから徐々に浸透していくと思われる。また、この時製作や口縁部周辺の加飾形態については移入が進むが、紋様については簡素化、無紋化する傾向が強く、押型紋などは移入されていない。東北地方の流れは、概ね在地系統の土器と結びついていくものと思われるが、少数ながら厚手の一群に溶け込んでいくものもある。また、終末期資料の一部には相木式と関連する資料も見られるようになるが、詳細は不明である。子母口式段階にはいると、絡条体圧痕紋が主要な紋様要素として定着し、型式としての安定性が増すが、前段階の多系統性が強く影響し、地域ごとの差異も大きく、一遺跡内でもかなりのバラェティーがあるものが多い。その結果、標本的な資料抽出が難しく、資料が増加した今もなお型式認定に困る資料が多くなる原因になっていると思われる。子母口式の終末から野島式初頭にかけてもこの状態は続くが、文様構成は徐々に共通性を持つようになり、型式としての安定度を増す。鵜ヶ島台式はかなりの安定度を示し、分布域も東北圏から関西圏まで大きな広がりを見せる。

中部地方の相木式土器についてもう少し詳しくみてみたい。守屋（1999）により穂谷式との関係が具体的に論じられ、その地理的な広がりと高山寺式に後続するという時間的な位置づけが明らかにされているが、静岡県富士宮市黒田向林遺跡および石敷遺跡の両出土資料を比較するとき高山寺式からの変遷をどのように考えるのか大きな問題が生じる。ちなみに、桜井平遺跡の状況から田戸上層式終末期には高山寺式が、大作頭遺跡の状況から子母口式期には相木式が大きく関係することが、おぼろげながらも明らかになっている。この結果は、長野県岡谷市禅海塚遺跡や石敷遺跡などの状況（遺構内など明確な共伴事例ではないが、同じ包含層から検出されている、という程度の状況）から、相木式には判ノ木山西遺跡例が伴い、山梨県上野原町談合坂遺跡および東京都あきる野市引谷ケ谷戸遺跡の状況から判ノ木山西遺跡例に子母口式土器が伴うものと考えられる。

しかし、相木式については、谷津台貝塚の事例をみてもわかるように、田戸上層式終末期段階の資料についても関連性が指摘できるのである。また、千葉県小見川町城ノ台南貝塚出土の無紋化傾向の強い資料に器形が相木式の栃原岩陰例に類似し、胴下部における横位区画紋の位置も共通しているものがある。この資料については田戸上層式最終末期と理解しており、相木式がこの時期にも併行する可能性も指摘できる。つまり、高山寺式（新）・田戸上層式（終末）→相木式・判ノ木山西遺跡例・子母口式というような簡潔な変遷として良いかどうかは、未だ疑問点が残っている。先に指摘した石敷遺跡の問題や相木式と判ノ

基山西遺跡例の関係についても、両者の分布が微妙に異なっているなど、時間差というよりは地域的な差異として捉えらえる可能性も指摘できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、縄文時代早期の子母口式土器について型式学的研究法を用いて、その歴史的意義を明らかにしようとするものである。論文構成は、序章、第１章　これまでの子母口式土器研究と問題点、第２章　子母口式土器関連資料の検討、第３章　子母口式土器の実像、第４章　子母口式土器の編年と特殊性、である。

第１章では、1930 年に胎土に繊維が混入するという特徴によって子母口式土器が認識された時点から今日までの子母口式土器に関する研究史が整理されている。子母口式土器は沈線紋土器から条痕紋土器に施紋手法が大きく変化する転換期の土器であり、土器の型式表象を把握することが困難な資料群である。戦前に山内清男が設定した子母口式土器については、資料の変異幅が大きく、型式として認定してよいものかどうかという議論があった。その後、小笠原氏も発掘調査に携わった千葉県香取市城ノ台南貝塚の調査成果（1989 年、1990 年千葉大学考古学研究室実施）によって、多くの研究者が子母口式土器という土器型式の存在を認めるようになった。

第２章は、城ノ台南貝塚の調査成果を出発点として論が展開される。城ノ台南貝塚の調査では第２層から野島式土器、第３層、第４層から子母口式土器、第５層から田戸上層式が出土することが把握され、子母口式土器が田戸上層式より新しく、野島式より古い土器であるという年代的位置づけが明らかとなった。さらに、城ノ台南貝塚出土の土器を詳細に検討し、子母口式土器が田戸上層式から引き継ぐ要素が多いことを明らかにした。また、田戸上層式から子母口式土器に並行する時期の東北地方南部、北陸地方、中部地方、東海地方の土器を悉皆的に検討し、子母口式土器成立期における各地方の様相を整理している。

第３章では、子母口式土器成立期の資料が検討される。千葉県上野遺跡、勢至久保遺跡など 13 遺跡出土の資料が丹念に分析され、文様帯構成や細隆線による文様が田戸上層式から子母口式、さらに野島式へと系統的に変化していく過程を明らかにしている。

第４章では、縄文時代早期後半における各地域の土器編年について整理している。その整理の結果、田戸上層式段階においては地域内で完結する型式変化であったのに対して、子母口式土器段階には東北地方、北関東地方、中部地方、東海地方など各地方の様々な系統の土器から影響を受けて、子母口式土器が成立したことを明らかにした。放射性炭素年代測定法によって子母口式土器が成立する時期は約 7000 年前頃と考えられる。気候変動研究においては急速な温暖化によって注目されている時期である。子母口式土器が地域における内的変化を遂げつつも東北地方、北関東地方、中部地方、東海地方など各地方からの影響を受けている背景として、急速な温暖化によって海水面の上昇や動植物相の変化が生じ、人間集団の流動性が高まったためではないかという見通しが述べられている。

本論文では子母口式土器と子母口式土器に関連する土器群について文様帯構成や施紋手法を詳細に分析し、子母口式土器の成立にあたって広域の地域間関係があったことを明らかにした。さらに、環境変動に

よって人間集団の流動性が高まり、広域の地域間交流が生み出された可能性を指摘した点は、検証すべき課題は残るものの新たな研究視点を提示するものとして高く評価できる。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	林　旭巧
学位（専攻分野）	博士（文学）
学位記番号	千大院人博甲第文４６号
学位記授与の日付	令和２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	説明のモダリティに関する研究―説明用法を中心に―
論文審査委員	（主査）教授　岡部嘉幸
	（副査）教授　中川裕　教授　神戸和昭
	（副査）教授　田口善久

論　文　内　容　の　要　旨

1980 年代から 1990 年代にかけて、日本語のモダリティに関する研究が盛んに行われて、益岡（1991）、仁田（1991）など多くの先行研究が積み重ねられている。その結果、日本語の文法カテゴリーの 1 つとしてモダリティが定着し、ヴォイス、テンス、アスペクトと同様、文法カテゴリーの 1 つとされ論述されているものが多くなった。本論文の研究対象は説明のモダリティである。それを研究するには、触れなければならない概念が 4 つあると考える。それはモダリティ、下位分類、説明及び説明のモダリティに関する概念である。それらについて、先行研究から見れば、研究者によって見解が異なっている。問題点として次の 4 つが挙げられた。

第一は、説明のモダリティとは何かについて、統一された見解がないのが現状である。

第二は、説明用法という概念の規定及び説明用法の下位分類については、検討の余地があると思われる。

第三は、「ノダ」以外の説明のモダリティ形式（ワケダ、コトダ、モノダ、コトニナル）は説明用法としてどのような用法を持っているのかが、必ずしも明らかではない。よって、それを検討する必要があると考えられる。

第四は、複数の説明のモダリティの形式が同じ説明用法で用いられている場合、それらの形式間にどのような文法的な差異があるのか、あまり検討されていないので、それについても検討する必要があると思われる。

先行研究で明らかなように、「ノダ」文は説明のモダリティのうちでもっとも典型的なものであると考えられるので、説明のモダリティを考察するには、まず「ノダ」文を切り口として検討しなければならない。具体的な研究方法としては、まず、「ノダ」文における分類や機能などを考察した上で、説明用法の下位分類としてどのようなものがありうるのかを分析する。次に、残りの説明のモダリティ―「ワケダ」、「コトダ」「モノダ」、「コトニナル」を取り上げ、それぞれの形式がどのような説明用法を持つのか検討する。最後は『現代日本語書き言葉均衡コーパス中納言版』（中納言 2.4 データバージョン 1.1）を利用し、用例調査統計のうえで、例文を挙げながら、同じ説明用法を持っている説明のモダリティの間にどのような差異があるのか詳細に考察する。

モダリティとは何かに関して、研究者によって異なるが、現在少なくとも二つの異なった立場がある。

第一の立場は、

A：文において客観的内容を表わす「命題」と対置される「話し手の主観的把握」（話し手の発話時における心的態度）を「モダリティ」と呼ぶ立場

である。このような考え方には、仁田義雄（1989、1991）、益岡隆志（1987、1991、2007）、日本語記述文法研究会編（2003）などが挙げられる。

第二の立場は、

B：文によって述べられる事態（内容）と話し手の現実との関係性を述べることに関わる意味を「モダリティ」と呼ぶ立場

である。この立場に立つものとしては、尾上圭介（2001）、野村剛史（2003）、同（2004）、大鹿薫久（2004）、同（2005）などが挙げられる。

本論文では、モダリティについて、第一の立場を取ることにする。

「説明」の定義を以下のように考える。説明とは、状況を理解しやすくするために、当該文と先行する状況との関係づけを示す行為である。

本論文はこのような立場に立つため、説明という行為に聞き手は必ずしも必要でないという立場を取る。

説明用法とは、状況Pを理解しやすくするために、状況Pと当該文Qとの間に何らかの関係づけをする用法である。

また、本論文では、「ノダ」、「ワケダ」、「コトダ」、「モノダ」、「コトニナル」が説明用法を持っていると主張している。根拠として、以下の通りである。

「ノダ」、「ワケダ」について、益岡（1991）は「説明のモダリティを表す形式は、モダリティの核要素として働く「のだ」と「わけだ」である[1]」と指摘している。さらに、日本語記述文法研究会(2003)『現代日本語文法4　第8部　モダリティ』では、「…文と先行文脈との関係づけを表すのが説明のモダリティである。主な形式は「のだ」と「わけだ」の2つである」(p189）と記述されている。「ノダ」、「ワケダ」は説明用法を持っている形式である。

「コトダ」、「モノダ」について、益岡（2007）は説明のモダリティを表現する形であることを確認した。さらに、日本語記述文法研究会(2003)『現代日本語文法4　第8部　モダリティ』でも、「「ものだ」、「ことだ」はそれぞれ複数の用法があり、それらの用法すべてが、説明のモダリティに属するというわけではない。しかし、「ものだ」、「ことだ」は、それぞれ「のだ」と「わけだ」に類似する用法を持っている。」（p193）と述べられている。「コトダ」、「モノダ」は説明用法を持っている形式として見なされる。

「コトニナル」について、寺村（1984）の「ワケダ」関する用法分類において、「あるQという事実に対し、なぜそうなのかを説明するために、明らかな既定の事実Pをあげ、そこから推論すれば当然Qになる、ということをいう言いかた。「…コトニナル」 と言い替えができる」と記述されている」から、「コトニナル」は「ワケダ」と類似性があり、説明用法を持っている形式として見なされる。

「ノダ」文については、益岡（1991、2007）が「ノダ」文の用法を詳しく観察し、諸々の分類を行っている。益岡（2007）は「「のだ」の用法を整理しようとするとき、話し手（書き手）の認識の側面にスポットライトが当たる場合と聞き手（読み手）に対する伝達の側面にスポットライトが当たる場合の違いについて考えておく必要がある」(p.89）と述べ、「「のだ」にも話し手が発話時に獲得した認識を表す場合と、既定の知識を聞き手に伝達する場合がある」(p.89）と分析している。これを踏まえ、「新規知識の獲得の側面が問題にされる用法を「認識系」、既定知識の伝達の側面が問題にされる用法を「伝達系」と呼ぶ」(p.89)という分類法を提示している。こうして「認識系」と「伝達系」 の区別がされたうえで、各分類はさらに「叙述様式説明」、「事情説明」、「帰結説明」、「実情説明」、「当為内容説明」という区分を持つ。

---

[1] 益岡隆志（1991）『モダリティの文法』p54

益岡（2007）は「ノダ」の認識系について発話時における話し手の新たな知識を獲得する用法で、既定既知ではないと主張しているが、発話時の直前に獲得した知識なので、発話時において新しく獲得した知識もすでに話し手の既知知識になる。既定既知の点から見れば、「伝達系」と「認識系」に区別がないので、わざわざ「伝達系」と「認識系」に分ける必要がないと思う。また、益岡（2007）の5つの区分に関して、簡単な説明は以下の通りである。

(A) 叙述様式説明：聞き手（読み手）の想定を訂正するために用いられているもの。

(B) 事情説明　：与えられた事態に対する事情を説明するもの。

(C) 帰結説明：与えられた事態から何が引き出せるのか、それが何を意味するのかを説明するもの。

(D) 実情説明：与えられた事態に対して、事態の実際の事情・情況などを説明するもの。

(E) 当為内容の説明：すべきこと（または、すべきではないこと）が何かを説明するもの。

また、名嶋（2002）では「ノダ」文には「因果関係」を表す用法があると指摘されている。ここで注目されるのは、「ノダ」文の用法としてには「因果説明」という区分が入っていないことである。実は益岡(2007)では、「ワケダ」の用法において、「因果説明」と呼ばれる説明用法があると主張されている。したがって、「ノダ」文にも「因果説明」用法が存在する可能性がある。『現代日本語書き言葉均衡コーパス』(BCCWJ)を利用して、「ノダ」文の用例を確認したところ、因果関係を表す「ノダ」文も数多く発見できた。「因果説明」も「ノダ」文の用法に入れるべきではないかと考え、「ノダ」文の6つ目の分類として、先ほどの「E」に次いで（F)「因果説明」を追加することとした。益岡（2007）の「ワケダ」における「因果説明」の定義をまとめると、以下のようになる。

(F) 因果説明：因果関係を表す説明の用法で、所与の事態から生じる結果を説明するもの。

一方、益岡（2007）の5つの分類では、「叙述様式説明」だけが他の形式と説明の目的が異なる。先ほど掲示されたように、叙述様式説明は聞き手（読み手）の想定を訂正するために用いられるもので、多くは「のではない」と組み合わせて使用する。叙述様式説明はほとんど「Q’のではなく、Qのだ」という形を取り、構文的な分類になるので、意味的な分類である他の説明用法と異なる。さらに、PQ叙述様式説明は他の説明用法に再分類できるため、本論文の考察から除外した。

また、当為内容説明において、Qはすべきこと（または、すべきではないこと）Pの具体的な内容であり、まだ発生していない未来の事態を表す。一見すると、説明用法の条件であるQの既定性を満たさないように見えるが、有田(2007)の既定性理論の点から見れば、当為内容説明のQも既定性を持つと考える。有田(2007)は、既定性を以下のように2種類に分けている。

- 狭義に既定的な命題：現在成立している命題あるいは過去に成立した事態を表す命題
  （13）田中さんが泣いた。(有田p.52（12）の例文)
  （14）机の上に新聞が置いてある。(有田p.52（19）の例文)
- 広義に既定的な命題（既定が見込まれる命題）：厳密には発話時以降に成立するが、発話時において成立することが何らかの形で決まっている事態
  （15）明日東京に出張する。(有田p.52（20）の例文)

「狭義に既定的な命題」は過去の事態の真偽を問うものや、現在の状態・属性の真偽を問うものが多いのに対して、「広義に既定的な命題（既定が見込まれる命題)」では過去の事態や現在の状態・属性を表すものではないが、発話時点における現実世界で真であることが見込まれる。未来の事柄であるが、話し手にとって発話時にその事柄が既に自分の知識の及ぶところで真相が決まっている。

「当為内容説明」はすべきこと（または、すべきではないこと）が何かということである。まだ発生していないが、今現在の状況から見て、それを実行するのは望ましい行為であるとして、発話時において成立することが何らかの形で決まっている事態で、つまり、有田（2007）の言う広義に既定的な命題（既定

が見込まれる命題）になる。したがって、「当為内容説明」のQは既定性を持っている。

以上から、本論文において、「ノダ」文には「事情説明」、「帰結説明」、「実情説明」、「当為内容説明」、「因果説明」という分類を提案する。

次は、「ノダ」文の分類に基づき、「ワケダ」、「コトダ」、「ノダ」、と「コトニナル」はそれぞれどのような説明用法を持つのか、詳細に検討する。

各説明のモダリティの説明用法は以下の通りである。

図表　各説明のモダリティの形式の説明用法

説明のモダリティ	説明用法の分類
ノダ	「事情説明」、「帰結説明」、「実情説明」、「当為内容説明」、「因果説明」
ワケダ	「帰結説明」、「因果説明」、「実情説明」
コトダ	「当為内容説明」、「帰結説明」
モノダ	「当為内容説明」、「事情説明」
コトニナル	「帰結説明」

上述の表から、以下のことが分かる。

① 本論文における説明用法5分類のなかで、「ノダ」の説明用法は5分類で最も多い。次に多いのは「ワケダ」で、3分類である。

② 「帰結説明」を持っている説明のモダリティは「モノダ」以外である。即ち「ノダ」、「ワケダ」、「コトダ」、「コトニナル」である。

③ 「当為内容説明」を持っている説明のモダリティは「ノダ」、「コトダ」、「モノダ」である。

④ 「因果説明」を持っている説明のモダリティは「ノダ」と「ワケダ」である。

⑤ 「実情説明」を持っている説明のモダリティは、「ノダ」と「ワケダ」である。

⑥ 「事情説明」を持っているのは、「ノダ」と「モノダ」である。

各説明のモダリティの分類は説明用法別で整理すると、以下の表になる。

図表　説明用法別での説明のモダリティ

説明用法	説明のモダリティ
「帰結説明」	ノダ、ワケダ、コトダ、コトニナル
「当為内容説明」	ノダ、コトダ、モノダ
「因果説明」	ノダ、ワケダ
「実情説明」	ノダ、ワケダ
「事情説明」	ノダ、モノダ

ここで、注目したいところは、同じ説明用法を持っている説明のモダリティは同じ使い方なのか、ということである。例えば、上述の考察では、「モノダ」以外、「ノダ」、「ワケダ」、「コトダ」と「コトニナル」は「帰結説明」を持っていると判明されたが、まったく区別のない使い方であるかどうかさらに考察する必要があると考える。

各説明のモダリティの説明用法の相違点について以下の通りである。

帰結説明

帰結説明を持っているのは「ノダ」、「ワケダ」、「コトダ」、「コトニナル」である。形態上では、「つまり」や「したがって」などが「ノダ」に先行することが多いから、「つまり」、「したがって」との共起状況を通して考察した。共通点は以下のようである。

①形態上では、「つまり」であろうと、「したがって/従って」であろうと、帰結説明の「コトダ」は「ということだ」[2]という形を取っている。それに対して、「ノダ」、「ワケダ」、「コトニナル」はそういう形態的な特徴を持っていない。

②「したがって/従って」との共起においては、「コトニナル」が相対的に共起しやすい。

③「つまり」との共起においては、「ワケダ」が相対的に共起しやすい。

当為内容説明

「当為内容説明」を持っているのは「ノダ」、「コトダ」、「モノダ」である。当為内容説明を考察するには、目的を表す表現と条件節から論ずる必要がある。それぞれ1000例の用例の中で、目的や条件節との共起状況を整理したうえで、それぞれの当為内容説明の違いを比較してみた結果は以下のようである。

1）当為内容説明の「コトダ」は、条件節「と」以外、「ように」、「ために」、「ば」、「たら」、「なら」と共起しやすい傾向が見られた。

2）当為内容説明の「モノダ」は目的を表す「ために」、「ように」と共起した例文が見つからなかった。

3）当為内容説明の「モノダ」は条件を表す「～ば」、「～と」、「～たら」、「～なら」と共起した例文が見つからなかった。

4）条件節「と」は当為内容説明の「ノダ」、「コトダ」、「モノダ」と共起した例文が見つからなかった。

因果説明

「因果説明」を持っているのは「ノダ」と「ワケダ」である。「だから」、「道理で」をキーワードに、これらとの共起状況を確認した。1000例の「ノダ」のうち、「だから」と共起する例文は17例であり、1000例の「ワケダ」文のうち、「だから」と共起する例文は31例である。「ワケダ」文は「ノダ」文より多く見られた。さらに「道理（どうり）で」は、「ワケダ」文は「ノダ」文より相対的に「道理で/どうりで」と共起しやすい。

実情説明

「実情説明」を持っている説明のモダリティは、「ノダ」と「ワケダ」である。考察の結果は以下の通りである。

① 「実情説明」を持っている説明のモダリティは、「ノダ」と「ワケダ」である。

② 実情説明を表す「ノダ」文は言語的にも非言語的にも発話の契機となる情報が与えられていない談話冒頭での発話が容認される。

③ 実情説明を表す「ワケダ」文は言語的にも非言語的にも発話の契機となる情報が与えられていない談話の冒頭では用いられなく、その大前提となる文脈が必然である。

④ 実情説明を表す「ワケダ」文について、「国会会議録」という出典からの用例が多い。

事情説明

「事情説明」を持っているのは、「ノダ」と「モノダ」である。

---

[2] 「ということだ」のバリエーションも含まれる。例えば、「とのことだ」、「ってことだ」など。

「モノダ」は新聞の解説記事、ニュース報道など客観性が高い文体に多用されている。形式上では、「～たものだ」という決まった形を用いている。「モノ」は実質名詞にやや近い存在である、背後の状況や一連の背景などを示している。事情説明を表す「モノダ」の前接の動詞使用率について、「コメントする」、「語る」、「指す」、「示す」、「述べる」、「断言する」、「明らかにする」、「披瀝する」、「説明する」などのような「言う」にかかわる言葉や表現にする動詞が多用される傾向が著しい。前接する述語は全部動詞で、述語文は全部肯定文である。

それに対して、「ノダ」の事情説明は「モノダ」のように特殊な用法ではない。「事情説明」の「ノダ」文は前接する述語のテンスが多様で、様々な場面で使われていて、前接する述語文に否定文が少ないにもかかわらず、存在している。

用例調査や考察から、各説明のモダリティにそれぞれ限られた説明用法に偏っているだけでなく、偶々同じ説明用法に使用されても、その説明には何等かの違いが現れる。説明のモダリティはなぜ共通点として説明の意味が表せるのか、非常に興味深いところである。次に、「ワケダ」、「コトダ」、「モノダ」、「コトニナル」は特定の説明用法にしか使えないのに対して、「ノダ」は用法に制限がなく、広く使用することができる原因は何なのかについて、「ワケ」、「コト」、「モノ」のような形式名詞と「ノ」という準体助詞との間における意味の具体性の違いがその要因の一つではないかと考えているが、詳細に考察する余地がある。そして、実質名詞の意味が、「コトダ」、「モノダ」の用法にどのように繋がっていくのか、まだ不明であり、今後の課題にしたいと思う。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、「説明のモダリティ」形式とされる現代日本語のノダ、ワケダ、コトダ、モノダ、コトニナルを対象として、それぞれの形式がどのようなタイプの説明用法を持つのか、さらに、複数の形式が同じ説明用法で用いられている場合、それらの形式間にどのような文法的差異があるのかを、コーパスに基づく実証的な調査によって、明らかにしようとしたものである。

本論文は６章からなる。第１章では、先行研究が批判的に検討され、「説明用法」という概念規定および「説明用法」の下位分類については検討の余地があることが指摘され、本論文の目的と研究方法が示される。続く第２章では、本論文では、「説明用法」を「状況Ｐを理解しやすくするために、状況Ｐと当該文Ｑとの間に何らかの関係づけをする」用法と規定した上で、ＰとＱの関係づけの違いという観点から用法の下位分類をするのが妥当であるという立場が示される。第３章ではその立場から先行研究における下位分類に修正が加えられ、本論文における下位分類（①事情説明、②帰結説明、③実情説明、④当為内容説明、⑤因果説明の５種類）が示される。続く第４章では、各モダリティ形式が、第３章で示された①～⑤の用法のうちどの用法を有するのかが明らかにされる。以上を踏まえ、第５章では、それぞれの形式が同じ説明用法を持つ場合、形式間でどのような違いがあるのかが、現代日本語書き言葉均衡コーパス（中納言版）を利用して実証的に明らかされる。たとえば、②帰結説明のワケダとコトニナルの間には、接続詞「つまり」との共起率はワケダの方が高いのに対し、接続詞「従って」との共起率はコトニナルの方が高いとい

うコロケーション上の違いがあり、また、③実情説明のワケダとノダの間には、ワケダの使用されるテキストジャンルが「国会会議録」に偏るのに対し、ノダにはそのような偏りが見られないという違いがある、などである。第６章では本論文の結論と今後の課題が述べられる。

本論文は、少なくとも、

（１）これまでの先行研究でその内実が必ずしも明らかではなかった「説明用法」という概念について、本論文なりの見解を示すとともに、その見解に基づいて、従来の「説明用法」の下位分類に修正を加えた点

（２）当該モダリティ形式と接続詞等との共起関係や使用されるテキストジャンルの違いなど、これまであまり指摘されてこなかった事実を、コーパスを利用した実証的な手法で明らかにした点

の２点において、新規性があると判断される。なお、本論文ではコーパスに基づく現象の記述に重きがおかれているため、なぜ現象がそのようにあるのかという本質的な考察が不足しているという面がないではないが、それは、筆者の慎重な研究態度の表れであり、今後の研究の進展によって順次解消できるものであることから、本論文の瑕疵には当たらない。また、本論文によって示された知見は、具体的かつ客観的なものであることから、日本語学にとって重要であるとともに、外国人日本語学習者にとっても有益なものであり、学界および社会に裨益するところが少なくないと認められる。よって、審査委員会は本論文を全会一致で学位論文に値するものと判断した。

氏名	徐　昶哲
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博甲第学２号
学位記授与の日付	令和２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	観察者特性に焦点を当てた顔情報処理モデルの構築
論文審査委員	（主　査）教　授：傳　康晴
	（副　査）教　授：堀内　隆彦　　准教授：牛谷　智一
	教　授：松香　敏彦

論　文　内　容　の　要　旨

従来の顔印象に関する多くの研究では、評定対象となる顔の形状や構成など、顔自体の特徴に注目してきたが、印象評定する観察者の効果についてはほとんど言及されてこなかった。これらの多くの研究は、顔が与える印象における観察者の特性はいまだ誤差として扱い、その効果の十分な検討はできていない。本研究はこれまで重要視されることのなかった観察者の特性に注目し、顔認知における観察者の性格特性と観察行動がどのように影響するか 5 つの実験を用い検討した。実験１では、顔の印象形成の所要時間を複数の観察時間情報を比較し検討した。その結果、顔の印象形成は刺激呈示後 0.3 秒以降で安定することから、0.3 秒で完了することが示された。実験 2 では、眼球運動や性格特性などの観察者特性と顔の印象の関係を検証した。その結果、観察者の性格特性は刺激呈示後 0.3 秒間の観察行動に強く影響し、観察行動が印象評定結果へ影響することが示された。性格特性と観察行動は、最初の 0.3 秒（印象形成期間）のその後 2.7 秒（確認期間）は一定であったことから、性格特性と観察行動の関係性は不偏的であることが示唆された。実験 3 では、視線を誘導することによって実験 2 で確認できなかった観察者の性格特性と印象評定の直接効果を検討した。視線を誘導し制約を加えた場合、特性が観察行動に遥かに超えるほど多くの有意な関係が見られた。また、自由観察時（実験 2）と同様に、性格特性が観察行動に非常に強い影響をしていることも確認できた。実験 3 では、視線が適切に誘導されたことを確認したが、瞬間的な誘導部位以外の着目や周辺視の効果の可能性があるため、実験 4 では、顔の一部のみが呈示される刺激を用いて再実験を行った。部分的な顔が呈示された場合であっても、異なる観察条件での印象評定における観察者特性の効果は全呈示時（実験 4）と同様の結果が得られた。実験 5 では顔の印象評定に加え、顔刺激に対する意思決定（行動選択）課題を用いて、顔の印象とそれに対する意志決定における観察者特性の効果を検証した。その結果、実験 2～4 と同様に、課題の性質に関係なく性格特性は強く観察行動に影響することが示された。一方で、課題に対する観察者特性は、課題の性質によって異なり、評定は観察行動に、意志決定は観察者の性格特性による影響が多く見られた。

5 つの実験を用い、顔の印象評定は 0.3 秒までに完了することが示した。また、観察行動における性格特性の影響は、2 つの観察行動期間（評定・確認）および課題に関係なく一定であることが示された。一方で、課題における観察者特性の影響は、課題の性質によって異なることが示された。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

従来の顔の印象に関する研究は評定対象となる顔の形状や構成など、顔自体の特徴が注目されてきた。顔が与える印象における観察者の特性は個人差・誤差として扱われており、その効果の十分な検討はできていない。徐昱哲くんは、人間の顔が他者へ与える印象に関するメカニズムについて観察者の性格特性と観察行動に焦点を当て５つの行動実験を用い検討した。

その結果、異なる性格特性の観察者は異なる顔への観察行動を行うことが示された。また、異なる判定課題においても、観察行動への性格特性の効果は頑健でありかつ同様であることが示された。一方で、判定課題における観察行動および性格特性の効果は、課題内容によって異なることが示された。印象判定のように受動的な判断を問われる課題では、性格特性は観察行動に影響するものの判定結果への直接的な効果は弱く、判定結果には性格特性の影響を受けた観察行動が強く関係することが示された。一方で、特定の顔を持つ人物への行動選択判断のような能動的な判断を問われる課題では、判定結果における性格特性の直接的な効果が示されたのに対し、観察行動の効果は示されなかった。このように、徐くんの研究は、従来の研究が誤差として扱っていた要因を説明要因として用いた点において独創的であり、また顔の情報処理の研究に新たな知見を提供している。

学位論文の審査の前提となる論文数（情報科学・文学系）を審査委員全員で確認し、条件を満たしていると判断した。そして、２０２０年０２月０５日、数学情報科学専攻（情報科学コース）学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、口頭試問は合格と判定された。

2020 年 2 月 5 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 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。

氏名	吴　喜芳
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博甲第学３号
学位記授与の日付	令和２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	Variation and Causal Factors of Planting Area and Phenological Events of Winter Wheat in the North China Plain（中国華北平原における冬小麦の作付面積及びフェノロジーの変動とその要因）
論文審査委員	（主　査）教　授：市井　和仁 （副　査）教　授：竹内　望　　教　授：近藤　昭彦 准教授：樋口　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

Water resource has become the limited factor for agriculture sustainable development and winter wheat is the main crop in the North China Plain (NCP). This study's objective is to clarify the variation and causal factors of planting area and phenological events of winter wheat. Winter wheat fraction map during 2001-2018 was retrieved based on Sentinel-2 and MODIS data. The result indicated water resources and soil conditions determined the winter wheat distribution. Change analysis of winter wheat fraction showed that diverse variations of winter wheat planting area in the different regions were influenced by the urbanization, water resource conditions, economic benefit and policy. The relative threshold method was applied to extract winter wheat green-up date (GUD), heading date (HD) and maturity date (MD) based on MODIS. The results indicated that the threshold of 5%, 95% and 30% of the seasonal amplitude to extract the GUD, HD and MD obtained the best agreement with field data. Then, we analyzed the response of phenological events to climatic and biological factors (phenological interactions). Firstly, the interactions among GUD, HD and MD were identified based on field data. Moreover, besides the climatic factor, MODIS-based phenological events were also affected by biological factor. Different response of phenological events to climatic and biological factors were identified. The results from our study suggests that both climatic factors and biological factors should be included in the modelling of crop phenology.

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

小麦は米に次いで消費量が多く、世界の食を支える穀物の一つである。小麦の生産量は中国が世界一位であり、中国の中でも華北平原は冬小麦の主要生産地となっている。しかし、華北平原では近年の中国の経済発展により農業は他の産業部門と競合関係にある。持続可能な小麦生産を達成するためには、正確な小麦作付け域の把握と、その変動に対する要因解析が必要である。そこで、本研究では Sentinel-2 衛星搭載 MSI データを用いて 2016～2017 年期について空間分解能 10m で冬小麦作付け域を地図化した。その結果と Terra 衛星 MODIS データを組み合わせ、空間分解能 500m の画素内の冬小麦作付け面積割合を 2001～2018

年について地図化し、長期変動の解析を可能とした。新しく作成された分布図と地理情報、社会経済情報等を組み合わせることにより、冬小麦の作付け域の分布と地理的諸条件との関係、作付け面積の経年変化の地域ごとの違いとその要因、作付け面積の経年変動に対する政策等の人間要因の影響、等を明らかにし、華北平原における冬小麦の作付け域の分布とその変動を自然要因と人間要因の両側面から説明した。

審査委員会では予備審査で指摘された事項が修正されていることを確認するとともに、本研究が中国華北平原においてリモートセンシングによる高精度な冬小麦作付け域の地図化を達成し、その変動要因について社会経済分野を含む多様な側面から明らかにしたことの重要性を認めた。

2020 年 1 月 29 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 2 月 1 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。

氏名	ONG PRANE MARIEL BASCO
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博甲第学４号
学位記授与の日付	令和２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	Lidar observations of near-surface environment - optical properties of boundary-layer aerosols and dynamics of dusts, sea surface waves, and a mist vortex（地上付近のターゲットのライダー観測 ― 境界層のエアロゾルの光学特性とダスト、海面波、ミスト渦の動的振る舞い）
論文審査委員	（主　査）教　授：SRI SUMANTYO J. T. （副　査）教　授：久世　宏明　　准教授：入江　仁士 准教授：椎名　達雄 准教授：齋藤　尚子

論　文　内　容　の　要　旨

ライダーは、多様な環境パラメーターの研究に役立つが、そのターゲットの多くは中高度から高高度にある。本研究では、異なるタイプの Mie 散乱ライダーを使用し、地表近くのターゲットの時間的な振る舞いを解明する。第一に、波長 349 nm で動作するミー散乱ライダーをほぼ水平方向に長期運用することにより、相対湿度やその他の気象パラメーターに対する境界層内エアロゾル消散係数の日変化に関するデータを取得した。合わせて、地上機器のデータを援用して単一散乱アルベド（SSA）の時間変化を取得した。2017 年 11 月に実施した長期観測結果から、潮解フェーズにおけるエアロゾル成長が乾燥フェーズよりもより明確に観測されることが見出された。潮解湿度に達する前に見られる SSA の減少は、すす粒子を含むエアロゾルの収縮に起因する可能性がある。第二に、385 nm で動作する発光ダイオード(LED)ライダーを開発し、.. Hz の高速データ取得が可能になった。これにより、海岸線近くのダストサージや海面波の動的な振る舞いのよりよい理解が可能になった。また、この LED ライダーを人工的に発生させたミスト渦の計測に応用し、後方散乱強度の解析から波動の動的な変化を定量化した。以上のように、本研究の成果は、表面近傍の各種環境ターゲットについて長期的な変化や短時間変動を測定可能にするというミー散乱ライダーの新たな能力を実証するものとして評価できる。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

ライダーは、多様な環境パラメーターの研究に役立つが、これまでの観測は中高度から高高度のターゲットについて行われてきた。本研究では、異なるタイプのミー散乱ライダーを使用し、地表近くのターゲットの時間的な振る舞いを解明する。第一に、波長 349 nm で動作するミー散乱ライダーをほぼ水平方向に長期運用することにより、相対湿度やその他の気象パラメーターに対する境界層内エアロゾル消散係数の日変化に関するデータを取得した。合わせて、地上機器のデータを援用して単一散乱アルベド（SSA）の時間変化を取得した。2017 年 11 月に実施した 1 か月の長期連続観測結果から、潮解フェーズにおけるエアロゾル成長が乾燥フェーズよりも明確に観測されることが見出された。潮解湿度に達する前に見られる SSA の減少は、すす粒子を含むエアロゾルの収縮に起因する可能性がある。第二に、385 nm で動作する発光ダイオード(LED)ライダーを開発し、4 Hz の高速での散乱プロファイル取得が可能になった。これにより、

海岸線近くのダストサージや海面波の動的な振る舞いのよりよい理解が可能になった。また、この LED ライダーを人工的に発生させたミスト渦の計測に応用し、後方散乱強度の解析から波動の動的な変化を定量化した。以上のように、本研究の成果は、地表面近傍の各種環境ターゲットについて長期的な変化や短時間変動を測定可能にするというミー散乱ライダーの新たな能力を実証するものとして評価できる。本審査では、予備審査での指摘事項への対応を確認した。

2020 年 2 月 3 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 31 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。

氏名	MOHAMMAD NASUCHA
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博甲第学５号
学位記授与の日付	令和２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	Computational and Experimental Study on the Scattering of Circularly Polarized Electromagnetic Waves（円偏波電磁波散乱の数値解析と実証研究）
論文審査委員	（主　査）教　授：久世　宏明 （副　査）教　授：SRI SUMANTYO J. T. 准教授：齊藤　一幸　　准教授：樋口　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

千葉大学では、航空機・人工衛星搭載用の新型偏波合成開口レーダ（PolSAR）システムとして、円偏波合成開口レーダ（CP-SAR）センサの開発を進めている。このセンサでは、４種類の円偏波モードを生成して照射し、散乱波の強度、位相、偏波の情報を解析することによって測定対象物の形状や密度に関する詳細な情報を取得する。本研究では、有限差分時間領域法（FDTD）により円偏波電磁波の散乱特性を解析するとともに、電波無響室内での実験を行うことにより、円偏波電磁波の散乱特性を研究した。4 種類のコーナーリフレクター（CR）を使用し、電磁波の伝搬・散乱を記述するマクスウェル方程式を FDTD 法で数値解析することにより、円偏波と直線偏波の散乱を無響室内での測定結果と比較した。数値解析の結果によると、全 CR による円偏波の後方散乱強度の標準偏差は 0.56 dB であるが、直線偏波の標準偏差は 2.31 dB である。これに対して、電波無響室内の測定結果によると、全 CR による円偏波の散乱強度の標準偏差は 0.87 dB で、直線偏波の散乱強度の標準偏差は 2.19 dB である。この数値解析結果と電波無響室内測定結果より、直線偏波に対して円偏波はより低雑音で、堅牢な後方散乱波が取得できたため、高品質の画像を生成できることを明らかにした。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

千葉大学では、航空機・人工衛星搭載用の新型偏波合成開口レーダ（PolSAR）システムとして、円偏波合成開口レーダ（CP-SAR）センサの開発を進めている。このセンサでは、４種類の円偏波モードを生成して照射し、散乱波の強度、位相、偏波の情報を解析することによって測定対象物の形状や密度に関する詳細な情報を取得する。本研究では、有限差分時間領域法（FDTD）により円偏波電磁波の散乱特性を解析するとともに、電波無響室内での実験を行うことにより、円偏波電磁波の散乱特性を研究した。4 種類のコーナーリフレクター（CR）を使用し、電磁波の伝搬・散乱を記述するマクスウェル方程式を FDTD 法で数値解析することにより、円偏波と直線偏波の散乱を無響室内での測定結果と比較した。数値解析の結果によると、各 CR による円偏波の後方散乱強度の標準偏差は平均で 0.56 dB であるが、直線偏波の標準偏差は 2.31 dB である。これに対して、電波無響室内の測定結果によると、全 CR による円偏波の散乱強度の標準偏差は 0.87 dB で、直線偏波の散乱強度の標準偏差は 2.19 dB である。この数値解析結果と電波無響室内測定結果より、直線偏波に対して円偏波はより低雑音で、堅牢な後方散乱波が取得できたため、高品質の画像

を生成できることを明らかにした。予備審査の指摘事項をすべて対応した。

2020 年 1 月 17 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 14 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。

氏名	PEBERLIN PARULIAN SITOMPUL
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博甲第学６号
学位記授与の日付	令和２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 Wideband Circularly Polarized Antennas Onboard Small Satellite for Ionospheric Observation and Communication（小型衛星搭載の電離層観測及び通信用の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
	（副　査）教　授：SRI SUMANTYO J. T.
	准教授：齊藤　一幸　　准教授：樋口　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

電離層の電子密度情報は、高周波通信の安定性とグローバル位置精度を向上させるために重要であり、近年、電離層変動とグローバル地殻変動の関連研究が多く行われている。千葉大学では電離層観測用の小型衛星搭載の電子密度・温度プローブ、掩蔽 GPS 、ビーコン信号送信装置を開発している。本研究では、高度60～700 kmの電離層における電子密度の全球情報を取得するために､3つの円偏波アンテナを開発した。軸比バンド幅（ARBW）を向上させるために、非対称の四角型切かけ付及び四角型寄生素子付の２種類のアンテナを提案した。小型衛星搭載用に適した仕様として、ビーコン信号送信装置用のアンテナは中心周波数 2.2 GHz、バンド幅 40MHz、データ通信用アンテナは中心周波数 2.5 GHz、バンド幅 100 MHz を目標として開発を行った。四角型切かけ付の試作アンテナの ARBW の測定結果は 14.9%であり、これに対してシミュレーション結果の ARBW は 18.3%であった。バンド幅と利得をさらに向上するために試作した寄生素子付アンテナでは、周波数帯 2.16-2.95 GHz における 3dB の ARBW が 35.8%、周波数帯 1.77-2.81 GHz の S パラメータのバンド幅が 47.3%で、2.2 GHz において最大利得 5 dBic となった。これらの数値は利得 4 dBic、ARBW と S パラメータの最低周波数帯域 15.7%以上を満足したので、本研究において広帯域、双方向パターン、コンパクトな構造が必要される小型衛星搭載広帯域円偏波アンテナを実現できた。この成果は、今後の電離層の研究への貢献が期待できる。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

電離層の電子密度情報は、高周波通信の安定性とグローバル位置精度を向上させるために重要であり、近年、電離層変動とグローバル地殻変動の関連研究が多く行われている。千葉大学では電離層観測用の小型衛星搭載の電子密度・温度プローブ、掩蔽 GPS 、ビーコン信号送信装置を開発している。本研究では、高度60～700 kmの電離層における電子密度の全球情報を取得するために､3つの円偏波アンテナを開発した。軸比バンド幅（ARBW）を向上させるために、非対称の四角型切かけ付及び四角型寄生素子付の２種類のアンテナを提案した。小型衛星搭載用に適した仕様として、ビーコン信号送信装置用のアンテナは中心周波数 2.2 GHz、バンド幅 40MHz、データ通信用アンテナは中心周波数 2.5 GHz、バンド幅 100 MHz を目標として開発を行った。四角型切かけ付の試作アンテナの ARBW の測定結果は 14.9%であり、これに対してシミュレーション結果の ARBW は 18.3%であった。バンド幅と利得をさらに向上するために試作した寄生素子付ア

ンテナでは、周波数帯 2.16-2.95 GHz における 3dB の ARBW が 35.8%、周波数帯 1.77-2.81 GHz の S パラメータのバンド幅が 47.3%で、2.2 GHz において最大利得 5 dBic となった。これらの数値は利得 4 dBic、ARBW と S パラメータの最低周波数帯域 15.7%以上を満足したので、本研究において広帯域、双方向パターン、コンパクトな構造が必要される小型衛星搭載広帯域円偏波アンテナを実現できた。この成果は、今後の電離層の研究への貢献が期待できる。予備審査の指摘事項をすべて対応した。

2020 年 1 月 17 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 14 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。

氏名	赤間　章英
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博甲第学７号
学位記授与の日付	令和２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	ヒト型図形を用いた配色記憶に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：下村　義弘
	（副　査）教　授：岩永　光一　　教　授：中川　誠司
	准教授：石橋　圭太

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は，視覚的短期記憶に関して課題となっている，色と形の関係性を解明するために，図形の意味が配色記憶に与える影響を調べた。特に，脳での物体認識を担う視覚の腹側経路上にある，高次視覚野身体領域の存在からヒト型図形に注目し，配色記憶にヒト型図形が及ぼす影響を，脳波事象関連電位を用いて検討した。実験１ではヒト型図形が配色記憶の記銘時に与える影響を検討し，主に記憶が形成される段階でのヒト型図形の影響を明らかにした。実験２ではヒト型図形の構成要素とレイアウトの影響について検討し，ヒト型にレイアウトされていることが配色記憶に影響することを明らかにした。第３実験では配色記憶の記銘時と想起時を分けてヒト型図形が及ぼす影響を検討し，記銘時提示する図形と想起時に提示する図形の影響を明らかにした。これらの実験の結果から，記憶が形成される段階で提示する図形は配色記憶の正確性に影響を及ぼし，想起時に提示する図形は配色記憶の思い出しやすさに影響することが明らかとなった。以上より，脳での視覚処理における色と形の関係性については，記憶の形成時と想起時では異なっていることが明らかとなった。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は，ヒト型図形の顕著性が配色記憶に及ぼす影響について，脳波事象関連電位を用いて検討したものである。特に，記憶の記銘，保持，及び想起の段階に分けて，３つの実験から検討している。実験の結果，配色記憶の記銘時において，ヒト型図形は選択的注意をひきつけやすい図形であることが明らかとなり，保持されている配色を再認する段階においては，ヒト型図形の構成要素をランダムに配置するものよりもヒト型にレイアウトされていることが想起のしやすさにつながることを明らかにしている。さらに，配色記憶の記銘時と想起時に分けてヒト型図形が及ぼす影響を検討した結果，ヒト型図形で配色を記銘すると正確で素早い想起につながり，ヒト型図形で配色を想起すると記憶の強化により注意が向けられることを明らかにした。これらの知見によりヒト型図形が配色記憶の認知的プロセスに及ぼす影響を明確にし，形の意味や注意のひきつけやすさが記憶に及ぼす影響について考察している。公開論文発表会での質疑応答，及び審査の結果、これらの成果がヒトの色と形の認知に関する基本的理解に貢献するのみならず、記憶負荷の少ないユーザーインタフェースの構築への応用など、学術的な価値を有するものであると評価された。

2020 年 1 月 23 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 17 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。

氏名	片岡　文惠
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理１号
学位記授与の日付	令和２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	Radiometric calibration and validation of GOSAT/TANSO-FTS thermal infrared spectra(GOSAT/TANSO-FTS 熱赤外スペクトルの輝度校正と検証)
論文審査委員	（主　査）教　授：SRI SUMANTYO J. T. （副　査）教　授：久世　宏明　　教　授：服部　克巳 准教授：本多　嘉明　　准教授：齋藤　尚子 （外部審査委員）宇宙航空研究開発機構プロジェクトマネージャ :久世　暁彦

論　文　内　容　の　要　旨

温室効果ガス観測技術衛星 GOSAT に搭載されている温室効果ガス観測センサ TANSO-FTS は、短波長赤外、および熱赤外バンドを有するフーリエ干渉計（FTS）であり、それぞれ温室効果ガスのカラム平均濃度、および鉛直濃度を観測している。本研究では、TANSO-FTS の熱赤外バンドの観測スペクトルの輝度校正手法の改良およびその検証を行った。まず、米国の砂漠において、GOSAT と同期した航空機搭載 FTS による観測を実施し、両者のスペクトル比較に基づく検証を行った。衛星と航空機では観測高度や角度が異なるため、本研究では、「Double Difference 法」を用いてスペクトルを比較し、TANSO-FTS の熱赤外バンド全域におけるスペクトルの評価を行った。さらに、TANSO-FTS の熱環境変化を考慮した観測スペクトルの輝度校正手法の改良を行った。GOSAT は 2014 年以降、TANSO-FTS の光学系の熱環境変化をもたらすセンサシャットダウンが複数回起こっており、これに伴う背景放射光の変動は、熱赤外スペクトルの輝度変換に大きな誤差を与える。加えて、検出器自身の温度モニタ分解能が 0.7 K と粗いため、検出器、及び検出器周辺の温度推定が難しい。本研究では、長期に渡る他衛星との輝度スペクトル比較に基づいて背景放射光の変動を見積もり、輝度変換処理に反映した。本論文の結果は、10 年間一貫した品質のスペクトルデータの提供に貢献するものである。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

温室効果ガス観測技術衛星 GOSAT に搭載されている温室効果ガス観測センサ TANSO-FTS は、短波長赤外および熱赤外バンドを有するフーリエ干渉計（FTS）である。本研究では、TANSO-FTS の熱赤外バンドの観測スペクトルの輝度校正手法の改良およびその検証を行った。GOSAT と同期観測を行った航空機搭載 FTS のスペクトルデータを「Double Difference 法」を用いて比較することで、衛星と航空機で異なる観測高度や角度を考慮した上で、TANSO-FTS の熱赤外バンド全域のスペクトル評価を高精度に実施することが可能となった。さらに本研究では、2014 年以降に複数回起こった、TANSO-FTS の光学系の熱環境変化をもたらすセンサシャットダウンに伴う背景放射光の変動量を、長期に渡る他衛星との輝度スペクトル比較に基づいて見積り、評価した結果をスペクトルの輝度変換処理に反映した。センサ搭載の温度モニタが低精度であるためにこれまで定量できなかった背景放射光等の変動量等を、本研究において精度よく評価できたこ

とで、10 年間一貫した品質のスペクトルデータの提供に貢献した。本審査では、予備審査での指摘事項への対応を確認した。

2020 年 1 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 28 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。

氏名	西田　尚央
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理２号
学位記授与の日付	令和２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	典型性に基づく変分クラスター近似法の開発とハバード模型の熱力学的性質への応用
論文審査委員	（主　査）教　授：近藤　慶一 （副　査）准教授：深澤　英人　　教　授：太田　幸則 （外部審査委員）　理化学研究所主任研究員：柚木　清司

論　文　内　容　の　要　旨

従来の量子統計力学では、有限温度の物理量の計算にはアンサンブル平均が必要であり、それを厳密に実行するためには、体系のハミルトニアンのすべての固有値と固有ベクトルを求めなければならない。しかし、近年の量子統計力学の発展により、サイズの大きな量子系では、単一の波動関数の虚時間発展によって得られる典型的な純粋状態［熱的純粋量子状態、TPQ（Thermal Pure Quantum）state］で物理量の期待値を取ることにより、従来のアンサンブル平均が置き換え可能であることが示された。また他方では、自己エネルギー汎関数理論に基づく変分クラスター近似法（VCA、Variational Cluster Approximation）が、相関電子系における自発的対称性の破れを熱力学的極限で記述する有効な計算手法であることが認識されてきた。

本研究では、TPQ を少数サイトソルバーに用いることにより、有限温度 VCA の新たな数値計算手法の開発を行った。そしてそれを、強相関電子系を記述する標準模型であるハバード模型の有限温度物性の解析に適用した。典型性から、TPQ 状態は体系のサイズが大きくなるほど少ないサンプル数で熱平衡値を獲得するが、サンプル数を増やした際の平均値と分散が VCA に必要な精度まで得られているかをまず具体的に検証した。そして、一次元ハバード模型のモット転移や、二次元正方格子ハバード模型の熱力学的性質の解析を行った。熱力学極限におけるグランドポテンシャルを変分原理に基づいて最適化することで、弱い三次元性を暗に仮定した場合の反強磁性相と無秩序相間の転移温度を明らかにし、秩序変数、エントロピー、比熱等の温度依存性を計算した。また、変分原理で最適化されたグリーン関数から、秩序相の一粒子スペクトルと状態密度の温度依存性を明らかにした。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

従来の量子統計力学では、有限温度の物理量の計算にはアンサンブル平均が必要であり、それを厳密に実行するためには、体系のハミルトニアンのすべての固有値と固有ベクトルを求めなければならない。しかし、近年の量子統計力学の発展により、サイズの大きな量子系では、単一の波動関数の虚時間発展によって得られる典型的な純粋状態［熱的純粋量子状態、TPQ（Thermal Pure Quantum）state］で物理量の期待値を取ることにより、従来のアンサンブル平均が置き換え可能であることが示された。また他方では、自己エネルギー汎関数理論に基づく変分クラスター近似法（VCA、Variational Cluster Approximation）が、相関電子系における自発的対称性の破れを熱力学的極限で記述する有効な計算手法であることが認識されてきた。

本研究では、TPQ を少数サイトソルバーに用いることにより、有限温度 VCA の新たな数値計算手法の開発を行った。そしてそれを、強相関電子系を記述する標準模型であるハバード模型の有限温度物性の解析に適用した。典型性から、TPQ 状態は体系のサイズが大きくなるほど少ないサンプル数で熱平衡値を獲得するが、サンプル数を増やした際の平均値と分散が VCA に必要な精度まで得られているかをまず具体的に検証した。そして、一次元ハバード模型のモット転移や、二次元正方格子ハバード模型の熱力学的性質の解析を行った。熱力学極限におけるグランドポテンシャルを変分原理に基づいて最適化することで、弱い三次元性を暗に仮定した場合の反強磁性相と無秩序相間の転移温度を明らかにし、秩序変数、エントロピー、比熱等の温度依存性を計算した。また、変分原理で最適化されたグリーン関数から、秩序相の一粒子スペクトルと状態密度の温度依存性を明らかにした。これらの研究成果は、当該分野の学術的発展に大きく貢献するものである。

2020 年 2 月 5 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 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。

氏名	松戸　竜太郎
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理３号
学位記授与の日付	令和２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	Magnetic monopoles and quark confinement in non-Abelian gauge theories(非可換ゲージ理論における磁気モノポールとクォーク閉じ込め)
論文審査委員	（主　査）教　授：中田　仁 （副　査）准教授：山田　篤志　　教　授：近藤　慶一 教　授：中山　隆史 （外部審査委員）　京都大学准教授：菅沼　秀夫

論　文　内　容　の　要　旨

Quarks are never observed in isolation. This phenomenon called quark confinement is one of the non-perturbative effects in QCD. In the dual superconductivity picture, as one of the possible scenarios of quark confinement, magnetic monopoles are considered as the dominant degrees of freedom responsible for quark confinement. In the non-Abelian gauge theories, however, the definition of magnetic monopoles is nontrivial. A way to define magnetic monopoles is the so-called field decomposition, where the gauge field is decomposed into two parts. In this thesis, we extend the field decomposition obtained so far for SU(N) to an arbitrary connected compact Lie group. In addition, we relate Wilson loops in higher representations to the variable of the field decomposition, while in the previous studies only the fundamental representation is considered. By using the operator appeared in the relation, we can avoid a known problem that the naively extracted monopole contribution cannot reproduce the string tension extracted from Wilson loops in higher representations. We perform the numerical simulations to confirm this claim. We also suggest a way to avoid another problem that the naively extracted monopole contribution to double-winding Wilson loops cannot reproduce the correct behavior in the SU(2) gauge theory.

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

クォークは物質の最小構成要素であるにも拘わらず，これまで単独で観測されたことはない。この「クォークの閉じ込め」の物理的メカニズムとして提唱されている双対超伝導描像に依れば，磁気モノポールの凝縮によって真空が双対超伝導体となり，クォーク間のカラー電場が双対マイスナー効果によって一次元的チューブ状になることでクォーク間ポテンシャルが線形になり，クォークが閉じ込められるが，そのためには磁気モノポールの存在が不可欠である。しかし，非可換ゲージ理論であるヤン・ミルズ理論で磁気モノポールを定義するのは極めて非自明な問題である。従来の可換射影の方法は特別なゲージ固定を選ぶことによって磁気モノポールを実現するが，ゲージ不変性を損なう欠点があり，長い間その信憑性に関して疑義が持たれてきた。

本論文は，スカラー場を含まない純粋なヤン・ミルズ理論において，明白にゲージ不変な形で磁気モノ

ポールを定義する方法を，ゲージ群が SU(N)群の基本表現の場合から任意表現の場合に，さらに任意の連結コンパクトなリー群に適用可能なように拡張することに成功した。これによって，クォーク閉じ込めに支配的に効くモードを，磁気モノポールからの寄与としてゲージ不変に抽出し，測定することを可能にした。従来の可換射影の方法では説明が困難であった高次元表現に属すクォークの閉じ込めや二重巻きウイルソンループの振る舞いを正しく説明する路を示した。以上のように，本論文の内容は，極めて独創性の高い研究成果であると認められる。

2020 年 1 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 29 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。

氏名	陸　強
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理４号
学位記授与の日付	令和２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	ジアシルグリセロールキナーゼδ欠損による強迫性障害様行動惹起の分子機構の解明
論文審査委員	（主　査）教　授：村田　武士
	（副　査）教　授：泉　康雄　　准教授：米澤　直人
	教　授：坂根　郁夫

論　文　内　容　の　要　旨

ジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）は、ジアシルグリセロールをリン酸化し、ホスファチジン酸を産生する酵素である。最近、我々はDGKのδアイソザイムがマウス脳に高発現することを明らかにした。また、DGKδ脳特異的ノックアウト（KO）マウスを用いて、種々の行動解析により、DGKδと強迫性障害（OCD）と連関していることを見出した。しかし、それはどのようなメカニズムを介するのかについてはほとんど明らかにされてこなかった。

そこで我々は、DGKδ-KOマウスを用いて、DGKδの欠損により生じる影響を確認した。その結果、DGKδ-KO マウスの大脳皮質で、OCD との関連が報告されているセロトニンの減少に加え、セロトニンの合成酵素・トリプトファン水酸化酵素の量の減少及び代謝酵素・モノアミン酸化酵素の量の増加が見られた。また、セロトニントランスポーター（SERT）量の増加が明らかとなった。更に、DGKδはE3ユビキチンリガーゼであるPraja-1とアダプタータンパク質MAGE-D1と相互作用し、Praja-1 - ユビキチン - プロテアソーム系を介して、SERTのユビキチン化を促進することが分かった。

以上の結果から、DGKδのセロトニン神経系制御の分子メカニズムの一端を解明した．また、脳特異的DGKδ - KO マウスがユニークな OCD の動物モデルとして確立し、且つ、新しい治療法の開発にも役立つ可能性がある。

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、ジアシルグリセロールをリン酸化し、ホスファチジン酸を産生する酵素である。最近、我々はDGKのδアイソザイムがマウス脳に高発現することを明らかにした。また、DGKδ脳特異的ノックアウト（KO）マウスを用いて、種々の行動解析により、DGKδと強迫性障害（OCD）と連関していることを見出した。しかし、それはどのようなメカニズムを介するのかについてはほとんど明らかにされてこなかった。

そこで申請者は、DGKδ-KOマウスを用いて、DGKδの欠損により生じる影響を調べた。その結果、DGKδ-KO マウスの大脳皮質で、OCD との関連が報告されているセロトニンの減少に加え、セロトニンの合成酵素・トリプトファン水酸化酵素の量の減少及び代謝酵素・モノアミン酸化酵素の量の増加が見られた。また、セロトニントランスポーター（SERT）量の増加が明らかとなった。更に、DGKδはE3ユビキチンリガーゼであるPraja-1とアダプタータンパク質MAGE-D1と相互作用し、Praja-1 - ユビキチン - プロテアソーム系を介して、SERTのユビキチン化を促進することが分かった。

以上の結果から、DGKδによるセロトニン神経系制御の分子メカニズムの一端を解明することが出来た。また、脳特異的DGKδ－KO マウスがユニークなOCDの動物モデルとして確立し、且つ、新しい治療法の開発にも役立つ可能性がある。

2020年1月15日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020年1月11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。

氏名	番場　大
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理５号
学位記授与の日付	令和２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	Evolution of nodule bacteria and its impact on the symbiosis with Lotus japonicus(ミヤコグサ-根粒菌共生関係における根粒菌の進化とその影響)
論文審査委員	（主　査）教　授：村上　正志 （副　査）教　授：綿野　泰行　　准教授：土松　隆志 教　授：梅野　太輔 （外部審査委員）　東北大学准教授：佐藤　修正

論　文　内　容　の　要　旨

植物と微生物の共生関係は生態系内で普遍的に存在しているものの，その進化過程の詳細は明らかになっていない。特に共生関係を営む生物において，共生者によって両者の適応度が変化する”Partner quality variation”が多数報告されているが，このようなPartner quality variationがどのようにして生じるのかは，未だほとんど明らかになっていない。そこで，申請者はマメ科植物と窒素固定細菌（根粒菌）における共生関係がどのように進化してきたのかを明らかにするために，ミヤコグサ(Lotus japonicus)と共生根粒菌の関係に着目した。

本論文は計4章より構成される。第1章では先行研究に対する本論文の位置づけ，および仮説を記し，全体の導入とした。第2章では，ミヤコグサが野外で共生している根粒菌106系統の遺伝子解析の結果を記し，ミヤコグサは生育地ごとに異なる多様なMesorhizobium属根粒菌と共生していたが，それらの共生遺伝子はすべて極めて類似していることを示した。このことから，多様な根粒菌へミヤコグサ共生に必要な遺伝子群が水平伝播によって広がったことが示唆される。第3章では，第2章で調査した根粒菌9系統を用いたゲノム解析とミヤコグサ野生系統15系統への接種実験の結果を記した。両解析の結果より，根粒菌ゲノムのうち共生遺伝子群以外のコアゲノム領域が特にミヤコグサの生育と関連することが明らかとなった。これらのことから，ミヤコグサ-根粒菌共生関係において，異なる根粒菌ゲノムへの共生遺伝子の水平伝播が，Partner quality variation創出に寄与していることが示唆される。そして，第4章では上記2つの研究を統合し，総合議論とした。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

マメ科植物と根粒菌との間には，根粒菌は大気中の窒素をアンモニアに変換して植物に栄養を供給し，その代わりに光合成産物を植物から得て爆発的に増殖するという相利共生の関係が知られている．本関係において，どの相手と共生するかによって両者の適応度が変化するPartner quality variationが報告されており，これが両者の共生の進化を解くうえで鍵になると言われているが，その実態や進化過程は依然として不明である．申請者はミヤコグサとその共生根粒菌を材料にこの問題に取り組んだ．

本論文は4章構成である．第1章では先行研究に対する本論文の位置づけ，および仮説を提示した．第2章では，ミヤコグサが野生環境で共生する根粒菌106系統の遺伝子解析の結果を報告した．ミヤコグサは

生育地ごとに異なる多様な Mesorhizobium 属根粒菌と共生していたが，その共生遺伝子群は極めて類似しており，遺伝子水平伝播により共生遺伝子群が広がったことが示唆された．第 3 章では，第 2 章で調査した根粒菌のうち 9 系統の全ゲノム解読と，それらのミヤコグサ野生系統 15 系統への接種実験を行い，植物側の適応度を評価することで Partner quality variation を定量した．その結果，根粒菌ゲノムのうち共生遺伝子群以外のコアゲノム領域が植物の適応度と相関することが明らかとなり，コアゲノム領域に存在する Partner quality variation を司る遺伝変異が，共生遺伝子の水平伝播をきっかけに顕在化したことが示唆された．第 4 章では総合考察を行い，本研究の新規性と今後の展望を議論した．
本研究は，遺伝子水平移行がマメ科植物と根粒菌との関係に大きなインパクトを与えることを，フィールドワーク，全ゲノム解析，栽培実験を高度に組み合わせることで示したものであり，課程博士に値するものと評価された．

2020 年 1 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 2 月 10 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。

氏名	磯部　遼太郎
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理６号
学位記授与の日付	令和２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	Study of Ulrich ideals(Ulrich イデアルの挙動解析)
論文審査委員	（主　査）教　授：大坪　紀之
	（副　査）准教授：松田　茂樹　　教　授：岡田　靖則
	教　授：西田　康二
	（外部審査委員）　明治大学教授：中村　幸男

論　文　内　容　の　要　旨

Ulrich イデアルと Ulrich 加群の理論は、表現論や代数幾何学とも深く関係し、今日の Cohen-Macaulay 環解析において重要な役割を果たしている。本論文では、主に Cohen-Macaulay 局所環内で Ulrich イデアルの理論を展開し、与えられた環の構造を、その環に含まれる Ulrich イデアルの構造及び遍在性の観点から解析することを目的とする。本論文の主要な内容は以下の通りである。

(1) 1 次元 Cohen-Macaulay 局所環における Ulrich イデアルの構造定理与え、具体的な遍在性解析の手法を確立する。応用として、1 次元の generalized Gorenstein 環及び極小重複度を持つ環の Ulrich イデアルの遍在性を解析し、またその遍在性で環構造を記述する。

(2) Ulrich イデアルの遍在性と環構造との関係性を記述し、その関係性を用いて具体的な 2-AGL ring 内の Ulrich イデアルをすべて決定することを目指す。

(3) 1 次元とは限らない一般次元の超平面環において、Ulrich イデアルの構造と遍在性を解析する。Matrix factorization や Syzygy 加群の理論を用いて、対応する Ulrich 加群の構造を元に、超平面環内の Ulrich イデアルの構造定理を与える。目標は、有限表現型とは限らない超平面環内の Ulrich イデアルをすべて決定することである。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は、主に Cohen-Macaulay 局所環内で Ulrich イデアルの理論を展開し、与えられた環の構造を、その環に含まれる Ulrich イデアルの構造及び遍在性の観点から解析することを目的としている。主要な内容は以下の通りである。

(1) 1 次元 Cohen-Macaulay 局所環における Ulrich イデアルの構造定理与え、具体的な遍在性解析の手法を確立した。応用として、1 次元の generalized Gorenstein 環及び極小重複度を持つ環の Ulrich イデアルの遍在性を解析し、またその遍在性で環構造を明らかにした。

(2) Ulrich イデアルの遍在性と環構造との関係性を記述し、その関係性を用いて具体的な 2-AGL ring 内の Ulrich イデアルをすべて決定することを試みた。

(3) 1 次元とは限らない一般次元の超平面環において、Ulrich イデアルの構造と遍在性を解析した。Matrix factorization や Syzygy 加群の理論を用いて、対応する Ulrich 加群の構造を元に、超平面環内の Ulrich イデアルの構造定理を与えている。目標は、有限表現型とは限らない超平面環内の Ulrich イデアルをすべて決定することである。

これらは申請者によるオリジナルな結果であり、可換環論の進展に寄与するものであると認められる。

2020 年 1 月 20 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 17 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。

氏名	神代　真也
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博甲第理７号
学位記授与の日付	令和２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	On generalized Gorenstein rings(概 Gorenstein 環論)
論文審査委員	（主　査）教　授：大坪　紀之
	（副　査）准教授：松田　茂樹　　教　授：岡田　靖則
	教　授：西田　康二
	（外部審査委員）　明治大学教授：中村　幸男

論　文　内　容　の　要　旨

本論文では Cohen-Macaulay 環の階層化問題に取り組む。その階層の一つである Gorenstein 環は、自己入射次元の局所的な有限性で定義され、様々な良い性質とともに広く知られている。しかし、良い性質を多数持つ反面、自己入射次元が有限であるか否かには非常に大きな隔たりが生じており、事実、Cohen-Macaulay 性解析の具体的な現場において登場する Cohen-Macaulay 環の多くは、Gorenstein 環にはならない。従って、Gorenstein 環に次いで優れた構造を持つ Cohen-Macaulay 環（概 Gorenstein 環）の理論構築が可換環論における喫緊の課題の一つと言える。 本論文はこの要請に一つの回答を与えるものである。概 Gorenstein 環論の重要な候補として知られている almost Gorenstein 環論を俯瞰する新たな理論を構築し、almost Gorenstein 環論における未解決問題を解決する。さらに、数値半群環、行列式環、イデアル化、自己準同型環といったより具体的な状況における解析方法も開拓した。また、表現論における長年の未解決問題である Auslander-Reiten 予想の部分的解決も与える。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文では Cohen-Macaulay 環の階層化問題に取り組んでいる。その階層の一つである Gorenstein 環は、自己入射次元の局所的な有限性で定義され、様々な良い性質とともに広く知られているが、良い性質を多数持つ反面、自己入射次元が有限であるか否かには非常に大きな隔たりが生じており、事実、Cohen-Macaulay 性解析の具体的な現場において登場する Cohen-Macaulay 環の多くは、Gorenstein 環にはならない。従って、Gorenstein 環に次いで優れた構造を持つ Cohen-Macaulay 環（概 Gorenstein 環）の理論構築が可換環論における喫緊の課題の一つと言える。

本論文はこの要請に一つの回答を与えるものである。概 Gorenstein 環論の重要な候補として知られている almost Gorenstein 環論を俯瞰する新たな理論を構築し、almost Gorenstein 環論における未解決問題を解決している。さらに、数値半群環、行列式環、イデアル化、自己準同型環といったより具体的な状況における解析方法も開拓し、表現論における長年の未解決問題である Auslander-Reiten 予想の部分的解決も与えている。

これらは申請者によるオリジナルな結果であり、可換環論の進展に寄与するものと認められる。

2020 年 1 月 20 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 17 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。

氏名	久米田　友明
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工３号
学位記授与の日付	令和２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	燃料電池反応を活性化させる電気二重層に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：佐藤　智司
	（副　査）教　授：上川　直文　　教　授：一國　伸之
	教　授：星　永宏　　准教授：中村　将志

論　文　内　容　の　要　旨

固体高分子形燃料電池(PEFC)は空気極反応である酸素還元反応(ORR)の過電圧が高いため、触媒として高価な白金(Pt)を使用している。Pt の ORR 活性は表面酸化物や電気化学界面のイオンおよび水の構造に対して敏感に影響を受ける。PEFC の普及に向けて Pt の触媒能を効率よく活用することが求められており、そのためには界面の溶液種の影響を理解することが必要である。本論文では疎水性カチオンであるテトラアルキルアンモニウム(TAA^+)に注目し、電気化学界面においてカチオン種が Pt 電極の ORR 活性に与える影響を評価した。

まず酸性溶液中において、アルキル鎖長の異なる TAA^+を用いて界面カチオンの疎水性と Pt 電極の ORR 活性との相関を評価した。アルキル鎖長の長いカチオンほど ORR 活性の向上に寄与し、Pt(111)電極の ORR 活性は最大で 8 倍に向上した。一方で、表面構造の異なる Pt(100)および Pt(110)では TAA^+による高活性化は見られなかった。PEFC の電解質膜として利用されるナフィオンを被覆した Pt 電極上においても同様に長鎖 TAA^+が ORR 高活性化に寄与する結果となった。振動分光法および表面 X 線回折により、TAA^+が ORR 阻害種である表面酸化物やナフィオンの吸着を抑制することが示された。疎水性カチオンを用いた電気化学界面の構造制御は高効率な燃料電池反応場の創出を可能とする。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

固体高分子形燃料電池(PEFC)の普及には酸素還元反応(ORR)を高活性化する必要がある。本論文では，電気二重層に疎水性有機物カチオンを修飾させ，ORR 活性の向上を試みている。表面構造が規整された Pt 単結晶モデル電極を用いて，酸性および塩基性溶液中での活性評価を行い，有機物カチオンの疎水性度や表面原子配列による活性序列を決定した。酸性および塩基性どちらの溶液中においても，ORR 活性とカチオンの水和エネルギーに強い相関性があることを明らかにした。過塩素酸水溶液中では，アルキル鎖長の長いカチオンほど ORR 活性が向上し，テトラヘキシルアンモニウムイオン(THA^+)を電解質水溶液に添加することにより，Pt(111)電極では添加前と比べ 8 倍もの高活性化に成功した。PEFC の動作環境に近い硫酸水溶液中や固体高分子膜を被覆した Pt(111)電極においても THA^+の添加により ORR 活性が向上した。赤外分光および表面 X 線回折により，疎水性カチオンが ORR 阻害種である表面ヒドロキシ基や高分子膜のスルフォン基の吸着を抑制することを発見した。ORR を阻害する吸着種とカチオンは非共有結合性の相互作用をしており，疎水性カチオンの導入により吸着種を不安定化することが ORR の活性向上につながることを見出した。

これらの成果は 2 編の学術論文および国際会議で公表され国内外で高く評価されている。

2020 年 1 月 27 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 17 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。

氏名	木村　友紀
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工４号
学位記授与の日付	令和２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	安定性変化を利用したタンパク質機能の集積化
論文審査委員	（主　査）教　授：岸川　圭希
	（副　査）教　授：一國　伸之　　准教授：桑折　道済
	教　授：梅野　太輔

論　文　内　容　の　要　旨

分子スイッチは，各種化学分子に対するセンサや人工的な制御回路の部品として有用である。その開発方法はさまざま報告されているが，歩留まりの良い手法は未だ確立されておらず，特に標的分子を任意に設定可能な分子スイッチ作りでは多くの試行錯誤が続いている。

本研究では，Vibrio fischeri 由来のホモセリンラクトン応答型転写因子 LuxR にランダム変異を導入して得られたライブラリの 10%以上もがスイッチ性能を向上させていたという発見をもとに，適度な不安定化によって，タンパク質のフォールディングにリガンド結合への依存性を与えることができること，これを分子スイッチの動作原理とした様々なバイオセンサの迅速な開発が可能であることを示したものである。

さらにこの「安定化」を読み取る形式で動作する 2 つ以上のバイオセンサの融合によって，全く異なる任意の化学信号を入力とした多入力論理演算機能を 1 タンパク質の中に実現することが可能となった。従来は何ダースもの遺伝子・タンパク質素子の組み合わせでしか実現しなかった複雑な転写制御機構を，単層化できることを明らかにした。

最後に，本形式で創るセンサは，タンパク質の大部分を占める酵素を検出素子とした代謝物センサの開発にも適用できることを見出した。さまざまな生合成酵素を LuxR と融合したところ，それらに対して基質依存的なセンサ応答が見られた。検出困難な代謝中間体の量を可視化することによって，生合成経路や酵素の活性スクリーニングが可能となった。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

分子スイッチは，各種化学分子に対するセンサや人工的な制御回路の部品として有用である。その開発方法はさまざま報告されているが，歩留まりの良い手法は未だ確立されておらず，特に標的分子を任意に設定可能な分子スイッチ作りでは多くの試行錯誤が続いている。

本研究は，Vibrio fischeri 由来のホモセリンラクトン応答型転写因子 LuxR にランダム変異を導入して得られたライブラリの 10%以上もがスイッチ性能を向上させていたという発見をもとに，適度な不安定化によって，タンパク質のフォールディングにリガンド結合への依存性を与えることができること，これを分子スイッチの動作原理とした様々なバイオセンサの迅速な開発が可能であることを示したものである。

さらにこの「安定化」を読み取る形式で動作する 2 つ以上のバイオセンサの融合によって，全く異なる任意の化学信号を入力とした多入力論理演算機能を 1 タンパク質の中に実現することが可能となった。従

来は何ダースもの遺伝子・タンパク質素子の組み合わせでしか実現しなかった複雑な転写制御機構を，単層化できることを明らかにした。

最後に，本形式は，酵素を検出素子とした代謝物センサの開発にも有効であることを見出した。さまざまな生合成酵素を LuxR と融合したところ，それらの基質に対して明快なセンサ応答が観察された。こうして，検出困難な代謝中間体を可視化する普遍的な技術を完成することができた。これらの成果は，2 本編の学術論文，そして 2 件の国際学会で発表されている。

2020 年 2 月 5 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 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。

氏名	上村　直弘
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工５号
学位記授与の日付	令和２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	結晶のキラリティーを利用した多様な反応系での絶対不斉合成法の開発とキラリティー制御に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：赤染　元浩 （副　査）教　授：上川　直文　　教　授：三野　孝 教　授：坂本　昌巳

論　文　内　容　の　要　旨

本論文では，プロキラルな基質を出発原料として結晶化により自然に発現する不斉情報だけを活用し，片方の鏡像異性体を選択的に創製する絶対不斉合成を開発した。それらの研究成果は以下の 3 つに大別される。

（1）プロキラルなフランとマレイミドの Diels-Alder 反応による多環式複素環化合物，およびプロキラルなマレイン酸とピリジンの Michael 付加反応によるアスパラギン酸誘導体の絶対不斉合成を実現した。プロキラルな原料の化学反応によりラセミ体の結晶を析出させ，続いて結晶を粉砕し続けることでデラセミ化が進行し，高い光学純度の生成物へと不斉増幅する現象を見出した。（2）チオ尿素をアロイルギ酸誘導体でアシル化すると，環化反応が進行してチオヒダントインが得られることを見出すとともに不斉増幅に発展させた。この反応で生成するチオヒダントインは第４級不斉中心にアミナール構造を有しているため，塩基性条件下では，開閉環反応を伴いラセミ化やエピ化が進行する。キラル結晶化とこの開閉環反応を融合させることで，高い光学純度のジアステレオマーやエナンチオマーを高収率で簡便に得る手法を開発した。（3）コングロメレートを形成するイソインドリノンの過飽和溶液にキラル渦光を照射することで，キラル渦の方向により，得られる結晶のキラリティーが制御できることを見出し，キラル渦光を用いた動的結晶化の不斉選択性の制御を達成した。キラル渦光により結晶核の形成と結晶成長を制御することで，物理的な光のキラリティーを化学分子のキラリティーへと不斉転写することに成功した。

以上のように，有機結晶の優れた性質を巧みに利用することで，天然物や医農薬品として価値の高い化合物群を高い光学純度で得ることができる絶対不斉合成法を開発した。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文では，プロキラルな基質を出発原料とし，結晶化により自然に発現する不斉情報だけを活用した絶対不斉合成法を開発した。それらの研究成果は以下の 3 つに大別される。（1）プロキラルなフランとマレイミドの Diels-Alder 反応による多環式複素環化合物，およびマレイン酸とピリジンの Michael 付加反応によるアスパラギン酸誘導体の絶対不斉合成を開発した。プロキラルな原料からの化学反応と生成物のデラセミ化を伴う不斉増幅現象を実現した。（2）チオ尿素をアロイルギ酸誘導体を用いてアシル化するとチオヒダントインが得られることを見出すとともに，不斉増幅に発展させた。この反応で得られるチオヒダントインは第４級不斉中心にアミナール構造を有しているため，塩基性条件下での開閉環反応を伴うラセ

ミ化やエピ化と結晶化を融合させることで，高い光学純度のジアステレオマーやエナンチオマーを高収率で簡便に得る手法を開発した。（３）コングロメレートを形成するイソインドリノンの過飽和溶液にキラル渦光を照射することで，キラル渦の方向により得られる結晶のキラリティーが制御できることを見出した。キラル渦光を用いた動的結晶化の不斉選択性の制御を達成し，物理的な光のキラリティーを化学分子のキラリティーへと不斉転写することに成功した。これらの研究成果は，キラリティー化学の進展に大きく貢献するものであり，既に３つの国際会議で発表され、３報の原著論文として学術雑誌に掲載されている。

2020 年 1 月 29 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 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。

氏名	LEO　SAPUTRA
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工６号
学位記授与の日付	令和２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 A RECYCLABLE Pd CATALYST IN PEROVSKITE STRUCTURE FOR ORGANIC SYNTHESES（有機合成をめざした再使用可能な Pd ペロブスカイト触媒の開発）
論文審査委員	（主　査）教　授：佐藤　智司 （副　査）教　授：坂本　昌巳　　教　授：一國　伸之 准教授：小島　隆　　准教授：原　孝佳 教　授：島津　省吾

論　文　内　容　の　要　旨

パラジウムを活性部位に組みこんだチタン酸ストロンチウムからなるペロブスカイト(Pd-STO)触媒(約17 m^2/g)を開発し、種々の有機合成に応用した。ここで用いたペロブスカイト触媒は、水熱合成法で合成でき、比較的低温(ほぼ 373 K)で得ることに特徴がある。 得られたペロブスカイトは、H_2O/NH_3比を変えることで、容易に粒径や多孔性を変化させることができる。また、得られた触媒は、反応前処理(一般的に 873 K での焼成)をする必要が無い利点もある。

Pd-STO を触媒として用い、アルコールの酸素ガスによる酸化反応や鈴木カップリング反応に用いたところ、非常に高い選択性と活性を示した。また、既存の含浸触媒(imp-Pd/STO, imp-Pd/Al_2O_3, and imp-Pd/SiO_2)と比較して高い、安定性を示し、再使用可能であった。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

ペロブスカイト型の化合物であるチタン酸ストロンチウムにパラジウムを活性種として組みこんだ Pd-STO 触媒を開発し、種々の有機合成に応用した。Pd-STO 触媒は、水熱合成法で得られ、比較的低温 (373 K) で合成することに成功した。また、H_2O/NH_3モル比を変えることで、容易に Pd-STO 触媒の粒径や多孔性を変化させることが出来た。得られた触媒は、前処理(一般的に 873 K 以上での焼成)をする必要が無い特徴があり、大きな利点であった。

Pd-STO 触媒は、酸素雰囲気下でのアルコールの酸化反応および鈴木カップリング反応において、非常に高い選択性と活性を示した。また、従来の含浸触媒(imp-Pd/STO, imp-Pd/Al_2O_3, imp-Pd/SiO_2)と比較して高い安定性を示し、再使用可能であった。また、種々のボロン酸と臭化物あるいはヨウ化物の鈴木-カップリング反応では、特に芳香族化合物について高い触媒活性を示し、353 K、K_2CO_3存在下で最高 7371 h^{-1}の TOF を示した。この反応で用いた Pd-STO 触媒と従来の含浸触媒の XPS 測定を行ったところ、Pd-STO 触媒は含浸触媒と異なり、反応前後での Pd の化学状態に変化は見られず、高い触媒活性を維持したまま再使用可能であることが判った。これらの結果は、2 編の学術論文と 2 件の国際会議で発表された。

2020 年 1 月 17 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 14 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。

氏名	褚 備
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工７号
学位記授与の日付	令和２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	Preparation of activated carbon to remove heavy metals Cd(II) and Cr(VI) from aqueous solutions（水溶液中の二価カドミウムイオンと六価クロムイオンの吸着除去のための活性炭の調製）
論文審査委員	（主　査）教　授：島津　省吾
	（副　査）教　授：唐津　孝　　教　授：佐藤　智司
	助　教：天野　佳正　　教　授：町田　基

論　文　内　容　の　要　旨

重金属汚染は環境負荷が大きく公衆衛生や人々の健康に甚大な悪影響を及ぼす場合がある。汚染水からの重金属イオンの除去は最も盛んに研究されている分野である。重金属イオンそのものは微小径で，容易に活性炭のマイクロ孔に取り込まれるので，多孔質炭素による吸着除去は理想的な処理方法の一つとして期待される。重金属イオンにはCd(II)のようなカチオンとCr(VI)のようなアニオンがあり両者とも環境や人体に有害である。カドミウムカチオンでは炭素表面のカルボキシ基のような酸性官能基が吸引力を示し，吸着プロセスの効率化を図ることができる。一方，六価クロムアニオンでは炭素の比表面積を増やし，表面にヘテロ原子として窒素，特に第四級の窒素（N-Q，quaternary nitrogen あるいは graphitic nitrogen）を導入することが効果的な除去につながる。本研究ではCd(II)とCr(VI)イオンの特性の違いに合わせて，異なった方法で活性炭を調製して吸着容量や吸着速度の増大を実現させた。吸着剤の構造と表面化学の観点からその吸着メカニズムについて考察をした。その結果，独自に開発したメソ孔リッチな酸化活性炭ではCd(II)の吸着速度の増大が観測され，窒素を導入してN-Qの炭素表面比率を上げた活性炭ではCr(VI)の吸着容量の増大を確認し，この分野では最も高効率な炭素系吸着剤の調製に成功した。これらの成果は5編の論文および“International Symposium on Adsorption 2019”にて発表され，国内外で高く評価されている。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

重金属汚染は環境負荷が大きく公衆衛生や人々の健康に甚大な悪影響を及ぼす場合がある。汚染水からの重金属イオンの除去は最も盛んに研究されている分野である。重金属イオンそのものは微小径で、容易に活性炭のマイクロ孔に取り込まれるので、多孔質炭素による吸着除去は理想的な処理方法の一つとして期待される。重金属イオンにはCd(II)のようなカチオンとCr(VI)のようにクロメートアニオン類（クロメートアニオンやジクロメートアニオン）として存在するものがあり、両者とも環境や人体に有害である。二価のカドミウムカチオンでは炭素表面のカルボキシ基のような酸性官能基が吸引力を示し、吸着プロセスの効率化を図ることができる。一方、六価のクロメートアニオン類では炭素の比表面積を増やし、表面にヘテロ原子として窒素、特に第四級の窒素（N-Q、quaternary nitrogen あるいは graphitic nitrogen）を導入することが効果的な除去につながった。本研究ではCd(II)とCr(VI)イオンの吸着特性の違いに合わ

せて、異なった方法で活性炭を調製して吸着容量や吸着速度の増大を実現させた。吸着剤の構造と表面化学の観点からその吸着メカニズムについて考察をした。その結果、独自に開発したメソ孔リッチな酸化活性炭では Cd(II)の吸着速度の増大が観測され、窒素を導入して N-Q の炭素表面比率を上げた活性炭では Cr(VI)の吸着容量の増大を確認し、この分野では最も高効率な炭素系吸着剤の調製に成功した。これらの成果は“International Symposium on Adsorption 2019”および 5 編の論文に発表され、国内外で高く評価されている。

2020 年 1 月 10 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 10 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。

氏名	大内　隼人
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工８号
学位記授与の日付	令和２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	Supramolecular Organization of Hydrogen-Bonding Molecules and Their Application to Organic Devices （水素結合性分子の超分子組織化と有機デバイスへの応用）
論文審査委員	（主　査）教　授：坂本　昌巳
	（副　査）教　授：唐津　孝　　准教授：桑折　道済
	准教授：中村　一希　　教　授：矢貝　史樹

論　文　内　容　の　要　旨

有機デバイスにおける励起子の電荷分離や電荷移動といった光電変換プロセスは、機能性分子の集積構造の影響を強く受ける。そのため、有機機能材料の集積構造を超分子的分子設計により制御できれば、集積構造に由来するデバイス性能の向上や、新たな機能の発現が期待できる。本研究では、バルビツール酸と呼ばれる水素結合部位を有する機能性分子が形成する集積構造が、有機薄膜太陽電池や有機発光デバイスの性能に与える影響を調査した。まず、バルビツール酸を有し、アルキル側鎖の長さや置換位置が異なるオリゴチオフェン誘導体を合成し、これらの超分子構造を精査した。その結果、分子構造の僅かな違いが自己組織化挙動に多大な影響を与え、全く異なる集積構造が得られた。さらに、この超分子構造の違いは、有機薄膜太陽電池のデバイス性能に大きな影響を与えた。また、新たに合成したバルビツール酸を有するオルトターフェニレン誘導体は、凝集誘起発光を示す結晶性超分子集合体を形成し、有機 EL の発光層として機能しうることが明らかになった。分子構造が僅かに異なる参照分子の自己組織化挙動および発光特性を調査することで、この凝集誘起発光は多様な分子間相互作用による協働的な超分子集合によって発現していることも明らかになった。これらの知見は、有機デバイスの材料開発における超分子的分子設計指針となり、有機デバイスの高性能化や新機能創出を可能にすると期待される。これらの成果は、7 つの国際会議で発表され、すでに 2 報の原著論文、1 報の総説論文として学術雑誌に掲載されており、さらに 1 報の原著論文を学術雑誌に投稿予定である。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は、バルビツール酸の水素結合部位を利用して、機能性分子をポリマー様の集合体（超分子ポリマー）へと自己組織化する手法ならびに、それらの構造と物性、さらに有機デバイスへの応用について述べられている。第１章で当該分野の概要と研究目的が説明され、第２章と第３章では、オリゴチオフェン半導体の自己組織化におけるアルキル鎖の効果について述べられた。特に３章では、アルキル鎖の置換位置を変化させることで、超分子ポリマーが形成する高次構造として螺旋構造を発現し、その結果超分子ポリマーの凝集が抑制されることが示された。凝集の抑制は異分子との相溶性も高めるため、螺旋超分子ポリマーと可溶性フラーレン誘導体の混合薄膜からなる有機薄膜太陽電池の性能は、非螺旋超分子ポリマーを用いた太陽電池に比べて著しい性能の向上を示した。第４章では、ねじれたπ電子系分子としてオルトターフェニレンが選択され、超分子ポリマー化することで凝集誘起発光を示す結晶性超分子集合体が得られ

た。この超分子ポリマーの凝集誘起発光は、フォトルミネッセンス(PL)だけでなく、エレクトロルミネッセンス(EL)においても有効であることが、有機 EL デバイスの作製によって示された。以上の論文内容は、有機デバイスの材料開発における超分子的分子設計の有用性を示している。また研究成果は、国際学会７件、学術論文３件として発表されている。

2020 年 2 月 4 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 28 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。

氏名	新津　敬介
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工９号
学位記授与の日付	令和２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	Hierarchical Supramolecular Polymerization Involving Molecular Recognition of Hydrogen Bonding Monomers（水素結合性モノマーの分子認識を伴う階層的超分子重合）
論文審査委員	（主　査）教　授：岸川　圭希
	（副　査）教　授：赤染　元浩　　教　授：梅野　太輔
	教　授：唐津　孝　　教　授：矢貝　史樹

論　文　内　容　の　要　旨

低分子が非共有結合によってポリマー状に集合することで形成される超分子ポリマーは、結合の可逆性に由来する自己修復能から、次世代ソフトマテリアルとして注目を集めている。これまで報告されてきた多くの合成系超分子ポリマーが単一分子から形成されるのに対し、タンパク質からなる生体超分子ポリマーは、複数のモノマーの相乗的な相互作用により形成され、高度な機能を実現している。本研究では、水素結合によって形成される環状６量体サブユニットを用い、複数の分子を相乗的に超分子ポリマー化する手法について検討した。π共役部位としてナフタレンもしくはビスナフタレンを有する水素結合分子を合成したところ、それぞれ単体では環状ならびに螺旋状超分子ポリマーを形成した。一方、２種の分子を混合すると、ヘテロ型サブユニットの形成により超分子ポリマーの形成過程が複雑化し、ビスナフタレン分子も環状超分子ポリマーを形成することを明らかにした。さらに、π電子不足型ナフタレン分子を合成し、ナフタレン分子と混合したところ、多様なヘテロ型サブユニットが速度論的に形成され、不定形凝集体を与えた。サブユニットは分子認識によって離合集散を繰り返し、１種類のヘテロ型サブユニットへと統合されることが明らかになった。サブユニットの統合は、螺旋状超分子ポリマーの時間発展的成長を誘発した。以上本研究では、複数のモノマーが相乗的に機能するシステムを合成分子により構築した。これらの成果は、３つの国際学会において発表済みである。さらに２報の学術論文としてすでに掲載済みであり、１報の論文も間も審査中である。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は、非共有結合からなるポリマー状集合体（超分子ポリマー）における、サブユニットの効果について述べられている。研究に用いる基本モノマー構造として環状６量体ユニットを形成することが知られているバルビツール酸が選択された。第１章で超分子ポリマーの背景と研究目的が述べられ、第２章では超分子ポリマー形成に用いる最適な溶媒について、環状超分子ポリマーを形成するナフタレンモノマーの熱力学的解析を元に論述された。第３章では、ナフタレン環の数が異なる２種のモノマー分子の混合によって形成されるヘテロユニットの超分子ポリマー形成について述べられた。２種の分子は速度論的に混ざりあうが、冷却過程で自己を認識して分離し、単独状態とは異なるトポロジーを形成することが明らかにされた。第４章では、さらにモノマー構造に改変を加え、より安定なヘテロユニットを形成させる試みに

ついて述べられた。π電子不足型ナフタレン分子が新たに合成され、通常のナフタレンモノマーと混合すると、多様なヘテロ型ユニットが不定形凝集体を速度論的に形成した。ヘテロ型ユニットは分子認識によって離合集散を繰り返し、１種類のヘテロユニットへと統合され、螺旋状超分子ポリマーを時間発展的に与えた。この超分子ポリマーは、ユニットの温度による崩壊によって、壊滅的な解重合挙動を示すことが明らかになった。以上の論文内容は、水素結合性モノマーの階層的超分子重合の創出と特性を解明するものであり、超分子ポリマー化学の発展に寄与すると判断できる。また研究成果は、国際学会３件、学術論文２件として発表されている。

2020 年 1 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 21 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。

氏名	渡辺　恵介
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１０号
学位記授与の日付	令和２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	鉄筋を配置したコンクリート充填鋼管ソケット接合部の終局耐力評価法
論文審査委員	（主　査）教　授：平島　岳夫
	（副　査）教　授：和泉　信之　　教　授：岡野　創
	教　授：原田　幸博

論　文　内　容　の　要　旨

本研究では、径の大きな鋼管内に小径の鋼管を差し込み、その間隙をコンクリートで充填して一体化するソケット接合構法を対象として、ソケット鋼管の薄肉化、充填コンクリート内部の鉄筋補強などの同構法の適用範囲拡大を目的としている。

充填コンクリートの内部に鉄筋を配置した薄肉のソケット鋼管を用いた試験体に対して、鋼管板厚、鉄筋量、コンクリート強度、軸力等を主なパラメーターとして水平載荷実験を行った。また、水平載荷実験の結果を基に有限要素法による解析モデルを作成し、コンクリート強度、鋼管板厚、軸力、載荷点高さ等を主なパラメーターとした解析を行った。水平載荷実験及び有限要素解析の結果から、ソケット鋼管の板厚を薄くしてもコンクリート内に配置された鉄筋により荷重を負担すること、接合部の終局耐力は、コンクリート強度、ソケット鋼管厚、主筋量、帯筋、載荷点高さ等が影響することが明らかになった。

これらの検討結果から、既往研究で示された耐荷モデルを修正し、充填コンクリートがソケット鋼管から抜け出す終局状態を対象とする終局耐力評価式の修正を試みた。また、接合部の終局耐力に対する各パラメーター（コンクリート強度、ソケット鋼管の径厚比、主筋量、帯筋量）の影響を評価するため、因子影響係数による評価を試みた．その結果、因子影響係数を乗じることにより、各パラメーターの影響を反映させた比較的精度よく算出できる接合部の終局耐力の評価式を提案した。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は、径の大きな鋼管内に小径の鋼管を差し込みその間隙をコンクリートで充填して一体化するソケット接合構法を対象として、ソケット鋼管の薄肉化・充填コンクリート内部の鉄筋補強などの適用範囲拡大の可能性を論じている。

充填コンクリートの内部に鉄筋を配置した薄肉のソケット鋼管を用いた試験体に対して、鋼管厚・鉄筋量・コンクリート強度・軸力等を主なパラメーターとして水平載荷実験を行った。加えて、有限要素解析による水平載荷実験の数値シミュレーションを行った。その結果、ソケット鋼管の板厚を薄くしてもコンクリート内に配置された鉄筋が耐力向上に寄与すること、上述のパラメーターが接合部の終局耐力に及ぼす影響が小さくないことが明らかになった。

以上の結果に基づき、既往研究での耐荷モデルを見直し、充填コンクリートがソケット鋼管から抜け出す終局状態を対象とする終局耐力評価式の修正を行った。さらに、接合部の終局耐力に対する各パラメーター（コンクリート強度、ソケット鋼管の径厚比、主筋量、帯筋量）の影響を適切に評価するため、統計

処理で導いた因子影響係数を用い、精度よく接合部の終局耐力を算出できる評価式を提案した。

本研究の成果は、線路上空建物に適用される柱杭接合部のより合理的な構造設計の実現に活用される可能性を有しており、その学術的意義と有用性を高く評価できる。

2020 年 1 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 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。

氏名	桑　素彦
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１１号
学位記授与の日付	令和２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	非埋込み型ロングスパン RC・S 複合梁の耐震設計に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：原田　幸博
	（副　査）教　授：和泉　信之　　教　授：髙橋　徹
	教　授：中山　茂樹

論　文　内　容　の　要　旨

近年，建築空間の自由度の拡大のため，RC 構造においてロングスパン梁が求められている。ロングスパン梁の構法として梁端部を RC 造，梁中央部を S 造とした RC・S 複合梁がある。RC・S 複合梁の実用化には，RC 部と S 部が接合される RC・S 接合部の応力伝達の評価が必要であり， S 部を RC 部に埋込まずに接合する非埋込み型 RC・S 接合部の仕様は耐震設計上重要な課題である。

本論文は，非埋込み型ロングスパン RC・S 複合梁の耐震性能の評価を目的として，多数回繰返し載荷を受ける RC・S 複合梁の履歴特性を評価するとともに，非埋込み型 RC・S 接合部の応力伝達モデルの妥当性を検証したものである。

本研究では，まず，非埋込み型 RC・S 接合部の仕様として溶接接合とナット接合を用いる 2 タイプの方式を考案した。これらの非埋込み型 RC・S 接合部の仕様による RC・S 複合梁の構造実験を実施して，RC・S 複合梁の履歴特性を明らかにした。次に，RC・S 複合梁の有限要素解析を実施して，RC・S 接合部の挙動を詳細に評価した。この評価に基づいて RC・S 接合部の応力伝達モデルを構築し，実験結果と照合することにより応力伝達モデルを検証した。さらに，耐震設計に用いることができる RC・S 複合梁の部材モデルを示すともに，RC・S 複合梁の耐震設計法を提示した。この耐震設計法を複数の実建物へ適用して，本研究で開発した非埋込み型ロングスパン RC・S 複合梁の有用性を実証した。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

近年，建築空間の自由度の拡大のため，RC 構造においてロングスパン梁が求められている。ロングスパン梁の構法として梁端部を RC 造，梁中央部を S 造とした RC・S 複合梁があるが、その実用化には RC・S 接合部の応力伝達の評価が必要であり，非埋込み型接合部の仕様は耐震設計上重要な課題である。

本論文は，非埋込み型ロングスパン RC・S 複合梁の耐震性能の評価を目的として，多数回繰返し載荷を受ける RC・S 複合梁の履歴特性を評価するとともに，非埋込み型 RC・S 接合部の応力伝達モデルの妥当性を検証したものである。

本研究では，まず，非埋込み型 RC・S 接合部の仕様として 2 タイプの方式を考案している。これらの仕様による RC・S 複合梁の構造実験を実施して，RC・S 複合梁の履歴特性を明らかにしている。次に，RC・S 複合梁の有限要素解析を実施して，RC・S 接合部の挙動を詳細に評価し、RC・S 接合部の応力伝達モデルを構築して実験結果との照合により検証している。さらに，耐震設計に用いることができる RC・S 複合梁の部材モデルを示すともに，RC・S 複合梁の耐震設計法を提示している。また，この RC・S 複合梁を実建物へ

適用して，その有用性を実証している。

2020 年 1 月 23 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 15 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。

氏名	柴田　吉隆
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１２号
学位記授与の日付	令和２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	社会システムの議論を促す思索的将来像のデザイン
論文審査委員	（主　査）准教授：樋口　孝之
	（副　査）教　授：上野　武　　教　授：渡邉　誠
	准教授：小野　健太

論　文　内　容　の　要　旨

現代は社会課題が複雑化し、進むべき方向性を見出すことが難しくなっている。社会の要請に沿ってその役割を広げてきたデザインの研究においては、望ましい社会の方向性に関する議論を促すスペキュラティブデザインなどが進められているが、議論の進め方の具体性には課題を残している。日本では Society 5.0 が掲げられたが、新たな社会システムの特徴は曖昧であり、内容を具体化するための議論が求められている。

これらの状況を踏まえ、本研究では将来の社会システムに関する議論を促す思索的将来像の構成とそれを用いた議論の方法について考察した。従来のサービスデザインプロセスで作成した将来像では議論が施策の詳細へ向かう傾向が見られたため、議論を持ちかける際の一貫した態度の設定を行い，将来社会の生活者の問題を包括的に捉えられるよう複数シナリオによる構成へと改善した。また、議論を蓄積し、将来像を発展させるためには、そのためのフレームワークが必要であると考え，問いの設定とストーリー構築に優れたジャーナリストとの議論を実施し、その分析からフレームワークを考案した。これは，市民の「新しい考え方・行動」に関する意味の発見と，その考え方や行動を「促進する施策」の提案について，施策の実施のしやすさと影響力の異なる「流行」「習慣」「文化」のレイヤーで分けて検討するものである。

複数のシナリオによる全体観とフレームワークを用いた個々のシナリオの議論を行き来させることにより、将来像の中に新たな意味を見出し、将来社会において社会システムが担うべき機能の探索を進めることができる。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究は，デザイン学において新規かつ重要領域であるビジョンデザインを対象に行ったものである。これまでデザイン学におけるビジョンデザインに関する研究は，望ましい社会の方向性について議論を促すスペキュラティブデザインなどが進められてはきたが，議論の進め方の具体性には課題を残している。また日本では Society 5.0 が掲げられたが，新たな社会システムの特徴は曖昧であり，内容を具体化するための議論が求められている状況にある。

これらの状況を踏まえ，本研究は将来の社会システムに関する議論を促す思索的将来像の構成とそれを用いた議論の方法の在り方について明らかにすることを目的とするものである。具体的には，従来のサービスデザインプロセスで作成した将来像では議論が施策の詳細へ向かう傾向が見られたため，議論を持ちかける際の一貫した態度の設定を行い，将来社会の生活者の問題を包括的に捉えられるよう複数のシナリ

オによる構成へと改善を行った。また議論を蓄積し，将来像を発展させるためには，そのためのフレームワークが必要であると考え，問いの設定とストーリー構築に優れたジャーナリストとの議論を実施し，その分析から新しいフレームワークの提案を行った。

2020 年 2 月 7 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 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。

氏名	荘　修敏
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１３号
学位記授与の日付	令和２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	Visual Localization and Control of UAV Using On-Board High-Speed Vision（オンボード高速ビジョンを用いた視覚情報による UAV の位置推定と制御）
論文審査委員	（主　査）教　授：劉　浩 （副　査）教　授：兪　文偉　　教　授：坪田　健一 准教授：並木　明夫 （審査協力者）千葉大学准教授：鈴木　智

論　文　内　容　の　要　旨

This thesis introduces two applications of high-speed vision for UAV autonomous flight. The first is a vision-based speed estimator that uses high-speed vision to reduce noise and provide more accurate speed estimation. In the method, optical flow is used to estimate the UAV velocity based on the constraints of continuous homography. The second is a vision-based controller that uses high-speed sequential images to improve flight response.

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

近年、無人航空機（UAV）の研究が盛んであるが、位置推定に GPS と慣性計測装置（IMU）を使用することが多かった。一方、鳥や昆虫などの飛行生物では視覚を中心に飛行しており、その視覚の処理速度は地上生物と比較して高速であることが知られている。そこで本研究では、高速ビジョンを UAV に搭載することで飛行能力を向上させることを目的とする。特に、高速ビジョンによる取得画像においてフレーム間の変化が微小であることを利用して、認識・運動能力を向上させた。

まず、周辺環境の認識に基づく高速飛行を実現するために、UAV の機体速度推定器を提案した。オプティカルフローと連続ホモグラフィ制約条件を利用し、かつオプティカルフローの時間的な連続性を仮定することで、安定した機体速度推定を実現した。次に、動的に動く対象に対応した高速飛行を実現するために、高速視覚フィードバック制御手法を提案した。対象との相対的な位置姿勢を画像特徴抽出と PnP（Perspective-n-Point）問題を解くことにより取得し、機体への速度指令を視覚サーボにより与えることで高速トラッキングを実現した。数値シミュレーションと実機実験により、低速の視覚センサを用いた時と比較して、大きく性能が向上することを示した。これらの結果は、UAV の研究分野において学術上重要な結果である。

2020 年 2 月 5 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 29 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。

氏名	大村　眞朗
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１４号
学位記授与の日付	令和２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 ultrasonic backscatter and acoustic properties of lymphedema tissue（リンパ浮腫を罹患した皮膚組織の超音波後方散乱および音響特性評価）
論文審査委員	（主　査）教　授：羽石　秀昭 （副　査）教　授：山口　匡　　准教授：菅原　路子 教　授：中川　誠司 （外部審査委員）東京工業大学教授：蜂屋　弘之

論　文　内　容　の　要　旨

リンパ浮腫はリンパ管機能の停滞により引き起こされると認識されているが，軟部組織の性状との関連性や発症・治癒のメカニズムは未解明である．リンパ管は，真皮・皮下組織の結合織周辺に多く走行しており，周辺軟組織の性状評価を行う必要がある．本研究では，超音波エコー信号（後方散乱波）の特性解析によるリンパ浮腫の早期かつ進行度の定量評価法の開発を目指す．

そのために，正常および外科手術の対象となる重症度リンパ浮腫組織の性状理解を目指し，摘出ヒト組織の真皮を対象として，高周波超音波（10～50 MHz）での後方散乱特性解析（減衰・後方散乱係数・振幅包絡分布）を行った．並行して，超高周波超音波（68 MHz）による音響特性（音響インピーダンス）評価によって物性を理解し，対象組織の病理学的特徴との対応を含めて検証した．

さらに，マクロな後方散乱特性とミクロな音響特性および組織構造の関連性を同一指標で明らかにするために，後方散乱係数の実測値と理論モデルに基づく推定値を比較した．これらの比較により，数 mm 領域のマクロスケールでの解析において，数μm のミクロスケールの組織構造や物性を反映した組織性状評価が可能であるとの知見を得た．

最終的な臨床現場での in vivo 評価では，体動などの影響を受けずに 3 次元空間を高速にスキャンする必要がある．そこで，平面波を用いた超高速イメージングによる後方散乱特性解析についても基礎検討を行った．

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

リンパ浮腫はリンパ管機能の停滞により引き起こされると認識されているが，軟部組織の性状との関連性や発症・治癒のメカニズムは未解明である．リンパ管は，真皮・皮下組織の結合織周辺に多く走行しており，周辺軟組織の性状評価を行う必要がある．本研究では，超音波エコー信号（後方散乱波）の特性解析によるリンパ浮腫の早期かつ進行度の定量評価法の開発を目指す．

そのために，正常および外科手術の対象となる重症度リンパ浮腫組織の性状理解を目指し，摘出ヒト組織の真皮を対象として，高周波超音波（10～50 MHz）での後方散乱特性解析（減衰・後方散乱係数・振幅包絡分布）を行った．並行して，超高周波超音波（68 MHz）による音響特性（音響インピーダンス）評価によって物性を理解し，対象組織の病理学的特徴との対応を含めて検証した．

さらに，マクロな後方散乱特性とミクロな音響特性および組織構造の関連性を同一指標で明らかにするために，後方散乱係数の実測値と理論モデルに基づく推定値を比較した．これらの比較により，数 mm 領域のマクロスケールでの解析において，数μm のミクロスケールの組織構造や物性を反映した組織性状評価が可能であるとの知見を得た．

最終的な臨床現場での in vivo 評価では，体動などの影響を受けずに三次元空間を高速にスキャンする必要がある．そこで，平面波を用いた超高速イメージングによる後方散乱特性解析についても基礎検討を行った．

2020 年 1 月 21 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2019 年 12 月 26 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。

氏名	山口　智子
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１５号
学位記授与の日付	令和２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	Quantitative skill assessment and visualization system for endoscopic surgery（内視鏡下手術における手術手技定量評価と提示システムの構築）
論文審査委員	（主　査）教　授：中口　俊哉 （副　査）教　授：下村　義弘　　教　授：中川　誠司 （外部審査委員）千葉大学大学院医学薬学府教授：林　秀樹

論　文　内　容　の　要　旨

医療技術の発展に伴い，内視鏡下手術が普及している．開腹手術と比べ患者の負担が少ない一方，術野が狭く複雑な操作が求められることから，安全な手術を提供するための手術教育の重要性も増している．これまで，手術教育における手技の巧拙の評価は熟練医によって主観的に行われ，指導内容も熟練医の裁量に任される部分が大きかった．そのため，手技評価や指導内容に差異が生じ，手技のばらつきにつながる恐れがあることや，熟練医の負担が大きいことが問題となっていた．

本研究では，定量的かつ客観的な手術評価と効果的な教示が可能なシステムの構築を目的として，腹腔鏡下手術トレーニング及び内視鏡下副鼻腔手術における術具運動情報を自動で取得・定量化して，手技特徴を抽出する技術を開発した．また，手術作業工程の自動認識および熟練医との手技の差異の評価を行うシステムを構築した．

まず，手術作業特徴を定量的に示す分析指標を用いて，手術作業を横断的・時系列的に分析し評価する手法を開発した．次に，分析指標を用いて手術作業工程を自動で認識する手法の開発を行った．また，横断的分析・評価結果と時系列的分析・評価結果を提示するシステムを構築した．さらに，腹腔鏡下手術トレーニングシステムによる訓練データと，内視鏡下副鼻腔手術における臨床研究を通じて検証を行い，提案手法の有用性を示す結果を得た．提案システムは，熟練医の負担の低減や技術の早期習熟支援へ貢献することが期待できる．

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

医療技術の発展に伴い，内視鏡下手術が普及している．開腹手術と比べ患者の負担が少ない一方，術野が狭く複雑な操作が求められることから，安全な手術を提供するための手術教育の重要性も増している．これまで，手術教育における手技の巧拙の評価は熟練医によって主観的に行われ，指導内容も熟練医の裁量に任される部分が大きかった．そのため，手技評価や指導内容に差異が生じ，手技のばらつきにつながる恐れがあることや，熟練医の負担が大きいことが問題となっていた．

本研究では，定量的かつ客観的な手術評価と効果的な教示が可能なシステムの構築を目的として，腹腔鏡下手術トレーニング及び内視鏡下副鼻腔手術における術具運動情報を自動で取得・定量化し，手技特徴量を抽出する技術を開発した．また，手術作業工程の自動認識および熟練医との手技の差異の評価を行うシステムを構築した．

まず，手術作業特徴量を用いて，手術作業を横断的・時系列的に分析・評価する手法を開発した．次に，手術作業特徴量を用いて手術作業工程を自動認識する手法の開発を行った．また，横断的分析・評価結果と時系列的分析・評価結果を提示し，医師に自身の手技評価結果を提示するシステムを構築した．さらに，腹腔鏡下手術トレーニングシステムによる訓練データと，内視鏡下副鼻腔手術における臨床研究を通じて構築したシステムの検証を行い，提案手法の有用性を示す結果を得た．提案システムは，熟練医の負担の低減や技術の早期習熟支援へ貢献することが期待できる．

2020 年 1 月 10 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 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。

氏名	彭　云霄
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１６号
学位記授与の日付	令和２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 Small Antenna for Wireless Capsule Endoscope Communication in HF Band（カプセル内視鏡用 HF 帯通信のための小形アンテナの研究）
論文審査委員	（主　査）教　授：兪　文偉 （副　査）准教授：高橋　応明　　教　授：SRI SUMANTYO J. T. 准教授：齊藤　一幸 （外部審査委員）千葉大学客員教授：伊藤　公一 名古屋工業大学教授：王　建青

論　文　内　容　の　要　旨

ライフスタイルの変化により，消化器疾患の発生率が増加している。消化器疾患のほとんどは従来の内視鏡検査で診断可能であるものの，小腸は構造が複雑であるため，その診断は難しい。近年，カプセル内視鏡による検査が人々の注目を集めており，この検査では，小腸を非侵襲的に診断可能である。しかしながら，人体組織の電磁波吸収により，ワイヤレスで体外とのデータ通信を行うカプセル内視鏡では，バッテリー寿命の問題により，小腸の末端を診断できない可能性もある。そこで，本論文では，消費電力を低減するため，人体組織の電磁波吸収が少ない 10-60 MHz 帯域のカプセル内視鏡用送受信アンテナを設計，試作することを目標とした。従来の体内植込型医療用データ伝送システム帯域で使用するアンテナと比較すると，本論文で提案したアンテナは低周波数で動作するため，人体組織における電磁波エネルギー吸収量を低減し，バッテリー寿命を延ばすことが可能である。論文の内容は，まず，10-60 MHz 帯域で動作する送受信アンテナの構造を提案した。このアンテナは，10-60 MHz 帯域で複数の信号ピークを持つインパルス無線送受信機に接続されると想定した。そして，送受信機からの信号エネルギーを最大限に活用するために，アンテナの共振周波数が，上記の 2 つ以上の信号ピークと一致するよう設計した。次に，コンピュータによる数値計算とアンテナの試作・測定を行い，提案したアンテナ性能評価を行った。さらに，提案したアンテナの使用条件をいくつか仮定し，この時の通信容量を計算することで，提案アンテナがリアルタイム画像伝送に使用可能であることを示した。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

ライフスタイルの変化により，消化器疾患の発生率が増加している。消化器疾患のほとんどは従来の内視鏡検査で診断可能であるものの，小腸は構造が複雑であるため，その診断は難しい。近年，カプセル内視鏡による検査が人々の注目を集めており，この検査では，小腸を非侵襲的に診断可能である。しかしながら，人体組織の電磁波吸収により，ワイヤレスで体外とのデータ通信を行うカプセル内視鏡では，バッテリー寿命の問題により，小腸の末端を診断できない可能性もある。そこで本論文では，消費電力を低減するため，人体組織の電磁波吸収が少ない 10-60 MHz 帯域のカプセル内視鏡用送受信アンテナを設計，試作することを目標とした。この通信帯域の信号波長は内視鏡カプセルサイズに比較すると極めて長いため，

アンテナ開発にはいくつもの工夫が必要である。そこで本研究では，コイル形状の採用，整合回路・磁性材料の装荷といった手法によりアンテナの小形化を実現した。さらに，開発したアンテナの諸特性を計測・評価し，送受信機を接続して通信実験を行った。

2020 年 1 月 27 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し，提出された論文内容の説明を受けた後，質疑および討論を行った。また，予備審査での指摘事項への対応も確認した。本論文において提案された小形アンテナの構成手法は有用であり，今後，カプセル内視鏡をはじめとする人体内外での高速通信の発展に寄与する技術であると認めた。

2020 年 1 月 21 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。

氏名	増田　圭吾
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１７号
学位記授与の日付	令和２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	Optical angular momentum induced chiral mass transfer of azo-polymers（光波の角運動量が誘導するアゾポリマーのキラル質量移動）
論文審査委員	（主　査）教　授：久世　宏明 （副　査）教　授：尾松　孝茂　　教　授：星野　勝義 准教授：宮本　克彦　　准教授：中村　一希

論　文　内　容　の　要　旨

光照射されたアゾポリマーは、光異性化反応を介して入射光の光強度分布や偏光を反映した質量移動を起こす。その結果、アゾポリマー薄膜には、凹凸の構造体(表面レリーフ)が形成される．近年，螺旋波面に由来する軌道角運動量を有する光渦を照射すると，その螺旋波面を反映したキラルな質量移動が起こり、アゾポリマー薄膜にはキラルな表面レリーフが形成されることが分かった．

本論文では，光渦と円偏光を組み合わせて光波の角運動量を空間的に変調して，キラル表面レリーフ形成のメカニズムを明らかにした．

第一に，強く集光された円偏光の螺旋電場が軌道角運動量に変異することでアゾポリマー薄膜上にキラル表面レリーフが形成されることを発見した。この現象は，光波のスピン-軌道相互作用によるものであり、そのメカニズムを光圧理論から理解することに成功した．

第二に，二光子吸収過程を利用することで，3 次元的に空間選択性の高いキラルな質量移動が誘導できることを発見した。その結果、エアリーディスクの効果がほとんどない先鋭なキラル表面レリーフを形成することに成功した．さらに，光異性化反応の時間スケールで光渦のレーザーパルス幅を変調することで，キラルな質量移動に必要なレーザーパルス幅を最適化した．

第三に，キラル表面レリーフを近接場光渦の発生デバイスとして使用することで，通常の光では困難だったサブ波長空間における光渦発生とそれに伴うサブ波長スケールのキラル表面レリーフ形成に成功した．

これらの研究は，分子集合体のキラリティー検出などキラルセンシングやマイクロナノマシンへの応用が期待できる．

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

光照射されたアゾポリマーは、光異性化反応を介して入射光の光強度分布や偏光を反映した質量移動を起こす。その結果、アゾポリマー薄膜には、凹凸の構造体(表面レリーフ)が形成される．近年，螺旋波面に由来する軌道角運動量を有する光渦を照射すると，その螺旋波面を反映したキラルな質量移動が起こり、アゾポリマー薄膜にはキラルな表面レリーフが形成されることが分かった．

本論文では，光渦と円偏光を組み合わせて光波の角運動量を空間的に変調して，キラル表面レリーフ形成のメカニズムを明らかにした．

第一に，強く集光された円偏光の螺旋電場が軌道角運動量に変異することでアゾポリマー薄膜上にキラ

ル表面レリーフが形成されることを発見した。この現象は,光波のスピン-軌道相互作用によるものであり、そのメカニズムを光圧理論から理解することに成功した.

第二に，二光子吸収過程を利用することで，3 次元的に空間選択性の高いキラルな質量移動が誘導できることを発見した。その結果、エアリーディスクの効果がほとんどない先鋭なキラル表面レリーフを形成することに成功した.さらに,光異性化反応の時間スケールで光渦のレーザーパルス幅を変調することで,キラルな質量移動に必要なレーザーパルス幅を最適化した.

第三に，キラル表面レリーフを近接場光渦の発生デバイスとして使用することで，通常の光では困難だったサブ波長空間における光渦発生とそれに伴うサブ波長スケールのキラル表面レリーフ形成に成功した.

これらの研究は，分子集合体のキラリティー検出などキラルセンシングやマイクロナノマシンへの応用が期待できる．予備審査委員会を 11 月 20 日に開催した。剽窃チェックを 11 月 22 日に実施し，剽窃盗用に当たらないと判断した。

欧文学術誌 Optics Express に筆頭著者で 2 編論文発表(この他 2 編投稿中)するとともに、筆頭著者として国際会議で 15 件の口頭発表を行った。

2020 年 1 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 29 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。

氏名	岩城　匡郁
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１８号
学位記授与の日付	令和２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	外部素子による弾性波デュプレクサのアイソレーション改善に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：工藤　一浩 （副　査）教　授：鷹野　敏明　　教　授：橋本　研也 准教授：大森　達也

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は、弾性表面波(SAW)・バルク弾性波(BAW) デバイスを利用したデュプレクサにおいて、面積や端子数を増やさずに送受ポート間のアイソレーションを向上させる手法として、外部回路の利用を多角的に検討している。

第 1 章では、近年の移動体通信端末用弾性波デュプレクサにおける課題が、アイソレーションの向上と部品端子数並びに占有面積の削減であることを示した。

第 2 章では、二重モード SAW(DMS)共振器の位相反転機能を用いた帯域外不要応答相殺回路を提案した。回路の効果を理論的に確認すると共に、この回路を 800 MHz 帯デュプレクサに適用し、受信帯域でのアイソレーションが約 15 dB 改善できることを実証した。

第 3 章では、DMS 共振器の設計自由度を活用して、複数帯域にわたる不要応答抑圧を試みた。これは、DMS 共振器が構成する共振器数や櫛型電極の周期により、その通過特性をある程度合成可能なことに着目したものである。2 GHz 帯デュプレクサに対して、装荷する DMS 共振器の最適設計を行い、送信帯域並びに受信帯域のアイソレーションを同時に改善できることを示した。また、実験的にもその効果を立証した。

第 4 章では、複数の弾性波フィルタを束ねて構成簡素化を目指す際に問題となるアンテナスイッチ経由の不要応答抑圧を検討した。そして、損失と抑圧度の観点から LC 共振回路の利用が適していることを明らかにした。この手法を 4 周波数帯のデュプレクサを 1 パッケージに搭載したモジュールへ適用し、アイソレーションが向上することを実証した。

第 5 章では本研究の成果をまとめた。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究では、弾性表面波(SAW)・バルク弾性波(BAW) デバイスを利用したデュプレクサにおいて、面積や端子数を増やさずに送受ポート間のアイソレーションを向上させる手法として、外部回路の利用を多角的に検討している。

第 1 章では、近年の移動体通信端末用弾性波デュプレクサにおける課題が、アイソレーションの向上と部品端子数並びに占有面積の削減であることを示した。

第 2 章では、二重モード SAW(DMS)共振器の位相反転機能を用いた帯域外不要応答相殺回路を提案した。回路の効果を理論的に確認すると共に、この回路を 800 MHz 帯デュプレクサに適用し、受信帯域でのアイソレーションが約 15 dB 改善できることを実証した。

第 3 章では、DMS 共振器の設計自由度を活用して、複数帯域にわたる不要応答抑圧を試みた。これは、DMS 共振器が構成する共振器数や櫛型電極の周期により、その通過特性をある程度合成可能なことに着目したものである。2 GHz 帯デュプレクサに対して、装荷する DMS 共振器の最適設計を行い、送信帯域並びに受信帯域のアイソレーションを同時に改善できることを示した。また、実験的にもその効果を立証した。

第 4 章では、複数の弾性波フィルタを束ねて構成簡素化を目指す際に問題となるアンテナスイッチ経由の不要応答抑圧を検討した。そして、損失と抑圧度の観点から LC 共振回路の利用が適していることを明らかにした。この手法を 4 周波数帯のデュプレクサを 1 パッケージに搭載したモジュールへ適用し、アイソレーションが向上することを実証した。

第 5 章では本研究の成果をまとめた。

2020 年 1 月 23 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 21 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。

氏名	石橋　卓治
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博甲第工１９号
学位記授与の日付	令和２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	高電圧直流送配電向け電力変換器の高効率化に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：劉　康志
	（副　査）教　授：宮城　大輔　　教　授：関屋　大雄
	准教授：早乙女　英夫　　教　授：佐藤　之彦

論　文　内　容　の　要　旨

地球温暖化対策の一環として、太陽光や風力に代表される再生可能エネルギーを利用した発電が盛んに取り組まれている一方で、さらなる導入量増加にあたっては、連系する電力系統の送電容量不足が世界的な課題となっている。この課題を解決する技術として、高電圧直流送電が注目され、欧州では国家間連系や洋上風力に既に導入されている。

高電圧直流送電は、送電系統(数百 kV)への適用を前提としているが、さらなる高効率化を目指した次世代の電力系統として、配電系統(数十 kV)への適用が検討されており、洋上風力発電でも同様の検討がなされている。したがって、次世代の電力系統においては、数十 kV の直流と数百 kV の直流の間で電力変換を行う高効率な電力変換装置が必要となる。

本学位論文では、次世代の電力系統において必要となる数十 kV の直流と数百 kV の直流の間で高効率な電力変換を行う高圧 DC/DC 変換器を実現すべく検討を行った。具体的には、第 3 章では、高圧 DC/DC 変換器の回路方式とその電圧制御法を提案し、シミュレーションにより有効性を確認した。第 4 章では、キーコンポーネントとなる変圧器の小型高効率化のため、セルの高電圧化とそれを実現するための半導体素子の直接接続法を開発した。第 5 章では、半導体素子の故障が発生した場合を想定し、動作を継続するためのセル電圧の設定指針を明らかにした。第 6 章では、セル電圧に変動が発生した際の効率低下という課題に対して、Dual-Phase-Shift 制御が有効であることを示し、より実用性の高い実現方法を提案した。最後に第 7 章では、本学位論文の総括を行うとともに今後の課題と展望について整理した。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

地球温暖化対策の一環として、太陽光や風力に代表される再生可能エネルギーの大量導入が求められている。その実現のためには、連系する電力系統の送電容量を飛躍的に増強する必要があり、その実現手段として高電圧直流送電が注目され、欧州では国家間連系や洋上風力発電に既に導入されている。高電圧直流送電は、送電系統(数百 kV)への適用を中心に検討が進められているが、さらなる高効率化を目指して配電系統(数十kV)への適用も検討されている。その実現のためには、送電系統と配電系統を接続するための、数十 kV の直流と数百 kV の直流の間で電力変換を行う高効率電力変換器が必要となる。

本学位論文では、上記用途に適用する高効率高電圧 DC/DC 変換器の有力な回路方式とその実現に向けた検討を行った。具体的には、Dual Active Bridge を多段に接続した回路方式が有利であることを指摘し、その具体的な回路構成と制御法を提案してシミュレーションおよび検証実験により有効性を示した。次に、

キーコンポーネントとなる変圧器の小型高効率化のため、変換器を構成するセルの高電圧化に向けた半導体素子の直並列接続法を開発した。また、送配電機器に求められる高い信頼性実現の観点から、半導体素子の故障が発生した場合を想定し、効率低下を抑えつつ動作を継続するためのセル電圧の設定指針を明らかにした。さらに、セル電圧変動に伴う効率低下を抑えるために、Dual Phase Shift 制御が有効であることを示し、その実用性の高い実現方法を提案した。

これらの成果は、高電圧直流送配電向け高効率電力変換器の実用性の高い回路方式と異常時をも考慮した高効率化制御方式の確立に資するものであり、工学的に価値あるものである。

2020 年 1 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 28 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。

氏　　名	井上　健太
学位（専攻分野）	博士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理１４５号
学位記授与の日付	令和２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	データ数に基づいたニューラルネットワークの表現能力の指標「表現数」の提案および ReLU ニューラルネットワークにおける表現能力の表現数に基づく評価
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　萩原　学 （副査）教授　桜井　貴文 （副査）教授　久我　健一 （副査）教授　山本　光晴

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では，機械学習で用いられるグラフであるニューラルネットワークの表現能力に関して論じる．表現能力とは，どれほど複雑な関数を表現できるかを表しており，いくつかの指標が提案されている．しかし，既存の指標からは，機械学習を行う際に用いる学習データが与えられたとき，それらのデータが学習を行うニューラルネットワークで表現可能かどうか判別できない．そこで，この問題点を解決するような新たな表現能力の指標として「表現数」を提案する．表現数はデータ数をどこまで限定すれば任意のデータが表現可能となるかによって定義される指標で，学習データ数と表現数を比較することでデータの表現可能性を調べることができる．

本論文では，この表現数に関する基本的な性質を証明し，活性化関数を ReLU 関数に限定したときの表現数の取りうる最大値とニューラルネットワークにおけるニューロン数との関係を調べる．特に，ニューラルネットワークの中間層が 1 層の場合の最大表現数の上界と下界，2 層の場合の下界と多層の場合の上界を求める．この結果から，中間層が 2 層までのニューラルネットワークの最大表現数は，各層のニューロン数の積に比例することが判明した．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では機械学習で用いられるグラフであるニューラルネットワークの表現能力に関して論じている。既存の指標では機械学習を行う際に用いる学習データが与えられたとき、それらのデータが学習を行うニューラルネットワークで表現可能かどうか判別できない。そのため、この問題点を解決するような新たな表現能力の指標として「表現数」を提案している。提案された表現数に関して、活性化関数の種類に依存しない基本的な性質と、活性化関数を ReLU 関数に限定したときの表現数の取りうる最大値とニューラルネットワークにおけるニューロン数との関係を調べている。とくに、ReLU ニューラルネットワークの中間層が 1 層の場合の最大表現数の上界と下界、2 層の場合の下界と多層の場合の上界を求めている。これらの結果から、中間層が 2 層までの ReLU ニューラルネットワークの最大表現数は各層のニューロン数の積に比例することが判明した。これらはオリジナルな結果であり、査読付き論文誌に公表されたもの 1 編および査読付き会議論文として公表されたもの 1 編に基づくものである。ニューラルネットワークに関する新たな知見をもたらすものであると認められる。

氏　　名	金　翛然
学位（専攻分野）	博士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理１４６号
学位記授与の日付	令和２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 spaces of formal power series of class M of Roumieu type and of Beurling type (Roumieu 型および Beurling 型の M 級形式的冪級数の空間)
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　渚　勝 （副査）教授　松井　宏樹 （副査）教授　西田　康二 （副査）教授　岡田　靖則 （外部審査委員）千葉大学名誉教授　石村　隆一

論 文 内 容 の 要 旨

In this paper, we introduce the spaces of formal power series of class M of Roumieu type (resp., Beurling type) and characterize continuous endomorphisms of these spaces. We apply our main results to the case of the space of entire functions of normal type (resp., minimal type) with respect to a proximate order. We also consider the dual space of these spaces.¥nOn the other hand, we give the solvability conditions for infinite order partial differential equations of regular singular type and of Korobeinik type in the space of entire functions of normal type with respect to a proximate order.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、申請者は Roumieu 型および Beurling 型の M 級形式的冪級数の空間について論じ、整関数の空間とその連続自己準同型写像およびそこでの無限階偏微分方程式への応用を与えている。

まず Roumieu 型および Beurling 型の M 級形式的冪級数の空間を導入し、それらの空間における連続自己準同型写像の特徴付けを与えた。この結果は proximate order に付随する normal type および minimal type の整関数の空間に適用される。申請者はそれらの双対空間についても議論している。

次に、同じく proximate order に付随する normal type の整関数の空間において、regular singular 型および Korobeinik 型と呼ばれる無限階偏微分方程式を考え、無限行列表現を考えることによって可解性の結果を得た。これらは、査読付き論文誌に掲載された 1 編の共著論文および掲載が確定した 1 編の単著論文で公表されたオリジナルな結果であり、整関数の空間における無限階偏微分方程式の分野の研究を進展させるものと考えられる。

氏　　名	佐藤　亮
学位（専攻分野）	博士（理学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理１４７号
学位記授与の日付	令和２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	ピンサー型ビスイミダゾリジン - 金属錯体触媒を用いる新規光学活性ビスインドリルメタン誘導体の合成
論 文 審 査 委 員	（主査）教授　東郷　秀雄 （副査）教授　泉　康雄 （副査）准教授　吉田　和弘 （副査）准教授　森山　克彦 （副査）教授　荒井　孝義

論 文 内 容 の 要 旨

2つのインドールが1つの炭素を挟んで結合したビスインドリルメタン誘導体は種々の天然物に見出され抗がん作用や抗菌作用を示すことが知られている。そのため、新しい医薬品の骨格として期待されている。しかしながら、ビスインドリルメタン誘導体の不斉合成は、同一分子内で2つのインドール骨格を区別しなければならないためその報告例は限られていた。申請者はインドールとメチレンインドリノンのFriedel-Crafts反応の位置選択性を制御することにより3, 3’-ビスインドリルメタン誘導体の触媒的不斉合成反応を実現した。まず、研究室で開発したビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)配位子-金属錯体を基軸として触媒探索を行ったところ、イミダゾリジン環に電子求引基であるトシル基を導入したTs-PyBidineのNi(OTf)2錯体が本反応を高収率?エナンチオ選択的に進行させることを見出した。このTs-PyBidine-Ni(OTf)2錯体を用いたFriedel-Crafts反応は、様々な置換基を有するインドールとメチレンインドリノンに対して適用することができ、良好なエナンチオ選択性で種々のビスインドリルメタン誘導体が得られた。

反応メカニズムの解析では、ESI-MSによってメチレンインドリノンとTs-PyBidine-Ni(OTf)2錯体が複合体を形成していることを明らかにしている。この反応で得られたビスインドリルメタン誘導体は異性化しやすく単一のジアステレオマーとしての単離は困難であったが、アリル化やハロゲン化など多様な変換が可能であることを見出し、四級不斉炭素を有する多様な光学活性ビスインドリルメタン誘導体の合成法を確立した。本研究により見いだしたTs-PyBidine-Ni(OTf)2錯体を用いる不斉Friedel-Crafts反応は、生物学的に有用な光学活性ビスインドリルメタン誘導体を構築する新たな手法として重要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

2つのインドールが1つの炭素を挟んで結合したビスインドリルメタン誘導体は種々の天然物に見出され、抗がん作用や抗菌作用など特異な生物活性を示す化合物が報告されているため、新しい医薬品の分子骨格として期待されている。しかしながら、ビスインドリルメタン誘導体の不斉合成は、同一分子内で2つのインドール骨格を区別しなければならないためその成功例は限られていた。申請者はインドールとメチレンインドリノンのFriedel-Crafts反応の位置選択性を制御することにより3, 3’-ビスインドリルメタン誘導体の触媒的不斉合成を実現した。まず、研究室で開発したビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)配位子-金属錯体を基軸として触媒探索を行い、イミダゾリジン環に電子求引基であるトシル基を導入したTs-PyBidine-ニッケル錯体が本反応を高収率エナンチオ選択的に進行させることを見出した。

本Friedel-Crafts反応は、様々な置換基を有するインドールとメチレンインドリノンに対して適用することができ、反応メカニズムの解析では、ESI-MSによってメチレンインドリノンとTs-PyBidine-ニッケル錯体の相互作用を詳細に解明している。反応で得られるビスインドリルメタン誘導体は異性化しやすく単一のジアステレオマーとして単離することは困難であったが、アリル化やハロゲン化など多様な変換を高ジアステレオ選択的に実施することに成功し、四級不斉炭素を有する多彩な光学活性ビスインドリルメタン誘導体の合成法を確立した。これらの成果は医薬などの創製に重要な成果である。

氏　　名	MAYILA AIZEZI
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第学４９号
学位記授与の日付	令和２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	異文化への環境移行に伴う住様式の変容－ ウイグル族の海外での住まい方を通して－
論 文 審 査 委 員	（主　査）准教授：森永　良丙 （副　査）教　授：上野　武　　教　授：柳澤　要 教　授：小林　秀樹

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は、異なる文化的背景を持ちながら日本と同じく伝統的にユカ座様式とされるウイグル族に着目し、ウイグル族の日本と欧米での住まい方の解明を通して、ユカ座という起居様式の特性について考察することを目的としている。とくに、椅子座を典型とする欧米との比較調査を通して、住文化の側面から起居様式の意味を考察する点に独自性を持っている。

まず、日本のように玄関で下足を脱ぎ、床上では裸足で過ごすこともある文化を「床上文化」と定義し、ウィグル族の海外居住時の下足の履き替え、起居様式、その他の住まい方の実態を調査した。

調査の結果、全体の 1/3 がウイグル時代とは異なる起居様式を選択した。これらは、住宅面積や部屋数という物理的制約に加えて、子育てのし易さ、愛着ある住様式の再現等、快適性を追求する居住者の主体的な対応によっても変化していた。その一方で、玄関で靴を脱ぐ習慣は海外に移転後も変化していないことが確認され、さらに敷物、中でも Gilem は、移住後も全ての家で敷かれており、靴を脱いだ後の室内では床仕上げが重要であると考えられた。

以上が示すのは、持続性をもつのは「床上文化」であり、その下ではユカ座もイス座も環境に応じて柔軟に選択されることである。つまり、ウィグル族と日本とも住宅の近代化を通じて変わらないのはユカ座という起居様式ではなく、その背景にある「床上文化」であることを指摘している。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究は、異なる文化的背景を持ちながら日本と同じく伝統的にユカ座様式とされるウイグル族に着目し、ウイグル族の日本と欧米での住まい方の解明を通して、ユカ座という起居様式の特性について考察することを目的とする。とくに、椅子座を典型とする欧米との比較調査を通して、住文化の側面から起居様式の意味を考察する点に独自性を持っている。

まず、日本のように玄関で下足を脱ぎ、床上では裸足で過ごすこともある文化を「床上文化」と定義し、ウィグル族の海外居住時の下足の履き替えや起居様式等の実態を調査した。その結果、全体の 1/3 がウイグル時代とは異なる起居様式を選択した。これらは、住宅面積や部屋数という物理的制約に加えて、子育てのし易さや愛着ある住様式の再現等、居住者の主体的な対応によっても変化していた。その一方で、玄関で靴を脱ぐ習慣は海外に移転後も変化しておらず、さらに敷物、中でも Gilem は、移住後も全ての家で敷かれており、靴を脱いだ後の室内では床仕上げが重要であると考えられた。一方の欧米では、全員が椅子座を採用していたが、やはり玄関で靴を脱ぎ Gilem を敷く習慣は維持しており、時々床座を行う例もみられた。以上の結果が示すのは、持続性をもつのは「床上文化」であり、その下ではユカ座もイス座も環

境に応じて柔軟に選択されることである。

つまり、ウィグル族と日本とも住宅の近代化を通じて変わらないのはユカ座という起居様式ではなく、その背景にある「床上文化」であるという貴重な結論を指摘しており高く評価される。

2020 年 1 月 21 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 15 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。

氏　　名	張　夏
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第学５０号
学位記授与の日付	令和２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	中国四川省羌族居住地域における伝統的服飾の特質：少数民族居住地域における内発的地域活性化を目指して
論 文 審 査 委 員	（主　査）教　授：佐藤　公信 （副　査）教　授：中山　茂樹　　教　授：寺内　文雄 教　授：植田　憲

論　文　内　容　の　要　旨

今日、急速な近代化を遂げつつある中国にあっては、地域に固有の文化の消失が危惧されている。特に、少数民族の人びとの多くが暮らす「辺境」にあっては、貴重な独自文化を顧みない地域振興策が取られる場合が少なくない。

本研究は、中国の四川省に位置する羌族居住地域における内発的地域活性化を目指した調査・研究である。当該地域における服飾を地域資源の一つと位置づけ、文字資料ならびに図像資料の分析に基づき、現地調査によって得られた内容を踏まえ、その特質を抽出・整理することを目的とした。

画像史料としては、南北朝時代と清時代中葉に編纂された巻子本ならびに清時代後期から中華人民共和国の建国後に至る時期に撮影された 252 枚の写真を据え、当該地域の服飾の生活における様態を分析した。なお、解析に当たっては、人びとの服飾の様式、生地、使用などの観察のみならず、現地における聞き取り調査を通して、生活者の手によって形成されてきた独自の服飾の特質を見出した。

調査・解析の結果、以下の諸点を明らかにした。（1）当該地域においては、主として漢族とチベット族の文化を受容しつつも、それらとは異なる独自の服飾文化が形成されてきた。（2）今日「羌繍」と称される刺繍が導入されたのは、比較的近年のことである。（3）当該地域の服飾は、長らく、大麻織、毛織、毛皮製品などの身近な素材の組み合わせによって制作されてきた。

さらに、本論文では、特に「大麻布」に着目し、大麻から繊維を取り出し糸にして布に加工する技術・技法ならびに生活用具としての使い方を記録するとともに、大麻繊維の利活用を基軸とした内発的地域活性化に結びつけるための指針を導出した。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究は、中国の四川省に位置する羌族居住地域における服飾を対象として、その特質を、文字資料ならびに図像資料の分析ならびに現地調査に基づき抽出・整理することを目的としたものである。図像史料としては、南北朝時代と清時代中葉に編纂された巻子本ならびに清時代後期から中華人民共和国の建国後に至る時期に撮影された 252 枚の写真を据え、現地調査によって得られた内容を加えて、当該地域の服飾の様態を分析した。調査・解析の結果、以下の諸点を明らかにした。（1）当該地域においては、主として漢族とチベット族の文化を受容しつつも、それらとは異なる独自の服飾文化が形成されてきた。（2）今日「羌繍」と称される刺繍が導入されたのは、比較的近年のことである。（3）当該地域の服飾は、長らく、大麻織、毛織、毛皮製品などの身近な素材の組み合わせによって制作されてきた。さらに、本論文では、「大麻布」に着目し、大麻から繊維を取り出し糸にして布に加工する技術・技法ならびに生活用具として

の使い方を記録するとともに、ステークホルダー分析を踏まえ、大麻繊維の利活用を基軸とした内発的地域活性化に結びつけるための指針を導出している。総じて、これまで明らかにされてこなかった羌族居住地域における服飾の特質ならびにそれらを活用した内発的活性化のあり方が見出されており、学術的価値を有していることが認められた。

2020 年 2 月 4 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 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。

氏　　名	木村　真也
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工３２８号
学位記授与の日付	令和２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	Voxel-based modeling of airflow in the nasal cavity(鼻腔内気流のボクセルベースドモデリング)
論 文 審 査 委 員	（主　査）教　授：劉　浩 （副　査）教　授：中口　俊哉　　准教授：太田　匡則 教　授：田中　学

論　文　内　容　の　要　旨

鼻腔の嗅覚，異物除去，吸入空気の加温加湿等の機能には，複雑緻密な形状の鼻腔流路を通過する気流が重要な役割を果たしている．本論文は，内視鏡下鼻腔手術前後の気流の変化を簡易的に予測評価するための新規手法として，直交格子を用いたボクセル格子法に基づく数値流体力学（CFD）解析を提案するものである．

医療画像情報から鼻腔をボクセル格子の媒質情報によりモデル化して，格子生成の簡易化及び自動化を図った．定常流及び嗅動作を模擬した非定常流量条件で流れ場と温度場のシミュレーションを実施し，従来の境界適合格子法と比較することにより本手法の有用性を検討した．また，ボクセル格子法の優れた並列化効率を活かして格子を渦の最小スケールまで細分化した直接数値計算（DNS）を実施し，鼻腔内に生じる流れの不安定性を調査した．

本手法により，比較的粗い 0.2 mm のボクセル格子を用いた場合でも，鼻腔狭窄部下流におけるジェットや再循環流の発生等,鼻腔内の特徴的な流れの構造を精度良く再現可能であることが明らかとなった.また，0.05 mm の格子を用いた DNS では，ジェットと再循環流の間に形成されるせん断層においてケルビンヘルムホルツ不安定性が確認され，比較的低いレイノルズ数においても発達した乱流に近いパワースペクトルを示すことが明らかとなった．

以上のように，本手法は鼻腔の複雑形状に対して高速で安定した格子生成を実現し，鼻腔内の遷移流れの特徴の評価に有用であることが明らかとなった．

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

鼻腔の嗅覚、異物除去、吸入空気の加温加湿等の機能には、複雑で緻密な形状の鼻腔流路を通過する気流が重要な役割を果たしている。本論文は、内視鏡下鼻腔手術前後の気流の変化を簡易的に予測評価するための新規手法として、直交格子を用いたボクセル格子法に基づく数値流体力学（CFD）解析を提案している。

本手法では、医療画像情報から鼻腔形状をボクセル格子の媒質情報によりモデル化して、格子生成の簡易化及び自動化を図っている。そして、定常及び嗅動作を模擬した非定常流量条件において流れ場と温度場のシミュレーションを実施し、従来の境界適合格子法との比較により、その有用性を検討している。また、本手法の優れた並列化効率を活かして、格子を渦の最小スケールまで細分化した直接数値計算（DNS）を実施し、鼻腔内に生じる流れの不安定性を調査している。

その結果、本手法により鼻腔狭窄部下流におけるジェットや再循環流の発生等、鼻腔内の特徴的な流れ

の構造を精度良く再現可能であることを明らかにしている。DNS においては、ジェットと再循環流の間に形成されるせん断層においてケルビンヘルムホルツ不安定流れを確認し、比較的低いレイノルズ数においても乱流に近いパワースペクトルを示すことを明らかにしている。また従来手法との比較から、本手法が鼻腔の複雑形状に対して高速で安定した格子生成を実現し、鼻腔内の遷移流れの解析に有用であることを明らかにしている。

2020 年 1 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 16 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。

氏　　名	梯　絵利奈
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工３２９号
学位記授与の日付	令和２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	美的対象としてのアゲハチョウ科の配色分析
論 文 審 査 委 員	（主　査）教　授：林　孝一
	（副　査）教　授：下村　義弘　　教　授：日比野　治雄
	（外部審査委員）融合科学研究科教授：溝上　陽子

論　文　内　容　の　要　旨

本研究では色彩調和原理の解明とそのデザイン応用を目指し、アゲハチョウ科の配色法則と、その質感との関係を調べた。第一章では、従来の色彩調和研究と、統計的手法を用いた色彩調和研究について概説する。また、美的対象としての蝶の色彩の有用性について議論する。第二章と第三章では、色彩調和原理の解明に向けた美的対象としてのアゲハチョウ科の配色法則の分析結果について報告する。ヒトに好まれるアゲハチョウ科の蝶の配色法則を、計算的観点と知覚的観点から分析した。分析結果は従来の実験的色彩調和研究の結果と部分的に一致した。一方で、色彩調和理論として少数派だった配色は、特定の条件で調和する可能性が示された。なお、第二章での検討は文献[1]にもとづく。第四章では、美的対象としてのアゲハチョウ科の配色のデザイン応用のために、その色彩に関連した質感と印象の調査結果を報告する。アゲハチョウ科の色彩刺激を用いて、女性らしさに関する印象評価を行った。アゲハチョウ科の色彩の明度と彩度は滑らかさと儚さに影響し、彩度はさらに光沢感と華やかさにも影響することが示唆された。なお、第四章での検討は文献[2]にもとづく。第五章では本研究の結果を踏まえ、今後の展望を議論する。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究は，色彩調和原理の解明とそのデザイン的な応用を目指し，アゲハチョウ科（Papilionidae）の配色を取り上げ，それについて多角的に検討を加えたものである。第一章では，従来の色彩調和研究と統計的手法を用いた色彩調和研究について概説するとともに，美的対象としての蝶の色彩の有用性について論じた。第二章と第三章では，色彩調和原理の解明に向け，美的対象としてのアゲハチョウ科の配色法則の分析結果について記述し，ヒトに好まれるアゲハチョウ科の蝶の配色法則を，計算的観点と知覚的観点から分析し，従来の実験的色彩調和研究の結果等と比較しながら詳細に論考を加えた。第四章では，美的対象としてのアゲハチョウ科の配色のデザイン的応用という視点から，その色彩に関連した質感と印象について実験的に検討を加えた。その結果，アゲハチョウ科の色彩の明度と彩度は滑らかさと儚さに影響し，彩度はさらに光沢感と華やかさにも影響することが示唆された。最後に，第五章では本研究の結果を踏まえ，今後の展望について論じた。

2020 年 1 月 7 日に剽窃チェックを行い，問題のないことを確認した上で，学位論文本審査会（公聴会）を 1 月 17 日に開催し，論文発表と論文内容に関する質疑応答を行った。その結果，本研究は，アゲハチョウ科の配色についてデザイン心理学的な観点から多角的に検討を加え，その応用可能性についても考察した意欲的な論文であり，工学的に有意義な内容を有していると認められた。

2020 年 1 月 17 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 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。

氏　　名	藤村　葉子
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工３３０号
学位記授与の日付	令和２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	富栄養化湖沼流域における浄化槽による汚濁負荷削減手法に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主　査）教　授：上川　直文
	（副　査）教　授：坂本　昌巳　　助　教：天野　佳正
	教　授：町田　基
	（外部審査委員）
	環境リモートセンシング研究センター　教　授：近藤　昭彦

論　文　内　容　の　要　旨

日本の湖沼は，河川に比べ水質保全対策の効果が表れにくく，その原因の一つに富栄養化及び生活排水対策の困難さがあげられる。本研究では，生活排水対策の一つとして導入されている浄化槽を取り上げ，その現状を明らかにし，今後の方向性について考察した。手法としては主に千葉県内にある各種浄化槽の調査を行い，浄化槽が生活排水をどのように浄化しているか，特に，湖沼の富栄養化の原因とされる，窒素及びリンが浄化槽でどのように処理されるかを明らかにした。加えて，現存の合併処理浄化槽のうち，従来型合併処理浄化槽の窒素除去能力を高める手法について提案した。また，近年設置が進んでいる窒素除去型合併処理浄化槽については，その機能が浄化槽排水中の窒素のみならず BOD の低下に寄与していることを明らかにした。一方，窒素除去型浄化槽では，リンの除去は従来型に比べて特に優れてはいないことが明らかとなった。そこで，浄化槽に応用できる凝集剤である固形リン除去剤（主成分ミョウバン：硫酸カリウムアルミニウム）に着目し，各種浄化槽への投入によるリン除去効果を調査した。また，固形リン除去剤の効果向上のため，そのリン除去特性や EDTA によるリン除去効果への影響を明らかにした。その結果，リン除去剤のより効果的な投入方法や使用の留意点などが明らかになった。これらのことから，下水道敷設の拡大が望めない現状において，浄化槽の構造や使用方法を改善することにより，生活排水の処理レベルを向上させ湖沼の富栄養化対策に資する可能性が導かれた。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

日本の湖沼は、河川に比べ水質保全対策の効果が表れにくく、その原因の一つに富栄養化及び生活排水対策の困難さがあげられる。本研究では、排水対策の一つとして導入されている浄化槽の現状を明らかにし、今後の方向性について考察した。主に千葉県内にある各種浄化槽の調査を行い、特に、湖沼の富栄養化の原因とされる、窒素及びリンが浄化槽でどのように処理されるかを明らかにした。加えて、現存の合併処理浄化槽のうち、従来型合併処理浄化槽の窒素除去能力を高める手法について提案した。また、近年設置が進んでいる窒素除去型合併処理浄化槽については、その機能が浄化槽排水中の窒素のみならず BOD の低下に寄与していることを明らかにした。一方、窒素除去型浄化槽では、リンの除去は従来型に比べて優れていないことが明らかとなったため、浄化槽に応用できる凝集剤である固形リン除去剤（主成分ミョウバン：硫酸カリウムアルミニウム）に着目し、各種浄化槽への投入によるリン除去効果を検討した。また、固形リン除去剤の効果向上のため、そのリン除去特性や EDTA によるリン除去効果への影響も検討した

結果、現場でのリン除去剤のより効果的な投入方法や使用の留意点なども明らかになった。これらのことから、下水道敷設の拡大が望めない現状において、浄化槽の構造や使用方法を改善することにより、生活排水の処理レベルを向上させ湖沼の富栄養化対策に寄与できる可能性が示された。これらの成果は第 17 回世界湖沼会議（優秀発表賞受賞）および 2 編の論文に発表され、国内外で高く評価されている。

2020 年 1 月 14 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 10 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。

氏　　名	FAWIBE OLUWASEGUN OLAMIDE
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第学８９号
学位記授与の日付	令和２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	Greenhouse gas emissions and agro-physiological responses of rice cultivars (Oryza sativa L.) under drip irrigation with plastic-film-mulch プラスチックフィルムマルチを利用した点滴かんがい栽培における水稲(Oryza sativa L.)品種の温室効果ガス発生と農業生理学的反応
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　丸尾　達 （副査）教　授　礒田　昭弘　　教　授　犬伏　和之 教　授　松岡　延浩

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は、プラスチックマルチを利用した水稲点滴かんがい栽培における温室効果ガス（GHG）排出量と、農業生理学的反応について検討したものである．プラスチックマルチを利用した点滴かんがい栽培（DPD）および水田栽培(CF)における CH4 と N2O 発生量と、点滴かんがい栽培での異なる施肥方法(粒状肥料基肥(DPD)、点滴液肥随時（DPF)）が生育、生理生態的形質および収量へ及ぼす影響について調査した．供試品種にはコシヒカリ（ジャポニカ、水稲)、農林 24 号（ジャポニカ、陸稲)、およびプリンセスサリー（インディカとジャポニカの交雑後代、水稲、2017 年のみ）を用いた．DPD は CF に比べ大きな節水効果を示した．CF の 2 年間の平均地球温暖化係数（GWP）は、DPD の 9 倍となり、両者とも窒素肥料の施肥量が少ないこと、DPD での不連続な好気性土壌状態に起因しているものと思われた． DPF および DPD では、CF に匹敵する子実収量を得られ、 水利用効率（WUE）と栄養面は改善されたが、CF と比較して米の乳白米割合が増加した．DPF および DPD では、可溶性土壌 Fe の不足と軽度の水分ストレスの相互作用によりプリンセスサリーの子実収量が減少したが、他の品種では減少しなかった．これらの結果から、プラスチックマルチを利用した水稲点滴かんがい栽培は GWP を低下させ、水を大きく節約し、子実品質はわずかに低下したものの水田栽培と同程度の高い子実収量をもたらすことを示し、この栽培方法は水資源が限られている地域での効果的なイネ生産システムである可能性が認められた．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は水稲の点滴かんがい栽培における地球温暖化ガス発生抑制と生育・収量について研究したものである。本論文は令和２年１月７日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年１月 27 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。

１．点滴かんがい栽培は水田条件と比較し、同程度の高い収量性と大きな節水効果があり、有効な栽培システムであることが認められた.

２．点滴かんがい栽培は地球温暖化ガス発生量が小さく、地球温暖化ガス発生削減に有効であることを示した.

３．点滴かんがい栽培における生育・収量は品種によって異なり、軽度な水分不足と鉄欠乏に対する感受性の違いが光合成関連形質に反映し生育・収量の違いになったものと考えられた.

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）を有すること、および外国語についても英文で論文が書かれていること、質疑応答は英語で行ったこと等、その英語の能力をもつことを確認した。また、本論文の内容に関する論文１報が Nutrient Cycling in Agroecosystems 113: 51-62 に掲載され、もう１報が Journal of Crop Improvement に受理されていることを確認した.

氏　　名	PAEMIKA PROMKAEW
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第学９０号
学位記授与の日付	令和２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	Carotenoid metabolism and related gene expression during development and maturation in pummelo fruit ポメロ果実の発育および成熟中におけるカロテノイド代謝および関連遺伝子発現
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　小原　均 （副査）教　授　　近藤　悟　　教　授　　三吉　一光 准教授　　西田　芳弘 （外部審査委員）タイ国キングモンクット工科大学准教授 Varit Srilaong

論　文　内　容　の　要　旨

Red pulp color of Tubtim-Siam pummelo (Citrus maxima Burm.) is a distinct specific characteristic, which is the preferred in the international market. This present study investigated (1) the influence of tree age on carotenoid accumulation during fruit development, and (2) the carotenoid profile and related biosynthesis gene expression in "Tubtim siam" Pummelo fruit. The carotenoid profile in the fruit pulp observed include lycopene, β-carotene, zeaxanthin and lutein. The 8-year old tree fruit observed a significantly higher ration of lycopene, β-carotene, total carotenoid concentrations and higher a* value. Also, 8-year old tree fruit revealed up-regulation of CsPSY, CsZDS and CsZEP genes during development and down-regulation of CsβLCY, CsβCHX and CsεCHX genes after breaker stage. The effects of light conditions on lycopene synthesis and the expression of related genes in the pulp were investigated. Glucose, ascorbic acid, and flavonoid concentrations and DPPH scavenging activity were decreased in bagged fruit including temperature inside the bag. Bagging decreased abscisic acid (ABA) concentrations in the peel and pulp. Additionally, bagging increased lycopene concentrations, upregulated CsPSY and CsZDS genes; downregulated CsβLCY, CsβCHX, CsεCHX; and decreased CsNCED1 gene expressions in the pulp. The effect of AVG and 1-MCP-microbubbles (MBs) on maintaining postharvest quality of Tubtim siam pummelo through dipping was investigated. The fruits were stored at room temperature (25±2 ˚C) for 21 days. Fruits treated with AVG resulted in remarkably reduced respiration rate and ethylene production. Fruits treated with 1-MCP-MBs observed significantly higher total chlorophyll contents, hue angle values of peel and delayed degradation of red-ruby pulp color. Both AVG and 1-MCP-MBs retarded a reduction of weight loss. Total carotenoid, beta-carotenoid, lycopene, vitamin C, DPPH scavenging activity and total phenolic content were significantly maintained by AVG and 1-MCP-MBs. In conclusion, both treatments maintained external and internal postharvest quality of Tubtim siam pummelo fruit.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はポメロ果実の発育および成熟中のカロテノイド代謝およびその関連について研究したものである。本論文は令和２年１月７日に提出され、その後上記５名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年１月 22 日に、本審査会(午後１時、E-204) を開催し、論文発表と質疑応答を行い、以下の審査結果を得た。

本研究は、以下の点が学術論文として評価できる。ポメロ果実の色素成分であるリコピン濃度は果実品質に関わる重要な要因であるが、その濃度は栽培地域により大きな相違がある。また、リコピンの生合成には多くの酵素が関わるが、環境要因とリコピン合成およびそれら一連の変化については十分に明らかでなかった。本研究ではリコピン合成への光および温度の関わりを想定しいくつかの処理を行った結果、温度が密接に関わることを明らかにし、温度の変化とリコピンの合成および代謝に関わる遺伝子との関連性を明らかにした。また成熟期に低温を維持することにより、リコピン合成が増加することを示した。以上の結果は学問的にも重要であり、さらには実用的な技術としても価値があることから、今後高品質ポメロ果実の栽培技術としての応用が期待される。

本論文の内容に関する論文が、1：Scientia Horticulturae, 260 (doi.org/10.1016/j.scientia.2019), 2020; 2: Journal of the American Society for Horticultural Science, (doi.org/10.21273/JASHS04814-19), 2020；3：Food and Applied Bioscience Journal 7:55-71, 2019 に受理されていることを確認した。

氏　　名	荒木　笙子
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第学９１号
学位記授与の日付	令和２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	東日本大震災後の津波被災地における被災住民の居住地選択の実態
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　本條　毅
	（副査）准教授　　秋田　典子　　教　授　　木下　勇
	准教授　　斎藤　雪彦
	（外部審査委員）東京大学大学院工学系研究科特任教授　　窪田　亜矢

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は東日本大震災の津波被災エリアを対象として、住宅再建に関する復興事業の導入が住民の再建意向と選択に時間経過と共に与えた影響と、震災前後の空間変容について分析したものである。面的移動を伴う復興事業については過去の震災復興においても事業と実需との乖離が指摘されてきたが、基本的にはどの震災後、どの地域においても同様の復興メニューから復興事業が採用されてきた。本研究では主に復興事業を導入しなかった地域、土地区画整理事業の導入地域、そして防災集団移転促進事業導入地域を事例として扱い、それぞれの実態と課題を分析した。

本研究の新規性は、東日本大震災後の事業導入パターンを包括的に扱い、定量的・定性的な分析を両方行うことで事業影響の比較・検討が可能であったこと、震災発生後から一定期間の住民の意向と移動を継続的に調査していることである。

その結果、基盤整備を伴わない現地再建の場合は結果的に地域の衰退を招いていること、基盤整備を伴う現地復興の場合は隣接地が人口の受け皿となり、インフラも整備されることで今後の人口維持可能性が高まったこと、そして高台移転の場合は人口が激減するため、基盤整備がされても維持されずに、持続可能性に大きな課題が残ることが明らかになった。

本研究の成果は、甚大な自然災害発災後の住民の生活再建についての示唆を得て、復興事業の導入手法を検討する際に必要な知見を与えるものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は東日本大震災の被災地を対象に被災した住民の居住地選択について研究したものである。本論文は令和２年１月７日に提出され、その後上記５名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２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。

本論文は以下の点が学術論文として評価できる。東日本大震災の被災地において、独自に実施したアンケートや GIS 等の各種の数値的データ分析と自身の丁寧な現地調査に基づく総合的な考察を通じて、これまで明らかでなかった復興過程における地区レベルでの住民の居住地選択の実態を詳細に解明した点である。しかし、下記の点が課題として指摘された。１）研究の目的、結論とタイトルが整合していない、２）個々の事例の論文内での位置付けが不十分、３）緑化ボランティアを通じて得られた情報が分析過程において未整理である。これらの課題に対しては修正が期限内に可能であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（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 Vol79(5)611-616,都市計画論文集 52(3)1088-1093,ランドスケープ研究 82(5)611-616 に公表されていることを確認した。

氏　　名	SIGIT MULYANSYAH EFFENDY
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第学９２号
学位記授与の日付	令和２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 Case study of Public Participation in Public Art Project in Urban Areas 都市部におけるパブリックアートプロジェクトへの市民参加の事例研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　三谷　徹 （副査）教　授　　木下　勇　　教　授　　古谷　勝則 教　授　　高垣　美智子

論　文　内　容　の　要　旨

The art and culture have been used widely as an urban regeneration strategy. But, the emergence of public art projects in cities often do not fit with the objective of revitalization for a particular open space. Also, its lack of contribution to the presence of the public itself. Thus, raised the gap between publicity and artistic function.

The study aims to explore the model of collaboration on public art projects in the city. The expected result of the study is to be underpinning the use of art and culture as an urban planning strategy with emphasizing on public participation. The multiple case study method was carried out to explore the model of collaboration on public art projects in the city.

The findings are presented through the collaboration strategy towards sustainability of the urban landscape. The first two cases indicate a significant contribution of art to socio-cultural sectors. Furthermore, the study stated the form of collaboration between various stakeholder, strengthen the connection between art and the city, which shows in the case of Kogane-Cho Area Management Centre, Yokohama. However, the case of Art Park Project has demonstrated the possibility, it still can't guarantee the sustainability, because the connection has only happened within. Moreover, the phenomenon in Kampung Pelangi, Semarang, Indonesia indicates the relationship between the project was successful in bringing innovation and contributing to physical change.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はパブリックアートの持続可能な都市景観への役割について市民参加の観点から研究したものである。本論文は令和２年１月６日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年２月３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。評価軸設定が困難なパブリックアートについて、都市景観の持続可能性と市民参加の観点からの評価を試みた点に独自性がある。

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において下記の３点が課題として指摘された。①目的と結論の整合性をもう少し整える、②Continuity が評価指標としてクローズアップされているが大学主導のアートプロジェクトの場合関わる人材の変化の影響を受けるので、そういう要因も含めて、評価指標の有効性について言及すること、③ケーススタディは３事例の比較と誤解されがちなので、ケーススタディメソッドの方法論に従う記述の工夫をすること。

この課題に対しては修正が軽微であり、修正が最終提出まで可能であると確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（学術）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、その英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文がE-BPJ(Environmental Behaviour Studies Proceedings Journal (3(9), Nov. 2018, 148-155)), AjBeS (Asian Journal of Behavioural Studies, 4(16), May / Aug 2019, 1-17) に計２報が公表されていることを確認した。

氏　　名	武藤　貴大
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１２号
学位記授与の日付	令和２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	マーガレットの属間雑種育成に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　佐々　英徳
	（副査）教　授　渡辺　均　　教　授　中村　郁郎
	教　授　小林　達明

論　文　内　容　の　要　旨

マーガレットを多年生キク科植物の 7 種と交配・胚珠培養を行ったところ，マーガレットとローダンセマムとの交配組合せから 2 個体が作出された．しかしながら，それ以外の組合せでは交配個体が得られなかった．マーガレットは自家和合性であることから交配個体が雑種であるか判定するために，CAPS マーカー（Afl II）を用いた雑種判定を行った．交配個体は，両親に特異的なバンドの両方が確認されたため，マーガレットとローダンセマムの雑種であると判定された．その結果，初めてマーガレットとローダンセマムの属間雑種を作出したと証明された．

属間雑種の花の形態は，マーガレットに類似していたが，葉の形態は，ローダンセマムと同様に毛状突起が観察され，従来のマーガレット品種にはない新たな形質が確認された．花色特性は，‘ブリアンルージュ’×‘エルフピンク’の属間雑種では，総アントシアニジン量や色素組成に違いがみられた．一方，‘サンデーリップル’ × ‘アフリカンアイズ’の属間雑種では，両親の舌状花は白色で，アントシアニジン色素が未検出であったのに対し，その属間雑種の舌状花は薄桃色で，アントシアニジン色素が検出された．

さらに，迅速な判定が可能な SCAR マーカーを開発し，そのマーカーの汎用性が高いことを確認した．本研究の成果から，マーガレットとローダンセマムとの属間雑種育成の効率化が図られると考えられた．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はマーガレットおよびその近縁属を用いた属間雑種の育成とその後代の評価に関する研究を行なったものである。本論文は令和２年１月６日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年１月２８日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本論文は以下の点が学術論文として評価できる。本研究により、マーガレットとローダンセマムの属間雑種が初めて作出され、その近縁属間での新たな花き品種育成の可能性を示した。また、マーガレットとローダンセマムの属間雑種を識別可能な SCAR マーカーを開発し、作出された雑種の早期選抜が可能になることを明らかにした。しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において、以下の課題が明らかとなった。論文中の一部の図の説明不足、引用文献の記述に関しての体裁の不統一などが指摘されたが、修正が軽微であり、修正の確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より、申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、その英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文２報が The Horticulture Journal, 2020, 89（１）: 45-53、および Plant Biotechnology に受理されていることを確認した。

氏　　名	前田　和也
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１３号
学位記授与の日付	令和２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 characteristics in Japanese and Dutch tomato cultivars with low node-order pinching and high-density cultivation under salinity 塩ストレス条件下での低段密植栽培における日蘭トマト品種の特徴の評価
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　近藤　悟 （副査）教　授　丸尾　達　　教　授　後藤　英司 准教授　淨閑　正史

論　文　内　容　の　要　旨

これまでに，日本品種とオランダ品種のトマトを比較する研究は多く行われてきたが，栽培条件がオランダ式の長期多段かつ疎植（2 株/m2 程度）で行われたものであり，日本品種のポテンシャルを適切に評価した研究とは言い難い。本実験では，塩ストレスかつ低段密植栽培（6～9 株/m2 程度）下において，日本品種とオランダ品種の収量と品質を形態的および生理的特徴の違いから調査した。収量において，日本品種はオランダ品種に比べて同等またはそれ以上の値となった．果実品質は日本品種の方がオランダ品種よりも有意に高い値となった．オランダ品種は日本品種に比べて，吸光係数が低い値を示し，果実に当たる積算光量が高い値となり，果実温度が高まった．またオランダ品種は，同じ温度における果実呼吸速度が日本品種に比べて高い値となったことから，日本品種に比べて果実における同化産物が呼吸により消耗されたことが示唆された．また，生理学的特徴の違いにおいて，塩ストレス下において、転流率は両品極間で違いが見られなかった．しかし、オランダ品種は塩ストレスにより光合成速度が低下したのに対して，日本品種はストレスを与えないコントロール区と比較しても光合成速度の低下を引き起こさなかった．以上の結果より，日蘭品種トマトを低段密植かつ塩ストレス下で比較した場合，過去の研究結果と異なり，日本品種の方が収量および品質ともに優れた性質を有していることが示された．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、トマトの日本品種とオランダ品種について、塩類ストレス環境下での生産性を形態、光合成および転流の観点から研究したものである。本論文は令和２年１月７日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年２月３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、品種育成過程が異なる日蘭の品種比較をオランダ式の水ストレスフリーのハイワイヤー栽培方式で検討されている研究が多い点に疑問を持ち、日本式の水ストレス栽培環境下において品種特性を評価した。既報の研究結果では、日本品種はオランダ品種よりも生産性が劣るとされるが、水ストレス環境下では日本品種がオランダ品種よりも形態・光合成および転流の観点から果実生産に有利であったことを解明した点が学術論文として評価できる。

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 果実の呼吸速度がオランダ品種で高い理由を考察すること。

２ 今回の結果と先行研究の結果を対比して本論のまとめに記載すること。

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、および外国語についてはオハイオ州立大学に半年間留学していたこと、国際学会にて英語で発表したことから、その能力を持つことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が、Acta Horticulturae および Environmental control in Biology にそれぞれ令和元年 12 月および令和２年１月に受理されたことを確認した。

氏　　名	高橋　太郎
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１４号
学位記授与の日付	令和２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	Study on the Arabidopsis male gamete membrane-localized proteins leading to successful sexual reproduction シロイヌナズナの有性生殖を成功に導く雄性配偶子膜局在タンパク質に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中村　郁郎 （副査）准教授　　井川　智子　　教　授　　佐々　英徳 准教授　　宇佐見　俊行

論　文　内　容　の　要　旨

被子植物の有性生殖過程において，雌ずいの柱頭に受粉した花粉は，内包する 2 つの雄性配偶子（精細胞）を胚のうへと届けるべく花粉管を発芽させる．雌側組織によるガイダンスを受けながら雌ずい中を伸長した花粉管は，胚のう到達後，雌性配偶子である卵細胞と中央細胞の間隙に精細胞を放出する．この後，放出された 2 つの精細胞が，それぞれ卵細胞および中央細胞とほぼ同時に融合するため，被子植物の受精は重複受精と呼ばれる．必ず 1 対 1 の数的関係で行われるこれら 2 組の融合は，雌雄配偶子膜上に存在する受精因子の相互作用により制御されると考えられているが，その分子メカニズムはほとんど未解明である．そこで本論文では，重複受精制御機構の全容を明らかにすべく，雄性配偶子膜に局在するタンパク質の機能を解析した．

第 2 章では，配偶子膜融合因子として知られる GCS1 について，副次的な機能として報告された花粉管ガイダンスへの寄与を検証した．GCS1 を欠いた突然変異型花粉管も，野生型花粉管と同等の胚珠指向性を持つと示し，GCS1 の機能は配偶子膜融合に限定されることを明らかにした．

第 3 章では，新規受精因子の同定を目指し，花粉特異的な発現を示すタンパク質 DMP9 の重複受精への関与を検証した．DMP9 発現が低下したシロイヌナズナ形質転換体において，卵細胞に顕著な受精の阻害を確認し，新たな受精メカニズムを明らかにするとともに，それを担う因子の同定に成功した．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はシロイヌナズナの雄性配偶子で発現し且つ生殖制御に関わる因子の機能を、分子生物学、遺伝学及び細胞学的に解析して研究したものである。本論文は令和 2 年 1 月 17 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。

令和 2 年 1 月 30 日に、公開論文発表会を開催し、研究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た。

本研究について、以下の点が評価できる。配偶子融合因子である GCS1 については、「付加的に花粉管ガイダンス制御機能も持つか否か」が学術的論争上にあったが、本研究での解析により付加的機能の存在が否定された。また、雄性配偶子で発現する DMP9 が重複受精制御に関わることを明らかにし、新規の受精因子同定研究として発表している。

しかし、博士論文の序章の内容について再構成が必要、と指摘された。この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（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（英語）についても国際学会での口頭発表経験も含めて、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 Plant Reproduction 誌（2017, 30;147-152）及び Development 誌 （2018, 145 : dev170076）に公表されていることを確認した。

氏　　名	OLIVER CAHIGA CAASI
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１５号
学位記授与の日付	令和２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 remote sensing technology to estimate the severity of bacterial leaf blight on rice イネ白葉枯病の発病度推定のためのリモートセンシング技術の応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　松岡　延浩 （副査）教　授　　宍戸　雅宏　　准教授　　野村　昌史 准教授　　宇佐見　俊行

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、リモートセンシング技術を応用し、イネ白葉枯病の発病度を推定する方法について研究したものである。本研究では、インドネシアの主要稲作地域である西ジャワ州チアンジュール近辺の水田をモデル地区とし、まず、イネ白葉枯病とその他の主要病虫害（条葉枯病、いもち病、紋枯病、サンカメイチュウ）との関係を明らかにした。その結果、白葉枯病と条葉枯病との相関は高いが、他のいもち病や紋枯病、サンカメイチュウの被害は少ないことが判明した。また、白葉枯病による罹病葉が葉緑体含有量との相関が高く、葉色によって発病度を識別できる可能性を示した。次に、無償で提供されている Sentinel-2A の衛星画像データを様々な波長インデックスに当てはめて、モデル地区に発生している白葉枯病の発病度との関係を解析した。その結果、可視光線、近赤外線、短波赤外線の領域が健全イネと罹病イネを良く判別することを見出し、これらの波長を用いたインデックスにより、数種の GIS マップを作製することで、病害発生水田の推定に応用することが可能であることを示した。このことは開発途上国のイネ白葉枯病の被害推定にリモートセンシング技術が廉価に有効活用できることを示唆している。さらに、衛星データで有効性が示された波長インデックスをドローンに登載したスペクトルセンサによって計測し、より高精度のイネ白葉枯病の分布を示す GIS マップも作製した。以上の３つの調査・実証研究により、イネ白葉枯病はリモートセンシング技術を用いて、その発病度を推定することが可能であることを示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はリモートセンシング技術を応用し、イネ白葉枯病の発病度を推定する方法について研究したものである。本論文は令和２年１月７日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２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。

本論文は以下の点が学術論文として評価できる。

インドネシアの主要稲作地域である西ジャワ州の水田をモデル地区とし、イネ白葉枯病による罹病葉が葉緑体含有量との相関が高く、葉色によって発病度を識別できる可能性を示したこと。次に、衛星画像データを様々な波長インデックスに当てはめて白葉枯病の発病度との関係を解析し、具体的に数種の GIS マップを作製することで病害発生水田の推定に応用できることを示したこと。以上の調査・実証研究により、イネ白葉枯病はリモートセンシング技術を用いて、その発病度を推定することが可能であることを立証したことである。

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、および米国オクラホマ州立大学の修士号を有することから、その英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が、Tropical Agriculture and Development（2019 年 63 巻 3 号 113－121 頁）に公表されていること、また、東南アジア農業学会の英文誌である Journal of ISSAAS に 2019 年 11 月 4 日付けで受理されていることを確認した。

氏　　名	蔡　一鏑
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１６号
学位記授与の日付	令和２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 microstructure of plant-based materials on change of bioactive compounds and antioxidant activities during simulated in vitro digestion 植物性食品材料の微細構造が in vitro 人工消化試験中の生理活性物質および抗酸化活性の変化に及ぼす影響
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　椎名　武夫 （副査）准教授　小川　幸春　　教　授　松岡　延浩 教　授　小原　均

論　文　内　容　の　要　旨

Vegetables and fruits contain a lot of antioxidants which can reduce the risk of some chronic diseases. In most cases, food processing during industrial or household meal preparation may result in microstructural changes and significant loss of natural antioxidants. Assessing the impact of food processing on the release of natural antioxidants during digestion is also a critical factor for maintaining and improving its bioavailability. In this study, relationships between structural changes of plant tissue and changes in antioxidant activity during in vitro digestion were investigated using four particle size fractions of freeze-dried citrus peel powder. Simulated in vitro gastrointestinal digestion technique was applied to the powders. The digested powder fractions were observed using microscopy. The supernatants of digested fluids were used to evaluate bioactive compounds (total polyphenol content [TPC]), antioxidant activities (DPPH-radical scavenging activity, ABTS-radical scavenging activity, metal ion chelating activity (MIC) and ferric reducing antioxidant power [FRAP]). Results showed that the TPC and antioxidant activities of digested fluids during in vitro digestion was approximately decreased with decreasing powder size. However, DPPH, ABTS, MIC and FRAP values of all samples remained stable throughout the gastric and small intestinal digestion stages, respectively, and showed obvious changes while the small intestine digestion started. These results suggested that the release of antioxidant compounds in plant-based foods during digestion could be related to their structural attributes such as cell damages, which can be affected by different processing conditions.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は植物性食品の含有成分溶出性および消化特性に対する細胞構造・組織構造の影響を検討したものである。本論文は令和２年１月６日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年１月 15 日に公開論文発表会を開催して論文発表と質疑応答を行った。発表の後に続けて審査会を開催し、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）植物組織の微細構造変化が細胞内物質の溶出性に及ぼす影響を検討した点。

２）粉砕、ふるい分けしたカンキツ果皮粉末を構造の異なる植物組織とみなし、模擬消化系を適用して消化液に溶出した細胞内物質を抗酸化活性変化によって検討した点。

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。

ａ）カンキツ果皮をモデル物質とした理由を明確に説明する必要がある点。

ｂ）カンキツ果皮によるモデル実験の結果を一般化することへの説明が不足している点。

ｃ）実験方法に対するオリジナリティの明確化、および実験結果の詳細な考察が不足している点。

上記の課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行えば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研究能力を有すること、および英語での発表により外国語での研究成果発信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 Food Hydrocolloids, 100, 105392, 1-5, 2020、および Food Science and Human Wellness（印刷中）に公表されていることを確認した。

氏　　名	東　英男
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１７号
学位記授与の日付	令和２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	水田土壌の可給態窒素の迅速評価法の開発と適正施肥への応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　坂本　一憲
	（副査）教　授　犬伏　和之　　教　授　礒田　昭弘
	教　授　唐　常源

論　文　内　容　の　要　旨

水田土壌の可給態窒素は，窒素肥沃度の目安として施肥等に活用されている．しかし，可給態窒素を培養法で求める際には，4 週間必要となることから，採土した土壌の分析値を直ちに施肥に反映することは難しい．そのため，可給態窒素の迅速評価法として，絶乾土水振とう抽出法(絶乾法)を開発した．この手法の全有機態炭素と可給態窒素との間には，高い正の相関関係があり，サンプルの調整から抽出，分析までが 3 日程度しかかからないことから，高精度で，かつ迅速な可給態窒素の予測が可能となった．また，収穫後の土壌水分と可給態窒素との間に高い相関関係があることも明らかにした．

富山県の水田土壌は，保肥力の低い土壌が多く，また，田畑輪換に伴う窒素肥沃度の低下が懸念されている．さらに，近年の夏期高温や施肥量の減少に伴い，水稲の品質低下が問題になっている．そこで，絶乾法や，畑土壌の可給態窒素の迅速評価法に，還元剤としてアスコルビン酸を加えた改良法を用いて，水稲の窒素吸収量と比較した．いずれの迅速評価法も，窒素吸収量との間に高い正の相関関係があり，水稲の適正施肥に繋がる手法であった．有機物の供給と基肥を兼ねた，ヘアリーベッチ(HV)後水稲栽培技術の開発に取組んだ．水稲の基肥に必要な HV の窒素吸収量を確保するためには，前作水稲立毛間に 3g m^{-2} 以上播種する必要があった．HV 細断後，入水までの日数を調整することにより，HV 由来の窒素供給量の調整や，入水後の有機酸発生量の低減が可能となった．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は水田土壌の可給態窒素の評価法について検討したものである。本論文は令和２年１月７日に提出され、その後上記４名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和２年１月 28 日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。本研究は水田土壌の窒素肥沃度の目安として施肥等に活用されている可給態窒素の迅速評価法として、全国の各種水田土壌を供試して絶乾土水振とう抽出法(絶乾法)を開発した点が学術論文として評価できる。また，収穫後の土壌水分と可給態窒素との間に高い相関関係があることも明らかにした。一方、富山県の水田土壌は保肥力の低い土壌が多く、絶乾法や還元剤としてアスコルビン酸を加えた改良抽出法を用いて水稲の窒素吸収量と比較した。いずれの迅速評価法も窒素吸収量との間に高い正の相関関係があり、水稲の適正施肥に繋がる手法であった。さらに有機物の供給と基肥を兼ねたヘアリーベッチ(HV)後水稲栽培技術の開発に取組み、HV 由来の窒素供給量の調整や入水後の有機酸発生量の低減が可能となった。しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において、結果の図表にサンプル数、有意水準が記載されていないところがある、総合考察で研究全体を俯瞰する記述が不足している、などの課題が明らかとなった。しかしこれら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、および外国語についても試験の結果、その能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が日本土壌肥料学雑誌に 4 報［86，175-187，2015 年、86，188-197，2015 年、88，458～464，2017 年、89，373～374，2018 年］に公表されていることを確認した。

氏　　名	江口　亜維子
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１８号
学位記授与の日付	令和２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	コミュニケーションを誘発する食と緑の共的場づくりに関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　柳井　重人
	（副査）教　授　木下　勇　　教　授　池邊　このみ
	准教授　木下　剛
	（外部審査委員）　工学研究院　教　授　小林　秀樹

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、近代化の過程で公・私が明確に分断され、日常的なコミュニケーションが阻害されたわが国の都市空間において、コミュニケーションを誘発し、人をつなぐ「共的場づくり」の概念を提起し、緑と食に関連したプロジェクトにおけるアクションリサーチによる実践的研究である。

本研究では、都市コモンズおよびプレイスメイキングの概念より、「共的場づくり」の概念を提起し、事例調査および、既存の市街地において、人びとの生活に身近な食と緑の場づくりの実践からコミュニケーションを誘発し、市民の手で都市コモンズ空間が表出しうる条件を整理し、その効果と課題を明らかにすることを目的とする。

序論では、本研究の背景と目的、位置付けを明らかにし、第一章において、これまでのコモンズ研究の系譜、場づくりの概念などから概念整理および指標化を行う。第二章において、計画された良好なコモン空間における共的場づくりの事例として、日本住宅公団が設立初期に建設した阿佐ヶ谷住宅の屋外空間を対象とした事例調査を行なった。第三・四章では、既存都市空間の公と私の境界における食と緑の実践としてカレーキャラバン、エディブルウェイプロジェクトでのアクションリサーチより、私有地を開く共的な場づくりおよびコミュニケーションの誘発、つながりのプロセス、効果などを明らかにした。以上得られた知見より、「共的場づくり」の効果、課題、可能性を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は都市コモンズの概念をもとに今日の分断化された社会において人をつなげる「共的場づくり」について実践的に研究したものである。本論文は令和２年１月６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。

令和２年１月２１日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。①都市コモンズの概念を発展させて「共的場づくり」という独自の概念を提起して、食と緑を通じた人と人をつなげる空間の創出方法をアクションリサーチとして実践的に示している。②Edible Way やカレーキャラバンという独創的な方法で公と私の土地所有で区切られる境界の領域に共的に開かれた場を食と緑という園芸に関連したアプローチで創り出している点。この点に研究の新規性、独創性がみられる。

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。①３章に食と緑の共的場づくりが地域再生にどう貢献するか書き足すこと。②総合考察にアクションリサーチとして著者がいなければ出来ないのか、居なくてもできる普遍性に結びつけて記述を足すこと。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、および外国語についても試験の結果、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都市計画論文集（49（３）pp. 681-686)、日本建築学会計画系論文集（84(759)，pp.1135-1144）に公表されていることを確認した。

氏　　名	MARIIA EDUARDOVNA ERMILOVA
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１１９号
学位記授与の日付	令和２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	Creative Community Development in the Context of Biocultural Diversity 生物文化的多様性の文脈からの創造的まちづくり
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授　木下　剛 （副査）教　授　木下　勇　　准教授　柳井　重人 教　授　小林　達明

論　文　内　容　の　要　旨

To achieve global sustainability goals, there is need for science and action at the local landscape scale, holistic approaches towards human-nature interaction.

This study aims to provide the practical research for a newly developed holistic reflexive framework called “biocultural diversity” (BCD).

This thesis addresses the gaps in the literature and practice regarding the application of biocultural diversity concept in the landscape and community design field in urban area, referring to term “biocultural design” introduced by Davidson-Hunt in the rural context. For that we adopt action research method and intervene the urban local community, sourcing the understanding of the biodiversity and culture linking model from the two supportive studies in the rural area. The study on Tsurushibina folk art provides the new evidence of the inextricable link between biological diversity and culture. We formulate the term “biocultural code” and suggest using it for enhancing communication between people and their environs in the subsequent design process. The study in Minakami provides us the understanding of the biocultural heritage state, retain and transmission mechanisms, connection of it with the community collective rituals and children’s play-work.

The main study, Community-Based Participatory Action Research (CBP AR) towards the community improvement based on the growing and creative use of plants locally, developed in 3 years of researcher residence in the community center, and therefore take a form of ethnographic research. AR resulted in empowerment of local women, getting professional education and gaining confidence in working as community leaders, change of paradigm of the researcher and transformation of the area landscape. Intergenerational exchange found to be essential for a creative process, where innovative projects are born from mix of cultures, TEK and modern technology. To enhance such process, we suggest a model “Students live in the Neighborhood Association”, where students-researchers take a role of facilitators of the action research while residing in community center. Cross-cultural exchange based on biodiversity found to be stimulating for deepening interest in own’s culture, which is cruicial for local sustainability.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は生物文化多様性を生かしたコミュニティの創造性について研究したものである。本論文は令和２年１月６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。

令和２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。地域コミュニティの創造性を生物文化の多様性から創造されているアイテムを地域の伝統的な表現に見出し、都市のコミュニティにおいても応用しようとした実践的研究である。

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。①３章の結果を生物文化多様性と創造性の観点からのまとめを追記すること、②結論のモデルの普遍性について書き足すこと。この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（学術）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、その（英語）の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文がE-BPJ(Environmental Behaviour Studies Proceedings Journal (Full Paper の Peer Review, E-BPJ, 3(8), Aug. 2018 ,117-125、および E-BPJ, 3(9), Nov. 2018, 25-34)］に公表されていることを確認した。

氏　　名	寺田　光成
学位（専攻分野）	博　士（農　学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農１２０号
学位記授与の日付	令和２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	子どもの外遊びの地域ガバナンス：リスク社会を乗り越えるために Local Governance for Children’s Outdoor Play：Growing Beyond Risk
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　古谷　勝則 （副査）教　授　木下　勇　　教　授　秋田　典子 准教授　岩崎　寛 （外部審査委員）東京工業大学環境・社会理工学院建築学系准教授 斎尾　直子

論　文　内　容　の　要　旨

本研究は造園計画といった空間計画学が、豊かな地域空間の創造の一環として長年に渡り蓄積してきた子どもの外遊びの空間に関する研究の一端を担う。子どもの外遊びが減少するといった生活・地域課題に対しては、多様な主体による協治、地域ガバナンスが求められている。しかし子どもの外遊びの継続的な減少に関する報告、また外遊びの空間におけるリスク回避による規制、寛容性の低下などが見られることから、「リスク社会の地域空間において、子どもの外遊びの減少とともに、その地域ガバナンスの弱体化している」と仮説課題を設定する。

そこで本研究では、リスク社会における都市・地方農村の子どもの外遊びと地域ガバナンスにおける実態から課題を特定し、著者自身が子どもの外遊びの空間の再構築に向けた取り組みをアクションリサーチとして展開・検証することによって得られた知見から、リスク社会を乗り越えるための子どもの外遊びの空間モデルと地域ガバナンスの役割を示すことを目的とする。

本論は、全５章より構成される。第１章では、研究背景・目的・方法・枠組みを示す。第２章では都市、第３章では農村における、子どもの外遊びと地域ガバナンスの実態・課題を実証的に示す。そして第４章では子どもの外遊びの空間の再構築に向けたアクションリサーチの過程・要点を示し、第５章では、得られた知見を総括し、外遊びの空間モデルと地域ガバナンスの役割を示す。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は地方および都市の子どもの遊びの実態と今後の計画学における遊び空間整備の考え方について研究したものである。本論文は令和２年１月６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。

令和２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。①膨大な量の現地調査のデータをもっていかに現在の子どもの外遊びが少なく危機的状況にあるかその実態を明らかにした。②それを制度的、非制度的という概念を使用し、子どもの遊び空間整備の計画的課題を明らかにした。　③現場に深く身を置きながらの実践的な研究である。以上の点を中心に、研究の独創性と社会への意義が十分にある。

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「人口減少下」をもっと適切な表現に再考すること。②背景に世界の動向を加えて、意義を強化すること。③結論のモデルに人の要素も入れながら、明確に記すこと。これら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、および外国語についても試験の結果､その英語の能力をもつことを確認した｡さらに､本論文の内容に関する論文がChildren, Youth and Environments（Vol. 28,No.2, pp. 159-174）,日本建築学会計画系論文集（第 85 巻 第 768 号,307-316, 2020 年２月）に公表されていることを確認した。

氏名	MAMUTI Roukuya
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院融博甲第工８６号
学位記授与の日付	令和２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	Versatile OAM modes generation from an optical vortex parametric laser 光渦パラメトリックレーザーにおける多様なOAMモード発生
論文審査委員	（主　査）教　授：久世　宏明 （副　査）教　授：尾松　孝茂　　准教授：宮本　克彦 准教授：椎名　達雄

論　文　内　容　の　要　旨

In the thesis, we demonstrate the selective generation of optical vortices with versatile orbital angular momentum (OAM) states, including an up-converted and negative OAM states, from a nanosecond optical parametric oscillator (OPO) by appropriately shortening or extending of the cavity. We also verify the OAM conservation law among the signal (high energy photon), idler (low energy photon) and pump beams in OPO. In particular, the system with a compact cavity configuration allows us to generate a millijoule-level signal (idler) output with l =1~3 (0~-2) simply by tuning the signal wavelength.

Furthermore, the system further enables us to create coupled OAM states, i.e. flower-shaped signal and wheel-shaped idler outputs, arising from the coherent superposition of opposite-signed OAM states. Such OPO with versatile OAM states and wide frequency tunabilities will be extremely useful in various fields, such as materials processing, optical manipulations, as well as optical communications.

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波長可変でかつ多様な次数の光渦モードが発生できる光渦レーザー光源を開発した．

非臨界位相整合が可能な非線形結晶であるLiB_3O_5(LBO)結晶を用いた結果、0.67~2.57 um の範囲で 6 種類の異なる次数を持つ光渦モード（OAM モード）の発振に成功した．さらに，励起光のコヒーレンス長を短くすることで，次数の異なる OAM モードの重ね合わせとなる Flower モードや Wheel モードの発生にも成功した．予備審査委員会を 11 月 20 日に開催した．剽窃チェックを 11 月 22 日に実施し，剽窃盗用に当たらないと判断した．

また，筆頭著者として学術論文 2 編，国際発表 4 件を発表している．

2020 年 1 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 2 月 4 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。

氏　　名	手塚　崇文
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1662 号
学位記授与の日付	令和２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	Anatomical research of the perforator artery of dorsal hand using fresh frozen cadaver （新鮮凍結遺体を用いた手背穿通枝の解剖学的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　松宮　護郎 （副査）教　授　大鳥　精司　　教　授　森　千里

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】手背皮膚の栄養血管は背側中手動脈からの穿通枝と、MP 関節付近から近位側に走行する反回皮枝であるとされている。悪性腫瘍や外傷のために生じた手指、手背の欠損に対しては、手背の穿通枝や反回皮枝を栄養血管とする皮弁が使用されてきた。中手骨動脈を栄養血管とするものは MARUYAMA flap、反回皮枝を栄養血管とするものは QUABA flap として知られている。両者とも指先端までの被覆に利用でき、ある程度まではドナーを単純縫縮できることから有用な皮弁として広く使用されている。しかし、詳細な解剖学的な検討はかつてなされておらず、新鮮凍結遺体を用いて未だ明らかでない手背皮膚を栄養する血管の分布や走行に詳細な知見を得ることが本研究の目的である。これにより手指背側や手背の再建手術を行うにあたり、手背の穿通枝や、反回皮枝を栄養血管とする皮弁が安全に挙上できる範囲を明らかにすることで、手術を行うための基礎的な礎的な知識が得られる。

【方法】穿通枝の存在位置と、指動脈基部を起始とする反回皮枝の存在頻度、位置、径の太さ等を調査した。目視による検索とあわせて、血管内に造影剤を注入してレントゲン撮影を行うことで血管の走行パターンと血流範囲を検証した。注入材料には橈骨動脈、尺骨動脈より微小血管造影用のシリコン製血管注入剤（FlowTek 社 MicrofillMV）を用いた。Gunasekar らによる手背の血管の解剖学的研究(British journal of plastic surgery 2004.57)において 8 体 16 手の新鮮解剖体を用いたことを参考に研究の対象人数は 8 体 16 手とした。

【結果・考察】手背においては橈骨動脈から第 1 指間の背側中手動脈が分岐する付近でもっとも太い穿通枝が高頻度で存在すること、MP 関節付近から立ち上がる反回皮枝は第 2 第 3 指間で安定して存在すること、中手動脈は第 2 指間では存在するが第 3、4 指間では欠損することが多く皮弁の挙上に適した穿通枝が得にくいことが明らかとなった。また、手背尺側の皮膚は小指球の筋群を貫いて手掌側から立ち上がる穿通枝によって栄養されることが多かった。穿通枝ごとに栄養される領域を色分けした注入剤で染色することで穿通枝の血流範囲を同定した。

【結論】本研究において、手背の穿通枝レベルの微細な血管解剖と皮膚の血管支配の分布が明らかになった。手背における基礎的な血管解剖の詳細は皮弁手術を行うにあたり有用であると考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

手背、手背の組織欠損に対しては手背から皮弁を挙上して再建に用いることが広く行われている。本研究では、手背における動脈皮弁の挙上に際して必要になる血管解剖について新鮮凍結死体を用い、手背の穿通枝の分布、中手骨動脈の解剖、反回皮枝の存在頻度および、手背の血流支配領域を研究した。手背の穿通枝はＭＰ関節近位と手背尺側に多いこと、背側中手骨動脈は欠損の頻度が高く皮弁の挙上には注意が必要であること、反回皮枝は第二指間、第三指間で高頻度に存在することを明らかにした。また、手背の血流支配領域のアンギオソームを明らかにした。本論文は、臨床手術における安全な術式の確立に貢献する基礎的な知見を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	秋元　武之
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1663 号
学位記授与の日付	令和２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	Relationship between the serum BDNF levels and symp-toms in Obsessive-compulsive disorder （強迫症における血清 BDNF 濃度と症状との関連）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　伊豫　雅臣 （副査）教　授　橋本　謙二　　教　授　桑原　聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Brain-derived neutrophic factor(BDNF)は種々の精神疾患において血清濃度の異常が報告されており強迫症患者で低下するという報告があるが日本人サンプルでの報告はない。今回我々は日本人強迫症患者で血清 BDNF の濃度変化の有無の解明を目的とし、①強迫症患者の血清 BDNF 濃度を健常対象（HC)のそれと比較し、②血清 BDNF 濃度と臨床指標との関連を調べた。

【方法】①39 名の強迫症患者と 37 名の HC の血清 BDNF を ELISA 法を用いて測定した。強迫症の重症度評価を Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale(Y-BOCS)にて、うつ症状の評価を Beck Depression Inventory(BDI）で行い血清 BDNF 濃度との相関を調べた。②21 名の認知行動療法に参加している強迫症患者の血清 BDNF 濃度を ELISA 法にて測定し、強迫症の評価を YBOCS と Obsessive-Compulsive Inventory-Revised（OCI-R）、不安の評価を Generalized Anxiety Disorder 7(GAD7)で行い、血清 BDNF 濃度との相関を調べた。

【結果・考察】①血清 BDNF 濃度は強迫症患者群で 17.5±7.3ng/ml と HC 群 12.7±4.7ng/ml よりも高値であった（$p<0.01$)。YBOCS とは相関を認めず、BDI と負の相関を認めた（$p<0.01$)。②強迫症患者群の血清 BDNF 濃度は YBOCS や OCI-R 重症度スコアとは相関を認めず、GAD7($p<0.01$)と OCI-R の症状ディメンジョンで観念の項目($p=0.02$)で相関を認めた。

【結論】従来の報告とは対照的に日本人強迫症患者では血清 BDNF 濃度が HC よりも高値であった。またうつ症状の強さと負の相関を認め、不安の強さと相関を認めた。症状ディメンジョンで観念と相関を認め、強迫性障害では病期や症状により BDNF の挙動が異なる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

強迫症はその病態が未だ解明途上の精神疾患である。脳由来神経栄養因子(BDNF:Brain-Drived Neurotrophic Factor)は神経細胞の生存や活動に重要な物質であり、種々の精神疾患でその異常が指摘されている。本研究は日本人強迫症患者の血清 BDNF 濃度を ELISA 法を用いて測定し、さらに各種症状評価尺度との関連を検討したものである。先行研究の多くと対照的に血清 BDNF 濃度は強迫症群で健常対照群と比べ有意に高値を示した。血清 BDNF 濃度は発症年齢、罹病期間、抗うつ薬使用、強迫症状の重症度スコアとは相関を認めなかったが、抑うつ症状の評価尺度と負の相関を、不安の評価尺度と正の相関を認めた。症状ディメンジョン別の解析では「観念」のスコアと相関を認めた。本論文は強迫症患者における血清 BDNF 濃度測定の研究としては初の日本人サンプルのものである。また強迫症患者では経過や症状により BDNF が異なる挙動を示す可能性を示唆し、強迫症の生物学的基盤の解明に寄与する価値ある業績と認められた。

氏　　名	平野　潤
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1664 号
学位記授与の日付	令和２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	Cognitive changes after a cerebrospinal fluid tap test in idiopathic normal pressure hydrocephalus （特発性正常圧水頭症における髄液排出試験前後の認知機能の変化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　桑原　聡 （副査）教　授　伊豫　雅臣　　教　授　橋本　謙二

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】特発性正常圧水頭症（iNPH）を疑われる患者は，髄液シャント術の適応決定の一つとして，髄液排出試験（CSFTT）を行い，歩行機能や認知機能が改善するか評価される．歩行機能は，CSFTT 後早期に改善しやすいと考えられており，陽性判定の指標となりやすい．一方，認知機能の変化は遅れて出現するとされているが，CSFTT 早期の変化については不明な点が多い．本研究では，CFSTT 後早期の認知機能変化及び認知機能と歩行機能の関連性を明らかにすることを目的とした．

【方法】CSFTT 目的で入院した iNPH 疑いの患者 66 例を対象に，CSFTT 前日と CSFTT 翌日に認知機能検査と歩行機能検査を実施した．認知機能検査は，Mini-Mental State Examination（MMSE），Hasegawa Dementia Scale-Revised（HDS-R），Trail Making Test（TMT），Frontal Assessment Battery（FAB），Kana-Hiroi Test（KHT）を実施し，歩行機能検査は，Timed Up and Go Test を実施した．ガイドラインの CSFTT 陽性基準に従い，陽性群・陰性群の 2 群に分け，CSFTT 前後の変化を各群で比較した．また，認知機能と歩行機能の関係について，CSFTT 前後の変化量の相関関係を調べた．

【結果】陽性群・陰性群の 2 群とも CSFTT 後に FAB と KHT において有意な改善を認めた．一方，MMSE・HDS-R・TMT は 2 群とも有意な改善を認めなかった．また，CSFTT 前の認知機能と歩行機能の検査結果には相関を認めたが，CSFTT 前後の認知機能と歩行機能の変化量には有意な相関は認めなかった．

【結論】FAB と KHT は CSFTT 後早期に改善しやすいことが示唆された．また，CSFTT 後早期の認知機能と歩行機能の変化には関連性が少ないことが示唆された．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus :iNPH）における脳髄液排出試験（タップテスト）後早期の認知機能の変化について神経心理学的検査を用いて検討し、前頭葉機能検査として用いられる Frontal Assessment Battery（FAB）及び仮名拾いテスト（KHT）のスコアがタップテスト後に改善しやすいことを明らかにした。また、歩行機能が改善した群（陽性群）と歩行機能が改善しなかった群（陰性群）に分けてタップテスト前後の変化を比較したところ、陽性群だけでなく陰性群においても認知機能が改善していることが明らかになった。本論文は、タップテストにおける認知機能変化の評価として FAB や KHT が有用であることと、タップテスト後に歩行機能が改善していない場合でも認知機能が変化しうる可能性を示しており、その臨床的意義は大きく価値ある業績と認められた。

氏　　名	宮地　秀明
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1665 号
学位記授与の日付	令和２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	Keratinocyte IL-36 receptor/MyD88 signaling is involved in *Malassezia*-induced IL-17-dependent skin inflammation （ケラチノサイトの IL-36 受容体/MyD88 経路がマラセチア誘導性 IL-17 依存性皮膚炎に関与する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　中島　裕史 （副査）教　授　瀧口　正樹　　教　授　米山　光俊

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】マラセチアはヒトの皮膚に常在する真菌であり、様々な皮膚疾患に関与することが知られているが、適切なマウスモデルが存在しなかった。本研究では、マラセチア誘導性皮膚炎の新たなマウスモデルを確立し、皮膚におけるマラセチアと宿主の免疫学的な相互作用について研究することを目的とした。

【方法】*Malassezia furfur* の懸濁液をマウスの背部にガーゼを用いて貼付し、皮膚炎を誘導するマウスモデルを確立した。皮膚症状、病理組織像、菌数、サイトカインの mRNA と蛋白の発現を検討した。また、マウスケラチノサイト初代培養細胞を *M. furfur* で刺激した際の mRNA レベルを測定した。

【結果・考察】野生型マウスは、*M. furfur* 接種 2 日後から皮膚炎を生じ、4 日後にピークとなった。菌数は経時的に減少し、7 日後には排除された。*M. furfur* は、IL-17 を誘導した。*Il17a*$^{-/-}$$^{f-/-}$マウスと *Rorc*$^{-/-}$マウスで皮膚炎が抑制されたことから、皮膚炎が IL-17 依存性であることと、*Rorc* 依存性 IL-17 産生細胞の関与が示唆された。*Rag*$^{2-/-}$マウス（T, B cell 欠損）で皮膚炎が抑制されず、抗 CD90 抗体を投与した *Rag*$^{2-/-}$マウス（Group 3 innate lymphoid cell (ILC3)も欠損）で皮膚炎が抑制されたことから、ILC3 が病態に関与することが示唆された。また、*Myd88*$^{-/-}$マウスとケラチノサイト特異的に MyD88 を欠損したマウスで皮膚炎が減弱したことから、ケラチノサイトの MyD88 が病態に重要な役割を持つことが明らかになった。更に、抗 IL-36 受容体抗体を用いたマウス実験とマウスケラチノサイト初代培養細胞を用いた実験により、MyD88 の上流の受容体として、IL-36 受容体が関与することを示した。

【結論】本研究で確立したマウスモデルにより、ケラチノサイトの IL-36 受容体/MyD88 経路がマラセチア誘導性 IL-17 依存性皮膚炎に関与することを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、マラセチア誘導性皮膚炎の新たなマウスモデルを確立し、同モデルを用いて皮膚におけるマラセチアと宿主の免疫学的な相互作用について研究することを目的としている。マラセチアは皮膚マイクロバイオームを構成する常在真菌の大部分を占め、様々な皮膚疾患に関与することが知られている。しかし、マラセチアと哺乳類の皮膚における相互作用の知見は、表皮の角層を破壊しオリーブオイルに懸濁したマラセチアを塗布したマウスモデルの研究の原著論文 1 報の他は、in vitro の実験に頼る現状であった。
本研究では、角層を温存したマウスの背部に、オリーブオイルなどの外部からの脂質を添加せずにマラセチアを貼付することで、より自然に近い条件でマラセチアとマウス皮膚の関係を検討できる、新たなマラセチア経表皮感染マウスモデルを確立した。各種ノックアウトマウスを用いた実験により、既報と同様、マラセチア誘導性皮膚炎が IL-17 依存性であることを示した。また、IL-17 産生細胞としてγδT 細胞のみならず Group 3 innate lymphoid cells (ILC3)も皮膚炎に関与することを新たに示した。更に、マラセチアと直接接する細胞であるケラチノサイトの MyD88 が病態に重要な役割を持ち、その上流の受容体として IL-36 受容体の関与を示した。

以上のように本論文は、マラセチア関連皮膚疾患に関する新しい研究手法と知見を提供したものであり、同分野の発展に貢献する価値ある業績と評価できる。よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められた。

氏　　名	郭　書翰
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1666 号
学位記授与の日付	令和２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 novel chiral compound CCL441 induces mitotic arrest and apoptosis in hepatoblastoma HepG2 cells （新規キラル化合物 CCL441 は肝芽腫細胞株 HepG2 の有糸分裂停止とアポトーシスを誘導する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　清水　英司 （副査）教　授　丹沢　秀樹　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】肝芽腫（HB）は、乳児・小児に発生する稀な悪性肝腫瘍であるが、非切除例の予後は不良であり、適切な化学療法剤が求められている。化合物ライブラリより抗 HB 活性を持つ化合物をスクリーニングし、抗 HB 活性を持つ化合物の作用機序を明らかにすることを研究目的とした。

【方法】千葉大学化合物ライブラリ化合物の HepG2 に対する細胞毒性を指標にスクリーニングを行った。スクリーニングは、肝芽腫細胞株 HepG2, 子宮頸癌由来細胞株 HeLa, 非小細胞性肺癌細胞株 A549, 正常ヒト線維芽細胞 TIG-1-20, サル腎臓細胞 Vero を用いて行った。細胞毒性の作用機序を明らかにするために、Flow cytometry, アポトーシスアッセイ、western blotting により解析を行った。更に、作用機序を確認するために化合物と標的分子の結合を Docking study により検証を行った。

【結果・考察】スクリーニングの結果、新規のキラル化合物 CCL441 が肝芽腫細胞株 HepG2 でのみ細胞毒性を示したが、その他の細胞株に対する細胞毒性は見られなかった。Flow cytometry 分析により、CCL441 で処理した HepG2 細胞は G2 / M 期で停止していた。CCL441 により HepG2 では、p-ヒストン H3、サイクリン B1、およびカスパーゼ-3/7 の活性上昇が見られ、CCL441 は、HepG2 細胞を M 期の anaphase で細胞周期を停止させアポトーシスを誘導していることが示唆された。Docking study により、CCL441 は□-tubulin の colchicine 結合ドメインおよび taxol 結合ドメインの両方に結合しうることが明らかとなった。

【結論】新規キラル化合物である CCL441 は、microtubule (MT)-targeting agent (MTA)であり、抗 HB 薬剤の候補となりうることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝芽腫（HB）は、乳児・小児に発生する稀な悪性肝腫瘍であるが、非切除例の予後は不良であり、適切な化学療法剤が求められている。本研究は、化合物ライブラリより抗 HB 活性を持つ化合物をスクリーニングし、抗 HB 活性を持つ化合物の作用機序を明らかにすることを研究目的としたものである。千葉大学化合物ライブラリ化合物のスクリーニングを、肝芽腫細胞株 HepG2, 子宮頸癌由来細胞株 HeLa, 非小細胞性肺癌細胞株 A549, 正常ヒト線維芽細胞 TIG-1-20, サル腎臓細胞 Vero を用いて行った結果、新規のキラル化合物 CCL441 が肝芽腫細胞株 HepG2 でのみ細胞毒性を示すことを見出している。Flow cytometry 分析および western blotting による p-ヒストン H3、サイクリン B1、およびカスパーゼ-3/7 の活性の確認の結果、CCL441 は、HepG2 細胞を M 期の anaphase で細胞周期を停止させアポトーシスを誘導していることが示唆され、Docking study により、CCL441 は β-tubulin の colchicine 結合ドメインおよび taxol 結合ドメインの両方に結合しうることを明らかにしている。

本論文は、新規キラル化合物である CCL441 が、microtubule (MT)-targeting agent (MTA)であり、抗 HB 薬剤として新規の作用機序を持つ抗癌剤の候補となりうることを示したことから、価値ある業績と認められた。

氏　　名	奥山　翼
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1667 号
学位記授与の日付	令和２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	Critical involvement of microglia in neuronal hyperexcitability: an intravital two-photon microscopic study of awake mice （神経過興奮におけるミクログリアの関連：覚醒マウスへの二光子顕微鏡による研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　斎藤　哲一郎 （副査）教　授　宇野　隆　　教　授　桑原　聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

神経過興奮と過同期はてんかんや神経変性疾患における認知機能障害の基盤と考えられている。中枢神経系の免疫細胞であるミクログリア活性の上昇が関与するとされるが、神経活動や神経細胞間機能連結との因果関係は未知なる領域である。覚醒マウスへの二光子顕微鏡使用によりミクログリアが直接的に神経活動に作用する機序を解明する。

【方法】

野生型 C57BL/6J マウス(正常マウス)に Colony-stimulating factor-1 受容体阻害剤(PLX3397)を用いてミクログリア機能抑制状態とし、Pentylentetrazole(PTZ)投与による神経過興奮の有無を二光子顕微鏡で測定した。痙攣の有無を二光子顕微鏡では皮質拡延性抑制で評価した。Macrophage Colony-stimulating factor(M-CSF)を投与してミクログリア活性状態としたマウスでも同手法により実験を行った。神経活動、神経細胞間の機能連結を評価した。

【結果・考察】

PLX3397 投与マウスでは正常マウスで生じる Cortical Spreading Depression(CSD)が優位に抑制される一方、M-CSF 投与マウスでは正常マウスで生じない濃度の PTZ でも優位に CSD が誘発された。両者で神経細胞間同期性は上昇しており、ミクログリア機能抑制による興奮性ニューロンと抑制性ニューロン間の機能連結の低下が示唆された。M-CSF 投与群では特に抑制性ニューロンの神経活動低下が認められており、ミクログリア活性状態では興奮性ニューロン同士の機能連結の上昇が示唆された。安静型及び活性型ミクログリアの評価は免疫染色(Iba-1 抗体・P2Y12 抗体)を用いて確認した。

【結論】

ミクログリア活性の変化による神経活動への直接的な作用が認められた。活性型ミクログリアは抑制性ニューロンの機能抑制をもたらし神経過興奮の原因となる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ミクログリアは唯一の中枢免疫細胞として様々な病態において関与が示されている。本研究では正常脳におけるミクログリアの活性化が神経に与える影響を明らかにすることで、疾患における活性化グリアの役割解明につなげることを目的とした。ミクログリアに存在するColony-Stimulating Factor-1 受容体の促進剤と阻害剤を用いて、ミクログリア機能の抑制/活性化を生み出し、二光子顕微鏡を用いて神経活動を解析した。

Pentylenetetrazol 投与による薬剤誘発性痙攣の実験ではミクログリア活性化状態で痙攣が生じやすくなり、ミクログリア機能抑制状態では痙攣が抑制された。両者で共に神経細胞間の機能増強が見られており、共通するミクログリアの作用点を調べるため抑制性ニューロンを特異的に解析した。ミクログリア活性化状態では抑制性ニューロンの神経活動低下が顕著であり、興奮性ニューロン間の機能連結の増強が示唆された。ミクログリア機能抑制状態ではシナプス結合の阻害が解除され、抑制-興奮ニューロンの機能結合の強化が示唆された。

本論文は炎症前段階のミクログリアが主に抑制性ニューロンに作用し、神経過興奮の原因となることを示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	佐藤　明日香
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1668 号
学位記授与の日付	令和２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	Prognostic effect of ABO blood group on women with androgenetic complete hydatidiform moles （雄核発生全胞状奇胎の予後に対する ABO 血液型の影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　岩瀬　博太郎 （副査）教　授　本橋　新一郎　　教　授　白澤　浩

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】全胞状奇胎は雄核発生の妊娠組織から成り、患者にとっては免疫学的に非自己である。全奇胎の約 2 割は続発症を発症し化学療法を要するが、続発症の発生における免疫学的拒絶反応の役割は不明である。本研究は、ABO 血液型と胞状奇胎後続発症の関連について、患者－胞状奇胎組織間の血液型適合性の観点から検討することを目的とした。

【方法】Short tandem repeat 解析により遺伝学的に雄核発生であることが確認された 129 例の全胞状奇胎を対象とした。患者の ABO 血清型は表裏試験により同定した。また、患者血液と奇胎組織から DNA を抽出し、リアルタイム PCR を用いた高解像度融解曲線分析によって ABO 遺伝子型を同定した。続発症発生率について、ABO 血液型および患者－奇胎組織間の ABO 適合性との関連を検討した。

【結果･考察】患者の ABO 血清型による続発症発生率は､O 型 4/37(10.8%)､A 型 8/54(14.8%)、B 型 6/27(22.2%)、AB 型 4/11(36.4%)であり、AB 型で続発症発生率が高い傾向にあった。患者－奇胎組織間の ABO 適合性は、94 例が適合、35 例が不適合であった。続発症発生率は、適合例で 19.1%、不適合例で 11.4%であり、有意差を認めなかった（p=0.223, Fisher 片側検定）。

【結論】抗 A 抗体・抗 B 抗体を有さない AB 型の全胞状奇胎患者は、他の血液型に比べて続発症発生率が高い傾向にあった。一方、ABO 血液型の適合性は続発症発生率とは相関しなかった。ABO 血液型と続発症発生率との関連は免疫学的拒絶反応（ABO 不適合）では説明できず、他の機序の存在が推定された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

全胞状奇胎は雄核発生であり、患者にとって同種移植片であるが、その後の続発症発生過程において免疫学的機序の関与は明らかになっていない。本研究では、主要自己抗原の 1 つである ABO 血液型と全胞状奇胎後の続発症発生率との関連を検討することを目的とし、患者・胞状奇胎組織間 ABO 型適合性の続発症発生率への寄与について解析がなされた。まず胞状奇胎組織の細胞遺伝学的起源を同定し、雄核発生であることが確認された全胞状奇胎の症例を対象として選別した。患者の ABO 血清型と続発症発生率について解析したところ、AB 型の患者はその他の血液型と比較して続発症発生率が高い傾向にあった。続いて、胞状奇胎組織の ABO 遺伝子型を、リアルタイム PCR 法を用いた高解像度融解曲線分析で同定し、患者・胞状奇胎組織間の ABO 型適合性と続発症発生率との関連を検討したところ、適合性と続発症発生率との間に有意な相関は認めなかった。本論文は、AB 型患者で続発症発生率が高いことを遺伝学的に同定された全奇胎を対象として確認し、さらにこれが免疫学的機序に基づく現象ではないことを明らかとしたことで、血液型に関連する他の機序の存在を示唆した点で価値ある研究と認められた。

氏　　名	鈴木　健一
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1669 号
学位記授与の日付	令和２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	BET protein inhibitor JQ1-mediated dedifferentiation reveals transcriptomic changes in the IPF lung-derived myofibroblasts (BET タンパク阻害薬 JQ1 による脱分化は、IPF 肺由来の筋線維芽細胞のトランスクリプトーム変化を明らかにする)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　安西　尚彦 （副査）教　授　幡野　雅彦　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】特発性肺線維症（IPF）は慢性進行性の線維化がおこる予後不良の疾患である。IPF の線維化において、コラーゲンを含む細胞外マトリクス（ECM）の蓄積といった中心的な役割を担うのが、線維芽細胞からの分化や上皮細胞からの形質転換によって生ずる筋線維芽細胞（Myofibroblast; MyoF）である。近年になって、MyoF が脱分化しうることが報告され、IPF 治療の新しい治療ターゲットとして期待される。その一方で、脱分化の詳細な分子機序については不明な点が多い。そこで本研究では、MyoF の脱分化を誘導する因子の探索とその脱分化誘導機構を解明することを目的とした。

【方法】移植手術の対象となった IPF 患者肺より MyoF-like cells/MyoLC （S100A4^{-}, α-SMA^{high,} ED-A-fibronectin^{+}）を調製し、これをアッセイ系として chemical compound library を供して、α-SMA と ED-A-fibronectin の発現低下を脱分化の指標とした。選定した脱分化誘導化合物による遺伝子の変動を、RNA-seq/transcriptome 解析によって検討した。

【結果・考察】MyoLC の脱分化を強力に誘導する化合物の 1 つとして、Bromodomain 阻害薬である JQ1 を同定した。JQ1 は Bleomycin による肺線維症モデルマウスにおいて肺の線維化に対して抑制的に作用することが既に報告されている。しかし JQ1 による MyoF の脱分化誘導効果は不明であった。またその分子機構も判明していないため、MyoLC に JQ1 を適用し RNA-seq/Transcriptome 解析を行った。JQ1 で下方制御される発現遺伝子群の Reactome pathway 解析の結果、collagen、elastic fiber などの ECM 構築に関わる遺伝子群が含まれていることが判明した。

【結論】JQ1 は筋線維芽細胞の強力な脱分化誘導因子として、ECM 形成能の低下作用を示すことが明らかとなった。本アッセイ系が IPF 治療候補薬の選定に有力なツールになることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

特発性肺線維症(IPF)において、線維化の主原因となっているのが細胞外マトリックス(ECM)を産生する筋線維芽細胞である。肺での筋線維芽細胞は、主として線維芽細胞が分化したもので、従来は最終細胞形態とされてきたが、近年になって脱分化することが報告された。筋線維芽細胞の脱分化は IPF 治療の新しい標的と考えられる一方で、その機序については不明である。こうした背景から、本論文は筋線維芽細胞の脱分化誘導機構の解明を目的とした。肺移植対象となった end stage UIP の IPF 患者肺由来の筋線維芽細胞を調製し、筋線維芽細胞のマーカーである α-SMA、ED-A-fibronectin の発現低下を指標とした脱分化スクリーニングシステムを構築した。そして、Bromodomain 阻害薬である JQ1 を、筋線維芽細胞の脱分化誘導薬として同定した。次に、JQ1 による筋線維芽細胞の脱分化過程における RNA-seq/Transcriptome 解析を行った結果、JQ1 は ECM に関連した遺伝子の発現を低下させるとともに、線維化に関連する pathway 遺伝子群を下方制御することが示された。また、ECM 関連遺伝子以外にも、抗線維化に向けた遺伝子発現の変動を示唆する結果が得られた。本論文は、筋線維芽細胞の強力な脱分化誘導因子を同定するとともに、IPF 患者肺で成立した病的な筋線維芽細胞の脱分化連関変動遺伝子群を網羅的に明らかにしたもので、価値ある業績と認められた。

氏　　名	高野　淳一朗
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1670 号
学位記授与の日付	令和２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	PCGF1-PRC1 links lineage specification during early hematopoiesis with DNA replication （ポリコム関連タンパク PCGF1 は造血前駆細胞の運命決定と DNA 複製の架け橋となる）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　石川　文彦 （副査）教　授　谷内　一郎　　教　授　大野　博司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】ポリコム抑制性複合体（PRC）は細胞の発生・分化に重要なエピゲノム制御因子であり、H2A のモノユビキチン化を担う PRC1, H3K27 のメチル化（H3K27me3）を行う PRC2 の 2 つの複合体が協調し、標的発生関連遺伝子の発現を抑制することで機能する。これまで、PRC が DNA 複製を超えて、発現抑制状態を維持する機構は不明であった。したがって、今回は造血前駆細胞において、PRC1 の亜形の 1 つである PCGF1-PRC1 の DNA 複製期における役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】ERT2Cre-PCGF1$^{fl/fl}$ マウス骨髄細胞より IdHP 細胞を作成した。IdHP 細胞は多能前駆細胞に Id3 を強制発現させることにより、造血前駆細胞 (HPCs)で分化を停止・増幅させた細胞である。この細胞でエピゲノム・トランスクリプトームおよびプロテオーム解析を行った。

【結果・考察】プロテオーム解析の結果、PCGF1 はヌクレオソーム形成因子とともに Nascent DNA に局在し、ヌクレオソームの維持に重要であることが示唆された。実際、PCGF1 欠損により PCGF 1 結合部位のヌクレオソーム密度が低下し、その結果標的遺伝子座における H3K27me3 修飾が減弱し、遺伝子発現が活性化した。興味深いことに、この際 PRC2 の局在は変化しなかった。すなわち、PCGF1 は DNA 複製期にクロマチンの構造を制御することで、遺伝子発現制御を行うことが示唆された。一方、PCGF 1 欠損により、HPCs は B cell 分化能を喪失するが、標的遺伝子の一つである *Hmga2* のノックダウンにより、B 細胞分化は部分的にレスキューされた。すなわち、上述した機構は、生物学的に実際重要な機能を有していることが示唆された。

【結論】PCGF1-PRC1 は HPC において、細胞増殖（DNA 複製）と細胞運命決定をリンクする役割を担っていることが示唆された。この機構の破綻が、PCGF1-PRC1 の構成因子の機能喪失性変異が認められる造血器腫瘍の発症や増悪の原因であることも考えられ、以上の所見は造血器悪性疾患の病態の理解のためにも有用であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

高野氏は、造血幹細胞から血液・免疫細胞への分化過程において、異性型ポリコーム複合体 PRC1 が起点となり、ヒストン修飾・DNA 複製を制御する機構を明らかにすることを目的として研究を進めた。高野氏はまずポリコーム抑制性複合体のひとつである PRC1 のサブタイプを規定する PCGF タンパク群の PCGF1 を IdHP 細胞及び Primary 細胞で誘導的に除去する実験系を構築し、PCGF1 欠損により造血幹細胞からミエロイド系細胞分化が更新し B 細胞分化の顕著な障害が起こることを見出した。この観察結果から、PCGF1-PRC1 は、ミエロイド系細胞のへの分化を抑制する重要な役割を担っていることと仮定し、次に造血幹細胞での ChIP sequencing 解析により PCGF1 の結合部位を同定し、PCGF1 欠損がヒストン修飾や遺伝子発現に及ぼす影響について詳細に解析を行い、ミエロイド系細胞分化に重要な Hmga2 が PCGF1 の重要な標的遺伝子であることを証明した。

この解析過程において ES 細胞で提唱されていいる PCGF1-PRC 1 の機能では説明できない現象に気づいたことから、PCGF1 とヒストン H3K27me3 修飾との関連性について解析を行った。高野氏は PCGF1 が DNA 複製時に 複製 DNA 上で機能する仮説を立て、その検証の為に研究室内での共同研究を行い、最新の技術である iPOND-MS 法により PCGF1 が複製 DNA と会合していることを観察した。次に PCGF1 欠損細胞では H2A.Z の集積やヌクレソーム Occupancy が障害され、late S phase の細胞が増加することを観察し、PCGF1-PRC1 が従来の RING1 によるヒストンユビキチン化を介さずに DNA 複製時に H3K27me3 修飾の制御に関与する新たな概念を提唱した。

医学における重要な課題を解く為に、高野氏が flow cytomtery, in vivo 実験、RNA sequencing, ChIP sequencing、informatics など多岐にわたる最先端の研究手法を積極的に学んだことも高く評価される。また、エピゲノム・クロマチン構造から解き明かす学位申請者の造血恒常性維持機構の研究には新規性・独自性があるとともに、今後、白血病など疾患における分化停止・成熟障害といった現象の理解や疾患克服にも重要な影響を与える可能性がある。以上のことから、高野氏は本学府において高いクオリティの研究を実施し、学位を授与するに相応しい成果をあげたことを３名の審査担当者と結論づけた。

氏　　名	横山　将也
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1671 号
学位記授与の日付	令和２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-Myl9 system in pathogenesis of inflammatory bowel disease （CD69-Myl9 システムと炎症性腸疾患の病態形成）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　幡野　雅彦 （副査）教　授　中山　俊憲　　教　授　加藤　直也

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】炎症性腸疾患患者数は近年増加しているが、その詳細な発症・病態形成機序は未だ不明である。我々が新たに発見した‘CD69-Myl9 システム’は、炎症の発症・増悪に働くシステムである。炎症組織の血管内腔で CD69 のリガンドである Myl9 が網目状構造（Myl9 nets）を形成し、CD69 陽性炎症細胞が組織内へ移入するためのプラットフォームとして機能すると考えられる。そこで、CD69-Myl9 システムの炎症性腸疾患の病態形成への関与について検討を行った。

【方法】野生型 C57BL/6 マウスへ Dextran sulphate sodium(DSS)を摂取させることで腸炎を誘導した。抗 Myl9 抗体または control 抗体を Day0 から 12 まで 2 日毎に投与を行い、その効果を検討した。DSS 摂取開始後 7 日目に大腸の免疫組織化学染色を行った。また潰瘍性大腸炎手術患者の手術検体を用いた免疫組織化学染色を行なった。さらに潰瘍性大腸炎患者の血中 Myl9 濃度の測定を ELISA 法にて行った。

【結果・考察】DSS 腸炎マウス腸管内の血管内には Myl9 nets を認め、その周囲に CD69 陽性細胞が存在することがわかった。また抗 Myl9 抗体投与は、DSS 腸炎の病態を抑制し、マウスの生存率を上げる効果を有することがわかった。ヒト潰瘍性大腸炎組織中においても血管内に Myl9 nets を認め、Myl9 nets 周囲には CD69 陽性細胞が存在することが明らかとなった。潰瘍性大腸炎患者の血中 Myl9 濃度は、活動期患者において明らかな高値を認め、同一患者の治療前後で Myl9 濃度は有意に低下することがわかった。血中 Myl9 濃度は、臨床症状を反映する Lichtiger CAI、内視鏡所見を反映する Mayo 内視鏡 score と正の相関を示すことが明らかとなった。

【結論】CD69-Myl9 システムが炎症性腸疾患の病態形成に重要である可能性が示唆された。抗 Myl9 抗体投与は、DSS 腸炎の炎症を抑制する効果を有することがわかった。また血中 Myl9 濃度は潰瘍性大腸炎の新たなバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

潰瘍性大腸炎やクローン病を含む炎症性腸疾患は近年増加しているが、詳細な発症機序はいまだ不明であり、新規の治療薬やバイオマーカーの開発が望まれている。

本研究は、炎症性腸疾患のマウスモデルの 1 つである DSS 腸炎を用いて、CD69-Myl9 システムの炎症性腸疾患への関与について解析を行った。DSS 腸炎マウス腸管内の血管内には、Myl9 nets を認め、その周囲に CD69 陽性細胞が存在することがわかった。また抗 Myl9 抗体投与は、DSS 腸炎の炎症を抑制する効果を有することがわかった。さらに、ヒト潰瘍性大腸炎組織においても、血管内に Myl9 nets を認め、その周囲には CD69 陽性細胞が存在していた。これらの結果より、CD69-Myl9 システムがヒト炎症性腸疾患の病態形成に重要である可能性が考えられた。次に、潰瘍性大腸炎患者の血中 Myl9 濃度が、病態を表すバイオマーカーになる可能性について検討した。活動期患者において血中 Myl9 濃度は上昇しており、同一患者の治療前後でその濃度は有意に低下することがわかった。以上のことから、血中 Myl9 濃度は潰瘍性大腸炎の新しいバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

本論文は、CD69-Myl9 システムがヒト炎症性腸疾患の病態形成に重要である可能性、そして Myl9 が潰瘍性大腸炎の新しいバイオマーカーとして有用である可能性を示しており、価値ある業績と認められた。

氏　　名	佐原　佑治
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1672 号
学位記授与の日付	令和２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	Paternal methyl donor deficient diets during development affect male offspring behavior and memory-related gene expression in mice （父マウスの成長期メチルドナー欠乏がオスの子どもにもたらす行動と記憶に関連した遺伝子発現の変化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　桑原　聡 （副査）教　授　伊豫　雅臣　　教　授　橋本　謙二

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年、DNA のメチル化が恐怖記憶の獲得および消去の過程に重要であることがわかってきた。また、それら修飾の一部が次世代に伝わるという報告がある。過去の研究で、マウスの食餌からメチルドナーを欠乏させることで、恐怖応答行動に異常を示すことを報告した。本研究は、それらマウスの海馬内の遺伝子発現および DNA メチル化を調査するとともに、その変化が次世代へ与える影響を調査することを目的とした。

【方法】発達期 （3～15 週齢）の C57BL/6J 雄性マウス（F0）にメチルドナー欠乏 （FMCD）食を与え、実験群を 12 週齢時に一連の行動実験および遺伝子解析を行った。また、非実験群を 10 週齢時に雌性マウスと交配させ、次世代（F1）雄性マウスを作製した。F1 マウスは通常食で飼育され、10 週齢時に F0 同様の行動実験および遺伝子解析を行った。

【結果・考察】F0 世代において、FMCD 食群は Ctrl 食群と比較して、恐怖記憶の消去が遅延していた。また、*PP1c* 遺伝子の発現増加、およびプロモーター領域の低メチル化が確認された。一方 F1 世代において、このような変化は見られなかったばかりか、むしろ逆の傾向を示した。これは、父親の食餌による DNA メチル化の異常が、仔の行動および遺伝子発現に何らかの機構を通じて影響を及ぼすことを示唆している。

【結論】メチルドナーの経口摂取の有無により、F0 および F1 世代の海馬における遺伝子発現、遺伝子メチル化、そして恐怖・不安関連行動に変化を与えることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

マウスの食餌からメチルドナーを欠乏させることで、恐怖応答が高くなり、恐怖消去記憶に異常を示す。DNA のメチル化が恐怖記憶の獲得および消去の過程に重要であることがわかっており、それら修飾の一部は次世代に伝わると言われている。本研究では、マウスの海馬内の記憶関連遺伝子の発現量およびメチル化率を調査し、その変化が次世代へ与える影響を解析した。幼若期からメチルドナーを欠乏させた食餌で飼育した C57BL/6J 雄性マウス（F0）を 10 週齢時に雌性マウスと交配させ、次世代（F1）雄性マウスを作製した。成体期の F1 マウスに対し、一連の行動実験および遺伝子解析を行ったところ、FMCD 食群は Ctrl 食群と比較して、恐怖応答性が低く、Camk2α/PP1 遺伝子発現のアンバランスが見られた。これら遺伝子の発現およびメチル化率の増減は、父親とはむしろ逆の変化の傾向を示した。父親の食餌による DNA メチル化の異常が、仔の行動および遺伝子発現に何らかの機構を通じて影響を及ぼすことが示された。本論文は、DNA メチル化を通じた父系継代遺伝という特異な現象を解明する手がかりとして価値ある業績と認められた。

氏　　名	馮　雪
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1673 号
学位記授与の日付	令和２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	Prevalence of *Toxoplasma* infection in raccoons and a study for diagnosis of toxoplasmosis by PCR targeting a mitochondrial gene （人獣共通感染症を引き起こすトキソプラズマのアライグマにおける感染状況調査とミトコンドリア遺伝子を標的としたトキソプラズマ症の PCR 診断に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　安西　尚彦 （副査）教　授　白澤　浩　　教　授　関根　章博

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】トキソプラズマは人獣共通感染症として問題となるトキソプラズマ症を引き起こす。本症の感染経路は、感染食肉の生食によるものが多いが、日本においては中間宿主と考えられる野生動物の感染状況はよくわかっていない。また、トキソプラズマ症は日和見感染症であり、免疫不全患者においては適切な処置が遅れると重症化する例も少なくない。そのため、トキソプラズマの自然宿主における感染状況の把握および早期確定診断法の開発が望まれている。そこで本研究では、野生アライグマのトキソプラズマ感染状況の調査を実施し、さらに、PCR によるより高感度なトキソプラズマ症診断法の確立を目指して新規 PCR 標的遺伝子を検索した。

【方法】北海道東部で捕獲されたアライグマ 107 頭の脳より DNA を抽出し、トキソプラズマ特異的な B1 遺伝子を標的とした nested-PCR によって DNA 断片増幅の有無を確認した。次に、トキソプラズマ症の PCR 診断において既に報告のある B1、18S rRNA 遺伝子、AF146527 繰返し断片、および、本研究で着目したミトコンドリアゲノムにコードされているシトクロム c 酸化酵素サブユニット I 遺伝子（*cox1*）について、ゲノム中のコピー数および PCR の検出感度を評価した。

【結果・考察】107 のアライグマ試料を用いた PCR を同一試料で 3 回行ったところ、9 試料で 2 回陽性、30 試料で 1 回陽性となった。このことより、アライグマのトキソプラズマ陽性率が高いこと（36%）が示唆された。*cox1* のコピー数および検出感度は他の PCR 標的候補と比較して高く、ヒト血液試料を用いた PCR の検討においても良好な結果が得られた。

【結論】日本のアライグマにおいてトキソプラズマ感染が認められた。また、トキソプラズマ症の PCR 診断で *cox1* が有用な標的であることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

トキソプラズマは、ほとんど全ての脊椎動物に感染可能な寄生性原虫で、人獣共通感染症の起因原虫として注目されている。そのため、トキソプラズマのキャリアーとしての野生動物の調査は重要である。しかし、諸外国では野生動物のトキソプラズマ感染調査がよくなされている一方で、本邦ではほとんど報告がない。一方で、感染調査でも用いられるトキソプラズマ検出法の一つである PCR 法には、いまだに確かな標的が存在しない。本研究で北海道のアライグマのトキソプラズマ感染状況を調査したところ、感染率が 36%と予想以上に高い結果となった。これは、今後の本症の予防対策を構築する際に有用な情報と考えられる。また、本研究では、トキソプラズマ検出のための PCR 標的の検討も行った。その結果、ミトコンドリア遺伝子のシトクロム *c* 酸化酵素サブユニット I 遺伝子（*cox1*）の PCR 感度が良く、臨床検体を用いた試験においても良好な結果が得られた。本論文は、日本における野生動物のトキソプラズマ感染状況の一端を明らかにし、また、将来のトキソプラズマ症の PCR 診断法にむけた新規情報を取得した価値ある業績を認められた。

氏　　名	今井　雄史
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1674 号
学位記授与の日付	令和２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	PD-L1 expression and soluble PD-L1 production in gastric cancer （胃癌における PD-L1 発現と可溶型 PD-L1 分泌についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　松原　久裕　　教　授　池田　純一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腫瘍細胞での PD-L1 発現は、胃癌を含むさまざまな癌の抗腫瘍免疫回避に重要な役割を果たす。本研究では、胃癌細胞における細胞内 PD-L1 発現だけでなく、膜型 PD-L1 発現も調べた。さらに、胃癌細胞の細胞上清と胃癌患者の血清の可溶型 PD-L1 分泌を調べ、胃癌における PD-L1 発現と可溶型 PD-L1 分泌について検討した。

【方法】胃癌細胞における細胞内 PD-L1 発現は、IFNγ と TNFα 処理を胃癌細胞(MKN1、MKN74、KATO III、OCUM-1)にリアルタイム定量 PCR 法、および免疫細胞染色を行い、分析を行った。胃癌細胞における膜型 PD-L1 発現は、フローサイトメトリーを用い調べた。可溶型 PD-L1 濃度は、ELISA 法で測定した。

【結果・考察】リアルタイム定量 PCR 法と免疫細胞染色から、IFN-γ 処理により MKN74 細胞を除く胃癌細胞で用量依存的に PD-L1 の細胞質発現が増強したが、TNF-α 処理と PD-L1 発現の増強に関係はみられなかった。これらの発見と一致して、フローサイトメトリー分析は、これらの細胞において IFN-γ 処理により用量依存的に膜型 PD-L1 発現も増強したことを示した。 その中で、可溶型 PD-L1 は OCUM-1 細胞の培養でのみで顕著な増加が観察された。可溶型 PD-L1 は、胃癌患者、特にコントロールと比較して stage IV の患者で有意に増加していた。

【結論】IFN-γ 処理は、胃癌細胞における細胞内および膜型 PD-L1 発現を同時に増強した。可溶型 PD-L1 は胃癌細胞の上清だけでなく、胃癌患者の血清でも検出された。PD-L1 発現の調節とその可溶型の産生の両方の根底にあるメカニズムのさらなる分析が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍細胞の PD-L1 発現は、胃癌を含むさまざまな癌の抗腫瘍免疫回避に重要な役割を果たす。本研究では、胃癌における PD-L1 発現制御機構を明らかにすることを目的とし、胃癌細胞株を用いた PD-L1 発現の変化、胃癌病態と可溶型 PD-L1 分泌の関係を調べた。OCUM-1、KATOIII、MKN1、MKN74 の胃癌細胞株を用い、IFN-γ と TNF-α 処理後の PD-L1 発現の変化を RT-PCR で評価し、IFN-γ 処理前後の PD-L1 発現を免疫細胞染色と Flow cytometry で評価した。また、培養上清中の可溶型 PD-L1 を測定し、さらに、胃癌患者血清を用い、胃癌の病態と比較検討した。TNF-α 処理による胃癌細胞の PD-L1 発現増強は認めなかったが、IFN-γ 処理では MKN74 以外の細胞株において PD-L1 発現の増強を認めた。MKN74 では IFN-γ 処理しても PD-L1 発現は増強せず、JAK/STAT 経路に障害があることが推測された。また、OCUM-1 の IFN-γ 処理で可溶型 PD-L1 が分泌することを示した。胃癌患者は健康人に比べ、また、Stage IV は Stage I/ II/ III に比べて可溶型 PD-L が高値であり、胃癌病期と可溶型 PD-L1 の相関を示唆した。本論文は胃癌細胞株を用いて PD-L1 発現について検討するとともに、可溶型 PD-L1 と胃癌病態との相関を示唆した博士論文にふさわしい価値ある業績と認められた

氏　　名	宮林　佑衣
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1675 号
学位記授与の日付	令和２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	Pathological analysis in aldosterone producing adenoma by weighted gene correlation network analysis （遺伝子・相関ネットワーク解析から考えるアルドステロン産生腺腫の病態解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　金田　篤志 （副査）教　授　市川　智彦　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年、アルドステロン産生腺腫（APA）の原因遺伝子が研究される中で、*KCNJ5* などのイオンチャネルの変異が特定されている。
そこで本研究では、イオンチャンネル変異と APA 発症との関連および、ゲノムワイド解析による新たな臨床的病態予測因子の探索を行う。
【方法】千葉大学医学部附属病院で外科的に加療された APA 患者 74 人の遺伝子変異解析と臨床解析を行った。手術検体から抽出した DNA を用いてイオンチャネルのターゲットシークエンスを行い、遺伝子変異と臨床所見の相関を解析した。また免疫染色にて、アルドステロン合成酵素である *CYP11B2* 発現と遺伝子変異の関連を観察した。次に臨床所見と相関する分子群を探索するために、mRNA を抽出できた 27 サンプルに対して RNA-seq を行い、発現様式の類似性をもとにクラスター化した指標と臨床情報の関連付けから解析する Weighted Gene Correlation Network Analysis（WGCNA）を行った。
【結果・考察】APA 患者 74 症例のうち、*KCNJ5* 変異が 33 例（58.9%）、*ATP1A1* 変異が 2 例（3.6%）、*ATP2B3* 変異が 2 例（3.6%）、*CACNA1D* 変異が 1 例（1.8%）と過去の報告にほぼ一致している結果であった。KCNJ5 変異は、血漿アルドステロン値と相関がみられた一方でアルドステロン合成酵素である *CYP11B2* 発現とは有意な相関が認められなかった。 RNA-seq およびその後の WGCNA により、20 個の遺伝子クラスターを抽出した。*CYP11B2* を含む遺伝子クラスターは、尿中アルドステロンと正の相関があり、さらに腫瘍サイズに関連する遺伝子クラスターから、尿中アルドステロン排泄レベルを予測する候補として *ID2* および *MT-3* があげられた。
【結論】*KCNJ5* に代表されるイオンチャンネル変異とアルドステロン分泌に直接関わる *CYP11B2* 遺伝子発現には有意な相関を認めなかった。その一方で、新たに用いた遺伝子クラスター解析は、複合的な臨床像から関連する分子機構を解明するツールになりえる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

原発性アルドステロン症は二次性高血圧の主用な原因の１つである。アルドステロン過剰状態は血圧と独立した心血管リスクとなるが、アルドステロン産生腫瘍（APA）発症の詳細なメカニズムやアルドステロンの刺激応答性、合併症のリスク、さらに病態の多様性に関する因子など、APA の病態にはいまだ不明な点が多い。そこで本研究では、イオンチャネル変異と APA 発症との関連およびゲノムワイド解析を用い新たな臨床的病態予測因子探索が行われた。千葉大学医学部付属病院にて腹腔鏡下片側側副腎手術を施行された APA74 例の凍結腫瘍検体を使用しダイレクトシークエンス法を用いて既報のイオンチャネル変異(KCNJ5、ATP1A1、ATP2B3、CACNA1D)に対し遺伝子変異解析を行い、臨床病理学的因子と比較検討した。また、27 例の APA 組織を RNA シーケンス解析し、weighted gene co-expression network analysis(WGCNA)によりトランスクリプトームデータと臨床病理学的因子との相関解析を行った。*KCNJ5* 変異を有す APA 群は WT の APA 群に比較して有意に血漿アルドステロン濃度(PAC)、尿中アルドステロン排泄量(U-Ald)が高かった。WGCNA のよる相関解析では、発言量が U-Ald や腫瘍径と相関する遺伝子として *ID2* や *MT-3* を同定した。APA 病勢の制御機構の解明や腫瘍特性に基づく個別化治療につながることが期待される成果を上げており、博士論文にふさわしい価値ある業績と認められた。

氏　　名	椙下　紘貴
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1676 号
学位記授与の日付	令和２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	Variant PCGF1-PRC1 links PRC2 recruitment with differentiation-associated transcriptional inactivation at target genes （異性型 PRC1.1 は転写不活性化に伴う PRC2 の蓄積に寄与する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　石川　文彦 （副査）教　授　谷内　一郎　　教　授　川上　英良

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】ポリコーム複合体は発生に重要な遺伝子のプロモーターに結合し、転写を抑制していると考えられている。哺乳類においてポリコーム複合体は主に PRC1, PRC2 に大別され、それぞれの抑制性ヒストン修飾活性により協調的に抑制状態を形成する。PRC1 には数種類のサブタイプが存在することが報告されており、それぞれが相互作用して抑制状態を維持することが明らかになっている。しかし、発生や分化における抑制状態の遷移におけるそれぞれの PRC1 の役割は明らかになっていないため、本研究ではその役割の解明を目指した。

【方法】各 PCGF のコンディショナルノックアウト ES 細胞を用い、欠損による分化時のポリコームドメイン形成の影響を ChIP-Seq 法や RNA-Seq 法を用い、網羅的に観測した。また、ポリコームドメイン形成に影響の大きかった PCGF1 (異性型 PRC1.1 特異的な因子)に関しては、ChIP-Seq に加え、ChIP-qPCR や CUT&Tag 法を用い、PRC2 や従来型 PRC1(cPRC1)、ヒストン修飾に与える影響を観測した。

【結果・考察】PCGF1 を欠損させた場合、ES 細胞の分化で抑制される遺伝子の発現上昇が見られた。また、これらの遺伝子群では RING1B のみならず、SUZ12 を含む PRC2 及び MEL18 を含む従来型 PRC1 などの他の複合体の結合量も減少した。薬剤誘導的に転写の不活性化を起こし、ポリコーム群の蓄積を誘導する実験系においても、PCGF1 の欠損によりポリコームの量が減少したことから、PCGF1 は転写不活性化に伴う、ポリコームドメインの形成に重要であることが示唆された。

【結論】PRC1.1 は分化に伴う転写の不活性化に応じて、CpG アイランドへの PRC2 や H3K27me3 修飾、cPRC1 の集積を促し安定な抑制状態を構築することが明らかになった。また、PRC1.1 の構成因子である KDM2B は転写の活性・抑制状態に関わらず、CpG アイランドに常に結合しており、PCGF1 が、E3 リガーゼ本体である RING1B と DNA 結合因子である KDM2B 間の相互作用を媒介することで、特定の位置にポリコムクロマチン領域の形成を調節することも明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

椙下氏は、ポリコーム複合体（PRC）の従来型・異性型において、ES 細胞から胚様体(EB)への分化系を用いることで、PRC1 サブタイプによる遺伝子サイレンシング機構を明らかにした。

まず所属研究室の強みであるポリコーム複合体を構成する分子の多様な機能（KDM2B の非メチル化 CpG の認識、MGA/MAX/E2F6 の DNA binding factor としての意義など）に興味を持ち、各 PRC1 のサブタイプが、どのように ES 細胞の発生や幹細胞形質に関わる遺伝子群の発現を制御するか明らかにすることを目的とした研究課題を選択した。ES 細胞内で各 PRC1 サブタイプを特異的な欠損を誘導するシステムを構築し、RNA-sequencing による遺伝子発現の変化を解析した。ES 細胞では PRC 変異により大きな変化は見られなかったが、椙下氏は ES 細胞から EB への分化過程を解析することに着眼し、EB への分化過程で遺伝子発現が抑制される遺伝子群では、Pcgf1(PRC1.1)の欠損に伴い、PRC1 の機能に必須である RING1 分子の欠損と類似の大きな遺伝子変化が生じることを見出した。更に薬剤応答性プロモーター活性制御系を構築し、Pcgf1(PRC1.1)が新規に構築される遺伝子サイレンシング時の PRC2 の蓄積に必須であることを示した。

本研究では、論文提出者本人が自ら、分化培養系の実験やゲノム・エピゲノム解析を、丁寧かつ再現性高く行なっていることが窺われた。RNA-sequencing によって mRNA レベルでの解析に留まらず、ChIP-sequencing, ChIP-qPCR によりクロマチンレベルでの制御系の解析も行い、薬剤応答性プロモーター活性制御系にて更なる検証を加えるなど、多面的に研究課題を発展させた点も高く評価した。

椙下氏の研究は、ポリコーム複合体（PRC）の構成因子の機能解析により遺伝子サイレンシング機構の一端を明らかにしたものであり、PRC は細胞の分化決定や免疫システムの制御機構など関わっていることから、さらなる展開が期待されるものである。以上のことから、椙下氏は、当学府の博士課程を修了し、学位取得する上で相応しい論文成果をあげたと結論づける。

氏　　名	栗林　和華子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1677 号
学位記授与の日付	令和２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	Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche （加齢造血幹細胞の若齢骨髄ニッチ環境下における部分的機能回復）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　幡野　雅彦 （副査）教　授　眞鍋　一郎　　教　授　田中　知明 客員教授　Mark Bix

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】Hematopoietic stem cells (HSCs) exhibit functional alterations, such as reduced regenerative capacity and myeloid-biased differentiation, with age. HSC niche, which is essential for the maintenance of HSCs, also undergoes considerable changes with aging. Here, I evaluated the impact of intact young niche on the function and transcriptomes of aged HSCs.

【Methods】I transplanted an excess of aged HSCs harvested from 20-month-old mice into 8-week-old mice without pre-conditioning. After 2 months, I harvested bone marrow cells and performed flow cytometric analysis. Furthermore, I also tried several experiments such as secondary transplantation and RNA sequence analysis using engrafted aged HSCs.

【Results・Discussion】Aged HSCs successfully engrafted in intact young bone marrow niche. I also transplanted purified c-Kit^{+} cells from 10-week-old and 12-month-old mice to young recipients without pre-conditioning. Aged HSCs were less efficient in repopulation than young and middle-aged HSCs; however, they also showed high chimerism in the HSC compartment. Aged HSCs poorly regenerated downstream progenitors and exhibited persistent myeloid-biased differentiation, resulting in no significant functional rejuvenation. Transcriptome and methylome analyses revealed that young niche largely restored the transcriptional profile of aged HSCs, but scarcely did their DNA methylation profiles.

【Conclusion】The restoration of young niche is not sufficient to rejuvenate the age-related differentiation defect in HSCs. Many alterations in transcriptome of aged HSCs are dependent on niche aging, but age-associated alterations in DNA methylation are more stable than in transcriptome and are resistant to niche rejuvenation.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

In the study on hematopoietic stem cells (HSCs) aging, the candidate investigated the restoration of young niche is not sufficient to rejuvenate their function, highlighting a key role for age-associated cell-intrinsic defects in HSCs aging. It has been technically challenging to directly evaluate the contribution of niche aging to age-associated HSC alternations without niche-damaging myeloablation in HSC transplantation assays. The candidate transplanted an excess of aged HSCs into young mice without pre-conditioning and performed several analyses in order to clarify the impact of intact young niche on the function and transcriptomes of aged HSCs. Although aged HSCs successfully engrafted in intact young bone marrow niche, they poorly regenerated downstream progenitors and exhibited persistent myeloid-biased differentiation, resulting in no significant functional rejuvenation. Transcriptome and methylome analyses revealed that young niche largely restored the transcriptional profile of aged HSCs, but scarcely did their DNA methylation profiles, suggesting that enforced repopulation of aged HSCs in young niche, even though the young niche is free from damages by myeloablative insults, could have propagated the alterations of the DNA methylation landscape of aged HSCs. We approve that this study is academically meaningful and significant.

氏　　名	葉　佐俊
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1678 号
学位記授与の日付	令和２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	Histological changes in rat hip joint mono-iodoacetate induced osteoarthritis models due to differences in reagent concentration （モノヨード酢酸の濃度の違いによるラット股関節の組織学的変化に関して）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　近藤　克則

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】動物実験の際に使用するラット変形性関節症モデル作成には Chemical model として薬剤による化学反応を用いて変形性股関節を誘発させる方法が報告されている。モノヨード酢酸（mono-iodoacetate: MIA）は解糖系を阻害し、軟骨細胞を損傷させることで変形性関節症様の変化を引き起こす薬剤で Chemical model を作成する際に用いられている。今研究では MIA 濃度を変化させてラット股関節に投与して、経時的に変形性股関節症変化の推移を画像、病理、疼痛行動学的側面から評価した。また初期変形性股関節モデルを作成するのに適した MIA 濃度を検討した。【方法】6 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラット 36 匹を用意した。各グループ 6 匹とし、右股関節に MIA 群には MIA（0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 mg）を投与。一方対象群には生理食塩水のみ投与した。モデル作成後 1、2、4、8、12 週後に画像評価、組織学的評価及び疼痛行動学的評価を行った。【結果】レントゲン所見、病理所見共にいずれの濃度も経時的に進行した。また関節症変化は強く、急速に進行した。MIA0.5mg 以上の濃度ではモデル作成後 4 週の時点で画像的、組織学的にも末期関節症を呈したのに対して、MIA0.25mg では 12 週経過時点でも関節症は進行期であった。疼痛行動学的評価に関しては高濃度である MIA2.0mg 群と 4.0mg 群では当初初期では疼痛回避行動を示したが経時的に後肢患健比は上昇し、12 週時点では低濃度群と同等まで改善した。【考察】ラット股関節において MIA により関節症変化は時間・濃度依存的に進行した。MIA0.25mg では MIA 投与後 12 週経過時点でも関節腔が保たれ、軟骨の残存を認めており、末期股関節像を呈していなかった。MIA 高濃度群では急速に関節症変化が進行することから臨床的な変形性関節症の漸進的開発モデルとしては MIA0.25mg 投与が適している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

今研究では Chemical model を作成する際に用いるモノヨード酢酸（mono-iodoacetate: MIA）の濃度を変化させてラット股関節に投与し、経時的に変形性股関節症変化の推移を画像、病理､疼痛行動学的側面から評価した｡また初期変形性股関節モデルを作成するのに適した MIA 濃度を検討した。6 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラット 36 匹を用意した。各グループ 6 匹とし、右股関節に MIA 群には MIA（0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 mg）を投与。一方対象群には生理食塩水のみ投与した。モデル作成後 1、2、4、8、12 週後に画像評価、組織学的評価及び疼痛行動学的評価を行った。ラット股関節においてレントゲン所見、病理所見共 MIA により関節症変化は時間・濃度依存的に進行した。MIA0.25mg では MIA 投与後 12 週経過時点でも関節腔が保たれ、軟骨の残存を認めており、末期股関節像を呈していなかった。疼痛行動学的評価に関しては比較的高濃度である MIA2.0mg 群と 4.0mg 群では当初初期では疼痛回避行動を示したが経時的に後肢患健比は上昇し、12 週時点では比較的低濃度群と同等まで改善した。MIA 高濃度群では急速に関節症変化が進行することから臨床的な変形性関節症の漸進的開発モデルとしては MIA0.25mg 投与が適している可能性が示唆された。この結果により今研究は今後の動物実験のモデル作成に役立つと考えられるため有意な研究と考えられる。

氏　　名	椎名　裕樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1679 号
学位記授与の日付	令和２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 a novel murine model for antibody-mediated rejection after lung transplantation （肺移植後抗体関連拒絶反応のマウスモデルの確立）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　松宮　護郎 （副査）教　授　巽　浩一郎　　教　授　本橋　新一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】抗体関連型拒絶反応(AMR)は急性期・慢性期ともにグラフト不全の要因となり、移植医療において予後向上のために克服しなければならない課題である。腎移植など他の臓器移植と比較し、肺移植後 AMR に対する知見は少なく、これまでに動物疾患モデルの報告はない。本研究の目的は肺移植後 AMR マウスモデルの確立である。

【方法】[1] Allograft マウスモデルとして、ドナーに BALB/c(MHC H2d)、レシピエントに C57BL/6(MHC H2b)）を用いて実験を行った。皮膚移植にて前感作を行った後に肺移植を行った群(st+)と肺移植のみ行った群(st-)を作成し、各群において肺移植後 2 日目(st+2 群/st-2 群)または 7 日目(st+7 群/st-7 群)に犠牲死とした群を作成し、病理評価(拒絶スコア、C4d 沈着含む)および血清中ドナー特異的抗体(DSA)を評価した。Control には isograft マウスモデル(ドナー・レシピエント:C57BL/6)を作成した。

[2] 上記モデル(st+2 群)において、IgG 分解酵素である IdeS を投与した群(IdeS+群)と同量の生理食塩水を投与した非投与群(IdeS-群)を作成した。両群は肺移植後 2 日目に犠牲死とし、病理評価(拒絶スコア、C4d 沈着含む)および血清中ドナー特異的抗体(DSA)を評価した。

【結果・考察】[1] st7-群/st2+群/st7+群はグラフト肺の拒絶所見および血管内皮への C4d 沈着、血清中 DSA を認めており、AMR の診断基準を満たしていた。st2-群ではグラフト肺の拒絶所見、C4d 沈着、血清中 DSA はいずれも認めなかった。[2] Ides+群は血清中 DSA を認めず、IdeS-群と比較し拒絶スコアと C4d スコアが有意に低値であった。

【結論】皮膚移植前感作マウスは、肺移植前に誘導された DSA によって、肺移植後早期から移植肺に対する増強された AMR を示した。この AMR モデルは肺移植後 AMR の治療研究に貢献することが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗体関連型拒絶反応(AMR)は臓器移植の成否にかかわる重要な課題であるが、肺移植後 AMR に対する知見は少なく、これまでに動物疾患モデルの報告はない。本研究は、肺移植後 AMR マウスモデルの確立を目的とした。

Allograft マウスモデル（ドナー : BALB/c(MHC H2d)、レシピエント : C57BL/6(MHC H2b)）において、皮膚移植にて前感作を行った後に肺移植を行った群(st+)と肺移植のみ行った群(st-)、を作成し、それぞれ肺移植後 2 日目(st+2 群/st-2 群)もしくは 7 日目(st+7 群/st-7 群)に犠牲死とし、AMR の発生を検証した。Control として isograft マウスモデル(ドナー・レシピエント:C57BL/6)を作成した。st7-群/st2+群/st7+群はグラフト肺の拒絶所見および血管内皮への C4d 沈着、血清中 DSA を認め、AMR の診断基準を満たしていた。st2-群では拒絶所見、C4d 沈着、DSA はいずれも認めなかった。

さらに上記モデル(st+2 群)において IgG 分解酵素である IdeS を投与した群(IdeS 群)と同量の生理食塩水を投与した非投与群(IdeS-群)を作成した。全マウスは肺移植後 2 日目に犠牲死させ、病理評価(拒絶スコア、C4d 沈着含む)および血清中ドナー特異的抗体(DSA)を評価した。Ides+群は血清中 DSA を認めず、IdeS-群と比較し拒絶スコアと C4d スコアが有意に低値であった。皮膚移植前感作マウスは肺移植前に誘導された DSA により早期に移植肺に対する強い AMR を認めた。この AMR モデルは肺移植における AMR 治療研究に貢献することが期待され、本研究は本学の医学博士課程研究として十分な業績であると認められた。

氏　　名	山田　康隆
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1680 号
学位記授与の日付	令和２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	Aberrantly expressed *PLOD1* promotes cancer aggressiveness in bladder cancer: a potential prognostic marker and therapeutic target. （PLOD1 の過剰発現は膀胱癌進展を促進し、有用な予後マーカー及び治療標的となり得る）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　岩立 康男 （副査）教　授　瀧口 正樹　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】マイクロ RNA は配列依存的に蛋白コード遺伝子を制御し、癌を含む様々な疾患で発現変動が見られることから、疾患における分子ネットワークの中心的役割を果たす事が示唆されている。本研究は膀胱癌組織において発現抑制を認める癌抑制型マイクロ RNA と、その制御する癌分子ネットワークの解明を目的とした。

【方法】RNA-sequence による網羅的マイクロ RNA 発現解析により、膀胱癌組織において有意に発現低下を認めるマイクロ RNA を抽出した。本研究ではその中で膀胱癌における報告が未だに無い miRNA-140 に着目し、膀胱癌細胞株における機能解析を行い、制御する遺伝子を microarray 解析により同定した。機能解析は細胞増殖、遊走能、浸潤能、細胞周期、及びアポトーシスを指標とした。発現解析は PCR 法、Western blotting 法、免疫染色法により評価した。The Cancer Genome Atlas を用いて臨床データベース解析を行った。

【結果・考察】miRNA-140 両鎖（miR-140-5p, -3p）を膀胱癌細胞株へ核酸導入した結果、細胞増殖・遊走能・浸潤能が顕著に抑制され、miR-140 両鎖は膀胱癌における癌抑制型マイクロ RNA である事を明らかにした。miR-140 は cell-cycle において G1 arrest を誘導し、apoptosis の誘導を示した。本研究では miR-140-5p に着目し、直接制御される遺伝子として、細胞外マトリックスの主要構成要素であるコラーゲンの架橋を促進する PLOD1 を同定した。miR-140-5p による PLOD1 の制御は PCR 法、Western blotting 法にて示された。PLOD1 は膀胱癌組織において高発現を認め、siRNA 及び inhibitor による knockdown assay により、有意な抗腫瘍効果を示した。PLOD1 inhibitor は、cell-cycle において G1 arrest を誘導し、apoptosis の誘導も認めた。臨床データ解析では PLOD1 の高発現群は膀胱癌患者における独立した予後不良因子であった。

【結論】miR-140 は膀胱癌における癌抑制型マイクロ RNA であり、miR-140-5p の直接制御を受ける PLOD1 は膀胱癌進展を促進し、有用な予後マーカー及び治療標的となり得る事を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

当研究グループが作成した、膀胱癌において発現抑制を認めるマイクロ RNA 発現プロファイルより、膀胱癌において未だに報告の無い microRNA-140 に着目した。本研究は膀胱癌における microRNA-140 の機能の解明と、制御する癌促進遺伝子を探索する事を目的とした。miRNA-140 を膀胱癌細胞株へ核酸導入する事で、細胞の増殖能・遊走能・浸潤能が顕著に抑制される事を見出し、膀胱癌において癌抑制型のマイクロ RNA である事を証明した。さらに、Passenger 鎖である miR-140-5p が制御する癌促進遺伝子を、公共データベース及び microarray 解析を用いて探索し、候補として PLOD1 を同定した。PLOD は collagen の架橋を促進し細胞外マトリックスの stiffness を促進する事で、癌促進的に働くと報告されている。PLOD1 は膀胱癌組織において、正常組織と比較し mRNA/蛋白レベルで発現の上昇を認めた。さらに、inhibitor を用いた PLOD1 の制御はアポトーシスを誘導し、細胞周期において G1 arrest を引き起こした。PLOD1 inhibitor は濃度依存性に膀胱癌細胞の増殖抑制をもたらす事が示された。また、TCGA database による臨床統計解析において、PLOD1 の高発現群は患者予後不良と有意に関連し、多変量解析において独立した予後不良因子であった。

本論文は、PLOD1 の過剰発現が膀胱癌進展を促進し、有用な予後マーカー及び治療標的となり得る事を示し、価値のある業績と認められた。

氏　　名	服部　真也
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1681 号
学位記授与の日付	令和２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 clinical information on CT diagnosis by radiologist and subsequent clinical management by physician in acute abdominal pain （臨床情報が急性腹症の CT 診断およびその後の臨床マネジメントに与える影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　生坂　正臣 （副査）教　授　横手　幸太郎　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】適切な臨床情報の提供が急性腹症の画像診断およびその後のマネジメントにどのような影響を与えるかを調査する。

【方法】2013 年 2 月から 2018 年 10 月の間に市中病院の救急外来にかかり、CT を撮像された急性腹症の患者 410 人を retrospective に解析した。6 人の放射線診断専門医が臨床情報の有無それぞれの状態で画像診断および 4 段階の確信度（1=可能性が低いから 4=確定）を設定し、合議の元に最終診断とその確信度を決定した。続いて 4 人の総合内科医および救急医が臨床情報の有無それぞれでなされた画像診断を参照し、臨床マネジメント（外来フォロー、保存加療入院、侵襲的治療のために他科コンサルト）をシミュレートした。独立したパネルによって画像診断と臨床マネジメントの reference standard を設定し、臨床情報の有無それぞれの状況下でなされた画像診断および臨床マネジメントの精度を比較した。

【結果・考察】画像診断の正診度は臨床情報を参照した方が有意に上昇した（93.4%vs 87.8%、P=0.012）。また、読影時間は臨床情報を参照した群で有意に短かった（median 122.0 vs 139.0 sec、P<0.001）。さらに臨床シミュレーションも臨床情報ありの状態での画像診断を参照した方が reference standard により一致した（97.3% vs 87.8%、P<0.001）。臨床情報の提供により見落としが減少し、より高い確信度をもって画像診断がなされたことで、正確な臨床マネジメントに至ったと考えられた。

【結論】急性腹症において、適切な臨床情報の提供はより正確な画像診断と適切な臨床マネジメントにつながる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

正確かつ効率的な画像診断のためには画像診断医への臨床情報の提供が欠かせないと考えられる。しかし、臨床情報の有無で画像診断の結果がどのように変化するかの検証は不十分である。本研究では、画像診断における臨床情報の重要性を立証するために、臨床情報の有無それぞれの状態で急性腹症の CT が読影され、画像診断の正診率と確信度、読影時間の比較検討がなされた。さらに、画像診断結果を参照してシミュレートされた臨床マネジメントもアウトカムとして解析が行われた。結果、画像診断の正診率は臨床情報を参照した方が有意に上昇し（93.4％ vs 87.8％、P=0.012）、確信度も高くなった（P<0.001）。また、視認性よく臨床情報が提供された場合、読影時間は臨床情報を参照した群で有意に短かった（中央値; 122.0 秒 vs 139.0 秒、P<0.001）。臨床マネジメントも臨床情報ありでの画像診断を参照した方が reference standard により一致した（97.3％ vs 87.8％、P<0.001）。本論文は、急性腹症において適切な臨床情報の提供が正確な画像診断と適切な臨床マネジメントにつながることを立証した価値ある業績と認められた。

氏　　名	木村　賢司
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1682 号
学位記授与の日付	令和２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	Identification of clonal immunoglobulin gene rearrangements in plasma cell neoplasms using next generation sequencing （形質細胞性腫瘍における NGS によるクローナル免疫グロブリン遺伝子の同定）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　本橋　新一郎 （副査）教　授　瀧口　裕一　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【背景・目的】形質細胞性腫瘍では多くの症例で血中モノクローナル免疫グロブリン（M 蛋白）を認めるが、その臨床症状は疾患ごとに大きく異なる。全身性 AL アミロイドーシスは、M 蛋白由来アミロイド蛋白が各臓器に沈着し臓器障害を呈する希少疾患だが、骨髄中の形質細胞割合が少なく、しばしば診断に苦慮する。骨髄中形質細胞の正確な評価が可能となれば、診断や治療効果判定のみならず、病態の理解に有用な情報となる。本研究では次世代シークエンサー（NGS）を用いて骨髄中形質細胞の免疫グロブリンλ軽鎖遺伝子（IGLV）レパトア解析を行い、モノクローナル形質細胞の同定、その意義を検証することを目的とした。

【対象・方法】千葉大学血液内科と日本赤十字社医療センターとの共同研究とし AL アミロイドーシス 38 例, 多発性骨髄腫 7 例, 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）9 例, コントロール 7 例に対し IMGT/HighV-QUEST および Vidjil にて IGLV レパトア解析を行った。

【結果・考察】Dominant clone > 1%かつ dominant cluster > 3.5%をモノクローナル形質細胞と定義した。AL アミロイドーシスの 84%、多発性骨髄腫の全例、MGUS の 67%でモノクローナル形質細胞を同定した。AL アミロイド―シスの心/腎障害合併症例では、ともに IGLV1-51 が最多クローンであった。腫瘍量を反映する dFLC とモノクローナル形質細胞数に相関は認めず、骨髄中の少数のクローンが症状を生じるに足る十分量のアミロイド蛋白を産生していることが明らかとなった。

【結論】NGS を用いて形質細胞性腫瘍のモノクローナル形質細胞を同定した。本研究手法により、AL アミロイドーシスにおける IGLV レパトアと臓器特異性との関連が明らかとなり、AL アミロイドーシスの病態解明に寄与することが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

全身性 AL アミロイドーシスは、異常形質細胞が単クローン性に増殖し、その産物である M 蛋白由来アミロイド蛋白が各臓器に沈着し、臓器障害を呈する希少疾患である。AL アミロイドーシス症例の骨髄中形質細胞の正確な評価が可能となれば、病態の理解が進み、診断や治療効果判定が可能となる。そこで、AL アミロイドーシス、多発性骨髄腫及び意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (MGUS) を対象に、骨髄形質細胞の免疫グロブリンλ遺伝子のレパトア解析を行い、モノクローナル形質細胞の存在とその臨床的意義を検討することを目的に本研究が行われた。AL アミロイドーシスでは 84%の症例で dominant clone が同定され、多発性骨髄腫の全例、MGUS の 67%においてもモノクローナル形質細胞が同定された。腫瘍量を反映する血清遊離軽鎖とモノクローナル形質細胞数には相関を認めないことから、骨髄中の少数のクローンがアミロイド蛋白を産生していることが明らかとなった。次世代シーケンサーを用いて形質細胞性腫瘍のモノクローナル形質細胞を同定した本論文は、AL アミロイドーシスの病態解明に極めて重要な知見を有する価値ある業績と認められた。

氏　　名	樋口　耕介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1683 号
学位記授与の日付	令和２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	Characterization of the expression of LAT1 as a prognostic indicator and a therapeutic target in renal cell carcinoma （腎細胞癌の予後指標および治療標的としてのアミノ酸トランスポーター LAT の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　安西　尚彦　　教　授　池原　譲

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

L 型アミノ酸トランスポーターLAT1 は、中性アミノ酸を輸送するトランスポーターであり、様々な癌種において高発現し、不良な予後と関連することが報告されている。本研究では、腎細胞癌における LAT1 の発現とその臨床的意義を明らかにする。

【方法】

2007 年 1 月から 2012 年 12 月に当科で根治的腎摘除もしくは腎部分切除を施行した患者で淡明細胞腎細胞癌 (ccRCC) と診断された 92 例について、免疫染色の scoring を行い、組織学的に LA1 の発現と予後について検討した。また、腎細胞癌由来細胞株 2 種を用いて、qPCR と Western blot で LAT1 の発現解析行い、LAT1 選択的阻害薬 JPH203 の細胞毒性、14C leucine の取り込み阻害効果を検討した。

【結果・考察】

ccRCC 患者において、LAT1 染色 score の高い群が全生存率、無増悪生存率共に有意に予後不良であった (p=0.0178 および p=0.0136)。また、腎細胞癌由来細胞株において LAT1 が高発現しており、JPH203 は leucine の取り込みを阻害し、in vitro で濃度依存的に細胞毒性を持ち、遊走能、浸潤能を阻害することが示された。

以前の報告で、mTOR pathway のリン酸化阻害が細胞毒性の原因となっていることが示唆されているが、腎細胞癌由来細胞株においても同様の結果が得られた。

【結論】

淡明細胞腎細胞癌において、LAT1 の発現が予後予測因子となり、また、新規治療標的として JPH203 が治療薬となる可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アミノ酸トランスポーターであるL型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) は必須アミノ酸を含む中性アミノ酸を細胞内に輸送する機能をもつ。LAT1 が癌細胞に特異的に発現することが報告されているが腎細胞癌での報告は少ない。

本研究は、LAT1 の腎細胞癌における発現と機能について、淡明細胞腎細胞癌の患者検体を用い、LAT1 発現群と予後との関連を検討した。結果、LAT1 高発現群で予後不良であり、LAT1 の発現が独立した予後因子となることを明らかにした。一方、腎細胞癌由来細胞株２種類において、LAT1 の発現亢進を認めた。また、LAT1 選択的阻害薬 JPH203 は腎細胞癌細胞株において、アミノ酸の取り込みを阻害した。また、濃度依存的な細胞毒性作用を示し、遊走能・浸潤能を抑制した。さらに、JPH203 は mTOR pathway のリン酸化を阻害することで抗がん効果をもたらす可能性があることを明らかにした。

本論文は、LAT1 が腎細胞癌において有用な予後予測マーカーかつ治療標的であり、その阻害薬である JPH203 は腎細胞癌における新たな治療選択肢となることを示唆し、価値のある業績と認められた。

氏　　名	吉野　晃平
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1684 号
学位記授与の日付	令和２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 alterations of glutamate transporter 1 and glutamine synthetase in the rat brain of a learned helplessness model of depression （学習性無力モデルを用いた脳内グルタミン酸トランスポーターとグルタミン酸合成酵素の変化についての研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　橋本　謙二 （副査）教　授　清水　栄司　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】うつ病の病態生理においてアストロサイト内グルタミン酸神経伝達の関与が注目されているが詳細な機序は不明である。この研究はうつ病の動物モデルである学習性無力（learned helplessness, LH）ラット、レジリエンスモデルである非学習性無力（non-LH）ラットに加え LH ラットに対して抗うつ効果を持つ神経ステロイドであるアロプレグナノロン（Allopregnanolone , ALLO）を投与した群（LH+ALLO）を用い、主にアストロサイトに特異的に発現するグルタミン酸トランスポーター（glutamate transporter 1, GLT-1）とグルタミン酸合成酵素（glutamine synthetase , GS）の発現量を調査した。

【方法】研究 1 として、生後 7 週のラットに対して回避不可能な状況で電気的足刺激を 2 日間与えた翌日に回避可能な電気的足刺激を与え、30 回中 26 回以上回避を失敗する群を LH ラット、回避失敗が 25 回以下の群を non-LH ラットと定義した。実験 8 日目に海馬（CA-1、CA-3、歯状回）、扁桃体、側坐核、内側前頭前野を試料として得た後、GLT-1、GS 発現量をウェスタンブロットにて調査した。研究 2 として、LH ラットに対して実験 4 日目に ALLO を投与したものを LH+ALLO ラットとして LH ラットとの比較を行った。

【結果・考察】研究 1 では、LH ラットにおいて GLT-1 と GS 発現量の両方が扁桃体以外の部位にて control 群よりも統計的に有意に上昇していた。Non-LH ラットでは control 群よりも有意に上昇していたのは歯状回と内側前頭前野の GS のみであった。研究 2 では、LH+ALLO ラットでは control 群よりも有意に上昇していたのは内側前頭前皮質の GLT-1 のみであった。LH モデルはストレスステージの抵抗期にあり GLT-1 と GS が増加している事、レジリエンスモデルでは増加は目立たず、LH モデルへの抗うつ治療により有意な増加は見られなくなることが示された。

【結論】LH モデルにおけるレジリエンス、抑うつ状態、抗うつ治療後で GLT-1,GS 発現量の変化があることが確認された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はうつ病の動物モデルとして知られている学習性無力ラット（LH ラット)、電気ショックを与えてもうつ様行動を示さなかったレジリエンスラット（non-LH ラット）およびコントロールラットを用いて、ラット脳部位（前頭皮質、海馬（ＣA1, CA3, 歯状回)、側坐核、扁桃体など）におけるグルタミン酸トランスポーターとグルタミン酸合成酵素のタンパク発現変化をウェスタンブロット法を用いて定量した。ＬＨラットの前頭皮質および海馬におけるグルタミン酸トランスポーターとグルタミン酸合成酵素の発現はコントロール群と比べて高かったが、逆に扁桃体では低かった。本研究より、これらのタンパク発現変化と抑うつ様行動との関連を示唆された。本論文はうつ病モデル動物の症状変化とグルタミン酸関連タンパクの動態変化の関係性を示唆し、うつ病の治療及び症状評価に価値ある業績と認められた。

氏　　名	古矢　裕樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1685 号
学位記授与の日付	令和２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	Cellular and molecular crosstalk in the development of allergic airway inflammation （アレルギー性気道炎症における細胞間相互作用の解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　本橋　新一郎 （副査）教　授　幡野　雅彦　　教　授　池原　譲 客員教授　Steven F. Ziegler

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】

Bronchial asthma is one of the most common allergic diseases worldwide. While Th2 cells play a dominant role in allergic airway inflammation, recent studies revealed that various cell types, including epithelial cells, innate lymphoid cells (ILC), and dendritic cells (DC), significantly contribute to the development of inflammation. However, an overview of the development of allergic airway inflammation is still not fully understood. Therefore, I aimed to elucidate the comprehensive crosstalk among these cells.

【Methods】

I performed RNA-sequencing and Chromatin Immunoprecipitation-sequencing analyses of CD4 T cells, epithelial cells, monocyte-derived DCs (MoDCs), type 2 conventional DCs (cDC2s), and ILC2s during the development of house dust mite-induced allergic airway inflammation, followed by super enhancer (SE) analyses, gene ontology analyses, and cytokine/chemokine network analyses.

【Results・Discussion】

I identified hundreds of allergic airway inflammation-induced SE-related genes, including *Il5, Il13, Il33, Il1rl1*, and *Il4ra*. MoDCs and cDC2s expressed some SE-related genes in the early phase, prior to the activation of epithelial cells and ILC2s. Cytokine/chemokine network analyses demonstrated that DC-derived cytokines actually activated responding cells. Furthermore, network analyses revealed the importance of sequential activation of type 1, 2, and 3 inflammation.

【Conclusion】

Early activation of DCs plays an important role in the initiation of allergic airway inflammation.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

In the study, the candidate investigated the transition of molecular features and cellular crosstalk in the development of allergic airway inflammation. He enriched key molecules of the allergic airway inflammation by combining data of RNA-sequence and ChIP-sequence from various target cells at several time points. He showed monocyte-derived DCs activated prior to epithelial cells and ILC2s and also alters their biological processes from an inflammatory state to a homeostatic state in the later phase. He also demonstrated cytokine/chemokine network analyses, which showed that the development of allergic airway inflammation was regulated by sequential development of type 1,2 and 3 inflammation, and that *Gdf15* and *Osm* could be the possible key molecules in the initiation of the inflammation.
We approve this study suggesting the novel cellular and molecular crosstalk in the development of allergic airway inflammation is academically meaningful and significant.

氏　　名	田口　佳代子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1686 号
学位記授与の日付	令和２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	Integrated cognitive behavioral therapy for chronic pain : a single-arm, uncontrolled trial （慢性疼痛の統合認知行動療法：単群非対照試験）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　大鳥　精司 （副査）教　授　磯野　史朗　　教　授　生坂　政臣

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】認知行動療法（CBT）は慢性疼痛のための安全で効果的な治療法として広く適用されており、メタアナリシスでは低度から中等度の効果量が示されている。これまでの知見を応用し、治療抵抗性の慢性疼痛患者に対する、より効果的な高強度の個人統合 CBT プログラムを開発し、その安全性と実用可能性を検証した。

【方法】18 歳以上の慢性疼痛患者 16 名を対象に、統合 CBT プログラムを実施した。主要評価項目は介入前後における疼痛強度、破局的認知とし、副次評価項目は日常生活障害度、抑うつ・不安の程度とした。患者は週 1 回 50 分の CBT プログラムを連続 16 週間実施した。統合 CBT は、幻肢痛をもとにした心理教育をはじめ、触覚の注意シフト、安全行動分析、ピーク・エンドの法則を応用した記憶の再構築、イメージの書き直しを用いたメンタル・プラクティスやミラー・セラピーを含むビデオ・フィードバックセッションが従来の CBT に加えられた。

【結果・考察】主要評価項目として、疼痛強度に変化はなかったが、破局的認知は有意に改善し、高い効果量を示した。副次評価項目である、日常生活障害度、抑うつ・不安の程度はいずれも有意な改善を示し、低度から中等度の効果量を示した。重篤な有害事象は報告されなかった。

本研究では高齢者や併存疾患（がん、SLE 等）を除外せず、クリニカルセッティングでの介入試験であったが、約 80%(14/16)の患者が CBT を完遂した。今後、大規模な多施設共同でのランダム化比較試験による効果検証が必要である。

【結論】統合的 CBT プログラムは慢性疼痛患者に安全に実施することができ、痛みによる破局的認知や日常生活障害度、抑うつ、不安を改善する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

認知行動療法（CBT）は慢性疼痛に対する安全で効果的な治療法として、広く適用されており、メタアナリシスでは低度から中等度の効果量が示されている。本研究では、治療抵抗性の慢性疼痛患者に対し、より効果的な高強度の CBT プログラムを開発し、その安全性と実用可能性が検証された。慢性疼痛患者 16 名を対象に、4 つの新しいセッションを追加したプログラム、「統合 CBT」を実施し、介入前後の痛みの強度のほか、痛みによるネガティブな認知である、破局的認知、日常生活障害度、抑うつ・不安の程度が評価された。その結果、疼痛強度に変化はみられなかったものの、破局的認知、日常生活障害度、抑うつ・不安の程度はいずれも有意な改善を示した。

重篤な有害事象は報告されず、様々な慢性疼痛患者を含むクリニカルセッティングでの介入試験であったが、16 名中 14 名がプログラムを完遂した。したがって、統合 CBT は慢性疼痛患者に安全に実施することができ、痛みによる破局的認知や日常生活障害度、抑うつ、不安を改善する可能性が示唆された。本論文は慢性疼痛治療に利用可能な CBT を開発・検証し、今後の慢性疼痛治療の発展に意義ある業績として認められた。

氏　　名	新行内　綾子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1687 号
学位記授与の日付	令和２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	Diverse transitions in diabetes status during the clinical course of patients with resectable pancreatic cancer （糖尿病合併膵癌における手術前後の HbA1c 変動についての検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　横手　幸太郎 （副査）教　授　大塚　将之　　教　授　瀧口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】膵癌のおよそ半数に合併する糖尿病のうち、罹患期間の短い新規発症糖尿病（罹患期間２年以下）の割合が高いことや、膵癌術後に糖尿病が改善する報告があることから、糖尿病は膵癌の原因（リスク）となっているだけでなく、膵癌の結果として生じている可能性が指摘されている。しかし、膵癌と糖尿病の相関関係は未だはっきりしていない。我々は膵癌の診断時、手術前後、再発前後の糖尿病の推移を分析し、膵癌と糖尿病発症・増悪の関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】当院で 2010 年～2016 年に膵癌摘出術を施行した症例 194 例（膵頭十二指腸切除術 132 例・膵体尾部切除術 57 例、全膵切除術 5 例）に対し、膵癌診断時、膵癌切除前後で HbA1c の推移を分析した。また術後に再発した症例は再発前後の HbA1c の推移を分析した。

【結果・考察】膵癌診断時に糖尿病の既往がない切除可能膵癌患者に対し、膵癌切除術後の糖尿病の状態に基づいて 2 つのグループに分類した。術後に糖尿病を発症した患者は、膵体尾部切除術で有意に多かった。また膵癌切除術施行前に糖尿病を発症していた膵癌患者についても、術後の糖尿病の状態に基づいて 2 つのグループに分類した。糖尿病合併膵癌患者 77 例中 15 例（19.5%）が膵癌切除後に糖尿病が治癒した（HbA1c 正常化かつ糖尿病治療薬なし）。術前 3 か月以内に新たに診断された糖尿病は、術後糖尿病治癒の独立した要因であった。一方、膵癌切除後に糖尿病が改善した 15 例中、膵癌が再発した症例は 14 例おり、そのうち再発時に DM が再増悪した症例は 3 例であった。

【結論】膵癌患者を診断時と膵癌切除術前後の糖尿病の状態に応じて 4 つのカテゴリーに分類した。この分類は、膵癌と 2 型糖尿病の相関関係の一つの指標になると考えている。また、膵体尾部切除術後に糖尿病が発症する可能性が高いこと、膵癌切除術の直前（3 か月前）に新たに診断された糖尿病は膵癌切除後に治癒する可能性が高いことが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

膵癌の約半数に合併する糖尿病は、膵癌の原因だけでなく結果として生じている可能性も指摘されているが、膵癌と糖尿病の相関関係は未だはっきりしていない。当研究は膵癌の診断時、手術前後、再発前後の糖尿病の推移を分析し、膵癌と糖尿病の発症・増悪の関係を明らかにすることを目的とした。当院で 2010 年～2016 年に膵癌摘出術を施行した 194 例（膵頭十二指腸切除術 132 例・膵体尾部切除術 57 例、全膵切除術 5 例）を対象とし、4 つのグループに分類した。膵癌診断時の糖尿病既往の有無で 2 つに分け、術後の糖尿病の状態に基づいてさらに 2 つのグループに分類した。

術後に糖尿病を発症した患者は、膵体尾部切除術で有意に多かった。膵癌診断時に糖尿病を合併していた患者は 19.5%が術後に糖尿病が治癒した。術前 3 か月以内に診断された糖尿病は、術後糖尿病治癒の独立した要因であった。一方、術後に糖尿病が治癒した 15 例中、膵癌が再発した症例は 14 例おり、そのうち再発時に糖尿病が再増悪した症例は 3 例であった。これらの症例は膵癌が何らかの物質を出して糖尿病を引き起こしているという仮説を示唆した。本論文による 4 つのグループ分類は、膵癌と糖尿病の相関関係の一つの指標になると考えられ、価値ある業績と認められた。

氏　　名	川﨑　圭史
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1688 号
学位記授与の日付	令和２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	LGR5-β-catenin signaling augments tumor progression through OLFM4-mediated STAT3 activation in human intrahepatic cholangiocarcinoma （LGR5-β-catenin シグナルは OLFM4 を介して STAT3 活性を亢進することにより肝内胆管癌の腫瘍悪性度を高める）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　加藤　直也　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】LGR5 は Wnt-β-catenin シグナルを亢進させることが知られている。近年の研究では LGR5 がいくつかの癌種において腫瘍進展を促進することが示唆されているが、肝内胆管癌における LGR5 発現およびその意義に関して言及した報告は存在しない。

【方法】当院における R0/1 切除が施行された肝内胆管癌 61 例における LGR5 発現を評価し、臨床病理学的因子や予後との関連を評価するとともに、2 種類の肝内胆管癌細胞株を用いて LGR5-β-catenin シグナルによる肝内胆管癌の腫瘍進展機序を検討した。

【結果・考察】肝内胆管癌の臨床検体において、LGR5 発現は β-catenin 活性・OLFM4 発現・STAT3 活性と正の相関、GRIM19 発現と負の相関を示した。LGR5 高発現症例では EMT や cancer stem cell (CSC)-like property が増強しており、多変量解析にて LGR5 高発現は独立した予後不良因子であった。細胞実験では、IWP-2 による Wnt シグナル抑制により β-catenin 活性が低下し、OLFM4 発現低下および GRIM19 発現増強を介して STAT3 活性が亢進した。その結果、vimentin、MMP-2、EpCAM、CD133 の発現低下を認め、3D culture、invasion assay、anoikis assay において浸潤能、stemness の低下を認めた。よって、Wnt-β-catenin シグナルが OLFM4-GRIM19 カスケードを介して STAT3 活性を亢進し、EMT や CSC-like property を促進する結果、腫瘍悪性度を高めることが示された。LGR5 ノックダウン細胞では β-catenin 活性が著明に抑制され、その結果、STAT3 活性低下を介して浸潤能、stemness が低下した。以上より、LGR5 は Wnt シグナルによって細胞内で複合体より遊離された β-catenin の活性化に重要な役割を担っていると考えられ、LGR5 により活性化された β-catenin シグナルが OLFM4-GRIM19 カスケードを介して STAT3 活性を亢進し、EMT や CSC-like property を促進すると考えられた。

【結論】LGR5 は β-catenin 活性を亢進することで肝内胆管癌の腫瘍悪性度を高めるため、有用な予後予測因子および治療標的因子となりうる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

LGR5 は Wnt-β-catenin シグナルを亢進させ、腫瘍の進展を促進することが知られている。本研究では、肝内胆管癌において、LGR5 がいかに腫瘍の進展に寄与しているかを、臨床検体、細胞実験を用いた解析がなされた。

臨床検体を用いた免疫染色において LGR5 発現は β-catenin 活性、OLFM4 発現、STAT3 活性と正の相関、GRIM19 発現と負の相関を示し、EMT や cancer stem cell (CSC)-like property を増強させていると考えられた。LGR5 ノックダウンモデルや Wnt inhibitor である IWP-2 を用いた細胞実験においても同様の結果を認め、Wnt-β-catenin シグナルが OLFM4-GRIM19 カスケードを介して STAT3 活性を亢進し、EMT や CSC-like property を促進していると考えられた。以上より、LGR5 は Wnt シグナルによって細胞内で複合体より遊離された β-catenin の活性化に重要な役割を担っていると考えられ、LGR5 により活性化された β-catenin シグナルが OLFM4-GRIM19 カスケードを介して STAT3 活性を亢進し、EMT や CSC-like property を促進すると考えられた。本論文は LGR5 の肝内胆管癌における予後予測因子、治療標的としての有用性を明らかにした価値ある業績であると認められた。

氏　　名	髙木　諭隆
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1689 号
学位記授与の日付	令和２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	Krüppel-like factor 5 promotes proliferation of colorectal cancer cells and is associated with poor prognosis in patients with colorectal liver metastases （Krüppel-like factor 5 は大腸癌の細胞増殖を促進し、肝転移巣での発現はその予後と相関する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　池田　純一郎 （副査）教　授　松原　久裕　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Krüppel-like factor 5 (KLF5)は、腫瘍原性や癌の進展において多様な機能に関与していることが知られている。本研究は KLF5 発現と大腸癌(CRC)・大腸癌肝転移(CRLM)患者の臨床病理学的因子と予後との関係を評価し、その結果の背景にあるメカニズムについて検討した。

【方法】2006 年から 2014 年に当院で CRC 及び CRLM で手術を施行した 65 症例について、免疫組織染色(IHC)で KLF5 発現を評価し、臨床病理学的因子や予後との相関を検討した。次に、細胞増殖能マーカーである Ki-67 と stemness マーカーである c-Myc の IHC を行い、KLF5 発現との関連を評価した。大腸癌細胞株を用いた実験では、KLF5 特異的 siRNA にて、KLF5 をノックダウンし、cell proliferation assay、western blot を行った。さらに、癌幹細胞様機能解析として sphere formation assay、anoikis assay を行った。

【結果・考察】CRC、CRLM ともに KLF5 高発現群とリンパ管侵襲陽性、CA19-9 高値、肝転移腫瘍径大とが有意に相関し、全生存期間は有意に短かった。CRC では、多変量解析にて KLF5 は独立予後規定因子であった。さらに、肝転移巣で KLF5 発現が原発巣よりも増加した症例は全生存期間、手術が不可能な再発までの期間 time to surgical failure ともに有意に短かった。また、CRC での KLF5 発現は Ki-67 及び c-Myc 発現と正の相関を認めた。大腸癌細胞株を用いた細胞実験では KLF5 ノックダウンにより細胞増殖能が低下、sphere formation assay では自己複製能、anoikis assay では anoikis 耐性の減弱がみられた。Western blot では、KLF5 ノックダウンにより KLF5 の下流の cyclinD1 と c-Myc の蛋白発現が減弱することが分かった。

【結論】KLF5 は、細胞増殖能と癌幹細胞様機能を通じて、CRC・CRLM 患者の予後に関わる重要な因子であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は腫瘍原性や癌の進展において多様な機能に関与していることが知られている Krüppel-like factor 5 (KLF5)について、大腸癌(CRC)・大腸癌肝転移(CRLM)患者の臨床病理学的因子や予後との関係を評価し、その結果の背景にあるメカニズムについて検討された。当院で CRC 及び CRLM で手術を施行した 65 症例について、免疫組織染色(IHC)で KLF5 発現が評価され、CRC、CRLM ともに KLF5 高発現群とリンパ管侵襲陽性、CA19-9 高値、肝転移腫瘍径大とが有意に相関し、全生存期間は有意に短かいことが明らかになった。CRC では、多変量解析にて KLF5 は独立予後規定因子であった。さらに、肝転移巣で KLF5 発現が原発巣よりも増加した症例は全生存期間、手術が不可能な再発までの期間 time to surgical failure ともに有意に短かった。また、CRC での KLF5 発現は Ki-67 及び c-Myc 発現と正の相関を認めた。大腸癌細胞株を用いた細胞実験では KLF5 ノックダウンにより細胞増殖能が低下、sphere formation assay では自己複製能、anoikis assay では anoikis 耐性の減弱がみられた。Western blot では、KLF5 ノックダウンにより KLF5 の下流の CyclinD1 と c-Myc の蛋白発現が減弱することが分かった。本論文は、KLF5 が細胞増殖能と癌幹細胞様機能を通じて、CRC・CRLM 患者の予後に関わる重要な因子であることを示唆した価値ある業績と認められた。

氏　　名	鎌田　修平
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1690 号
学位記授与の日付	令和２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	Analysis of drug resistance in patient-derived renal cell carcinoma model that exhibits cancer stem-like cell traits （がん幹細胞様特性を呈する患者由来腎がんモデルを用いた治療薬抵抗性の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　田中　知明 （副査）教　授　池原　譲　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腎細胞がんの治療には、チロシンキナーゼ阻害薬(Tyrosine kinase inhibitor: TKI)が広く用いられている。TKI は一旦奏効しても耐性獲得が生じやすく、腎細胞がん治療の障害である。近年、がん再発や治療薬抵抗性におけるがん幹細胞様細胞(Cancer stem-like cells: CSC)の役割が注目されている。本研究では、TKI 耐性における CSC の役割を解明する目的で、CSC 培養に好適な三次元スフェロイド培養法により腎細胞がん患者由来細胞(Patient-derived cancer cells: PDC)を作製し、代表的 TKI スニチニブに対する感受性とがん幹細胞性との関連を解析した。

【方法】倫理基準を満たす腎がん患者手術検体より、複数系統の PDC 三次元培養系を樹立し、CSC 関連因子の発現性とスニチニブの 50%最小増殖阻害濃度(IC50)を解析した。腎細胞がん細胞株からスニチニブ耐性株とその移植腫瘍を作製し、がん増殖における CSC 関連因子の作用を解析した。

【結果・考察】腎細胞がんでは CSC 関連ペプチド分解酵素の高発現性が認められた。PDC において、本酵素の発現性は他の CSC 関連因子の発現性と相関し、スニチニブ IC50 値とも有意に相関した。スニチニブ耐性細胞では親株より本酵素の発現性が上昇しており、移植腫瘍モデルにおいて、本酵素特異的阻害薬投与によりスニチニブ耐性は解除された。本酵素の発現性は、アルデヒドデヒドロゲナーゼ 1 (Aldehyde dehydrogenase 1: ALDH1)阻害薬によって抑制され、ALDH1 作用により産生されるレチノイン酸によって回復した。本酵素遺伝子のプロモーター領域には、機能的レチノイン酸受容体結合部位の存在が、クロマチン免疫沈降法により認められた。

【結論】CSC 関連ペプチド分解酵素は腎細胞がん幹細胞性と TKI 耐性に関わる因子と考えられ、本酵素作用阻害は TKI 治療有効性を高める進行期腎細胞がんの治療戦略として、臨床応用が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

がん幹細胞様細胞(Cancer stem-like cells: CSC)ががんの再発や治療薬抵抗性において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 CSC 分画の濃縮に好適な 3 次元スフェロイド培養条件下に腎がん患者由来細胞(Patient-derived cancer cells: PDC)を樹立し、腎がんのチロシンキナーゼ阻害薬への反応性に関するがん幹細胞様細胞特性についての機能解析がなされた。腎がん患者手術検体を超低接着培養皿を用いてスフェロイド培養して作成した十超症例の腎がん PDC を用いてチロシンキナーゼ阻害薬スニチニブへの感受性と CSC 関連遺伝子発現の相関を解析し、CSC 関連ペプチド分解酵素を見出した。標的遺伝子に対する siRNA によるノックダウンおよび酵素阻害薬は、スニチニブと協調して腎がんの増殖抑制をもたらした。本論文は、腎がん PDC を用いた解析が治療抵抗性の研究手法として有用であることを示し、CSC 関連ペプチド分解酵素が腎がんにおける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	小松　万理
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1691 号
学位記授与の日付	令和２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	Aberrant *GIMAP2* expression affects oral squamous cell carcinoma progression by enhancing the cell cycle and anti-apoptosis （異常な *GIMAP2* の発現は細胞周期と抗アポトーシスを制御することにより口腔扁平上皮癌の増殖に関与する）
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】GTP 結合タンパク質は GDP 結合型において不活性化し、受容体からの刺激を受け GTP 結合型となり活性化されることにより、細胞外からの情報を細胞内に伝達する。GTP 結合タンパクの 1 つである *GTPases of immunity-associated proteins (GIMAP)* ファミリーの中で、GIMAP3､5 は T 細胞の生存制御に関わるという報告がある｡ファミリーの 1 つである *GIMAP2* は、口腔扁平上皮癌(OSCC)における網羅的遺伝子発現解析において OSCC 内で発現が亢進していた。本研究の目的は *GIMAP2* が OSCC に与える影響を包括的な分子生物学的解析により解明することである。

【方法】OSCC 由来細胞株 10 株における *GIMAP2* の発現状況を qRT-PCR 法・Western blot 法により解析した。臨床検体 100 検体において、免疫組織学的染色を行い *GIMAP2* の発現状況と臨床指標の相関を統計学的に解析した。shRNA にて *GIMAP2* 発現抑制細胞株を樹立し、細胞増殖能試験を行った。細胞周期解析にて、*GIMAP2* 発現抑制株における制御機構を評価した。さらに細胞周期やアポトーシスに関連する因子のタンパク発現を評価した。

【結果・考察】解析した OSCC 細胞株のうち 9 細胞株において *GIMAP2* の発現（mRNA、タンパクレベル）が有意に亢進していた（$p<0.05$）。同様に臨床検体において、*GIMAP2* の有意な発現亢進を確認した（$p<0.05$）。その発現様相は、T-primary tumor や TNM-stage 分類において有意な相関を認めた（$p<0.05$）。*GIMAP2* の発現抑制株において細胞周期解析を行うと G1 期停止を認め、CDK4、CDK6 と pRb (S780) の発現低下、p53 と p21 の増強を認めた。またアポトーシスに関わる因子において、Bcl-2 の発現低下と Bak や Bax の増強を認めた。

【結論】本研究により、*GIMAP2* の発現抑制により G1 期停止と抗アポトーシスが抑制され、腫瘍増殖が促進されることから、*GIMAP2* は OSCC における腫瘍進展の重要な因子と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

GTP 結合タンパク質は GDP 結合型において不活性化し、受容体からの刺激を受け GTP 結合型となり活性化されることにより、細胞外からの情報を細胞内に伝達する。GTP 結合タンパクの 1 つである *GTPases of immunity-associated proteins (GIMAP)* ファミリーの 1 つである *GIMAP2* は、口腔扁平上皮癌(OSCC)における網羅的遺伝子発現解析において発現が亢進しており、本研究では、*GIMAP2* が OSCC に与える影響を包括的かつ分子生物学的に検討している。OSCC 由来細胞株 10 株における *GIMAP2* の発現状況を qRT-PCR 法・Western blot 法により解析を行い、9 細胞株において *GIMAP2* の発現（mRNA、タンパクレベル）が有意に亢進していた（$p<0.05$）。臨床検体 100 検体において、免疫組織学的染色を行い *GIMAP2* の発現状況と臨床指標の相関を統計学的に解析したところ、T-primary tumor や TNM-stage 分類において有意な相関が認められた（$p<0.05$）。shRNA にて *GIMAP2* 発現抑制細胞株を樹立後、細胞増殖能試験を行い、細胞周期解析にて制御機構を評価したところ、G1 期停止が認められた。また細胞周期に関連する因子のタンパク発現を評価したところ、CDK4、CDK6 と pRb (S780) の発現低下、p53 と p21 の増強が認められた。さらにアポトーシスに関連する因子のタンパク発現を評価し、Bcl-2 の発現低下と Bak や Bax の増強が *GIMAP2* 発現抑制細胞株において認められた。本論文では、OSCC 細胞・組織において発現亢進している *GIMAP2* の発現抑制により G1 期停止と抗アポトーシスが抑制されることを示し、*GIMAP2* が OSCC における腫瘍進展の重要な因子であることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	西山　晃
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1692 号
学位記授与の日付	令和２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 predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method. （急性呼吸窮迫症候群患者の予後予測因子：自動法による含気良好域の肺容量測定）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　小林　欣夫 （副査）教　授　巽　浩一郎　　教　授　清水　栄司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome, ARDS）は急性の炎症性肺障害で、しばしば致死的になる。画像的予後予測因子として、含気不良域に着目し検討した報告はあるが、含気良好域に着目した報告はない。CT での含気良好域の肺容量と ARDS 患者の予後との関係について検討した。

【方法】 2011 年 4 月から 2013 年 3 月に当院の集中治療室 (intensive care unit, ICU)に入室し加療された ARDS 患者 42 人を対象とした。ARDS 診断時に、気管挿管・人工呼吸器使用下で撮像された CT 画像を用いた。ワークステーションを使用し、縦隔条件の thin slice CT 画像から、自動で肺を抽出した。得られた肺の 3 次元データについて、CT 値別に 4 領域に分け(-1000 to -901HU: hyperinflated lung、-900 to -501HU: normally aerated lung、-500 to -100HU: poorly aerated lung、-100 to 100HU: non-aerated lung)、それぞれの肺容量を算出した。-500 HU 以下の領域を含気良好域とみなした。それぞれの領域の容量を予測全肺気量で補正した後、予後やその他の臨床項目との比較を行った。

【結果・考察】42 人のうち、35 人 (83.3%)の患者が 28 日目まで生存し、32 人 (76.2%) の患者が ICU 退室まで生存した。CT の肺容量測定にかかる時間は 144.5 ± 76.6 秒であった。含気良好域の肺容量の測定者間一致率はほぼ 100%であった。28 日生存群では非生存群に比較して含気良好域および hyperinflated lung 域の肺容量割合が有意に高かった(45.99 ± 16.58% vs 30.46 ± 8.49%, P=0.020, 7.13 ± 7.99% vs 1.26 ± 1.78%, P=0.028)。ICU 生存群では非生存群に比して hyperinflated lung 域の肺容量割合が有意に高かった(7.66 ± 8.16% vs 1.35 ± 1.53%, P=0.017)。含気良好域の割合が 40%を超える患者群は 40%以下の患者群と比較し予後 (28 日生存) が良かった (P=0.039)。

【結論】CT での含気良好域の肺容量測定は迅速かつ信頼性のある定量評価法であり、ARDS 患者の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

急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者に対する画像による予後予測はこれまで十分に検討されていない。本研究では、CT 画像を解析することで肺の含気良好域の容量が測定可能なことを用い、ARDS 患者における肺の含気良好域の容量と予後との相関について検討した。2011 年から 2013 年までに ICU で治療が行われた ARDS 患者 42 人を対象として後方視的に検討した。Workstation (AZE Virtual Place)を使用し、診断時の CT 画像から肺容量を測定した。測定は迅速に可能であった(144.5 ± 76.6 秒)。体格による差を補正するため、各患者の肺容量の予測肺気量(pTLC)に対する割合を算出し解析に用いた。28 日生存群(45.99 ± 16.58%)では、死亡群(30.46 ± 8.49%)と比較して含気良好域の肺容量が有意に大きかった。また、肺の濃度がより低い領域(hyperinflated lung 域）は、28 日生存群(7.13 ± 7.99%)ならびに ICU 退室群(7.66 ± 8.16%)では、死亡群(1.26 ± 1.78%、1.35 ± 1.53%, P=0.017)と比較してそれぞれ有意に大きかった。含気良好域について 40%を閾値として 2 群に分けると、高割合群は低割合群と比較して有意に 28 日生存率が高かった(P=0.039)。本研究は、CT で肺の含気良好域の測定を行うことで、迅速かつ定量的に ARDS 患者の予後予測が可能であることを示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	田中　久美子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1693 号
学位記授与の日付	令和２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	Automatic detection with deep learning analyzes of chest portable chest radiography in intensive care unit （ICU の胸部ポータブル X 線写真所見の自動検出に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　巽　浩一郎　　教　授　川上　英良

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

ICU 患者は重症ゆえに画像診断は限られている．胸部ポータブル X 線写真は ICU 患者に合併率の高い無気肺，肺炎，胸水貯留の診断に有用で，患者の移動なく撮影可能なモダリティである．日常的に撮影されるポータブル X 線写真であるが、読影法や画像活用方法は確立されたものはなく，所見の見逃しのリスクも高く，有効活用できていない可能性がある．

上記の現状を打開するために，深層学習（deep learning; DL）を活用し，胸部ポータブル X 線写真の異常所見（肺炎，胸水貯留，無気肺）を自動的に診断する新たなモデルを開発することを目的とした．

【方法】

千葉大学フロンティア医工学センター中口俊哉教授のチームと共同研究である．

National Institutes of Health (NIH)が公開している胸部 X 線写真のデータベースを training data として DL のモデルを構築し，千葉大学医学部附属病院 ICU で撮影された胸部ポータブル X 線写真を validation data としてシステムの精度を確認する．

DenseNet-121 を使用，Training data は NIH データベースから肺炎・胸水貯留・無気肺・異常なしの 4 クラスにすでに分類されている画像を，それぞれ 307 枚，計 1228 枚を使用．Test data は千葉大学医学部附属病院 ICU で取得した無気肺，肺炎，胸水貯留，緊急性なしの 4 クラスの画像を用い，モデルの ROC 曲線と Area under the curve (AUC)から，モデルの有効性を検証した．また救急専門医に同様の test data を用いて読影実験を行い，比較試験とした．

【結果・考察】

各クラスの AUC は其々，無気肺 : 0.744，肺炎 : 0.720，胸水貯留 : 0.856，異常なし : 0.751 であった．救急医の読影実験では無気肺：0.557，肺炎：0.744，胸水貯留：0.706，異常なし：0.698 で，無気肺と胸水貯留において有意にシステムで良好な結果であった．

【結論】

DL を用いて上記の各クラスを自動診断するモデルを作成した．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ICU における胸部ポータブル X 線写真は無気肺、肺炎、胸水貯留の診断に有用なモダリティである。しかし、所見の見逃しのリスクも高く有効活用できていない可能性がある。本研究では、深層学習を活用し、胸部ポータブル X 線写真の異常所見（肺炎、胸水貯留、無気肺）を自動的に診断する新たなモデルを開発した。DenseNet-121 を使用し、National Institutes of Health が公開している肺炎・胸水貯留・無気肺・異常なしの 4 クラスにすでに分類されている画像計 1228 枚を Training data とした。Test data は千葉大学医学部附属病院 ICU で撮影された同様の 4 クラスの画像を用い、モデルの ROC 曲線と Area under the curve (AUC)から、モデルの有効性を検証した。各クラスの AUC は無気肺：0.744，肺炎：0.720，胸水貯留：0.856，異常なし：0.751 で、救急専門医による読影と比較して無気肺と胸水貯留において有意に自動検出が良好であった。 1 枚あたりの読影時間は医師 260 秒に対してシステムでは 0.18 秒と短時間であった。本論文は ICU での自動検出で有効なシステムを新たに開発した価値ある業績と認められた。

氏　　名	興梠　慧輔
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1694 号
学位記授与の日付	令和２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	Analyses of intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients receiving TACE prior to designing clinical trials （TACE と全身化学療法の比較試験を見据えた Intermediate stage 肝細胞癌症例の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　松原　久裕 （副査）教　授　大塚　将之　　教　授　瀧口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Intermediate stage 肝細胞癌の中で high tumor burden の症例では TACE 後の短期再発や advanced stage への早期移行が生じやすい．一方近年の薬剤開発により全身化学療法による高い奏効率，持続的な抗腫瘍効果(durable response)が期待されている．今後は intermediate stage 肝細胞癌に対しても全身化学療法を含めた治療戦略の確立が求められる．我々は TACE と全身化学療法との比較試験をデザインすることを見据え，intermediate stage の臨床経過を詳細に解析した．

【方法】2003 年から 2015 年までに当院で初回治療を行った肝細胞癌患者全 1161 例の臨床経過を後方視的に解析した．Intermediate stage を 3 種類のモデル(モデル 1：up to 7 criteria [最大腫瘍径 cm＋腫瘍数]＞7, モデル 2 : 腫瘍数 4 個以上かつ最大腫瘍径 5cm，もしくは腫瘍数 8 個以上, モデル 3 : 腫瘍数 8 個以上)を用いて low，high-burden に分類し治療成績を評価した．また各モデルでの tumor burden ごとの durable response rate(DRR)について評価した．Durable response の定義には既報に基づき，「治療開始 1 年以内で 6 か月以上持続する完全奏効(CR)または部分奏効(PR)」を用いた．

【結果・考察】1161 例のうち全臨床経過中に intermediate stage と診断し TACE を施行したのは 316 例であった．Child-Pugh A 症例において初回 TACE 施行後の予後は，モデル 2, 3 では有意に High-burden 症例の方が不良であったが，モデル 1(up-to-seven criteria)では有意差を認めなかった．High-burden 症例は low-burden 症例と比べ DRR が有意に低く，high-burden でも durable response が得られた症例は得られなかった症例と比べ有意に予後良好であった. Up-to-seven criteria で high-burden と分類された症例の中には，TACE での治療効果の良い症例も多く含まれた結果, low と high-burden との予後に差を認めなかったと考えられる. DRR は TACE と全身化学療法との比較試験において overall survival(OS)のサロゲートエンドポイントになり得ることが示唆された。

【結論】本研究結果は TACE と全身化学療法の比較試験を計画する際の基盤となると考える．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では TACE（肝動脈化学塞栓術）と全身化学療法との比較試験をデザインすることを見据え, intermediate stage の臨床経過を詳細に解析した。腫瘍量の解析に関しては、intermediate stage を 3 種類のモデル(モデル 1：up to 7 criteria [最大腫瘍径 cm＋腫瘍数]＞7, モデル 2：腫瘍数 4 個以上かつ最大腫瘍径 5cm，もしくは腫瘍数 8 個以上, モデル 3：腫瘍数 8 個以上)を用いて low，high burden に分類し治療成績を評価した．腫瘍量ごとの durable response rate (DRR) についても解析した.

全症例 1161 例中 TACE を施行した intermediate stage 肝細胞癌 316 例（Child-Pugh A 症例）について，初回 TACE 施行後の予後は，up-to-seven criteria では low, high burden の間に統計学的有意差を認めなかった．Up-to-seven criteria での high burden 症例には TACE での治療効果の良い症例も多く含まれた結果, low と high burden との予後に差を認めなかったと考えられた．DRR については、high burden 症例の DRR は low burden 症例と比べ有意に低く，high burden でも durable response が得られた症例は得られなかった症例と比べ有意に予後良好であった．DRR は TACE と全身化学療法との比較試験において overall survival(OS)のサロゲートエンドポイントになり得ることが示唆された.

TACE の治療成績を詳細に解析した本研究結果は，今後必要となる TACE と全身化学療法の比較試験における基盤となる情報を提供する．進歩しつつある肝細胞癌治療のエビデンスを構築していく上で重要な研究結果であり，価値ある業績と認められた.

氏　　名	岩瀬　雄仁
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1695 号
学位記授与の日付	令和２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 reduced-fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy （中心性漿液性網脈絡膜症に対する低照射エネルギー光線力学療法の効果）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　安西　尚彦 （副査）教　授　花岡　英紀　　教　授　岩立　康男

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】遷延性中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)に対する時間短縮低照射エネルギー光線力学療法(Half-time RF-PDT)の治療効果を視力、網膜感度により検討する。

【方法】発症から 6 か月以上遷延化した無治療の CSC 症例に対して 2012 年 2 月～2014 年 6 月に Half-time PDT を施行した 22 例 22 眼 (男性 18 例、女性 4 例、平均 57.5 ± 11.0 歳）を対象として後ろ向きに検討を行った。Half-time PDT の条件は、照射時間を半分に短縮し(42 秒)、照射エネルギー、ビスダイン投与量、波長は既存の条件に準じた。最大病巣径(GLD)の計測はインドシアニングリーン蛍光造影ガイド下で行った。術前、術後 12 か月、24 か月後の矯正 logMAR 視力、微小視野計(MAIA)による中心 2°と中心 10°の平均網膜感度を検討した。

【結果・考察】術前、術後 12 か月、24 か月の矯正 logMAR 視力は 0.18±0.19、0.065±0.149、0.049±0.155 で、それぞれ有意に改善し(P<0.001)、術前、術後 12 か月、24 か月の中心 2°および中心 10°の平均網膜感度はそれぞれ(19.2±3.93 dB, 20.9±2.92 dB)、 (25.6±2.79 dB, 25.6±2.25 dB)、(26.3±2.62 dB, 26.6±2.21 dB)でそれぞれ有意に改善した (P<0.001)。矯正 logMAR 視力、中心 2°の平均網膜感度では術後 12 か月と 24 か月で有意な差は認めなかったが、中心 10°では有意に改善した(P<0.001)。全身的副作用や脈絡膜毛細血管板の閉塞などの局所的な副作用もなかった。

【結論】遷延性 CSC に対する Half-time PDT は、視力、網膜感度のいずれもが術前に比べて術後 24 か月で有意に改善し、長期的に有効な治療であることが示された。また、網膜感度は長期的に改善していく可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は遷延性中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)に対する時間短縮低照射エネルギー光線力学療法(Half-time RF-PDT)の治療効果を視力、網膜感度により検討した。

過去に Half-time PDT を施行された発症から 6 か月以上遷延化した無治療の CSC 患者の視力、網膜感度の経過を追った。Half-time PDT の条件は、照射時間を半分に短縮し(42 秒)、照射エネルギー、ビスダイン投与量、波長は既存の条件に準じた。最大病巣径(GLD)の計測はインドシアニングリーン蛍光造影ガイド下で行った。術前、術後 12 か月、24 か月後の矯正 logMAR 視力、微小視野計による中心 2°と中心 10°の平均網膜感度を検討した。

術前に比べ、術後 12 か月、24 か月の矯正 logMAR 視力、中心 2°および中心 10°の平均網膜感度はそれぞれ有意に改善していた。全身的副作用や脈絡膜毛細血管板の閉塞などの局所的な副作用もなかった。

本論文は遷延性 CSC に対する Half-time PDT の有効性を明らかにし、価値ある業績と認められた。

氏　　名	齋藤　直樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1696 号
学位記授与の日付	令和２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 the intervention of multidisciplinary family support on child maltreatment: A retrospective chart review （児童虐待における学際的家族支援の介入効果：後方視的診療録調査）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　諏訪園　靖 （副査）教　授　下条　直樹　　教　授　伊豫　雅臣

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】児童虐待のリスクには年齢、性別、家族構成、家庭環境、経済状況、基礎疾患などがある。高リスク家庭への支援や介入が虐待発生予防に効果があるとされている。本研究は病院 Child Protection Team (CPT)の症例を評価し、虐待が疑われた児とその家族が持つリスクを検討し、かつ児童虐待防止における行政・福祉の介入の効果を評価することを目的とした。

【方法】2016 年 4 月から 2018 年 3 月の間に千葉大学病院 CPT で対応した 18 歳未満の患者を対象とした。患者とその家族の特性について診療録を後方視的に評価した。各項目は虐待疑い群とその他の群の二群間で評価した。また虐待疑い群では、虐待のタイプと行政・福祉の介入の関係を評価した。

【結果・考察】150 例（N=150）が分析対象となった。患者の年齢、NICU 入院歴、親の婚姻状況、医療保険の有無、生活保護受給の項目で有意差がみられた。虐待疑い群では NICU 入院歴が少なく、親の未婚が少なく、医療保険に入っていることが多く、生活保護受給が少ない結果となり、既報とは逆の結果となった。当院の CPT 連絡の時点で適切にスクリーニングされており、リスクの高いものを対象とされていることが原因と考えられた。乳児期においては、行政や福祉の家族支援や介入が行われていると有意に身体的虐待が少なかった。一方、同じ乳児期において支援や介入があっても有意にネグレクトは多くなっていた。幼児期や学童期には支援や介入と各虐待のタイプに有意差は見られなかった。このことは虐待リスクのある家庭には乳児期早期からのサポートが虐待発生予防に有用であることを示しているが、それだけではネグレクトの発生を抑制することはできないことを示した。

【結論】虐待リスクが高い家庭には、乳児期にできるだけ早く介入するし、かつ介入の内容を各家族に合わせて調整する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

児童虐待のリスクには児童側の因子と家族や環境の因子がある。高リスク家庭への支援や介入が虐待発生予防に効果があるとされている。本研究は虐待が疑われた児と家族のリスクを検討し、児童虐待防止における行政・福祉の介入の効果を評価することを目的とした。千葉大学病院 CPT に連絡をされた 18 歳未満の 150 患者を分析対象とし、診療録を後方視的に評価した。まず、虐待疑い群とそれ以外の群の二群間で評価した。虐待疑い群では NICU 入院歴、親の未婚、生活保護受給が少なく、医療保険加入者が多く、海外の既報とは異なる結果となった。次に虐待疑い群において、虐待のタイプと行政・福祉の介入歴の関係を評価した。乳児期では、行政や福祉の家族支援や介入が行われていると有意に身体的虐待が少なく、有意にネグレクトは多くなっていた。本論文は千葉大病院 CPT に連絡をされるものは背景因子に差がない高リスク症例であることを示した。虐待リスクのある家庭への乳児期からのサポートが身体的虐待発生予防に有用であるが、ネグレクトの発生を抑制できないことを明らかにした。このことで、虐待リスク家庭への早期介入と各虐待に合わせた介入内容の調整の必要性を示唆した点で価値ある研究と認められた。

氏　　名	伊東　大祐
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1697 号
学位記授与の日付	令和２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	Staged stereotactic radiosurgery for brain metastases （転移性脳腫瘍に対する段階的定位放射線治療）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　瀧口　裕一　　教　授　大塚　将之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】定位放射線手術（SRS）は通常、大きな（> 10 cm^3）脳転移（BM）に対して外科的切除を行えない患者に考慮される。段階的 SRS は照射時に腫瘍体積変化を鑑みて再計画を行うことで、腫瘍制御の改善と放射線障害の軽減が可能である。しかしながら段階的 SRS の腫瘍縮小率は報告されていない。本研究は原発巣別の 2 段階 SRS の治療成績を解明し、各原発巣の治療戦略を提言することを目的とした。

【方法】大きな BM に対する初回治療として 2 段階 SRS を施行した 178 症例、182 病変の患者を対象とした。原発巣は、乳がん（BC）、非小細胞肺がん（NSCLC）、および消化管がん（GIC）であった。全生存期間（OS）、神経死(ND)、全身死（SD）、腫瘍増大（TP）、局所再発（TR）、放射線壊死（RN）、および照射期間中の腫瘍縮小率を分析した。

【結果・考察】初回照射後の生存期間中央値は 6.6 ヶ月。 GIC 群は他 2 群と比較して OS は短く、SD 発生率が高かった。腫瘍縮小率は、BC 群で他 2 群と比較して有意に高かった。 TP 発生率は 3 群間で有意な差を認めなかった。腫瘍縮小率と腫瘍制御との間に関連性を認めなかった。 RN の発生率は 4.2％であり、RN 発生率は 3 群間で有意な差を認めなかった。

【結論】外科的切除が適応でない症例において、BC 群と NSCLC 群は 2 段階 SRS の適応を考慮すべきである。しかしながら GIC 群の様に腫瘍縮小率が低く、OS が短い症例に対しては、段階的 SRS の適応を慎重に選択する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

大きな脳転移に対する定位手術的照射 (SRS) は外科的切除を行えない患者に考慮される。段階的 SRS は照射時に腫瘍体積変化を鑑みて再計画を行うことで、腫瘍制御の改善と放射線障害の軽減が可能である。本研究は乳癌 (BC), 非小細胞肺癌 (NSCLC), 消化管癌 (GIC)の各原発巣別の治療成績を明らかにし治療戦略の提言を目的とした。10 cc 以上の脳転移に対する初回治療として 2 段階 SRS を施行した 178 症例、182 病変の患者を対象に原発巣別の治療成績を解析した。GIC 群は他 2 群と比較して全生存期間 (中央値 5.3 ヶ月) が短く (p=0.002)、全身死発生率が高かった (p=0.002)。 腫瘍縮小率は、BC 群で平均 40.4%と他 2 群と比較して高かった(p=0.002)。 腫瘍増大発生率は 3 群間で有意な差を認めなかった。腫瘍縮小率と腫瘍制御との間に関連性を認めなかった。 放射線壊死の発生率は 4.2%であり、3 群間で有意な差を認めなかった。外科的切除が適応とならない症例において、BC 群と NSCLC 群は 2 段階 SRS の適応を考慮すべきである。しかし、GIC 群の様に腫瘍縮小率が低く、OS が短い症例に対しては、段階的 SRS の適応を慎重に選択する必要がある。本論文は、段階的 SRS の原発巣別の縮小率を初めて示し、原発巣別の治療成績を提示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	笈田　諭
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1698 号
学位記授与の日付	令和２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	Molecular pathogenesis of intestinal disorders caused by enteric neuron abnormalities （腸管神経異常疾患発症の分子機構解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　松原　久裕 （副査）教　授　本橋　新一郎　　教　授　幡野　雅彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Ncx はホメオボックスを含む転写因子であり、腸管神経節を含む神経堤由来の組織に発現する。Ncx$^{-/-}$マウスは巨大結腸を発症し、腸管神経細胞の増多を示す。しかし、Ncx により調節される遺伝子及び腸管神経細胞数増加の分子メカニズムは不明である。本研究は腸管神経細胞数の制御における Ncx の役割を解明することを目的とした。

【方法】野生型及び Ncx$^{-/-}$マウスの腸管より RNA を抽出しマイクロアレイ解析を行い、Ncx の標的分子候補を絞り込んだ。得られた分子が実際に Ncx により制御されているかを検証する為、SH-SY5Y 細胞を用いた NCX knock down 実験、reporter gene assay を行った。Ncx$^{-/-}$腸管神経の分化・成熟を調べる為、腸管神経の初代培養を行い、神経節様構造の数と内部の神経細胞数を調べた。また、synapsin1 の cluster を数えシナプス形成を評価し、神経突起の分岐数を Sholl 解析で評価した。さらに、ethynyldeoxyuridine (EdU)を用いて増殖を、Caspase3 の染色で細胞死を評価し、以上を野生型と比較した。

【結果・考察】Ncx の標的分子候補として endothelin converting enzyme-like 1 (Ecel1)を同定した。Ecel1 は腸管神経に発現し、Ncx$^{-/-}$で発現が上昇していた。また、SH-SY5Y 細胞で NCX を knock down すると ECEL1 の発現が上昇した。Ecel1 の promoter 領域を検索し、Ncx の結合配列を見出した。Ncx 結合配列の変異により、Ecel1 のプロモーター活性が上昇した。

腸管神経初代培養では、Ncx$^{-/-}$は WT と比較して多く、かつ大きな神経節様構造を形成した。また、Ncx$^{-/-}$では神経突起の数は野生型と比較して差がなかったがシナプスの形成が減少した。さらに、EdU 陽性の増殖神経細胞数に差はなかったが、Caspase3 陽性神経細胞の数は Ncx-/-で有意に減少した。

【結論】Ncx は発達中の腸管神経において、Ecel1 発現を抑制し、シナプス形成と腸管神経細胞死を調節している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Ncx は転写因子であり、腸管神経節を含む神経堤由来の組織に発現する。$Ncx^{-/-}$マウスは巨大結腸を発症し、腸管神経細胞の増多を示す。本研究では腸管神経細胞数の制御における Ncx の役割を解明することを目的に、マイクロアレイ解析により$Ncx^{-/-}$腸管で発現が上昇する分子として同定した Ecel1 の発現解析と reporter gene assay、及び初代培養を用いた腸管神経の評価を行なっている。

Ecel1 は腸管神経に発現し、$Ncx^{-/-}$マウスで mRNA 及びタンパク発現が上昇し、SH-SY5Y 細胞において NCX を knock down すると ECEL1 の発現上昇が示された。さらに Ecel1 の promoter 領域に存在する Ncx 結合配列に変異を入れることにより、promoter 活性が上昇することが示された。また、腸管神経の初代培養において$Ncx^{-/-}$マウスで神経節様構造の数が増加し、シナプス形成数が減少し、caspase3 陽性神経細胞数は有意に減少していることを明らかにした。以上の結果から、本論文は Ncx が発達中の腸管神経において、Ecel1 発現を抑制し、シナプス形成と腸管神経細胞死を調節している可能性を明らかにした重要な研究結果であり、極めて意義のある価値ある業績と認められた。

氏　　名	松下　明仁
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1699 号
学位記授与の日付	令和２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 score system for late aortic events in patients with uncomplicated type B aortic dissection （合併症を有さない Stanford B 型急性大動脈解離における遠隔期解離関連イベントとなる臨床予測スコア）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　松宮　護郎 （副査）教　授　小林　欣夫　　教　授　本橋　新一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】B 型急性大動脈解離に対する初期加療は保存的加療が第一選択であるが、遠隔期に手術を必要とする症例も経験する。合併症を有さない B 型解離の遠隔期血管イベントに対する危険因子探索の結果から臨床予測スコアの開発と検証を目的とした。

【方法】予測スコアの開発では B 型急性大動脈解離に対して 2004 年から 2017 年までに千葉メディカルセンターで急性期加療を行った 187 症例を対象とした。破裂、切迫破裂、臓器灌流障害を合併した 46 症例は研究から除外した。観察期間中央値は 41 ヶ月であり、追跡率は 96.8%であった。遠隔期血管イベント（解離関連手術、血管径 55 ㎜以上だが手術未施行）について Fine-Gray 比例ハザードモデルで危険因子について評価し、予測スコアを開発した。さらに外部データ検証として 4 施設で 2012 年から 2016 年までに初期加療を行った B 型急性解離 242 症例のうち追跡可能であった 219 症例（観察期間中央値 36 ヶ月）を対象にスコアを算出し、ROC 曲線で検証を行った。

【結果・考察】スコア開発において遠隔期血管イベントを 75 症例（40.1%）で確認した。多変量解析から、遠隔期血管イベントに対する有意な危険因子を確認し、β 係数に応じてスコアを配分した。発症時血管径 40 ㎜以上（2 点）、偽腔径＞真腔径（2 点）、ulcer like projection（1 点）、年齢（70 歳以上）（1 点）。ROC 曲線でスコアの 2 点がカットオフ値として示された。また、多施設での外部データ検証でも ROC 曲線でスコア 2 点がカットオフ値として示された。遠隔期血管イベント発生率は低スコア群（0-1）で 0.9%-0.9%(1-3 年)、高スコア群(2-6)で 32.5%-47.1%(1-3 年)と有意差を確認した（$p<0.001$）。

【結論】合併症を有さない Stanford B 型急性大動脈解離における遠隔期血管イベントの予測スコアを作成し、2 点以上を高リスク群と同定した。スコア 2 点以上は早期加療介入の考慮または厳重な観察を要する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Uncomplicated Stanford B 型急性大動脈解離において初期保存的加療後の遠隔期に侵襲性の高い手術や複数回手術を必要とする症例を認める。これまでの加療適応基準より早期に先制ステントグラフト加療を行う概念も提唱されているが、どの症例を対象として行うべきか定まっていない。

本研究では遠隔期血管合併症のリスク因子を検討し、組み合わせることでリスクスコアシステムを開発した。スコア作成コホートにおいて初期血管径 40 ㎜以上の症例、初期の偽腔径が真腔径より大きい症例、発症時に 70 歳以上で潰瘍状突出像を確認した症例という 3 種類のリスクの高い症例群（高スコア群）を同定した。さらに、スコア作成コホートとは別の 4 施設で外部検証を行うことで外的妥当性も評価した。なお、外部検証の結果としては 3 種類の高スコア群の血管合併症発生率が 32.5%－47.1%（1－3 年）に対して、それ以外の低スコア群では 0.9%－0.9%（1－3 年）であった。これらの 3 種類の高スコア群にあたる症例に対しては先制ステントグラフト加療の考慮もしくは厳重な観察を行う必要性が示された。

本論文では Uncomplicated B 型急性大動脈解離の遠隔期血管合併症となる可能性の高いリスク症例を明らかにした。今後の B 型急性大動脈解の診療指針を考慮するうえで価値のある業績と認められた。

氏　　名	丸田　享
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1700 号
学位記授与の日付	令和２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	Potential of lenvatinib for an expanded indication from the REFLECT study in patients with advanced hepatocellular carcinoma （REFLECT 試験に含まれなかった進行肝細胞癌に対するレンバチニブ適応拡大の可能性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　大塚　将之　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】2018 年 3 月、第III相試験(REFLECT 試験)を経て、3 剤目のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であるレンバチニブが進行肝細胞癌に対し使用可能となった。しかし実臨床においては、REFLECT 試験において適格基準外であった症例群においても導入を検討せざるを得ない場面も少なくない。そこで我々は当院及び関連施設のレンバチニブ導入症例を後ろ向きに集積し、実臨床における安全性と有効性を REFLECT 試験の適格性基準外であった症例に着目して解析を行った。

【方法】2018 年 3 月 26 日から 2019 年 1 月 31 日までに当施設を含む県内 7 施設において進行肝細胞癌に対してレンバチニブを導入した症例を対象とし、臨床データを後方視的に解析した。有効性は mRECIST で、安全性は CTCAE（Version 4.0）で評価をおこなった。

【結果】152 症例が集積され、全身化学療法の一次治療で導入された症例は 95 例（63%）、二次治療以降に導入した症例は 57 例（38%）であった。全奏効率（ORR）と無増悪生存期間（PFS）は、一次治療と二次治療以降でほぼ同等であった。20 例（13%）が Child-Pugh B であり、それらの症例の ORR は 50%であった。しかし Child-Pugh B 症例では有害事象で中止した症例を高率に認めた（13 例、65%）。門脈本幹・胆管浸潤を有する、もしくは肝内腫瘍量が 50%以上の症例は 27 例あり、ORR は 41%、PFS は 3.9 ヶ月[95%CI：3.0–4.8]であった。有害事象で治療中止となった症例は 10 例（37%）であった。

【結語】実臨床において、レンバチニブは二次治療以降の進行肝細胞癌患者や門脈本幹・胆管浸潤症例、肝内腫瘍量が 50%以上の症例においても、既報と同等な高い ORR、PFS が得られた。肝機能が低下した症例群においては高い ORR が得られたものの有害事象による治療中止を要する症例が多く認められ、用量管理をより注意深く行う必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、レンバチニブによる治療を受けた信仰肝細胞癌例を後ろ向きに解析し、安全性と有効性を検証したものである。特に、第III相試験である REFLECT 試験において非適格であった症例(二次治療以降の進行肝細胞癌患者、門脈本幹・胆管浸潤症例、肝内腫瘍量が 50%以上の症例、および肝機能低下症例)に着目して検討した。

解析対象の患者総数は 152 症例であり、全身化学療法の一次治療として行われた症例は 95 例（63%)、二次治療以降に導入した症例は 57 例（38%）であった。全奏効率（ORR）と無増悪生存期間（PFS）は、一次治療と二次治療以降でほぼ同等であった。Child-Pugh B の症例 20 例（13%）における ORR は 50%であったが、有害事象で治療を中止した症例が多かった（13 例、65%)。門脈本幹・胆管浸潤を有する、もしくは肝内腫瘍量が 50%以上の症例は 27 例あり、ORR は 41%、PFS は 3.9 ヶ月であった。有害事象で治療中止となった症例は 10 例（37%）であった。

実臨床においてレンバチニブは REFLECT 試験の非適格症例においても、REFLECT 試験結果と同等な高い ORR、PFS が得られることが分かった。肝機能低下例においては高い ORR が得られたものの有害事象による治療中止を要する症例が多く認められ、用量管理をより注意深く行う必要があると考えられた。本論文の結果により、REFLECT 試験の非適格症例に対してもレンバチニブによる治療が有用である可能性が示唆され、価値ある業績と認められた。

氏　　名	高橋　純平
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1701 号
学位記授与の日付	令和２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 cognitive behavioral therapy on white matter in children and adolescents with obsessive compulsive disorder （児童・思春期の強迫性障害患者に対する認知行動療法が白質に及ぼす影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　伊豫　雅臣 （副査）教　授　橋本　謙二　　教　授　桑原　聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】認知行動療法は児童・思春期の強迫性障害に対して有効な治療法である。児童・思春期の強迫性障害患者では MRI の拡散テンソル画像によって、その白質の異常が指摘されている。しかし認知行動療法が白質に与える影響については、詳しいことは分かっていない。本研究の目的は、児童・思春期の強迫性障害患者に対する認知行動療法が、白質に与える影響を探索することである。

【方法】10 歳～16 歳までの 9 人の強迫性障害患者が本研究に参加し、12~20 セッションの認知行動療法を受けた。そして我々は、その治療の前後に実施した MRI によって得られた拡散テンソル画像に、tract-based spatial statistics を実施し、fractional anisotropy (FA)が治療の前後で変化する領域を探索した。

【結果・考察】患者の強迫症状は認知行動療法を受けた後、顕著に改善した。それに伴い、患者の右上前頭回と右下側頭回において､認知行動療法の後に FA が大きく増加することを我々は見出した。

【結論】本研究は、認知行動療法が児童・思春期の強迫性障害患者の白質に影響を与えるという仮説を支持している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

強迫性障害(Obsessive compulsive disorder, OCD)は強迫観念と強迫行為によって著しい苦痛を生じ、社会生活、日常機能にも障害を及ぼす精神疾患であり、MRI の Diffusion tensor imaging (DTI)によってその白質の異常が想定されている。認知行動療法(Cognitive behavioral therapy, CBT)は OCD に対する有効性が実証された治療法であるが、その生物学的な作用機序は十分明らかになってはいない。本研究は児童・思春期の OCD に対する CBT の生物学的な作用機序を解明することを目的になされた。10 歳〜16 歳、9 人の OCD 患者に対し、12~20 セッションの CBT の治療が実施された。その治療前後に MRI を実施し、そこで得られた DTI に、Tract-based spatial statistics が実施され、Fractional Anisotropy (FA)が治療の前後で変化する領域が探索された。CBT が実施された結果、患者の強迫症状が顕著に改善したことと同時に、右上前頭回と右下側頭回において、FA の大きな増加が認められた。OCD の病態生理において、上前頭回は皮質-線条体-視床-皮質回路の中で感情と行動の動機付けに重要な役割を果たしている。また下側頭回がある側頭葉も、OCD との関連が報告されている領域である。本研究は、CBT が児童・思春期の OCD 患者の白質に影響を与えるということを明らかにした、価値ある業績と認められた。

氏　　名	姫野　大輔
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1702 号
学位記授与の日付	令和２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 novel treatment strategy for bone and soft-tissue infections using continuous local antibiotic perfusion: A case series study of a refractory infection caused by hypervirulent Klebsiella pneumoniae （持続的局所抗菌薬灌流を用いた骨軟部組織感染症の新規治療戦略：高病原性肺炎桿菌による難治性感染症のケースシリーズ研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】骨軟部組織感染で徹底的なデブリドマンが必要になると著しい機能障害や組織欠損を生み出す。我々は低侵襲の感染制御方法として持続的局所抗菌薬灌流（continuous local antibiotic perfusion；CLAP）療法を考案し、高濃度の抗菌薬を感染部位に灌流することで付着細菌の根絶を試みた。この研究の目的は多発膿瘍を生じて致死率・四肢切断率が極めて高いとされる高病原性肺炎桿菌による難治性骨軟部組織感染でさえ、重大な組織欠損や機能障害なく治癒できることを示し、CLAP 療法の有効性を実証することである。

【方法】高病原性肺炎桿菌による難治性四肢感染症の 4 例が CLAP 療法で治療した。この治療方法には軟部組織内抗菌薬灌流（intramedullary anitibiotic perfusion；iSAP）および骨髄内抗菌薬灌流（intra-soft-tissue antibiotic perfusion；iMAP）が含まれ、デュアルルーメンチューブと骨髄針を介して抗菌薬（ゲンタマイシン、1200μg/ml、2ml/hr）を 2 週間持続灌流した。

【結果・考察】平均 44.3 日で 4 人すべての患者で感染は制御された。ゲンタマイシンの平均最大血中濃度は 1.6μg/ dL（範囲：0.8–1.9・μg/ dL）であり、腎機能障害や耳毒性例は認めなかった。治療後、2 例に創再縫合を、1 例に腸骨骨移植を要した。後遺症として化膿性関節炎治癒後の変形性関節症を 1 例に、敗血症性ショックによる高次脳機能障害を 1 例に認めた。

【結論】CLAP は、高病原性肺炎桿菌感染による難治性骨軟部組織感染でさえ低侵襲で機能障害・組織欠損なく感染を制御でき、骨軟部組織感染症治療の革新的な治療方法である。今後、症例の蓄積および基礎的な裏付けを進めていく。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨軟部組織感染で徹底的なデブリドマンが必要になると著しい機能障害や組織欠損を生み出す。本研究では低侵襲の感染制御方法として持続的局所抗菌薬灌流（continuous local antibiotic perfusion；CLAP）療法の研究を行った。高濃度の抗菌薬を感染部位に灌流することで付着細菌の根絶を図る治療方法である。目的は多発膿瘍を生じて致死率・四肢切断率が極めて高いとされる高病原性肺炎桿菌による難治性骨軟部組織感染を組織欠損や機能障害なく治癒できることを示すことで CLAP 療法の有効性を実証することであった。高病原性肺炎桿菌による難治性四肢感染症の 4 例が CLAP 療法で治療された。この治療方法には軟部組織内抗菌薬灌流（intramedullary anitibiotic perfusion ; iSAP）および骨髄内抗菌薬灌流（intra-soft-tissue antibiotic perfusion；iMAP）が含まれ、デュアルルーメンチューブと骨髄針を介して抗菌薬（ゲンタマイシン、1200μg/ml、2ml/hr）を用い 2 週間持続灌流した。治療期間は平均 44.3 日で 4 人すべての患者で感染は制御することができた。ゲンタマイシンの平均最大血中濃度は 1.6μg/ dL（範囲：0.8–1.9・μg/ dL）であり、腎機能障害や耳毒性例は認めなかった。治療後、2 例に創再縫合を、1 例に腸骨骨移植を要した。後遺症として化膿性関節炎治癒後の変形性関節症を 1 例に、敗血症性ショックによる高次脳機能障害を 1 例に認めた。本論文は CLAP が高病原性肺炎桿菌感染による難治性骨軟部組織感染を低侵襲で機能障害・組織欠損なく治癒することができたことを示しており、骨軟部組織感染症治療の革新的な治療方法となる可能性があることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	水内　喬
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1703 号
学位記授与の日付	令和２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	Measurement of glucose metabolism heterogeneity in rectal cancer via fractal analysis of fluorodeoxyglucose positron emission tomography images: Clinical relevance of metabolic heterogeneity （フラクタル解析を用いた直腸癌の糖代謝不均一性の臨床的意義）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　加藤　直也　　教　授　生水　真紀夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

本研究の目的は、FDG-PET 画像での直腸癌の糖代謝不均一性をフラクタル解析を用いて計測し、化学放射線療法(CRT)における病理学的効果判定予測における糖代謝不均一性の影響を検討する事である。

【方法】

2015 年 4 月から 2019 年 4 月まで当科に受診した直腸癌症例のうち 33 例を対象とした。全症例、治療前と CRT4 週後に FDG-PET を撮像し、6 週後に根治手術(リンパ節郭清を伴う直腸間膜全切除)を施行した。フラクタル解析は、FDG-PET での水平断腫瘍最大面を利用し、腫瘍縁に接するように ROI を設定し、フラクタル解析システムを用いて box-counting 法によりフラクタル次元(FD)を算出した。

【結果・考察】

11 例が治療奏功群(1 例が病理学的に完全に癌細胞消失、10 例が 2/3 以上で癌細胞消失)、22 例が治療効果不良群であった。治療前の FD は 1.874±0.0332、SUVmax は 18.47±7.96 であった。CRT 後の FD は 1.883±0.0385、SUVmax は 9.78±10.65 であった。治療奏功群と治療効果不良群の 2 群で検討すると、治療前の FD は前者で 1.849±0.0059、後者で 1.887±0.0069 と有意に治療効果不良群で FD は高値であった。($p<0.01$)治療前の SUVmax では有意差を認めなかった。($p=0.73$)　治療前 FD で ROC 解析を施行すると、カットオフ値を 1.857 とすると感度 90.9%、特異度 86.4%で AUC 0.86 であった。

【結論】

FDG-PET での治療前 FD は、直腸癌の CRT 効果予測におけるイメージングバイオマーカーとして有用である可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ひとつの腫瘍の中にはゲノムの異なる複数のクローンが存在する事が知られており、この現象は腫瘍内不均一性とよばれ、予後との関連や治療抵抗性との関連が指摘されている。本研究では、PET 画像での直腸癌の糖代謝不均一性をフラクタル解析を用いて計測し、化学放射線療法(CRT)における病理学的効果判定予測における糖代謝不均一性の影響を検討した。直腸癌 33 例を対象とし、治療前と CRT4 週後に PET を撮像し、6 週後に根治手術を施行した。フラクタル解析は、PET での水平断腫瘍最大面を利用し、腫瘍縁に接するように ROI を設定し、フラクタル解析システムを用いて box-counting 法によりフラクタル次元(FD)を算出した。11 例が治療奏効群、22 例が治療効果不良群であった。治療奏効群と治療効果不良群の 2 群で検討すると、有意に治療効果不良群で FD は高値であった($p<0.01$)。治療前の SUVmax では有意差を認めなかった。($p=0.73$)　治療前 FD で ROC 解析を施行すると、カットオフ値を 1.857 とすると感度 90.9%、特異度 86.4%で AUC 0.86 であった。本論文は、PET での治療前 FD が直腸癌の CRT 効果予測における新規バイオマーカーとして有用である可能性を示した価値ある業績と認めた。

氏　　名	水地　智基
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1704 号
学位記授与の日付	令和２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	Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome （POEMS 症候群の新規診断基準の提唱）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　清水　栄司 （副査）教　授　岩立　康男　　教　授　山口　淳

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】POEMS 症候群は形質細胞の単クローン性増殖を背景に、多発ニューロパチーなどの多様な全身症状を呈する希少疾患である。診断には、本症候群に特徴的な臨床症状と検査所見を組み合わせた診断基準が用いられるが、いずれの基準も策定に明確な根拠がない。本研究は、科学的・統計学的根拠に基づいた診断基準を作成することを目的とした。

【方法】POEMS 症候群が疑われて千葉大学医学部附属病院を受診した連続 104 症例をスクリーニングした。他疾患と診断された 12 例と既治療 16 例を除外し、さらに 1 年以上のフォローアップを行い、POEMS 症候群と確実に診断できた 60 例を gold standard 集団と定義して解析対象とした。また、疾患対照群として、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 30 例、多発性骨髄腫関連疾患 30 例についても対象とした。各疾患群において、POEMS 症候群の診断に寄与する特徴的な臨床所見・検査異常の各項目の頻度を調査し、診断に最適な組み合わせをロジスティック回帰分析により選定した。

【結果・考察】大基準として、多発ニューロパチー、単クローン性形質細胞増殖、VEGF 値上昇を設定し、3 項目全て、小基準として、浮腫・胸腹水、皮膚変化、臓器腫大、骨硬化性病変を設定し、4 項目中 2 項目以上を満たすとする診断基準が統計学的に最適であると示された。本診断基準及び既存診断基準の感度、特異度は共に 100%であった。本診断基準の項目数が 7 項目であるのに対し、既存の診断基準は 11 項目である。本基準は簡便でありながら、診断精度は既存の基準と同等である。

【結論】科学的・統計学的根拠に基づく診断基準を世界で初めて提唱した。本基準の妥当性は前向きに検討する必要があるが、実臨床に活用する事で早期診断・治療が可能になり、本症候群の予後改善に寄与すると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

POEMS 症候群は、特徴的な臨床症状と検査異常の組み合わせから構成される診断基準を用いて診断されるが、いずれの診断基準も策定根拠が不明確である。本研究の目的は、POEMS 症候群の診断基準を、科学的根拠に基づいて作成することである。POEMS 症候群 60 例、疾患対照群 60 例を対象として、POEMS 症候群の診断に寄与する臨床所見および検査異常の各項目の頻度を調査し、診断に最適な組み合わせをロジスティック回帰分析により選定した。その結果、大基準として多発ニューロパチー、単クローン性形質細胞増殖、VEGF 値上昇の 3 項目、小基準として浮腫・胸腹水、皮膚変化、臓器腫大、骨硬化性病変の 4 項目が選定された。本研究で策定した新規診断基準の項目数が 7 項目であるのに対し、既存の診断基準の項目数は 11 項目である。新規診断基準および既存診断基準の感度、特異度は共に 100%であった。よって、新規診断基準は簡便でありながら、診断精度は既存の診断基準と同等であることが示された。本研究は、POEMS 症候群の診断基準を、世界で初めて科学的根拠に基づいて提唱したものであり、POEMS 症候群の早期診断・早期治療に寄与すると考えられ、価値のある業績と認められた。

氏　　名	栢森　健介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1705 号
学位記授与の日付	令和２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	Synergistic effect of DHODH inhibitor PTC299 with DNA demethylating agent in myelodysplastic syndromes （骨髄異形成症候群における DHODH インヒビターPTC299 と DNA 脱メチル化剤の相乗効果）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　金田　篤志 （副査）教　授　瀧口　裕一　　教　授　安西　尚彦 客員教授　Mark Bix

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Dihydroorotate dehydrogenase(DHODH)はピリミジン合成経路の律速酵素であり、DHODH を阻害すると急性骨髄性白血病(AML)の分化が促進されることから、AML の新たな治療アプローチとして注目されている。我々は DHODH インヒビターPTC299 が骨髄異形成症候群(MDS)に対して有効であるか検討した。

【方法】MDS 由来のセルライン、患者由来細胞、免疫不全マウスを用いた MDS モデルにおいて、PTC299 および MDS 治療薬である脱メチル化剤との併用療法が有効であるかについて検討した。また効果のメカニズムについて LC-MS/MS、細胞周期解析、RNA シークエンス、qPCR により検討を行った。

【結果・考察】PTC299 は、AML 細胞と同様に MDS 細胞に対しても同様に細胞増殖抑制効果を有しており、脱メチル化剤と併用するとさらに相乗的な効果をもたらした。LC-MS/MS により、PTC299 投与後の MDS 細胞はデシタビンをより多く細胞内に取り込むことが明らかとなった。PTC299 投与により細胞はシチジン枯渇状態になるため、シチジンアナログである脱メチル化剤を通常よりも多く取り込むものと考えられた。細胞周期の解析では、PTC299 投与により S 期で細胞周期が停止し、デシタビン投与によりそれが解除されることが確認された。RNA シークエンスおよび qPCR では PTC299、デシタビン治療後に *c-MYC* の mRNA レベルの低下が認められ、併用するとさらに低下がみられたことから治療効果の少なくとも一部は *c-MYC* の低下によると考えられた。

【結論】PTC299 と脱メチル化剤の併用療法は MDS の新たな治療選択肢になると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) catalyzes a rate-limiting step in *de novo* pyrimidine nucleotide synthesis. DHODH inhibition has recently been recognized as a new approach to potentially treat acute myeloid leukemia (AML) by inducing differentiation. In this study, the doctoral candidate investigated the efficacy of PTC299, a novel DHODH inhibitor, for myelodysplastic syndrome (MDS). In contrast to AML cells, PTC299 was inefficient for inhibiting growth and inducing differentiation of MDS cells, but synergized with hypomethylating agents e.g. decitabine, to inhibit the growth of MDS cells. A single use of PTC299 prolonged the survival of mice in xenograft models using MDS cell lines and was more potent in combination use with decitabine, an analog of cytidine. Mechanistically, PTC299 enhanced the incorporation of decitabine into DNA by inhibiting pyrimidine production, thereby enhancing the cytotoxic effects of decitabine. These indicate that the DHODH inhibitor PTC299 suppresses the growth of MDS cells and acts in a synergistic manner with decitabine, and suggest that the combination therapy may be a new therapeutic option for the treatment of MDS, and we therefore approve that this study is academically meaningful and significant.

氏　　名	小熊　玲奈
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1706 号
学位記授与の日付	令和２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 dysfunction mutations in *Staphylococcus agr* by gene replication–transcription conflicts result in the defect of skin colonization （遺伝子複製と転写の対立による *Staphylococcus aureus* の agr 遺伝子機能喪失変異誘導は宿主皮膚への生着を阻害する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　米山　光俊 （副査）教　授　瀧口　正樹　　教　授　中島　裕史

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】*Staphylococcus aureus* の *agr* は同種の菌の生息密度を感知し、特定の遺伝子発現を調節する quorum-sensing に関わる遺伝子である。この領域への機能喪失性の遺伝子変異が起こりやすいこと、変異株は特定の感染症からの単離株で多く見られることがこれまで知られている。細菌ゲノムでは、同一テンプレート上で遺伝子複製と転写が衝突した際の複製エラーが特定の遺伝子領域に集積することが報告されており、本研究でもこの機序が agr 領域変異獲得の機序であるとの仮説を立てて解析を行った。

【方法】*In vitro* において、増殖速度を一定にした上で *agr* 発現を促進および抑制する群に分けた継代培養と、培養温度を下げることにより増殖速度を抑制した上で *agr* 発現を促進した継代培養を行い、*agr* の機能喪失変異株が出現するか解析した。*In vivo* では野生型の agr 発現株および、*agr* に機能喪失変異を持つ株をそれぞれマウスの皮膚上に接種し、野生型における、*agr* の機能喪失変異株出現率および皮膚における生着菌数(CFU)を経時的に測定した。*Agr* 機能喪失変異株は transcriptome および whole genome を次世代シーケンサー(NGS)にて解析した。

【結果・考察】*In vitro* では、通常の増殖速度の場合 *agr* 領域の変異は *agr* 発現を高く保った群にのみ検出され、また、遺伝子複製を抑制した場合には *agr* 発現を促進しても *agr* の変異株は検出されず、遺伝子複製と転写が衝突した際の複製エラーが存在することが示唆された。NGS により *agr* 領域への特異的な変異の集積が示された。*In vivo* では野生型の *agr* 発現株は経時的に CFU が減少し、*agr* 機能喪失変異を獲得した。

【結論】遺伝子複製と転写の対立に　より *agr* 機能喪失変異が特異的に誘導され、*agr* の機能喪失変異は *S. aureus* の宿主皮膚生着を阻害することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Staphylococcus aureus の quorum-sensing に関わる agr 遺伝子は、特異的な感染症からの分離株において、機能喪失性変異が検出されることが知られている。本研究では、この *S. aureus* の *agr* 領域の変異獲得の分子機構と宿主への生着との関係について解析を行っている。*In vitro* における継代培養実験では、通常の増殖速度の場合、*agr* 発現を高く保った群にのみ *agr* 領域への変異が検出され、増殖速度を抑制した場合には *agr* 発現を促進しても *agr* 変異株が検出されなかったことから、遺伝子複製と転写が衝突した際の複製エラーによって agr 遺伝子に変異が導入されていることを明らかにしている。また、*in vivo* でのマウス皮膚への接種実験では、野生型 *agr* 発現株の生着菌数は経時的に減少し、同時に *agr* 機能損失変異を獲得していることを見出している。以上の結果から、複製と転写の対立によって *agr* 遺伝子に機能喪失変異が特異的に誘導され、それによって *S.aureus* の皮膚生着が阻害されることを明らかにしている。本論文は、*S.aureus* の変異獲得機構と皮膚への生着との関係を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	山本　洋輔
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1707 号
学位記授与の日付	令和２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	Higher methylation subtype of malignant melanoma and its correlation with thicker progression and worse prognosis （悪性黒色腫における高メチル化群は腫瘍の進行に相関し予後不良である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　眞鍋　一郎 （副査）教　授　田中　知明　　教　授　松江　弘之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】悪性黒色腫におけるゲノム変異には多数の報告がありドライバー遺伝子 BRAF の阻害薬は臨床応用されているが、エピゲノム変異についてはゲノム異常程解明されていない。DNA メチル化による遺伝子サイレンシングが様々な癌種で報告されており他の癌種ではメチル化の解除を治療標的とした薬剤も開発されている。本研究は悪性黒色腫におけるメチル化状態による層別化と、それを既定する遺伝子の抽出、機能解析を目的とした。

【方法】当施設にて加療した悪性黒色腫 51 例の臨床標本から DNA を抽出し、網羅的メチル化解析を施行した。その結果をクラスタリングすることにより層別化と、それを既定する遺伝子を抽出した。悪性黒色腫細胞株にレンチウイルスベクターを用いることにより候補遺伝子をノックダウンし、増殖、コロニー形成、浸潤アッセイにて機能解析を施行した。

【結果・考察】網羅的メチル化解析により悪性黒色腫が高メチル化と低メチル化の 2 群に層別化されることが示された。メチル化による層別化は既知のドライバー変異とは独立であった。高メチル化群は有意に Tumor thickness が厚く、予後不良であった。層別化を既定する遺伝子を 34 個抽出し、そのうち発現と予後に相関の強い TFPI2 遺伝子をノックダウンすると細胞増殖と浸潤の亢進が見られた。

【結論】悪性黒色腫はメチル化の状態に応じて高メチル化群と低メチル化群の 2 群に層別化され高メチル化群では厚い Tumor thickness と予後不良に相関していた。

高メチル化群の悪性黒色腫の中には TFPI2 のメチル化サイレンシングが癌原性に寄与するものが存在することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

悪性黒色腫の治療法は進歩したが、免疫チェックポイント阻害薬等が無効な症例が未だに多数残されている。新たな治療標的となり得る遺伝子を同定することを目的に、本研究ではメチル化の異常に注目した解析を行った。悪性黒色腫 51 症例のゲノムワイドのメチローム解析を行い、メチル化の程度で２群に分けることが出来ることを見いだした。高メチル化群では有意に腫瘍の thickness が厚く、予後不良であった。さらに 34 の高メチル化マーカー遺伝子を同定した。これらは ES 細胞でのポリコーム標的遺伝子を多く含んでいた。特に高頻度に高度メチル化されている遺伝子のうち *TFPI2* の発現は The Cancer Genome Atlas のコホートで予後と関連していた。悪性黒色腫 CHL-1 細胞で *TFPI2* のノックダウンは細胞増殖と細胞浸潤を促進した。本論文は、新たに *TFPI2* 遺伝子座のメチル化が悪性黒色腫の進行に関連することを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	金山　健剛
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1708 号
学位記授与の日付	令和２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	Genome-wide mapping of bivalent histone modifications in hepatic stem/progenitor cells （肝幹/前駆細胞のヒストン修飾における Bivalent domain のゲノムワイド解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　金田　篤志 （副査）教　授　古関　明彦　　教　授　田中　知明

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】組織分化の各段階おいて、エピジェネティックな遺伝子修飾が重要な役割を果たす。胚性幹細胞(ES 細胞)や一部の組織幹細胞では、遺伝子発現抑制性の H3K27me3、発現亢進の H3K4me3 両方のヒストン修飾を受ける bivalent domain がダイナミックな遺伝子発現調整を可能にしている。肝幹/前駆細胞における bivalent domain の意義を解明すること目的とした。

【方法】マウス胎仔肝細胞から delta-like 1(Dlk)陽性細胞の幹/前駆細胞を単離し、クロマチン沈降シークエンス(ChIP-seq)を行い bivalent domain を有する遺伝子を同定した。肝幹/前駆細胞を肝細胞、胆管細胞に分化誘導し、遺伝子発現をマイクロアレイで解析した。

【結果】ChIP-seq によりマウス肝幹/前駆細胞において、翻訳開始領域から 2 千塩基以内に bivalent domain を有する 562 遺伝子が同定された。Gene Ontology(GO)解析では発生、分化に関連する遺伝子群が enrich されていた。これらの遺伝子群のうち、肝細胞、胆管細胞に分化後のマイクロアレイ解析ではそれぞれ 128、115 遺伝子の発現が上昇、うち *Sox4* を含む 72 遺伝子は肝細胞、胆管細胞に共通して上昇していた。Dlk 陽性細胞で *Sox4* をノックダウンすると、コロニー形成能が低下し、アルブミン陽性/サイトケラチン 7 陽性の未分化な前駆細胞の割合が増加した。このことから *Sox4* 発現の脱抑制が肝幹/前駆細胞の分化に必要であることが示唆された。

【考察】ChIP-seq とマイクロアレイ解析により肝幹/前駆細胞で bivalent domain を有する遺伝子群を同定した。これらの遺伝子群の機能解析により、終末分化を制御するエピジェネティックな機構が明らかになると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エピジェネティックな遺伝子発現調整機構は組織の細胞分化において重要な役割を果たすことが知られる。本研究では肝幹/前駆細胞において遺伝子発現抑制性マークである H3K27me3、発現亢進性マークである H3K4me3、両者のヒストン修飾を同時に受ける bivalent domain の意義を解明すること目的として行われた。マウス胎仔肝細胞から単離した肝幹/前駆細胞を、肝細胞・胆管細胞に分化誘導し、それぞれの遺伝子発現をマイクロアレイで解析した。クロマチン免疫沈降シークエンス(ChIP-seq)を行い、bivalent domain を有する遺伝子として発生、分化に関連するものを含む 562 個の遺伝子を同定した。これらの遺伝子群のうち、肝細胞、胆管細胞に分化誘導後にそれぞれ 128 個、115 個の遺伝子が発現上昇し、うち *Sox4* を含む 72 遺伝子は肝細胞、胆管細胞に共通して上昇していた。そこで肝幹/前駆細胞において *Sox4* をノックダウンすると終末分化が抑制され、*Sox4* 発現の脱抑制が肝幹/前駆細胞の分化に必要であることが示唆された。本論文は肝幹/前駆細胞において、分化に重要な遺伝子が bivalent domain を有し、遺伝子発現のダイナミックな変化が細胞の分化状態に寄与し得ることを示唆した、博士論文にふさわしい価値ある業績と認められた。

氏　　名	林　智彦
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1709 号
学位記授与の日付	令和２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	Prognosis of dilated and ischemic cardiomyopathy with an implantable cardioverter defibrillator for primary prophylaxis （拡張型心筋症と虚血性心疾患における心臓突然死の一次予防を目的とした植え込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator：ICD）症例の予後調査）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　松宮　護郎　　教　授　岩立　康男

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】当院にて心臓突然死に対する 1 次予防を目的に植え込み型除細動器（Implantable cardioverter- defibrillator：ICD）を装着した拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy：DCM）及び虚血性心筋症（Ischemic Cardiomyopathy：ICM）症例の予後の実態を明らかとする。

【方法】当院の ICD データベースより、2006 年 10 月より 2018 年 6 月の間に当院にて心臓突然死の一次予防目的に ICD 植え込みを施行され、左室駆出率 30%以下である DCM 及び ICM を抽出し、後ろ向きに解析した。それぞれにおける患者背景及び主要有害心臓イベント（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）の発生を主要評価項目とした。本研究では、心臓死、心不全による入院及び ICD の適切作動を MACE と定義した。

【結果・考察】合計 112 人の DCM 及び ICM 症例を本研究に登録した（男性，95 人（85%）；年齢，61.6±11.8 歳）。平均フォローアップ期間は、59.2±33.7 ヶ月であった。DCM 症例 80 人中 33 人（41%）及び ICM 症例 32 人中 22 人（69%）において MACE の発生が認められた（ハザード比，1.769；95%信頼区間、1.030－3.037；p＝0.028）。

【結論】心臓突然死の 1 次予防目的にて ICD を植え込まれ、左室駆出 30%以下の DCM および ICM の予後は、良好ではなかった。ICM 症例は、DCM 症例と比較し、有意に MACE が多く認められた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心臓突然死に対する二次予防目的での植え込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator：ICD）による治療はすでに確立している。一方、我が国の心不全症例における心臓突然死の一次予防目的での ICD 治療の有用性はいまだ明らかではない。本研究の目的は、日本人における心臓突然死に対する一次予防目的で ICD の植え込みを施行された拡張型心筋症（Dilated cardiomyopathy：DCM）と虚血性心筋症（Ischemic cardiomyopathy：ICM）中で左室既出率≦30%以下の患者の予後を比較することである。千葉大学医学部附属病院の ICD のデータベースを使用し、主要有害心臓イベント（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）の発生を主要評価項目として後ろ向きに解析を行った。2006 年 10 月から 2018 年 6 月の間に ICD の植え込みを行った連続 112 人の DCM 及び ICM 症例を本研究に登録した（男性，95 人（85%）；年齢，61.6±11.8 歳；平均経過観察期間，59.2±33.7 ヶ月）。DCM 症例 80 人中 33 人（41%）及び ICM 症例 32 人中 22 人（69%）において MACE の発生が認められた（ハザード比, 1.769; 95%信頼区間, 1.030-3.037; p＝0.028）。心臓突然死の一次予防目的にて ICD を植え込まれ、左室駆出 30%以下の DCM および ICM の予後は良好ではないこと、ICM 症例は DCM 症例と比較して有意に MACE のリスクが高いことが明らかとなった。本論文は、日本人における低心機能の虚血性及び非虚血性心筋症の予後を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	白石　匡
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1710 号
学位記授与の日付	令和２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 soluble PD-L1 concentration is proportional to the expression of PD-L1 in tissue and is associated with a poor prognosis in human esophageal squamous cell carcinoma （食道扁平上皮癌における血清 PD-L1 濃度は組織中 PD-L1 発現と相関し、予後不良因子である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　市川　智彦　　教　授　本橋　新一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

食道扁平上皮癌患者で、血清 PD-L1 濃度と組織中 PD-L1 発現の関係を明らかにし、血清中 PD-L1 濃度の実臨床における有用性について検討する。

【方法】

動物モデルおよび臨床検体を用いて組織中 PD-L1 発現と血清 PD-L1 濃度の相関について検討した。免疫染色法で切除標本における組織中 PD-L1 発現を確認し、ELISA 法で血清中の PD-L1 濃度を測定した。動物モデルでは作成したヒト扁平上皮癌細胞株移植マウスモデルを対象に、臨床検体では術前未治療かつ根治切除を施行した食道扁平上皮癌 73 症例を対象に検討した。組織中 PD-L1 発現と血清 PD-L1 濃度の相関を調べ、さらに臨床病理学的因子との関連を検討した。

【結果・考察】

動物モデルにおいては、腫瘍の増大に伴い血清 PD-L1 濃度が上昇し、腫瘍組織中 PD-L1 発現も高くなることが示された。

臨床検体においては、食道扁平上皮癌では、組織中 PD-L1 発現陽性群は陰性群と比較して有意に血清 PD-L1 濃度が高く(P=0.042)、血清 PD-L1 濃度は組織中 PD-L1 発現と相関していた。また、血清 PD-L1 濃度高値群は、低値群と比較して全生存率が有意に低く(P＝0.028)、同様に組織中 PD-L1 陽性群は、陰性群と比較して全生存率が有意に低かった(P＝0.030)。血清 PD-L1 高値と組織中 PD-L1 発現は、いずれも予後不良因子と考えられた。

【結論】

血清 PD-L1 濃度は、生検検体の採取が困難な再発症例の組織中 PD-L1 発現の程度を推測する一助となると考えられる。また、血清 PD-L1 濃度は、組織中 PD-L1 発現と異なり経時的な変化の測定が可能で、患者の免疫状態を推測する因子となると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Programmed cell death-1（PD-1）、Programmed death ligand-1（PD-L1）は免疫チェックポイント分子であり、その経路遮断療法は広範な癌種において臨床応用されている。食道扁平上皮癌においては腫瘍組織における PD-L1 発現が予後と相関すること、血清 PD-L1 濃度が予後と相関することが報告されているが、腫瘍組織 PD-L1 発現と血清 PD-L1 濃度の相関を明らかにした報告はない。本研究では動物モデルおよび臨床検体を用いて腫瘍組織中 PD-L1 発現と血清 PD-L1 濃度の相関について検討された。腫瘍組織中 PD-L1 発現は免疫組織化学染色で確認し、血清 PD-L1 濃度は ELISA を用いて測定した。ヌードマウスに PD-L1 高発現ヒト食道扁平上皮癌細胞株を移植したところ、腫瘍の増大に伴い血清 PD-L1 濃度が上昇し、腫瘍組織中 PD-L1 発現も高くなることが示された。また、初回治療として根治切除がなされた食道扁平上皮癌 73 例を対象に後方視的検討を行ったところ、血清 PD-L1 濃度と腫瘍組織 PD-L1 発現に正の相関が認められ、いずれも予後不良因子と考えられた。本論文は食道扁平上皮癌において血清 PD-L1 濃度と腫瘍組織 PD-L1 発現は正の相関を示し、いずれも予後不良因子となることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	橋本　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 1711 号
学位記授与の日付	令和２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	Clinical features and therapeutic strategies for coronary malperfusion associated with acute type A aortic dissection （スタンフォード A 型急性大動脈解離に合併した冠灌流障害の臨床像と治療戦略）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　巽　浩一郎 （副査）教　授　松宮　護郎　　教　授　宇野　隆

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】スタンフォード A 型急性大動脈解離に合併する冠灌流障害は極めて重篤であり、治療に苦慮することも多い。本疾患の標準治療はあくまで外科手術ではあるが、冠灌流障害に対し手術に先行して行う経皮的冠動脈形成術(PCI)の有効性は確立していない。本研究の目的は本疾患の特徴を理解し、またその治療戦略について検討することを目的とする。

【方法】2008 年 1 月から 2018 年 5 月までの期間において千葉大学医学部附属病院、千葉県循環器病センター、千葉県救急医療センター、船橋市立医療センター、君津中央病院の 5 施設内で造影 CT を用いてスタンフォード A 型急性大動脈解離と診断された連続 703 症例を対象として後ろ向きに調査を行った。

【結果・考察】703 症例(平均年齢 66.4 歳、男性比率 54%)のうち冠灌流障害と診断されたのは 76 症例であり、その責任血管は右冠動脈が 30 症例、左冠動脈 46 症例であり、左冠動脈に多かった。責任血管が左冠動脈であった症例の院内死亡率は 65.2%(30/46)と高く、また右冠動脈症例の院内死亡率は 20.0%であり、他臓器の灌流障害 (脳血管障害、虚血性腸管壊死、急性腎不全) を生じた症例と比較し、高くはなかった。また来院時に心原性ショックを呈し、外科手術前に左冠動脈の灌流障害を指摘し得た 15 症例のうち、PCI を施行し血行再建に成功した 7 症例の死亡率は 29%であったが、PCI を施行しなかった 8 症例の死亡率は 87.5%と高値で($p = 0.041$)、先行して PCI を行うことの有用性が示唆された。

【結論】本研究において冠灌流障害の責任血管は右冠動脈より左冠動脈が多かった。左冠動脈の冠灌流障害の死亡率は極めて高いが、外科手術前の PCI による早期血行再建は治療の選択肢となりうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

スタンフォードA型急性大動脈解離に合併する冠灌流障害は極めて重篤であるが、その疾患特徴は明らかではない。本研究は本疾患の特徴を理解しまたその治療戦略について検討することを目的とし、2008年1月から2018年5月までの期間において千葉県内5施設で造影CTを用いてスタンフォードA型急性大動脈解離と診断された連続703症例を対象として後ろ向きに調査を行った。冠灌流障害と診断されたのは76症例であり、その責任血管は右冠動脈が30症例、左冠動脈46症例であり、左冠動脈に多かった。責任血管が左冠動脈であった症例の院内死亡率は65.2%(30/46)と高かった。一方、右冠動脈症例の院内死亡率は20.0%であり、他臓器の灌流障害 (脳血管障害、虚血性腸管壊死、急性腎不全) を生じた症例と比較し、高くはなかった。また来院時に心原性ショックを呈し、外科手術前に左冠動脈の灌流障害を指摘し得た15症例のうち、経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行し血行再建に成功した7症例の死亡率は29%であったが、PCIを施行しなかった8症例の死亡率は87.5%と高かった($p = 0.041$)。本論文は左冠動脈の灌流障害に対して外科手術に先行して行うPCIの有効性を明らかにした価値ある業績であると認められた。

氏　　名	向井　務晃
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1712 号
学位記授与の日付	令和２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	Wrapping with basic fibroblast growth factor-impregnated collagen sheet reduces rat sciatic nerve allodynia （塩基性線維芽細胞増殖因子添加コラーゲンシートによるラッピングはラット坐骨神経のアロディニアを抑制する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】我々は再発性絞扼性神経障害などに対し行われる、Vein Wrapping 術の痛覚過敏抑制機序の研究を行い、vein から放出される塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)と神経内に発現する Heme Oxygenase-1(HO-1)が機序の一旦を担う可能性を示した。本研究では Vein の代替として bFGF 添加コラーゲンシート(bFGF/CS)を作成し、損傷神経に局所投与したときの疼痛過敏抑制効果を検討した。また神経保護作用を有する HO-1 の発現についても検討した。

【方法】Wistar rat 8 週齢雄を使用し、末梢神経障害モデルとして、Chronic Constriction Injury モデルを用いた。bFGF/CS を損傷神経に巻いた（bFGF/CS 群）、コラーゲンシートのみを損傷神経に巻いた(PBS/CS 群)、CCI のみを行ったコントロール群（control 群）を作成した。行動学的評価として、術後 1, 5, 7, 14 日目に von Frey test を行った。また術後 1, 5, 7, 14 日目の坐骨神経から RNA を抽出し、RT-PCR を行い、損傷神経内での HO-1 の発現を検討した。また術後 1 日目の坐骨神経内での HO-1 蛋白の発現を ELISA 法で定量した。さらに術後 1 日目に HO-1 の免疫染色を行い、陽性細胞をカウントした。

【結果・考察】術後 1,5 日目に、bFGF/CS 群は PBS/CS 群, control 群に比し、有意に疼痛過敏が抑制された。また術後 1,5 日目に、bFGF/CS 群は PBS/CS 群, control 群に比し、損傷神経内での HO-1 mRNA の発現が有意に高値を示した。bFGF/CS 群では PBS/CS 群、control 群に比し、HO-1 蛋白の上昇と HO-1 陽性細胞数の増加が認められた。

【結論】bFGF/CS による疼痛過敏抑制が示され、また損傷した坐骨神経内で HO-1 の発現が上昇した。bFGF/CS は HO-1 の誘導を介して痛覚過敏を抑制している可能性が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

再発性絞扼性神経障害などに対し行われる、Vein Wrapping 術の痛覚過敏抑制機序に関する先行研究を基に、本研究では Vein の代替として塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)添加コラーゲンシート(bFGF/CS)を作成した。そして損傷神経に局所投与したときの疼痛過敏抑制効果と神経保護作用を有する Heme Oxygenase-1(HO-1)の発現を検討した。Wistar rat を使用し、坐骨神経障害モデルを作成した。bFGF/CS を損傷神経に巻いた（bFGF/CS 群)、コラーゲンシートのみを損傷神経に巻いた(PBS/CS 群)、CCI のみを行った control 群を作成した。Time point は術後 1, 5, 7, 14 日とし、行動学的評価と RT-PCR にて損傷神経内での HO-1 の発現を調べた。術後 1,5 日目に、bFGF/CS 群は他 2 群に比し、有意に疼痛過敏が抑制され、また同日 bFGF/CS 群は他 2 群に比し、HO-1 mRNA の発現が有意に高値を示した。ELISA による HO-1 蛋白定量と免疫染色による HO-1 陽性細胞数のカウントでも上記に矛盾しない結果であった。bFGF/CS による疼痛過敏抑制が示され、また損傷神経内で HO-1 の発現が上昇した。bFGF/CS は Vein の代替に成り得る可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	石橋　克彦
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1713 号
学位記授与の日付	令和２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 of laryngeal airway patency in response to complete reversal of rocuronium-induced paralysis with sugammadex in small children with supra-glottic airway: Protective fentanyl effects? （声門上器具挿入小児において、スガマデクスによるロクロニウム筋弛緩の完全拮抗が、声門気道開通性に与える影響：フェンタニルの予防的効果？）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　巽　浩一郎 （副査）教　授　安西　尚彦　　教　授　桑原　聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

全身麻酔下の小児において声門上器具使用時の声門の開通性の変化を、手術全体を通して観察、記録することにより、術中使用薬剤と声門の開通性との関係を解明する。さらに小児において発生頻度の高い喉頭痙攣に代表される上気道トラブルの早期発見や回避につなげる。

【方法】

声門上器具使用下全身麻酔中の小児患者の声門を気管支鏡で経時的に観察する。気管支鏡画像、生体モニター、術野モニター、呼吸パラメータ解析映像を 1 画面に同期させ、さらに電子麻酔記録の薬物動態シミュレータも使用する。各パラメータと薬剤の効果部位濃度を比較する。特にスガマデクスによる筋弛緩の完全拮抗時の声帯の開大度の変化（主要評価項目）を捉える。

【結果・考察】

スガマデクス使用による有意な声門開大度の減少はとらえられなかった。しかし、各症例においては声門開大度が増加する症例、減少する症例が確認できた。この現象より、声門開大筋と声門閉鎖筋群のスガマデクスによる筋弛緩の拮抗速度に差があるのではないかと考えた。さらに、多変量解析によりスガマデクスを投与した際声門開大度の減少の独立危険因子としてフェンタニルの効果部位濃度が検出された。フェンタニル濃度が低い症例ほど声門が狭窄する傾向にあった。これはフェンタニルによる呼吸中枢の抑制効果が少ないほど、筋弛緩拮抗後の呼吸筋の活動がより出やすいためと考えられた。

【結論】

スガマデクスの投与が声門開大度減少の直接原因ではない。

スガマデクス投与直前のフェンタニル効果部位濃度は声門開大度減少の独立危険因子である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

筋弛緩薬は全身麻酔手術に必須の薬剤であるが、手術終了時には筋弛緩からの完全回復が安全に麻酔から覚醒するために重要である。スガマデクスは非脱分極性筋弛緩薬を包接し、筋弛緩からの完全回復を可能にする薬剤であり、全身麻酔管理の安全性向上に大きく寄与している。しかし、最近、声門上器具で気道管理されている症例でスガマデクス投与直後に声門閉鎖をきたし、スガマデクスが直接の原因と疑われた症例が報告された。覚醒過程での声門狭窄は高度な低酸素血症につながり、その原因検索及び対策は安全な麻酔管理において急務である。石橋克彦氏は、小児の全身麻酔症例においてスガマデクス投与前後の声門角度を内視鏡を用いて測定することにより、スガマデクスが声門狭窄の直接原因でないことを明らかにし、さらにフェンタニルの適正使用が声門狭窄回避の効果を発揮する可能性があることを発見した。本研究は声門上器具使用時の麻酔管理の安全性向上に大きく寄与する結果を導き出したと考えられ、臨床ですぐに実践できる結果であり高く評価できる。さらに、本研究から派生する複数の研究計画も立案されており、今後の発展が期待できる臨床研究及び結果である。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	佐藤　広明
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1714 号
学位記授与の日付	令和２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	Inhibition of DOT1L reduces cell proliferation of castration resistant prostate cancer through regulating oncogenic transcription mediated by aberrant enhancers （DOT1L 阻害は異常エンハンサーがもたらす癌遺伝子転写制御を介し、去勢抵抗性前立腺癌の細胞増殖を抑制する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　田中　知明 （副査）教　授　金田　篤志　　教　授　真鍋　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】アンドロゲン受容体 (AR) は前立腺癌におけるマスター転写因子であり、アンドロゲン除去療法 (ADT) は非常に有効な治療である一方、後に致死的な去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に至ることが臨床的課題である。CRPC における AR 非依存的な癌分子機構の詳細を明らかにし、新規 CRPC 治療戦略の礎を築くことが本研究の目的である。

【方法】去勢感受性モデルとしてアンドロゲン感受性前立腺癌細胞株 LNCaP を、CRPC モデルとして LNCaP 派生の去勢抵抗性株 LNCaP95 を用いた。エピゲノム情報は AR 等の転写因子, H3K27ac 等のヒストン修飾, ならびに RNA ポリメラーゼIIに対する ChIP-seq を用い、遺伝子発現情報は RNA-seq を用いて、網羅的統合解析を行った。

【結果・考察】AR がクロマチン上に結合するエンハンサー領域とその近傍遺伝子群、H3K27ac の集簇から定義されるスーパーエンハンサー (SE) 領域とその近傍遺伝子群とを比較すると、LNCaP では 57.5%もの遺伝子で AR 標的と SE 標的が一致したが、LNCaP95 においてはその一致率はわずか 25.3%と顕著に減少していた ($P < 0.01$)。LNCaP95 では AR 標的と合致しない SE 標的の中に、MYC pathway をはじめとした癌シグナル関連遺伝子群を認め、臨床検体の RNA マイクロアレイ解析でも AR 非依存的な遺伝子発現活性経路の関与が示唆された。AR が誘導するエンハンサー活性化には BRD4 が重要な役割を果たしている一方で、AR 非依存的 SE に活性化される転写制御においては、H3K79 メチル化誘導酵素 DOT1L が重要な役割を担うことを明らかにした。BRD4 阻害下では LNCaP95 の細胞増殖抑制効果は限定的であったが、DOT1L 阻害では顕著に抑制され、さらに BRD4 と DOT1L の阻害を同時併用することで相乗効果が得られた。

【結論】CRPC における AR 非依存的な異常エンハンサーがもたらす癌遺伝子転写に DOT1L が強く関与することを同定し、新規治療標的となり得ることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

前立腺癌ではアンドロゲン受容体 (AR) がマスター転写因子として機能し、標的遺伝子のエンハンサー活性を支配する。またエンハンサーの集簇から定義されるスーパーエンハンサーは癌細胞においても運命決定・特徴付けを担うことが報告されているが、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) における意義は不明である。本研究では、エンハンサー異常活性化と去勢抵抗性獲得分子機序との関連を明らかにし、新規 CRPC 治療開発の礎を築くことを目的に、網羅的なエピゲノム・トランスクリプトーム解析が行われた。去勢感受性モデル細胞株 LNCaP と同株派生 CRPC モデル細胞株 LNCaP95 を用い、ChIP-seq ならびに RNA-seq を網羅比較することにより、CRPC における AR 非依存的な異常スーパーエンハンサー活性化と、これに伴う癌遺伝子群発現亢進を同定した。これら AR 非依存的に活性化される癌遺伝子群のエピジェネティックな転写制御を介し、DOT1L 阻害が細胞増殖抑制効果を有することが示された。本論文は、CRPC における新規治療標的となり得る、新たな遺伝子発現制御機構を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	黒川　友哉
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1715 号
学位記授与の日付	令和２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	Establishment of epigenetic markers to predict irradiation efficacy against oropharyngeal cancer （中咽頭癌に対するエピゲノム技術を用いた放射線治療効果予測マーカーの樹立）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　本橋　新一郎　　教　授　金田　篤志

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】頭頸部癌に対する標準的治療である放射線治療は、効果予測が難しく重篤な有害事象も発現しうることから、適切な患者選択が臨床的課題である。本研究の目的は、遺伝子メチル化解析により、放射線治療の効果予測マーカーを樹立することである。

【方法】根治的放射線治療を受ける前の中咽頭癌生検検体（n = 40, training cohort）を用い、Infinium 450K による網羅的メチル化解析を実施した。階層的クラスター解析及び治療効果と相関するメチル化遺伝子の検討からマーカー遺伝子候補を抽出した。候補遺伝子による効果予測性能を ROC 解析により算出し、pyrosequence によるメチル化状態の検証及びマーカー遺伝子の絞り込みを実施した。検査性能の検証のため、新たな中咽頭癌生検検体（n = 35, validation cohort）を用い、予後に与える影響を含めて本検査の有用性を検討した。

【結果・考察】training cohort において、DNA メチル化と良好な治療効果との相関が明らかとなった。治療奏効例で最も有意にメチル化されていた 10 遺伝子による効果予測能は、感度 92%、特異度 93%、正診率 93%、AUC 値 0.96 と高精度であった。当該 10 遺伝子のうち、pyrosequence によりメチル化状態が検証された 8 遺伝子でも、高い治療効果予測能が示され、当該 8 遺伝子からなるマーカーパネルを構築した。Validation cohort においても、マーカーパネルと治療効果との有意な相関（$P = 3 \times 10^{-6}$, fisher's exact test）及び高い検査性能（感度 96%、特異度 89%、正診率 94%、AUC 値 0.98）が検証された。本検査による治療効果予測能は、中咽頭癌の予後因子として知られる HPV 感染の有無にかかわらず認められた。根治目的以外の放射線治療への応用、より高精度のマーカー探索、マーカー遺伝子による効果予測メカニズムの解明は今後の課題である。

【結論】本研究で樹立されたマーカーパネルの高い効果予測能が検証され、今後さらなる検討により、臨床への応用が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

中咽頭癌に対する放射線療法の効果予測因子は確立していない。本研究では、治療効果予測マーカーの確立を目的に、プロモーター領域 DNA メチル化の網羅的解析を行い、放射線治療効果と関連する遺伝子群の探索がなされた。40 例の中咽頭癌症例よりなる training set において、Responder 群と DNA メチル化との有意な相関が示され、さらに Responder 群と Non-responder 群との比較から効果予測マーカー候補として 10 遺伝子が抽出された。そのうち pyrosequence によるメチル化状態の検証が可能であったのは 8 遺伝子であり、実用性の観点からこの 8 遺伝子で構築される効果予測マーカーパネルが提案された。35 例の中咽頭癌症例よりなる validation set において、本マーカーパネルによる効果予測性能は感度 96%、特異度 89%、正診率 94%、AUC 0.98 であり、その有用性が示された。無増悪生存期間及び全生存期間との相関解析でもその有用性が示唆され、しかもその結果は HPV 感染の有無とは独立したものであることが示された。本論文は、中咽頭癌の放射線治療効果予測における DNA メチル化分析の有用性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	高田　章代
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1716 号
学位記授与の日付	令和２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 multi-scanner study of MRI radiomics in uterine cervical cancer: prediction of in-field tumor control after definitive radiotherapy basedon a machine learning method including peritumoral regions （多施設 MRI を使用した子宮頸癌に対する Radiomics：腫瘍周辺領域を含めた機械学習による根治的放射線治療後の照射野内再発予測）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　生水　真紀夫 （副査）教　授　岩立　康男　　教　授　川上　英良

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

今回の研究の目的は､多施設で撮影された子宮頸癌根治的放射線治療前 MRI 画像に Radiomics 解析を行い、腫瘍本体を囲った volume of interest（VOI）と、機械的に拡張した VOI での予後予測能を比較し、どのような VOI 設定法が最も適切かを明らかにすることである。

【方法】

頸癌に対し根治的放射線治療を行った 87 症例を対象とし、T2 強調像と apparent diffusion coefficient (ADC) map において、腫瘍本体を囲った VOI_{tumor} と、腫瘍周囲を機械的に 4-20mm 拡張した VOI_{+4mm} -VOI_{+20mm} を作成した。各 VOI から抽出した画像特徴量を用いて、2 年以内の照射野内再発の予測モデルをそれぞれ構築し、area under the receiver operator characteristic curve (AUC-ROC) 解析を用いて精度を比較した。また、腫瘍最大径や FIGO 病期など従来の予測因子と精度を比較した。

【結果・考察】

T2 強調像における VOI_{+4mm}、ADC map における VOI_{+4mm}・VOI_{+8mm} を用いたモデルの予測精度が最も高く、それぞれ AUC=0.82、0.82、0.86 であった。VOI_{tumor} を用いた予測精度は T2 強調像、ADC map でそれぞれ AUC=0.59、0.67 と低かった。また、腫瘍最大径の AUC=0.52 だった。FIGO 病期で再発率の有意差は認めなかった。病理学的に、子宮頸癌の腫瘍辺縁・周囲の病理学的性状と予後の関連については複数の研究報告があり、VOI を拡張して顕微鏡的腫瘍浸潤と腫瘍周囲組織変化を解析に含めたことが、予測精度の向上に寄与したと考えられた。

【結論】

子宮頸癌根治的放射線治療症例において、MRI 画像の腫瘍周囲を拡張した VOI を用いた Radiomics 解析により、高い精度で照射野内再発を予測できた。MRI 画像の Radiomics 解析を用いた予後予測は、子宮頸癌の個別化治療の実現に有用と考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

子宮頸癌において精密治療を実現するためには正確に治療効果・予後予測を行う必要がある。本研究では、子宮頸癌 87 症例を対象として放射線治療前の MRI 画像を使用した Radiomics 解析を行い、どのような関心領域（VOI）の設定が照射野内再発の予測に適切であるかを検討した。T2 強調画像、ADC map において、腫瘍本体のみを VOI として構築した予測モデルと、腫瘍周囲を含めて＋4 mm から＋20 mm の範囲で機械的に拡張した VOI を用いた予測モデルの精度を比較した。T2 強調像で＋4 mm、ADC map で＋4 mm および＋8 mm 拡張した VOI を用いた場合に精度が高い結果となった。また、これらの予測モデルは、腫瘍最大径や FIGO 病期といった従来の臨床的予後予測因子より、高精度に照射野内再発を予測できた。子宮頸癌の腫瘍辺縁・周囲の病理学的性状と予後の関連については複数の研究報告があり、VOI を拡張して顕微鏡的腫瘍浸潤と腫瘍周囲組織変化を解析に含めたことが、予測精度の向上に寄与したと考えられた。本研究は、子宮頸癌 MRI 画像の Radiomics 解析を用いた照射野内再発予測に際し、腫瘍周囲組織を含めて関心領域を設定することの有用性を示した、価値ある業績と認められた。

氏　　名	李　騫
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1717 号
学位記授与の日付	令和２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	ALDH1 inhibitor disulfiram enhanced the radio-sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma mainly via the PI3K/AKT pathway （ALDH1 阻害剤であるジスルフィラムは PI3K/AKT 経路を介して食道扁平上皮癌の放射線感受性を増強する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　金田　篤志 （副査）教　授　大塚　将之　　教　授　瀧口　裕一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

This study aimed to explore the characteristics and mechanisms of aldehyde dehydrogenase 1 family (ALDH1) and to research the disulfiram: an ALDH1 inhibitor, which anti-cancer effect and pathway in ESCC. For the first time we identified the DSF and DSF/Cu as a radiation sensitizer in ESCC by inhibited ALDH1 mainly via PI3K pathway. The DSF treatment program may provide important assistance for the future clinical treatment of esophageal squamous cell carcinoma.

【方法】

Flow cytometry was used to identify and screen ALDH1 overexpressing cells in T.Tn and TE-1 esophageal squamous carcinoma cell lines for analysis. Disulfiram and disulfiram copper complex were used for radiation sensitivity detection. Western blot experiments were used to determine the effect of disulfiram on the PI3K / AKT pathway.

【結果・考察】

ALDH1-positive cells had stronger TIC characteristics than ALDH1-negative cells. And ALDH1+ cells had strong therapeutic resistance. Down-regulated the expression of ALDH1, the cancer stemness characteristics and their resistance to treatment is also reduced. DSF and DSF/CU complexes were an ALDH1 inhibitor that had anti-cancer functions and reduced the expression of ALDH1 in esophageal squamous cell carcinoma mainly via PI3K/AKT pathway and it could overcome radio-resistance in ESCC in vitro and vivo

【結論】

The influence of DSF and DSF/Cu had comparatively obvious on the PI3K/AKT pathway. For the first time we identified the DSF and DSF/Cu as a radiation sensitizer in ESCC by inhibited ALDH1 effected PI3K/AKT pathway.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

食道扁平上皮癌は 5 年相対生存率 37.2%と予後不良な疾患であり、特に根治切除不能な局所進行食道癌の予後は不良である。この状況を改善するため、化学放射線療法による抗腫瘍効果のさらなる改善など、新規治療戦略の構築が急務である。近年、消化器癌の治療抵抗性の原因として Tumor-initiating cell (TIC) の存在が報告されている。本研究は食道癌に対し TIC を標的とした新規治療戦略を構築することを目的として遂行された。食道扁平上皮癌における至適 TIC マーカーを検討したところ、Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) 陽性食道扁平上皮癌細胞は SOX2 および Nanog の発現上昇を認め、陰性細胞に比べ、高いスフェア形成能、浸潤能、腫瘍形成能、化学療法および放射線治療に対する抵抗性を示した。siRNA を用いて *ALDH1* を発現抑制すると、SOX2 および Nanog の発現低下、上述の TIC 特性の低下を認め、ALDH1 は食道扁平上皮癌における有用な機能的 TIC マーカーと考えられた。ALDH1 陽性細胞を ALDH 阻害薬であるジスルフィラムおよび銅（DSF/Cu）で処理したところ、放射線感受性の改善を in vitro および in vivo で認めた。Akt リン酸化の抑制を伴うことからこの効果に PI3K/AKT 経路が関与している可能性が考えられた。ジスルフィラムが食道扁平上皮癌に対し放射線増感剤として有用であることを示唆した、博士論文にふさわしい価値ある業績と認められた。

氏　　名	李　洪亮
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1718 号
学位記授与の日付	令和２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 relationship between the striatal dopaminergic neuronal and cognitive function with aging （健常者を対象とした線条体ドパミン神経系における認知機能と加齢との関連研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　清水　栄司 （副査）教　授　伊豫　雅臣　　教　授　岩立　康男

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

Both cognitive function and striatal dopamine function decline by normal aging. However, the relationship among these three factors remains unclear. The aim of this study was to elucidate the association between age-related changes in the striatal dopamine transporter (DAT) and cognitive function in healthy subjects.

【方法】

The 30 healthy volunteers were enrolled in this research, the age ranged from 41.7 to 82.2 (64.5 11.5, mean　SD). All subjects were scanned with both T1-weighted MRI and ^{123}I-FP-CIT SPECT images. The Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) was used to evaluate cognitive function. Six spheric regions of interest (ROI) using 10mm in diameter on the caudate nucleus (CN), anterior putamen (AP) and posterior putamen (PP) were manually drawn on MRI image which was applied onto SPECT image. The relationship between Striatal occipital ratio (SOR) values and WAIS-III subscore were analyzed by multiple regression analysis. subscore significant were further analyzed by path analyses.

【結果・考察】

Full intelligence quotient (IQ), verbal IQ, verbal comprehension were all positively correlated with age-adjusted striatal DAT binding ($P < 0.01$). Multiple regression analysis revealed that coding digit symbol correlated with all striatal regions except for the left caudate ($P<0.04$). Picture completion and right caudate, similarities and left caudate also showed positive correlation ($P < 0.04$). Path analysis revealed that the right caudate and picture completion; the left caudate and Similarities were correlated independently from age.

【結論】

These results suggest that age-based individual diversity of striatal DAT activity was associated with verbal function, and the caudate nucleus plays an important role in this association.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

黒質線条体ドパミン神経系は認知機能と関連があるとされる。本論文では、健常者 30 名においてドパミン節前神経終末シナプス上に存在するドパミントランスポーター（DAT）を評価できる[^{123}I]FP-CIT SPECT を撮像し、認知機能評価としてウェクスラー知能検査(WAIS)日本語版第 3 版を用い、健常者における加齢と脳内ドパミン神経系と認知がどのように関係しているかを明らかにすることを目的とする。[^{123}I]FP-CIT SPECT を用い、関心領域を自動的に算出し 250 例の健常データベースから年齢を補正した線条体特異的結合率を算出し、別に手動関心領域で線条体を尾状核、被殻前部、被殻後部の 3 カ所に分けて後頭葉との比を算出(線条体後頭葉比)した。年齢補正した WAIS の結果から、線条体特異的結合率は総 IQ、言語性 IQ、言語理解の値と相関を認めた。年齢補正のない線条体後頭葉比を独立変数とする多重回帰分析では、右尾状核と絵画完成、左尾状核と類似課題が有意な相関を認め、いずれもパス解析において年齢と独立して関連を認めることが明らかとなった。線条体ドパミン神経系は年齢と無関係にその個人間格差と言語機能が関連する。

氏　　名	BAHRUL　FIKRI
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1719 号
学位記授与の日付	令和２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 CD14 in breast milk and its relation to atopic manifestations in early infancy （母乳中の可溶性 CD14 および初期乳児期のアトピー症状との関係）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　森　千里 （副査）教　授　松江　弘之　　教　授　生水　真紀夫

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】

There is no consensus concerning the protective effects of breast milk (BM) sCD14 on the development of atopic symptoms and allergen sensitization. This study investigate the relationship between soluble (s) CD14 in colostrum and 1-month BM and the development of atopic dermatitis (AD) and sensitization to food and aeroallergens at 9 months of age in Japanese infants who were exclusively or almost exclusively breastfed up to 4 months of age.

【Methods】

BM samples were collected from lactating mothers who participated in a 2x2 factorial, randomized, non-treatment controlled trial study set in Tokyo to look at the efficacy of emollients and synbiotics in preventing AD and food allergy in children during the first year of life (n = 549). There was no significant effect of the treatments on the outcomes. BM sCD14 levels were measured by ELISA kit.

【Results・Discussion】

A total of 258 colostrum samples and 269 1-month BM samples were analyzed. We found that 1-month BM sCD14 levels in AD group were significantly lower compared that to non-AD group. Levels of sCD14 in 1-month BM were not related to allergen sensitization in the overall analysis but egg white sensitization (EWS) correlated inversely with 1-month BM sCD14 in infants without AD. These results confirmed the association between BM sCD14 and the development of allergic diseases. In our study, we involved AD as confounding factor on the EWS outcome and we selected exclusively breastfed or almost exclusively breastfed infants until 4 months in the study. The conflicting results could be caused by the strong effects of AD on the food allergen sensitization or selection of the samples.

【Conclusion】

The results suggest sCD14 in BM may be involved in atopic manifestations in early infancy.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、東京都の産科施設で行なった出生コホート参加の母子を対象として、母乳中の可溶性 CD14(sCD14)と生後 9 か月でのアトピー症状との関連を研究したものである。
これまでの研究報告では、母乳中の sCD14 によるアトピー性皮膚炎(AD)やアレルゲン感作に関して明確な関係性は確立されていない。
その理由としては、アトピー症状の評価時期、人種差、対象の選択法の違いなどが考えられる。
本コホートでは乳児期の栄養法について詳細な調査を行ない、アトピー症状については出生後の環境因子の影響が比較的少ない生後 9 か月での評価を行なっている。
生後 4 か月間ほとんど母乳栄養であった児を対象として、初乳 258 検体と生後 1 か月の母乳 269 検体が解析された。
その結果、生後 1 か月母乳中の sCD14 低値は生後 9 か月での AD 発症に関与している可能性が示された。
また、アレルゲン感作に AD の関与が大きいことから層別解析を行い、AD 非発症児においても母乳中 sCD14 低値が卵白感作に関連することを明らかにした。
母乳中の sCD14 値は母体のアレルギーとは関連していなかったことから、遺伝因子ではなく母体の食事や生活習慣などの環境因子により規定される可能性がある。この結果は、今後のアトピー性皮膚炎や感作の予測やその予防において価値ある業績と認められた。

氏　　名	川口　留以
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1720 号
学位記授与の日付	令和２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	Optimization of pressing strength and time for capillary refilling time and clinical data analysis （CRT 測定条件の至適化と臨床データ解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　磯野　史朗 （副査）教　授　三木　隆司　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】

Capillary Refilling Time (CRT)は，microcirculation の指標として知られているだけでなく，近年はショックに対する蘇生輸液の治療指標としても期待されている．しかし，目視測定による精度低下が指摘され，測定方法も（圧迫時間・圧迫力）標準化されていない．

【目的】

CRT の至適測定条件を解明し，臨床における CRT の役割を再評価する．

【方法】

圧迫力･圧迫時間を任意に設定可能な CRT 基礎実験装置を開発した. 測定装置を用いて 31 人の健康成人を対象に，圧迫力・時間を変えた複数条件下での CRT 測定を行い至適圧迫条件を解明した．続いて，解明した至適測定条件下での CRT 測定を 32 人の維持透析患者を対象に施行した．透析開始前から終了後までに経時的に CRT 測定を行い，その変化を解析した．

【結果・考察】

圧迫力に関しては 1N, 3-7N 間においては有意に変化があった．色調変化曲線を解析すると，急激に色調が変わる前半の急速相と後半の緩やかなに緩徐相の 2 段階を経て変化する事が判明，急速相はおおむね 2 秒以内であった．

健常成人と透析患者の CRT を比較では有意に透析患者における CRT が長かった．透析前後での CRT 値には有意差はなく，またシャント肢・非シャント肢における有意差もなかった．

【結論】

CRT の至適測定条件は圧迫力 3-7N, 圧迫時間 2 秒以上と考えられた．

安定して透析施行が可能な患者においては CRT の変化はなかったが，健常成人との差が認められた．精確な CRT 測定が可能となったため，さらなる測定・解析を行う事で，循環管理の一助となる可能性がある．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Capillary refilling time (CRT)は、末梢循環の指標として古くより知られており、近年は、輸液反応性の指標としても期待されているが、目視による測定のため測定誤差も多く、測定方法も標準化されていない。川口留以氏は、CRT の至適測定条件を明らかにし、臨床における CRT の有用性を再評価する臨床研究を実施した。まず、この研究のために、圧迫力、圧迫時間を任意に設定可能な CRT 基礎実験装置を自ら開発した。この独自の測定装置を用いて、年齢・性別の一致した３１名の健康成人と３２名の維持透析患者を対象として、圧迫力や圧迫時間の異なる条件下で CRT 測定を繰り返し、至適圧迫条件を求めた。川口留以氏は、色調変化曲線を客観的に解析し、色調変化は急速相と緩徐相に区別され、急速相は２秒以内であることを発見した。さらに、CRT は、健常者に比較して透析患者で統計学的に有意に長く、かつ透析前後でも変化しないことが明らかとなった。透析患者においては、シャント作成側と非シャント側の違いも認めなかった。これらの結果から、川口留以が開発した CRT 測定装置が再現性良く客観的な測定が可能であること、さらに末梢循環の病的状態を反映する可能性が強く示唆された。この研究は、今後、救急・集中治療領域での臨床研究や臨床応用に大きく貢献する可能性があり、今後の発展が期待できる臨床研究及び研究結果である。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	穴澤　梨江
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1721 号
学位記授与の日付	令和２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 changes in structural lung abnormalities using MDCT in chronic obstructive pulmonary disease with asthma-like features （喘息要素をもつ COPD 患者における胸部 CT を用いた構造的変化の経時的検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　吉野　一郎 （副査）教　授　磯野　史朗　　教　授　小林　欣夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】COPD は様々なフェノタイプが存在し、喘息要素をもつ COPD 患者が一定数見られる。しかしながら、胸部 CT による COPD の画像解析が進んできた現在でも、このような特徴を有する群における構造的変化を経時的に検討した報告は少ない。本研究は喘息要素をもつ COPD 患者における肺の構造的変化及び生理学的変化を、経時的に検討することを目的とした。

【方法】対象は喘息要素のない COPD 患者 50 名と臨床的に喘息要素をもつと診断した COPD 患者 29 名。来院時と 2 年後に COPD アセスメントテスト（CAT）、呼吸機能検査、胸部 CT 等を施行し、経時的な変化を検討した。胸部 CT では肺気腫（LAA%）気道病変（WA%）、血管病変（%CSA<5）の指標を用いて検討を行った。

【結果・考察】年齢、喫煙歴、増悪頻度などは両群で有意な差を認めなかったが、喘息要素をもつ COPD 群では GOLD の重症度が有意に高く、COPD に対する治療導入率が高かった。CAT や呼吸機能検査は両群共に有意な変化を認めなかった。気腫性病変は両群で有意に増加した。%CSA<5 は COPD 群で増加したが、喘息要素をもつ COPD 群では減少した。WA%は COPD 群で低下したが、喘息要素を持つ群では有意な変化を認めなかった。これらの結果から、禁煙後もタバコによる気道炎症が持続することにより両群で気腫性病変の進行がみられたと考えられた。また、%CSA<5、WA%については禁煙や治療介入、喘息要素の有無、重症度の違いなどが影響し、両群で異なる変化がみられたと考えられた。

【結論】COPD 患者において、気腫性病変と血管病変、気道病変は一律に変化しない可能性が示唆された。また COPD 患者は喘息要素の有無により経時的な構造的変化が異なる可能性があると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は様々なフェノタイプが存在し、喘息要素をもつ COPD 患者が一定数見られる。本研究では喘息要素をもつ COPD 患者における肺の構造的変化及び生理学的変化に関して経時的な検討がなされた。喘息要素のない COPD 患者 50 名と臨床的に喘息要素をもつと診断した COPD 患者 29 名を対象とし、来院時と 2 年後に COPD アセスメントテスト（CAT）、呼吸機能検査、胸部 CT 等を施行した。胸部 CT では肺気腫（LAA%）気道病変（WA%）、血管病変（%CSA<5）の指標を用いて検討を行った。その結果、喘息要素をもつ COPD 群では GOLD の重症度が有意に高く、COPD に対する治療導入率が高かった。CAT や呼吸機能検査は両群共に有意な変化を認めなかった。気腫性病変は両群で有意に増加した。%CSA<5 は COPD 群で増加したが、喘息要素をもつ COPD 群では減少した。WA%は COPD 群で低下したが、喘息要素を持つ群では有意な変化を認めなかった。これらの結果から、禁煙後もタバコによる気道炎症が持続することにより両群で気腫性病変の進行がみられたと考えられた。また、%CSA<5、WA%については禁煙や治療介入、喘息要素の有無、重症度の違いなどが影響し、両群で異なる変化がみられたと考えられた。

以上より、本論文は喘息要素をもつ COPD 患者における経時的な構造的変化を明らかにした価値ある業績と認められた。

MDCT を用いた画像解析は、喘息要素を有する COPD 患者の診断に役立ち、COPD 患者の個別か治療の進歩に寄与する可能性が示された。本研究は、本学の医学博士課程論文として十分に値するとし、審査に合格と判断した。

氏　　名	佐田　諭己
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1722 号
学位記授与の日付	令和２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 expression of *CXCL14* is a biomarker of lung adenocarcinoma with micropapillary pattern （Micropapillary pattern を含む肺腺癌における *CXCL14* 高発現は診断マーカーである）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　瀧口　裕一 （副査）教　授　金田　篤志　　教　授　池田　純一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】肺腺癌のうち、micropapillary pattern (MPP)を含む亜型は予後不良であり、MPP の診断は術式選択において非常に重要である。しかし、通常術前で得られる微小検体や術中迅速凍結組織診断により MPP を診断することは困難とされている。MPP を含む腺癌であることを術前に診断可能となれば適切な手術選択が可能になる。本研究では、次世代シークエンサーを用いて肺腺癌の遺伝子を評価し、MPP を含む肺腺癌のバイオマーカー遺伝子の同定を目的として遺伝子解析を行った。

【方法】当院で手術を施行した肺腺癌症例を対象とした。凍結保存検体から薄切標本を作成し、HE 染色にて肺腺癌の組織を確認したのち RNA を抽出した。MPP を含む腺癌 6 例、その他の組織亜型 16 例、正常肺 3 例の計 25 例について RNA シーケンス解析を行った。得られた結果から MPP に特徴的な診断バイオマーカー候補遺伝子を選択し RT-qPCR・免疫染色にてそれらの有用性に関して評価を行った。

【結果】RNA シーケンス解析より、候補バイオマーカーとして *VSIG1*、*CXCL14*、および *BAMBI* を抽出した。RNA-sequencing を行った同一検体で RT-qPCR を行い、MPP 含む腺癌において *CXCL14* が有意に高発現であった($p = 0.002$)。*CXCL14* の RT-PCR で得られたデータから ROC 曲線を作成したところ AUC 0.9 であり、閾値 0.0116 と設定した場合、MPP 含む腺癌の検出精度は、感度 80%、特異度 90%であった。免疫組織染色では、*CXCL14* が腫瘍細胞の細胞質で高い発現を示し、MPP 含む腺癌の染色スコアは有意に高かった($p = 0.001$)。

【結論】*CXCL14* は MPP 含む腺癌でより高いレベルで発現されており、*CXCL14* は腫瘍細胞に発現していることが示された。MPP 含む腺癌の術前診断バイオマーカーとして *CXCL14* が有用である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺腺癌のうち、micropapillary pattern を含む肺腺癌(MPP 陽性腺癌)は予後不良因子であり、術前に同定することは治療方針を定める上で重要である。本研究では、MPP 陽性腺癌を同定しうる遺伝子バイオマーカーを同定することを目的とし、RNA sequencing の解析によって MPP 陽性腺癌で高発現となっている遺伝子群からバイオマーカー遺伝子を抽出し、その検証を行う解析がなされた。RNA sequencing の結果から得られた MPP 陽性腺癌で高発現している遺伝子群では、alpha-amylase activity や extracellular exosome、extracellular space といった細胞外に働きかける遺伝子群が認められた。RT-qPCR による定量評価によって、MPP 陽性腺癌において高発現している遺伝子は *CXCL14* であり、追加検討した症例においても同様の結果が得られていた。この症例群から ROC 曲線を計算したところ AUC 0.89 となり、カットオフ値を 0.0116 としたところ、MPP 陽性腺癌を感度 80.0%、特異度 90.5%で判定可能であった。追加で行った *CXCL14* の免疫組織染色による評価においても、MPP 陽性腺癌において有意に高発現していることが判明し、腫瘍細胞の細胞質において *CXCL14* が染まっていることが確認された。本論文では、組織亜型における遺伝子発現プロファイルが異なっている可能性を示し、また *CXCL14* が MPP 陽性腺癌におけるバイオマーカー遺伝子であることを示唆した価値ある業績と認められた。

氏　　名	鈴木　優毅
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1723 号
学位記授与の日付	令和２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	Peptidylarginine deiminase 4 inhibition ameliorates bleomycin-induced Neutrophil extracellular traps (NETs) and fibrosis in the lungs of mice （PAD4 阻害はマウス肺のブレオマイシン誘導 NETs と線維化を改善させる）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　幡野　雅彦 （副査）教　授　安西　尚彦　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】特発性肺線維症の予後不良群において気管支肺胞洗浄液 (BALF)中の好中球割合は増加している。近年、好中球機能の一つとして Neutrophil extracellular traps (NETs)が報告された。NETs は DNA と細胞内蛋白の混合物を細胞外へ放出する現象で、Peptidylarginine deiminase-4 (PAD4)酵素は NETs 発現の上で重要である。過剰な NETs は急性肺障害や臓器線維化に関与するが、NETs の肺線維化における役割は不明である。本研究ではブレオマイシン (BLM)誘導マウス肺線維症モデルを用いて、肺線維化における NETs の役割を検証した。

【方法】野生型(WT)マウスに BLM を投与し、BALF・肺組織中の NETs 発現を評価し、同作用が PAD 阻害剤により改善するか評価した。WT マウス好中球を BLM で刺激し、PAD 阻害剤存在下で NETs 発現を評価した。次に、WT および *Pad4* 遺伝子欠損 (PAD4-KO)マウスを用いて、BLM 気管内投与後の BALF・肺組織中の NETs、肺構成細胞プロファイル、肺線維化を評価した。*Pad4* 遺伝子は全身臓器に微量に発現しており、血球系細胞に発現する PAD4 の肺線維化への寄与を評価するため、PAD4-KO 血球系細胞置換マウスを作成し、BLM 投与後の肺線維化を評価した。

【結果・考察】BLM 投与後、WT マウスでは BALF・肺組織中 NETs は day 2 に発現が亢進し、day 7・21 にかけて減少した。In vitro で WT マウス好中球を BLM で刺激すると NETs が誘導され、PAD 阻害薬によって、in vivo、in vitro で BLM 誘導 NETs は抑制され、BLM 誘導 NETs の発現に PAD の関与が示唆された。BLM 投与 PAD4-KO マウスでは、BALF・肺組織中の NETs 発現は減少し、また肺胞上皮・血管内皮細胞の減少、筋線維芽細胞の増加は抑制され、肺線維化スコア・コラーゲン蓄積は改善した。PAD4-KO 血球系細胞置換マウスではコントロール群に比較して、BLM 気管内投与後の肺線維化は改善した。以上から、PAD4 阻害は BLM 誘導性 NETs と肺線維化を抑制し、肺線維化抑制には血球系細胞に存在する PAD4 が重要であると考えられた。

【結論】BLM 誘導肺線維症では PAD4 誘導性 NETs が肺線維化を促進させることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺線維化における好中球の詳細な役割は解明されていない。好中球機能の一つである Neutrophil extracellular traps（NETs）は Peptidylarginine deiminase-4（PAD4）酵素の活性化によって発現し、過剰な NETs は急性肺障害や臓器線維化に関与する。本研究ではブレオマイシン（BLM）誘導マウス肺線維症モデルを用いて、肺線維化における NETs の解析がなされた。野生型（WT）マウスへ BLM を気管内投与すると、急性期に気管支肺胞洗浄液（BALF）・肺組織中に NETs が発現し、WT マウス好中球を BLM で刺激すると NETs が発現した。これらの作用は PAD 依存性を示した。*Padi4* 遺伝子欠損（PAD4-KO）マウスへ BLM を投与すると、WT に比較して、BALF・肺組織中の NETs 発現は減少し、肺胞上皮・血管内皮細胞の減少、筋線維芽細胞の増加は抑制され、肺線維化スコア・コラーゲンの沈着は抑制された。PAD4-KO 血球系細胞を置換導入した WT マウスでは、非導入群に比較して、BLM 気管内投与後の肺線維化は軽減した。以上から、PAD4 阻害は BLM 誘導性 NETs と肺線維化を抑制し、肺線維化抑制には血球系細胞に存在する PAD4 が重要であることが示された。本論文は、BLM 誘導肺線維症において PAD4 誘導性 NETs が肺線維化を促進させることを示した、価値ある業績と認められた。

氏　　名	吉田　真衣子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1724 号
学位記授与の日付	令和２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	Fatal hemorrhage complicated with methamphetamine poisoning and its postmortem CT features （覚醒剤中毒で認める致死的出血とその死後 CT 所見）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　池原　譲　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】覚醒剤中毒では致死的な出血性合併症を伴うことが知られている。しかし解剖所見を含めた全体像についての研究は極めて少なく、その死後 CT 所見に関する研究はまだない。本研究はその解明を目的とした。

【方法】当施設にて施行された法医解剖事例 3044 例から、非外傷性致死的出血 97 事例を抽出し、覚醒剤中毒群と非覚醒剤中毒群に分けて後方視的に検討した。はじめに両群の解剖所見（出血部位、注射針痕の有無等）、背景情報（覚醒剤前科や高血圧の既往歴などの有無等）を検討した。続いて、大脳基底核と脳幹部を主座とした脳内出血に絞り、解剖前死後 CT の評価を二段階にわけて行った。はじめに視覚的な評価、続いて 9 つの指標の定量的評価（血腫の容量、脳室穿破の有無、正中構造偏位の距離、大動脈壁の石灰化の容量、冠動脈石灰化スコア、大動脈弁の石灰化の容量、心胸郭比、上行大動脈周囲径、膀胱容量）を行った。

【結果・考察】非外傷性致死的出血の 97 事例中、覚醒剤中毒による致死的出血 20 事例を認めた。覚醒剤中毒群は非中毒群に比べ年齢が有意に低かった。出血部位は、脳内出血 9 例、クモ膜下出血 5 例、脳室内出血 1 例、大動脈解離の破裂 2 例、胃潰瘍出血 2 例、肝細胞癌破裂 1 例であった。覚醒剤の血中濃度は 3 事例において致死域、16 事例において中毒域を示した。脳内出血の対比では（中毒群 9 事例、非中毒群 14 事例）、死後 CT の視覚的評価において差は認めないが、9 つの指標評価では中毒群において正中構造偏位の距離は有意に大きく、大動脈弁石灰化は有意に小さかった。

【結論】覚醒剤中毒による致死的出血には多彩な出血部位が認められた。覚醒剤中毒による脳出血は若年者に有意に多く、死後 CT 像では中毒群において正中構造偏位が有意に大きく、大動脈弁の石灰化が有意に少ないことが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

覚醒剤中毒では致死的な出血性合併症を伴うことが知られている。しかし、解剖所見を含めた全体像についての研究は極めて少なく、死後 CT 所見に関する研究はこれまでに行われたことがない。本研究では、法医解剖事例 3044 例から、非外傷性致死的出血 97 事例を抽出し､覚醒剤中毒群と非覚醒剤中毒群に分けて死後 CT 画像を中心に後方視的な検討を行った。両群の解剖所見（出血部位、注射針痕の有無等）、背景情報（覚醒剤前科や高血圧の既往歴などの有無等）を検討し、続いて、脳内出血に絞り、解剖前死後 CT の評価を行った。非外傷性致死的出血の 97 事例中、覚醒剤中毒による致死的出血 20 事例を認めた。出血部位は、脳内出血 9 例、クモ膜下出血 5 例、脳室内出血 1 例、大動脈解離の破裂 2 例、胃潰瘍出血 2 例、肝細胞癌破裂 1 例であった。覚醒剤中毒群は非中毒群に比べ年齢が有意に低く、脳内出血の対比では、中毒群において正中構造偏位の距離が有意に大きく、大動脈弁石灰化は有意に少なかった。ただし、視覚的評価では両者の画像上の鑑別は困難で、背景情報を加えても覚醒剤の可能性を指摘できないリスクが示された。本研究は、覚醒剤中毒による致死的な出血について、その解剖所見とともに死後 CT 所見の特徴について、初めて定量的な解析結果を示した価値ある業績と評価した。

氏　　名	馬場　雄介
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1725 号
学位記授与の日付	令和２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 *Tcf21* regulates cardiac fibrosis after injury （転写因子 Tcf21 は心障害後の線維化を制御する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　三木　隆司 （副査）教　授　小林　欣夫　　教　授　淺沼　克彦 客員教授　Steven F. Ziegler

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】Cardiac fibrosis is one of the major determinants of heart failure. Upon myocardial injury, cardiac fibroblasts convert into myofibroblasts and promote fibrosis. TCF21 is a bHLH transcription factor expressed in epicardium and cardiac fibroblasts of myocardium. TCF21 is known as a regulator of heart development and as a protective factor for atherosclerosis. However, little is known on its function in cardiac fibrosis.

【Method】Tcf21 was deleted systemically after birth (iTcf21 KO) using the inducible Cre-LoxP system to circumvent the lethality. Cardiac injuries were induced by Isoproterenol (ISO) injection (200 mg/kg) or streptozotocin (STZ) injection (50mg/kg, 5 continual days) with a high-fat diet (HFD). After the injuries, mice were sacrificed, and histological phenotypes were evaluated. At the same time, cardiac fibroblasts were subjected to proliferation assay, transcriptome analysis, and ChIP-sequencing analysis.

【Results&Discussion】ISO injection induced cardiac fibrosis and declines in cardiac functions evaluated with the echocardiogram, while iTcf21 KO mice showed smaller area of fibrosis as well as preserved cardiac functions. Immunohistochemistry revealed Ki67 positive cells decreased in iTcf21 KO heart. STZ and HFD also induce cardiac fibrosis, which was attenuated by the deletion of Tcf21. Isolated cardiac fibroblasts from Tcf21 KO showed lower proliferation capacity and decreased phosphorylation of Erk. ChIP-sequencing revealed the binding of TCF21 to the promoter region of *PDGFRB*, which decreased in Tcf21 KO cardiac fibroblasts. In silico analyses suggested the role of Tcf21 in extracellular matrix genes and inflammatory pathways.

【Conclusion】Our findings identify Tcf21 as a novel regulator of cardiac fibroblasts that works in a pro-fibrotic manner through proliferation, inflammation and matrix production.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

In his doctoral thesis, the candidate investigated the Tcf21 functions in cardiac fibrosis during cardiac injury. He used the inducible Tcf21 KO mice to analyze the role of Tcf21 *in vivo*. Genetic disruption of Tcf21 mitigated cardiac fibrosis after the isoproterenol-induced injury, sparing the cardiac function. Besides, the increase in the proliferation marker was attenuated in the inducible Tcf21 KO mice. Its molecular mechanism was elucidated in *in vitro* experiments. The fibroblasts from Tcf21 KO mice exhibited lower proliferative capacity as assessed by the BrdU uptake assay. In these cells, PDGF receptor-beta expression was decreased and Erk signaling was attenuated. RNA-seq and ChIP-seq analyses revealed Tcf21 directly regulated extracellular matrix, MAPK, and inflammation, suggesting that Tcf21 is involved in regulating the fundamental functions of fibroblasts.

We approve this study deserves our justification to confer the doctoral degree on the candidate.

氏　　名	喜多　絵美里
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1726 号
学位記授与の日付	令和２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	Next-generation liquid biopsy for advanced pancreatobiliary cancer （進行胆膵癌に対する次世代リキッドバイオプシーの開発）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　田中　知明 （副査）教　授　大塚　将之　　教　授　伊藤　晃成

論　文　内　容　の　要　旨

【背景と目的】胆膵癌は、進行期に発見される症例が多く、有効な薬剤は限られている。新規薬剤の開発には細胞レベルでの検証が必要だが、実際に薬物治療をうける進行胆膵癌患者由来の細胞は入手困難なことも少なくない。一方、胆膵癌患者では、癌が胆管狭窄を来たし、内視鏡的胆管ドレナージを行い、病理診断目的に胆汁検体を採取する。今回我々は進行胆膵癌患者における、ヒト由来がん細胞モデルとしての胆汁検体由来細胞の臨床的有用性を検討した。

【方法】胆膵癌または良性の連続 102 症例から、胆道ドレナージ目的で内視鏡的に採取された胆汁検体を用いてオルガノイド培養を行った。得られた培養細胞を用いて、病理学的検討、遺伝子学的検討、腫瘍原性の評価、薬効試験等を行った。手術可能症例では切除標本との比較を行った。培養細胞は病理形態学的な評価、KRAS および p53 の遺伝子変異に関する評価の他、免疫不全マウスへの細胞接種による腫瘍原性の評価を行った。

【結果】全体の 90/102 例で細胞培養が可能であり、良性検体からも培養可能であった。癌由来オルガノイドは病理学的にも異型を認めた。癌患者由来培養細胞は、1/3-1/2 の症例で KRAS 変異陽性であり、培養環境中で KRAS 変異陽性細胞の比率に変動がみられた。p53 変異は 1/6 の症例で陽性であり、良性細胞は全例変異を認めなかった。免疫不全マウスへ細胞接種を行い、膵癌症例の 54%、胆管癌症例の 58%で皮下腫瘍が形成され、手術検体との比較では原発巣の性質が保たれていた。

【考察】胆汁検体を用いて、胆膵癌細胞の培養が可能であった。癌由来培養細胞は病理学的に異型がみられ、原発巣との比較では元の腫瘍の性質が保持されていた。胆汁検体には良性細胞も混在するため、癌細胞の濃縮や癌細胞の培養維持が今後の課題と考えられた。

【結論】胆汁検体を用いて、これまで困難であった進行胆膵癌患者からの細胞培養が可能であった。培養法の最適化が課題であるが、培養細胞は増幅して各種解析に用いることが可能であり、胆膵癌における薬剤スクリーニングや個別化医療に貢献することが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

胆膵癌は、多くが切除不能の進行期に発見され、薬物治療を行ったとしても有効な薬剤は限られている。新規薬剤の開発には細胞レベルでの検証が必要であるが、実際に薬物治療をうける進行胆膵癌患者由来の細胞は入手困難であった。本研究では、進行胆膵癌患者の胆汁検体を用いて、オルガノイド培養法の樹立を試みており、胆膵癌および良性症例から採取された胆汁検体を用いて、オルガノイド培養を行い増幅した細胞を用いて、多面的な解析がなされた。全症例の 89%でオルガノイド培養に成功し、癌由来オルガノイドは病理学的にも異型を認め、免疫不全マウスへ細胞接種を行い 48%で皮下腫瘍が形成され、手術例では、原発巣と同様の病理学的特性が保持されていた。培養細胞の遺伝子変異は保持されたが変異陽性細胞割合は培養環境により変化がみられた。薬効試験では全症例の 60％で臨床経過と相関がみられた。本検討では良性細胞も同時に培養可能であり、培養環境の調整による癌細胞の濃縮が課題である。胆汁検体を用いて、これまで困難であった進行胆膵癌患者からの細胞培養が可能であった。培養法の確立には課題が残るが、培養細胞は増幅させ各種解析に用いることが可能であり、胆膵癌における薬剤スクリーニングや個別化医療に貢献することが期待される有望な研究であり、胆膵癌の研究における価値ある業績と認められた。

氏　　名	盛　直人
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1727 号
学位記授与の日付	令和２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	Relation of plasma xanthine oxidoreductase activity to coronary lipid core plaques assessed by near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound in patients with stable coronary artery disease （安定冠動脈疾患患者における、血漿キサンチン酸化還元酵素活性と近赤外線分光法血管内超音波によって評価された冠動脈脂質コアプラークとの関連）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　横手　幸太郎 （副査）教　授　松宮　護郎　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】高尿酸血症は痛風だけでなく、心血管疾患と関連している。血清尿酸値の上昇が冠動脈脂質プラークと関連しているという報告がなされているが、冠動脈硬化の直接の原因となりうるかどうかは議論が分かれるところであり、そのメカニズムは未だ解明されていない。プリン体代謝における律速酵素であるキサンチン酸化還元酵素（XOR）はその代謝の過程で酸化ストレスを惹起し、血管内皮機能障害などにより動脈硬化の形成に関与すると報告されているが、臨床的には十分に検討されていない。本研究の目的は安定冠動脈疾患患者における血漿 XOR 活性と冠動脈脂質コアプラークとの関連を評価することである。

【方法】2017 年 6 月～2018 年 12 月に当院で安定冠動脈疾患患者に対して待機的に経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行した患者 80 例を前向きに登録した。PCI 前に血漿 XOR 活性の測定を行い既報の基準値によって 3 群に分類した。標的血管と非標的血管に対して近赤外線分光法血管内超音波検査（NIRS-IVUS）を施行し、冠動脈壁の脂質コアプラーク量を Lipid-Core Burden Index (LCBI)として定量的に評価した。非標的血管におけるプルバック全長の LCBI と、4mm 間での最大の LCBI（maxLCBI4mm）を主要評価項目とした。XOR 阻害薬内服 1 例、NIRS-IVUS での評価不能であった 11 例を除外し、計 68 例を解析した。

【結果・考察】Low XOR 活性群 26 例、Normal XOR 活性群 31 例、High XOR 活性群 11 例であった。High XOR 活性群において他の 2 群と比較し有意に現喫煙者が多かったが（12% vs. 10% vs. 55%, p=0.002）、他患者背景に有意差は認めなかった。非標的血管における LCBI、maxLCBI4mm は High XOR 活性群において他の 2 群と比較し有意に高値であった（LCBI: 55.6±37.8 vs. 65.6±48.5 vs. 102.1±56.5、p=0.04、 maxLCBI4mm: 294.0±155.9 vs. 347.4±181.6 vs. 474.4±171.6、p=0.04）。

【結論】安定冠動脈疾患患者において、血漿 XOR 活性の上昇は非標的血管での冠動脈脂質コアプラーク量の上昇と有意に関連していた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

キサンチン酸化還元酵素はプリン体代謝の最終段階における律速酵素であり、その代謝の過程で活性酸素種を生じ、動脈硬化を促進すると報告されている。しかし臨床的な検討は十分でなく、本研究では安定冠動脈疾患患者において、血漿キサンチン酸化還元酵素活性と冠動脈の脂質コアプラークとの関連を調べた。脂質コアプラークの検出は近赤外線分光法血管内超音波を用いて行われた。経皮的冠動脈形成術が行われた患者 68 人が登録され、血漿キサンチン酸化還元酵素活性値によって 3 群（低値群、正常値群、高値群）に分類された。キサンチン酸化還元酵素活性高値例は本研究集団の 16%に認められた。キサンチン酸化還元酵素活性高値群において、他の 2 群と比較し非標的血管の血管内腔は狭く、病変長は長く、また有意に脂質コアプラーク量が多かった。すなわちキサンチン酸化還元酵素の上昇は冠動脈プラークの不安定性と関連している可能性が示唆された。一方、血清尿酸値と脂質コアプラークに有意な関連は認めなかった。本論文は、血漿キサンチン酸化還元酵素活性と冠動脈の脂質コアプラークとの関連を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	平松　彩佳
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1728 号
学位記授与の日付	令和２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	Study on efficiency improvement of drug safety measures on the basis of analysis characterizing revisions of drug package inserts at post-market stage （市販後における添付文書改訂の特徴分析に基づく医薬品安全対策の効率化に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　本橋　新一郎 （副査）教　授　安西　尚彦　　教　授　清水　栄司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】医薬品の添付文書の改訂は、承認後すぐに措置されるものや、実臨床で数十年の使用がなされたのちに措置されるものまで様々である。本研究は、医薬品の承認から添付文書改訂までの期間に着目し、その特徴を明らかにすることで、医薬品安全対策の効率化に資することを目的とした。

【方法】2014 年度～2018 年度の 5 年間に措置された医薬品の添付文書改訂について、PMDA が公表している調査結果報告書に基づき、延べ 226 件の添付文書への重大な副作用の追加等を特定した。このうち国内承認日及び国際誕生日が把握できた 209 件を対象とし、副作用又は医薬品の種類ごとに、国内承認から添付文書改訂までの期間、及び当該期間と国際誕生から国内承認までの期間との関係を分析した。

【結果・考察】209 件のうち、追加された副作用の器官別大分類（SOC）別では「皮膚および皮下組織障害」（16.3%）、「肝胆道系障害」（13.9%）が多く、医薬品の薬効分類別では「腫瘍用薬」（20.1%）、「化学療法剤」（17.7%）、「その他の代謝性医薬品」（15.3%）が多かった。全体の国内承認から添付文書改訂までの期間の中央値、最小値及び最大値はそれぞれ 6.29 年（四分位範囲：2.68－15.53 年）、0.16 年及び 59.69 年であった。国内承認から添付文書改訂までの期間及び国際誕生から国内承認までの期間に基づき 4 グループに分類した解析においては、「肝胆道系障害」、「血液およびリンパ系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」あるいは「腫瘍用薬」、「化学療法剤」、「その他の代謝性医薬品」は、ドラッグラグがなく国内承認から早期の段階で措置されるグループに多く属しており、これらの副作用や医薬品については、市販後早期の副作用発現状況を注視する必要があると考えられた。

【結論】本研究で明らかとなった医薬品の添付文書の改訂に関する特徴を踏まえて、医薬品安全性監視計画等を策定することで、迅速かつ適切な安全対策措置につながることが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

医薬品の副作用対策、特に副作用の情報を収集し評価した上で行う医薬品の添付文書の改訂指示は、PMDA の重要な業務の一つである。本研究では、医薬品の市販後に PMDA が副作用を集積して検討した結果である「調査結果報告書」に基づき、2014 年度から 2018 年度に改訂された医薬品の添付文書を用いて、発生した副作用や医薬品の種類ごとに、国内承認から添付文書改訂までの期間とドラッグ・ラグについて検討を行った。その結果、「肝胆道系障害」、「血液およびリンパ系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」といった副作用発現や、「腫瘍用薬」、「化学療法剤」、「その他の代謝性医薬品」に属する医薬品は、ドラッグ・ラグがなく国内承認から早期に添付文書改訂が行われていた症例で多く認められていた。これらの結果から、これらの副作用や医薬品については、市販後早期の副作用発現状況に注意する必要があることを明らかとした。本論文は、医薬品の迅速かつ適切な安全対策措置に寄与しうる添付文書改訂の特徴を明らかにした、価値ある業績と認められた。

氏　　名	出口　ハンナ
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1729 号
学位記授与の日付	令和２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 roles of Glutaminase 2 in pancreatic β-cell differentiation （膵 β 細胞分化における Glutaminase 2 の役割解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　真鍋　一郎 （副査）教　授　田中　知明　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】グルタミン代謝と膵島 α 細胞グルカゴン分泌との関係性が注目される中、β 細胞におけるグルタミン代謝の役割は不明な点が多い。そこでグルタミン代謝の master regulator、Glutaminase2 (GLS2)の膵 β 細胞を介した糖代謝に及ぼす影響とその制御メカニズムを解明した。

【方法】 膵 β 細胞特異的 *Gls2* ノックアウトマウス(CKO)を RIP Cre/loxP system を用いて作成し、生体内における糖代謝を検討、膵島免疫組織染色・単離膵島を用いてインスリン、グルカゴン、膵臓分化制御転写因子に及ぼす影響を RIPCRE と比較検討した。更にマウス膵 β 細胞株 MIN6 細胞を用いて分子機構の解析を行った。

【結果】*Gls2* CKO は通常食負荷で糖新生が亢進、高脂肪食負荷で著明な糖尿病を呈した。膵島免疫組織染色で高脂肪食負荷 *Gls2* CKO では 8 週齢からグルカゴン陽性 α 細胞の配列異常を認め 30 週齢で顕著となった。*Gls2* CKO からの単離膵島では高脂肪食負荷 8 週齢でインスリンとグルカゴン遺伝子の増加、30 週齢でインスリン遺伝子の低下が認められた。高脂肪食負荷後 8 週齢から Neurogenin3 (Ngn3)を含む各種膵分化制御転写因子や未分化マーカーである Nanog が Gls2 CKO の単離膵島で増加しており、高脂肪食負荷 30 週齢の *Gls2* CKO で明らかな Ngn3 の核内染色が確認された。MIN6 を用いた検討で *Gls2* をサイレンシングすると、膵 β 細胞核内で Ngn3 が増加し、増加した Ngn3 は λPP 処理により減弱することからリン酸化 Ngn3 であることが示された。更に medium 中のインスリン分泌低下に加えて膵 β 細胞株であるにもかかわらずグルカゴン分泌増加を惹起した。

【考察】Ngn3 は膵前駆細胞で発現し、成熟細胞には存在しないとされる。一方、Ngn3 陽性膵前駆細胞はすべての内分泌細胞に分化可能で、リン酸化 Ngn3 は前駆細胞の未分化能維持に重要であることから、膵 β 細胞 *Gls2* は Ngn3 制御を介して膵分化制御に重要である可能性が示唆された。

【結論】膵 β 細胞 *Gls2* 障害がリン酸化 Ngn3 を発現する前駆細胞の性質を備えた細胞に変化し、脱分化した β 細胞がグルカゴン分泌陽性 α 細胞への分化に寄与したと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

膵 β 細胞におけるグルタミン酸代謝の生物学的意義はよく分かっていない。Glutaminase2(GLS2)はグルタミン代謝の master regulator である。本研究では膵 β 細胞の GLS2 の役割を明らかとするため、膵 β 細胞特異的 *Gls2* ノックアウトマウス(*Gls2* CKO)を作成し、糖代謝に及ぼす影響とその分子メカニズムを検討した。その結果、高脂肪食負荷 *Gls2* CKO は RIPCRE（control）と比較して、耐糖能障害、糖新生の亢進、インスリン抵抗性を示した。高脂肪食負荷 *Gls2*　CKO では、免疫組織染色で膵島内のグルカゴン陽性 α 細胞の配列異常・α 細胞の増加を認め、単離膵島のグルカゴン遺伝子の発現増加と、血中グルカゴン濃度の増加を認めた。分子メカニズム解明のため、膵島を単離し qPCR を用いてインスリン関連遺伝子や膵内分泌細胞分化過程で重要な転写因子を検討したところ、Ngn3, Arx, Pax4 といった膵内分泌分化の比較的初期段階で認められる遺伝子が CKO で有意に増加していた。中でもいずれの細胞にも分化可能な膵内分泌前駆細胞に発現するとされる Ngn3 は、高脂肪食負荷後 CKO において蛋白レベルで増加が確認され、またリン酸化が認められた。更にマウス膵 β 細胞株 MIN6 細胞で *Gls2* をサイレンシングすると、核内でリン酸化 Ngn3 が増加し、α-ケトグルタル酸の添加によりリン酸化 Ngn3 の発現は低下した。以上より膵 β 細胞における *Gls2* の障害は、α-ケトグルタル酸を介してリン酸化 Ngn3 の増加を引き起こし、α 細胞の増加、グルカゴン分泌の増加に寄与し、結果、糖尿病の病態を呈すると考えられた。本論文は、膵 β 細胞における *Gls2* の生理学的役割を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	小澤　由希子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1730 号
学位記授与の日付	令和２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 serum complements and their regulators in generalized myasthenia gravis (全身型重症筋無力症における補体と補体調整因子の変化)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　清水　栄司 （副査）教　授　岩立　康男　　教　授　山口　淳

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は神経筋接合部の抗体介在性自己免疫疾患であり、約 85%で抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptors: AChR)抗体が検出される。その病態機序には古典的経路を中心とした補体系の活性の関与が示唆されている。本研究では、抗 AChR 抗体陽性 MG の病態を明らかにする目的で MG 患者の血清の補体、補体調整因子を解析した。

【方法】免疫治療未介入の抗 AChR 抗体陽性全身型 MG44 名と対照群として年齢と性別の調整を行った非免疫性神経疾患患者 20 名の血清で補体(C3、C4、solubleC5b-9[sC5b-9])と補体調整因子(Vitronectin[VTN])、 Clusterin[(CLU]、Properdin)を測定した。さらに 8 例の MG では治療前後の経時的な変化を観察した。

【結果・考察】C3、C4、CLU は MG 群と対照群で有意な差はなかったが、sC5b-9 と VTN は対照群に比して MG 群で高い傾向にあり、ともに 1 年後の MG Activities of Daily Living profile (MGADL)スコアと正の相関傾向を認めた。VTN に関しては治療後に低下した。Properdin は対照群に比して MG 群で有意に低値であり、MG の重症度が高いほど Properdin は低い傾向にあった。今回 C3・C4 値は対照群と有意差を認めなかったが、既報でも C3・C4 は血清中の総量が多いため神経筋接合部での局所反応を反映しにくいという報告がある。C5b-7 と結合し membrane attack complex (MAC)形成を抑制する VTN は MG 群で高く、sC5b-9 の上昇と同様に MG 病態における MAC 形成亢進を反映しているものと考えられた。副経路で C5 分解を促進する Properdin は古典経路の活性の代償として下がっている可能性があり、重症度と相関していたことから病勢の客観的な指標になりうる。

【結論】sC5b-9、VTN、properdin は MG の病態と強く関連していることが示唆された。全身型 MG において補体、補体調整因子は病態と関与しており、バイオマーカーとなる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は神経筋接合部の抗体介在性自己免疫疾患であり、約85％で抗 AChR 抗体が検出される。その病態機序には古典的経路を中心とした補体系の活性の関与が示唆されている。本研究では、抗 AChR 抗体陽性 MG の病態を明らかにする目的で免疫治療未介入の抗 AChR 抗体陽性全身型 MG44 名と対照群として非免疫性神経疾患患者 20 名の各血清を用いて、補体(C3、C4、soluble C5b-9[sC5b-9])と補体調整因子 (Vitronectin、Clusterin、Properdin)を測定した。さらに 8 例の MG では治療前後の経時的な変化を観察した。C3、C4、Clusterin は MG 群と対照群で有意な差はなかったが、sC5b-9 と Vitronectin は MG 群で高い傾向にあり、ともに 1 年後の MG の重症度と相関傾向を認めた。Vitronectin に関しては治療後に低下した。Properdin は MG 群で有意に低値であり、MG の重症度が高いほど Properdin は低い傾向にあった。今回 MAC 形成を抑制する Vitronectin は MG 群で高く、sC5b-9 の上昇と同様に MG 病態における MAC 形成亢進を反映しているものと考えられた。副経路で C5 分解を促進する Properdin は古典経路の活性の代償として下がっている可能性があり、重症度と相関していたことから病勢の客観的な指標になりうる。本論文は、sC5b-9、Vitronectin、properdin は MG の病態と強く関連していることを示唆し、全身型 MG において補体・補体調整因子は病態と関与しており、バイオマーカーとなる可能性を提示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	日野　裕太郎
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1731 号
学位記授与の日付	令和２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	Plumbing drains in indoor environments are important sources for invasive fusariosis: an analysis on the patients with hematological disorders （室内排水口は侵襲性フザリウム症の感染源として重要である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　白澤　浩 （副査）教　授　米山　光俊　　教　授　巽　浩一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】侵襲性フザリウム症（IF）は免疫不全者に発症する重篤な感染症である。有効な治療法に乏しく、予後は極めて不良である。IF の感染経路は不明な点も多く、感染予防に対する対策も遅れている。本研究では IF の感染源・感染経路を明らかにするため、日本の血液疾患患者における IF の疫学と室内環境における真菌叢調査を行った。

【方法】千葉大学真菌医学研究センターに保存されている *Fusarium* 属菌のうち 2009 年から 2019 年に分離された臨床分離株を解析し、原因菌種や背景疾患を検討した。医療機関、一般住居の室内空気および排水口から検体を採取し、培養とメタゲノム解析の二つの方法で室内真菌叢を解析した。排水口からの伝播実験としてエアロゾルと水はねにより飛散するフザリウム伝播実験をおこない、感染メカニズムの解明を試みた。

【結果・考察】血液疾患患者 IF 症例 28 例を解析した。背景疾患としては急性白血病や造血幹細胞移植患者など長期間の好中球減少をきたす疾患が多く、ほとんどの患者は入院中に IF を発症していることが示唆された。IF の原因菌種として *Fusarium solani* species complex (FSSC) が最多であった。培養・メタゲノム解析の結果から *Fusarium* は室内空気にはほとんど存在せず、室内排水口に多く生息していることが明らかとなった。さらに排水口検体から分離された FSSC と IF 症例から分離された FSSC の菌種構成は類似しており、表在性フザリウム症の菌種構成とは異なっていた。この結果から室内排水口は IF の感染源であると推定された。排水口伝播実験では *Fusarium* はエアロゾルではなく、水はねを介して排水口から伝播していることが示唆された。感染防止のため、今後病室の排水口の清掃方法や接触感染の対応などを再検討していく必要がある。

【結論】室内排水口は侵襲性フザリウム症の感染源として重要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

侵襲性フザリウム症（IF）は免疫不全者に発症する重篤な感染症である。有効な治療法に乏しく、その感染経路についても不明な点が多い。本研究では IF の感染源・感染経路を明らかにするため、日本の血液疾患患者における IF の疫学調査と室内環境における真菌叢調査がなされた。

千葉大学真菌医学研究センターに保管されている *Fusarium* 属菌の中で 2009 年から 2019 年に分離された臨床分離株を解析し、原因菌種や背景疾患を検討した。その結果から IF を発症する菌種構成には特徴があること，背景疾患としては急性白血病や造血幹細胞移植患者など長期間の好中球減少をきたす疾患が大部分を占め、多くは入院中に発症していることが明らかとなった。

そこで、感染源解明のため、医療機関及び一般住居の室内空気および排水口から検体を採取し、培養とメタゲノム解析の二つの方法で真菌叢を解析した。その結果から *Fusarium* は室内空気にはほとんど存在せず、室内排水口に多く生息していることが明らかとなった。さらに排水口検体から分離された *Fusarium* の菌種構成と IF 症例から分離された菌種構成は類似しており、表在性フザリウム症の菌種構成とは異なっていた。この結果から室内排水口は IF の感染源であると推定された。排水口伝播実験では *Fusarium* はエアロゾルではなく、水はねを介した接触感染で排水口から伝播していることが示唆された。本論文は日本の血液疾患患者における IF の疫学を明らかにし、その感染経路として院内の排水口が重要な原因であることを示唆した価値ある業績と認められた。

氏　　名	浅川　悠太
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1732 号
学位記授与の日付	令和２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	Epstein-Barr virus positive gastric cancer involves enhancer activation through ATF3 （Epstein-Barr ウイルス陽性胃癌における ATF3 を介したエンハンサー活性化の関与）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　本橋　新一郎 （副査）教　授　安西　尚彦　　教　授　眞鍋　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】Epstein-Barr virus（EBV）はプロモーター領域の異常メチル化による癌抑制遺伝子の発現低下及びエンハンサー領域の活性化による癌遺伝子の発現上昇を誘導することで胃癌に関与していると考えられているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究では、活性化エンハンサー領域と関連して発がん性に関与する転写因子を明らかにするために、トランスクリプトーム及びエピゲノム変化の統合解析を行った。

【方法】胃癌細胞 MKN7 の EBV 感染前後で FAIRE-seq 及び H3K4me3、H3K4me1 及び H3K27ac の ChIP-seq データを比較して活性化エンハンサー領域を抽出し、モチーフ解析と RNA-seq 解析を統合して活性化エンハンサー関連転写因子を抽出した。当該転写因子の ChIP-seq 及びノックダウンによって下流標的遺伝子を抽出し、他の EBV 陽性胃癌細胞 NCC24 及び SNU719 でもノックダウンして WST-8 アッセイ及び Caspase 3/7 アッセイによる機能解析を実施した。

【結果・考察】MKN7 細胞において EBV 感染後に活性化するエンハンサー領域には ATF3 関連モチーフが濃縮していた。類似の結合モチーフを有する転写因子の中でも EBV 感染によって発現が上昇する ATF3 に着目し、ATF3 の ChIP-seq 及びノックダウンによって 96 個の標的遺伝子を見出した。これらの遺伝子は発がんに関連する機能を有する遺伝子を多く含み、EBV 感染 MKN7 細胞だけでなく、他の EBV 陽性胃癌細胞においても ATF3 の標的遺伝子として発現が誘導されていた。これらの EBV 陽性胃癌細胞で ATF3 をノックダウンすると細胞死の誘導及び細胞増殖の低下が認められたことから、ATF3 が細胞の生存に寄与していると考えられた。

【結論】以上の結果から、EBV 感染によって発現上昇する ATF3 はエンハンサーの活性化を介して細胞生存を正に制御することで、EBV 陽性胃癌の発がんに関与していると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Epstein-Barr virus (EBV)陽性胃癌はプロモーター領域の超高メチル化だけでなくエンハンサー領域の特徴的な活性化を示す。本研究では、EBV 陽性胃癌細胞を用いて、活性化エンハンサーに関連して癌の形質に関与する転写因子の同定がなされた。MKN7 細胞の EBV 感染前後で FAIRE-seq、ChIP-seq、RNA-seq の統合解析を行い、活性化エンハンサーに結合し得る転写因子として ATF3 を見出した。ATF3 の ChIP-seq 及びノックダウン実験によって ATF3 の下流標的遺伝子を絞り込み、ATF3 標的遺伝子群が細胞増殖や細胞死回避に関連する遺伝子を多く含んでいることを見出した。3 種類の EBV 陽性胃癌細胞で ATF3 をノックダウンし、実際に細胞増殖の低下と細胞死が誘導されることを確認した。ATF3 は p53 の活性化を介して細胞死を誘導する機能を有することが知られているが、EBV 陽性胃癌細胞では EBV 潜伏因子によって p53 の機能が抑制されているため、ATF3 の oncogenic な機能が優先されていると考えられた。本論文は、EBV 陽性胃癌細胞において ATF3 が活性化エンハンサーに関連して癌の形質に関与していることを初めて明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	櫻井　透
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1733 号
学位記授与の日付	令和２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	Dysfunction of the left angular gyrus may be associated with writing errors in ALS (筋萎縮性側索硬化症における書字の誤りは左角回の機能低下と関係する)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　清水　栄司 （副査）教　授　岩立　康男　　教　授　山口　淳

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的かつ系統的に障害される一方で，前頭葉機能障害を中心とする認知機能障害も合併することが知られる．言語機能障害として書字の誤りを認めることが特徴的だが，その病態については未だ不明な点が多い．そこで包括的な言語機能評価と脳血流解析により書字の誤りに関連する神経基盤を検証した．

【方法】書字可能な運動機能を有する 37 例の ALS を対象に Western aphasia battery（WAB）を用いて言語機能評価を行った．書字による表現課題から誤りを抽出し，誤りの有無で対象を 2 群化した．臨床経過，運動機能，総合的認知機能について両群を比較した．局所脳血流量と WAB の各課題における相関解析，また書字の誤り群と誤りのない群および健常群について群間比較を行った．

【結果】19 例（51.4%）の ALS において仮名文字の脱落や音韻性錯書などの誤りを認めた．誤りのない群と比較して発症年齢や罹病期間，運動機能の重症度，認知機能検査に差がなかった．脳血流相関解析では書字による表現課題の得点と左角回周囲の皮質および皮質下に正の相関領域を認めた．脳血流群間比較では健常群より ALS 群で両側補足運動野，中前頭回に低下領域を認め，書字の誤り群は誤りのない群より左下前頭回から左下頭頂小葉に低下領域を認めた．

【考察・結論】ALS における書字の誤りは運動機能障害の経過とは独立して生じ得る症候と考えられた．左角回は音素と書記素の変換に関わる部位と指摘されており，その機能低下が ALS における書字の誤りにも関係している可能性が示された．加えて下前頭回から下頭頂小葉に及ぶ機能低下は，頭頂葉への病理変化の拡大や神経ネットワーク障害を示唆するものであり，書字の誤りが前頭葉のみならず頭頂葉の機能低下にも関与する症候であると考えられた．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は筋萎縮性側索硬化症（ALS）にみられる書字の誤りについて、包括的言語機能評価である Western Aphasia Battery と脳血流 SPECT を用い解析を行ったものである。ALS 37 例中、約半数と高頻度に仮名の誤りを認め、決して稀で無い症候であった。仮名の脱落や音韻性錯書が多く見られたことは既報告と矛盾のないものであった。誤りを認めた群は必ずしも運動機能が重症であったり長い経過であったりするわけではなく，認知症の合併もなかった。書字の誤りは運動機能障害とは独立した経過をたどる症候であると考えられた。脳血流解析では書字表現に関係する得点と左角回を含む下頭頂小葉の機能低下との関与を明らかにした。左角回は書字読字、特に音素と書記素の変換に関わる部位と考えられており、本症候と矛盾のない関連部位と考えられた。ALS は前頭葉機能障害を中心とする認知機能障害を合併することが知られているが、本論文では頭頂葉への機能低下領域拡大により書字の誤りが出現することが示唆され、ALS の病態やコミュニケーション障害を理解する上で価値ある業績と認められた。

氏　　名	野島　大輔
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1734 号
学位記授与の日付	令和２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	Relationship between bone mineral density and rotator cuff strength in animal models （動物モデルにおける骨密度と腱板強度の関係性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　諏訪園　靖

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】腱板断裂の危険因子の一つとして骨密度低下が指摘されているが、腱板強度と骨密度の関係性は未だ不明点が多い。また、近年抗スクレロスチン抗体が臨床応用されたが、腱に対する作用は明らかではない。そこで本研究の目的は、卵巣摘出ラットを用いて抗スクレロスチン抗体による骨粗鬆症治療を行い、腱板強度と骨密度の関係を評価することである。

【方法】8 週齢 Sprague-Dawley ラット 30 匹を用い、卵巣露出を行った Sham 群、卵巣摘出を行った OVX 群と OVX＋antiScl 群の 3 群（各群 10 匹ずつ）を対象とした。術後 12 週から術後 20 週まで、OVX+antiScl 群に対して週 2 回抗スクレロスチン抗体（25mg/kg）を、Sham 群と OVX 群に対して週 2 回同容積の生理食塩水をそれぞれ皮下注射投与し、術後 20 週で評価を行った。評価項目は、上腕骨近位部の骨密度（g/㎠）、力学的評価は引っ張り試験による棘上筋-棘下筋腱複合体の最大破断強度（N）、剛性（N/mm）、ヤング率（N/㎟）、組織学的な評価はマッソントリクローム染色を用い、棘上筋腱変性を評価する Bonar scale とした。

【結果・考察】骨密度は、OVX 群は Sham 群と比較して有意に低下し、OVX＋antiScl 群は OVX 群と比較して有意な改善を認めた。腱板強度は、OVX 群は Sham 群と比較して、最大破断強度・剛性・ヤング率が有意に低下し、OVX＋antiScl 群は OVX 群と比較して全項目で有意な改善を認めた。組織学的には、OVX 群は Sham 群と比較して Bonar scale が有意に高値で変性進行が示唆されたが、OVX＋antiScl 群は OVX 群と比較して有意差を認めず、明らかな変性改善を認めなかった。腱板強度と骨密度の間には強い正の相関関係を認めた。抗スクレロスチン抗体治療は骨密度のみならず、腱板強度の改善効果を認めたが、組織学的に腱実質には明らかな変化を認めなかった。腱板強度を規定するのは腱実質以外に、腱-骨接合部・軟骨層・骨層など様々な要素が関与していると考えられる。抗スクレロスチン抗体治療で腱実質以外の強度の上昇が、本研究の結果に繋がったことが示唆された。

【結論】骨密度と腱板強度は強い正の相関関係を認めた。抗スクレロスチン抗体治療は、骨密度改善だけではなく、腱板強度改善に繋がる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腱板断裂と骨密度低下の関係性を指摘する報告は数多くあるが、腱板強度と骨密度の関係性は未だ不明点が多い。また、近年、骨粗鬆症治療薬として抗スクレロスチン抗体が臨床応用されたが、腱に対する作用は明らかではない。

本研究では、腱板強度と骨密度の関係を明らかにすることを目的に、卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットを用いて抗スクレロスチン抗体による骨粗鬆症治療を行い、骨密度・腱板強度・腱板組織などを評価された。卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットに対して抗スクレロスチン抗体治療は、骨密度のみならず、腱板強度の改善効果を認めたが、組織学的に腱実質には明らかな変化を認めなかった。また、腱板強度と骨密度の間には強い正の相関関係を認めた。腱板強度を規定するのは腱実質以外に、腱-骨接合部・軟骨層・骨層など様々な要素が関与していると考えられ、抗スクレロスチン抗体治療によって腱実質以外の強度が上昇したことが、本研究の結果に繋がったことが示唆された。本論文は、骨密度と腱板強度に正の相関関係があること、抗スクレロスチン抗体治療による骨密度・腱板強度・腱板組織に対する影響を明らかにしたことから、価値ある業績と認められた。

氏　　名	見上　英樹
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1735 号
学位記授与の日付	令和２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 new lung fibrosis model by iron toxicity (鉄毒性による新規肺線維化モデル)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　安西　尚彦 （副査）教　授　幡野　雅彦　　教　授　淺沼　克彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】特発性肺線維症(IPF)は、慢性かつ進行性の線維性病変を特徴とし未だ有効な治療法が確立されておらず、新規創薬の為には適切な動物モデルが必要不可欠である。我々は IPF 患者肺の変動遺伝子情報をもとに新規肺線維化モデルを樹立すべく、IPF 患者肺由来の筋線維芽細胞を用いて RNAseq/transcriptome 解析を行った。その結果、鉄イオン動態が寄与する非アポトーシス性細胞死である Ferroptosis と IPF 病態成立との関連性を見出した。そこで、細胞内鉄イオンの負荷によって肺線維化誘導が可能か検討した。

【方法】12 週齢のマウスを麻酔下にて左側第 6-7 肋間で開胸術を行い、50μl の $FeCl_3(Fe^{3+})$溶液（0.8%）を左上葉中央部胸膜下に注入し、2 週間後にマウスを犠牲死させ解析を行なった。

【結果・考察】Fe^{3+}注入後 1 時間以内に、構成細胞内における Fe^{2+}の上昇と活性酸素類の産生が、ベルリンブルーおよびジヒドロローダミンでそれぞれ確認された。Fe^{3+}注入後 10 日で、びまん性かつ激しい線維化を引き起こし、それと相関し、有意な肺内コラーゲン量の上昇と静肺コンプラインアンスの低下も認められた。一方、左肺上葉特異的に線維化誘導した際、その他の肺葉は病理学的に正常であるため体重低下や死亡は確認されなかった。また、少なくとも 6 週間の追跡調査では Fe^{3+}-誘導性肺線維化は不可逆的であり、これは、既存の肺線維化モデルマウスでは観察できない、IPF 患者の病理学的特徴を模倣するものであった。Fe^{3+}-誘導性線維化肺の DNA array-gene set enrichment 解析では、線維化を裏付けるコラーゲンを含む細胞外マトリックス分子の蓄積が明らかとなった。また、既報の IPF 患者肺の differentially expressed genes (DEGs)との比較から、Up-regulated DEGs の 8%、Down-regulated DEGs の 25%を本法にて検索可能であることが判明した。

【結論】IPF 病態を解析する上で、適切かつ新規の肺線維化モデルマウスを樹立した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

特発性肺線維症(IPF)は線維性病変を特徴とした極めて予後不良の疾患であり、未だ有効な治療法が確立されていない。現存する疾患モデルと患者における病態様式の乖離も指摘されており、創薬のためには適切な疾患動物モデルの樹立が期待されていた。

本論文では、細胞内で活性酸素種を産生誘導する古典的化学物質である $FeCl_3(Fe^{3+})$を用いて、その溶液をマウス胸膜下に注入することで、コラーゲンを含む細胞外マトリクスの激しい蓄積を伴う、びまん性かつ不可逆的な肺線維化を誘導できることを示した。この不可逆的な肺線維化誘導に加え、線維化病変周囲には肺胞上皮細胞の集積も認められ、これらの所見は、IPF 患者肺の病理と高い相関性を示すもので、これまで汎用されてきた疾患マウスモデルにおいては観察されていなかった。さらに、Fe^{3+}-誘導性線維化肺を DNA microarray/transcriptome 解析に供し、IPF 患者肺における differentially expressed genes (DEGs)との比較から、IPF 患者における Up-regulated DEGs の 8%、Down-regulated DEGs の 25%を、Fe^{3+}-誘導性肺線維化モデルがカバーできることが明らかとなった。

以上より、本論文は、IPF の病態を解析する上で適切かつ新規の肺線維化モデルマウスの樹立に成功した、価値のある業績と認められた。

氏　　名	高桑　美冴
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1736 号
学位記授与の日付	令和２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	Antipsychotic effects of phosphodiesterase 10A inhibitors （ホスホジエステラーゼ 10A 阻害薬の抗精神病作用）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　伊豫　雅臣 （副査）教　授　清水　栄司　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】統合失調症は主に陽性症状、陰性症状、認知機能障害に特徴づけられるが、既存の抗精神病薬（ドパミン D2 受容体拮抗薬）は陽性症状に著効するものの他症状に対して有効性が低く、錐体外路障害や高プロラクチン血症等の副作用が問題となっている。本研究では新規ホスホジエステラーゼ 10A（PDE10A）阻害薬（MT-3014, T-251）が副作用の少ない抗精神病薬になるかを評価した。

【方法】統合失調症の薬理学的モデルとして、MK-801 投与ラットを用いた。MK-801 誘発運動量亢進作用、prepulse inhibition（PPI）障害、新規物体認識試験により抗精神病様作用および認知機能評価を行った。抗精神病作用を予測する条件回避反応試験も実施した。副作用評価としてカタレプシー惹起作用、血中プロラクチン濃度測定を実施した。MT-3014 についてはラット PET 試験を実施し、用量-脳内 PDE10A 占有率反応を検討した。

【結果・考察】MT-3014, T-251 ともに MK-801 誘発の運動量亢進、PPI 障害および認知機能障害を有意に改善した。また条件回避反応試験においても用量依存的な抑制作用を示した。両化合物ともに過剰用量投与において、カタレプシーおよび血中プロラクチン濃度増加を引き起こさなかった。今回の結果より、両阻害薬は統合失調症モデルラットにおいて抗精神病様作用および認知機能障害改善作用を示し、既存薬で問題となっている副作用を引き起こさない可能性が示唆された。さらに PET 試験により、MT-3014 は抗精神作用を発揮する用量域で血中濃度依存的な脳内 PDE10A 占有率増加を示したことから、臨床試験の成功確度向上のために血中モニタリングが有用であることが示唆された。

【結論】PDE10A 阻害薬は副作用の少ない新たな抗精神病薬となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は統合失調症の動物モデルとして知られているＮＭＤＡ受容体拮抗薬(+)-MK-801 を投与したラットモデルを用いて、田辺三菱製薬株式会社で創製した二つのホスホジエステラーゼ 10A（PDE10A）阻害薬（MT-3014, T-251）の抗精神病作用を評価した。両化合物ともに(+)-MK-801 誘発の運動量亢進、プレパルス抑制障害および認知機能障害を有意に改善した。また条件回避反応試験においても用量依存的な抑制作用を示した。両化合物ともに過剰用量投与において、カタレプシーおよび血中プロラクチン濃度増加を引き起こさなかった。今回の結果より、両化合物は統合失調症モデルラットにおいて抗精神病様作用および認知機能障害改善作用を示し、既存薬で問題となっている副作用を引き起こさない可能性が示唆された。本論文は副作用の少ない新規抗精神病薬になる可能性を示しており、統合失調症の新規治療薬の可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	宮本　卓弥
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1737 号
学位記授与の日付	令和２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 rat model of cervical compressive myelopathy mimicking dynamic factors at the intervertebral segment （動的因子を再現したラット圧迫性脊髄症モデルの開発）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　諏訪園　靖

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】圧迫性脊髄症の発症には、圧迫因子に加えて動的因子の関与が重要とされる。疾患モデルとして、水吸収性ゴムシートを椎弓下に留置したラットモデルが散見される。これらは緩徐進行性の静的な脊髄圧迫によるモデルであるが、動的因子を再現したモデルは確立されていない。今回、頚椎椎弓下に 2 枚のシートを頭尾側に並べて挿入し、椎間高位で圧迫因子間に動きを持たせたモデルを作成した。シート 1 枚挿入モデルと比較し、動的因子の影響による差を評価した。

【方法】8 週齢雌性 SD ラットを用いた。C4-C5 椎弓下に連続したシート 1 枚を挿入する 1 枚シート群 6 匹、C4 および C5 椎弓下にシートを 1 枚ずつ計 2 枚挿入する 2 枚シート群 6 匹、シート 2 枚挿入後直ちに抜去する Sham 群 6 匹の 3 群比較とした。水膨張性ポリウレタンエラストマーを 5×3×0.7mm のシート状に採型して用いた。2 枚シート群は 2.5×3×0.7mm に半切し、2 枚使用した。行動評価として、前肢機能を Forelimb locomotor scale (FLS) score で、後肢機能を BBB score で術前から術後 20 週まで評価した。感覚評価として術後 18 週に von-Frey test を行った。術後 20 週で組織評価を行い、Cresyl Violet 染色で脊髄前角神経細胞数を、Luxol Fast Blue 染色で皮質脊髄路髄鞘面積を評価した。

【結果・考察】FLS score、BBB score 平均値は、術後 2 枚シート群は 1 枚シート群より低値、すなわち重症であった。von-Frey test では、2 枚シート群は Sham 群に対して著明な痛覚閾値の上昇を認めた。2 枚シート群のみの集計では、FLS score と疼痛閾値の負の相関が見られ、前肢機能が重症な個体ほど痛覚鈍麻が高度であった。組織評価では、前角神経細胞数、皮質脊髄路髄鞘面積のいずれも 2 枚シート群での減少がより高度であった。

【結論】シートを 2 枚挿入したラット圧迫性脊髄症モデルは、シート 1 枚挿入モデルと比較し、より重度の脊髄症を認めた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

圧迫性脊髄症の発症には、圧迫因子に加えて動的因子の関与が重要とされる。疾患モデルとして、水吸収性ゴムシートを椎弓下に留置したラットモデルが散見される。これらは緩徐進行性の静的な脊髄圧迫によるモデルであるが、動的因子を再現したモデルは確立されていない。本研究では、頚椎椎弓下に 2 枚のシートを頭尾側に並べて挿入し、椎間高位で圧迫因子間に動きを持たせたモデルを作成した。シート 1 枚挿入モデルと比較し、動的因子の影響による差を評価した。その結果、行動学的評価では、術後ほぼ全期間にわたり 2 枚シート群は 1 枚シート群より重症であった。感覚評価では、2 枚シート群は Sham 群に対して著明な痛覚閾値の上昇を認めた。2 枚シート群のみの集計では、FLS score と疼痛閾値の負の相関が見られ、前肢機能が重症な個体ほど痛覚鈍麻が高度であった。組織評価では、前角神経細胞数、皮質脊髄路髄鞘面積のいずれも 2 枚シート群での減少がより高度であった。以上より、シートを 2 枚挿入したラット圧迫性脊髄症モデルは、シート 1 枚挿入モデルと比較し、より重度の脊髄症を認めた。本論文では圧迫性脊髄症動物モデルにおける動的因子の再現と、動的因子の影響による脊髄症重症化を示唆し、価値ある業績と認められた。

氏　　名	國分　宙
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1738 号
学位記授与の日付	令和２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	Cytoprotective and cytotoxic effects of inhaled anesthetics by endoplasmic reticulum stress response （小胞体ストレス反応による吸入麻酔薬の細胞保護作用と細胞障害作用）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　古関　明彦 （副査）教　授　三木　隆司　　教　授　鈴木　昌彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】吸入麻酔薬には、細胞毒性作用と細胞保護作用が報告されている。低酸素曝露による神経細胞障害に対する吸入麻酔薬と小胞体ストレス反応の関与を培養細胞で検討した。また、老化マウスに吸入麻酔薬を曝露し、認知機能への影響を検討した。

【方法】1)神経芽腫細胞を 3%セボフルランに曝露(2.5,5,7.5 時間)させ、小胞体ストレスセンサーである ATF6・XBP1、分子シャペロン BiP および細胞死を誘導する CHOP の発現をウエスタンブロットで検出した。

2)神経芽腫細胞を 3%セボフルランに 5 時間曝露後、回復時間を 12 時間おいて、1%酸素下に 17 時間培養し細胞を回収した。その際に RNA 干渉によって小胞体ストレスに対して細胞保護的に働く BiP の発現を抑制する条件も設けた。BiP,CHOP の発現をウエスタンブロットで検出した。

3)生後 1 年の変異 BiP マウスと野生型マウスに 3%セボフルランを 3 時間曝露し、曝露前と曝露 7 日後から 8 方向放射状迷路実験(5 日間)を行なった。探索時間、正答率を反復測定一元配置分散分析によって解析した。

【結果】セボフルランに長時間曝露するほど、CHOP の発現が増大した。セボフルラン曝露後に回復時間をおいて低酸素に曝露させると、低酸素単独曝露に比べて、CHOP の発現は抑制された。しかし、RNA 干渉によって BiP の発現を抑制すると CHOP の発現は増大した。老化野生型マウスでは麻酔薬曝露によって認知機能が有意に向上した。変異 BiP 老化マウスでは曝露による認知機能の有意な変化は認めなかった。

【結論】吸入麻酔薬の曝露は小胞体機能を阻害し、細胞障害を起こす。小胞体ストレス反応を誘導し、回復時間をおくと適度な小胞体ストレス反応が細胞保護的に働くと考えられた。しかし変異 BiP マウスや野生型幼若マウスの様に小胞体ストレスに感受性が高い個体では保護作用は観察されず、神経障害が起こる可能性があると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

吸入麻酔薬には、細胞毒性作用と細胞保護作用が報告されている。本論文では、低酸素曝露による神経細胞障害に対する吸入麻酔薬と小胞体ストレス反応の関与を培養細胞で検討した。また、老化マウスに吸入麻酔薬を曝露し、認知機能への影響を検討した。

セボフルラン曝露に続いて低酸素に曝露された細胞では、低酸素曝露単独の細胞よりも、CHOP の発現が増大した。また、セボフルラン曝露後に回復時間をおくと低酸素による CHOP の発現は抑制された。しかし、RNA 干渉によって BiP の発現を抑制すると CHOP の発現は増大した。老化野生型マウスでは麻酔薬曝露によって認知機能が有意に向上したが、変異 BiP 老化マウスでは曝露による認知機能の有意な変化は認めなかった。

以上の結果から、吸入麻酔薬の曝露は小胞体機能を阻害し、細胞障害を起こす。結果的に小胞体ストレス反応を誘導し、回復時間をおくと適度な小胞体ストレス反応が細胞保護的に働くと考えられた。しかし、変異 BiP マウスや野生型幼若マウスの様に小胞体ストレスに感受性が高い個体では保護作用は観察されず、神経障害が起こる可能性があると考えられた。本論文は、吸入麻酔薬の細胞障害作用および細胞保護作用について、小胞体ストレスとの関連を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏　　名	乗本　将輝
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1739 号
学位記授与の日付	令和２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	Increased motion probing gradient directional diffusion tensor imaging of lumbar nerves using Multi-Band SENSE improves the visualization and accuracy of FA values （腰神経の拡散テンソル画像における精度向上の試み）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　諏訪園　靖

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】我々は過去に、拡散テンソル画像（DTI）の手法である拡散テンソルトラクトグラフィを用いた腰神経の可視化を報告した。傾斜磁場 Motion Probing Gradient(MPG)の軸数に関する過去の報告は撮像時間の問題で 30 軸が限界であり、15 軸での報告が多い。本研究の目的は、撮像時間短縮の手法である Multi-Band(MB)法を活かし、MPG 多軸印加により、腰神経トラクトグラフィの精度を向上することである。

【方法】3.0T MRI を用い、腰椎 DTI を健常ボランティア 12 人に対して撮影した。MPG 軸数は 、MB 法を用いない従来の 15 軸(15 軸 w/o MB)、MB 法を併用した 15 軸・32 軸・64 軸・128 軸、の合計 5 種類を各ボランティアで撮影、左右の L4・L5・S1 腰神経 tractography を描出、肉眼的評価として描出された tractography の毛羽立ちおよび途絶数を計測、比較した。また定量的評価として、椎間孔の近位・遠位それぞれでの Fractional Anisotropy(FA)値および信号のばらつきとしての FA-SD(Standard Deviation)を計測、軸数ごとに比較した。15 軸 w/o MB・15 軸・32 軸・64 軸では撮像時間が約 4 分で一定となるよう、信号加算回数をそれぞれ、2 回・4 回・2 回・1 回と設定した。128 軸では信号加算回数は 1 回としたが、撮像時間は約 8 分要した。

【結果・考察】肉眼的評価として、神経線維の毛羽立ち数は軸数が増えるにしたがって有意に少なくなった一方、途絶数は各軸数で差を認めなった。腰神経における FA 値は近位の 64 軸のみ、15 軸と比して高かった。FA-SD は神経根の近位・遠位とも軸数が増えるにしたがって有意に小さくなった。また、MPG 多軸化に伴い、撮像時間の延長が問題となるが、 MB 法の併用により、撮像時間が最長であった 128 軸でも、約 8 分間と、十分臨床応用可能なものであった。

【結論】MB-SENSE を併用し、軸数を増加させることで良好な腰神経の描出と、FA 値の誤差を低減でき、より精度の高い腰神経障害の機能診断が可能であった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

椎間孔狭窄は腰神経の椎間孔部での狭窄で、下肢痛や腰痛を呈するが、画像所見と臨床症状が一致しない症例があり、診断が困難な場合があった。本研究では、健常者に対して、MRIの手法である拡散テンソル画像を用いて、障害腰神経の質的評価、また、可視化を行うことで肉眼的評価が可能となる拡散テンソルトラクトグラフィによる評価が行われた。腰神経領域では、腸管ガス・脂肪や腸管運動の影響による画像精度低下が問題となる。傾斜磁場の軸数を増加させることで、拡散テンソル画像の精度は理論上向上するが、一方で、撮影時間の延長が生じ、被検者の体動を招き、ひいては画像の深刻な劣化が生じる。本研究では撮影時間の短縮を目的とし、Multi-Band SENSE という手法を併用することで、妥当な撮影時間で、傾斜磁場の軸数を増加、拡散テンソル画像の精度向上がなされた。本研究は健常者に対する評価が主であるが、今後、実際に椎間孔狭窄を有する症例に対して本手法を用いることにより、これまで診断困難であった同病態の評価に寄与する可能性のある価値ある業績と認められた。

氏　　名	横川　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 1740 号
学位記授与の日付	令和２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 limits and possibilities of the medical big data predicted from the quality and quantity of operational characteristics obtained from medical records （診療録から得た操作特性の質と量から予測される、医療 big data の限界と可能性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　川上　英良 （副査）教　授　田中　知明　　教　授　伊藤　彰一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】診療録の機械処理の精度は、データ抽出やアノテーション付与などで不完全であることが知られている。本研究では診療録からの網羅的な情報収集が、ベイズの定理を用いる臨床支援システムの開発に有用かどうか検討した。

【方法】救急外来を受診した 16 歳以上の頭痛が主訴に含まれる診療録を対象とした。医師 2 名が手動でキーワードと診断を抽出しキーワードに Positive / Negative の注釈付けを行った。クロス表を作成し尤度比を計算し得た組み合わせの割合を評価した。次にキーワードの種類毎のヒストグラムを作成し、平準度の指標である Gini 係数（GC）を計算し Long tail 性の検討を行った。さらに、新規キーワード等の出現確率関数を数理モデル化し、決定係数で比較した。モデルを元に組み合わせ数の増加について理論値を計算した。

【結果・考察】270 例の診療録から、623 種類のキーワードと 26 個の ICHD-II診断名、6,904 個の Annotated keyword を抽出した。623×26=16,198 通りのクロス表を作成したが、尤度比を計算し得た組み合わせは 276 組（1.70%）であり、そのうち χ 二乗検定で有意差を認めたものは 24 組（0.15%）であった。上位 20%に占めるキーワード出現度数の合計は 78.2%（5,428/6,904）、キーワードの出現頻度では、GC 0.726 と Long tail な分布となった。Annotated keyword の増加は線形関数が、キーワードと ICHD-II 診断名の種類の増加は、冪関数＋定数が最もフィットした。理論上は、組み合わせ数は 10 倍の症例ごとに約 1.8 倍の増加となった。

【結論】尤度比を計算し得た組み合わせはわずか 1.70%であった。症例数の増加によるキーワード数などの増加を数理モデリングすることで、症例数を増やすことだけでは理論的にも上記の解決に繋がる保証はなく、人的コストからも困難であると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自然言語処理技術を用いても、診療録などの医学情報を機械的に処理するとき、は抽出やアノテーションの精度が不十分であるという問題点がある。そのため臨床意思決定システムの作成に当たるデータ源として電子カルテが適切かどうかは不明である。本研究は手動で行う網羅的な情報収集により、電子カルテがベイズの定理に基づいた臨床意思決定システムに役立つか検討した研究である。救急外来を受診した頭痛を主訴にした患者 270 名の電子カルテに含まれるキーワードを医師が手動で抽出し陽性／陰性の符号を付与した。26 種類の診断と、623 種類のキーワードがのべ 6,904 個抽出できた。診断とキーワードの全組み合わせ 16,198 通りのうち、欠損値のため 276 通り(1.70%)しか、ベイズの定理で使用できる尤度比は計算できなかった。臨床的に有用と思われる有意差（χ 二乗検定）を得た組み合わせは 24 通り(0.15%)であった。キーワード数のヒストグラムはポワソン分布よりも過分散な Long tail な分布となり、パレートの法則に近く上位 20%のキーワードに 78.2%の符号付きキーワードが集中していた。症例増加による符号付きキーワード数・キーワード種類数・診断種類数の回帰モデルでは、それぞれ線形・べき乗＋定数、べき乗＋定数での回帰が最も適合し、それらから計算される充足率は、症例数が 10 倍になるごとに約 1.8 倍に増加することが示された。本論文は網羅的に電子カルテを解析してもクロス表から尤度比の計算に至る割合は少なく、その増加には多くのコストを要することを示唆した価値ある業績と認められた。

氏　　名	海村　朋孝
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1741 号
学位記授与の日付	令和２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	Percutaneously-quantified Advanced Glycation End-products (AGEs) accumulation associates with low back pain and lower extremity symptoms in middle-aged low back pain patients （経皮的に測定した終末糖化産物（AGEs）の値は、青壮年期の腰痛患者において腰痛および下肢症状と相関する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　近藤　克則

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】加齢などに伴い体内に蓄積する不可逆的終末糖化産物である AGEs（Advanced Glycation End-products）は変性、痛み・しびれの原因となる可能性があるが、腰下肢痛に主眼を置いた機序や治療効果は分かっていない。本研究では、経皮 AGEs 測定器（Diagnoptics 社製 AGE Reader mu）を用いて皮膚・皮下の血管壁に蓄積される AGEs を測定し、AGEs の蓄積が腰下肢症状にもたらす影響を検討した。

【方法】腰椎専門外来受診患者 636 症例（男性 299 例、女性 337 例）を対象に、経皮 AGEs 測定器を用いて AGEs の蓄積を測定するとともに年齢、臨床症状を記録した。臨床症状の評価尺度には腰痛、下肢痛、下肢しびれそれぞれの visual analog scale（VAS, cm）を用い VAS 4 以上を有意な症状と定義してそれぞれ AGEs との関連を評価検討した。

【結果・考察】年齢と AGEs 測定値は正の相関を認めた（$p<0.05$）。AGEs と腰痛 VAS および下肢痛 VAS は有意な相関関係を認めなかったが、下肢しびれ VAS は AGEs と正の相関を認めた（$p<0.05$）。

また、年齢によるバイアスを排除するため、若年例として 50 歳未満の症例のみにおいて評価したところ、腰痛 VAS、下肢痛 VAS、下肢しびれ VAS の全てにおいて AGEs と正の相関を認めた（$p<0.05$）。ROC 解析を用いて有意な症状に対する AGEs の Cut off 値を求めると、腰痛は AGEs 2.0 で感度 62.2% 特異度 72.4%、下肢痛は AGEs 2.1 で感度 18.4% 特異度 72.4%、下肢しびれは AGEs 2.1 で感度 52.8% 特異度 71.4%が得られた。

AGEs 蓄積は年齢と強く相関するとされているが、今回の研究では 50 歳未満で AGEs が蓄積している場合には腰下肢症状と相関する可能性があるものと考えられた。

【結論】AGEs の蓄積と年齢との間には正の相関を認めた。50 歳未満では AGEs の蓄積と腰痛、下肢痛、下肢しびれ症状との関連が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

加齢などに伴い体内に蓄積する不可逆的終末糖化産物：AGEs（Advanced Glycation End-products）は変性、痛み・しびれなどの原因となる可能性がある。本研究では、経皮 AGEs 測定器を用いて皮膚・皮下の血管壁に蓄積される AGEs を測定し、腰痛、下肢痛、下肢しびれ症状との関連が検討された。腰椎専門外来受診患者を対象に、経皮 AGEs 測定とともに年齢および腰痛、下肢痛、下肢しびれそれぞれの visual analog scale（VAS, cm）を記録して評価を行ったところ、年齢と AGEs は正の相関を認めた。AGEs と腰痛 VAS および下肢痛 VAS は有意な相関関係を認めなかったが、下肢しびれ VAS は AGEs と正の相関を認めた。また、年齢によるバイアスを排除するため、年齢と AGEs 測定値の関連を示すグラフから変曲点を算出し 50 歳未満の症例を若年例と定義しなおして評価したところ、若年例に限れば腰痛 VAS、下肢痛 VAS、下肢しびれ VAS の全てにおいて AGEs と正の相関を認めた。ROC 解析を用いて VAS 4 以上のそれぞれの症状に対する AGEs の Cut off 値も算出することができ、50 歳未満の層においては AGEs の蓄積と腰痛、下肢痛、下肢しびれ症状との関連が示唆された。本論文は、終末糖化産物の経皮的測定が腰下肢痛の診療において有用である可能性を示した点で価値ある業績と認められた。

氏　　名	VAHED　MOHAMMAD
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1742 号
学位記授与の日付	令和２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	Study on detection of bipartite motifs of DNA by considering base interdependencies （連続２塩基の特性を考慮した Bipartite モチーフの検出手法に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　亀井　克彦 （副査）教　授　米山　光俊　　教　授　白澤　浩

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】

It is of great importance to find where transcription factors are bound to, and accurately infer transcription factor binding sites (TFBSs). Some of TFBFs are proposed as bipartite motifs known as two-block motifs separated by gap sequences with variable lengths.

While position weight matrix (PWM) is commonly used for not only representation and prediction of TFBSs, dinucleotide weight matrix (DWM) enables to express the interdependencies of neighboring bases. Incorporating DWM into detection of the bipartite motifs, we have developed a novel tool for ab initio motif detection, DIpartite.

【Methods】

DIpartite identifies the bipartite motifs with the variable gaps based on PWM or DWM from the input sequences. In similar to BiPad, the algorithm of DIpartite is based on a Gibbs sampling and minimization of information content by a greedy algorithm.

【Results・Discussion】

We evaluated the performance of DIpartite compared with freely available tools, i.e., MEME, BioProspector, BiPad, and AMD. Taken together, DIpartite performs equivalent or better than those in the cases of the bipartite motifs with the fixed and variable gaps like promoter sequences in human and variable gaps.

【Conclusion】

We have developed DIpartite for detecting TFBSs, in particular the bipartite motifs. DIpartite enables ab initio prediction of the conserved motif based on not only PWM, but also DWM. DIpartite requires users to specify the motif lengths, gap length, and PWM or DWM. DIpartite can be found at https://github.com/Mohammad-Vahed/DIpartite.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

遺伝子の発現制御は生命機能の恒常性に重要である。転写因子の多くは、標的遺伝子の上流に位置する特定の塩基配列（モチーフ）に結合することで、その発現制御を行うことが知られている。本研究では、情報科学的手法によるモチーフ配列探索手法の検討を進めた。多くのモチーフ配列探索ソフトウエアは、単一のモチーフ配列の探索に特化しているが、枯草菌のシグマ因子のように、二つのモチーフ配列の間に保存性の低いギャップ配列が存在する場合、モチーフの検出が困難となることが知られている。そこで、ギャップ配列を有するモチーフ配列の新規探索手法として DIpartite を開発した。DIpartite は、シャノンエントロピーを指標に、ギブスサンプリングにより効率的なモチーフ配列の探索を実現する。原核生物、酵母、ヒトのデータセットを用いて、その精度を検証したところ、DIpartite は従来手法と同等もしくはより高精度であることが明らかとなった。また、ノイズデータを含んだデータセットに対しても、DIpartite は感度良くモチーフ配列の探索が実現できることが明らかとなった。以上より,本論文を、新たに開発した転写因子結合モチーフ配列検出法の有用性を示した価値ある業績と認めた。

氏　　名	山口　有輝子
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1743 号
学位記授与の日付	令和２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	Lowering the setting value of the esophageal endoscopic submucosal dissection device enabled tissue damage control in an in vitro porcine model （豚モデルを用いた食道 ESD デバイスにおける高周波エネルギー出力装置の低設定値化による組織の熱損傷制御）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　加藤　直也 （副査）教　授　吉野　一郎　　教　授　池原　譲 客員教授　Omid Akbari

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】One of the subacute complications of esophageal endoscopic submucosal dissection is postoperative stricture formation. Stenosis formation is associated with inflammation in the endoscopic submucosal dissection wound and fibrosis in the healing process. We hypothesized that the degree of thermal damage caused by the endoscopic submucosal dissection device is related to stricture formation. We aimed to show that thermal damage to the tissue varies depending on the setting value of the high-frequency output device during endoscopic submucosal dissection and to reveal the relationship between thermal damage and setting value of the device.

【Methods】We energized a resected porcine esophagus using the endoscopic submucosal dissection device (Flush Knife 1.5). We performed energization for 1 second, 3 seconds, and 5 seconds at four setting values of the device. We measured the amount of current flowing to the conducted points and the temperature and evaluated the effects of thermal damage pathologically.

【Results・Discussion】Analysis was performed of 10 energization points under 12 conditions in the porcine esophagus. The mean highest temperatures for 1second were I(SWIFT Effect3 Wat20): 61.19℃, II(SWIFT Effect3 Wat30): 77.28℃, III(SWIFT Effect4 Wat20): 94.50℃, and IV(SWIFT Effect4 Wat30): 94.29℃. The mean heat denaturation areas were I: 0.84 ㎟, II: 1.00 ㎟, III: 1.91 ㎟, and IV: 1.54 ㎟. The mean highest temperature and the mean heat denaturation area were significantly correlated ($P < 0.001$).

【Conclusion】Low-current endoscopic submucosal dissection can suppress inflammation in the endoscopic submucosal dissection wound and may prevent postoperative stricture formation.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ESD has become a widely accepted treatment for early esophageal cancer. Postoperative stenosis is the most important subacute complication. Once stenosis occurs, it is difficult to resolve and may require frequent endoscopic balloon dilation. This situation significantly reduces the patient's quality of life and consumes significant amount of medical resources. Preventative methods, such as local steroid injection and administration, have been taken but are not sufficient. In the past, preventative measures were taken to control inflammations that had already occurred. This study focused on lowering the ESD device settings to reduce inflammation due to ESD procedures, and was very original and interesting. Based on the above, this Dissertation was recognized as a valuable achievement that clarified the relationship between wound denaturation and device settings in esophageal ESD.

氏　　名	焼田　康紀
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1744 号
学位記授与の日付	令和２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	Computational fluid dynamic study using image-based model after coronary artery bypass grafting （患者個別モデルを用いた冠動脈バイパス吻合部での数値流体力学的検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　小林　欣夫　　教　授　三木　隆司

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】高い Wall Shear Stress(WSS)や Oscillatory Shear Index(OSI)は冠動脈内の内膜肥厚や動脈硬化性変化を促進することが知られている。冠動脈バイパス術(CABG)の長期予後をより良くするためには、これらの力学的変化の影響を最小限にした吻合形態を明らかにすることが必要である。今回の研究の目的は CABG 術後の患者個別モデルで流体力学的解析を行い、吻合部にかかる血行力学的変化を明らかにすることである。

【方法】CABG 術後患者に心電図同期冠動脈 CT を施行し、得られた画像から端側吻合の 3D モデルを作成した。自己冠動脈の中枢は完全閉塞とし、術中に測定したグラフト血流速度をグラフトの流入条件、大気圧を流出条件に設定した上で流体力学的解析を行った。血管径や吻合の長さを計測し、吻合部周辺にかかる WSS や OSI、乱流や渦の発生との関連性を検討した。

【結果・考察】20 人の CABG 術後患者の CT 画像から 44 個の端側吻合モデルを作成した。吻合部周辺の血流は吻合部が大きくなるとスムーズになり乱流が起きにくくなった。グラフト血管径が大きくなると吻合のつま先で渦が形成された。吻合のつま先にかかる WSS は自己冠動脈が太いほど低くなり、吻合のかかとにかかる WSS はグラフト径や吻合口が大きくなるほど低くなった。吻合口が大きくなると、グラフトの血管壁に高い WSS の分布が見られなくなるが、一方で流出血管に高い WSS の分布が見られるようになった。特に流出血管径の 4 倍を超えるような大きな吻合口ではこの傾向は顕著であった。OSI は吻合口が大きくなるほど低くなった。

【結論】吻合口が大きい吻合ほど吻合部にかかる WSS や OSI が低くなりスムーズな血流が見られる傾向にあった。一方で、流出血管の径に対して吻合口を大きくしすぎると流出部の血管に高い WSS がかかるようになるため注意が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

冠動脈壁に高い壁せん断応力（WSS）がかかると内膜肥厚や動脈硬化性変化を促進することが知られている。冠動脈バイパス術（CABG）の長期予後をより良くするためには、これらの力学的変化の影響を最小限にした吻合形態を明らかにすることが必要である。本研究では20 人の CABG 術後患者の心電図同期冠動脈 CT 画像から端側吻合の 3D モデルを作成し、術中に測定したグラフト血流速度をグラフトの流入条件として流体力学的解析を行った。血管径や吻合の長さを計測し、吻合部周辺にかかる WSS や Oscillatory Shear Index（OSI）、乱流や渦の発生との関連性を検討した。結果として、吻合口が大きくなるほど吻合部にかかる WSS や OSI は低くなりスムーズな血流が見られる傾向にあった。一方で、吻合口を流出血管の径に対して大きくすると流出血管に高い WSS の分布が見られるようになり、これは特に 4 倍以上大きくなると強い傾向が見られた。本論文は、これまで仮想モデルでのみ行われてきた吻合部での流体力学的解析を実際の患者データから構築した個別モデルを用いて行うことで、仮想モデルで提唱された理論が臨床的にも確かであることを示した価値ある業績と認められた。

氏　　名	横田　哲生
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1745 号
学位記授与の日付	令和２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	Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1PR1) promotes vascular invasion and epithelial-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma (スフィンゴシン 1 リン酸レセプター1 は肝細胞癌において脈管浸潤および上皮間葉転換を促進する)
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　加藤　直也 （副査）教　授　池田　純一郎　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】進行肝細胞癌は未だ予後不良であり、特に血管浸潤を有する場合は肝内転移や術後早期の再発をしばしば認める。血管浸潤や転移には epithelial-mesenchymal transition (EMT)、cancer stemness の関与が示唆されている。スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P)は、細胞表面の receptor（S1PR）に結合して生体に様々な作用をもたらす。今回、肝細胞癌において S1PR が EMT、cancer stemness の調節因子となりうるかどうかを検討、また、S1PR 阻害薬の肝細胞癌の治療薬としての可能性を検討した。

【方法】2009 年から 2012 年に施行した 108 例の初回肝切除の標本に対して S1PR の免疫染色を行い、臨床病理学的背景因子を検討した。また、EMT marker の免疫染色を行い、S1PR1 との相関を検討した。肝細胞癌株に S1PR1 の agonist、antagonist を用いて、Western blot で EMT marker の発現を検討し、また、invasion assay、3D cultrue、anoikis assay で EMT、cancer stemness を評価した。

【結果・考察】S1PR1 高発現群では全生存期間、無再発生存期間の短縮を認め、予後不良で、脈管浸潤（Vp ,Vv）、肝内転移との関連を認めた。S1PR1 は S1PR3 と比較し、独立した重要な予後因子であった。S1PR1 高発現群では、E-cadherin は負の相関、Vimentin, MMP-9 は正の相関を認めた。Western blot では agonist 群では E-cadherin は減弱、N-cadherin, Vimentin, MMP-9, Snail にて増強、antagonist 群で EMT 発現の減弱をみとめた。S1PR1 高発現は、Invasion assay にて浸潤能の増強、3D culture にて spheroid cyst の減少、anoikis assay にて、anoikis 耐性コロニーの増加と、S1PR1 高発現による EMT、cancer stemness 誘導を認めた。

【結論】肝細胞癌における S1PR1 高発現は、EMT 誘導による脈管浸潤の増強、cancer stemness による転移能増強による肝内転移を認め、血行性転移、予後不良をきたしていることが示唆された。また、S1PR 阻害薬は、脈管浸潤を伴う肝細胞癌患者において新規治療薬となり得る。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

進行肝細胞癌は未だ予後不良であり、特に血管浸潤を有する場合は肝内転移や術後早期の再発をしばしば認める。血管浸潤や転移には epithelial-mesenchymal transition (EMT)、cancer stemness の関与が示唆されている。本研究では肝細胞癌において、EMT、cancer stemness の制御に、生体で様々な作用を示すスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P)のレセプターが関与している可能性を解析した。肝細胞癌の初回肝切除の標本を用いて、免疫染色にて S1P レセプター1 (S1PR1)が高発現している群では、全生存期間、無再発生存期間の短縮を認め、脈管浸潤（Vp ,Vv）や肝内転移例を多く認めることを示した。また、western blot において、肝細胞癌株に S1PR1 の agonist を投与することで、上皮系マーカーの減弱や間葉系マーカーの増強を、antagonist を投与することで反対の結果が導かれることを示し、S1PR1 の作用で EMT が促進される可能性を示した。同じく肝細胞癌株と S1PR1 の agonist、antagonist を用いて、cell invasion assay、3D organotypic culture、anoikis assay を行うことで、S1PR1 の作用で cell invasion が促進され、細胞が間葉系細胞へと形態変化を示し、anoikis 耐性を獲得し、また、antagonist を用いることで同作用が制御できうることが示された。以上のことから S1PR1 が EMT を促進し cancer stemness を誘導していることが示唆された。本論文は、S1PR1 が EMT や cancer stemness を誘導しており、同レセプターの制御が肝細胞癌における新たな治療となりうる可能性を示した価値ある業績であると認められた。

氏　　名	神﨑　洋彰
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1746 号
学位記授与の日付	令和２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	FGF19/FGFR4 signal inhibition is indispensable for the antitumor activity of multi-kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma （FGF19/FGFR4 シグナル阻害は肝細胞癌におけるマルチキナーゼ阻害薬による抗腫瘍効果に不可欠である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　金田　篤志 （副査）教　授　大塚　将之　　教　授　田中　知明 客員教授　Omid Akbari

論　文　内　容　の　要　旨

【Purpose】

FGF19/FGFR4 autocrine signaling is one of the main targets for multi-kinase inhibitors (MKIs). However, the molecular mechanisms underlying FGF19/FGFR4 signaling in the antitumor effects and acquisition of resistance to MKIs in hepatocellular carcinoma (HCC) remain unclear. In this study, we sought to elucidate the role of FGF19/FGFR4 signaling inhibition, and investigated the potential of serum FGF19 as a putative predictive marker for MKI treatment efficacy and prognosis.

【Methods】

The impact of FGFR4/ERK signaling inhibition on HCC following MKI treatment was analyzed in vitro and in vivo assays. Serum FGF19 in HCC patients treated using MKIs, such as sorafenib and lenvatinib, was measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

【Results・Discussion】

Lenvatinib strongly inhibited the phosphorylation of FRS2 and ERK, the downstream signaling molecules of FGFR4, compared with sorafenib and regorafenib. Additional use of a selective FGFR4 inhibitor with sorafenib or regorafenib further suppressed FGFR4/ERK signaling and synergistically inhibited HCC cell growth. Futhermore, sorafenib- or regorafenib-resistant cells, but not lenvatinib-resistant cells, exhibited increased FGFR4/ERK signaling. Although serum FGF19high patients treated using sorafenib exhibited a significantly shorter PFS and OS than FGF19low patients, there were no significant differences between FGF19high and FGF19low patients treated using lenvatinib.

【Conclusion】

Robust inhibition of FGF19/FGFR4 is essential for the exertion of antitumor effects by MKIs. Serum FGF19 levels may function as a predictive marker for drug response and survival in HCC patients treated using sorafenib.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

While FGF19/FGFR4 autocrine signaling is one of the main targets for multi-kinase inhibitors (MKIs), the underlying molecular mechanisms in the antitumor effects in hepatocellular carcinoma (HCC) are yet to be clarified. In this study, the antitumor effects of FGF19/FGFR4 signaling in MKI treatment of HCC, and the usefulness of serum FGF19 as a predictive marker for MKI treatment efficacy and prognosis are investigated. Lenvatinib strongly inhibited the downstream signaling molecules of FGFR4. Additional use of a selective FGFR4 inhibitor with sorafenib or regorafenib suppressed FGFR4/ERK signaling and synergistically inhibited HCC cell growth. Futhermore, sorafenib- or regorafenib-resistant cells exhibited increased FGFR4/ERK signaling. Serum FGF19-high patients with sorafenib treatment exhibited a significantly shorter progression-free survival and overall survival than FGF19-low patients. These indicate that robust inhibition of FGF19/FGFR4 is essential for the exertion of antitumor effects by MKIs, and suggest that serum FGF19 level might be a predictive marker for drug response and survival in HCC patients with sorafenib treatment, and we therefore approve that this study is academically meaningful and significant.

氏　　名	島﨑　怜理
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1747 号
学位記授与の日付	令和２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	Complement factor B regulates p21-dependent cellular senescence and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer （Complement factor B は p21 を介し細胞老化を制御し、膵癌における細胞増殖及び予後不良に関連する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　加藤　直也 （副査）教　授　池原　譲　　教　授　生水　真紀夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】膵癌は豊富な間質を有し、腫瘍より分泌される蛋白は、癌周囲微小環境との相互作用により、癌進展で重要な役割を担う。本研究は膵前癌病変と膵癌の分泌蛋白の違いに注目し、癌進展に関わる蛋白の同定・機能解析、その臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】遺伝子改変マウスモデルの膵臓から単離培養した前癌病変 PanIN 細胞 (Pdx1-cre;LSL-$Kras^{G12D/+}$)と浸潤性膵癌細胞 PDAC 細胞 (Pdx1-cre;LSL-$Kras^{G12D/+}$;$p53^{R172H/+}$)の培養中分泌蛋白を、Stable Isotope Labeling by Amino acid Cell culture (SILAC)と Click Chemistry の手法で網羅的に解析した。細胞実験では、特異的 siRNA を用いた同定蛋白の knockdown にて機能解析を行った。また、膵癌切除標本を用い同定蛋白の免疫染色を行い、臨床病理学的因子との相関、蛍光免疫染色を行い癌周囲微小環境における癌免疫細胞との関連を分析した。

【結果・考察】LC-MS/MS を用い 413 種類の蛋白、膵癌細胞で 2 倍以上の分泌亢進を認める 13 種類の蛋白を同定し、その中で補体因子である Complement factor B（CFB）に注目した。CFB knockdown 細胞で著明な増殖能低下を認めた。FACS 解析では Senescence Associated-β-galactosidase (SA-β-gal) 陽性細胞の上昇、western blot では p21、Cyclin D1 発現の増強および PCNA の低下を認め、cell autonomous な機能としては、CFB 発現を抑制すると senescence に起因する G1/S phase arrest が起こることが判明した。膵癌切除標本の免疫染色では間質 CFB 高発現群は原発巣切除後の血行性転移再発と関連し、独立した予後不良因子であり、蛍光免疫染色では間質 CFB 発現部位に癌免疫抑制性細胞（MDSCs, 腫瘍関連 macrophage, 抑制性 T 細胞）の集積を認めた。

【結論】膵癌において CFB は p21 を介し細胞老化を制御し、間質における CFB 発現は癌免疫抑制性細胞との相互作用により予後不良と関連する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

膵癌は豊富な間質を有し、腫瘍より分泌される蛋白は、癌周囲微小環境との相互作用により、癌進展で重要な役割を担う。本研究は膵前癌病変と膵癌の分泌蛋白の違いに注目し、癌進展に関わる蛋白の同定・機能解析、その臨床的意義の検討が行われた。

遺伝子改変マウスモデルの膵臓から単離培養した前癌病変 PanIN 細胞 と浸潤性膵癌細胞の培養中分泌蛋白を、SILAC と Click Chemistry の手法で網羅的に解析し、浸潤性膵癌細胞で分泌の増加する蛋白として Complement factor B（CFB）が同定された。膵癌細胞における CFB の機能解析では、CFB が細胞増殖に関与することが解析され、その原因として CFB が p21 を介した senescence に起因する G1/S 細胞周期に関与していることが解明された。また一方で膵癌切除標本を用いた免疫染色による解析では、膵癌間質の CFB 発現は予後に関連し、その原因として CFB の免疫抑制細胞への相互作用が示唆された。

本論文は膵癌分泌蛋白の網羅的解析から CFB を同定し、その機能解析を行った価値のある業績として認められた。

氏　　名	文　陽起
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1748 号
学位記授与の日付	令和２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 influences of low skeletal muscle and visceral fat on infectious complications after pancreaticoduodenectomy （膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症に与える骨格筋量と内臓脂肪量の影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　田中　知明 （副査）教　授　横手　幸太郎　　教　授　松原　久裕

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年骨格筋量の減少や肥満が術後の合併症や予後に影響を及ぼす報告が散見される。しかし､それらを決定づける明確な cut-off 値の提唱はされていないのが現状である｡そこで、本研究では膵頭十二指腸切除術（PD）後の感染性合併症に与える体組成の影響を検討し、用いた変数と設定した cut-off 値の妥当性をブートストラップ法により検証したので報告する。

【方法】2009 年 4 月から 2018 年 3 月の間に当科で PD を施行した 440 症例を対象とした。術前の腹部単純 CT 画像から第 3 腰椎レベルにおける骨格筋指数 skeletal muscle index (SMI)、内臓脂肪量 visceral fat area (VFA)、皮下脂肪量 subcutaneous fat area (SFA)を測定した。それぞれの cut-off 値は感染性合併症に対する ROC 曲線より求め、PD 後の感染性合併症に及ぼす独立した危険因子をロジスティック回帰分析により求めた。また、求められた危険因子を用いて感染性合併症の予測モデルを作成し、予測性能の検証をおこなった。

【結果・考察】単変量、多変量解析の結果、胆管癌（OR: 2.37, p=0.024）、膵性状 soft（OR: 1.73, p=0.029）、SMI 低値（OR: 3.98, p<0.001, cut-off (cm2/m2): 男=44.63, 女=34.12）、VFA 高値（OR: 2.57, p=0.001, cut-off (cm2): 男=85.89, 女=36.7）であることが PD 後の感染性合併症に対する独立した危険因子として抽出された。続いて、上記 4 因子を用いた感染性合併症の予測モデルは、ブートストラップ法による検証により良好な予測性能であることが示された。(C statistics=0.739, 95% CI: 0.735-0.744)

【結論】PD 後の感染性合併症を予測する上で、骨格筋量や内臓脂肪量が重要である可能性が示唆され、また用いた cut-off 値 の有用性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年サルコペニアや肥満が術後合併症や予後に及ぼす影響が多数報告されている。しかし、サルコペニアや肥満の定義については報告毎に異なり、一定の見解が得られていない。本研究では、膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症に対する独立した危険因子として、胆管癌であること、膵性状が soft であること、SMI 低値、VFA 高値であることが明らかにされた。また、それら 4 変数を用いた膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症の予測モデルを作成し、Bootstrap resampling method を用いた内部検証を行ったところ、良好な予測モデルであることが証明された。これにより予測モデルに用いた SMII や VFA のカットオフ値の有用性も示された。これまでの先行研究において用いられたカットオフ値に対し一定の見解が得られてないなか、本研究のように膵頭十二指腸切除術後の合併症を予測するためのカットオフ値が示されたことは非常に有意義であると考える。また、SMI や VFA は術前より介入が可能な因子であり、術前のリハビリや栄養療法の介入により合併症の軽減に寄与する可能性がある。予測モデルを用いて、その際の具体的な合併症率の変化が示された点も有意義であると考える。本論文は、膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症に対し、CT によって求められた骨格筋量と内臓脂肪量が影響を及ぼす事、また予測モデルに用いた変数と設定した cut off 値の妥当性が Bootstrap resampling method による検討により示されたことは価値ある業績と認められた。

氏　　名	平田　篤史
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1749 号
学位記授与の日付	令和２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	Volumetric histogram analysis of diffusion-weighted MR imaging as a potential biomarker for esophageal squamous cell carcinoma （MRI 拡散強調画像にヒストグラム解析を用いた食道扁平上皮癌バイオマーカーの開発）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宇野　隆 （副査）教　授　市川　智彦　　教　授　岩立　康男

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

腫瘍内の組織や血管構造の異常は悪性腫瘍の特徴の一つであり、治療抵抗性や悪性度に影響すると考えられている。それらの構造異常を評価する手法の一つとして、臨床画像を用いた texture 解析が挙げられる。ヒストグラム解析は texture 解析の一つであり、治療効果や予後を予測する imaging biomarker となりうることが知られている。今回我々は、食道癌に対して治療前の拡散強調画像(Diffusion-Weighted Imaging: DWI)にヒストグラム解析を応用し、biomarker としての有用性について検討した。

【方法】

対象は 2006 年から 2015 年の間に当科で進行食道扁平上皮癌と診断され、術前治療なしまたは術前補助化学療法後に根治的食道切除を施行しえた 116 例、男性 96 例、女性 20 例、年齢中央値 68 歳(49-84)。治療前の MRI で腫瘍内の見かけの拡散係数(Apparent Diffusion Coefficient: ADC, b=0 and 1000 s/mm^2)を計測し、また解析ソフトを使用して(Aze Virtual Place Advanced Plus, Aze, Tokyo, Japan)、全腫瘍内の ADC 値の分布についてヒストグラム解析を行い、ADC mean、kurtosis(尖度)、skewness(歪度)などをパラメーターとして使用した。得られたパラメーターと病理組織学的因子の相関を解析し、また予後(relapse free survival: RFS, disease specific survival: DSS)との関係については Cox 比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

【結果】

病理組織学的因子との関連では、リンパ管浸潤陽性の腫瘍では kurtosis が有意に高かった(p=0.005)。単変量解析では RFS に関して、深達度、リンパ節転移、ADC mean、kurtosis が有意に関連しており(p=0.047, p<0.001, p=0.037, p<0.001, respectively)、DSS に関してはリンパ節転移と kurtosis が有意に関連していた(p<0.001, p=0.02, respectively)。多変量解析では、kurtosis が RFS と DSS ともに独立した予後予測因子であった(p<0.001, p=0.02, respectively)。Kaplan-Meier 法では、high-kurtosis 群(>3.24)では RFS と DSS ともに有意に予後不良であった(p<0.001, p=0.006, respectively)。

【考察】

食道癌において、腫瘍の間質量や成熟度が予後や治療抵抗性に影響することが知られており、また DWI は腫瘍間質を反映するという報告がある。腫瘍全体の DWI にヒストグラム解析を行うことで、腫瘍間質の構造異常や不均一性を反映しており、結果として予後との相関がみられたと推測される。

【結論】

食道癌における DWI ヒストグラム解析は、予後予測に有用な biomarker となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍内の組織や血管構造の異常は悪性腫瘍の特徴の一つであり、治療抵抗性や悪性度に影響すると考えられている。MRI 拡散強調画像は腫瘍の間質や血管新生などを反映している可能性があり、本研究は MRI 拡散強調画像に texture 解析の一つであるヒストグラム解析を用いることで腫瘍内の構造異常を評価し、imaging biomarker としての可能性を探索した。食道扁平上皮癌患者 116 例の治療前の MRI 画像で腫瘍内の見かけの拡散係数 (Apparent Diffusion Coefficient: ADC, b=0 and 1000 s/mm^2)を計測し、全腫瘍内の ADC 値の分布についてヒストグラム解析を行い、ADC mean、kurtosis(尖度)、skewness(歪度)をパラメーターとして使用した。得られたパラメーターと病理組織学的因子の相関、また予後との関係について解析した。リンパ管浸潤陽性の腫瘍では kurtosis が有意に高値であった。また、予後については kurtosis が独立した予後予測因子となっており、kurtosis が高い腫瘍では有意に予後不良であった。本研究は食道扁平上皮癌において、腫瘍内の構造異常を MRI 拡散強調画像にヒストグラム解析を用いて評価することで、悪性度や予後予測に有用な biomarker 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	橘　真澄
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1750 号
学位記授与の日付	令和２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	Prescribing trend for female bipolar patients in childbearing age among psychiatrists in Japan （全国の精神科医を対象とした妊娠可能年齢にある双極性障害女性患者に対する処方行動に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　生水　真紀夫 （副査）教　授　五十嵐　禎人　　教　授　石井　伊都子

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】バルプロ酸（VPA）は双極性障害の薬物療法において、気分安定薬として広く使用される。一方で、VPA は胎児毒性を持つとともに、妊孕性への影響が危惧される。胎児の薬剤感受性が高い第 1 三半期から VPA の子宮内曝露を防ぐために、西欧を中心として妊娠可能年齢にある女性患者への VPA 投与を控える方向でガイドラインが整備され、実際に処方は減少傾向である。本邦では 2014 年において同女性患者に対する VPA 処方錠数は 1 億 2500 万錠を超え抗てんかん薬の中で最多であった。

【目的】日本全国の精神科医を対象として妊娠可能年齢にある女性双極性患者に対する VPA の処方行動と人口統計学的データの関連を明らかにする。

【方法】質問紙法を用いた疫学研究である。VPA 処方頻度は「全く処方しない」「あまり処方しない」「たまに処方する」「よく処方する」で測定した。無記名の質問紙を郵送法で 2018 年 3 月 14 日に配布開始し、同年 5 月 31 日に回収終了した。

【結果・考察】1,414 施設、4,816 部の質問紙を配布して 571 名の回答を得た（回収率 11.9%）。スピアマンの順位相関係数より、妊娠可能年齢の女性双極性障害患者に対する VPA 処方と医師の経験年数には正の相関が見られた。現在の所属と青年期の双極性障害患者に対する VPA 処方頻度の関連について χ 二乗検定を行ったところ、($\chi 2(3) = 18.158, p < .001$ 残差分析から）これらの間に優位な関連がみられた。周産期患者の診療頻度および他科・他職種との連携頻度が高い現在総合病院に所属する医師は他の医療機関に比べて VPA を「あまり処方しない」と「全く処方しない」に多くいることがわかった。しかし、総合病院の医師のみで処方傾向をみると同女性患者に VPA を処方する傾向にある医師の方が多かった。

【結論】結果は、妊孕性に配慮した薬物療法までは実践されていないことを示唆しており、VPA の子宮内曝露の危険性と妊孕性への影響について啓発の必要性があると考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

妊娠可能年齢にある女性双極性障害に対する薬物療法について、特に胎児毒性や妊孕性への影響から近年使用を控える方向で規制がすすむバルプロ酸（VPA）の処方実態に関する研究に位置付けられる。

日本において VPA の使用錠数が１１種類の抗てんかん薬およびリチウムのなかで最も多いが、VPA 使用と精神科医の背景因子や診察態度との関連に言及したものはなくここに本研究の独自性がある。

全国の精神科医を対象としたアンケート研究を実施した結果、妊娠期には VPA 処方が回避される一方、同 BP 患者には VPA 処方は回避されていないことが明らかとなった。予想外の妊娠が約半数にのぼる現状から、胎児毒性を防ぐ観点からは将来の妊娠を考慮して妊娠可能年齢にある女性への VPA を避けることが望ましいとされるが、実態はこれに反していることが示された。

統計解析により精神科医の診察態度と VPA 処方には相関がみられず、医師の年齢と VPA 処方には正の相関を認めた。そして、現在総合病院に所属する医師はそれ以外の医療機関に所属する医師と比べると VPA 処方傾向が小さかったが、総合病院に所属する医師のみでみるとやはり VPA を処方する傾向にあった。考察として、研究限界として VPA 処方量や VPA 処方理由は不明ではあるが、妊孕性や胎児毒性に関する知識と VPA 処方回避という処方行動が連動しておらず、VPA の胎児毒性と妊孕性への悪影響について啓発の必要性を指摘している。

以上のように、本審査委員会では、本研究が妊娠可能年齢にある双極性障害患者の薬物療法研究として重要な成果を上げており、博士の学位に十分な水準に達しているものと評価した。

氏　　名	MAIDINAMU YAKUFUJIANG
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1751 号
学位記授与の日付	令和２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	Predictive factors for neurocognitive change following deep brain stimulation in Parkinson’s disease （パーキンソン病における脳深部刺激療法に伴う高次脳機能の変化を予測する因子）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　桑原　聡 （副査）教　授　伊豫　雅臣　　教　授　山口　淳

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】パーキンソン病（PD）の進行期に対する脳深部刺激療法（DBS）は治療オプションとして確立している。一方、DBS を受けた症例を、長期経過観察すると認知機能障害を呈することがある。本研究は DBS 術後の進行期 PD の認知機能変化を、術前に予測する因子の解明を目的とした。【方法】定量的評価として、術前安静閉眼時脳波により，周波数解析およびパワースペクトル解析を行った。Theta、alpha、beta の周波数帯域に分けて, theta band power に対して周波数帯域全体の power value で除した割合（%）を用い解析した。高次脳機能評価は, ウェクスラー成人知能検査 （WAIS-III)、レイ複雑図形検査 (ROCFT)、Trail Making test (TMT) を用い評価し、術後 1 年目の変化は信頼変化指標(RCI)により定義した。

【結果】UPDRS 運動スコア は術後改善し, L-dopa equivalent dose (LED)も術前と比べて有意に減少した。術前脳波 theta band power 平均値は theta band 43 ± 15 (mean ± SD) %。術前 band power は 40% をカットオフポイントとして解析を行った。Theta band power ≧ 40% を I 群、theta band power＜40% を D 群として両群間の比較を行った。I 群では視空間認知機能が有意に低下した。術前後高次脳機能評価の解析では、WAIS-III の下位検査である Similarities と Object Assembly は，術後視空間認知機能の低下と有意な相関を示した。一方，年齢，罹病期間，術前 LED, 運動スコアには有意差を認めなかった。

【考察・結論】DBS 術後の高次脳機能の変化に関しては、言語流暢性の低下などの報告があるものの、術後認知機能障害のリスク因子の検討は少ない。術前定量的脳波解析、Similarities と Object Assembly 下位検査を用い評価することによって、術後視空間認知機能の予後を予測できる可能性があると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

進行期パーキンソン病(PD)に対する脳深部刺激療法（DBS）術後の高次脳機能変化は，患者のみならず介護者の QOL にも影響し重要と考えられる。本研究は DBS 術後の進行期 PD の認知機能変化を，術前に定量的に予測する因子を解明することを目的とした。

定量的評価として，術前脳波による周波数解析およびパワースペクトル解析を行った。神経心理学的検査には，ウェクスラー成人知能検査(WAISーIII)，レイの複雑図形検査(RCFT)，Trail Making test (TMT)を用い評価し，術後 1 年目の変化は信頼変化指標(RCI)により定義した。

術後は運動スコアの有意な改善，Levodopa equivalent dose の有意な減少を認めた。年齢，罹病期間，術前薬物量,術前運動スコアは，術後認知機能に有意な影響を認めなかった。術前脳波 theta band power が高い症例では，視空間認知機能が有意に低下した。WAIS-III の下位検査である Similarities と Object Assembly は，術後視空間認知機能の低下と有意な相関を示した。術前 theta band power, Similarities と Object Assembly における予測のための cut-off score を示した。

術前定量的脳波解析, Similarities と Object Assembly 下位検査を用い評価することによって，術後視空間認知機能の予後を予測できる可能性があると考えられた。

氏　　名	神　久予
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1752 号
学位記授与の日付	令和２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 protein quality control promotes the cognitive dysfunction associated with aging and environmental insults （タンパク質の品質管理の低下は加齢や外界からの障害による認知障害を促進する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　古関　明彦 （副査）教　授　三木　隆司　　教　授　鈴木　昌彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】認知機能障害は神経変性疾患の初期症状であり、神経組織にはしばしばタンパク質の凝集が見られる。凝集の原因として、タンパク質恒常性ネットワーク（proteostasis）の機能障害が考えられる。代表的な小胞体分子シャペロンである BiP の変異体を発現するタンパク質恒常性障害を有する変異マウスを用いて、８方向迷路実験により認知機能を検査し、加齢に伴う認知機能低下とタンパク質恒常性障害の関連性について検討した。また吸入麻酔薬などの環境障害とタンパク質恒常性機能障害の相互作用による認知機能への影響を検討した。

【方法】野生型、BiP 変異マウスの 10 週、6 ヶ月、１年齢に８方向迷路実験を実施した。また出産２日前の妊娠マウスに吸入麻酔を暴露し（3%セボフルラン 3 時間）、産まれてきた仔マウスに 10 週、6 ヶ月、１年齢で８方向迷路実験を行った。野生型、BiP 変異マウスの 5、12、18、20 ヶ月齢の脊髄と脳をウエスタンブロットと免疫組織染色で解析し、ユビキチン化タンパク質の発現を観察した。

【結果・考察】８方向迷路実験の結果、野生型マウスは１年齢、BiP 変異マウスは６ヶ月齢でそれぞれ認知機能の悪化が見られ、BiP 変異マウスの方がより早い週齢で悪化が見られた。また吸入麻酔暴露マウスの 10 週齢の認知機能は、暴露なしマウスの 10 週齢に比べ、野生型、BiP 変異マウスともに悪化しており、吸入麻酔薬が認知機能をより低下させることが示唆された。老齢変異マウスの脊髄、大脳皮質にはユビキチン化タンパク質の凝集が見られたことから、老齢変異マウスの神経細胞ではタンパク質恒常性障害が起きて、認知機能の低下を促進させていると考えられた。

【結論】タンパク質恒常性ネットワークの機能低下が、加齢に伴う神経変性の一因となる可能性が示唆され、また麻酔薬のような外的な障害因子がより認知機能障害を増悪させることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

認知機能障害は神経変性疾患の初期症状であり、神経組織にはしばしばタンパク質の凝集が見られ、凝集の原因として、タンパク質恒常性ネットワーの機能障害が考えられる。本研究では代表的な小胞体分子シャペロンである BiP の変異体を発現することでタンパク質恒常性障害を有している変異マウスを用いて、８方向迷路実験により認知機能を検査し、加齢に伴う認知機能低下とタンパク質恒常性障害の関連性について検討した。迷路試験の結果、BiP 変異マウスは野生型マウスに比べ、より早い週齢で認知機能の悪化が見られた。更に、老齢 BiP 変異マウスの脊髄、大脳皮質にはユビキチン化タンパク質の凝集が観察された。胎児期に吸入麻酔薬曝露を受けたマウスの８方向迷路実験では、野生型、BiP 変異マウス共に若年での成績の悪化がみられ、若年期の優位性が消失する結果となり、BiP 変異マウスはより顕著な結果となった。本論文ではタンパク質恒常性ネットワークの機能低下が、加齢に伴う神経変性の原因となる可能性と、麻酔薬のような外的な障害因子がより認知機能障害を増悪させることを示唆しており、認知機能障害の一因を示した価値のある業績と認められた。

氏　　名	田島　寛之
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1753 号
学位記授与の日付	令和２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	Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder （精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　吉野　一郎 （副査）教　授　松宮　護郎　　教　授　伊豫　雅臣

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は右心不全の原因となり得る。 精神疾患の合併は急性肺塞栓の発症リスクを高めるとされる。一方で、精神疾患の合併が CTEPH の病態生理にどのように関わるかは不明である。本検討は、精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症における臨床所見および予後を、後ろ向き観察研究で調査した。

【方法】

対象は 2000 年 1 月から 2017 年 3 月までに、当科で右心カテーテル検査を受けた CTEPH 患者 229 例である (平均年齢＝58.7±12.5 歳; 160 人が女性)。患者を精神疾患の合併がある群 (PD グループ; n＝22, 9.7%) と 合併の無い群(non-PD グループ; n＝207, 90.3%)に分け、患者背景、 呼吸機能、肺血行動態および予後を比較した。

【結果・考察】

PD グループは non-PD グループに対し、有意に運動耐容能や呼吸機能が低かった (6 分間歩行試験, 309.5±89.5 m vs. 369.4±97.9 m, P＝0.008, %肺活量 85.5%±17.3% vs. 96.0%±15.5%, P＝0.003)。また、動脈血酸素分圧も低下していた (54.4±8.6 mmHg vs. 59.3±10.7 mmHg, P＝0.039)。3 年生存率は、PD グループで non-PD グループよりも有意に悪化しており (66.1% vs 89.7%, P＝0.0026, log-rank test)、特に外科治療を受けた患者で顕著であった(62.2% vs 89.5%, P＜0.001, log-rank test)。

【結論】

CTEPH の患者において、精神疾患の合併が運動耐容能や呼吸機能の低下に関連している可能性がある。特に手術例において予後の悪化が見られ、手術適応は慎重に判断されるべきである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は肺動脈内血栓の器質化によりもたらされ、時に進行性の病態は右心不全の原因となり得る。精神疾患の合併は急性肺塞栓の発症リスクを高めるとされるが、一 CTEPH の病態生理にどのように関わるかは不明である。本研究は、精神疾患を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症のうち右心カテーテル検査を受けた CTEPH 患者 229 例に精神疾患の合併がある群を抽出し、臨床所見および予後の特徴を明らかにした。

精神疾患の合併がある群(PD グループ; n＝22)は 9.7%にあたり本邦における精神疾患の有病率に比して高率であった。PD グループは non-PD グループに対し、有意に運動耐容能や呼吸機能が低く、有意な PaO2 低値、PaCO2 高値を認めた (54.4 ± 8.6 mmHg vs. 59.3 ± 10.7 mmHg, P =0.0498 ; 40.6 ± 4.8 mmHg vs. 37.4 ± 4.1 mmHg, P = 0.005)。3 年生存率は、PD グループで non-PD グループよりも有意に不良で(66.1% vs 89.7%, P = 0.0026, log-rank test)、外科治療を受けた患者で顕著であった(62.2% vs 89.5%, P < 0.001, log-rank test)。多変量解析の結果、精神疾患の合併は HR 8.39 で予後と予後不良因子であることが示されたが、手術非施行例では、精神疾患合併と予後の間に有意な相関は見られなかった。

以上より、精神疾患合併 CTEPH は特に手術例で予後不良であり、手術適応は慎重に判断する必要があると考えられ、精神疾患の合併は、呼吸機能や運動耐容能低下に関連している可能性が示された。

本研究は、CTEPH 診療でのリスク管理の一助になる理、意義深く、本学の医学博士過程研究として十分な業績であると判断された。

氏　　名	下村　巌
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1754 号
学位記授与の日付	令和２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	Drug library screen reveals benzimidazole derivatives as selective cytotoxic agents for KRAS-mutant lung cancer （既存薬ライブラリーを用いた活性型 RAS 変異がんを標的とした分子標的治療探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　吉野　一郎 （副査）教　授　金田　篤志　　教　授　安西　尚彦

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

肺がんでは、EGFR、ALK 遺伝子変異を標的とした分子標的薬が臨床応用されているが、RAS 遺伝子のような低分子タンパク質を阻害する分子標的薬の開発は遅れているのが現状である。本研究では、低分子化合物ライブラリーを用いて KRAS 変異を有する肺がん細胞に特異的に作用を及ぼす化合物について検討を行った。

【方法】

KRAS 変異を有している肺がん細胞株 (A-549、H-23、H-1573) と、変異を認めない肺がん細胞株 (H-1650、H-522、Calu-3) に対して、低分子化合物ライブラリーによる一次スクリーニングを行った。同定された候補化合物について、細胞株を 16 種に増やし、細胞増殖性と RAS 下流の経路に関わる分子機構の機能解析を行った。特に効果に差を認めた化合物について、KRAS 変異株 (A549) と 野生株 (H1650) を移植した免疫不全マウスを用いた検証を行った。

【結果・考察】

ベンゾイミダゾール構造を有する化合物が KRAS 変異を有する細胞に対して細胞増殖を阻害する化合物として同定された。特に効果に差を認めたメチアゾールとフェンベンダゾールについて、殺細胞性に細胞増殖を抑制することを確認し、RAS 関連の PI3K/AKT 系、RAF/MEK/ERK 系の下流のタンパク質、及びそのリン酸化を抑制することを明らかにした。メチアゾールを用いた動物実験において、in vitro と同様に KRAS 変異細胞に対して特異的に腫瘍増殖を阻害することを確認した。

【結論】

ベンゾイミダゾール構造を有する化合物は KRAS 変異肺がん細胞に殺細胞性の増殖阻害効果を発揮する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

KRAS 遺伝子は非小細胞肺がんにおいて世界・国内でも高頻度に観察される遺伝子変異であるが、変異型 KRAS を標的とする分子標的薬は存在せず、新規の治療薬探索が望まれている。本研究では、低分子化合物を用いた網羅的解析により KRAS 遺伝子変異を有する肺がん細胞に特異的に効果を及ぼす化合物としてベンゾイミダゾール誘導体を同定し、その分子メカニズムを明らかにした。

ベンゾイミダゾール誘導体の中でも特に効果の高かったメチアゾールとフェンベンダゾールを用いた実験により、KRAS 変異細胞に対する殺細胞性の細胞増殖阻害効果を確認し、ウェスタンブロットにより RAF/MEK/ERK 経路、PI3K/AKT 経路の RAS 関連経路のタンパク質の発現を抑制していることを確認した。メチアゾールについては MEK 阻害剤であるトラメチニブとの併用実験で相乗性を確認し、また、動物実験でも KRAS 変異肺がんモデルマウスにおける腫瘍増生の抑制を確認した。

以上より、ベンゾイミダゾール誘導体は in vitro、in vivo でも KRAS 変異を有する肺がん細胞に選択的に細胞障害性を発揮することが示された。本研究は、難攻不落の KRAS 変異肺がんに対する新規治療開発の一助となる可能性があり、本学の医学博士課程論文として十分に値するとし、審査に合格と判断した。

氏　　名	上田　理誉
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 1755 号
学位記授与の日付	令和２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	Alteration of the anatomical covariance network after corpus callosotomy in pediatric intractable epilepsy （小児薬剤抵抗性てんかんの患者に対する脳梁離断術後の脳構造ネットワークの変化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　下条　直樹 （副査）教　授　岩立　康男　　教　授　桑原　聡

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】脳梁離断術(CC)は、切除外科の対象とならない難治性てんかん患者を対象とし、発作抑制に効果を示すが、そのメカニズムは知られていない。近年、脳構造画像や機能画像を用いた研究分野では、グラフ理論に基づく方法で、領域間の構造・機能連結情報を画像化しネットワークの異常として捉えることが可能となった。脳構造画像を用いた方法では、細分化した脳領域の皮質体積の相同性を下に各領域の連結性（灰白質ネットワーク）を検討可能である。著者らは脳構造 MRI 画像を用い、CC 前後の灰白質ネットワークを検討し、発作頻度改善の神経基盤の明らかにしようと取り組んできた。

【方法】CC を受けた手術時年齢 3-17 歳(平均 8.6 歳)の小児難治性てんかん 21 名を対象とした。全例で連日発作と術前脳波で全般性棘徐波複合を認め、主なてんかん診断は Lennox-Gastaut 症候群が 11 例であった。正常対照群として、年齢・性別を一致させた 32 名とした。CC 全例群 21 例の術前・術後（術後平均 4.8 か月）、対照群の 3 次元 T1MRI 画像の大脳皮質画像について約 $1mm^3$ のマトリックスで収集し、Graph Analysis Toolbox、SPM8 にて灰白質ネットワークを群間比較した。

【結果・考察】局所灰白質ネットワークでは、CC 術後に右帯状回、上前頭回内側の連結が低下し、ハブが対照群と同部位に出現した。この結果は、機能的 MRI や脳波による機能ネットワークの既報告と合致し、病的な脳連結経路の減少、正常な脳連結経路の回復を示している可能性を認めた。さらに、node へのランダム攻撃に対するネットワークの頑健性は術後低下した。術後の脳構造の脆弱化を示しており、術後の知的予後改善が乏しいことと関連を認める可能性がある。

【結論】CC の発作減少に関する神経ネットワーク改善効果は 2 つあり、正常発達児と同様の構造ネットワークの再出現と脳正中構造の連結低下である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、脳構造画像や機能画像を用いた研究分野では、グラフ理論に基づく方法で、脳の各領域間の構造・機能連結情報を画像化し、脳を１つのネットワークとして捉えることが可能となっている。この手法は脳神経学や精神医学の分野で応用され、病態解明に役立っている。本論文は、脳構造 MRI 画像を用い、いままで知られていなかった、脳梁離断術(CC)の発作抑制効果にかかわる神経基盤について検討したものである。脳構造画像では、細分化した脳領域の皮質体積の相同性を下に、各領域の連結性（灰白質ネットワーク）を検討することが可能である。CC 前後の灰白質ネットワークの変化について、術前画像、術後画像の群間比較にて検討し、発作減少に関連する 2 つの灰白質ネットワーク変化を明らかにした。１つは、術後ネットワークにおける大脳半球内側の連結性低下と、対照群と同部位へのハブの出現であり、病的な脳連結経路の減少、正常な脳連結経路の回復を示す可能性を認めた。2 つ目は、術後の脳構造ネットワークの脆弱化であり、術後知的予後改善効果が乏しいことと関連する可能性を認めた。本論文は、脳梁離断術の発作抑制効果の機序の一部を明らかにしており、てんかん学の分野において価値ある業績と認められた。

氏　　名	山﨑　厚郎
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 3 号
学位記授与の日付	令和２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	A1 pulley stretching treats trigger finger: A1 pulley luminal region under digital flexor tendon traction （A1 pulley ストレッチによるばね指の治療-深指屈筋腱牽引に伴う A1 pulley 内腔変化-）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　大鳥　精司　　教　授　藤田　伸輔

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】近年、ばね指に対する保存療法として A1 pulley ストレッチの有効性が報告された。MP・PIP 関節最大屈曲，DIP 関節伸展位で、罹患指と手掌にてブロック等を挟んで手指を自動屈曲させる運動である。本研究では新鮮凍結屍体を用いた 2 つの実験を行い A1 pulley ストレッチを再現し、A1 pulley 内腔断面積の変化を定量的に評価することで本ストレッチの機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】実験 I では新鮮凍結屍体の３体 7 指を用いた。上肢をジグに固定し、エコーのプローベで A1 pulley を描出しつつ、プローベ本体が指の屈曲ブロックを果たすように設置した。手指の屈曲ブロック下に各指の深指屈筋腱をそれぞれ牽引して A1pulley ストレッチ時における運動を再現した。深指屈筋腱の牽引力を 0N から 150N まで増大させ A1 pulley 内腔の形態変化をエコーにて評価した。実験 II では新鮮凍結屍体 1 体 2 上肢を用い、手指に JAMER 型握力計を握らせた状態で、浅指屈筋腱、深指屈筋腱をそれぞれ牽引し、その牽引力と握力計で計測される値(以下、手指屈曲力)を評価した。

【結果・考察】実験 I では深指屈筋腱の牽引の増大に従い A1 pulley 内腔断面積の増大傾向を認めた。無負荷時と比し 150N での牽引時に内腔断面積は平均 31.4%有意に増大した($p<0.05$)。実験 II において 150N までの屈筋腱牽引力と手指屈曲力は強い一次相関関係を認めた。手指屈曲時に生じる自動屈曲力と、同時に生じる反作用力の合力が A1 pulley を掌側に引き下げ A1 pulley 内腔を拡大させたと考えられる。また A1 pulley ストレッチをより強い手指屈曲力を用いて実施することで、A1 pulley 内腔拡大も大きくなると見込まれる。

【結論】手指屈曲時に腱に生じる自動屈曲力と、同時に生じる反作用力の合力が A1 pulley を掌側に引き下げ A1 pulley 内腔を拡大させる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

令和元年 1 月 21 日　午後 5 時より、博士学位論文発表会を医学部棟の第 1 講義室にて公開で実施した。口頭発表の後、質疑応答が行われた。本研究では、ばね指に対する A1 pulley ストレッチの機序を明らかにすべく、新鮮凍結屍体を用いた 2 つの実験を行った。ばね指に対する A1 pulley ストレッチを再現し、A1 pulley 内腔断面積の変化を定量的に評価し、本ストレッチの機序を解明した。質問の内容は、新鮮凍結屍体を用いて A1 pulley 内腔を計測した際の手法に関するものや、本ストレッチの手法を採用した理由、得られた結果に対する解釈の理由に及んだ。また本研究から得られた内容を臨床応用していくための今後の課題について等、多岐に及んだ。いずれの質問に対しても的確に回答した。本論文は A1 Pulley Stretching がばね指の保存治療として有用であることを基礎的に支持する有用な業績である。

氏　　名	山下　泰生
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医４号
学位記授与の日付	令和２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	Single-molecular real-time deep sequencing reveals the dynamics of multi-drug resistant haplotypes and structural variations in the hepatitis C virus genome （一分子リアルタイムディープシークエンスによる多重薬剤耐性を有するC型肝炎ウイルスゲノムのハプロタイプの変化及び構造異常の検出）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　近藤　克則 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　藤田　伸輔

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】C 型肝炎ウイルス(hepatitis C virus; HCV)に対する直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral; DAA)は劇的に進歩したが、治療が効かない症例が存在する。HCV の根絶を目指すためには、多重薬剤耐性変異(resistance-associated substitution; RAS)をクローンレベルで理解することが必要とされる。本研究は、一分子リアルタイム(single-molecule real-time; SMRT)ディープシークエンスを用いた多重薬剤耐性変異や構造異常の検出方法を新たに確立し、DAA 療法前後の HCV のプロファイルの違いを検討することを目的とした。

【方法】本研究では、DAA 療法不成功であった HCV 陽性患者 12 例における治療前及び治療後の血中 HCV を、NS3 遺伝から NS5A 遺伝子の領域(約 3.2kbp)を RT-PCR で増幅し、PacBio RS II でシークエンスした。配列情報から 7 つの RAS 関連座位のコドンを抽出し、7 座位の連鎖からなるハプロタイプコードを作成し、DAA 療法前後のハプロタイプコードの種類数及びクローン当たりの薬剤耐性変異数を比較した。また、シーケンスデータから構造異常(structural variations; SVs)を検出した。

【結果・考察】SMRT シーケンスによって合計 187,539 の HCV クローンを同定できた。12 例について DAA 療法前後でハプロタイプコードを比較すると、ハプロタイプの種類数が 14.67±9.12 から 6.58±7.1 に有意に減少し、7 つの RAS 関連座位における薬剤耐性変異数はクローン当たりで 1.50±0.92 から 3.64±0.75 に有意に増加していた。5 症例では、治療前に存在した少数のハプロタイプと治療後の主たるハプロタイプが同一であったことも明らかになった。また、構造異常解析では、様々な構造異常を検出し、DAA 療法前後の頻度の変化を確認した。

【結論】本研究では、HCV のディープシーケンスのデータから RAS 関連座位を抽出し、RAS の連鎖の解析手法を初めて確立した。実際に、この手法によって多重薬剤耐性や SV を有する少数の HCV を明らかにし、DAA 療法前後における頻度の変化も評価できた。本手法は大規模な試料の迅速な解析や他のウイルスの薬剤耐性座位の連鎖解析に応用できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

C 型肝炎ウイルス(HCV)は直接作用型抗ウイルス薬(DAA)によって治療できるようになったが、治療不成功の例が未だ存在する。HCV を根絶するためには、多重薬剤耐性変異をクローン単位で理解することが重要である。

本研究では、第三世代シーケンサーを用いたディープシーケンス、7 つの薬剤耐性関連座位の連鎖をハプロタイプコードに分類する手法、構造異常の検出手法を確立した。これらの手法を用いて、DAA 療法不成功であった HCV 陽性患者 12 例について、HCV の多様性を DAA 療法前後で比較した。

全 35 サンプルにおいて 187,539 種の HCV クローンを同定し、ハプロタイプコードで分類した。DAA 療法前後でハプロタイプコードを比較すると、ダクラタスビル・アスナプレビル(DCV/ASV)併用療法後のハプロタイプの種類数は治療前よりも有意に減少し、一方でクローン当たりの薬剤耐性変異数は DCV/ASV 併用療法前から治療後にかけて有意に増加していた。DAA 療法後の主たるハプロタイプに着目すると、5 組において治療前に低頻度で存在したハプロタイプと一致した。また、HCV ゲノムの構造異常解析(SV)では、サンプル内で比較的頻度の高い 10 の SV に着目したところ、deletion や INVDUP が主であった。

本研究を応用することで、大規模なサンプルを迅速に解析したり、他のウイルスの薬剤耐性座位の連鎖を解析することに繋がるため、価値ある業績と認めた。

氏　　名	木村　青児
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 5 号
学位記授与の日付	令和２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 platelet rich plasma concentration on tendon healing in a rabbit Achilles tendon transection model （ウサギアキレス腱切離モデルにおける、濃度の異なる多血小板血漿による腱修復効果の比較）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　大鳥　精司　　教　授　藤田　伸輔

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】多血小板血漿 （Platelet rich plasma:PRP）の濃縮率や血小板数の違いが腱修復促進効果に与える影響は明らかでない。本研究の目的は、ウサギアキレス腱切離モデルにおいて、濃度の異なる PRP を投与したときの組織、力学的腱修復促進効果を比較することである。

【方法】New Zealand white rabbit（雌、24 週齢）60 羽に対して両肢のアキレス腱切離手術を施行した。閉創直前、断裂部に他家血 10ml より 1 回遠心分離法で作成した低濃度 PRP（低濃度群）、他家血 40ml より同様に作成した高濃度 PRP（高濃度群）、生理食塩水（生食群）のいずれかを 1ml 投与した。PRP は、投与直前に CaCl2 で活性化した。術後 4、8 週に各群 10 羽ずつ屠殺した。組織学的評価を右肢で行い、アキレス腱の矢状断像の Masson s trichrome 染色標本を作成し、腱修復の半定量的評価方法である Bonar scale を用いた（正常 0 点）。力学的評価を左肢で行い、アキレス腱を踵骨および腓腹筋ヒラメ筋を付けて採取し、各標本を 10 mm / min の速度で牽引し、最終破断強度、最終破断応力、弾性率および剛性を求めた。経時的変化と各評価項目の治療効果の差の有無を線型混合効果モデルで評価した。

【結果・考察】血小板濃縮率は、低濃度群で 3.8 倍、高濃度群で 12.8 倍だった。Bonar scale 値は 4 週から 8 週にかけて有意に低下した（$P = 0.01$）。Bonar scale 値は生食群、低濃度群、高濃度群の順に低い値であり、有意な差があった（$P = 0.03$）。最終破断応力、弾性率、剛性は 4 週から 8 週にかけて有意に増加した。最終破断強度、最終破断応力、弾性率、剛性は生食群、低濃度群、高濃度群の順に高い値であり、剛性は有意な差があった（$P = 0.03$）。

【結論】血小板濃度が高い PRP の方が組織学的及び力学的な腱修復促進効果は高い可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

多血小板血漿は血小板を多量に含む血漿で豊富な成長因子を含みアキレス腱修復を促進する効果を有する可能性があるが、報告によって濃縮率や血小板数等の質が一定ではなく腱修復促進効果も一定ではない。濃縮率や血小板数の違いが腱修復促進効果に与える影響は明らかではなく、本研究では、ウサギアキレス腱切離モデルにおいて、濃度の異なる多血小板血漿を投与したときの組織学的及び力学的腱修復促進効果の比較がなされた。生食群と、血小板濃度が全血の 3.8 倍の低濃度群と、12.8 倍の高濃度群の 3 群をアキレス腱断裂手術後 4 週と 8 週の時点で比較検討された。組織学的及び力学的に、生食群、低濃度群、高濃度群の順に腱修復効果は高い結果であり、これは血小板数が高い多血小板血漿の方が腱修復効果が高い可能性を示唆している。多血小板血漿の最適な血小板数は明らかではなく、この論文は多血小板血漿の最適な血小板数を明らかにしていくために価値ある業績と認められた。

氏　　名	貞升　彩
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博共甲第医 6 号
学位記授与の日付	令和２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	Influence of foot position on the measurement of first metatarsal axial rotation using the first metatarsal axial radiographs （撮影時の足部姿位のずれが、X 線第 1 中足骨軸写像における中足骨回旋角度の計測に与える影響ーデジタル再構成シミュレーション画像を用いた検討―）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　大鳥　精司　　教　授　藤田　伸輔

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】外反母趾伴い第 1 中足骨頭は回内する。回内の定量的評価法として X 線第 1 中足骨軸写像が用いられる。しかし、撮影時の足部姿位のずれにより X 線入射方向にばらつきが生じるため、X 線計測上の回内角度と実際の回内角度が異なる可能性がある。本研究の目的は、1)第 1 中足骨軸写像で計測した回内角度と真の回内角度との差を計測すること、2)撮影時の足部姿位のずれが、計測に与える影響を明らかにすることである。

【方法】足部疾患に対して CT を撮影した、外反母趾角 30 度以上の患者 10 足（外反母趾有群、平均年齢 56 歳）、外反母趾角 20 度未満の患者 10 足（外反母趾無群、平均年齢 47 歳）の合計 20 足を対象とした。画像再構成ソフトを用いて、CT 画像より模擬の第 1 中足骨軸写像を作成した。次に、骨軸に沿って回内角度（-10 ~30 度）を 5 度おきに変化させ、真の回内角度と定義した。その後、撮影時の姿位のずれを再現するため内転（-10~10 度）、底屈（25~35 度）角度を 5 度おきに変化させ、1 足の中足骨から異なる模擬 X 線画像を 135 枚作成した。各画像で回内角度を計測し、真の回内角度との計測誤差、誤差の許容範囲を求めた。また計測誤差と回内、内転、底屈角度との相関を単回帰分析で検討した。

【結果・考察】第 1 中足骨軸写像で計測した回内角度と真の回内角度との計測誤差は、外反母趾有群で平均 0.1 度（95%信頼区間 0.1~0.2 度）、無群で平均 0.1 度（95%信頼区間 0~0.2 度）だった。誤差の許容範囲は有群-1.9~2.1 度、無群-2.2~2.4 度だった。計測誤差と中足骨内転角度（P=1.00）、底屈角度（P=1.00）とは両群ともに相関がなかった。

【結論】第 1 中足骨軸写像で計測した中足骨頭回旋角度と真の回旋角度との誤差は少なかった。計測誤差は、中足骨外転、底屈角度によらずほぼ一定だった。第 1 中足骨軸写像は、簡単に撮影できる中足骨頭回旋の定量評価法として利用できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

外反母趾は第 1 中足骨頭回内を合併する。回内の評価法として X 線第 1 中足骨軸写像が用いられるが、撮影時の足部位置は一定ではなく、加えて X 線入射角も一定ではない。第 1 中足骨軸写像で計測した回内角度と真の回内角度との差、撮影時の足部姿位が、計測に与える影響を明らかにすることを目的として研究を行った。足部疾患に対して CT を撮影した、外反母趾を有する患者 10 足、外反母趾のない患者 10 足を対象とし、画像再構成ソフトから、CT 画像より模擬第 1 中足骨軸写像を作成した。それを骨軸に沿って回内角度を 5 度おきに変化させ、真の回内角度と定義した。その後、撮影時の姿位のずれを再現するため内転、底屈角度を 5 度おきに変化させ、1 足の中足骨から模擬 X 線画像を 135 枚作成した。各画像で回内角度を計測し、真の回内角度との計測誤差、誤差の許容範囲を求めた。また計測誤差と回内、内転、底屈角度との相関を単回帰分析で検討した。結果、第 1 中足骨軸写像で計測した回内角度と真の回内角度との計測誤差は、外反母趾有無群で平均 0.1 度だった。計測誤差と中足骨内転、底屈角度とは両群とも相関がなかった。まとめとして、第 1 中足骨軸写像で計測した中足骨頭回旋角度と真の回旋角度との誤差は少なく、足部姿位も影響しなかった。ゆえに、第 1 中足骨軸写像は、中足骨頭回旋の有用な定量評価法であることが本研究より立証された。本研究は博士論文にふさわしい価値ある業績と認められた。

氏　　名	中村　恒穂
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医７号
学位記授与の日付	令和２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	Suicide rates, social capital, and depressive symptoms among older adults in Japan:an ecological study （日本の高齢者における自殺率、ソーシャルキャピタル、うつ症状について：地域相関分析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　関根　彰博 （副査）教　授　藤田　伸輔　　教　授　佐粧　孝久

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】自殺の要因としては、個人的要因としてうつ病、社会的要因としてソーシャルキャピタルが注目を集めている。自殺対策を考える上でコミュニティレベルのソーシャルキャピタルが高齢者の自殺を抑制すると仮定し、自殺率、うつ症状、ソーシャルキャピタルの関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】2013 年の日本老年学的評価研究（JAGES2013）と第 6 期日常生活圏域ニーズ調査（以下ニーズ調査）のデータ提供に協力を得られた人口 10 万人以下を除く 81 市区町村の 135,294 人（男性 63,026 人、女性 72,268）のデータを対象とした。目的変数は、2012 年から 2014 年までの３年平均の 60 歳以上の男女別自殺率標準化死亡比（SMR)で、説明変数は、うつ割合、社会参加、情緒的サポートの受領と提供、手段的サポートの受領と提供とした。調整変数は、一人暮らし割合、最終学校中学校以下割合、主観的健康感不良を用いた。分析方法は相関分析と重回帰分析を行った。

【結果】１）男性自殺率の重回帰分析結果 : 最終モデルではうつ割合が自殺率と正の関連、情緒的サポート受領が自殺率と有意な負の関連を示した。２）女性自殺率の重回帰分析結果：最終モデルでは自殺率と有意な関連を示す変数はみられなかった。

【考察】地域レベルのソーシャルキャピタルと自殺率とうつとの 3 者の関係を調べた結果、男性では情緒的サポートの受領がうつと独立して自殺率に抑制的に関連していることが明らかになった。

【結論】本研究の結果から、男性では、地域レベルの社会参加や社会的サポートを醸成することが新しい自殺対策につながる事が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自殺の要因としては、個人的要因としてうつ、社会的要因としてソーシャルキャピタルが注目を集めている。これらに関する研究は、自殺とうつ、うつとソーシャルキャピタルなどの関係が研究されているが、多くの研究が２者の関係を調べているものである。本研究は、自殺とうつとソーシャルキャピタル 3 者の関係を疫学的に同時に調べた最初の研究である。本研究では、2013 年の日常生活圏域ニーズ調査と日本老年学的評価研究（JAGES)に参加し、データ提供に協力の得られた人口 10 万人以上の 81 市区町村の 135,294 人（男性 63,026 人、女性 72,268 人）のデータを対象として、相関分析と重回帰分析を行った結果、男性では自殺率とうつが正の関連、情緒的サポート受領が自殺率と有意な負の関連を示した。このことから、社会的サポートがうつと独立して自殺に関連していることが明らかになった。従来から、自殺対策は、うつを対象にして早期発見、早期治療、早期介入が行われてきた。これらの方法に加えて、地域レベルの、社会参加や社会的サポートを醸成することが新しい自殺対策になる可能性が示唆された。社会参加や社会的サポートの醸成は、政策的にも実行しやすく、本論文では、新しい自殺対策の方向性が示され、価値ある業績と認められた。

氏　　名	小川　裕也
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 8 号
学位記授与の日付	令和２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	Osteophyte formation at the posterior notch of the femur serves as an early sign of osteoarthritic change of the knee joint （大腿骨顆間窩骨棘は半月板切除後膝の関節症性変化として最も早期に出現する変化である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　大鳥　精司　　教　授　関根　章博

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

変形性膝関節症(KOA)に対する早期診断が医学的かつ社会的に求められている。我々はこれまでに、MRI により同定された大腿骨顆間窩骨棘が、KOA 発生の予測バイオマーカーとなることを報告してきた。この骨棘は日常診療で汎用されるレントゲン検査では同定不能な部位に発生するため、hidden osteophyte on plain x-ray (HOPOX)と命名した。HOPOX の有無を KOA のスクリーニングに応用するには、MRI ではなく単純レントゲン撮影で行うことが望まれる。そこで本研究では、１）HOPOX が単純レントゲン顆間窩撮影で同定可能かどうか、2)骨棘は代表的な KOA に伴う変化であるが、HOPOX 形成が他部位の骨棘形成に先んじて生ずる変化であるか、を検討することとした。

【方法】

1)顆間窩撮影と computed tomography (CT)が同時期に施行されていた膝を対象とし、CT を参照標準とした場合に顆間窩撮影による HOPOX 診断能がどの程度かを評価した。2)半月板切除術後の経過観察に顆間窩撮影を含む定期的なレントゲン検査が施行されていた 28 膝を対象に、HOPOX を含めた膝関節の 16 部位について、骨棘形成の有無と発生時期を縦断的に調査した。ベースラインで骨棘のある例は除外した。

【結果・考察】

1)30 膝が対象となった。平均年齢は 48.3 歳であった。CT 上 22 膝に HOPOX が認められた。顆間窩撮影の HOPOX 同定に関する感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率はそれぞれ 0.73、0.93、0.92、0.78 であった。2)28 膝が対象となった。平均年齢は 12.6 歳、平均経過観察期間は 5.4 年であった。18 膝では骨棘が術後平均 36.2 か月で形成されていた。そのうち 16 膝では HOPOX が同定された。なかでも 13 膝では HOPOX が単独で最も早期に出現していた。

【結論】

HOPOX は KOA の超早期に出現するバイオマーカーであり、単純レントゲン顆間窩撮影で同定が可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

変形性膝関節症(KOA)の早期診断法が求められている。著者らは MRI により同定された大腿骨顆間窩骨棘 hidden osteophyte on plain x-ray (HOPOX)が、KOA 発生の予測バイオマーカーとなることを報告してきた。本研究は HOPOX を KOA のスクリーニングとして応用するために、１）HOPOX が単純レントゲン顆間窩撮影で同定可能かどうか、2) HOPOX 形成が他部位の骨棘形成に先んじて生ずる変化であるか、を検討したものである。方法は、1)computed tomography (CT)を参照標準とした場合に顆間窩撮影による HOPOX 診断能がどの程度か、2)半月板切除術後の、HOPOX を含めた骨棘形成の有無と発生時期を縦断的に調査した。結果は、1)30 膝のうち 22 膝に HOPOX が認められた。顆間窩撮影の HOPOX 同定に関する感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率はそれぞれ 0.73、0.93、0.92、0.78 であった。2)28 膝のうち 18 膝では骨棘が術後平均 36.2 か月で形成されていた。そのうち 16 膝では HOPOX が同定された。なかでも 13 膝では HOPOX が単独で最も早期に出現していた。これらの結果から、単純レントゲン顆間窩撮影による HOPOX 同定の正診率は高いこと、HOPOX は KOA の超早期に出現するバイオマーカーであることが示された。本研究は、単純レントゲン顆間窩撮影による HOPOX の同定が、KOA のスクリーニング検査として有用であることを示し、価値ある業績と認められた。

氏　　名	松山　善之
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 9 号
学位記授与の日付	令和２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	New material property conversion equation for bone strength measurement for CT based finite element modeling （3 次元有限要素モデルにおける骨強度測定のための新しい材料特性換算式）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　鈴木　昌彦 （副査）教　授　大鳥　精司　　教　授　関根　章博

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】定量的 CT を用いた有限要素法(Computed tomography-based finite element analysis：CT-FEA)による骨強度予測評価は、骨粗鬆症患者において臨床応用されている。CT-FEA において 3 次元有限要素モデルを作成する際に材料特性換算式を使用するが、過去に様々な換算式が報告されており、作成されるモデルは使用される換算式によって異なる。本研究の目的は、新しい材料特性換算式を作成し過去の換算式と比較検証することである。

【方法】新鮮凍結屍体 9 体（平均年齢 85.4 歳）から直径 10mm の円柱状の海綿骨を 102 個（上肢 28 個、下肢 59 個、下位胸椎・腰椎 25 個）摘出し検体とした。各検体それぞれ高さ・体積を測定した。そして各検体は骨塩定量ファントムとともに CT 撮影し、得られた Hounsfield 値から Mechanical Finder を使用して骨密度（g/cm^3）を計算した。次に力学試験を行った。万能試験機を使用して各検体に圧縮をかけ、降伏応力と Young 率を求めた。そして得られた Young 率、降伏応力と骨密度の間の相関関係を調査し材料特性換算式を求めた。そして過去に報告された材料特性換算式と本研究から求めた式を比較検証した。

【結果・考察】Young 率と降伏応力は骨密度と相関しており骨の材料特性換算式は近似式から求めた。本研究の式は過去に Keller により報告された換算式と類似していた。大腿骨近位の新鮮凍結屍体を使用した 3 次元有限要素モデルの妥当性検証試験では Keller vertebra の式による 3 次元有限要素モデルの骨強度は、Keyak や Carter と比較して実際の力学試験に近いことが報告されている。また Keller vertebra 式を用いて作成した 3 次元有限要素モデルは、実際の力学試験よりも剛性が高いとされるが、本研究の換算式は Keller vertebra 式よりも Young 率が小さく、更に実際の力学試験に近いモデル作成が可能であると予想された。

【結論】本研究の材料特性換算式は過去の換算式よりも再現性の高い 3 次元有限要素モデルの作成が可能であると示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は3次元有限要素モデルにおける骨強度測定のための新しい材料特性換算式を作成し、過去に報告された材料特性換算式と比較検証を行った。検体は新鮮凍結屍体 9 体（平均年齢 85.4 歳）から直径 10mm の円柱状の海綿骨を 102 個（上肢 28、下肢 59、下位胸椎・腰椎 25）摘出した。各検体は骨塩定量ファントムとともに CT 撮影し骨密度（g/cm^3）を計算した。次に力学試験として各検体を圧縮し降伏応力と Young 率を求めた。さらに降伏応力、Young 率と骨密度の間の相関関係を調査し材料特性換算式を求め過去に報告された材料特性換算式と比較検証した。本研究の式は過去に Keller により報告された換算式と類似していた。大腿骨近位部の 3 次元有限要素モデルの妥当性検証試験では Keller vertebra 式のモデルの骨強度が、Keyak や Carter の式によるモデルと比較して実際の力学試験に近いことが報告されている。また Keller vertebra 式によるモデルは実際の力学試験よりも剛性が高いとされているが、本研究の式は Keller vertebra 式よりも Young 率が小さく、実際の力学試験に更に近いモデルの作成が可能であると予想された。本研究から得られた材料特性換算式は過去の換算式よりも再現性の高い3次元有限要素モデルの作成が可能であることを示唆し価値ある業績と認められた。

氏　　名	岡部　大地
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 10 号
学位記授与の日付	令和２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	Neighborhood walkability in relation to knee and low back pain in older people: A multilevel cross-sectional study from the JAGES （近隣のウォーカビリティと高齢者の膝痛と腰痛の関連 : JAGES マルチレベル横断研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　佐粧　孝久 （副査）教　授　関根　章博　　教　授　藤田　伸輔

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】建造環境(built environment)と筋骨格系疼痛の関連に注目した研究はほとんどない．そこで本研究は，近隣のウォーカビリティ(neighborhood walkability)と高齢者の膝痛，腰痛との関連を明らかにすることを目的とした．

【方法】要介護認定を受けていない 65 歳以上の高齢者を対象とした日本老年学的評価研究(JAGES)の 2013 年の自記式郵送調査データを用いた．30 市町村の 22,892 人を 792 の小地域（およそ学区）に分けて集計し，マルチレベルポアソン回帰分析を行った．小地域単位で集計した個人のウォーカビリティへの認識と人口密度を説明変数とした．目的変数は過去 1 年間で日常生活に制限を認めた膝痛，腰痛とした．

【結果】有訴率は膝痛で 26.2%，腰痛で 29.3%であった．社会経済的因子を調整しても，ウォーカビリティが高いと膝痛と腰痛の有病率は低かった．さらに中間因子として想定した BMI，歩行時間，身体活動，車の運転，うつ症状を調整後も関連はほぼ変わらず，公園や歩道へのアクセス，生鮮食料品店へのアクセス，人口密度が高いと膝痛や腰痛の有病率が有意に低かった．さらに人口密度を追加調整すると，坂や段差が少なく歩きやすい地域では膝痛を有する者が少なかった (prevalence ratio 0.91, 95% confidence interval 0.85–0.99).

【結論】公園や歩道，生鮮食料品店へのアクセスが良く，坂や段差が少なく歩きやすく，人口密度が高いなどのウォーカビリティが高い地域に暮らす高齢者で膝痛と腰痛は少なかった．横断研究のため因果関係には言及できないが，ウォーカビリティ向上が筋骨格系疼痛を抑制する可能性が示された．今後は個人要因だけでなく，痛みに対する環境要因の研究が望まれる．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は，建造環境の主要素の一つであるウォーカビリティと高齢者の膝痛，腰痛との関連を明らかにすることを目的とした．要介護認定を受けていない 65 歳以上の高齢者を対象とした日本老年学的評価研究(JAGES)の 2013 年の自記式郵送調査データを用いた．30 市町村の 22,892 人を 792 の小地域に分けて集計し，マルチレベルポアソン回帰分析がなされた．ウォーカビリティとして小地域ごとの個人の認識と人口密度を説明変数とし，目的変数は過去 1 年間で日常生活に制限を認めた膝痛，腰痛とした．社会経済的因子を調整しても，公園や歩道へのアクセス，生鮮食料品店へのアクセス，人口密度が高いと膝痛や腰痛の有病率が有意に低かった．さらに人口密度を追加調整すると，坂や段差が少なく歩きやすいことが膝痛と有意に逆相関した．公園や歩道，生鮮食料品店へのアクセス，坂や段差が少なく歩きやすいことや人口密度といったウォーカビリティが高い小地域に暮らす高齢者で膝痛と腰痛は少ないことが示された．横断分析なので必ずしも因果とは限らないが，本論文は，ウォーカビリティ向上が筋骨格系疼痛をへらす可能性を示唆した価値ある業績と認められた．

氏　　名	古賀　千絵
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 11 号
学位記授与の日付	令和２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	Elder abuse and social capital in older adults: The JapanGerontological Evaluation Study （高齢者虐待とソーシャル・キャピタル：日本老年学的評価研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　藤田　伸輔 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　関根　章博

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】高齢者虐待は、個人要因に関する研究が行われてきたが、近年環境要因との関連も報告されている。例えば、社会的サポートが多いと虐待のリスクが低い。しかし研究数は少なく、さらなる研究が必要である。環境要因との関連が明らかとなれば、自治体で行われる虐待防止政策の個人への介入だけでなく、地域づくりの観点から予防できる可能性がある。本研究は、虐待とソーシャル・キャピタルの関連を検討した。

【方法】使用したデータは、日本老年学的評価研究（JAGES）の 2013 年に 65 歳以上の 26,229 人を対象に行われたアンケート調査である。４つの種類の虐待（身体的、心理的、経済的、上記のいずれか）と地域要因（社会的サポート、社会的凝集性）の関連を、多重代入法で欠損を補完した後ロジスティック回帰分析を行い、虐待を受けるオッズ比を算出。共変量として、個人要因（年齢、性別、等価所得、婚姻状態、家族構成）と健康要因（主観的健康感、日常生活の自立度、うつ）を用いた。

【結果・考察】対象者で虐待を受けている割合は、12.3％（男性の 11.1％、女性の 13.3）。対象者全体で、身体的、心理的、経済的虐待はそれぞれ 1.26％、11.12％、1.45％。虐待を経験する者は、女性（OR 1.47 (95%CI 1.36–1.59)、家族と同居 2.70 2.51 (2.08–3.03)、主観的健康感が低い(1.44 (1.11–1.85)、軽度(2.10 (1.91–2.31)または重度のうつ病(3.66 (3.19–4.19)であることと関連してまた。対照的に、85 歳以上(0.76 (0.63–0.91)、死別(0.67 (0.59–0.76)または離婚(0.78 (0.61–0.99)、社会的サポートがある(0.85 (0.72–1.00)、地域の人々を信頼している者(0.77 (0.63–0.94)は、虐待を経験するリスクが低かった。

【結論】個人の要因を考慮してもなお、地域の人々を信頼している者は高齢者虐待を受けていないということが明らかとなった。今回の結果により、社会的サポートが高齢者虐待と関連しているという先行研究の再現性を確認する一方で、地域の人を信頼する者は虐待を受けるリスクが低いことも検証。ソーシャル・キャピタルの充実が虐待の発生率を減らす地域づくりに役立つ研究になった可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

高齢者虐待は日本のみならず、世界中で発生しており、公衆衛生学的課題の１つとして近年注目を集めている。先行研究のレビューでは、虐待の危険因子として、高齢者本人の要因、虐待者の要因、その関係性に関する要因、地域・環境要因に分けて整理されているが、地域・環境要因に関する研究は世界的に進んでいない。本研究では、高齢者における虐待が地域・環境要因であるソーシャル・キャピタルと関連するか解明することを目的に、考えられうる個人要因を考慮して解析がなされた。日本老年学的評価研究（JAGES）の 2013 年に 65 歳以上の 26,229 人を対象に行われたアンケート調査を用い、４つの種類の虐待（身体的、心理的、経済的、上記のいずれか）と地域要因（社会的サポート、社会的凝集性）の関連を、多重代入法で欠損を補完した後ロジスティック回帰分析を行い、虐待を受けるオッズ比を算出した。その結果、個人の要因を考慮してもなお、地域の人々を信頼している高齢者は、虐待を受けていないということが明らかとなった。今回の結果により、社会的サポートが高齢者虐待と関連しているという先行研究の再現性を確認する一方、地域の人を信頼する者は虐待を受けるリスクが低いことも示された。本論文は、ソーシャル・キャピタルの充実が虐待の発生率を減らす地域づくりに役立つ研究になった可能性が示唆されたことから、価値のある業績と認められた。

氏　　名	服部　真治
学位（専攻分野）	博　士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 12 号
学位記授与の日付	令和２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 reablement on the independence of community-dwelling older adults with mild disability: a randomized controlled trial （軽度障害を有する在宅高齢者に対する自立支援プログラムの有効性：ランダム化比較試験）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　藤田　伸輔 （副査）教　授　佐粧　孝久　　教　授　関根　章博

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

買い物や掃除などの日常生活動作に支障をきたしている軽度障害高齢者（要介護認定における要支援者）は、再び自立した生活を送ることを期待して介護保険サービスによる支援を受けている。しかし、実際には自立支援が十分になされず、介護保険サービスを漫然と利用し続け、さらに廃用が進んでしまうという課題がある。

そこで本研究は、介護保険サービスから「卒業（介護保険サービスを利用する必要がなくなり、利用を終了すること）」するための自立支援プログラムを構築し、その有効性を評価することを目的とした。

【方法】

大阪府寝屋川市在住の要支援者のうち、参加同意が得られた介護保険サービスの利用者を対象とし、ランダムに自立支援プログラムを追加で受ける介入群、その他の通常のサービスのみの対象群に割り付け、介入終了以後 12 週間のフォローアップ期間中において、どちらが未利用率（介護保険サービスの未利用状態が継続している率）が優れているかを RCT（ランダム化比較試験）にて検討した。

【結果・考察】

合計 375 人の参加者が登録され、介入群に 190 人、対照群に 185 人が割り付けられた。「卒業」の割合は、介入群 11.1%、対照群 3.8%であった（絶対差 : 7.3; 95%信頼区間 : 2.0–12.5）。なお、入院や死亡といった重篤な有害事象については、介入群と対照群との間に差は認められなかった。

【結論】

要支援者の介護サービスからの「卒業」について、本研究で構築した自立支援プログラムの有効性が支持された。将来的には、本研究で構築した自立支援プログラムの社会実装（介護予防・日常生活支援総合事業における横展開等）に向けた研究が求められる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

介護保険制度における要支援者は、再び自立した生活を送ることを期待して介護保険サービスを利用している。しかし、十分な自立支援がなされず、介護保険サービスを漫然と利用し続け、さらに廃用が進んでしまうという課題がある。本研究では、介護保険サービスを利用する必要がなくなり、利用を終了することを目指した短期集中型自立支援プログラムを開発・構築し、その有効性を評価することを目的とした。大阪府寝屋川市在住の要支援者のうち、参加同意が得られた介護保険サービスの利用者を対象とし、ランダムに短期集中型自立支援プログラムを追加で受ける介入群、その他の通常のサービスのみの対象群に割り付け、介入終了以後 12 週間のフォローアップ期間中において、どちらが未利用率（介護保険サービスの未利用状態が継続している率）が優れているかを RCT にて検討した。その結果、合計 375 人の登録者のうち、介入群に 190 人、対照群に 185 人が割り付けられ、未利用率の割合は、介入群 11.1%、対照群 3.8%であった（絶対差 : 7.3; 95％信頼区間 : 2.0–12.5）。なお、入院や死亡といった重篤な有害事象については、介入群と対照群との間に差は認められなかった。本論文は、本研究で構築した短期集中型自立支援プログラムを利用することにより、介護保険サービスの利用の終了を促進できる可能性が示唆されたことから、価値のある業績と認められた。

氏　　名	佐藤　知幸
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 31 号
学位記授与の日付	令和２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	*Santalum album* 等からの Wnt シグナルに作用する天然物の探索
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　髙山　廣光
	（副査）教　授　　西田　篤司　　教　授　　根本　哲宏

論　文　内　容　の　要　旨

Wnt シグナルは細胞の分化、増殖に関連するシグナル伝達経路である。しかし、Wnt シグナルの異常な亢進及び抑制は様々な疾患との関連が示唆されている。そのため、Wnt シグナルに作用する化合物は疾患の改善や病態解明の点で有用である。そこで、本研究では Wnt シグナルに作用する化合物の単離を目指して、*Clinogyne dichotoma*、*Canarium album*、*Ricinus communis*、*Santalum album* の植物 4 種の成分探索研究を行った。

その結果、*Clinogyne dichotoma* の成分探索研究ではステロイド配糖体 (**1**) と新規 1,4-diarylbutane 型リグナン (**2**) を単離構造決定した。

Ricinus communis の成分探索研究では、リグナン (**3**) 、ネオリグナン (**4**) 、フラバノン配糖体 (**5-7**) 、ピリドン型アルカロイド (**8**) の既知化合物を単離構造決定した。そのうち、2 種 (**3**, **7**) は Wnt シグナルを阻害することが示唆された。

また *Canarium album* の成分探索研究では既知トリテルペン配糖体 5 種 (**9-13**) を単離構造決定した。

さらに、*Santalum album* の成分探索研究では、新規カジナン型セスキテルペノイド 2 種 (**15**, **16**) を含むセスキテルペノイド 7 種 (**15-21**)、ネオリグナン 1 種 (**22**)、カルデノライド 1 種 (**23**) を単離構造決定した。そのうち既知化合物 2 種 (**17**, **23**) は Wnt シグナルを阻害することが示唆された。化合物 **17** について、作用機序を考察した。

本研究から、新規化合物及び新たな創薬シーズとなる可能性がある化合物を単離した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Wnt シグナルは細胞の分化，増殖に関連するシグナル伝達経路である．しかし，Wnt シグナルの異常な亢進及び抑制は様々な疾患との関連が示唆されている．そのため，Wnt シグナルに作用する化合物は疾患の改善や病態解明の点で有用である．そこで，本研究では Wnt シグナルに作用する化合物の単離を目指して，*Clinogyne dichotoma*，*Canarium album*，*Ricinus communis*，*Santalum album* の 4 種の植物に含まれる活性成分の探索を行った．

その結果，*Clinogyne dichotoma* の活性画分の分画を行い，ステロイド配糖体 1 種と新規 1,4-diarylbutane 型リグナン 1 種を単離した．また *Canarium album* の活性画分から既知トリテルペン配糖体 5 種を単離した．

Ricinus communis の活性画分からは，リグナン 1 種，ネオリグナン 1 種，フラバノン配糖体 3 種，およびピリドン型アルカロイド 1 種の既知化合物を単離したが，そのうち 2 種 (リグナンおよびフラバノン配糖体の 1 つ) は Wnt シグナル阻害作用をもつことが示唆された．

さらに，*Santalum album* に関する活性成分の探索を行い，新規カジナン型セスキテルペノイド 2 種を含むセスキテルペノイド 7 種，ネオリグナン 1 種，カルデノリド 1 種を単離し，化学構造を明らかにした．そのうち 2 種は Wnt シグナル阻害作用を示したが，とくに，そのうちの 1 種のカジナンセスキテルペンは Wnt シグナルの標的分子 cyclinD1 の発現を抑制することが分かった．

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（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた．

氏　　名	小野寺　隆芳
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 32 号
学位記授与の日付	令和２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	外用剤における臨床現場での患者の使用感に影響を及ぼす物理的性質の相違に関する研究～ヘパリン類似物質外用液 0.3%の先発医薬品と後発医薬品を例に～
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　関根　祐子 （副査）教　授　　森部　久仁一　　教　授　　神﨑　哲人

論　文　内　容　の　要　旨

【目的・背景】

外用剤の先発医薬品と後発医薬品の物理的性質の比較を、ヘパリン類似物質外用液 0.3%を例に、皮膚温度を踏まえ検討すると共に、夏期・冬期での使用感変化を調査し、薬剤師が患者の製剤選択に貢献できる有益な情報を見出すことを目的とした。

【方法・結果】

1.先発医薬品［イ］と後発医薬品［ロ］及び［ハ］を用い、皮膚温度に近似した条件でスプレッドメーター試験と流動性試験で検討した。先発医薬品［イ］と後発医薬品［ロ］及び［ハ］は異なる物理的性質を有し、さらに、塗布面温度変化で先発医薬品［イ］の物理的性質は変化した。

2.先発医薬品［イ］及び後発医薬品［ロ］における夏期・冬期での使用感及び夏期と冬期での使い分けの実態を調査した。先発医薬品[イ］は、冬期と比較して夏期で使用感変化を感じさせ、後発医薬品［ロ］は、夏期・冬期で使用感変化を感じさせにくい製剤であると考えられた。流動性の違いが患者の使用部位や使用感に影響している可能性が考えられた。先発医薬品[イ］と後発医薬品［ロ］を夏期と冬期で使い分けしている患者の存在が明らかになった。

【結論】

本研究では、外用剤の先発医薬品と後発医薬品の皮膚温度を踏まえた物理的性質の相違及び塗布面温度変化による物理的性質の変化を明らかにすると共に、夏期・冬期での使用感変化の状況を明らかにし、患者の製剤選択に貢献できる有益な情報を見出したものと考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヘパリン類似物質外用液 0.3%の先発医薬品[イ]と後発医薬品[ロ]及び[ハ]を用い，季節ごとの皮膚温度に近似した条件として，塗布面温度 25±0.5℃，31±0.5℃及び 33±0.5℃でスプレッドメーター試験を行い，展延性（S)，相対粘度(IC)，降伏値（YV）及びスケールオーバー時間を算出した。また，流動性試験を行った結果，[イ]，[ロ]及び[ハ]は異なる物理的性質を有し，塗布面温度変化により[イ]の物理的性質は変化することが明らかとなった。

[イ]及び[ロ]について夏期・冬期における使用感調査及び夏期と冬期での使い分けの実態について使用患者へのアンケート調査を行った結果，[イ]は，冬期と比較して夏期で使用感変化を感じさせる製剤であり，[ロ]は，夏期と冬期で使用感変化を感じさせにくい製剤であると考えられた。また，[イ]と[ロ]を夏期と冬期で使い分けしている患者の存在が明らかとなった。

本論文は，外用剤の先発医薬品と後発医薬品の物理的性質について，塗布面温度の違いにより変化することを明らかにするとともに，先発医薬品と後発医薬品の夏期と冬期における患者の使用感変化の状況をアンケート調査により明らかにしたものである。これは，添付文書だけでは不明な先発医薬品と後発医薬品の物理的性質の違いと使用部位の温度による変化を客観的に示したもので，これまでになかった新しい視点で患者の医薬品選択に寄与する研究であると判断し，学位取得に値する，価値ある論文であると認めた。

氏　　名	松井　礼子
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 66 号
学位記授与の日付	令和２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	経口抗がん薬の外来通院治療における薬剤師業務に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　関根　祐子
	（副査）教　授　　森部　久仁一　　教　授　　神﨑　哲人

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

外来での抗がん薬治療患者へのがん患者指導管理料ハの算定状況及び服薬指導、副作用の確認等の実態を把握し、がん患者指導管理料ハの薬剤師が患者から得た情報の記録様式の構築について検討することを目的とした。

【方法・結果】

１．千葉県のがん診療連携拠点病院及び地域がん診療病院を対象としたアンケート調査より、薬剤師によるがん患者指導管理料ハでの服薬指導、副作用確認等を行う患者の範囲、薬剤師が医師に対して行う患者から得た情報をどの時点で医師へ提供しているのかと、その方法が施設毎に異なることが明らかとなった。

２．外来診療にて抗がん薬治療患者を診察している医師を対象にがん患者指導管理料ハの薬剤師が患者から得た情報の記録様式に関して調査を行い、得られた結果より情報を受け取る医師の意見を反映させ、記録様式の過不足を修正し、記録する項目を優先度の高い順番に並び替えた記録様式を構築した。更に、医師は薬剤師が患者から得た情報をどの時点で受け取るのが良いと考えているかの設問では、診察前との回答が最も多いことが明らかとなった。

【結論】

本研究で構築した記録様式を活用することで、がん患者指導管理料ハの算定に必要な多岐に渡る情報を漏れなく記録が可能となると考える。更に、医師の意見を踏まえると、本記録様式は、医師の診察前に活用すべきであると考えられた。今後は、臨床にて広く記録様式を用い普及していく必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

千葉県内のがん診療連携拠点病院及び地域がん診療病院 14 施設を対象としたアンケート調査を行い，薬剤師によるがん患者指導管理料ハの算定状況，服薬指導，副作用確認等を行う患者の範囲，薬剤師が医師に対して行う患者から得た情報を医師へ提供する時期とその方法や報告書の書式について調査した。その結果，薬剤部と医局間で合意した様式を使用している施設はないこと，ほとんどの施設で医師の診察後に情報提供が行われていることが明らかとなった。

また，がん患者指導管理料ハのモデル記録様式を作成し，外来診療にて抗がん薬治療患者を診察している医師を対象に本様式についてアンケート調査を行ったところ医師は，スケジュールとアドヒアランス，副作用状況と患者の対処方法，疼痛状況と患者の対応について修正を加えた様式であることが明らかとなり，情報提供を受ける医師が読みやすい記録様式を作成できた。さらに，医師は診察前に薬剤師が患者から得た情報を受け取るのが良いと考えていることが明らかとなった。

本論文は，千葉県内の複数のがん診療拠点病院における経口抗がん薬治療患者へのがん患者指導管理料ハの算定状況とがん患者への服薬指導，副作用確認の状況，医師への情報提供の時期や方法などが各病院により異なることを明らかにし，算定に必要な患者情報を薬剤師から医師へ漏れなく伝達する記録様式を構築するとともに，情報提供の時期についても明らかにしたものである。複数のアンケート調査結果に基づき，現状を的確に把握し，問題点を解決することにより，薬剤師業務の適正化に寄与する研究であると判断し，学位取得に値する，価値ある論文であると認めた。

氏　　名	安斎 絵里菜
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 67 号
学位記授与の日付	令和２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	乳癌の上皮間葉転換における FOXA1 の E-cadherin 発現調節機構
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　村山　俊彦
	（副査）教　授　　川島　博人　　教　授　　高野　博之

論　文　内　容　の　要　旨

上皮間葉転換（EMT: epithelial-to-mesenchymal transition）は、細胞間接着を有する上皮細胞が細胞間接着を消失し間葉系細胞の形質へ変化する現象である。EMT は正常細胞において分化・創傷治癒などに関わる現象であるが、癌細胞の悪性化にも深く関わっていると考えられている。EMT が進行した癌細胞は薬剤耐性・転移能の獲得により治療が困難になるが、EMT のメカニズムには不明な部分が多く残されている。本研究では乳癌の EMT 抑制分子として FOXA1 (Forkhead box protein A1) に着目した。乳癌細胞を上皮細胞と間葉系細胞に大きく分けると FOXA1 は上皮乳癌細胞に高発現しておりエストロゲン依存的な増殖に寄与する一方、間葉系乳癌細胞には発現していない。そこで、FOXA1 が乳癌の EMT を抑制する機能をもつと考え、そのメカニズムを解析することにした。

EMT の進行には細胞間接着の消失が重要であるが、乳癌細胞において FOXA1 は細胞間接着因子 E-cadherin の発現を誘導することがわかり、FOXA1 が乳癌の EMT を抑制することが示唆された。また FOXA1 が E-cadherin 転写抑制因子 Slug の発現を抑制することもわかり、FOXA1 は Slug の発現抑制を介して E-cadherin を誘導している可能性が示唆された。興味深いことに、上皮乳癌細胞では Slug は E-cadherin の発現を転写ではなくタンパク質レベルで減少させることがわかり、その経路は翻訳抑制であることが示唆された。以上のことから、FOXA1 は Slug の発現抑制を介して E-cadherin のタンパク質発現を誘導し EMT を抑制することがわかった。乳癌の EMT が進行する際は FOXA1 が減少し Slug が増加し E-cadherin の翻訳が抑制されると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

上皮間葉転換（EMT: epithelial-to-mesenchymal transition）は，細胞間接着を有する上皮細胞が細胞間接着を消失し間葉系細胞の形質に変化する現象である。EMT は正常細胞において分化・創傷治癒などに関わる現象であるが，癌細胞の悪性化にも深く関わっている。EMT が進行した癌細胞は薬剤耐性・転移能獲得によって治療が困難となるが，EMT のメカニズムには不明な点が多く残されている。

乳癌細胞を上皮系と間葉系に分類すると，転写因子 FOXA1（Forkhead box protein A1）は上皮系乳癌細胞に高発現してエストロゲン依存的な増殖に寄与する一方，間葉系乳癌細胞には発現していない。そこで本研究では，乳癌の EMT を抑制する分子の候補として FOXA1 に着目し，乳癌細胞の EMT 抑制メカニズムの解析を行った。

乳癌の EMT の進行には細胞間接着の消失が重要であるが，FOXA1 は細胞接着分子 E-cadherin の発現を誘導して，乳癌の EMT を抑制することが分かった。また，FOXA1 は E-cadherin に対する転写抑制因子 Slug の発現を抑制することも分かり，FOXA1 は Slug の発現抑制を介して E-cadherin を誘導している可能性が示唆された。興味深いことに，上皮系乳癌細胞では，Slug が E-cadherin の発現量を転写レベルではなく蛋白質レベルで減少させることが分かった。以上のことから，FOXA1 は Slug の発現抑制を介して E-cadherin の蛋白質発現を誘導し EMT を抑制することが分かった。従って，乳癌の EMT の進行には，FOXA1 が減少すると Slug が増加し E-cadherin の発現が抑制されるものと考えられる。以上より，本論文は FOXA1 発現の減少によって乳癌の EMT が進行するメカニズムを解明した重要な論文であり，博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。

氏　　名	梅原　健太
学位（専攻分野）	博　士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科 68 号
学位記授与の日付	令和２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	ヒト血液脳関門研究を促進する新規ヒト不死化細胞三次元型血液脳関門モデルの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　樋坂　章博
	（副査）教　授　　伊藤　素行　　教　授　　川島　博人

論　文　内　容　の　要　旨

In vitro 血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) モデルは、脳標的薬や BBB の病態および生理機能を理解する上で必要不可欠な実験ツールである。そこで本論文では、本研究室で樹立したヒト不死化 BBB 細胞を基盤として、三次元型 BBB モデル (human conditionally immortalized cell-based multicellular spheroidal BBB, hiMCS-BBB モデル) を開発した。本モデルは、不死化細胞の汎用性と、三次元培養による機能性を兼ね備えた新規 BBB モデルとなることが期待できる (図 1)。

三種類のヒト不死化 BBB 細胞を低接着 V 底プレートで共培養した結果、HASTR/ci35 (アストロサイト) および HBPC/ci37 (脳ペリサイト [第一章で樹立]) が自発的に球形スフェロイドを形成し、その表面を HBMEC/ci18 (脳毛細血管内皮細胞 [第二章で樹立]) の単層が覆っていた (図 2)。これは、本モデルが生体 BBB の構造を内外反転した形で再現することを示す。薬物透過性解析の結果、hiMCS-BBB モデルは、デキストラン (5 kDa および 70 kDa) や rhodamine123 (P-gp の基質) に対するバリア機能を示した。また本モデルは、抗トランスフェリン受容体抗体 (MEM-189) に対する受容体介在型トランスサイトーシス能も示した。さらに、hiMCS-BBB モデルが炎症性サイトカインに対する活性化応答能を示したことから、本モデルは BBB の炎症応答を再現しうるモデルであることが示唆された。

以上より本論文では、hiMCS-BBB モデルを樹立し、本モデルが代表的な BBB 形質を有することを明らかとした。本モデルは多彩な BBB 解析へ応用可能であるため、BBB 研究を促進する新規プラットフォームとなることが期待できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

梅原氏は、脳標的薬の開発や血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の病態および生理機能理解へと繋がる BBB 研究を促進するべく、ヒト不死化 BBB 細胞を基盤とした三次元型ヒト不死化 BBB モデルを開発した。本モデルは、不死化細胞の汎用性と、三次元培養による機能性を兼ね備えた世界で唯一の in vitro BBB モデルとなる。特に、梅原氏は、自ら樹立に携わった三種類のヒト不死化 BBB 細胞 (HBMEC/ci18 [脳毛細血管内皮細胞]、HBPC/ci37 [脳ペリサイト] および HASTR/ci35 [アストロサイト]) を共培養することにより、球形 BBB スフェロイド (human immortalized multicellular spheroidal-BBB, hiMCS-BBB モデル) を構築することに成功した。さらに、本モデルが三層構造を有し、生体 BBB の構造を内外反転した形で再現できていることも明らかとしている。

また、梅原氏は、hiMCS-BBB モデルが、代表的な BBB 形質および機能 (遺伝子発現プロファイル、バリア機能およびトランスポーター機能など) を高く発揮することを明らかとしている。さらに、hiMCS-BBB モデルが、多彩な BBB 解析 (高分子化合物の脳移行性解析、炎症 BBB モデルおよび BBB 細胞間相互作用解析) へ応用可能であることも明らかとしている。したがって、梅原氏が開発した hiMCS-BBB モデルは、BBB 研究を促進する新たなプラットフォームとなることが多いに期待できる。

論文発表や口頭試問等において、研究に対する理解度や自主性も十分であると判断できる。

以上のことから、梅原氏の業績および学位論文に関して、合格と判断できる。

氏　　名	清水 陽平
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 69 号
学位記授与の日付	令和２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	植物におけるリジン由来アルカロイド生合成の代謝進化に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　石橋　正己
	（副査）教　授　　高山　廣光　　教　授　　戸井田　敏彦

論　文　内　容　の　要　旨

リジン由来アルカロイド生合成の初発反応はリジン／オルニチン脱炭酸酵素（L/ODC）によるリジンからカダベリンへの変換であり、代謝進化に重要と考えられている。

L/ODC をもたないシロイヌナズナに L/ODC を導入し、非ターゲット代謝物分析に供した。その結果、形質転換植物で特異的に検出される代謝物ピークが得られた。これらの代謝物ピークの MS/MS スペクトルから化学構造を予測し、標品を用いて同定した。さらに、安定同位体標識リジンを用いてリジン代謝を追跡することで、特異的代謝物がカダベリンに由来することを確認した。以上の結果を基に、シロイヌナズナにおけるカダベリンの代謝経路を予測した。本研究から、L/ODC 導入により産生したカダベリンが、シロイヌナズナ内在性酵素により代謝されることで化学多様性が拡張することが示された。

クララの RNA-Seq データを用いて de novo トランスクリプトームアッセンブリを行い、クラスター解析によりキノリチジンアルカロイド生合成に関与する候補遺伝子を絞り込んだ。また、ホソバルピナスについて比較トランスクリプトーム解析を行い、アルカロイド生産品種特異的に発現する遺伝子群を獲得した。両植物種で得られた候補遺伝子について相互 BLAST 解析を行い、10 個のホモログ酵素遺伝子を獲得した。これらのうち、ゲラニオール 8 位水酸化酵素に相同性を有する遺伝子について機能解析を行った。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

薬用植物学および生薬学の分野において、植物二次代謝産物の化学的多様性の根源とその分子進化の解明は極めて重要な課題である。特に、最近の高速 DNA 配列解析やメタボロミクスなどの各種オミクス手法を駆使することによって、薬用成分生産に関するゲノムレベルでの分子進化の議論が可能になった。

本研究では、リジン由来アルカロイド生合成の初発反応であり、代謝進化に重要と考えられているリジン／オルニチン脱炭酸酵素（L/ODC）の異種発現について解析した。L/ODC 活性をもたないシロイヌナズナにホソバルピナス由来の *L/ODC* を導入し、非ターゲット質量分析により形質転換植物で特異的に検出される成分ピークの構造を推定し、一部は標品を用いて同定した。さらに、安定同位体標識をトレーサーとして用いて、これらの特異的代謝物がカダベリンに由来することを確認した。以上の結果から、*L/ODC* の異種発現の結果生成したカダベリンがシロイヌナズナ内在性酵素により代謝されることで化学多様性が拡張することを示し、アルカロイド生合成進化の初期段階を議論した。また、薬用植物クララ(*Sophora flavescens*)について *de novo* トランスクリプトーム解析を行い、クラスター解析によりキノリチジンアルカロイド生合成に関与する候補遺伝子を絞り込んだ。また、ホソバルピナス成分変種について比較トランスクリプトーム解析からアルカロイド関連遺伝子群を同定し、両植物種についての種横断的解析により種に共通してアルカロイド生産に関係すると推定される遺伝子群を同定した。

以上、本論文は薬用資源科学分野において、植物二次代謝産物の化学的多様性の分子進化の理解に資する優れた研究成果であり、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	小野沢　忠吉
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 70 号
学位記授与の日付	令和２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	アカネ科 *Ophiorrhiza nutans* 含有成分の探索と化学的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　根本　哲宏
	（副査）教　授　　西田　篤司　　教　授　　石橋　正己

論　文　内　容　の　要　旨

アカネ科 *Ophiorrhiza* 属植物は抗腫瘍性のカンプトテシンをはじめとする、多様なインドールアルカロイドを産生することが知られている。今回、新規医薬品シード化合物の発見を目的にタイ産 *O. nutans* の成分探索を行った。

タイ北部で採取された *O. nutans* のメタノールエキスを、各種クロマトグラフィを用いて分離精製することで、既知インドールおよびイソキノリンアルカロイドと共に、新規アルカロイドとしてシクロファン型 14 員環を持つペプチドの ophiorrhisine A (**1**)、ON9 (**2**)と仮称した高度に酸化されたヘテロヨヒンビン型アルカロイド並びに 7',10-dide-*O*-methycephaeline (**3**)を単離した。本属植物よりイソキノリンアルカロイドおよび **1** のような環状ペプチドアルカロイドが単離されるのは初めての例である。また、このように一つの植物種に骨格の異なるアルカロイドが含有されるのは極めて稀な例であり、化学分類学的にも興味深い。

続いて、詳細なスペクトルデータ解析により推定した新規化合物の構造を確認するため、**1** および **2** の全合成研究を行った。その結果、17 段階による **1** の不斉全合成を達成し、絶対立体化学を含めた推定構造が正しいことを確認した。さらに **1** の誘導体を合成し、**1** とその誘導体を用いて抗腫瘍活性評価を行い、創薬シード化合物としての有望性を示すことが出来た。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アカネ科 *Ophiorrhiza* 属植物は抗腫瘍性のカンプトテシンをはじめとする、多様なインドールアルカロイドを産生することが知られている。今回、新規医薬品シード化合物の発見を目的にタイ産 *Ophiorrhiza nutans* の成分探索を行った。

タイ北部で採取された *O. nutans* のメタノールエキスを、各種クロマトグラフィを用いて分離精製することで、既知インドールおよびイソキノリンアルカロイドと共に、新規アルカロイドとしてシクロファン型 14 員環を持つペプチドの ophiorrhisine A、ON9 と仮称した高度に酸化されたヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイド並びにイソキノリンアルカロイドの 7',10-dide-*O*-methycephaeline を単離した。本属植物よりイソキノリンアルカロイドおよび環状ペプチドアルカロイドが単離されるのは初めての例である。また、このように一つの植物種に基本骨格の異なるアルカロイド類が含有されるのは極めて稀な例であり、ケモタキソノミーの観点からも興味深い結果といえる。

続いて、詳細なスペクトルデータ解析、生合成の考察並びに計算化学手法により推定した新規化合物の構造を確認するため、ophiorrhisine A の全合成研究を行った。その結果、17 段階による ophiorrhisine A の不斉全合成を達成し、絶対立体化学を含めた推定構造が正しいことを証明した。さらに ophiorrhisine A の各種誘導体を合成し、天然物および誘導体の抗腫瘍活性評価を行うことで、シクロファン型環状ペプチドの創薬シード化合物としての有望性を示した。

以上の結果は、博士(薬科学)の論文として十分な内容を含むものと判断した。

氏　　名	周 佺
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 71 号
学位記授与の日付	令和２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	Metabolism of antimony in experimental animals and cultured cells （実験動物及び培養細胞におけるアンチモンの代謝機構の解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　伊藤　晃成 （副査）教　授　伊藤　素行　　教　授　中島　大介 浙江大学教授　那仁満都拉

論　文　内　容　の　要　旨

Although antimony (Sb) is an industrially useful element, it has been recognized as a toxic element. Sb compounds have been also used in clinical for the treatment of leishmaniasis. Leishmaniasis is a disease caused by parasites of the *Leishmania*. However, the mechanisms underlying the biological and toxicological significance in animals are still unclear.

Since Sb is the same group element as arsenic in the periodic table, it has similar physicochemical properties to arsenic. It is known that a rat is a highly tolerant rodent against arsenic. It can be speculated that the Sb toxicity may show the same species differences as arsenic due to the similar physicochemical properties. Thus, the aim of this study is to explore the species differences in the Sb toxicity and metabolism between two rodents, and to reveal the molecular mechanism underlying the Sb transport in animal cells.

In the first section, I evaluated species differences in Sb distribution in blood and urine between rat and hamster because Sb distribution is an important signature of species difference. Rat red blood cells (RBCs) more preferably accumulated Sb than hamster RBCs. However, Sb was less accumulated than arsenic even in rat RBCs. Namely, the species differences in the Sb distribution could be attributed to the affinity for the specific cysteine residue in hemoglobin with the same mechanisms as arsenic.

In the second section, I evaluated whether the arsenic transporters functioned as a Sb transporter. After the Sb(III) exposure, the ABCC2 expression was significantly increased. The GSH depletion reduced the cell viability against the Sb exposure. In addition, the GSH depletion significantly increased the intracellular Sb concentration. This indicated that GSH was required for the excretion of Sb via ABCC2 in HEK293 cells. In addition, recombinant human arsenic(III) methyltransferase (AS3MT) was not involved in the transformation of inorganic Sb. Indeed, no methylated forms of Sb were excreted into urine in our previous studies.

Consequently, Sb seemed to share the metabolic pathway of arsenic but in some case, Sb is strictly distinguished from arsenic in mammalian cells.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Sb は環境中に大量に存在するが、生体内の必須性や毒性のメカニズムは明らかとなっていない。本論文では、Sb と同族元素で過去に研究報告の多いヒ素 As との類似性、相違点に着目して Sb の vivo 動態、vitro 動態について種々検討を行った。ラット、ハムスターを用いた内因性、および Sb(III),Sb（V）の経口投与後のデータから、過去に報告されている As と同様に、赤血球への蓄積に大きな種差があることを明らかとした。ここから、Sb に対する毒性はラットよりもハムスターの方が高いことを類推するに至った。Sb 代謝で見られた大きな種差は、As 同様にラットのヘモグロビンの Sb に対する親和性がより高いことに由来すると考察しているが、この点は将来的な実証が待たれる。ラットは Sb に対する耐性が高いこと、ヒトに対して As 毒性の研究には適切な動物であるとも予想しているが、これについても実証が待たれる。いずれにしても Sb の体内動態研究においては種差を考慮する必要性が示されたと言える。動物細胞の Sb 代謝は As 代謝と異なり、非メチル化体として排出される。具体的な Sb-GSH 結合形態の証明は今後の更なる研究が必要である。寄生虫と同様に、動物の Sb 代謝には GSH が重要な役割を果たすと考えられ、本研究結果は、リーシュマニア症に対する Sb 薬物耐性研究や新薬開発などには、GSH との相互作用に着目することの重要性を示唆している。以上、Sb の代謝、解毒機構の種差について新規知見を得て、今後の研究進展に有用な情報を与えた。よって、本論文は博士（薬科学）の学位に相応しいものと認めた。

氏　　名	髙橋　一聡
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 72 号
学位記授与の日付	令和２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	化学形態分析を基盤とした生体必須微量栄養素セレンの生体内代謝挙動の解析
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　上原　知也 （副査）教　授　　伊藤　素行　　教　授　　中島　大介 浙江大学教授　　那仁満都拉

論　文　内　容　の　要　旨

セレンは生体必須微量元素であり、その生理的性質は化学形態に依存すると言われている。天然には多様なセレンの化学形態が存在するが、植物（野菜）や動物（肉・魚）由来セレンの栄養価値に差異があるとする報告は少ない。このことから、セレンが消化管を通過する過程で化学形態非依存的な代謝が想定されるが、その機構は明らかとなっていない。そこで本研究では、腸内細菌叢によるセレン代謝、及び腸肝循環に着目し、それらの機構と生物学的意義の解明を目的とした。腸内細菌叢は、宿主が摂取したセレン化合物を特定の化学形態へと代謝することによって、異なる栄養価値を持つセレン化合物を同等の栄養源として宿主が利用できることに寄与するという機構を明らかにした。つまり、食事習慣によって摂取するセレンの化学形態が異なっても、腸内細菌叢が宿主のセレン代謝を化学形態非依存的にする機構を明らかにした。一方、投与したセレンの化学形態に関わらず、胆汁中に同一の未知セレン代謝物が検出され、それがセレノジグルタチオンであると同定した。また胆汁中セレンは腸肝循環して、最終的に尿中へと排泄される機構を明らかにした。体内で利用可能な化学形態で腸肝循環していることから、利用可能な体内セレン量を腸肝循環によって一時的に調節している機構を提唱した。本研究は、これまで明らかとされて来なかった消化管内で起こるセレン代謝とセレンの恒常性維持機構を明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はセレンの生体内代謝について検討した内容であり、摂取するセレンの化学形態が異なっていた場合でも、腸内細菌代謝により化学形態の均一化がなされること、さらに、投与した化学形態に関わらず、胆汁中にはセレノジグルタチオンとして代謝され、腸肝循環を行うことで、体内セレン量を調節しているという新たな機構を提唱し、これまで明らかとされて来なかった消化管内で起こるセレン代謝とセレンの恒常性維持機構を明らかにした。インビトロとインビボの実験を用いた適切な実験設計と十分なデータによる議論を展開しており、本成果は、微量必須元素の体内調節に関する新たな研究分野を開拓する可能性を含み、主査および 3 人の副査とも学位論文として十分に価値があると判断した。

また口頭試問では、本研究に残された課題、今後の研究展望における可能性と限界について、従来の研究結果や本研究から得られた結果を基に理論的に説明し、また先進的な研究展開と着実な研究計画の双方を提示した。以上のことから、主査および 3 人の副査とも博士の学位を授与するに充分と判断した。

氏　　名	佐伯　恭子
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１０号
学位記授与の日付	令和２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	認知症の人を対象とした看護・介護・リハビリテーション領域の介入研究における倫理的配慮のためのガイドの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　諏訪　さゆり
	（副査）教　授　岡田　忍　　准教授　黒田　久美子
	准教授　川瀬　貴之

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、認知症の人を対象とした看護、介護、リハビリテーション領域の介入研究における倫理的配慮について、研究者、研究倫理審査委員、研究協力者が、研究計画の立案から実施を経て終了に至るまでの間、参照できるガイドを開発することである。本研究は、以下の 3 段階で構成した。

【研究１】

認知症の人を対象に日本でおこなわれた看護、介護、リハビリテーション領域の介入研究における倫理的配慮に関する現状を明らかにすることを目的に文献研究をおこなった。その結果、本人がインフォームド・コンセント（IC）に関与しなかった可能性があるもの 13 件、介入に関連したリスク発生による脱落があったものが 2 件あった。IC だけでなくリスク・ベネフィット評価の視点も取り入れ、倫理的な研究遂行のための具体的な方法を検討していく必要性が示唆された。

【研究２】

認知症の人を対象とした介入研究における倫理的配慮に関する現状と課題を明らかにするために、認知症の人を対象とした介入研究に携わった者（研究倫理審査委員 9 名、研究者 6 名、研究協力者 4 名、認知症の人を介護する家族 2 名）を対象に半構成的面接をおこなった。研究倫理の三原則をふまえて内容分析を行った結果、家族の代諾に関する研究者の認識があいまいであることなどが明らかになった。

【研究３】

研究１、研究２の結果、および関連文献をもとに『認知症の人を対象とした看護・介護・リハビリテーション領域の介入研究における倫理的配慮のためのガイド（案)』を作成した。その後、質および実用性を高めることを目的に、個別インタビュー（認知症の人2名）と、グループインタビュー（研究者、研究協力者、研究倫理審査委員、各1名の3名で構成）を実施した。グループインタビューでは主に実用性に関する指摘を受けた。個別インタビューでは、当事者の視点から、本人の意思を尊重することを強化する方向性が示された。これらを反映し、ガイド（案）の洗練を図った。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の目的は、認知症の人を対象に、看護、介護、リハビリテーション職がおこなう介入研究における倫理的配慮について、研究者、研究倫理審査委員、研究協力者が、研究計画の立案から実施を経て終了に至るまでの間、参照できるガイドを開発することである。

研究の第１段階では、看護、介護、リハビリテーション領域の介入研究における倫理的配慮に関する現状を明らかにするために文献研究を行った。その結果、認知症の人が安全に安心して研究に参加できるように、インフォームド・コンセントはもちろんリスク・ベネフィット評価の視点も取り入れ、倫理的な研究遂行のための具体的な方法を検討していく必要性が示唆された。第２段階では、認知症の人を対象とした介入研究に携わった者（研究倫理審査委員９名、研究者６名、研究協力者４名、認知症の人を介護する家族２名）を対象に半構成的面接を行い、倫理的配慮に関する現状と課題を明らかにした。第３段階では、『認知症の人を対象に看護・介護・リハビリテーション職が行う介入研究における倫理的配慮のためのガイド』（以下、「ガイド」）を作成した。「ガイド」の質および実用性を高めるために、個別インタビュー（認知症の人２名）と、グループインタビュー（研究者１名、研究協力者１名、研究倫理審査委員１名の３名）を実施し「ガイド」を洗練した。

本研究は、超高齢社会の日本において認知症を有する研究対象者を適切に保護した上で介入研究を実施するための新規性のある「ガイド」であり、社会的意義のある価値ある論文であることが認められた。

氏　　名	森實　詩乃
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１１号
学位記授与の日付	令和２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	都市部においてがんの妻との死別を体験する高齢男性への訪問看護ケア方法の開発 ―独居となる生活の再構築に焦点をあてて―
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　諏訪　さゆり （副査）教　授　吉本　照子　　教　授　酒井　郁子 准教授　増島　麻里子

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、都市部においてがんの妻との死別を体験する高齢男性への訪問看護ケア方法の開発である。

研究は、以下の 3 段階で構成した。

研究 1：関東地域の都市圏に住むがんの妻と死別後 1 年以上経過した高齢男性 8 名に、半構造化面接を行った。M-ＧＴＡによる分析の結果、死別直後は〈がん闘病の末、予想とは違う臨終が訪れたような気がする〉が、［妻不在に途方に暮れながらも続く日々の営み］の中で、［仏事を行うことでの気持ちの切り替え］をしていた。死別後 3 か月頃から［自分の健康を意識する］［他者との交流］を再開し、［自分の意思を持って前に進む人生］を送りたいと思っていることが明らかになった。

研究 2:研究 1 の対象者に訪問看護を行った看護師 10 名に、半構造化面接を行った。「夫婦の状況」と「訪問看護ケア内容」に注目し、質的内容分析した結果、「準備期」「開始期」「安定期」「終末・臨死期」「死亡時」「死別期」の 6 期に分類され、［夫を案じる妻が行う死別後の生活の予行演習に付き合う］［地域のサービスにつなげる媒介者としての身近な存在になる］など［176 カテゴリー］が得られた。

研究 3：研究 1・2 で得られた結果を統合して、訪問看護ケア案を作成し、エキスパートによる合意形成を目指してグループインタビューとデルファイ法による調査を実施した。

Ⅰ期「高齢夫婦が、がんと共存の在宅療養生活について具体的にイメージすることが難しい時期」からⅧ期「妻不在に戸惑いつつ自分の意思により夫が独居生活を再構築していこうとする時期」に分類された訪問看護ケア内容は、「死別後の後悔とならないように夫から介護をとりあげない」「夫の社会参加に関するアセスメントをする」「妻の臨終に備えた夫への死への準備教育」を行う等、計 296 項目で構成された。

本研究で作成した訪問看護ケア方法により、妻への訪問看護を行う中で死別後の生活を想定したケアが、高齢男性の生活の再構築を促進すると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の目的は、都市部においてがんの妻との死別を体験する高齢男性への訪問看護ケア方法の開発である。

研究１では、都市圏に住むがんの妻と死別後１年以上経過した高齢男性８名に、半構造化面接を行いM-ＧＴＡによる分析の結果、死別直後から死別後３か月頃までの生活の再構築のありようを明らかにした。

研究２では、研究１の対象者に訪問看護を行った看護師10名に対して半構造化面接を行い、準備期から死別期までの訪問看護ケア内容として176カテゴリーを得た。これらを統合して、研究３において訪問看護ケア案を作成し、エキスパートによる合意形成を目指してグループインタビューとデルファイ法による調査を実施した。その結果、Ⅰ期「在宅療養することについて具体的にイメージできない時期」からⅧ期「妻不在に戸惑いつつ自分の意思により独居生活を再構築していこうとする時期」について訪問看護ケア内容は、「死別後の後悔とならないように夫から介護をとりあげない」「夫の社会参加に関するアセスメントをする」「妻の臨終に備えた夫への死への準備教育」を行う等、計264項目で合意を得た。

妻への訪問看護を提供する中で、死別後の生活を想定して夫に対して本研究で得られた訪問看護ケア方法を行うことで、独居となる高齢男性の生活の再構築を促進すると考えられることから、本研究は新規性のある看護学上価値ある論文であることが認められた。

氏　　名	西開地　由美
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１２号
学位記授与の日付	令和２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	救急・集中治療領域において救命治療から終末期ケアへシフトした患者の家族支援の充実に向けた看護管理者の役割行動指標の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　眞嶋　朋子
	（副査）教　授　　北池　正　　教　授　　和住　淑子
	教　授　　吉本　照子

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は、「救急・集中治療領域の終末期患者の家族支援（家族支援）」の充実に向けた、「看護管理者の役割行動指標（指標）」を開発することである。

二つの研究で構成し、研究 1 では、急性・重症患者看護専門看護師資格を有し、家族支援の充実に向けた看護管理実践を語れる看護管理者 8 名の半構造化個人面接調査の質的帰納的分析と文献検討により役割行動指標試案（試案）を作成し、家族支援に関する看護師の育成に実績を有する看護管理者、看護師、および家族支援の研究実績を有する学識経験者 6 名による専門家会議で内容妥当性を検証し、指標とした。

指標は、看護師が困難感を有する状況のカテゴリー【救命を最優先する場で、終末期看護を提供する意味が見いだせない状況】等 7 項目、サブカテゴリー19 項目、各サブカテゴリーに対応した行動のねらい 32 項目、及び行動例の 68 項目で構成した。

研究 2 では、急性期病院 3 施設の救急・集中治療領域の看護管理者 3 名、うち 2 施設の看護師 3 名に面接調査を行い、家族支援が不十分であった事例に関し、指標をもとに看護師の家族支援の状況と看護管理者の支援内容、看護管理者の課題認識と課題解決に向けた行動を聴取し、振り返りにおける手がかりの獲得、試用に伴う負担感等に関し質的分析を行った。

看護管理者と看護師の困難な状況の認識は違いもみられたが、共に家族支援に対する自組織の看護師の関心の薄さ等、困難な状況を明示した。管理者全員が家族支援における自分の役割を理解し、自身の実践を振り返り、意味づけ、施設及び自身の課題と行動を抽出した。

指標は看護管理者の役割行動の促しに有用性があり、看護管理者と看護師の状況に関する課題認識の共有と取り組みに実用可能性があると考える。今後、ガイドブックや支援シート等により看護管理者の内省を促すことで実用可能性がより高まると考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

集中治療室の成人重症患者の 10%以上が死亡する中で、救命治療から終末期ケアにおける家族の代理意思決定支援等が期待される。本研究の目的は「救急・集中治療領域の家族支援（家族支援)」を推進する「看護管理者（管理者）の役割行動指標（指標)」を開発することである。

二つの研究で構成し、研究 1 では、急性・重症患者看護専門看護師資格を有し、家族支援の充実に向けた看護管理実践を語ることができる管理者 8 名の半構造化面接調査により指標試案（試案）を作成し、専門家会議にて試案の内容妥当性を検証し指標とした。

指標は【医師と家族間において意識のない患者の推定意思が尊重されない状況】【救命を最優先する場で、終末期看護を提供する意味が見いだせない状況】等の看護師が困難感を有する状況のカテゴリー7 項目、サブカテゴリー19 項目、各サブカテゴリーに対応した管理者の行動のねらい 32 項目および行動例 68 項目で構成した。

研究 2 では、急性期病院 3 施設の救急・集中治療領域の管理者 3 名、うち 2 施設の看護師 3 名が、家族支援が不十分であった事例に関し、家族支援の状況と看護管理者の支援内容等を振り返った。管理者には指標を試用してもらい、試用前後の振り返りの内容を比較検討した。

管理者と看護師の自組織の困難な状況に関する認識には違いもみられたが、管理者全員が指標試用後、自分の役割を理解し、課題解決の行動を導出した。指標は管理者と看護師の課題の共有と解決を促し、有用性・実用可能性があると判断された。

審査では指標の活用方法、新規性と意義の明示等が求められ、適切に修正した。本指標は管理者が対応すべき家族支援の状況を枠組みとし、状況に即した役割行動を示した点に新規性および実践的意義があると認める。

氏　　名	飛田　篤子
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１３号
学位記授与の日付	令和２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	他者との関係性の中で在宅終末期がん療養者が主体性を発揮して納得できる療養生活を見出していく過程を支える訪問看護モデルの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　諏訪　さゆり
	（副査）教　授　眞嶋　朋子　　教　授　吉本　照子
	准教授　石橋　みゆき

論　文　内　容　の　要　旨

研究目的は「他者との関係性の中で在宅終末期がん療養者が主体性を発揮して、納得できる療養生活を見出していく過程を支える訪問看護モデル（モデル)」を開発することである。

二つの研究で構成し、研究１では、在宅終末期がん療養者（療養者）のケアに関する熟練訪問看護師 10 名の語りをメジロ―の変容学習理論を適用して分析し、モデル原案を作成した。療養者のケアに関する十分な実践・研究実績を有する訪問看護師、研究教育者 5 名による専門家会議にて項目の構成や表現について検討し、加筆・修正してモデルを作成した。

モデルは、アセスメントの基準となる「療養者の主体性発揮の状況」として「療養者が他者との関係性の中で主体性を発揮して納得できる療養生活を見出していく過程における局面」7 局面、各局面の下位項目「療養者が療養生活における気がかりな事柄に対して主体性を発揮した状況」29 項目、看護支援の手がかりとして「各局面における看護支援」の大項目（看護支援の目標）7 項目、中項目（看護支援の下位目標）22 項目、小項目（看護師が下位目標を達成するための思考と行動の例示）53 項目で構成した。

研究２では、大規模及び小規模の訪問看護ステーション 3 事業所における、がん看護及び訪問看護の多様な経験を有する訪問看護師 8 名がモデルを試用して療養者計４名を支援した。訪問看護師はモデルの試用により、医療者の認識と異なり、支援の困難を認識していた療養者の言動の意味を考え、療養者の主体性発揮の状況を捉えるように変化し、各局面で必要な支援を行った。全療養者の局面は進展し、治療や療養生活に対する自分の意思を表現した。訪問看護師は試用結果をもとに、療養者とのコミュニケーションの促進、対応困難なケースのチームでの検討の枠組み、チーム内でのケア方針の統一等への本モデルの継続的な活用の意向を述べた。以上の結果から、モデルは有用性・実用可能性があるといえる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

研究目的は「他者との関係性の中で在宅終末期がん療養者が主体性を発揮して、納得できる療養生活を見出していく過程を支える訪問看護モデル」（以下、モデル）を開発することである。

二つの研究で構成し、研究１では、「在宅終末期がん療養者（療養者）」のケアに関する熟練訪問看護師10名の語りをメジロ―の変容学習理論を適用して分析し、モデル原案を作成した。療養者のケアに関する実績を有する訪問看護師、研究教育者5名による専門家会議にてモデルを精錬した。

モデルは「療養者の主体性発揮のアセスメント」の基準として「気がかりや願望を共有し、力になってくれる他者の存在に気づき支援を求める」等の7局面、各局面の下位項目29項目、「各局面における看護支援」の大項目（看護支援の目標）7項目、中項目（看護支援の下位目標）22項目、小項目（看護師が下位目標を達成するための思考と行動の例示）53項目で構成された。

研究２では、3訪問看護ステーションの訪問看護師計8名がモデルをもとに、支援の困難を認識していた療養者計４名を支援した。訪問看護師は、療養者の言動の意味を考え、主体性発揮の局面を捉え、各局面で必要な他者への働きかけ等の支援を行った。全療養者の局面は進展し、治療や療養生活に対する自らの意思を表現した。

本モデルは、看護師等の他者との関係性に基づく療養者の主体性の発揮の変容過程と支援方法を新たに示した。看護チームのケア方針の検討の枠組みとして、主体性発揮の状況に即した支援を導く有用性・実用可能性があり、学術的意義を認める。

氏　　名	松井　理恵
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１４号
学位記授与の日付	令和２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	保健推進員のエンパワメントを通した地域の健康づくり推進のための協働モデルの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宮﨑　美砂子
	（副査）教　授　吉本　照子　　教　授　中村　伸枝
	教　授　石丸　美奈

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は，保健師が保健推進員と協働することを通じて，保健推進員がエンパワメントすることにより，地域の健康づくりを推進するための実践モデルを開発することである。以下の２段階で構成した。

研究Ⅰ：保健推進員のエンパワメントを通した地域の健康づくり推進のための協働モデル案の作成

先行研究の質的統合からエンパワメントと協働の理論に基づく研究枠組みを作成し，その構成要素の内容と関連性を明らかにし，協働モデル案を作成することを目的とした。５市の中堅後期以降の推進員担当保健師への個別面接と，共に活動する保健推進員５市各４～６名への集団面接を行い，質的帰納的に分析した。

その結果，18 カテゴリを生成し，保健師が【地域住民の生活の様子から推進員の役割を検討】し，共に【信頼関係を構築】しながら【話し合い】【一緒に活動する】ことで，推進員が【仲間意識を持ち組織の中で機能】しながら【周囲との関係を形成】し，【満足感を得る】などが得られた。その結果から協働モデル案を作成した。

研究Ⅱ：協働モデル案の検証

研究Ⅰにおいて作成した協働モデル案が，保健師の保健推進員との協働の実際を説明できるか，また協働，エンパワメントの評価やそれに基づく具体的な支援策の検討に有効であるか，実践経験との照合により，内的妥当性，有効性，実用性の検証を行うことを目的とした。内的妥当性について管理期保健師４名を対象に，有効性，実用性について保健推進員との協働に課題を抱える地区担当・推進員担当の新任・中堅期保健師３名および，共に活動する保健推進員３市町各２～４名を対象に，保健師に対する個別面接，保健推進員に対する集団面接を行い，質的帰納的に分析した。

その結果，モデルの要素と対象者の実践事例に基づく意見は一致し，内容は概ね妥当であることを確認した。またモデルは実践に活用可能であり，保健師と保健推進員が活動を適切に評価することができ，課題解決への示唆を得ることに有用であった。また両者の活動意欲の向上に寄与するものであった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

地域の健康づくりの主体は地域住民であり、地域の健康づくりを進める上で地域住民の参加は極めて重要である。わが国では、保健推進員等の名称で、地域の健康づくりの担い手を市町村が委嘱し、保健師がその育成と活動を支援してきた経過があるが、保健推進員が役割を通して、その能力を高めていくことの重要性が求められているところである。

本研究は、市町村の保健師が保健推進員（以下、推進員）と協働することを通して、推進員のエンパワメントを図り、地域の健康づくりを推進するための実践モデルを開発することである。

Gottlieb らの協働的パートナーシップ螺旋モデルを理論的基盤に用い、研究は 2 段階で構成された。研究 1 は協働モデル案の作成を目標に、保健師及び推進員に面接聴取を行い、その質的分析から、協働モデル案を作成した。研究 2 は作成したモデル案の検証を目標に、管理期保健師への意見聴取、協働に課題をもつ新任期・中堅期保健師の活動へのモデル案の適用を通して評価を行い、作成したモデル案の妥当性、有効性、実用性を確認した。

審査においては、協働とエンパワメントとの関係、協働の発展と地域の健康づくりの質的転換との関係、分析過程におけるデータの取り扱い等について質疑があり、適切な回答が成されると共に、協働モデルの最終版を確認した。

本研究において開発した協働モデルは、保健師と推進員がそれぞれに、また共同して活用でき、地域の健康づくりの推進に貢献できる点が優れており、新規性のある知見を産出している点で高く評価できる。以上より、博士（看護学）の論文として価値ある研究と認める。

氏　　名	佐野　元洋
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１５号
学位記授与の日付	令和２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	心不全患者のセルフマネジメントを支える看護モデルの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　諏訪　さゆり
	（副査）教　授　眞嶋　朋子　　教　授　宮崎　美砂子
	准教授　黒田　久美子　　准教授　増島　麻里子

論　文　内　容　の　要　旨

研究目的

心不全患者が症状増悪や再入院を回避し、長期に渡り在宅生活を継続するために、自らの生活に合わせた方法でセルフマネジメントを獲得することを支える在宅心不全看護モデルの開発を行い、その実現可能性を検証すること。実現可能性の評価から、より多くの看護師が活用できる内容へ精錬する。

研究１

心不全患者のセルフマネジメントを支えるための在宅心不全看護モデルの開発を行った。研究者の先行研究による心不全患者のセルフマネジメントの過程、文献検討および根拠に基づく指針や理論を根拠に、心不全患者のセルフマネジメント支援に必要な構成要素と介入要素を導いた。

開発した看護モデルの目標は、「症状悪化予防行動と個々の生活スタイルの調和」である。この目標を達成するために、セルフマネジメントの構成要素として導かれた【心不全の経験と知識】、【セルフモニタリング・早期対応】、【症状悪化予防行動と個々の生活スタイル】の４つの視点に基づき、アセスメントと看護実践を行っていく。

研究２

訪問看護師と心不全患者による本看護モデルの使用を通して、より多くの訪問看護師が活用できる看護モデルへ修正するための実現可能性試験を行った。訪問看護師 5 名と訪問看護師が担当する訪問看護利用者 5 名の 10 名を研究対象者とし、訪問看護実践内容および本看護モデルへの意見、心不全患者のセルフマネジメントの内容を、半構造化面接により収集し、実用性と受容性の観点から質的帰納的に分析した。

本看護モデルの枠組みやアセスメント内容、看護支援内容は、通常の訪問看護の中で十分に実現可能であり、循環器疾患患者への経験が少ない訪問看護師をはじめ、より多くの訪問看護師が活用できる内容へ修正した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

高齢化に伴い在宅心不全患者の訪問看護師の患者への支援の充実が求められている。本研究の目的は、心不全患者が心不全増悪や再入院を回避し、長期に渡り在宅生活を継続するためのセルフマネジメントを、自らの生活に合わせた方法で獲得することを支援する在宅心不全看護モデルの開発を行い、その実現可能性を検証し、実現可能性の評価から、より多くの看護師が活用できる内容へ精錬することである。

研究１では、心不全患者のセルフマネジメントを支えるための在宅心不全看護モデルの開発を行い、研究者の先行研究による心不全患者のセルフマネジメントの過程、文献検討および根拠に基づく指針や理論を根拠に、心不全患者のセルフマネジメント支援に必要な構成要素と介入要素を導いた。

研究２では、訪問看護師と心不全患者による本看護モデルの使用を通して、より多くの訪問看護師が活用できる看護モデルへ修正するための実現可能性試験を行い、訪問看護師 5 名と訪問看護師が担当する訪問看護利用者 5 名の 10 名を研究対象者とし、訪問看護実践内容および本看護モデルへの意見、心不全患者のセルフマネジメントの内容を、分析した結果、本看護モデルの枠組みやアセスメント内容、看護支援内容は、通常の訪問看護の中で十分に実現可能であることが明らかになり、結果をもとに、循環器疾患患者への経験が少ない訪問看護師をはじめ、より多くの訪問看護師が活用できる内容にモデルを精錬した。

本研究は、セルフマネジメントをより患者の望む生き方を考慮して開発され独自性があり、またタブレットを用いた患者のセルフマネジメント支援は、将来の看護実践の発展を促進するものである価値ある研究であると評価できる。

氏　　名	永田　文子
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第２１６号
学位記授与の日付	令和２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	高齢者ケア施設における看取りケアを遺族が評価する尺度の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　酒井　郁子
	（副査）教　授　　吉本　照子　　教　授　　正木　治恵
	准教授　　池崎　澄江

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は，死亡場所として増加傾向にある高齢者ケア施設（特別養護老人ホーム，介護老人保健施設，有料老人ホーム，認知症高齢者グループホーム等）において遺族が看取りケアを評価する尺度を開発することである．本研究は 2 段階で実施した．

第 1 段階：高齢者ケア施設における看取りケアを遺族が評価する尺度項目の選定

Stewart らの死にゆく人々と家族の生活の質の概念枠組みを参考に，特別養護老人ホームで死亡した遺族 17 人のインタビューデータと海外の Long-term care facility の看取りケアを評価する尺度から 53 項目の尺度案 Ver.1 を作成した．表面妥当性を検証するために，高齢者ケア施設に勤務している認定看護師，専門看護師 6 人に個別インタビューを行った．インタビューの結果 41 項目の尺度案 Ver.2 を作成し郵送による意見を得て，43 項目の尺度案 Ver.3 を作成した．

第 2 段階：高齢者ケア施設における看取りケアを遺族が評価する尺度の信頼性と妥当性の検討

特別養護老人ホーム 4 施設，介護老人保健施設 3 施設で対象者 25 人に予備調査を実施した．22 人から返信があり（回収率 88.0%），項目の修正を行い 42 項目の尺度案 Ver.4 を作成した．

尺度案 Ver.4 による本調査は全国を層化抽出した特別養護老人ホーム 2,100 施設，介護老人保健施設 700 施設に郵送による研究協力依頼を行った．協力の同意が得られたのは特別養護老人ホーム 52 施設，介護老人保健施設 21 施設で，施設毎に協力可能な対象者数を確認し，対象者の合計は 400 人であった．238 人から返信があり（回収率 59.5%），基本属性と尺度案 Ver.4 のすべてに回答している 126 人を分析対象とした．確認的因子分析の結果，7 因子 20 項目でモデルの適合性が確認できた．妥当性は，確認的因子分析による構造的妥当性， Good Death Inventory 短縮版との基準関連妥当性により確認されたが，弁別的妥当性は確認できなかった．信頼性は再テスト法による再現可能性と内的一貫性により確認できた．弁別的妥当性を除く妥当性と信頼性が確認されたことから，本尺度は高齢者ケア施設における看取りケアを遺族が評価する尺度として開発できた．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、高齢者ケア施設において遺族が看取りケアを評価する尺度を開発することを目的としたものである。

本研究は第 1 段階として、高齢者ケア施設における看取りケアを遺族が評価する尺度項目を、先行研究をもとに抽出し、高齢者ケア施設に勤務する認定看護師、専門看護師 6 人にインタビューを行い、表面妥当性の検証を行い、尺度案を作成した。第 2 段階として、高齢者施設 7 施設で予備調査を実施し、項目を洗練し、これを用いて、全国の高齢者施設で研究協力が得られた施設を対象に、郵送調査を行った。有効回答をもとに、確認的因子分析を実施し、7 因子 20 項目でモデルの適合が確認され、構造的妥当性及び基準関連妥当性を確認した。また再現可能性及び内的一貫性の確保も確認された。

本審査を受けて、尺度の使用目的の明確化、尺度の下位概念の洗練と項目の見直し、今後の研究の発展の方向性の明確化の必要性の指摘を受け、適切に修正された。

本研究は、日本の高齢者ケア施設における看取りケアを遺族が評価する尺度として、今後の研究の発展に寄与するものとして新規性が高く、学術的価値ある論文である。よって博士(看護学)の学位を授与するに値するものと認める。

氏　　名	中島　麻紀
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護共博甲第１号
学位記授与の日付	令和２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	インドシナ難民定住者の子どものソーシャル・キャピタルの醸成とウェルビーイングに関する研究 －日本におけるラオス難民の人的資本の育成の視点から－
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　宮﨑　美砂子 （副査）教　授　増野　園恵　　教　授　田村　由美 教　授　中村　伸枝　　教　授　浮ヶ谷　幸代

論　文　内　容　の　要　旨

本研究の目的は，難民の子どもの人的資本が，どのように育まれてきたのかを明らかにし，人的資本の育成とウェルビーイングの関係性を通して，ソーシャル・キャピタルの醸成過程を検討することである。

インドシナ難民定住者（ラオス難民）の子どもを取り巻く環境をケースとした，ケース・スタディを用いた。ラオス難民のコミュニティにおいて，子ども世代５名，親世代６名，支援者５名に，インタビューと参与観察を実施した。

子ども世代は，いじめや経済的苦境や身分の不安定さ（無国籍）の中で［日本とラオスの違いとルールの受容力］や［周囲から助けを得る力］といった人的資本を育み，日本とラオスコミュニティとの狭間といった環境下で，価値形成や帰属意識に関する［親への尊敬によるアイデンティティと誇り］や［悔しさをバネにした努力］，［周囲への感謝と困難な経験を基にした助力］等の人的資本を育んでいた。親世代は［子どもの将来の選択肢を広げ日本社会で認められる様に応援する姿勢］，支援者は［安心安寧や文化継承する場の維持への協力］により，子ども世代の人的資本の育成に関わっていた。

子ども世代の人的資本は，支援者との関わりにより，日本社会で生き抜く力が育まれ日本での生活基盤が整うと共に親子の関わりが増え，その関わりを通して，アイデンティティが揺らぎながら，自分らしく楽に生きるという，ウェルビーイングに影響する人的資本が育まれていた。親世代は，ラオスコミュニティの助け合いの体制を形成維持し，日本社会に溶けるといったソーシャル・キャピタルにより，子どもが安心して楽に暮らすための人的資本の育成に関わっていた。子ども世代の文化継承への決意や日本とラオスの架け橋といった人的資本が，次世代のウェルビーイングに影響する，新たなソーシャル・キャピタルとなる過程が示された。難民と住民がお互いに溶けあう地域づくりや，次世代への支援の重要性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

紛争や自然災害等により、居住地からの強制移動を余儀なくされる難民の半数は 18 歳未満の子どもである。再定住地域において難民の子どものウェルビーイングを促すためには、ソーシャル・キャピタルの醸成が重要であるといわれているが、その過程は探究されていない。

本研究は Coleman の理論を基に、再定住地域において難民の子ども（以下、子ども世代）の人的資本が育まれた過程を親世代・支援者との関係、ウェルビーイングとの関係の観点から明らかにし、ソーシャル・キャピタルの醸成過程を検討することを目的とした。日本において最初に受入れが始まったインドシナ難民定住者（ラオス難民）の子ども世代 5 名、親世代 6 名、支援者 5 名を研究対象とし、面接聴取、行事等の参与観察、文書記録から資料を持続的に収集し、ケース・スタディ法により分析を行った。

その結果、子ども世代は人的資本として「親への尊敬によるアイデンティティと誇り」等の 12 の内容を育くんでおり、それらは「自由に自分の言葉で表現ができ安心して過ごせる場所がある」等の 6 つのウェルビーイングに関係していた。ソーシャル・キャピタルの醸成の過程は、来日直後の家族の生活基盤が整っていない時期は、家族役割を支援者が支えることによって日本社会で生き抜くための人的資本が育まれ、その後生活が確立する中で、アイデンティティの揺らぎや葛藤を抱えながらも自分らしく楽（サバーイ）な生活のための人的資本や、日本社会とラオスコミュニティでの居場所を作り次世代のウェルビーイングに関わる人的資本が育まれる過程として見出された。

審査においては、「子ども」という表現の厳密性、結果と時間軸との関係、子ども世代・親世代のソーシャル・キャピタルの重層性、看護支援や政策への示唆等について質疑が行われ、申請者からは適切に回答が成されると共に、質疑の点について論文の記述をどのように加筆し充実させるかについても適切に説明がなされたことを確認した。

本研究は、難民の子ども世代の人的資本の育まれ方に着目することから難民定住者のソーシャル・キャピタルの醸成過程を明示し、学術的に新規性のある知見と共に実践や政策への提言を示した点において価値ある内容であると高く評価された。

氏名	INTAN PRAMESWARI
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博乙第学１号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題目	STUDY OF CULTURAL SCHEMATA IN DESIGN Case Study ： Indonesians Perception on Rattan Furniture （デザインにおける文化スキマータの研究 事例研究：ラッタン家具に関するインドネシア人の認識）
論文審査委員	（主　査）教　授：佐藤　公信 （副　査）教　授：木村　英司　　教　授：渡邉　慎二 教　授：日比野　治雄

論　文　内　容　の　要　旨

Culture acts as source of inspiration and frames one’s way of thinking. Culture exists in human mind as schemata －structure of knowledge－ that influence how one perceives the world. Schemata are classified as generic, cultural, and individual schemata. Cultural schemata are schemata shared among the member of the same cultural group. This study focused on the cognitive aspects of producing and perceiving design. To investigate the affect of cultural schemata in design, a set of questions were asked: how cultural schemata affects design process? Is there any relationship between perception of culture and design? How culture impacts perceptions of design objects?

This study tries to answer the questions in three phases: First, a literature review was conducted to gain understanding of culture and cognition. Second phase aimed to understand the relationship of Indonesian culture and design by conducting two experiments: Indonesian cultural design characteristics and the most preferable chair material. In the third phase, an experiment was conducted to gain understanding of cultural schemata affect on perceiving stimuli.

The findings suggest that in producing and interpreting stimuli, the mind identify, recall, and evaluate knowledge framed by schemata that lead to rejection or affirmation of concepts in context of the stimuli. In this study,cultural schemata were measured by analyzing similarity in responses on experiments. In Indonesian respondents,it was found that while the perception of cultural schemata is strongest in more general concepts, more specific concepts tend to involve more bias toward individual schemata. Overall, the study found culture to play significant part in design by the designer, user, and the design itself. This study hopes to contribute to Design Science field, particularly Design Psychology by further the understanding of cognitive processes in context of design.

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究は，インドネシアの伝統的な籐製家具（椅子）を事例として取り上げ，そのデザインに及ぼすインドネシア人の文化的なスキーマ（考え方の枠組み）の影響について多角的に検討を加えたものである。

本論文は３つのフェーズに分かれている。最初に，文化と認知に関係した文献調査を実施し，本研究の基礎を構築した。次に，インドネシア文化とデザインの関係について理解することを目的として，インドネシアの文化的デザインの特徴と最も好ましい椅子の素材について検討を加え，籐という結果を得て，最終的実験の出発点の設定を行った。最後に，知覚刺激（椅子のサンプル）の認知的な処理に対する文化的スキーマ（インドネシア人の文化的なデザイン特性）の影響を理解するために実験・調査を行った。以上のような過程によって，本研究は，デザイナー，ユーザーおよびデザイン自体において，その文化が重要な役割を果たすことを明らかにした。この結果は，デザインの文脈において，認知プロセスをさらに理解することにより，デザイン科学の領域，特にデザイン心理学に貢献することができることを示すものである。2019 年 12 月 11 日に剽窃チェックを行い，問題のないことを確認した上で，学位論文予備審査会を 2020 年 1 月 17 日に開催し，論文発表と論文内容に関する質疑応答を行った。その結果，本研究は，インドネシアの家具を事例として，人間の考えの枠組みがデザインに及ぼす影響についてデザイン心理学的な観点から多角的に検討を加えた意欲的な論文であり，学術的に有意義な内容を有していると認められた。

2020 年 1 月 17 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2019 年 12 月 11 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。

氏名	BABAG PURBANTORO
学位（専攻分野）	博　士（学　術）
学位記番号	千大院理工博乙第学２号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題目	Cloud Type Classification Using Split Window Algorithm: Application to Himawari-8 Satellite Data in Comparison with MODIS Data（スプリットウィンドウアルゴリズムを用いた雲種別分類：ひまわり 8 号データへの応用と MODIS データとの比較）
論文審査委員	（主　査）教　授：SRI SUMANTYO J. T. （副　査）教　授：久世　宏明　　准教授：入江　仁士 准教授：椎名　達雄　　准教授：齋藤　尚子

論　文　内　容　の　要　旨

雲種別の正確な分類は、気象学、気候科学に不可欠である。ひまわり 8 号衛星に搭載された AHI センサーは高頻度でのデータ取得が可能であり、雲システムの時間的変動の解析に適している。本研究の目的は、日本周辺のひまわり 8 号画像において split window アルゴリズム（SWA）の適用可能性を調べ、雲種別情報を抽出することにある。 第一に、AHI の熱赤外バンドの中で最適なバンドの組み合わせを求めた。衛星搭載ライダー（CALIPSO）のデータを用いて検証を行った結果、バンド 13 と 15 のペア（SWA13-15）が最良の雲分類結果をもたらすことが示された。第二に、昼間・夜間の双方の AHI 画像に対して、新しい雲検出スキームを提案した。SWA を AHI に加えて MODIS 画像にも適用し、得られた雲マスクと雲分類結果を、MODIS 標準プロダクト（MYD35）と CALIPSO データの双方に対して検証した。SWA は 4 つの閾値に基づいた比較的単純なアルゴリズムであるにもかかわらず、MODIS・AHI の結果とも雲の本質的な特性を十分合理的に捉えていることが明らかになった。AHI（SWA13-15）の場合、得られる輝度温度差の広がりは MODIS センサーに基づく SWA31-32 の場合よりも広くなっており、雲種別の分類でより詳細な結果に結びつく。SWA は高速の解析が可能なアルゴリズムであり、本論文で示された結果は、ひまわり 8 号 AHI 画像を用いた雲種別の準リアルタイム解析の実現に役立つものである。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

雲種別の正確な分類は、気象学、気候学に不可欠である。ひまわり 8 号衛星に搭載された AHI センサーは高頻度でのデータ取得が可能であり、雲システムの時間的変動の解析に適している。本研究の目的は、日本周辺の AHI 画像において split window アルゴリズム（SWA）の適用可能性を調べ、雲種別情報を抽出することにある。 第一に、AHI の熱赤外バンドの中で最適なバンドの組み合わせを求めた。衛星搭載ライダー(CALIPSO)のデータを用いて検証した結果、バンド 13(10.4 μm)と 15(12.4 μm)のペア(SWA13-15)が最良の雲分類結果をもたらすことが示された。第二に、昼間・夜間の双方の AHI 画像に対して、新しい雲検出スキームを提案した。SWA を AHI に加えて MODIS 画像にも適用し、得られた雲マスクと雲分類結果を、MODIS 標準プロダクト（MYD35）と CALIPSO データの双方に対して検証した。SWA は 4 つの閾値に基づく比較的単純なアルゴリズムであるが、MODIS・AHI の結果とも雲の本質的な特性を十分合理的に捉えてい

ることが明らかになった。AHI から得られる輝度温度差の広がりは MODIS センサーに基づく場合(SWA31-32)よりも広くなっており、雲種別の分類でより詳細な結果に結びつく。SWA は高速の解析が可能なアルゴリズムであり、本論文で示された結果は、ひまわり 8 号 AHI 画像を用いた雲種別の準リアルタイム解析の実現に役立つものである。本審査では、予備審査での指摘事項への対応を確認した。

2020 年 2 月 3 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 31 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。

氏名	MUHAMMAD NAZRIQ BIN NANA KHURIZAN
学位（専攻分野）	博　士（理　学）
学位記番号	千大院理工博乙第理１号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題目	Cryogenic-Temperature Scanning Tunneling Microscopy Study of Stripe Formation with Correlated Hopping in Carbon Monoxide Monolayer Film and Single Atoms / Molecules Adsorbed on Insulating MgO Surface（極低温 STM による一酸化炭素単層膜の新奇縞相発現メカニズム解明と絶縁 MgO 単層膜上の単一原子・分子の挙動探索）
論文審査委員	（主　査）教　授：KRUEGER PETER （副　査）客員教授：解良　聡　　准教授：山田　豊和 教　授：髙原　茂

論　文　内　容　の　要　旨

In this thesis, we studied on a few main inter-related topics on low-dimensional nanostructures consisting of single atom/molecule on metallic and insulating substrates. We will discuss the interactions between the tip apex and the target atom or molecules through single atom and molecular manipulation with functionalized STM tips by using CO molecules on Cu(111) substrate. Functionalized tips can dramatically increase the resolution of STM imaging and provide better visualization of the molecular orbital. The repulsive potential by the CO-tip can be used to manipulate individual CO molecules laterally by using repulsive force. Reproducibility and statistical analysis will be discussed.

At low temperatures, we found the first real space observation of the 1.4 × 1.4 CO monolayer phase by STM performed at T= 5K. We observe the formation of stripes with an average width of 2.5 CO rows, corresponding to a quasi-periodic sequence of bright single or double CO rows alternating with dark single CO rows. dI/dV measurements indicates that the dark and bright rows are attributed to CO molecules on bridge and top adsorption sites respectively. Correlated hopping of several CO molecules between bridge and top sites was observed during scanning by the repulsive interaction between the CO-functionalized tip and the adsorbed CO molecules.

Apart from this, results on the study of a single Fe atom and single CuPc molecule on an insulating monolayer MgO/Fe-O substrate will be presented. We will discuss the effect of electron injection on the single Fe atom and CuPc molecules. These findings from STM perspective would provide insight into the future miniaturization of electronic devices.

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

MUHAMMAD NAZRIQ BIN NANA KHURIZAN （以後、ナズリク君）は、原子分解能を有する自作の極低温・超高真空・走査トンネル顕微鏡（STM）装置を用いて、基板表面上の１個の原子・分子の直接観察とその場での

電子分光計測を実施した。１Å精度での物質物性解明は、ムーア則に従い微細化が加速するナノデバイス開発において必要不可欠である。ナズリク君は、博士後期課程において主に３つの研究を実施した。

（１）１個のＣＯ分子研究は、トポロジカル人工格子作製や触媒反応解明に向け注目される。ナズリク君は金属探針先端にＣＯ分子１個を修飾しＣＯ探針を作製し、このＣＯ探針を用いて基板上ＣＯ分子をダイポール斥力相互作用で操作できることを実証した。

（２）ＣＯ探針を用いて Cu(111)上のＣＯ単層膜を STM 観察した際、新規ストライプ構造の時間変化を発見した。膜中のＣＯ分子が、top-bridge 吸着サイト間を correlated hopping することで波打つように見えると解明した。

（３）Fe/MgO 多層膜はスピントロニクス素子に広く使用される。ナズリク君は、Fe(001)基板上に原子レベルで平坦な MgO 絶縁超薄膜の作製できる手法を発見し、１個の磁性原子・有機分子の吸着および電子状態計測に成功した。

予備審査委員会を１１月２１日に開催した。本審査委員会を２月５日に開催した。剽窃チェックを１１月２７日に実施し、オリジナリティーを確認した。

以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（理学）に値するものと判断した。

2020 年 2 月 5 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 2 月 10 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。

氏名	芹澤　正恵
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博乙第工１号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題目	「目のあるまち」に関する研究 －地域空間における犬の散歩の役割－
論文審査委員	（主　査）教　授：小林　秀樹 （副　査）教　授：柳澤　要　　准教授：森永　良丙 （外部審査委員）立教大学 教授：野中　健一 （審査協力者）千葉大学名誉教授：北原　理雄

論　文　内　容　の　要　旨

近年、人口減少、急速な少子高齢化、家族構成の変化などにより、地域住民のつながりは希薄化し地域コミュニティの弱体化が指摘されている。そんな中、我が国のペット飼育数が 15 歳以下の子供の数を上回り、ペットを介した新たな地域コミュニティづくりが注目されている。

本研究では、はじめに「目のあるまち」と社会関係資本との関係性を明らかにした上で、希薄化している地域社会のコミュニティづくりのために、地域空間の犬の散歩に着目して、犬飼育者と非飼育者の地域空間のイメージ、認知、行動の観点から実証的調査をおこなった。その結果、下記の点が明らかとなった。

①地域環境の変遷は、犬の散歩の風景と結びついていた。

②犬の散歩は、犬飼育者の活動範囲を拡張し、地域の安定に寄与する「地域の目」となり、新たなふれあいを生じさせることを示した。

③犬飼育者の多くは、描かれた地図に錯誤が見られず、空間のしっかりとした記憶心像が形成できていることを確認することができた。

④犬の散歩者の回頭行動は、犬の行動に左右され滞留時に多方向を度々見渡していた。これは単独歩行者には見られない回頭行動であった。

⑤数十年前に民間で始まった犬の散歩のついでの活動「わんわんパトロール」は、現在、行政主体のわんわんパトロールに変化してきた。

以上により、ありふれた日常生活の犬の散歩は「ついで」の活動が、地域の緩やかな紐帯を育てる一方で、犬の寿命に影響される紐帯でもあった。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

近年、人口減少、急速な少子高齢化、家族構成の変化などにより、地域住民のつながりは希薄化し地域コミュニティの弱体化が指摘されている。そんな中、我が国のペット飼育数が 15 歳以下の子供の数を上回り、ペットを介した新たな地域コミュニティづくりが注目されている。

本研究は、はじめに「目のあるまち」と社会関係資本との関係性を明らかにした上で、希薄化している地域社会のコミュニティづくりのために、地域で慣行される犬の散歩に着目して、犬飼育者と非飼育者の地域空間のイメージ、認知、行動の観点から実証的調査と考察が行われている。

その結果、１）犬の散歩は、特に高齢者が行う場合は、その高齢者に対して無理のない見守り効果の可能性があること、２）犬の散歩は、犬飼育者の活動範囲を拡張し、地域の安定に寄与する「地域の目」となり、新たなふれあいを生じさせること、３）犬飼育者の多くは、描かれた地図に錯誤が見られず、空間のしっかりとした記憶心像が形成できていること、４）犬の散歩者の回頭行動（散歩時の視線の動き）は、犬の行動に左右され滞留時に多方向を度々見渡しており、これは単独歩行者には見られない回頭行動であること、従って、まちの見守り効果が期待できることを明らかにした。

以上を通して、本研究は、犬の散歩とまちづくりという独自性のある主題について、一定の示唆を与える論文であると評価できる。

2020 年 1 月 22 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 17 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。

氏名	栗田　卓也
学位（専攻分野）	博　士（工　学）
学位記番号	千大院理工博乙第工２号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題目	国土政策と都市政策における新たな公共性の構築に関する研究
論文審査委員	（主　査）教　授：小林　秀樹
	（副　査）教　授：村木　美貴　　教　授：岡野　創
	准教授：森永　良丙
	（外部審査委員）日本大学 教授：　中川　雅之

論　文　内　容　の　要　旨

我が国における人口減少、高齢化は日本社会における国土政策、都市政策に多くの課題を投げかけている。その課題への対応の選択肢の一つが、「公共性」というキーワードにあると考えられるため、本研究は、2012 年頃までの政策議論を主な題材として、国土政策、都市政策について、「公共性」を軸に考察する。

多様な民間の担い手が公共領域で活動する、新しい公共の考え方を踏まえた政策について、本研究では、日本における公共性概念の変遷を踏まえて、国土計画の議論において、必然的に公民連携の政策を拡充させていくべき方向が整理されてきたこと、個々の住民をサービスの供給側として位置づけることの意味が検討されたことを、順次明らかにする。

また、中心市街地のあり方については、1990 年代から 2000 年代半ばまで、異なる立場から指摘、政策提案が行われた。本研究では、異なる立場からの視点を対照させつつ、政策立案を分析する。さらに、中心市街地の衰退の要因を、現実のデータを用いて、実証分析を行い、政策インプリケーションの共有を試みる。

また、中心市街地等でどのような機能を充実させていくにしても、公共性を担う多様な主体が資金調達の方途を見出すことは重要な要素であるため、本研究では、エリアマネジメントのための寄付による資金調達についての筆者らによる実証研究をもとに、政策インプリケーションの導出を試みる。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

この研究は、2012 年頃までの政策議論を主な題材として、国土政策、都市政策について、「公共性」が今後いかに構築されるべきかを目的としている。多様な民間の担い手が公共領域で活動する、新しい公共の考え方を踏まえた政策について、この研究では、日本における公共性概念の変遷、国土計画の議論において、必然的に公民連携の政策を拡充させていくべき方向性、個々の住民をサービスの供給側として位置づけることの意味の検討が順次明らかにされた。また、中心市街地のあり方については、1990 年代から 2000 年代半ばまで、異なる立場から指摘、政策提案が行われた。この研究では、異なる立場からの視点を対照させつつ、政策立案を分析している。さらに、中心市街地の衰退の要因を、現実のデータを用いて実証分析を行い、政策インプリケーションの共有、エリアマネジメントのための寄付による資金調達について分析している。以上を通して、本研究は、国土政策と都市政策における新たな公共性の構築について、一定の示唆を与える論文であると評価できる。

2020 年 1 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表と質疑応答及び審査が行われた。

2020 年 1 月 24 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。

氏　　名	WINNY DEWI WIDARMI
学位（専攻分野）	博　士（学術）
学 位 記 番 号	千大院園博乙第学１７号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	Karyotyping and Molecular Cytogenetic Studies Using Repetitive Sequences in Lettuce レタスにおける反復 DNA 配列を用いた核型分析及び分子細胞遺伝学的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　中村　郁郎 （副査）教　授　　佐々　英徳　　教　授　　坂本　一憲 准教授　　菊池　真司 （審査協力者）千葉大学名誉教授　　木庭　卓人

論　文　内　容　の　要　旨

Cytological studies using fluorescence in situ hybridization (FISH) technique provide phylogenetical information in closely related taxa and have been widely applied for karyotyping and studying chromosomal organization and evolution in many plant species. In the present study, FISH and chromosome image analysis system IV (CHIAS IV) were applied to obtain detailed information of the characteristics of lettuce chromosomes. FISH using 45S and 5S rRNA genes and (AAG)7 of Lactuca species was performed in order to provide more cytogenetic information for future studies in Lactuca species. One lettuce cultivar (L. sativa L.) and three wild species L. serriola, L. saligna and L. virosa were used to analyze chromosome lengths, arm ratios and degrees of chromosomal condensation at mitotic prometaphase and metaphase stages. Also, FISH was conducted to identify the regions of repetitive sequences on the chromosomes at mitotic metaphase, and meiotic diakinesis and pachytene stages of Lactuca saligna using nine microsatellites and 45S and 5S rDNA sequences as the probes. The information provided here would be valuable for practical breeding and genetics of lettuce.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はレタス（Lactuca）の栽培品種および近縁野生種を用いて、染色体の識別と種間の核型の比較を行ったものである。本論文は令和２年１月６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。

令和２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。これまでキク科の代表的な種であるレタスにおいては、染色体の識別が困難であった。本研究では、前中期染色体を用いることにより、染色体の形態識別を可能としたばかりでなく、FISH 法を用いた反復 DNA 配列のシグナルが染色体の識別標識として利用できることを明らかにした。この方法を用いて、栽培種（L. sativa）と３種の野生種（L. serriola, L. saligna, L. virosa）の核型を比較したところ、互いに類似した核型を持つものや大きく異なるものが存在することが明らかとなった。

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、および外国語についても試験の結果、十分な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、Cytologia 誌および Chromosome Science 誌に受理されていることを確認した。

氏　　名	玉井　一彦
学位（専攻分野）	博　士（農学）
学 位 記 番 号	千大院園博乙第農３５号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	時間・空間スケールで異なる捕食リスクに対する植食性昆虫の捕食回避行動に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　宍戸　雅宏
	（副査）准教授　　野村　昌史　　准教授　　宇佐見　俊行
	教　授　　百原　新
	（審査協力者）千葉大学大学院園芸学研究科准教授　長　泰行
	千葉大学グランドフェロー　　中牟田　潔

論　文　内　容　の　要　旨

植食性被食者は捕食回避のために、植物から分散する。一方で、分散にはコストを伴うことがあるため、被食者は曝されている捕食リスクに応じた捕食回避行動をとる必要がある。しかし、野外において捕食リスクは、空間的に複数存在するだけでなく、時間的にも変化する。そのような時間的・空間的にネットワーク状に存在する複数の捕食リスクを、被食者がどのように評価しているのか明らかではない。このような視点は自然界における捕食者一被食者の共存機構の解明につながることが期待される。

本研究では被食者エンドウヒゲナガアブラムシと捕食者ナミテントウを材料に、アブラムシの捕食回避行動を調べた。アブラムシは植物上で集団を形成し、テントウに遭遇すると植物から分散する。この分散が、自身や他個体の捕食リスク経験や異なる植物上の捕食者から受ける影響を室内操作実験により検証した。その結果、アブラムシは他個体が捕食される際の揮発性物質を受容すると、採餌を中断しテントウ遭遇時に分散を増加させた（第２章）。また、アブラムシの分散は他の植物上の異なる捕食者の存在によって変化した（第３章）。さらに、アブラムシの集団に捕食者から逃れた個体が移入することで、集団としての分散が増加した（第４章）。本研究は、被食者が集団の内外の捕食リスクや過去の経験などを相対的に評価し、柔軟に捕食回避行動を変化させることを示しただけでなく、被食者はこのような回避行動の可塑性によって多様な捕食リスクが存在する自然界で捕食者と共存する可能性を示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、被食者エンドウヒゲナガアブラムシと捕食者ナミテントウを材料に、アブラムシの捕食回避行動を調べ、時間的・空間的にネットワーク状に存在する複数の捕食リスクを、被食者がどのように評価して行動しているのかについて研究したものである。本論文は令和 2 年 1 月 7 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。

令和 2 年 1 月 24 日に、公開論文発表会を開催し、上記審査員の他、卒業生 2 名、学生 13 名の参加があり、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、被食者が集団の内外の捕食リスクや過去の経験などを相対的に評価し、柔軟に捕食回避行動を変化させることを示しただけでなく、被食者はこのような回避行動の可塑性によって多様な捕食リスクが存在する自然界で捕食者と共存する可能性を示した点が、学位論文として十分に評価できる。また予備審査で指摘された部分についても修正がなされており、今回も若干の修正を指摘されたが、学位論文として大きな問題ではないと判断された。

以上より、申請者が博士（農学）の学位に値する昆虫生態学並びに動物行動学等の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、英文の論文を 2 報発表していることから英文読解力や文章作成力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投稿論文が Applied Entomology and Zoology 誌に 2 報(Vol.53: 267-274 および Vol54: 277-283)公表されていることを確認した。

氏　　名	荒川 哲大
学位（専攻分野）	博　士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬学 14 号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	ナノ粒子動態解析のためのレーザーアブレーション - 誘導結合プラズマ質量分析法を用いた 3 次元細胞評価モデルの開発と応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　小椋　康光
	（副査）教　授　秋田　英万　　教　授　伊藤　晃成
	教　授　戸井田　敏彦

論　文　内　容　の　要　旨

金属ナノ粒子は、特徴的な物理的性質を有することから、幅広い用途で用いられている。（Figure 1）一方で、人への曝露リスクが強く懸念されている。2018 年には、European Food Safety Authority によって、ナノ粒子のリスクアセスメントに関するガイダンスが発表された。そこでは、ナノ粒子の *in vitro* 試験結果と原材料の既知情報から生体毒性を見積もるアプローチが提案された。しかしながら、従来の 2 次元的に培養された細胞モデルでは、生体組織との間において立体構造に起因するギャップが生じ、ナノ粒子が生体組織に取り込まれる際の物理的な相互作用をシミュレートすることが困難である。このギャップを埋める目的で、3 次元細胞モデルである細胞スフェロイドが着目されている。しかしながら、ナノ粒子動態解析のために最適化された研究報告例は未だ無い。

本研究では、ナノ粒子動態解析を目的とした細胞スフェロイド作成法の最適化を実施した。また、レーザーアブレーション - 誘導結合プラズマ質量分析法による定量イメージングにてナノ粒子の取り込み及び分布を視覚的に解析する手法を提案した。

本研究の成果として、細胞スフェロイドへの播種細胞数依存的なナノ粒子の取り込みおよび作用機序を明らかにした。また、内因性ミネラルを指標とした新たな毒性評価法の実現可能性を示すことができた。加えて、ナノ粒子の健康リスク評価だけでなく、DDS デザインや再生医療分野をはじめとした幅広い分野に貢献可能と考えた。

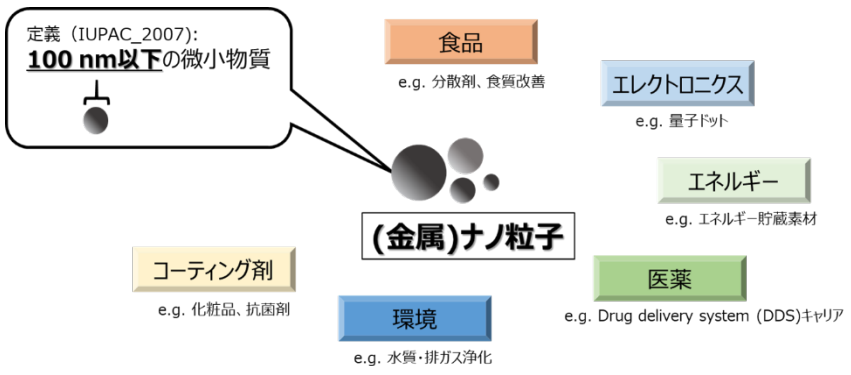

Figure 1 金属ナノ粒子が活用されている領域の概略図.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、1）細胞外マトリックスにより構成される立体構造は播種細胞数に強く関係すると想定し、細胞スフェロイド作成法の最適化検討し、ナノ粒子動態解析モデルとしての有用性を評価した。また、2）LA-ICP-MS による定量イメージング法によるナノ粒子の取り込み及び分布を視覚的に解析する手法を確立した。具体的な成果として、細胞スフェロイドへのナノ粒子の取り込みが播種細胞数依存的に変化することを明らかにした。また超高感度（fg レベル）な検出性能に基づく内因性ミネラルを指標とした新たな毒性評価法の実現可能性を示すことに成功した。さらに、ナノ粒子が細胞スフェロイドに取り込まれる作用機序を明らかにした。

本研究の成果から、内因性ミネラルの変動とナノ粒子に起因する毒性の関係性については、遺伝子発現量解析等との組み合わせによる詳細な解析が必要ではあるものの、本法を用いることで、ナノ粒子の生体に対する健康リスクの評価だけでなく、DDS デザインや再生医療分野をはじめとした幅広い分野への波及効果を示すものであり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏　　名	遠藤 裕太
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９号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	マメ科 *Bowdichia virgilioides* およびヒガンバナ科 *Crinum asiaticum* var. *japonicum* からの新規化学成分の探索
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　石橋　正己 （副査）教　授　高山　廣光　　教　授　西田　篤司 教　授　齊藤　和季

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】植物種が豊富で，検体量が確保しやすい亜熱帯および熱帯産薬用植物に着目し，化学成分の探索を行っている．今回，新規活性成分の発見に繋がることを期待し，ブラジルにて民間伝承薬として利用されているブラジル産マメ科 *Bowdichia virgilioides* (以下スクピラ) の種子および生薬の石蒜としても利用される高知県産ヒガンバナ科 *Crinum asiaticum* var. *japonicum* (以下ハマユウ) の果実および根茎部に含まれる成分探索研究を行った．

【目的】2 種の植物に含まれる化学成分について単離精製し，化学構造と生理活性を明らかにすることおよび化合物ライブラリー構築を目的として研究を行った．

【方法】スクピラの種子およびハマユウの果実および根茎部の MeOH 抽出物について，カラムクロマトグラフィーや HPLC を用いた精製操作を行い，単離化合物の化学構造は，NMR や MS，誘導体化を利用した励起子キラリティー法などの分光学的手法で解析した．

【結果】スクピラからは新規ジテルペン 17 種を既知化合物 3 種と共に単離した．また，ハマユウからは，2 種の新規アルカロイドを含む 13 種のアルカロイドを単離した．得られた化合物について，殺細胞活性試験や LPS 誘導 NO 産生抑制活性試験などの生理活性試験を行い，一部の化合物に活性が見られた．

【考察】本研究において単離した化合物群は多様な構造であり，更なる生理活性にも期待が持たれる．その他の生理活性試験にも展開することで，医薬や健康食品分野の基礎研究に役立てていきたい．

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

熱帯および亜熱帯に生育する植物は，植物種の多様性が豊富であり，成分未探索の主が多いことや，伝承薬として用いられている薬用植物が豊富であることから，新規活性成分の発見に繋がることが期待される．そこで，本研究では，ブラジルにて民間伝承薬として利用されているブラジル産マメ科 *Bowdichia virgilioides*（以下スクピラ）の種子，および生薬の石蒜としても利用される高知県産ヒガンバナ科 *Crinum asiaticum* var. *japonicum*（以下ハマユウ）の果実および根茎部に含まれる成分探索研究を行った．

スクピラの種子の MeOH 抽出物について，各種クロマトグラフィーを用いて精製操作を行い新規ジテルペン 17 種を既知化合物 3 種と共に単離した．

一方，ハマユウの果実および根茎からは，2 種の新規アルカロイドを含む 13 種のアルカロイドを単離した．単離した化合物の化学構造は，NMR や MS，誘導体化を利用した励起子キラリティー法などの分光学的手法に基づいて解析し，明らかにした．さらに，得られた化合物について，ヒトがん細胞に対する殺細胞活性試験や LPS 誘導 NO 産生抑制活性試験などの生物活性試験を行い，顕著な活性を有する化合物を見出した．

以上のように,本論文は薬協植物からの生物活性天然物の探索研究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	後藤（友滝）　愛
学位（専攻分野）	博　士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博乙第２２号
学位記授与の日付	令和２年３月２５日
学位記授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学 位 論 文 題 目	専門看護師の「根拠に基づく実践のための文献の批判的吟味」に関する教育プログラムの開発と評価
論 文 審 査 委 員	（主査）教　授　　眞嶋　朋子
	（副査）教　授　　中村　伸枝　　教　授　　手島　恵
	教　授　　酒井　郁子

論　文　内　容　の　要　旨

目的：本研究の目的は、専門看護師（Certified nurse specialist(CNS)）の「根拠に基づく実践」（Evidence-based practice(EBP)）のための文献の批判的吟味に関する教育プログラムを開発・評価することである。

方法：CNS を対象としたインタビューで「EBP における文献の批判的吟味とその学習に影響する要因」を検討した（研究 1)。次に、CNS の「EBP のための文献の批判的吟味」の教育プログラムを開発し、介入研究による実施・評価を行った（研究 2)。

結果：研究 1 の対象は CNS14 人で、EBP のための文献の批判的吟味やその学習の関連要因は「CNS の EBP への態度」、「CNS の周囲（他者や組織）の EBP への態度」、「学習環境」、「文献へのアクセス」であった。研究 2 では、イギリスの Critical Appraisal Skill Programme（CASP）の教材を元に、1 グループあたり臨床で働く CNS1 名以上を含むグループ単位（CNS 以外も参加可）で提供するワークショップ形式の教育プログラムを開発した。介入研究は、研究対象 CNS11 人を含む 9 グループ 26 人に実施した。各参加者は、教育プログラム終了時に文献の批判的吟味のアクションプランを立案し、6 ヵ月まで追跡調査を行った。その結果、研究対象 CNS の EBP の実践、態度、実践の知識スキルの自己評価に変化はなかったが、研究の知識スキルの自己評価が増加した（$p<0.05$)。アクションプランの達成度は、実施できた人が 1 人、一部できた人が 3 人、思うように実施できなかった人が 4 人であった。

考察：EBP のための文献の批判的吟味とその学習には、CNS 自身の内的要因と、他者や学習環境等の外的要因が影響していた。教育プログラムへの参加は、文献の批判的吟味に必要な研究の知識スキルを高めるが、教育プログラム終了後も、継続的な学習機会と臨床で取り組む環境を整える必要性が示唆された。

結論： CNS を対象とした「EBP のための文献の批判的吟味」の教育プログラムを開発した。教育プログラムに参加した CNS は、研究の知識スキルの自己評価が向上したが、自己決定型の学習は十分ではなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

多くの臨床看護師は、根拠に基づく実践（以下 EBP）に対して肯定的な態度・信念を持っているが、EBP への取り組みは不十分であると認識している。専門看護師(以下 CNS)をはじめとする大学院修了者は、レディネスは高いと考えられるが、臨床における EBP の取り組みのための教育プログラムは我が国では開発されていない。

本研究の目的は、CNS の「根拠に基づく実践」のための文献の批判的吟味に関する教育プログラムの開発・評価である。研究 1 では、CNS14 名を対象に、EBP における文献の批判的吟味とその学習を促進・阻害する要因を明らかにし、研究 2 では教材作成と教育プログラムを開発し、教育的介入を行った。

その結果、CNS の EBP のための文献の批判的吟味やその学習の関連要因には、CNS の EBP への態度や学習経験、周囲の医療者の EBP に対する態度などが関連することが明らかとなった。また、開発した教育プログラムを実施した結果、EBP に必要な研究の知識スキルは増加し、定性的データより継続的な学習ニーズが明らかとなった。

本研究は、臨床における EBP の取り組みを促進する上で有用であり、オリジナリティが高く、将来の看護師の専門性を高めるために重要な科学的知見を示していることから、博士論文として評価することができる。