

氏 名	水 野 なつ子
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院理博甲第理3号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学 位 論 文 題 目	DNA analysis for human identification (DNA 分析による個人識別法の開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 小 山 範 征 (副査) 教 授 柳 澤 章 教 授 綿 野 泰 行 教 授 中 野 實 准教授 米 澤 直 人

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、個人識別に有用であるとともに、現行のDNA型鑑定では得ることのできない情報が得られるDNA多型検査法の開発を実施したものである。

現場に遺留された血痕や体液の血液型は犯人につながる最初の情報として有効に捜査に活用されてきた。アレル特異マルチプレックスPCR及びキャピラリー電気泳動を用いた簡便で迅速なABO式血液型遺伝子型判定法の開発を実施した。開発した方法について、日本人1134人の血液を用いて有用性を評価した。表現型と遺伝子型は、高い整合性(99.82%)を示し、また、血液型抗原の発現の弱い変異型サンプルにおいても、遺伝子型から抗原の存在が正しく予測可能であった。表現型と遺伝子型の間に矛盾が生じたサンプルについては、塩基配列分析により、その原因を解明した。

DNAから個人の血統や出身地等が推定できれば、生物学的飼料が誰に由来するのかを絞り込むことが可能である。日本列島およびアジアに起源があると考えられているY染色体ハプログループを検出する方法の開発を実施した。本法では、特異性が非常に高いPCRプライマーを設計し、また、PCR増幅産物サイズを76-106bpと小さく設定した。これより、従来の方法で分析が困難であった、DNAの分解が進んだサンプルからの型検出（男性サンプルの場合のみ）及び男性・女性の混合DNAサンプルから男性の型のみを特異的に検出することを可能にした。さらに、日本人男性1346人のサンプルを用いて、ハプログループ検出を実施するとともに、通常の鑑定検査として国際的に広く用いられているY染色体上多型マーカーのハプロタイプ検出も実施した。これにより、ハプロタイプに基づいて、個人の属するハプログループを推定するためのデータベースが構築された。

論文審査の結果の要旨

DNA による個人識別は、犯罪捜査における加害者や被害者、大災害による被害者などの特定、および親子鑑定などの家系分析などに用いられている。特に法科学分野では試料の特殊性から状況に応じた検査法の開発が必要である。本研究ではまず、PCR により DNA を増幅する際、プライマー結合部位に変異があるため型検出が不可能な試料の場合、新規な STR(短鎖直列反復配列)マーカーを開発することで型検出が可能となることを実証した。次に、被検者の対照試料が入手できない場合の対策として、ABO 遺伝子の特定の座位の塩基多型を検出するための配列特異的プライマーを設計し、マルチプレックス PCR を行った後キャピラリー電気泳動で ABO 式血液型遺伝子型を検出する、高感度で簡便、迅速な方法を開発した。更に、分解が進んだ DNA 試料の Y 染色体について、特異性が非常に高い PCR プライマーを設計し、その増幅産物のサイズを小さく設定することにより、従来の方法では分析が困難であった DNA の型を検出する方法を開発した。これら 3 つの方法について、今まで鑑定が不可能であった試料に適用できることも確認した。以上の様に本研究は、現行の DNA 型鑑定では得られない情報を得るための新しい DNA 多型検査法を開発すると共に各種試料に適用できることを実証したものであり、個人識別の進展に貢献する有意義な研究である。以上述べたように、審査委員会は本論文が博士（理学）の学位に値するものと判断した。

氏 名	小澤 治美
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	母親が双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促す 看護
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 森 恵美 （副査）教 授 中村 伸枝 教 授 宮崎 美砂子 教 授 大室 律子

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、Ⅰ．初めて母親となり双子を養育中の母親の、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得る過程の特徴を明らかにし、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促す看護介入指針を考案し、Ⅱ．独自に考案した看護介入指針に基づき看護介入を実施し、その効果の検討により、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促すための有効な看護を明らかにすることである。

研究Ⅰ． 産後 4～8 か月の初産の双子の母親 18 名を対象に半構成的面接法によって得られたデータを、質的に分析した。その結果、個性に応じた子育ての自信を得る過程の特徴は、1) 双子一人ひとりの捉えは、双子一人ひとりの個性に応じた子育てを行うための必須な方略であり、その内容は経時的に変化する、2) 双子一人ひとりの捉えの経時的な変化に伴い双子一人ひとりの個性に応じた子育ての実践場面は拡大する、などが明らかとなった。これらの結果に考察を加え、看護介入指針を考案した。

研究Ⅱ． 研究Ⅰの結果に文献的考察を加え考案した独自の看護介入指針に基づき、双子の母親 13 名を対象に、妊娠末期、産褥早期、産後 1～2 か月、産後 4 か月において看護介入を実施した。半構成的面接法、参加観察法などを用いて評価した結果、12 名の対象者において看護介入目標が達成された。双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促すための有効な看護は、23 カテゴリーに集約され、1) 子育てに伴う感情をありのまま表出し感情や出来事との客観的な対峙を促す、2) 自身の双子の子育ての中の双子一人ひとりの個性に応じた子育ての存在への気づきを促す 3) 双子育児特有の個性に応じた子育ての意味するものについて自身の育児体験の中から理解を深める 4)、双子一人ひとりの個性に応じた子育てを実践しているという意識を強化する、などであった。

結果に考察を加え、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促すための有効な看護の特徴および、順序性が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

育児負担の軽減のための双子をユニットとした育児効率化は、双子が双子間以外との関係性を育む上で問題があり、双子個々へ対応する重要性が指摘されている。

研究Ⅰでは、初めて母親となり双子を養育中の母親について、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得る過程の特徴を明らかにし、独自の看護介入指針を考案する、研究Ⅱでは、その看護介入指針に基づき看護介入を実施し、その効果の検討により、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促すための有効な看護を明らかにすることが目的であった。信頼性・妥当性のある研究データを収集し、適切な研究データ分析を行っていた。その結果、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促すための有効な看護として、感情表出を承認し受けとめながら双子一人ひとりの特性をありのままに認識し受容できるよう支える、子育てに伴う感情をありのまま表出し感情や出来事との客観的な対峙を促す、等 23 カテゴリーを明示することができた。さらに、双子一人ひとりの個性に応じた子育ての自信を得ることを促すための有効な看護の特徴および順序性が明らかとなった。これらは、先駆的かつ独創的な看護の提示とその有効性の実証であり、臨床応用性が高い看護介入の有効性を明らかにした点で非常に高く評価される。また、本研究で示した看護介入の内容は、双生児を育てる母親への看護の発展を示すものとしても有意義である。

以上、本論文は博士（看護学）論文として価値ある研究と認める。

氏 名	小室 佳文
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第113号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	医療的ケアが必要な特別支援学校通学児の学校生活の適応に向けた母親への看護援助
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中村 伸枝 （副査）教 授 石垣 和子 准教授 佐藤 紀子 副看護部長 荒木 暁子（千葉県リハビリテーションセンター）

論文内容の要旨

本研究の目的は、特別支援学校に入学した医療的ケアが必要な子どもの母親が、子どもの学校生活への適応を見極めながら子どもに適切な登校をさせることができるための効果的な看護援助を検討することであり、研究 1、研究 2 を実施した。

【研究 1】

特別支援学校に通学する医療的ケアが必要な小学部 1、2 年生 6 事例の母親と担任教員を対象に質的記述的研究を行った。子どもの体調や学校生活への適応への影響要因として「子どもの健康状態」「母親の子どもの登校のさせ方と教員への伝え方」「教員の子どもの体調把握と体調調整」があり、体調良好で学校生活を楽しめている子どもの母親は、教員との信頼関係が良好で、子どもの体調に関する具体的な内容を伝えていた。これらの結果から看護援助の枠組みを作成した。

【研究 2】

研究1の結果、子どもは入学後およそ1年後までに適応していたことから、入学後1年間に、子どもと母親が3段階のステップ到達目標を経てアウトカムに到達することを目指す援助プログラムを作成した。医療的ケアが必要な小学部1年生3事例を対象に、1学期終了時から、子どもと母親のステップ到達状況をアセスメントしながら、①母親が〔子どもの適応と反応〕を学校生活と関連させてとらえ、子どもの体調がよければ学校生活に適応しやすいことに気づき、子どもに適した登校のさせ方ができるようにする援助、②〔学校における子どもの体調管理に対する母親の理解と伝え方〕と〔学校における医療的ケア実施〕について、母親の理解促進と、体調管理やケア実施を学校側に任せる際に母親が具体的内容や希望を学校へ伝えることへの援助を、1年間継続して行った。その結果、母親は〔子どもの適応と反応〕を客観的にとらえ、子どもの体調に適した登校のさせ方ができるようになり、子どもの学校生活への適応が確認された。また、母親が教員へ伝える手段を獲得することにより、教員との信頼関係が促進され、子どもの体調管理や医療的ケアが適切に実施されるようになった。

論文審査の結果の要旨

特別支援学校における医療的ケアが制度化されたことなどを受けて、訪問教育から通学を選択する障害児が増加している。本研究の目的は、特別支援学校に入学した医療的ケアを必要とする子どもの母親が子どもの学校生活への適応を見極めながら、子どもに適切な登校をさせることができるための効果的な看護援助を検討することであり、2段階の研究から成る。

研究1では、特別支援学校に通学する医療的ケアが必要な小学1、2年生6事例の母親と担任教員を対象に質的記述的研究を行い、子どもの体調や学校生活への適応の経過と影響要因を明らかにし、看護援助の枠組みを作成した。

研究2では、子どもの体調や学校生活への適応の経過を踏まえ、入学後1年間に子どもと母親が3段階のステップ到達目標を経てアウトカムに到達することを目指す援助プログラムを作成した。小学1年生3事例を対象に、1学期終了時から1年間、子どもと母親のステップ到達状況をアセスメントしながら、母親が子どもの適応と反応を学校生活と関連させてとらえ、子どもに適した登校のさせ方ができること、および、学校における子どもの体調管理に対する母親の理解と意思を受け止め、教員へ適切に伝えられ、学校における医療的ケアが促進されるように支援した。その結果、母親は子どもの適応と反応を客観的にとらえ、子どもの体調に適した登校のさせ方ができるようになり、子どもの学校生活への適応が確認された。また、母親が教員へ伝える手段を獲得することにより、教員との信頼関係が促進され、子どもの体調管理や医療的ケアが適切に実施されるようになった。本研究の結果は、障害児看護の実践・研究の発展に寄与する学術的価値が高い知見を産出している。

本論文を博士(看護学)の学位論文に値するものと認める。

氏 名	小坂 美智代
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 4 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	外来化学療法を受けている胃がん術後患者の困難に対する柔軟な対処を支える看護支援モデルの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 眞嶋 朋子 （副査）教 授 岩崎 弥生 教 授 正木 治恵 教 授 手島 恵

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、外来化学療法を受けている胃がん術後患者の柔軟な対処プロセスを支える看護支援モデルを明示することである。本研究は 3 つの研究から構成され、研究Ⅰでは外来化学療法を受けている胃がん術後患者が体験する困難と対処の様相を記述する。研究Ⅱでは研究Ⅰをもとに柔軟な対処プロセスを支える看護支援モデルを考案する。研究Ⅲでは研究Ⅱで考案したモデルに基づいて看護を実践し、モデルの洗練を図る。

研究Ⅰ：外来化学療法を受けている胃がん術後患者 11 名に対し半構成的面接を実施し質的帰納的に分析した結果、対象者が体験していた困難は「変化した身体にあわせた新たな食行動の獲得に難渋する」「治療を受けながらも見通しが持てないことで思い煩う」など 12 の困難に集約され、その困難に対しては多様な対処法を用いて対応していた。対象者は胃切除と化学療法という 2 側面から影響を受けることによる複合的な困難を体験しており、対象者は単に対処のレパートリーが豊かであるだけでなく、その有効性を吟味しながら柔軟に対処していく必要性が示唆された。

研究Ⅱ：研究Ⅰの結果から研究者が定義した「柔軟な対処」を抽出し、その意味内容の検討から柔軟な対処とは、＜胃機能の変化や化学療法による不快・負担を減らすために工夫を凝らす＞＜状況理解と対処の体験を積み重ね、その時々状況にみあう対処法を選択する＞＜胃切除術や外来化学療法によってもたらされた様々な変化に対して許容範囲が広がる＞など 8 つのカテゴリーから構成されていた。さらに柔軟な対処プロセスを支える看護として、「状況把握と判断力を高める」「対処方法の習得を支える」「有効な対処方法を選択する力を高める」「困難や変化に対する認知の広がりを図る」など 8 つの介入目標、および 8 つの対処のアセスメント視点からなる看護支援モデルを考案した。

研究Ⅲ：外来化学療法を受けている胃がん術後患者 4 名に対して、研究Ⅱで考案した看護支援モデルを適用し、アセスメント視点を用いた対処の評価をもとに焦点となる介入目標を定めて看護を実践した。その結果、対象者には状況の理解の深まりや変化を察知する意識の高まり、試行錯誤による自分なりの対処法の獲得、問題状況に対する認知の広がりなどの変化がみられた。以上より、看護支援モデルに基づいた実践は、柔軟な対処の獲得に寄与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

胃がんによる胃切除術は、消化機能を変化させ患者の栄養状態の低下を招くことから、栄養状態に着目した研究が行われてきた。しかし、最近では標準治療として化学療法が導入されるようになったことから、患者は手術のみならず化学療法による影響を受け、栄養状態の問題の解決はさらに複雑なものとなっている。本研究は、外来で化学療法を受けている胃がん術後患者の困難に対する柔軟な対処を支える看護支援モデルを開発するために、研究Ⅰでは胃がん術後患者 11 名の困難と対処を明らかにし、更に研究Ⅱでは研究Ⅰの結果から柔軟な対処を更に抽出し、これをもとに柔軟な対処プロセスを支える看護支援モデルを考案し、研究Ⅲにおいて、4 名に適用した結果、対象者に対して状況理解の深まりや変化を察知する意識の高まり、試行錯誤による自分なりの対処法の獲得などの対処の変化が認められた。

本研究はストレスコーピングモデルを元に、実際の患者の柔軟な対処を支える要素を抽出し、モデルを精錬させ、アセスメント、介入目標、介入方法を具体的に提示した点に特徴がある。本モデルは、単に患者の栄養状態の改善を目指すものではなく、外来看護において効果的なトータルケアを目指すモデルである。

そのため、多様な機能が求められている外来看護の質向上に貢献し、がん看護学研究の発展を促す学術的価値を有しており、博士（看護学）論文として価値あるものと認める。

氏 名	長坂 育代
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	外来化学療法を受ける乳がんの女性が不確かさと折り合いをつけるプロセスを支える看護支援モデルの構築
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 眞嶋 朋子 （副査）教 授 宮崎美砂子 教 授 吉本 照子 教 授 中村 伸枝

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、外来化学療法を受ける乳がんの女性が不確かさと折り合いをつけるプロセスを支える看護支援モデルを構築することである。

研究1では、乳がんの女性が抱える問題の本質に不確かさがあると捉え、看護支援モデルの基盤となる介入の枠組みを導くことを目的とした。Mishel(1988,1990)の不確かさ理論とその再概念化、杉浦(2003)の思考の制御困難性モデル、および Younger(1991)の Mastery 理論を理論的根拠として、不確かさと折り合いをつけるプロセスに関する概念枠組みを作成した。次に、外来で化学療法を受けている乳がんの女性の体験に関する質的研究の内容分析から、概念枠組みの妥当性を検討した。これらの結果から不確かさと折り合いをつけるプロセスを支える看護介入の枠組みを導き、看護介入指針の原案を作成した。

研究2では、研究1で導いた介入の枠組みを看護支援モデルとして発展させることを目的とした。外来で化学療法を受けている乳がんの女性 13 名を対象に看護介入指針に基づく看護を実施し、不確かさと折り合いをつけるプロセスとそのプロセスを支えるうえで有用であった看護介入を抽出した。その結果、対象者の不確かさは、「常に可能性として在り続け取り除くことができない不確かさ」「状況の変化や時間の経過とともに過ぎ去っていく不確かさ」「これまでの役割や自分らしさが揺らぐことによる不確かさ」「新たな日常性を獲得する過程で生じる不確かさ」の4つの性質に分類された。また、不確かさの性質毎に、不確かさと折り合いをつけることや有用な看護介入には特徴が見られた。

以上の研究から得られた知見に基づいて看護支援モデルを構築した。不確かさと折り合いをつけるプロセスを支える看護は、不確かさに伴う情緒的な苦痛の緩和だけではなく、乳がんとともによりよく生きることを支えると考えられ、乳がんの女性への継続的な外来看護実践における本看護支援モデルの活用可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

手術療法後、再発の可能性の高い乳がん患者には、標準治療として化学療法が推奨されているが、再発の危険性は10年と長期に渡っており、患者は治療効果や治癒への不確かさに対する苦悩を抱え続けている。

本研究は、術後化学療法を受ける乳がん女性の問題の本質には、不確かさがあるととらえ、本研究では術後化学療法を受ける乳がん女性の不確かさを支える看護実践モデルを構築することを目的とし、研究1では、術後化学療法を受ける乳がん女性の不確かさの克服を支える看護実践の要素を抽出し、研究2では、術後化学療法を受ける乳がん女性の不確かさの克服を支える看護実践モデルが考案し、研究3では、術後化学療法を受ける乳がん女性の不確かさの克服を支える看護実践モデルを13名に適用し、その評価を行った。その結果、「常に可能性として在り続け取り除くことができない不確かさ」など、4つの不確かさの性質が導き出され、その性質毎の看護介入が明らかにされた。また本研究は、不確かさ尺度を用い対象者の不確かさの変化を明らかにした点においても特徴がある。考察で述べられているように、不確かさ理論は欧米で開発された理論であるが、日本人の不確かさに対する対処の特徴を踏まえた看護援助の方向性が示されており、日本文化に即した看護実践を明らかにした点において独自性が認められる。よって、本研究はがん看護の発展を促す学術的価値を有しており、博士（看護学）論文として価値あるものと認める。

氏 名	島田 広美
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	回復期リハビリテーションを受ける高齢脳卒中患者への看護援助 ーその人のもつ目標に着目したかかわりを通してー
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 正木 治恵 （副査）教 授 宮崎美砂子 教 授 吉本 照子 教 授 酒井 郁子

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、その人のもつ目標に着目したかかわりを通して、回復期リハビリテーションを受ける高齢脳卒中患者への看護援助を構造的に明らかにすることである。

看護援助の対象は、主に回復期リハビリテーションを行う病棟に入院中の、75 歳以上の脳卒中患者 3 名である。

データは、看護援助の指針に基づき、実施した、対象者と筆者のかかわりの記録である。3～4 ヶ月間連続して看護援助を行い、その人のもつ目標にかかわった援助場面を取り出した。そこから、その人のもつ目標とその人のもつ目標に着目したかかわりと、かかわりに対する患者の反応を分析した。結果は以下のとおりである。

1. 回復期リハビリテーションを受ける高齢脳卒中患者のもつ目標は、「元通りになりたい」、「動かない手足が動けるようになったら、できるようになる」といった、「回復の希望」として表現された目標から、価値を含む、現実的な回復のイメージをより具体化した目標として表現される連続体として捉えることができた。

2. 回復期リハビリテーションを受ける高齢脳卒中患者のもつ目標に着目したかかわりに対する患者の反応は、《心身が安定する》、《自己の状態を認識する》、《自己のもつ目標を認識する》、《自己のもつ目標の達成に向かう》、《自己のもつ目標達成を認識する》、《他者を思いやり、感謝する》であった。

3. 回復期リハビリテーションを受ける高齢脳卒中患者への看護援助の構造は、高齢脳卒中患者のもつ目標に着目したかかわりに対する患者の反応から位置づけられた。＜心身の安定をはかる援助＞が基盤となり、＜自己の状態を認識することを促す援助＞から始まり、＜その人のもつ目標を育み、支持する援助＞、＜その人のもつ目標の達成を支援する援助＞、＜その人のもつ目標達成の認識を促す援助＞と続くこと、そして、＜その人のもつ目標の達成を支援する援助＞は、これら 3 つの援助と双方向に関係していた。

本研究の結果は、自尊心が傷つく状況に陥りやすい、回復期リハビリテーションを受ける高齢脳卒中患者にとって、その人のもつ目標に着目してかかわることが、できないことが自覚されても、自尊心が脅かされない環境の中で、自己の可能性に気付き、目標を育み、日常生活動作を再獲得し、家族や他者とのつながりを感じ、価値観を拡大し、その人が成長し、自己実現に向かうことを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

老年期に脳卒中を発症した高齢者はその後の生活機能を維持するためにリハビリテーションへの取り組みが必要になるが、突然不自由になった身体状態を理解し、身体機能回復のための訓練を継続していくことは容易なことではない。脳卒中患者に対するリハビリテーションアプローチでは、患者を含めた医療チームでリハビリテーションの目標を共有し、それに向けたプログラムを実行していくことにある。後期高齢者がリハビリテーションに取り組むためには、身体諸機能の変化に対応したその人自身が望む生活をイメージすることができ、それにリハビリテーションの目標を重ねていくことが必要となる。そのプロセスを支援すべき取り組んだのが本研究である。

本研究は、回復期リハビリテーションを受ける 75 歳以上の脳卒中高齢者 3 名を対象に、研究者が看護師として対象の入院期間中に 3 ～ 4 ヶ月間かかわった援助記録をデータとして、その人のもつ目標やそこに着目したかかわりと対象の反応を分析し、看護援助を明らかにすることを目的とした。本研究の結果は、脳卒中を発症した高齢者が回復期リハビリテーションを受けるプロセスにおいて自己の状態を認識しつつ、次第に自らの目標を変化させ、障害を持つ中でも自己の可能性に気づき、自己実現に向かうこと、そしてそのプロセスを支援する看護援助の構造を明らかにすることができた。

以上より、本論文は博士（看護学）の学位論文に値するものと認める。

氏 名	鶴岡 章子
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 7 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	在日フィリピン女性の妊娠、出産および育児におけるジレンマの構造
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 宮崎美砂子 （副査）教 授 森 恵美 教 授 北池 正 准教授 佐藤 紀子

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、在日期間の短い在日外国人女性が、日本で初めて経験する妊娠、出産、育児に伴う母国と日本の二国間文化におけるジレンマの構造を明らかにし、在日外国人女性の自分らしい育児の実現に向けた育児支援を検討することである。

研究対象は、日本で初めての妊娠、出産および育児を経験した在日フィリピン女性 8 名である。妊娠、出産および育児における文化の違いの体験について半構成的面接によりデータを得た。ジレンマを発現と対処の過程にみられる対象の認識、行動、その結果生じる意味づけに着目して、事例ごとおよびジレンマの経験ごとに質的帰納的に分析し、さらに全事例を統合し、以下の結果を得た。

1. ジレンマは、新生児の沐浴などの【予測に反する習慣に対する戸惑い】と妊娠期における納豆摂取などの【予期せぬ習慣に対する戸惑い】という 2 つの異なる性質の戸惑いから発現し、【児や自身の身体への影響に対する心配・不安】に移行していた。

2. 【予測に反する習慣に対する戸惑い】は、【新しい習慣のメリットの理解】【新しい習慣を受け入れるための自分なりの工夫の考案やアレンジ】により、対処に向けた行動選択がなされていたが、【予期せぬ習慣に対する戸惑い】は【新しい習慣に対する仕方がない納得】により対処に向けた行動選択に至っていた。

2 つの戸惑いにおいて選択された行動は、児や自身の身体への悪影響のないことが確認できた時点で誤っていなかったこととして認識され、【戸惑いや心配・不安の軽減、解消】に至り、選択した行動を日常生活のなかに繰り返し取り入れるなどの意味づけが生じていた。しかし、児や母体への悪影響が認識された場合には、【不安の継続や負担感の増大】に至っていた。実母や友人などの信頼できる人や医療職者からの助言は、【戸惑いや心配・不安の軽減、解消】と【戸惑いや心配・不安の増強】の両者に影響を及ぼし、ジレンマ発現の起点となった戸惑いの性質の違いにより影響の及ぼし方に違いがみられた。

以上の在日フィリピン女性のジレンマの構造をふまえ、在日外国人女性に対する育児支援においては、ジレンマ発現の起点となる戸惑いの性質をアセスメントする重要性が示唆された。戸惑いの性質によって、対処に向けた行動選択の仕方や助言等の影響の受け方の違いを予測し、対象者の陥り易い認識や行動の傾向を考慮した支援の必要性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

今日、在日外国人が急増する中で、在日年数の少ない外国人女性の妊娠・出産・育児支援のあり方が課題となっている。先行研究の多くは、妊娠・出産・育児において外国人女性が経験する問題を、日本文化への不適応として捉えてきた側面が強い。本研究は、在日外国人の中でも妊娠・出産・育児を経験する年代層の割合が高い、フィリピン女性を対象に、妊娠・出産・育児において経験する問題を、母国と日本の文化の違いの認識から発現するジレンマとして取り上げ、対象者へのインタビューに基づき、問題認識から対処過程の構造を質的帰納的に詳細に検討したものである。

その結果、両文化の習慣の違いの認識から、対象者が最初に経験する戸惑いの性質が【予測に反する戸惑い】か【予期せぬ戸惑い】かの違いにより、その後の不安増大や対処方法の選択、選択の意味づけの違いに関係することが見出された。また実母や友人、医療職者など信頼できる人物としてフィリピン女性に認識されている者からの助言は、【戸惑いや心配・不安の経験、解消】【戸惑いや心配・不安の増強】のいずれにも影響を及ぼし得ることが明らかとなった。

本研究成果は、在日外国人女性の支援のあり方として即一般化されるものではないが、在日外国人女性が経験する問題認識と対処の構造を、ジレンマという母国と日本の両文化に価値を置く視野から実証的に解明した点で新規性がある。両文化に生きる在日外国人女性の妊娠・出産・育児において、よりよい自己決定を支える上で、新しい見方を提示した点で意義がある。

以上より、本論文は博士（看護学）として価値ある研究と認める。

氏 名	篠原 裕子
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 8 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	進行性の運動失調を呈する難病療養者の家族介護者に対する訪問看護師の支援に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石垣 和子 （副査）教 授 宮崎美砂子 教 授 吉本 照子 教 授 酒井 郁子

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、進行性の運動失調症を呈する難病（SCD、MSA、ALD）療養者の家族介護者に対して訪問看護師の支援の方法を開発するために、10 数年以上の長い経過において、どの時期にどのような支援がどのような目的で行われているのかを明らかにすることである。

研究Ⅰ：訪問開始時からの支援の過程を、先行研究の知見の統合により明らかにする。

研究Ⅱ：研究Ⅰの補完として、対象者の全過程における具体的な看護支援を明らかにするために、神経難病看護に精力的に取り組んでいるモデル事業実施事業所等の 13 人の看護師から、支援の経過を想起してもらう半構造的面接を実施し、12 事例が想起された。

研究Ⅰ・Ⅱの結果、1)訪問開始時、2)症状の進行による生活様式変更が予期される時期、3)生活様式変更の時期、4)安定期、5)病院と在宅の移行期に分類でき、各期の支援が明らかになった。支援には、〈不可逆的な進行症状に起因する病状認識、介護意欲、介護態勢を把握する〉〈進行症状をモニタリングしながら緊急性のある順に介助方法の提案をし、対処の習得、適用、応用へと進展させる〉等、10 項目が抽出された。これらの項目の関連性から「生活様式変更が予期される時期」と「生活様式変更の時期」における『看護支援の実践過程』が構造化された。

研究Ⅲ：研究Ⅰ・Ⅱの結果から「生活様式変更の時期」での、より詳細な支援過程を明らかにするため 3 事例の継続参与観察を実施した。

結果として、生活様式変更の過程と変更時の支援が示せた。即ち研究Ⅱで構造化した『看護支援の実践過程』を修正した[療養者・介護者の意向を支えケアの継続を促すための看護支援の構図]を考案し、各々の精神的支援として〈意思表示ができる時に生活の将来図を組み立てる手助けをする〉等を追加修正した。これらより不可逆的な進行症状に対してケアが実践されるためには、この[看護支援の構図]にある円環を円滑に機能させることの重要性が示された。

論文審査の結果の要旨

在宅で療養する神経難病患者とその家族からの訪問看護師への期待は近年高まっている。しかし、個々の神経難病はそれぞれ病態も異なる上、経過が長いことから継続的なケアの経過が見えにくく、訪問看護の方法も十分開発されていない。この研究は、そのような背景をもとに脊髄小脳変性症や多系統萎縮症などの患者を在宅でケアするという過酷な状況におかれた家族介護者への支援の構造を明らかにする目的に行ったものである。

篠原氏の修士研究（脊髄小脳変性症家族に関する研究）及び先行研究に示された実践知とこの研究で行った訪問看護師への聞き取り調査にて支援の構造を考案し、さらに考案した構造から得た生活様式変更の時期にねらいを定めた訪問看護場面への参加観察を行って支援の構造を明確にするという方法で研究を行っている。

支援の構造は、進行性の神経難病に特徴的な個々の症状の進行が複合した結果として必要となる不可逆的な生活様式の変更に着目し、生活様式の変更に関わる支援と、それへの準備期にあるがまだ心身のケアやリハビリやなどで決定的な変更を阻止することに関わる支援に大別して示された。また、参加観察によって、訪問看護師は悲観的な気持ちになりがちな介護者に対して強力な精神的な支援を行っており、それが下支えとして不可欠であることが追加された。

この研究によって、経過が長くしかも病気の過酷な進行を認めざるを得ない状況下におかれた家族介護者への支援は、繰り返し生じてくる生活様式の変更の時期を中心に展開されるという新たな知見を示したと考えられる。

氏 名	藤田 淳子
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第 1 1 9 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	「肺炎予防における気道クリアランス維持・向上にむけての訪問看護支援プログラム」の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石垣 和子 （副査）教 授 宮崎美砂子 教 授 北池 正 教 授 山本 利江

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、在宅脳血管障害者に対して肺炎予防における気道クリアランス維持・向上への支援を確立させるための訪問看護支援プログラムを開発し、実践適用可能性を検討することである。

【第一段階】訪問看護での誤嚥性肺炎予防の実践を明らかにした修士論文と文献検討から、支援プログラムを考案した。プログラムは、呼吸状態などに関して客観的指標を用い定期的にアセスメント・評価を繰り返すことで、より要介護者の個別性に即した予防ケアの提供が促進されることをねらいとした。また、気道クリアランス維持・向上への下位目標として、A 十分な気道浄化がなされる、B 咳嗽力・換気能力が向上する、C 日常生活の活動量が増加する、D 要介護者と家族介護者の予防ケアやりハビリ実施の継続性が向上する、の 4 つのケアの柱を抽出し、各々のケアの柱のアセスメント項目とケアの方針を示した。

【第二段階】作成した支援プログラムを訪問看護師と協働で約 12 週間実施し、実践適用可能性を、ケアプロセス、要介護者・家族介護者、看護師の 3 側面から検討した。8 組の要介護者と担当訪問看護師が研究参加者となった。

支援プログラムを利用することにより、ケアプロセスにおいては、要介護者に合わせた予防ケアの目標・評価が焦点化され、要介護者の経過が分かりやすくなり、予防ケア方法の幅の広がりを認めた。特にケアの柱 B.咳嗽力・換気能力の向上に関する予防ケアが増加した。要介護者・家族介護者には、予防ケアに対する意欲の向上、看護師との情報共有や病状理解を通し自発的に予防行動に取り組む行動がみられた。また、気道クリアランスに関する各事例の評価指標について一部向上が認められた。看護師に関しては、アセスメント視点が多様化した事例からアセスメントへの不安が残った事例まであり、プログラムの実践適用性を高めるためには、アセスメント方法の改善や一定期間のサポートの必要性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

訪問看護現場では、医師の往診頻度が少なく診療情報が得にくいという環境下で肺炎予防に取り組んでいる。藤田氏の修士研究からは、療養者の望む生活を最大限に許容しつつも肺炎リスクを細心の注意を払ってアセスメントするという実践知が得られており、この研究ではさらに進めて、肺炎予防の一つの柱である気道クリアランス改善のための支援プログラムを作成し、それを訪問看護実践に適用して効果を検証した研究である。

プログラムには、客観的な身体情報を重視することで訪問看護師の判断が論理的な道筋を持つような内容が盛り込んであり、その訪問看護師の判断をケア行為に移す際には療養者の生活の文脈を壊さず、楽しんでできるような予防的訓練方法を個別に考案するものとしており、これまでにない斬新なアセスメント、計画、実施内容が取り入れられている。

研究では、8組の要介護者とその家族に対する3ヶ月間のプログラムの試行を行った。結果として、訪問看護師にとっても要介護者・家族にとっても、要介護者の気道クリアランスの状況がわかりやすくなり、目標や評価が焦点化して、要介護者・家族のケア継続の意欲の向上等が認められた。また、訪問看護師の論理的なアプローチへの動機付けが認められたこと、気道クリアランスの改善傾向が認められたことなどが得られ、このプログラムの有用性が示唆された。

この研究成果は、単なるフィジカルアセスメントだけではなく生活面を考慮した訪問看護師のアセスメント力と、生活に即した肺炎予防の方法を示したという点で、今後に生かすことのできる新しい知見を産出したと考える。

氏 名	岡本 有子
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看護博甲第120号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	在宅療養高齢者とその家族に対する訪問看護師の低栄養状態に着目した支援指針に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石垣 和子 （副査）教 授 北池 正 教 授 吉本 照子

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、1. 低栄養状態の在宅療養高齢者とその家族に対する低栄養状態に着目した支援過程の特徴と課題を明らかにし、2. 1に基づき、課題を克服する支援指針を作成し、訪問看護の実践現場における適用可能性を検討することである。

【研究1】訪問看護師9名に半構造化面接法を行い、11事例が語られた。質的分析の結果、支援過程は〈療養者の低栄養状態又はそのリスクを判断する〉〈血液検査の結果を可能な範囲で把握する〉等の16カテゴリが抽出され、支援の目標は【低栄養状態および関連した症状の改善を目指す】ことであった。支援過程の特徴は、訪問看護師は自ら低栄養状態と関連した症状に着目して療養者・介護者にかかわっていたことがあげられた。一方、課題として、①「食べさせている」という認識のある家族介護者は、療養者の食事内容の偏りやむせ・食物残渣がみられても気にせず、症状として意識化されない傾向がみられたこと、②訪問看護師は家族介護者に療養者の低栄養状態の気づきを促す際に、療養者の栄養状態の客観的評価を活用できておらず、介護負担となる食介護について積極的にかかわれないことが考えられた。

【研究2】研究1で明らかにした支援過程を基盤とし、課題とされた身体計測や血液検査の客観的指標をアセスメントし、栄養状態の客観的指標とともに療養者の低栄養状態を家族に説明することを盛込んだ支援指針を作成した。10事例の療養者と家族介護者に、支援指針を用いた看護支援を1～2週間に1回の割合で12週間行った。その結果、10名の栄養状態は、アルブミン ≤ 3.8 g/dlは7名、体重測定可能者6名中BMI ≤ 18.5 kg/m²が4名（重複1名）であり、8事例に蛋白質・エネルギー摂取量を増やすための方策が取り入れられた。研究1の支援過程を基盤とし、栄養状態の客観的指標の活用は、家族介護者と療養者に食事内容を見直すきっかけとなり、本支援指針の適用可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

低栄養状態は、他の要因と重なってはじめて顕在化することが多いため、療養継続にとって重要な側面であるにもかかわらず、医療者の優先度・注目度がそれほど高くない状況にある。この研究はその点に着目し、支援指針を設けることで訪問看護師による支援を推進しようとする研究である。

研究方法は、まず訪問看護師からの聞き取り調査をもとに現状の看護実践の特徴と課題を明らかにし、その課題を解決するような指針を作成する。次に、指針を用いながら実際の訪問看護の場で低栄養に着目したケアを行い、支援の過程や結果にどのような影響が現れるかを検討する。

1 の研究から、課題の一つは訪問看護師が療養者や家族に働きかける際の確たる低栄養のデータの得にくさにあるとし、それが利用者・家族を油断させる原因であると見て、身体計測値や血中アルブミン値を測定することを盛り込んだ指針を作成した。

10 名の療養者に 12 週間の働きかけを行った結果、8 名に食品の多彩性が高まり、たんぱく質やエネルギーの豊富な食品が増えていた。アルブミン値や BMI の変化には有意な結果は得られなかったが、メニューの工夫や栄養補助食品の導入にも効果が見られ、この指針は一定の効果が期待できるものであることが示唆された。

訪問看護師の働く場が医師との即時の連携がしにくく、時には月 1 回の指示書にのみに頼るものであるという特殊性を考慮すると、この研究はその状況を打破して訪問看護が診療情報(検査値や処方等)を有効に活用することによって、利用者・家族に利するように機能する可能性のあることにも示唆を与えるものであると考えられる。

氏 名	千葉 隆弘
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工2号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	積雪地域における屋根雪の動的挙動を考慮した木造住宅の耐震設計・耐震補強に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 高橋 徹 （副査）教 授 中井正一 教 授 和泉信之 教 授 原田幸博 （外部審査委員）武蔵工業大学 教授 大橋好光

論 文 内 容 の 要 旨

2004年10月の新潟県中越地震では、木造住宅の全壊や土砂崩れが発生し、甚大な被害をもたらされた。震災復興は12月からの降雪を前に急ピッチで行われたが、18年ぶりの豪雪が発生して98棟の住宅が雪荷重に耐え切れず倒壊に至った。このうち93棟は先の地震で損傷を受け、地震と豪雪との複合災害の様相を呈した。このように、積雪地域における木造住宅では積雪期の地震を想定した耐震性の検討が課題であり、屋根雪処理で異なる振動による屋根雪の動的挙動が構造体の応答性状に及ぼす影響の検討が必要となっている。

本研究では、積雪地域における屋根雪の動的挙動を考慮した木造住宅の耐震設計・耐震補強を確立することを目的に、まず、屋根雪処理の地域特性を分析し、各地域で考慮する必要がある屋根雪の動的挙動と地震応答との関係を明らかにしている。次に、札幌市に建築された2階建て木造住宅を対象に耐震診断および地震応答解析を行い、雪荷重が木造住宅の耐震性に及ぼす影響を明らかにしている。さらに、基礎的な振動実験により屋根雪の動的挙動が構造体の応答性状に及ぼす影響を明らかにしている。これらの知見を基に、屋根雪の動的挙動を反映した復元力特性モデルを設定するとともに、地震応答解析により屋根雪の動的挙動と木造住宅の地震応答との関係を明らかにしている。最後に、積雪地域における屋根雪の動的挙動を考慮した木造住宅の耐震設計・耐震補強の検討フローを提案している。

論文審査の結果の要旨

2004 年 10 月の新潟県中越地震では、木造住宅の全壊や土砂崩れが発生し、甚大な被害がもたらされた。震災復興は 12 月からの降雪を前に急ピッチで行われたが、18 年ぶりの豪雪が発生して 98 棟の住宅が雪荷重に耐え切れず倒壊に至った。このうち 93 棟は先の地震で損傷を受け、地震と豪雪との複合災害の様相を呈した。このように、積雪地域における木造住宅では積雪期の地震を想定した耐震性の検討が課題であり、屋根雪処理で異なる振動による屋根雪の動的挙動が構造体の応答性状に及ぼす影響の検討が必要となっている。

本研究では、積雪地域における屋根雪の動的挙動を考慮した木造住宅の耐震設計・耐震補強を確立することを目的に、まず、屋根雪処理の地域特性を分析し、各地域で考慮する必要がある屋根雪の動的挙動と地震応答との関係を明らかにしている。次に、札幌市に建築された 2 階建て木造住宅を対象に耐震診断および地震応答解析を行い、雪荷重が木造住宅の耐震性に及ぼす影響を明らかにしている。さらに、基礎的な振動実験により屋根雪の動的挙動が構造体の応答性状に及ぼす影響を明らかにしている。これらの知見を基に、屋根雪の動的挙動を反映した復元力特性モデルを設定するとともに、地震応答解析により屋根雪の動的挙動と木造住宅の地震応答との関係を明らかにしている。最後に、積雪地域における屋根雪の動的挙動を考慮した木造住宅の耐震設計・耐震補強の検討フローを提案している。

平成 21 年 1 月 16 日に本審査会が行われ、この成果が積雪地域における木造住宅の耐震設計法に対して有効な知見をもたらしており、建築構造学的に有意義なものと考えられることに、審査員一同が合意した。

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

氏 名	上田 政則
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工3号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	A1N 圧電薄膜を使用した高性能バルク弾性波デバイスに関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 橋本研也 （副査）教 授 山口正恆 教 授 八代健一郎 （外部審査委員）融合科学研究科 教授 阪田史郎

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は携帯電話等のRF部に使用されるバルク弾性波デバイスの高性能化に関するもので、実用化に成功した技術である。その概要を以下に示す。

1) 低損失化のための電極材料の解析と検討

携帯電話等のRF回路に使用されるBAW1)デバイスでは、波長に対し電極の厚さの影響を無視できない。本研究は、高Q、高結合係数化を目指し、電極材料の材料定数（密度、ヤング率）が共振器特性やフィルタ特性へ与える影響を定量的に解析し、選択すべく材料の指針を示した。さらには、実験的検証を実施し、解析の妥当性と新たな材料としてRuを提案した。

2) 簡易構造で高性能なAir-gap型FBAR2)の提案と高周波化の可能性の検討

本研究では電極及びA1Nの膜応力を積極的に使用した簡易構造なAir-gap型FBARを提案し、その有効性をシミュレーションおよび実験的に確認した。具体的には2GHz帯に応用、Q1500を確認、さらにはX及びK-band共振器およびフィルタを試作、評価、解析を実施し、弾性波フィルタとしては世界トップレベルであることを確認した。

3) 大電力伝送時の非線形歪みの解析と2次歪み低減手法の提案

WCDMA3)システムでは、非線形歪みに対する仕様が厳しく、BAWデバイスの非線形解析が重要となってきた。本研究では、BAWの非線形歪みの解析手法を提案し、本解析手法を用いた共振器やフィルタの2次歪み、3次歪みの計算と実証、そしてBAWデバイスの2次歪み低減手法を提案する。さらにWCDMA band 1（2GHz帯）BAWデュプレクサを試作し、本解析手法の妥当性を実験的に検証した。

1)BAW: Bulk Acoustic Wave, 2) FBAR: Film Bulk Acoustic Resonator, 3)WCDMA: Wide Band Code Division Multiple Access.

論文審査の結果の要旨

本研究は、携帯電話等のRF部に使用されるバルク弾性波(BAW)デバイスの高性能化に関するものであり、その応用製品は既に実用化されている。まず、低損失化のための電極材料の解析と検討を行っている。高Q、高結合係数化を目指し、電極材料の材料定数が共振器特性やフィルタ特性へ与える影響を定量的に解析し、選択すべく材料の指針を示した。さらには、実験的検証により解析の妥当性を示すと共に新たな材料としてRuを提案した。次に、電極及びAlNの膜応力を積極的に使用した簡易構造なAir-gap型FBARを提案し、その有効性をシミュレーションおよび実験により確認した。まず2GHz帯に応用して1,500に及ぶ高いQが得られることを確認し、さらにはX及びK-band共振器およびフィルタを試作し、弾性波フィルタとして世界トップレベルの性能であることを確認した。さらに、大電力伝送時の非線形歪みの解析と2次歪み低減手法を提案した。そして、本解析手法を用いた共振器やフィルタの2次歪み、3次歪みの計算を実施すると共に、実験結果との比較によりその妥当性を実証した。さらに、BAWデバイスの2次歪み低減手法を提案した。そして、その手法を利用してWCDMA band 1 (2GHz帯) BAWデュプレクサを試作し、本解析手法の妥当性を実証した。

以上の内容は工学的価値を十分に有するものであり、審査委員会は全会一致で、本論文が博士(工学)の学位に値するものと判定した。

氏 名	中村 弘幸
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工4号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	W-CDMA 用弾性表面波デバイスの高性能化に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 山口正恆 （副査）教 授 橋本研也 教 授 八代健一郎 （外部審査委員）融合科学研究科 教授 阪田史郎

論 文 内 容 の 要 旨

W-CDMA 携帯電話に用いられる SAW デバイスの小型化、高性能化を目的とし、低損失、かつ急峻な減衰特性を有する小型な IF 帯 SAW フィルタの実現、高性能かつ小型な SAW デュプレクサの実現、そして、平衡型 SAW フィルタのバランス特性改善を目指し、実用化に向けた研究を行った。IF 帯 SAW フィルタに関しては、トランスバーサル型フィルタに適用する SPUDT の挿入損失と方向性、 Q^{-1} ファクタの関係を明確化した。さらに、新規の SPUDT 構成を提案し、これを適用することにより、低損失、かつ急峻な減衰特性を有する小型な W-CDMA 用 IF 帯 SAW フィルタを実現した。2 GHz 帯 W-CDMA 用 SAW デュプレクサに関しては、 SiO_2 薄膜 / Al 電極 / 回転 Y カット LiNbO_3 構造において、最適な電極膜厚、及び SiO_2 薄膜の形状構成を探索し、解析と実験の両観点から検証した。課題となるスプリアスに関しては、 SiO_2 薄膜の形状制御、及び重み付けに関して新規構造を提案し、スプリアスの抑圧を実現した。本開発の技術を SAW デュプレクサに適用することにより、高性能かつ小型な W-CDMA 用 SAW デュプレクサを実現した。平衡型 SAW フィルタに関しては、バランス特性と電気特性との関係、及びバランス特性の劣化要因を明確化した。さらに、劣化要因である同相信号成分を低減する新たな回路構成を提案し、バランス特性の改善を実現した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、W-CDMA 方式の携帯電話に用いられる SAW デバイスの小型化、高性能化を目的とし、低損失で急峻な減衰特性を有する小型 IF 帯 SAW フィルタの実現、高性能で小型な SAW デュプレクサの実現、及び平衡型 SAW フィルタのバランス特性改善等を目的とする研究に関するものである。IF 帯 SAW フィルタに関しては、トランスバーサル型フィルタに適用する SPUDT の Q^{-1} に着目し、これと挿入損失や方向性との関係を明らかにした。これを、新しく提案した SPUDT 構成に適用することにより、低損失で、かつ急峻な減衰特性を有する小型 W-CDMA 用 IF 帯 SAW フィルタを実現した。次に、2 GHz 帯 W-CDMA 用 SAW デュプレクサに関しては、 SiO_2 薄膜/Al 電極/回転 Y カット LiNbO_3 構造をとり上げ、解析と実験により、その最適な電極膜厚と SiO_2 薄膜の形状構成を明らかにした。また、 SiO_2 薄膜の形状制御、及び重み付けに関して新しい構造を提案し、スプリアスの抑圧を図った。開発した技術を適用して、高性能で、かつ小型な W-CDMA 用 SAW デュプレクサを実現した。最後に、平衡型 SAW フィルタに関して、バランス特性と電気特性との関係、及びバランス特性の劣化要因を明らかにするとともに、劣化要因である同相信号成分を低減する新たな回路構成を提案し、バランス特性の改善を可能にした。

以上の内容は工学的価値を十分に有するものであり、審査委員会は全員一致で、本論文が博士（工学）の学位に値するものと判断した。

氏 名	福永 哲也
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院工博甲第工 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Hydrogen Production from Hydrocarbons on Metal Catalysts (金属触媒による炭化水素からの水素製造)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 島津省吾 (副査) 教 授 佐藤智司 教 授 町田 基 准教授 一國伸之 (外部審査委員) 融合科学研究科 教授 星野勝義

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、燃料電池用燃料の水素製造のための原料として実用的な面から重要な灯油、ジメチルエーテル（DME）、ナフサ（ヘキサン）から水素を製造する触媒開発を行った。論文の内容は以下の 3 つに分けられる。

まず、灯油からの水素製造に注目し、Ni 系吸着脱硫剤と Ru 系水蒸気改質触媒を開発した。開発脱硫剤は、液相にて市販灯油（硫黄含量 48ppm）を 20ppb 以下まで脱硫に成功した。また、実際の改質器を模擬した条件下で Ru 系水蒸気改質触媒は 12,000 時間以上の寿命を示した。それ以上の使用では、触媒上部が硫黄とコークにより、中・下部はコークと熱により徐々に劣化が進行することがわかった。

次に、DME の水蒸気改質触媒を開発した。固体酸と組み合わせた CuMn スピネル触媒は貴金属系触媒より活性・選択性が高かった。貴金属系触媒上では生成した水素と一酸化炭素が逐次反応しメタンが生成することが選択性の低い原因であった。更に CuMn スピネル触媒の詳細分析を行い、同組成の非スピネル触媒と比較して水素還元後に生成する金属 Cu の粒子径が 1/7 程度であることを XRD 測定により解明した。また、反応中の劣化原因は主に Cu の熱凝集に因ることを明らかにした。

第 3 にヘキサンの脱水素環化により水素とベンゼンを同時に製造する Pt/KL ゼオライト触媒の、活性と・硫黄耐性を調べた。1) Pt 近傍のカリウムが芳香族中間体を安定化するために非常に高い活性・選択性を示すこと、2) 一方、硫黄の存在下では K に硫黄が吸着し、中間体安定化効果を失うために活性・選択性が極端に低下することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究では、燃料電池用燃料の水素製造のための原料として実用的な面から重要な灯油、ジメチルエーテル（DME）、ナフサ（ヘキサン）から水素を製造する触媒開発を行った。論文の内容は以下の3つに分けられる。

まず、灯油からの水素製造に注目し、Ni 系吸着脱硫剤と Ru 系水蒸気改質触媒を開発した。開発脱硫剤は、液相にて市販灯油（硫黄含量 48ppm）を 20ppb 以下まで脱硫に成功した。また、実際の改質器を模擬した条件下で、Ru 系水蒸気改質触媒は 12,000 時間以上の寿命を示した。それ以上の使用では、触媒上部が硫黄とコークにより、中・下部はコークと熱により徐々に劣化が進行することがわかった。

次に、DME の水蒸気改質触媒を開発した。固体酸と組み合わせた CuMn スピネル触媒は貴金属系触媒より活性・選択性が高かった。貴金属系触媒上では生成した水素と一酸化炭素が逐次反応しメタンが生成することが選択性の低い原因であった。更に CuMn スピネル触媒の詳細分析を行い、同組成の非スピネル触媒と比較して水素還元後に生成する金属 Cu の粒子径が 1/7 程度であることを XRD 測定により解明した。また、反応中の劣化原因は主に Cu の熱凝集に因ることを明らかにした。

最後にヘキサンの脱水素環化により水素とベンゼンを同時に製造する Pt/KL ゼオライト触媒の、活性と硫黄耐性を調べた。1) Pt 近傍のカリウムが芳香族中間体を安定化するために非常に高い活性・選択性を示すこと、2) 一方、硫黄の存在下ではカリウムに硫黄が吸着し、中間体安定化効果を失うために活性・選択性が極端に低下することを明らかにした。

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

氏 名	千 野 裕 之
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農4号
学位記授与の日付	平成20年 9月26日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	油汚染土のバイオレメディエーションと処理土の緑化利用に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主 査）教 授 犬 伏 和 之 （副主査）教 授 渡 邊 幸 雄 教 授 田 中 寛 准教授 坂 本 一 憲

論 文 内 容 の 要 旨

クウェート国において、先の湾岸戦争に伴う流出原油によって生じた油汚染土のうち1haを対象にバイオレメディエーションの現地実証試験を実施した。室内試験で養分、水分、コンポストの添加効果を明らかにし、所定量の養分、コンポストなどを加え、ランドファーミング（畑耕耘）方式、ソイルパイル（高畝切り返し）方式、スタティック（高畝強制通気）方式の3つの方式で実験を実施した。ランドファーミング方式の場合で、9ヶ月後に、脂肪族炭化水素はその80%が分解し、芳香族のそれは40～50%が分解した。しかし、レジン・アスファルテン分はそのまま残留した。15カ月間処理した土を用いて圃場を造成し、飼料作物等の植栽実験を実施した。その結果、刈り取り収量等は、砂漠自然土の植栽と比較してほぼ同等であり、バイオレメディエーションによって植栽可能な緑地に修復できることが示された。なお、植物による有害成分の吸収の程度を植物体の分析を行って検討した結果、米国EPAの定める有害多環芳香族成分、硫黄、重金属の植物体への移行は認められなかった。バイオレメディエーション処理土の物理性を測定したところ、処理土は無処理土に比べて透水性、保水性ともに優れ、もとの砂漠自然土と比較しても、優れた土に改良される場合もあり、処理土を植栽に積極的に適用できることが明らかになった。土壌中の油分解微生物活性の評価の方法として土壌呼吸活性のモニタリングは有効であった。一方、比色法によるデヒドロゲナーゼ活性が油分の分解挙動と良く対応しており、簡便な微生物活性のモニタリングの可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

クウェート国において、先の湾岸戦争に伴う流出原油によって生じた油汚染土のうち 1ha を対象にバイオレメディエーションの現地実証試験を実施した。室内試験で栄養分、水分、コンポストの添加効果を明らかにし、所定量の栄養分、コンポストなどを加え、ランドファーマーミング（畑耕耘）方式、ソイルパイル（高畝切り返し）方式、スタティック（高畝強制通気）方式の 3 つの方式で試験を実施した。ランドファーマーミング方式の場合で、9 ヶ月後に、脂肪族炭化水素はその 80% が分解し、芳香族のそれは 40～50% が分解した。しかし、レジン・アスファルテン分はそのまま残留した。

15 カ月間処理した土を用いて圃場を造成し、飼料作物等の植栽実験を実施した。その結果、刈り取り収量等は、砂漠自然土の植栽と比較してほぼ同等であり、バイオレメディエーションによって植栽可能な緑地に修復できることが示された。なお、植物による有害成分の吸収の程度を植物体の分析を行って検討した結果、米国 EPA の定める有害多環芳香族成分、硫黄、重金属の植物体への移行は認められなかった。

バイオレメディエーション処理土の物理性を測定したところ、処理土は無処理土に比べて透水性、保水性ともに優れ、もとの砂漠自然土と比較しても、優れた土に改良される場合もあり、処理土を植栽に積極的に適用できることが明らかになった。

土壌中の油分解微生物活性の評価の方法として土壌呼吸活性をモニタリングする方法は有効であった。一方、比色法によるデヒドロゲナーゼ活性が油分の分解挙動と良く対応しており、簡便な微生物活性のモニタリングの可能性が示された。以上は汚染土壌の修復技術の確立にきわめて重要な新知見を纏めたものと判断した。

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

氏 名	静 川 幸 明
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農5号
学位記授与の日付	平成21年 3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Agrobacterium およびエレクトロポレーションを用いた <i>Nierembergia</i> と <i>Petunia</i> の形質転換による有用遺伝子の導入
論 文 審 査 委 員	
	(主 査)教 授 三 位 正 洋
	(副主査)教 授 木 庭 卓 人 教 授 佐 藤 隆 英
	准教授 中 村 郁 郎

論 文 内 容 の 要 旨

Nierembergia 属植物及び *Petunia* を材料に、遺伝子導入等の細胞工学的手法を用いて、新たな形質を持った新品種育成を目的に研究を行った。

そのため、1) *N. repens* のプロトプラスト培養系の確立後、エレクトロポレーション法による除草剤耐性形質転換体の作出、並びに2) ペチュニアと *N. repens* にキュウリモザイクウイルス (CMV) の 2b 遺伝子を導入した CMV 抵抗性植物作出し、特性調査をおこなった。まず、1) では *N. repens* 葉肉プロトプラストから、約1ヶ月で幼植物体を再分化させる効率的な再分化系を確立した。この培養系を利用し、除草剤抵抗性遺伝子をエレクトロポレーション法で導入したところ、通常散布濃度の10倍濃度でも枯死せず、正常に生育する植物を作出した。続いて2) では、CMV の 2b 遺伝子を導入した形質転換体を作成した。これら形質転換体の CMV 抵抗性検定を行ったところ、ウイルスの感染、移行は見られるものの、発病遅延、無病徴化等の効果が認められた。また、得られた一部形質転換体では花弁や葉の形態変化が観察された。以上の結果から、様々な遺伝子を *N. repens* に導入し、特性を改良するための効率的な培養系及び遺伝子導入系を確立すると同時に、除草剤に抵抗性を持つ実用的な *N. repens* を作出した。また、CMV の 2b 遺伝子をペチュニアに導入することにより、一定の CMV 抵抗性を有する形質転換体を作成し、導入した 2b 遺伝子が植物に及ぼす影響について新たな知見を得た。

論文審査の結果の要旨

本研究はナス科の重要な観賞用植物であるペチュニア *Petunia* およびニールンベルギア *Nierembergia* を対象に、*Agrobacterium* 法およびエレクトロポレーション法による形質転換を試みるとともに、*Agrobacterium* 法を用いて、ウイルスの病原性に関与する遺伝子を導入し、その機能を解析したものである。まず *Nierembergia repens* を対象に葉肉プロトプラストの培養法を確立し、培養開始から約1ヶ月という短期間で植物体再生が可能なきわめて効率よい培養方法を確立した。ついでこの培養系を用いて、エレクトロポレーションによる形質転換方法を確立すると共に、除草剤耐性遺伝子 *bar* を導入することによって、通常の使用濃度の10倍濃度にも耐える除草剤耐性形質転換体を作成することに成功した。さらに両植物で *Agrobacterium* 法による形質転換系を確立し、もっとも広範な植物に感染するウイルスのひとつである CMV の 2b 遺伝子の導入を試みた。その結果、形質転換体は CMV 抵抗性を示すと同時に、花弁や葉の形態に変異を誘発することを確認した。これらの研究は *Petunia* および *Nierembergia* における効率よい遺伝子組換え方法を提示し有用遺伝子導入手段として有効であることを実証すると共に、不明確であった 2b 遺伝子の機能を明かにしたものととして重要であり、高く評価できる。

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

氏 名	山 口 秀 幸
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農6号
学位記授与の日付	平成21年 3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	養液栽培におけるヨウ素剤の殺菌利用に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主 査）教 授 篠 原 温 （副主査）教 授 雨 宮 良 幹 教 授 田 代 亨 准教授 丸 尾 達

論 文 内 容 の 要 旨

養液栽培システムにおいては、培養液が病原菌に汚染されると、短時間のうちに病害が蔓延して甚大な被害をもたらす恐れがあり、紫外線殺菌、加熱殺菌、銀殺菌などが一部の施設では導入されている。しかし、コスト、培養液の変質、殺菌効果などでの課題があり、それら課題を克服できる新たな技術の開発が待ち望まれている。本研究では安全性の高い殺菌剤であるヨウ素に着目し、養液栽培で実用的に殺菌利用できる技術を開発することを目的とした。まず養液栽培へのヨウ素殺菌の適用のための基礎データ取得するため、ヨウ素の植物病原菌に対する強力かつ広範囲な殺菌効果、培養液中における挙動および作物体の生育への影響を明らかにした。次にこれら基礎データをもとにヨウ素殺菌を適用するための必要条件を整理し、溶液栽培の培養液殺菌に適したヨウ素剤の選定、培養液へのヨウ素の徐放の実体および徐放後のヨウ素回収の検討を行い、溶液栽培用の殺菌装置を試作して基本機能を確認した。最終的には、養液栽培システムへのヨウ素殺菌装置試作機の組み込みを行い、ハウレンソウを供試作物として、萎凋病の防除効果の試験を実施し、殺菌効果、病害防除効果、システム内でヨウ素の挙動について評価し、その有効性を確認した。

以上の研究成果により、養液栽培へのヨウ素殺菌技術適用の基礎が構築され、今後、実用化に向けた研究取り組みができる状況になった。

論文審査の結果の要旨

養液栽培システムにおいては、培養液が病原菌に汚染されると、短時間のうちに病害が蔓延して甚大な被害をもたらす恐れがある。本研究では安全性の高い殺菌剤であるヨウ素に着目し、養液栽培で実用的に殺菌利用できる技術を開発することを目的としている。

まず養液栽培へのヨウ素殺菌の適用のための基礎データ取得するため、ヨウ素の植物病原菌に対する強力かつ広範囲な殺菌効果、培養液中における挙動および作物体の生育への影響を明らかにした。次にヨウ素殺菌装置を試作し、養液栽培の培養液殺菌に適したヨウ素剤の選定、培養液へのヨウ素の徐放の実体および徐放後のヨウ素回収の検討を行い、殺菌装置が基本的に備えるべき機能を確認した。最終的には、養液栽培システムへのヨウ素殺菌装置試作機の組み込みを行い、ホウレンソウを供試作物として、萎凋病の防除効果の試験を実施し、殺菌効果、病害防除効果、システム内でヨウ素の挙動について評価し、その有効性を確認した。以上の研究成果により、養液栽培へのヨウ素殺菌技術適用の基礎が構築され、今後、実用化に向けた研究取り組みができる状況になった。

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

氏 名	犬 塚 康 博
学位（専攻分野）	博 士（文 学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文1号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	20世紀日本の博物館に関する研究 - 理論と実践の経験史
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 池 田 忍 （副査）教 授 柳 澤 清 一 教 授 三 浦 佑 之 （副査）教 授 橋 本 裕 之（盛岡大学）

論 文 内 容 の 要 旨

序章 交通する20世紀と21世紀 - 2001年

20世紀日本の博物館を，2001年に刊行された金子淳の著書『博物館の政治学』から見る。その直前10年の1990年代が同書に影を落とし，さらに20世紀最後の10年に，この世紀の博物館とは何であったのかを知る鍵があると予測されたためである。同書はその主題を離れて，空虚と過剰，過剰におけるサブカルチャー - 大衆文化とハイカルチャー - 教養文化という，同書の起源における関係項を重層的にあらわしていた。このようすに，20世紀の博物館の経験と21世紀の博物館の予兆の交通が感じられ，そのゆえんを20世紀日本の博物館の経験に内在的にたどる旨，本論の目的を告げた。

第1章 博物館近代化の前夜 - 1900～1920年代

第1節 学校のなかの標本，学校の延長の博物館

宮澤賢治の作品には，彼が生きた時代の博物館に接近する手がかりがある。「銀河鉄道の夜」に登場する「標本」「標本室」「博物館」を検討し，1900年代から1910年代の状況に論及した。同作品は，「標本」をめぐる複数の社会を描いた。「標本室」は学校，とりわけ初等・中等教育の社会。「大学士」は研究者，高等教育の社会。「鳥捕り」は商売の社会。さらに，標本の前史が家族社会とともに描かれ，学校社会の延長に「博物館」が登場した。学校の社会的権威を延長させて，博物館とその標本を引用したようすに，博物館が学校社会の拘束性を帯びることが約束されていた。

第2節 藤山一雄の初期博物館論

1920年代は，藤山一雄の初期博物館論を考察した。藤山が論じた「研究」に重点を置く博物館は，当時においてはむしろのこと，それ以降も長く正鵠を射たものとしてあり続けた。陳列ではなく研究に重点を置く1930年代後半の自然博物館設立運動，1951年制定の博物館法，1990年頃に喧伝された公立博物館における「研究主導型博物館」など，現在の水準の博物館論を提起していた。さらに，博物館と国家とのあいだにさまざまな階梯を前提するようすには，やがて高度に専門化し細分化してゆく資本主義社会と，そのもとにおける博物館が先駆的に内面化されていた。

第2章 満洲国の博物館近代化 - 1930・1940年代（1）

第1節 満洲国国立中央博物館の運動

1939年に官制施行した満洲国国立中央博物館は，ふつうに一個の博物館でありながら，多彩かつ進取の活動をおこない，さらにそれらを総合する理論的な営みをともなったことにおいて，日本の博物館史に画期をなした。研究と教育の機能を備えたほか，1930年代アメリカの博物館のMuseum Extensionをモデルに

しておこなわれた博物館エクステンションは、新しい世界の博物館樹立のための積極的戦術として注意をひいた。それは、人びとを、総合的に配置した多様な事業のいずれかに動員し、博物館利用者という規定性において組織することを意味した。すなわち、博物館による市民形成であった。

第2節 藤山一雄の博物館論

満洲国国立中央博物館の理論的総括をおこなったのは、副館長の藤山一雄である。藤山の博物館論は、生活芸術、生ける博物館対死せる博物館、民俗博物館、博物館エクステンション、小型地方博物館、博物館疲労、サービス、という三つの水準を有していた。これらは、政治のアナロジーによって、綱領、戦略、戦術に該当する。これに基づいて活動を展開したのが満洲国国立中央博物館であり、結果的に は一定程度実現し、これにより もまた具体化した。 はスローガンにとどまった。

と（一部）は、木場一夫によって戦後に続くが、 は継承されなかった。

第3章 自然学者の博物館近代化 - 1930・1940年代（2）

第1節 自然博物館から大東亜博物館へ

満洲国の動向と並行して、内地日本では自然学者が自然学博物館設立運動をおこなっていた。それは、自然博物館 - 天然資源研究所 - 資源科学諸学会聯盟 - 資源科学研究所と、紆余曲折を経ながら大東亜博物館を構想するにいたる。この過程で明らかになっていったのは、英米モデルの博物館、つまり単なる展示館ではない、研究機能をもつ博物館であった。明治以来、数度にわたった断続的におこなわれてきたこの運動が、戦略を獲得したことをも意味した。これが政治的な駆動力となり、帝国議会や文部省を動かしていった。科学振興、科学動員という戦争体制下においてはじめて可能となったのである。

第2節 大東亜博物館と木場一夫の博物館論

大東亜博物館は計画を策定することなく終焉したが、機構図と『各国主要博物館の概況』がそのような事を知らせることになった。機構図から、大東亜博物館が教育と研究の機能を備えながら、機能分化された近代的な総合博物館として構想されていたことがわかる。『各国主要博物館の概況』からは、アメリカン・スタンダードの確立であったことがわかる。この準備をになった木場一夫は、1949年に『新しい博物館 その機能と教育活動』を著すが、木場にとっては、大東亜博物館構想も戦後の「新しい博物館」も矛盾することのない一続きであり、戦後の博物館が大東亜博物館を上塗りする地平に位置づいていた。

第4章 博物館の構造化 - 1950年代

第1節 博物館法の博物館論

博物館法（1951年）における博物館定義は、産業の振興に資する件や、博物館奉仕に関する件を未定義とする問題を残したが、研究と教育の機能を内在的に定義して、機能主義的には高水準を獲得し、歴史的にも合理的であった。しかし、学芸員定義において、研究機能は内在するものの、教育機能を内在させないという構造的不均衡を抱えることになった。外在的にはエデュケイター、内在的にはキュレーターという学芸員は、キュレーターでもなくエデュケイターでもない範疇であり、これに対してはアート・オフィシャルという名称が与えられもしていた。ここに、戦後博物館論の隘路もあったのである。

第2節 鶴田総一郎の博物館論と現実

鶴田総一郎の「博物館学総論」（1956年）は、博物館の理念、技術、運営の3点において構造化をおこない、博物館関係者という限定的な人たちに対してではあったが、博物館理論の「大衆化」をうながした。鶴田の思考を介して、あたかも読者自身が思考しているかのような構造が示されたのである。さらに同論文をおさめた『博物館学入門』は、理論と現実をはじめて一つの書で扱い、理論と現実の乖離をも顕在化させて、博物館関係者への博物館の「大衆化」を促進した。総じて、博物館の理論が、貧しいとは言え日本の博物館の現実のなかにあることを『博物館学入門』は身をもって表現したのである。

第5章 博物館の戦後化 - 1960・1970年代

第1節 広瀬鎮の博物館論

1950年代の博物館の構造化は、1930・1940年代から続いた博物館近代化のクライマックスであったが、1960・1970年代の体験を経ながら戦後化とでも言うべき変容を遂げてゆく。広瀬鎮の『博物館は生きている』

(1972年)は、「生ける／死せる」の二項を端緒としながらも対立的契機を前提せず、生けるも死せるも博物館存在の二様性としてとらえた。すなわち、博物館を「生きている」ものと一挙に前提することを意味し、直前の『博物館学入門』における理論と現実の乖離も解消してしまう。「有／無」で成り立ち、「有／無」をかかえ、「中心なき拡散」を了とする博物館論は、博物館ならざるものの論でもあった。

第2節 伊藤寿朗の博物館論

『博物館概論』(1978年)に収録された伊藤寿朗の論文「博物館の概念」と「日本博物館発達史」は、1970年代の成果である。そこで伊藤は、自己の研究が成功した旨書きつけてはいなかった。その失敗は、「戦前・戦中／戦後」の境界を実体視し、物象化したことにあった。戦前・戦中と戦後は、8月15日を結節項として相互媒介的、相互反照的であるにもかかわらず、伊藤はこのことを見失い、戦前・戦時→戦後の発展史観を導いた。伊藤が設定した、博物館活動の近代化の必然性、すなわち 理論 と 歴史 の論理必然的展開としての結合という弁証法も、実体主義的に看取られたがゆえに失敗するのであった。

第6章 博物館のサブカルチャー - 大衆文化化 - 1980・1990年代

第1節 教養主義と「歴史の終焉」

伊藤寿朗による1970年代の地域志向型博物館論は、1980年代の第三世代の博物館論と折衷され、1991年の『ひらけ、博物館』で敷衍される。博物館のサブカルチャー - 大衆文化化が進みゆく時代のはじまりにおいて、同書は同時代的にそれらを内面化するかのごとく見せるが、それがおこなわれることはなかった。地域志向型博物館論、第三世代の博物館論は、伊藤にとっては「知的」であることに変わりなく、教養主義の理想でしかなかった。さらに、地域志向型博物館論と第三世代の博物館論のモデルとなる博物館や利用者を示したが、その描くところは「歴史の終焉」であった。

第2節 ミュージアム・マネジメントと「国民」の崩壊

1990年代の博物館を特徴づけることがらに、ミュージアム・マネジメントの登場がある。1980年代末にあらわれた企業博物館論と、1980年代中期以降の国立科学博物館で進められた「開かれた博物館」とを母体として、1995年のミュージアム・マネージメント学会設立にまでいたった。さらにこの傾斜を背景にして、博物館制度の改変が加速し、現在も進行中である。これは、「国民の教育、学術及び文化の発展に寄与する」という博物館法第1条的な了解が崩壊する途上であらわれた、博物館法と鶴田博物館論の欠失部分に対応するものであり、それらの処方以外の何者でもなかった。

終章 もう一つの未発のコースあるいは反博物館へ

わが国の博物館の構築は、基本的に「あれもこれも」であり、これらの総合化、構造化であった。総合化とは技術の問題であり、機能主義と同義であった。この技術性が 死せる博物館／生ける博物館 の図式であり、両者の境界を固定、分断し、対立の構図を描き、「死せる博物館」から「生ける博物館」への発展の途が敷かれた。博物館という観念は、 死せる／生ける の内在的二様性を欠落、隠蔽させるものとしてあった。向後の博物館研究の要諦は、内在的二様性の境界を固定せずにおこなうことにあり、隠蔽、排除、フィルタリングされたことがらを見出してゆくことになる。これを「反博物館」と名づける。

論文審査の結果の要旨

犬塚康博氏の学位請求論文は、博物館のあり方、その社会的意義や機能について論じた 20 世紀日本の主要な「博物館論」を取り上げ、その精緻で徹底した分析によってほぼ一世紀に亘る博物館の展開を見通したきわめて独創的な研究である。ことに犬塚氏の研究が、満洲国における日本人の博物館をとりあげたことは、博物館研究史上における重要な貢献である。戦後、日本の博物館研究は、内地日本の博物館研究に終始しており、植民地のそれを無視してきた。ただし犬塚氏の研究は、このような状況に植民地の項目を追加し、日本の博物館研究の不備を補完したという点で評価されるわけでは断じてない。また本論文は、植民地の事象を追跡する狭義の植民地研究にもとどまっていない。日本における戦前戦後の博物館活動の総体を、植民地から読みなおすという意味において、日本の博物館活動や博物館研究に還元されるべき成果として評価することができよう。

以下、本論文を具体的に概観する。第二章において、犬塚氏は、1939 年から 45 年にかけて満洲国国立博物館の副館長をつとめた藤山一郎の著作を取り上げる。そこでは研究機能と来館者の実践とを共に重視した「生ける博物館」が目指されたと指摘し、満洲国国立博物館の特性は、理論と実践の総合性の追究にあったと述べる。そして植民地における博物館体験こそが、戦後の博物館を規定する 1951 年の博物館法制定以前の日本人にとって重要な意味を持っていたとの新たな見解を提示した。続く第三章では、満洲国の動向と平行、連動する内地の博物館論を点検する。その上で後半の第四、第五章では、戦前の博物館における「構造化」という課題、すなわち教育と研究の機能的な連動（「総合化」）が引き続き提唱されながらも、二つの機能の構造的不均衡が生じ、理論と現実が乖離していく様相を、批判的に浮かび上がらせた。さらに第六章では、教育と研究機能の乖離が進む要因が追究される。犬塚氏は、20 世紀の博物館論には、来館者を博物館という場において進んで学ぶ「知的」な人々（「国民」あるいは「市民」）とみなす視点があったと指摘し、1990 年代は博物館という場を支えてきた「共同性」の崩壊が前景化した時代であったと捉えた。

本学位請求論文は、20 世紀日本の博物館論の展開を批判的な視座から精査するが、犬塚氏は最終的に、その成果を日本の博物館活動や博物館研究に還元することの必要性を自覚して論文を締めくくっている。犬塚氏の用語を用いていうならば、20 世紀日本の博物館に対する反証、「反博物館論」が構想されている。本論文は、博物館学もしくは博物館研究の未来を拓くための基盤的研究としても評価されよう。

氏 名	牧 野 悠
学位（専攻分野）	博 士（文 学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文2号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	柴田錬三郎・剣豪小説論 - 眠狂四郎を中心に -
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 滝 藤 満 義 （副査）教 授 高 木 元 教 授 石 井 正 人

論 文 内 容 の 要 旨

一、論文目次

序

第一章 眠狂四郎以前

- 一、初期作品における虚無主義者——原・眠狂四郎たち——
- 二、初期時代小説群——「清河八郎」とその周辺——

第二章 剣豪小説黎明期

- 一、剣豪小説前史——剣戟描写の変遷から——
- 二、剣豪小説黎明期——五味康祐「喪神」論——
- 三、剣豪小説の展開——無想剣の季節——

第三章 円月殺法論

- 一、「武蔵・弁慶・狂四郎」論——剣戟描写修行記——
- 二、円月殺法論 ——その典拠——
- 三、円月殺法論 ——それは、なぜ効くのか——

第四章「眠狂四郎無頼控」論

- 一、眠狂四郎、性格の変遷——虚無という仮面——
- 二、虚無による救済——敵と女の群像——
- 三、記号化する虚無——柴錬文学、その後の展開——

結

二、研究の目的

本研究の主眼となるのは、昭和三十年前後の、所謂「剣豪ブーム」がいかなる状況下に発生し、その旗手であった柴田錬三郎（以下、柴錬）の小説に於いて用いられた方法の、大衆文学研究の領域に限定されぬ文学史的位置付けにある。論究の中心となるのは、彼の創作した最大の架空人物である「眠狂四郎」を主人公としたシリーズの読解となる。常に近現代娯楽小説の中心に位置しながら、文学的に踏み込んだ研究が為されてこなかったのが、大衆小説（時代小説、チャンバラ小説）である。柴錬作品のみならず、尾崎秀樹を代表とする先達の研究者によって、広範に亘るブックガイド的調査、考察は行われてきたものの、個々の作品の詳細な（純文学作品並みの）読みは、ごく一部（「大菩薩峠」、¹「丹

下左膳」など)を除き先例がない。大部分の作品において、基礎的研究すら、十全に行われていないのが、大衆文学研究の現在である。

このジャンルにおいて、強大な求心力を持つ「剣」を、典拠考察および注釈作業を含めて論じることとは、文学のみならず、映画、演劇、コミックなどの諸ジャンル通しての「剣戟描写」の解釈に先鞭を付けるだけでなく、日本近現代の大衆文化をユニークかつ独特なものにせしめた一因としての「剣」の思想の意味に、接近することが可能ではないかと思われる。

三、各章の内容

第一章 眠狂四郎以前

本章では、『三田文学』において文学的出発を果たした柴錬の、純文学作家時代、すなわち直木賞受賞までの経緯を、「眠狂四郎無頼控」(昭和三年～三年、以下、「無頼控」)ならびに剣豪小説を生み出す助走期間として、捉え直すことを目的とする。

柴錬の初期作品に一貫するものは、特異な性格を持って生まれた男の、特異な体験とすることができる。柴錬は、「われわれの中にある」「自分に対する恐れ」を「デーモン」と称し、「デーモンとの対決」を文学の「メド」だと主張している。柴錬初期十年の作品には、デーモンとの闘争を通じ、自己同一性を奪還するという第二のモチーフが底流に存在していた。だが、第一に掲げられたエトンネ(人を驚かす)の欲求が勝り、いかに奇矯の振舞を描くかに淫する作者と、描写された人物間の距離が近接しており、描くべき両モチーフのバランスの崩壊を招いているように思える。アイデンティティの獲得については、「強烈な自我の確立」は、「慢心」に基づくこととされたため、処女作「十円紙幣」と戦後の作品「狂者の相」に描かれた二人の「おれ」は、ともに自意識過剰で、作者と同様、狂気を演じる自己に陶醉している。デーモンと闘う(もしくは、闘っているつもり)のおれの姿に酔い痴れる両者には、自己を相対化する他者の視線が不在であり、自己完結による救済がいとも簡単に訪れることとなった。

しかし、昭和四年の「鏡の中の狂者」以降、「慢心」から「自虐」へと方法意識おけるシフトが行われ、それが虚無からの救済につながる道であることを認識した。だが、柴錬がエトンネのために用意したシチュエーションを打破し、「自虐の実験」を貫徹させるのは、設けられたキャラクターには荷が勝ちすぎており、柴錬の現代小説の中で、ニヒリストたちは、芥川賞候補となった記念碑的作品である「デスマスク」まで、無残な敗北者か、自己陶醉に耽る狂者かのどちらかとならざるを得なかった。

「イエスの裔」で直木賞を受賞した後の第一作は、「真説 河内山宗俊」となったが、本作には、以前の登場人物と比較して、大きく眠狂四郎に近づいた武士が登場する。これは、新規に造形された人物像ではなく、戦時中、処女出版となる作品に描いたものの焼直しだったが、リライトを通じ、「自虐の実験」を成し遂げる可能性を、時代小説に見出したのは事実であろう。以降、自身の文学的問題を、時代小説上で、虚無的性格を持つ剣士を描くことを通じ、展開させるようになる。

第二章 剣豪小説黎明期

本章では、他の時代小説には見られない、剣豪小説としての独自性を明確化するために、剣豪小説ブームがいかに始まり、いかに展開したかを考察する。そのために、一時柴錬から離れ、その創始者である五味の創作と、ブーム初期に剣をモチーフとした作品を描いたにも拘らず、ついに剣豪小説たり得なかった他作家との間に、いかなる方法上の相違があったかの分析を行う。

中里介山「大菩薩峠」の主人公である、机龍之助の持つ特異な性情と「音無しの構え」によって、大衆小説史上に不動の金字塔を築いたことに異論はない。しかし、剣戟描写に限定して考えるならば、後の剣豪小説ほどには、比重が置かれていなかったと考えられる。机龍之助に続くヒーローが、大佛次郎の「鞍馬天狗」であり、林不忘の「丹下左膳」であり、吉川英治の「宮本武蔵」となっていくが、剣戟描写の意識的改革を行った点で、直木三十五の創作が、直接、間接的に剣豪小説に与えた影響は、比類無いものであることを、剣戟描写の変遷を辿ることにより、確認できる。

剣豪ブームの嚆矢といえる芥川賞受賞作品、「喪神」を執筆するにあたり、作者である五味康祐は、先行する直木の剣豪随筆から、剽窃に近い形で適宜採集したエピソードを、独自の文体で洗練することによって、作品を造りあげていった。また、「喪神」で最も注目されるべきは、狂剣「夢想剣」の創造であろう。この有無によって、従来の時代小説と一線を劃す剣豪小説となっている。新たに創造された剣のいかんにより、作品の方向性が決定づけられ、作品評価が定まるというジャンルの誕生であった。

その後、五味は、「チャンバラ中間小説」の「チャンピオン」として、時代の寵児となった。剣豪小説がブームとなる中、現在必ずしも大衆作家と見なされない書き手により、剣豪小説を目指した作品が著されており、どれもがモチーフとして「夢想剣」＝「無想剣」を用いている。しかし、それは、剣に対する考証か、剣に仮託する文学的問題か、このどちらかを欠いており、中間小説としての剣豪小説たりえなかった。

第三章 円月殺法論

柴錬の剣戟随筆「武蔵・弁慶・狂四郎」の執筆方法は、先行する剣戟随筆を巧みに切り貼りし、紹介するというものであった。ここでは、先輩作家の描写から、その典拠に遡り、自らのテキストに吸収する方法も活用されている。これは、柴錬の初期剣豪小説の再現であった。したがって、本随筆は、やがて柴錬独自の方法を完成させるに至る、一種の剣戟描写修行の記として読むことが可能となるのである。介山や直木の文章から、彼らが典拠とした史料に遡及する方法を獲得する、五味と同様の描写修行を経ることにより、剣豪小説独自の語りを獲得した柴錬は、さらに「自虐の実験」を展開するにふさわしい剣を編みだした。それが、円月殺法である。

円月殺法の描写は、同時期の剣豪小説の方法と同様、剣術資料を典拠とし、想像上の秘技を紙上に現出させるための、リアリティ向上に用いていた。そればかりか、その典拠は、円月殺法という魔剣そのものを着想させる可能性すら秘めるものであった。また、典拠の性質を鑑みると、作家がそれをいかに利用するかによって、遣い手である剣士の性格形成にも影響を与えることが明らかとなる。

柴錬は、当時の剣豪小説における「正しい剣」とされた無想剣をアレンジし、彼我の心境を逆転させ、敵を無想の境地に導く剣として、円月殺法を造形した。描写上利用された典拠、一刀流の剣術書における、「水月」および「卍」の理念が、円月殺法の性格や描写を決定づけたが、それは同時に、円月殺法の方向性を決定づけるものでもあった。空間に描かれる表象を、敵に視覚を媒介として認識させ、その精神を無想へと導く円月殺法は、元来、正剣に対する邪剣として造形されたものであったが、それが最終的に独自のヒューマニズムを発現させる物語の展開は、先の史料を典拠に用いた時点で、あらかじめ運命づけられていたといえる。

第四章「眠狂四郎無頼控」論

直木賞受賞当時の柴錬は、「一刀三拝式の私小説の日本的伝統を最高の権威とするところには新しい文学は生れない」とし、自己の中に俗物性を基盤とする嘘つきのメチエを認めていながら、孤独の寂寥の中に見出した「デーモン」を表現する手段をもち得ず、曖昧模糊たる立場に煩悶せざるを得なかった。処女作「十円紙幣」以降、柴錬の現代小説に登場したニヒリストたちの行動様式、理由のない虚無による破壊行為は、「自虐の実験」を完遂するには至らなかった。したがって、「カステラ東庵」や「江戸群盗伝」など、現代を舞台としない作品に、さかんにニヒリストを登場させ、自己の文学的問題を成就させるキャラクターの模索が行われることとなる。こうした流れの中で、自作他作のニヒリストたちの要素が総合され、集大成として産み出されたのが、眠狂四郎であった。

眠狂四郎の虚無は、罪悪感に由来している。すなわち、「人を斬ったという罪悪感」と「一人の女性の将来を滅茶滅茶にした罪悪感」を感じたとき、狂四郎の虚無は、深まりゆくのである。彼が虚無の仮面を被って女を犯し、父を斬るという大罪を犯す「墮落」が、物語の初期に位置しているのは、そこをスタートラインとして、いかにヒューマニズムへと高められるかを描く試みが、「無頼控」であるからに他なら

ない。懷疑する剣士である狂四郎は、数々の敵を斬るたびに、同時に自己の中にある敵の要素を断ち、自我を相対化してゆく。柴錬作品のみならず、大衆小説のキャラクターが示したニヒリズムは、利己主義と表裏一体であった。この両者を引きはがし、ヒューマニズムや、「正義への欲求」へと展開させる道程は、「無頼控」において、自虐と懷疑の透徹により、果されることとなる。殺人を重ねることにより、やがて「殺を以て殺を去る」慈悲の剣たる性質を、円月殺法に見出す狂四郎だが、それが本作のヒロインである美保代に向うとき、己のアイデンティティに対する自虐となって表れ、彼女の死を安らかなものへと導くのである。こうして、憎しみの連鎖が生んだ、皮肉な輪廻は断たれ、業苦に満ちた魂が、人間らしい働きを見せたところで、虚無の男の物語が、ひとたび幕を閉じることとなる。

死の瞬間における恐怖、苦痛を取りのぞき、静かな、安らかなものへと導く男の像を確立するまでが、眠狂四郎第一の物語であった。柴錬は、自己の文学的問題に一個の結論を見出したわけだが、その後は、持てるストーリーテラーとしての才気を、培ったメチエによって展開し、巨大なエンターテインメントの山脈を築き上げることとなる。

「無頼控」完結以降の眠狂四郎は、完成された「虚無の男」という記号として、機能することとなる。虚無を記号化することにより、眠狂四郎シリーズはもとより、眠狂四郎のエピゴーネンたるニヒル剣士を中心とし、薄幸のヒロインと、「時代小説について」にいう「似たり寄ったりのシンプルハートの人物」を配置することで、スムーズな量産体制をつくりあげた。こうして磐石となった「柴錬の世界」は、純粹な娯楽のための、「極度に、読者のイメージを刺戟する途方もない荒唐無稽」な物語、「赤い影法師」を産み出す。兵法者の勝負の連続をピースとして、モザイク状の物語を形成した本作は、柴錬剣豪小説の一つの到達点と見ることができる。このように、剣戟描写のみで商品価値を造りだすまでに高めたメチエにより、その後も二十年近く、エンターテインメントの大家として、柴錬は、活躍することとなったのである。

論文審査の結果の要旨

本論文は、日本近代文学のうち、これまで最も基礎的研究の遅れていた大衆文学（時代小説）を、柴田錬三郎の剣豪小説「眠狂四郎無頼控」を中心に、綿密に調査し分析したものである。即ち論者は剣豪小説の要を剣戟描写と見定め、その描写の方法、生成過程をその淵源（典拠）にまで遡って追跡し、また虚無的自虐的な主人公の形成や他の人物らの系譜を同じような方法で明らかにしている。全四章からなり、「第一章 眠狂四郎以前」では主人公のキャラクターの前史、「第二章 剣豪小説黎明期」では剣戟描写の生成前史、「第三章 円月殺法論」では主人公の剣戟描写の生成過程、「第四章 「眠狂四郎無頼控」論」は作品論である。

第一章では、柴田の純文学時代（昭和13年から「イエスの裔」で直木賞を受賞した昭和26年まで）のモチーフが「人を驚かす」ことのみならず、自己内部のデーモンとの闘争を通じて自己同一性を奪還することにあったとし、しかしながら柴田はその現代小説において、虚無主義者たちを自己陶醉に耽る狂者か、自虐的な敗北者にしか描き得ず、虚無的自虐的な主人公の可能性を、時代小説に求めざるを得なかったとする。次いで直木賞受賞後に書かれた時代小説「河内山宗俊」に登場する無頼の旗本、自虐的二ヒリスト金子市之丞に狂四郎の原型を見出し、「カステラ東安」の混血児切支丹村山東安の宿命に狂四郎のそのの原型を見出している。

第二章では、本山荻舟や直木三十五を例外として、中里介山初め、戦前のほとんどの作家の剣豪小説が、史資料に基づく剣戟描写を怠ったこと、戦後も昭和27年芥川賞を受賞した五味康祐の「喪神」の「夢想剣」の描写に至って、ようやく本山や直木の手法が緒に着いたことを指摘する。五味はその後同じ手法により剣豪小説のフォーマットを確立するが、しかし彼は主人公のキャラクターにおいて画期的な人物を造形できず、史資料に縛られすぎて終局的には趣向小説を脱し得なかった、ここに柴田が、五味の影響下に無頼の無想剣を振う二ヒリスト眠狂四郎を登場させ、剣戟描写のリアリティーを担保に、想像力を飛翔させたと論ずる。

第三章では柴田のエッセイ「武蔵・弁慶・狂四郎」を手がかりに、「眠狂四郎無頼控」創作にあたり作者の読んだはずの史資料を博捜し、主人公の生き方や精神を体現する「円月殺法」の生成過程と意義を論ずる。即ち柴田は主として「武道極意」を種本に狂四郎の師の教えを形成し、これに反逆する形で狂四郎の円月殺法が編み出され、無想剣は術者狂四郎が苦痛や罪悪感を一身に担う剣へと反転し、返って切られる者には慈悲の剣となったのであるとする。

第四章では自虐的二ヒリストという大衆小説には珍しい屈折した性格を持つ狂四郎だが、この主人公は現代小説（純文学）時代に柴田の描いた二ヒリストらが自殺やそれに近い死を遂げるのとは違い、成長する主人公であり、「眠狂四郎無頼控」は変格成長小説だとし、狂四郎と対立する剣客達や彼をめぐる女性達との関係を通じてそれを読み解いている。即ち人を切るという罪悪感に由来する狂四郎の虚無の深まりが、ヒューマニズムに反転する経緯である。なお本章ではさらに、「眠狂四郎無頼控」で完成された「虚無の男」のイメージを記号化して、二ヒル剣士を主人公に薄幸のヒロイン等を配することにより、剣戟描写のみで商品価値を作り出すまでに技術を高めた、柴田のその後の文学活動を通観している。

このように本論文は、近代文学研究において遅れていた大衆小説の基礎的な研究のモデルとして、柴田錬三郎の剣豪小説を、作家論的、文学史的目配りの下に、その創作方法を中心に論じたものである。特に史資料を博捜して、主人公らの剣戟描写等の生成過程を跡付けた実証は本論文のハイライトで、作品論に見られる若干の手薄さを補って余りあると思われる。以上のような観点から、本論文が十分に博士の学位に値するものであると判断した。

氏 名	廖 郁 雯
学位（専攻分野）	博 士（文 学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文3号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	日 本 語 名 詞 の 格 形 式 と 中 国 語 介 詞 構 造 と の 対 照 的 研 究 ーデ格を中心としてー
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 神 戸 和 昭 （副査）教 授 中 川 裕 准教授 田 口 善 久

論 文 内 容 の 要 旨

格文法では、格というものは表層格と深層格の二種類に分けられる。表層格とは、個々の言語によって表示方法が異なるもので、日本語では格助詞で表される。深層格とは、「述語と共起する名詞句の述語に対する意味的關係、または、述語の意味する現実の一断面、あるいは動作・状態・関係、シチュエーション・事柄においてその必須または随意的参加者の担う意味的役割とする」木村(1997:p.8)は述べている。表層格の種類は限りがあるが、深層格の種類は無限であり、いかに言語が異なろうとも、一応深層格を定義することが可能である。

格助詞の研究は数多く、日本語の名詞の「格の意味」の記述としては、「格助詞」という品詞を立てて、その意味を取り上げていくというのが普通である。現代日本語に関する事例に基づいた労作である、『現代語の助詞・助動詞』（永野 1951）もその方法論をとっている。また格助詞「デ」の表層面（表現面）と深層面（意味面）、つまり意味・用法を整理したもの『日本語における表層格と深層格』（国立国語研究所 1997）や、格の間にどのような隣接関係があるかのことについては、『認知文法論』（山梨 1995）の研究などがある。格助詞「デ」の様々な意味・用法が、これまでの辞書や研究でどのように分類されているかについて、『新明解国語辞典』（1972）、『学研国語大辞典』（1980）、『日本語教育事典』（1982）、『例解新国語辞典』（1984）、『詳解国語辞典』（1985）、『シリーズ3 格助詞』（1987）、『基礎日本語辞典』（1989）、『文法の基礎とその教え方』（1991）、『日本語における表層格と深層格』（1997）、『現代言語理論と格』（1999）などが本稿の中に取り上げられている。

先行研究、「で格の名詞と動詞との組み合わせ」（奥田 1967）（以下は「で格」と略す）の分類から見れば、デ格の種類はほとんど、「対象的な結びつき」「規定的なむすびつき」（本稿では副詞的な結びつきと名づける）「原因的な結びつき」「空間的な結びつき」の四つの枠に含まれている。すなわち、奥田の「で格」分類の枠の完成度は高いと判断される。しかし、奥田(1967)の「で格」という論文は「を格の名詞と動詞とのくみあわせ」(1968-72)、「に格の名詞と動詞とのくみあわせ」(1962)などの論文と比べて、「ガリ版ずりのかたちで」のこっている。メモ風にかいたものであって、完成しているとはいえない」（『日本語文法・連語論』（資料編）の「編集にあたって」:p.18）が、分類からみれば基本的なカテゴリーは出揃っていると判断される。その論文記述に基づき、そして大量の先行研究を参考した上、奥田のこの論文の不完全な部分を筆者が自分なりに補ってきた。そこで本稿では、具体名詞から抽象名詞まで、つまり物・人（の様態）・事の順で「対象的な結びつき」・「副詞的な結びつき」・

「原因的な結びつき」・「空間的な結びつき」,そして「デ（格）の周辺」の五つの章を立てる。そして、**実例を通すことによって、奥田の「で格」をより詳しく分類し、項目を設置した。また、一つの用法とそれ以外の用法の隣接関係、さらには「デ格」の表層面も深層面についても分析を行った。**

第一章の「対象的な結びつき」では、「道具」・「乗物」・「身体部分」・「原料・材料」・「言語活動」といった五つの下位分類を行った。日本語の「デ」は中国語と対応した結果、“用”“拿”“以”“從”“由”のような介詞だけでなく、受身文専用の“被”とも対応でき、受身文の形で表される。さらに、受身文のみならず、「道具（を表す）名詞＝動作主＋動詞」の構文、「動賓構造（動目構造）」、「連動文」、「主述述語文」のような構文にも対応できた。

第二章の「副詞的な結びつき」では、「様態の結びつき」には、「裸足でベッドから飛び降りる」の「裸足」の前に修飾語がなくても、後ろの動詞「飛び降りる」を単独に修飾することができることを示している。「軽い足どりで家に帰ってくる」の中の「足どり」は単独に後ろの動詞「帰ってくる」を修飾することができず、必ず「軽い」のような修飾語で「足どり」を修飾したあと、文が成り立つ。このようなことによって、本稿ではさらにそれぞれ「様態の結びつき（１）」と「様態の結びつき（２）」とに分けている。また、例えば、「花子は医者で、横浜に住んでいる」「あの人は小柄で眼鏡をかけている」「部屋代は9千円で、食費は別に払う」のような文の中の「デ」はコピュラ「ダ」の連用形化した「デ」と判断される。しかし、「夫の大多数はサラリーマンで、起きている時間のほとんどを通勤と自宅から遠い職場での仕事に費やしています」のような例文の「サラリーマンで」の「デ」はコピュラの連用形とも原因の「デ」とも判断される。「デ」は二重役割にまたがっていることがこの例文によって判明される。このような「デ」は中国語の介詞“用”“以”にも対応し、助詞の“地”とアスペクトを表す“着”にも対応していることを本稿は明らかにした。

第三章の「原因的な結びつき」では、「現象」・「原因＝状況」・「目的」・「後置詞化のデ」に分類している。この「デ」は「カラ格」や「ニ格」に置換える場合もあれば、後置詞の「～によって」に置換える場合もある。また、原因を表す「デ」は「ため（に）」と同じく、「原因」と「目的」との両方の意味を表す。原因を表す「デ」は中国語と対応した結果、原因を表す“由”“因”のような介詞と接続（助）詞の“因为…（所以）”“由于”，目的を表す“为”“为了”などに対応でき、「受動文」・「得補語文」・「動賓（動目）構造」・「兼語文」・「連動文」などのような文型にも対応できることが本稿では明らかになった。しかし、中国語の原因もしくは目的を表す“因为”“为了”“为”の三者は、原因と目的との区別が難しいため混同しやすいときもある。本来中国語の“为”は原因と目的、二つの意味を持っている。“为”を用いるとき、“了”を付着するときもあれば、“为了”を使うとき“了”を省く場合もある。原因と目的との両面をもっている事例もある。よって、日本語で原因か目的かということを判断するのは困難である一方、中国語の原因・目的を表す“因为”“为了”“为”三者の境界線を引くことも難しく、これが日中対照の研究の溝となり、本稿ではこのことについては明らかにできなかった。

第四章の「空間的な結びつき」では、自然現象「雨」・「嵐」、抽象名詞「花火」・「静謐」などの名詞は空間化の手続きを受ければ、具体的な場所までできないが、極めて抽象的で一時的な空間として扱いされることができることを論じた。このような一時的な空間はむしろ「状況」と言ってもいいだろう。また、動作の成り立つ空間・場所を表す「デ」は本来中国語の介詞「在」と対応する。例えば、「教室で勉強する」は「在教室学习」と訳し、「在＋場所＋動詞」の形で表す。しかし、「遺骨をオーストラリアで撒いてくる（世183）」は「把她的骨灰撒在澳洲」と訳し、その文の「在」はデ格に対応するが、介詞の「在」とされず、結果補語の「在」と判断される。その文型は介詞が導いた文型とは異なり、「動詞＋在＋場所」の形である。つまり、「在」の位置によって品詞が変わることである。そして、このような空間を表すデ格は動詞の成り立つところ、その動作を行う帰着点、動作を行った後の状態、三つのニュアンスが含有することが、

デ格を中国語と対応させた結果、改めて明らかになった。また、場所を表す介詞“在”と対応することのみならず、“从（カラ）”にも、動詞の“到（マデ）”“去（へ／ニ）”“前往（～に向って）”に対応することもでき、「デ」自身は方向性も持っていることが、本稿で介詞と対応させた結果、改めて分かった。さらにこの場合の「デ」と対応する“在”は単純に場所を表すものではなく、「場所」の“在”は「アスペクト」の“在”とも、「時間」の“在”とも重なる場合がある。

第五章の「デ（格）の周辺」は、筆者が自ら設置した一章であり、「～でよかったら／～でよろしければ」のような条件的・前提的な文、「～は～で～」のような主題（topic）を並立する文や、「～でいうと／～でいえば」のようなモデル・基準とされる文などが、いずれもデ（格）が導いた文型である。このようなデ（格）は文の中にいる果す役割が定着している存在である。

日本語の「デ格」は「道具」・「様態」・「原因」・「空間」などをはじめとする様々な意味を担う多様な役割を果たしている。実例を通すことによって表層格においては「デ格」を「カラ格」・「ニ格」などに置換することができる。しかし、「デ格」の意味の役割（つまり深層面）は多様であり、互いに関連し合っており、そこに境界線を引くことは容易なことではない。「対象的な結びつき」では「道具」や「材料」などの役割を果たすが、原因の成分も含まれることが明らかになった。また、身体部分としての道具を表すこともあれば「様態」を表す場合もある。「副詞的な結びつき」においては、様態（方式）を表すが、原因を表すことが実例から明らかになった。また、身体部分として道具も様態（方式）もさらに空間も表す場合も本稿で述べた。意味役割が一つのみならず、各々の意味役割が隣接かつ関連していることがデ格の中で明確に見える。

日本語のデ格は道具・様態・原因などをはじめとする様々な意味を担う多様な役割を果たしている。表層格においては、デ格をカラ格・ニ格などに替えることができる。しかし、デ格の意味の役割（つまり深層面）は多様であり、互いに関連し合っており、そこに境界線を引くことは容易なことではない。「対象的な結びつき」では道具や材料などの役割を果たすが、原因の成分も含まれることが明らかになった。また、身体部分としての道具を表すこともあれば様態を表す場合もある。「副詞的な結びつき」においては、様態（方式）を表すが、原因をも表すことが分かった。また、身体部分として道具も様態（方式）もさらに空間も表す場合もある。このように、意味役割が一つのみではなく、種々の意味役割が隣接かつ関連していることがデ格の中で明確に見て取れる。それらの各意味役割のカテゴリー間にどのような相互関係があるのかということについては、今後の課題として、さらに考究を続けていきたいと考えている。

博士課程のテーマとほぼ同じ題目であるものの、修士論文の段階では、デ格と対応する結果、様々な介詞・助詞の多様性のことが分かり、そして今回の博士論文では、さらにデ格に関わる格助詞を取り上げ、個々の繋がる相互関係が少し明らかになった。

中国人日本語学習者については言うまでもないが、近年国内外における日本人中国語学習者も次第に増加傾向にある。このような状況から判断すれば日本語と中国語との対照文法の研究は欠かせず、むしろいつそう必要となってくると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、日本語のデ格名詞の用法について、述語動詞との共起関係を中心に、それに対応する中国語の文構造とも対照させながら、膨大なデータを駆使することにより、すぐれて実証的かつ精緻な分析を行ったものである。

日本語の格助詞の中でも、デ格はその用法が最も複雑多岐にわたり、従来、実証的方法によってそれを組織的・体系的に記述したものはほとんどなく、外国人に対する日本語教育の現場においてもその研究の進展が強く望まれているのが実情である。述語動詞との共起関係に着目した、1967年発表の奥田靖雄「で格の名詞と動詞とのくみあわせ」は、実証的立場を貫いた数少ない成果の一つとして注目されるが、断片的なままに終わってしまっている。

そのような研究の現状を踏まえ、本論文は、近年における多方面にわたる諸研究の成果をも積極的に取り入れながら、上記奥田の研究を拡大発展させる方向で考察を行ったものである。

その特長を列挙すれば、以下の通りである。

- 1) デ格名詞と述語動詞との共起関係を分析の主対象としたことにより、論点の明確化が図られた。
- 2) 小説類を中心に、約1万9000例にも上る実例を自ら収集し、その膨大なデータを駆使して徹底的な実証的分析を行った。
- 3) その膨大なデータを一つ一つ丹念に検討・整理していった結果、デ格名詞と述語動詞との結びつき方を、4類27項の類型に細かく抽出することに成功した。
- 4) その際、いわゆる表層格だけでなく深層格（意味格）をも考慮し、意味＝内容面にまで踏み込んだ考察を推し進めた。
- 5) また、単に分類のための分類に陥ることなく、各分類間相互の関係についても考察を及ぼし、デ格の機能を立体的に把握しようと努めた。
- 6) さらに、対応する中国語の文構造との精密な対照作業を行った結果、特に中国語を母語とする日本語学習者（あるいは、日本語を母語とする中国語学習者）にとって有益な知見を提出した。

このように、本論文はさまざまな独創的観点を含む、きわめて意欲的な研究と言える。ただ、深層格や中国語との対照の分析など、部分的にはなお深い掘り下げが必要と思われる面もないではないが、それはむしろ、意欲的に多くの新見を目指し総合的にデ格の用法を考察しようとした結果であって、いずれも今後の研究に対する重要な問題提起となっているものである。

本論文は従来の格助詞研究を進展させる、一つの大きな契機となり得る豊富な内容を持っている。また、論述における日本語表現は学位論文に相応しい文体としてよく整えられており、日本人学生に比しても遜色ないレベルに達している。

以上、本論文が学界ならびに教育界を裨益するところ少なからぬものがあることを認め、高く評価するものである。

氏 名	王 維 婷
学位（専攻分野）	博 士（経済学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第経済1号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	現代中国における新中間層の形成とその特質 －中間管理層と労働者層との比較に注目して－
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 柳 澤 悠 （副査）教 授 古 内 博 行 教 授 水 島 治 郎 （副査）教 授 安孫子 誠男 （副査）教 授 秋 元 英 一（帝京平成大学） （副査）研究員 丁 可（アジア経済研究所）

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、1978年に始まる改革開放以降の中国经济発展の中で特に重要な位置を占めてきたと思われる新中間層が、どのように形成され、どのような経済的・社会的・文化的特質をもっているか、また今後どのような階層として形成されてゆく可能性が大きいのかについて、中間管理者層など企業内における中間層と労働者層との関係や労働市場のあり方の問題と関連させながら、解明しようとするものである。現在の中国の社会構造は、全体としては、農民層を底辺とするピラミッド型である。本研究の関心は、こうしたピラミッド型構造のちょうど真中辺りに位置づけられる新中間層が、労働者層など広範な勤労層を取込んで膨張してゆくのかという点に特に注目することにある。

中国国内では、中間層の動向をめぐって、議論は二分される。李強や陸学芸を代表として研究者たちは、中国社会の「中産化」あるいは「中間層化」を認め、その発展を強調している。彼らの研究によると、中国社会は、市場経済の発展とともに、工業化と都市化が進行し、人々の教育水準が上昇してきた。その結果は、社会の中間部分が増大し、社会構造はピラミッド型から紡錘型の方向に発展してきた、という。これに対して、孫立平は、中国社会の二極化を主張し、中国はいま上層社会と下層社会に分化し、中間層は拡大していないと強調している。本研究は、こうした「中間層肥大説」と「社会構造の二極化説」の存在を念頭において、急速な工業化過程を経た日本やアメリカの事例を参考にしながら、改革開放以降の中間層の動向を、現地での聞き取り調査を行って検討する。

本研究は、ホワイト・カラーなどが多く居住する都市地域の住民のからの聞き取り調査から分析するだけでなく、企業内における中核的な中間層といってよい中間管理者層と労働者層との関係をも検討しながら、考察する点に特徴がある。企業の中での現場の中間管理者層と労働者層とは、経済市場化進む中で分離する方向にあるのだろうか、あるいは両者の距離は近いのかによって、中間層の形成のされ方は、大いに異なってくるであろう。

改革開放以前は、中国では終身雇用の固定工制度が採用されていた。賃金制度も基本的に平等的な賃金体制を採用してきた。改革開放以降は、契約工制度の導入やボーナス制度、職能賃金などの制度が拡大した。しかし、それによって、終身雇用や長期雇用、内部昇進制度、職種間に大きな断絶や格差がないなど旧来みられた特徴は完全に消滅し、従業員は常時市場的な競争にさらされるような短期雇用労働者になり、

中間管理者層など上位の職種の採用も内部昇進によるのではなく企業外部から採用するというような、それぞれの職階が外部市場と直結したような制度が支配的になったのであろうか。丸川知雄、清川雪彦の研究は、中国では少なくとも 1990 年代の後半まで長期雇用をし、企業内部においては、中間管理者層と労働者層の間に大きな差がないという。また、日本的な特色と見られた労働関係（①終身雇用制 ②年功型賃金制 ③内部昇進）が、先進技術の修得のために企業内部で人材育成を必要とするキャッチアップ型工業化にとっては適合的な労働組織の形態として、多くの東アジア諸国に広がっていったという、キャッチアップ型工業化論の視点を考えた場合、1990 年代の中国で、長期雇用や内部昇進制度が事実上存続していることや、管理者層と労働者層間の賃金や意識の近さは、単なる旧制度の残存でなくて、むしろ急速な工業化に必要な制度として維持されていると考えることができないだろうか。

以上の点を検討するために、3つの事例研究を行った。事例研究1では、中国西部地域の青海省西寧市の国有企業Aにおける中間管理者層と労働者層について、アンケートとインタビューを通じて、企業内部の賃金構成、昇進の様子、雇用環境及びホワイト・カラーとブルー・カラーの生活と生活意識の特徴について観察した。事例研究2では、上海市における、高度熟練工労働者が中心となる国有企業Bと、単純作業の労働者が中心の民営企業のC公司民営企業Cを調査対象として、中間管理層と労働者層の特徴について、アンケートとインタビューによる現地調査を行った。

事例研究1と事例研究2から、第一に、青海省のA企業と上海のB企業の二つの国営企業においては、終身雇用制ではないが長期的な雇用が主流で、日本の長期雇用制度に近い制度が実行されていることが示される。ただ、例外はC会社の縫製工などの部門の労働者で、彼女たちの勤続期間は短く、出身の農村への帰村を含めて早期に会社を辞めることが多い。縫製工は熟練するのに長期を必要としない職種であるため、企業の方も短期の勤続でかまわないのであろう。それに対して、C公司縫製工以外の職種では、多かれ少なかれ熟練を必要とする職種であるため、長期の雇用によって雇用者が職場で熟練を蓄積してゆくシステムが必要であるといつて良いだろう。

第二に、C公司縫製工以外の職種では、内部昇進制度があることがわかった。B公司では、トップの管理者層は政府による直接任命であるが、中間管理者層以下の昇進（現場の管理職）はほとんど会社内部からの昇進であり、ここでも、従業員にとっては昇進制が、勤続を続けさせる制度として機能している。内部昇進の場合は、学歴より個人の能力を重視している。この結論は清川の結論と一致している。

第三に、賃金は、C会社の縫製工の場合を除いて、中間管理者層と労働者層の間の格差が小さく、一般に従業員間の格差は小さい。B公司与C公司事務部門とでは、勤続と賃金・給与とはある程度相関している。A公司では、賃金は勤続年数とも余り相関せず、フラットである。日本の年功的賃金制度とはこの点で異なっているが、中国の場合は、夫婦共働きが一般的であるため、勤続に伴って家族扶養の生計費がそれほど上昇しないという事情があると推定される。事例研究では、青海省の場合も、上海市の場合も夫婦共働きの比率は100%である。基本的な生活を維持するまでの賃金を出しているという点では、日本の年功的賃金制度と共通性があると思われる。

以上のように、長期雇用、内部昇進制度、職種間の格差が小さく生活給を保障する賃金体系など、日本的といわれた雇用のシステムが、市場的な改革の進んだ現在の中国の諸企業で、一定の熟練を必要とする部門では一般的であることが、本調査から明らかとなった。先進的な工業地帯の上海の高熟練企業でも同様であり、それらは旧制度のたんなる残存ではないことがわかる。また、二つの国有企業の工場ともに、ホワイト・カラー層の賃金や労働条件がブルー・カラー層と大きな差異がなく、両者は分離した階層としては成立しない。賃金からみる限り、中国の国有企業の中間者層は労働者層に近い存在として位置付けられる。この点で、2007年現時点の調査は、1990年代の清川雪彦や丸川知雄の観察と同じ結論を、内陸地と先進地の両方で得る結果となった。

上海の民営企業の C 公司の場合は、上記の国営企業の場合とは異なる。労働者のほとんどは縫製工で、その 3 分の 2 は女性で、給与は出来高払い制である。縫製工のほとんどは低い学歴で、農村地域からの出稼ぎ労働者で、数年で転職をする。高度な技術は必要でなく、数ヶ月で一人前になる。これに対して、管理部門の従業者は、月給制で、上記国営工場の従業者と同様に長期雇用で年功的な賃金体系をなしている。この工場では、労働者層と管理者層とは全く異なった労働条件のもとにあり、二つの階層は分離している。以上のような国営企業と民営企業 C 公司との差異は、一方が国有企業で他方が民営企業であるためであるか、あるいは他の要因によるのかは、今後の研究が必要であるが、企業 C における労働者が、ほとんど熟練を必要としない職種のために農村からの一次的出稼ぎ労働者なら成っているという、必要な技術・熟練の差異に基づく労働市場の差異によるのではないかと推定される。

事例研究 3 では、上海市のホワイト・カラー居住地域の住民について、2 つの時点で、生活、仕事、意識について、アンケートとインタビューによって観察した。ほとんどの回答者が自分の生活水準は「中」に属しているという自己帰属認識を持っており、生活水準の上昇を感じており、「中産階級になれることはそんなに難しいことではない」と認識している。自分が頑張れば、いつか自分も中産階級になれると信じている。

事例研究 1 と事例研究 2 では、ある程度の熟練を必要とする職種では、企業の従業員雇用は長期的で、労働者は昇進を含めて安定的な雇用が展望でき、しかも中間管理層と労働者層との近接性が示された。広範な都市勤労民が中間層的な意識を持ち始めていることを示した事例研究 3 の結果は、このような事例研究 1, 2 の結果と非常に整合的である。労働者層を含めて広範な勤労者層が、「中間層」を自らから隔絶した階層ではなく、いずれ到達できる近い階層として認識できる実態があるといえよう。

こうして、陸らが主張するように、これからの中国社会は、市場経済の発展とともに、工業化と都市化の発展も進行し、人々の教育水準が上昇し、労働者層の生活水準も上昇し、中間層意識を持つ者も増大しあるように思える。本研究の調査は、中間管理者層と労働者層とは相互に乖離した階層としては存在していないことを示し、両者を含んだ幅の広い新中間層が中国社会に形成されてゆく可能性の方が強いことを示す。

こうした新中間層の拡大はあるもののその比重はまだ小さく、中国社会全体としては、農民層を底辺とするピラミッド型を今なお維持している。今後、人口の多数を占める農民階層や新旧の中小企業、零細企業、商業企業などの動向が、新中間層とともに、社会構成全体に構造に重要な影響を与えるといえよう。

論文審査の結果の要旨

本論文は、中国経済の拡大と市場化の進展の中で、新中間層がどのように形成されてゆく可能性が大きいについて研究したものである。本研究の特徴は、都市の住宅地域で住民調査によって直接に中間層の形成を検討するだけでなく、企業内の新中間層と見られる中間管理層と労働者層の関係や労働者の雇用のあり方の現地調査を通じて、労働者層が新中間層として包摂されてゆく可能性があるかどうか、を追究した点にある。

日・米の中間層形成過程の研究史を整理し、中国経済と階層構造に関する研究史を整理してのち、課題の解明のための現地調査を行っている。第一の現地調査は、企業従業員調査で、青海省の国有企業A、上海市内の環境関係の国有企業B、上海市内の縫製業の民間企業Cの3公司における、中間管理層と労働者層の調査票と聴取による調査である。その結果、次の点が明らかになる。(1)有期契約工制導入など雇用関係の市場化政策が進められたが、A・B両公司のように熟練形成が必要な企業では、長期雇用が一般的であり、また、社内昇進制度も存在し、(2)これらの企業では、中間管理層と労働者層とは、労働条件の面でも隔絶した差異はなく、生活意識も共通しており、両者は相互に隔絶した階層を成していない。(3)熟練を必要としないC公司の縫製工は、数年で退職する女子労働者で、A・B両公司の熟練型とは異なった労働市場を成している。

第二の現地調査は、上海市松江区的住宅地住民サンプルの二回にわたる質問票と聴取調査である。労働者層が中間管理層から隔絶していないという、A・B両公司での調査結果は、上海市住宅地の住民の意識の結果と親和的である。ここのほとんどの世帯は「中流」の生活意識をもち、「中産階級」ではないと自己規定をする人も、それは到達不可能な階層とは考えていない。このように、二種類の現地調査によって、本研究は、全体として広範な労働者層を包含しながら新中間層が大きく拡大してゆく方向にあることを明らかにした。

中国社会の底辺をなす旧中間層の農民層や中小零細企業群の変化と、本研究の結果がどのように関連するかの究明が不十分であること、国有企業2社と民間企業1社というサンプルからの結論の一般化には慎重でなくてはならないこと、細かな点で調査方法の改善が必要であることなど、なお改善の余地はあるが、以上の研究の方法と新たな知見が研究史に重要な貢献をしていることは明かであり、審査委員は全員一致で、本論文が博士（経済学）の学位を授与するに値するものと判定した。

氏 名	藤 井 保 紀
学位（専攻分野）	博 士（経営学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第経営1号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	暖簾の会計処理が示す企業会計の方向性
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 大 塚 成 男 （副査）教 授 善 積 康 夫 教 授 中 原 秀 登 （副査）教 授 遠 藤 美 光 教 授 武 蔵 武 彦

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は基本的に「暖簾の会計」を対象とした研究であるが、行き過ぎた「有用性アプローチ」の批判を通して、企業会計の今後の方向性をも提示しようとするものである。研究の対象は、主としてアメリカの暖簾関連の会計基準と会計概念である。アメリカを選んだ理由は、暖簾会計の分野で最も先進的な会計基準を有するとともに、学問的研究の蓄積が最も厚いことによる。

研究対象である暖簾（のれん，goodwill）は、物理的実体がないこともあり（「掴みどころがない」と言われてきた）、会計のいわば「周辺域」に位置している。しかし、周辺であるが故にさまざまな会計論の本質が暖簾の会計処理に表れてくる。現行の暖簾の会計にはいくつかの欠陥がある。これらの欠陥の根は、暖簾会計を越えて企業会計全体の中へと広がっている。そのため、本論文も現代の企業会計、特にそれを特徴づける「意思決定有用性アプローチ」（以下、単に「有用性アプローチ」という）の合理性に関する研究へも歩を進めている。

「有用性アプローチ」は、アメリカの企業会計基準審議会（FASB）が1973年の創立以来、会計規範の中心思想として推進してきた思想である。しかし、近年「有用性アプローチ」に基づく会計基準と現実の企業経営のニーズとの間に齟齬が生じている。そうした齟齬は暖簾会計の中になんかなり明確に見ることができる。暖簾会計を研究対象に選んだ理由の一端はここにもある。会計基準と現実の経営ニーズの乖離は、伝統的会計を現代的環境の中で新しく意義づけることにより解決が図られることを本論文の結論として提示する。

本論文は以下のような構成をとる。

第1章では、財務報告の機能を検討するとともに、「有用性アプローチ」の系譜を概観する。まず、現代の会計が目的観の違いにより伝統的会計と現代的会計の2つに分けられることを確認する。伝統的会計は、関係者間の利害調整機能を重視する。一方、現代的会計は利用者への情報提供機能を重視する。会計の目的は財務報告の目的を規定するので、財務報告の目的も利害調整機能と情報提供機能の2つがある。

伝統的会計に基づく接近法を「伝統的アプローチ」と呼ぶ。従って、現代的会計に基づく接近法を「現代的アプローチ」と呼ぶべきであろうが、この会計の顕著な特徴を捉えて本論文では「有用性アプローチ」と呼ぶ。

「有用性アプローチ」は1966年の米国会計学会(AAA)の「基礎的会計理論(ASOBAT)」に始まり、1973

年の米国公認会計士協会(AICPA)のトゥルーブラッド委員会報告を経て、FASB に受け継がれた。FASB は「有用性アプローチ」を会計概念 (SFAC) および会計基準 (SFAS) の中に積極的に展開している。そのことは、SFAC が規定する財務報告の目的、財務報告が備えるべき特性、認識と測定の基準、財務諸表の要素の定義などの中に読み取ることができる。

「有用性アプローチ」は、FASB が展開する会計概念および会計基準の中に広範に浸透しているが、それらすべてを検証することは現実的ではないので、本論文では暖簾の会計を対象として選び、研究を行う。暖簾の会計にみられる不整合性を検討することにより「有用性アプローチ」の問題点に迫る。そこで、第2章から第8章までは専ら暖簾の会計を扱う。

第2章では、暖簾の本質を吟味する。会計上、暖簾には買入れ暖簾と自己創設暖簾の2種類がある。買入れ暖簾とは、企業（または事業）の買収に際して生じた、支払対価と被買収会社の純資産の公正価値との差額であり、一般には超過収益力といわれている。自己創設暖簾とは、ブランドのように、自社が費用を掛けて社内に形成した収益力である。現行会計基準では、買入れ暖簾は資産として認識するが、自己創設暖簾の資産計上は禁止されている。SFAS141号は、買入れ暖簾（以下、単に「暖簾」という）が6種類の要素から構成されていることを示す。暖簾の本質の理解は、暖簾の会計基準の合理的な在り様を検討する際の指針となる。

第3章では、暖簾の会計処理を検討する。暖簾はさまざまに理解されてきたために実務上でも多様な会計処理が存在する。これらの多様な処理方法を複式簿記の仕組みを利用して分類すると8個の処理法が見出される。これらの処理法の中で、理論的にも実務上でも重要性を持つ規則的償却法、非償却・減損テスト法、持分控除法の3種類をとりあげて検討する。前2者は暖簾を資産と認識するが、持分控除法は暖簾を資産と認識しない点に大きな相違がある。本章では、これら3種類の処理法の理論的根拠ならびに実践の状態を検討し、批判をする。

第4章では、米国における企業結合と暖簾の会計基準を検討する。2001年に新しい基準が制定されるまでは、1970年の会計原則審議会(APB)意見書16号「企業結合」および同17号「無形資産」が使用されていた。これらの基準は、企業結合の方法としてパーチェス法の外に一定の条件下における持分プーリング法の使用を許可しており、暖簾は資産計上し、40年以内の期間で償却すること、を主な内容とする。暖簾の減損の関しては一般の長期性資産と同様にSFAS121号の規定が適用された。

2001年のSFAS141号「企業結合」および同142号「暖簾とその他の無形資産」は、企業結合の方法としてはパーチェス法へ統一、持分プーリング法は使用禁止、暖簾は資産計上し、規則的償却の禁止、価値の減退は減損テストにより判定、新しく開発された減損テスト法の使用、を主な内容とする。特におよびは国際的にも先進的なものであり、本書ではそれらの内容と意義を検討する。

第5章は、SFAS141号と同142号がもたらした2つの変革を跡づける。2つの変革とは、持分プーリング法の禁止と暖簾の償却禁止である。持分プーリング法は、APBO16号のもとにおいて過度の濫用が指摘されていた。また、被買収企業を簿価で結合する会計処理は「有用性アプローチ」の会計思想と整合しないため、FASBは禁止に踏み切ることとした。FASBの禁止提案に対して強力な反対運動が展開され、FASBは対応に迫られた。他方、暖簾の償却禁止は、2001年の公開草案(ED)に突然提案されたものである。FASBは、暖簾の実態は非償却処理によってより忠実に表現されるとし、新たに開発された減損テスト法が暖簾の価値の監視装置として十分実用に耐えたと述べている。但し、暖簾の償却禁止は、持分プーリング法の禁止を実現するための政治的バスターであったとする説もある。本章では、これら2つの変革を決定するまでのFASBの思考の変遷と行動の記録を、同審議会の公式文書である”Public Record”と”Status Report”によって跡づける。

第6章は、本邦企業とのインタビューによって得た暖簾の会計実務に関する知見である。インタビュー

の対象企業は東証 1 部上場 7 社である。質問事項は、企業買収の経験、買収価額の算定方法、企業結合の方法、暖簾の当初認識と測定、無形資産の認識、暖簾の償却方法、負の暖簾の処理方法、暖簾の減損処理、日米の会計基準の相違点に関するコメントなど多岐にわたっている。7 社のうちの 2 社は米国基準により財務諸表を作成している。インタビューを通して多くの知見を得たが、これらの 7 社は財務諸表に大きな振幅を生じさせるような暖簾の会計基準は好ましくないと考えている。従って、暖簾は規則的に償却すべきであるし、負の暖簾は単純に正の暖簾と反対の処理をすればいいと述べている。アメリカ基準が規定する暖簾の非償却は日常の経営感覚とは合わないうえに、企業買収に使用した投資資金の回収程度が分からなくなるので好ましくないと考えている。また、アメリカの減損テスト法は理念先行型で、実務への適用は複雑すぎると批判している。

第 7 章では、SFAS141 号および同 142 号の評価を行う。SFAS141 号関連では、持分プーリング法の禁止と負の暖簾の会計処理をとりあげる。持分プーリング法の禁止については、会計理論上および実務上特段の批判はない。FASB が推進する有用性アプローチの一つの成果である。一方、負の暖簾は、取得した資産と負債に負の買収差額を割当てた後にまだ残高があれば異常利益として計上する。これも有用性アプローチからの接近であるが、必ずしも納得できる処理ではない。SFAS142 号関連では、暖簾の償却と減損テストの問題を取り上げる。暖簾の非減耗資産性に関する問題、自己創設暖簾が暖簾の価値減退部分を補填することによって実質的に計上される問題、減損テストの非実用性などについて検討する。その後 SFAS141 号および同 142 号の評価を行う。

第 8 章は、SFAS142 号に関するアメリカにおける最近の先行研究を 4 編検討する。Segal(2003)は、暖簾の一時償却に関して SFAS121 号（旧基準）と SFAS142 号（新基準）のもとにおける違いを検証した。検証の結果は、SFAS142 号は報告の質を高めたが、暖簾の一時償却と経済的要因との関連性は高めていないことを示唆している。Bens and Heltzer(2005)は、SFAS142 号の採用前、採用期、採用後の暖簾の一時償却が情報内容と適時性をどのように変えたかを検証した。検証の結果は、SFAS142 号への移行は暖簾の一時償却の情報内容も適時性も改善していないことを示唆した。Beatty and Weber(2006)は、SFAS142 号による会計選択の際に経営者が直面する、暖簾の減損を特別損益に確実に計上することと継続事業の将来の不確かな損失とすることのトレードオフを検証した。検証の結果は、契約内容と市場環境の双方が、損益計算上で減損を認識する時期と開示のトレードオフに係る会計選択に影響を及ぼしていることを示唆している。Guler(2007)は、SFAS142 号のもとにおいて経営者へのインセンティブが暖簾の減損損失の認識へ及ぼす影響と経営者のそうした行動が企業統治の強弱によりどのように変わるかを検証した。検証の結果は、経営者による減損損失の認識が恣意的であることが示唆された。一方、外部取締役の比率を高める等により企業統治を強めることが恣意性の低下に有効であることが示唆された。以上の 4 編の先行研究では、概して SFAS142 号が暖簾の会計の質を向上させたとの証拠は発見されないことが示唆されている。

第 9 章では、有用性アプローチの評価を行い、今後の企業会計の方向性を考える。まず、ミシガン大学の Dichev(2007)の論文により 2 つの会計アプローチの特徴を検討する。彼は、現実の企業活動が貸借対照表アプローチではなく損益計算書アプローチによってより良く表現されることを論証する。次いで、有用性アプローチの問題点を考察する。暖簾会計では、暖簾の非償却化の是非や減損テスト法の実用性などいくつかの基本的問題が指摘できる。また有用性アプローチを支える重要なツールである公正価値の問題点を検討する。Dichev は、取得原価が公正価値に代わっても恣意性が減少するものではないとの結論に至っている。

また、企業経営のニーズと会計基準の親和性に関しては、筆者が 7 年半にわたり経営を担った大手建設会社における事業遂行の実態と比較することにより確認する。一般の事業会社の事業は伝統的会計の諸ルールと整合的であり、有用性アプローチの要求との間に乖離がある。Dichev(2007)による理論的接近なら

びにここ迄の観察の結果、有用性アプローチの行き過ぎが認められ、何らかの改善が必要になっている。

第 10 章は、本論文のまとめと結論である。「結論」を述べると以下のとおりである。

近年における「有用性アプローチ」による会計基準の行き過ぎは、企業のさまざまなステークホルダーに負の影響を与え始めた。まず、財務報告の作成者である企業と経営者への影響が 3 つの局面で観察される。その 1 は、財務諸表の作成が難しくなっていることである。その 2 は、技法やインプットの適切な選択が容易ではなくなっている。その 3 は、公正価値による財務諸表が経営者の努力の成果をそのまま表現しなくなっている。次に、投資家などの財務諸表の利用者に少なくとも 3 つの問題が生じている。その 1 は、財務情報が複雑かつ多量になり容易に理解ができなくなっている。その 2 は、予測値や見積り値が増加したために、財務報告の客観性が弱くなり、それらへの信頼性が低下している。その 3 は、財務報告が利害調整機能を十分に果たさなくなっている。第 3 に、監査人へも負の影響が及んでいる。すなわち、軟らかい会計値が多くなった財務諸表の監査可能性が低下しているのである。最後に、情報仲介者である証券アナリストへの影響がある。「有用性アプローチ」の浸透により、稼得利益は volatility が高くなり、企業の将来業績を予想する際の信頼できる指標ではなくなっていることである。このように、FASB による「有用性アプローチ」の性急な推進は、その意図とは逆に財務諸表の信頼性と有用性を低下させたようである。

筆者は、企業会計の基本的特質は、日常業務の遂行に親和的であり、経営にとって役立つ社会的インフラであることと考えている。すなわち、生きた企業活動をそのまま写し取り、過不足なく表示することである。それには公正価値よりも取得原価が役に立つ。

取得原価は、経営者の経営意図や戦略を表せる測定属性である。また、取得原価は、経営者自身の経営上の決定の結果を自覚させる測定属性でもある。例えば、取得原価による暖簾の会計処理は、暖簾の取得原価が表す経営上の決定および暖簾の償却累計額が表す資金回収の途中経過などを経営者に自覚させることができる。

取得原価は「硬い」測定値であり、財務諸表の信頼性が高くなる。「有用性アプローチ」の浸透の結果、「軟かい」会計値は各企業に特有の前提や見積りが多用されている。取得原価は「硬い」会計値であり、財務諸表上の会計値に明確な根拠を与えている。こうした根拠は利用者からの信頼性を高める。加えて、取得原価は客観的であり、利用者に有用な情報を提供する。また、近年は異種株主間、異種債権者間など新しいタイプの利害対立が生じている。そうした対立を調整する機能は「硬い」会計値によって初めて可能になる。取得原価に再び光が当たりだした。

論文審査の結果の要旨

企業の営業活動における将来に向けた能力を表す無形資産である「暖簾」の会計処理方法は、資産の認識・測定を投資情報の作成手段として精緻化することを求める近年の動きの中で、大きく変更された。その結果、暖簾の会計処理は企業会計の方向性を問う主要な問題として再浮上した。本論文は、その暖簾の会計処理の問題に正面から取り組み、企業会計の方向性に対する提言までもを導き出そうとした意欲的な研究の成果である。

本論文ではまず、企業によるM & A活動の国際的な展開に暖簾の会計処理が大きな影響を及ぼすことが確認され(第1章)、主要な文献のサーベイを通じて企業会計の機能が利害調整と情報提供の2つに整理されている(第2章)。それらの基本的な検討が手抜きなく行われていることで、本論文における議論は足元が堅固なものとなっている。そして、企業会計上の無形資産である暖簾の会計処理が詳細に検討されていく。具体的には、暖簾を構成する様々な要素が緻密に検討され(第3章)、その暖簾に対する多様な会計処理を類型化したうえで(第4章)、暖簾の会計処理の決定にあたって世界的なリーダーシップを発揮してきたアメリカの会計基準では新たな会計処理と過去の会計処理との間に断絶があることが洗い出されている(第5章)。そこで展開されているのはオーソドックスな会計理論研究であり、その論旨に破綻はない。そのうえで、新たな暖簾の会計処理に対する多面的な評価が試みられている。まず、アメリカで新たな会計処理方法が決定されるに至ったプロセスが当時の議事録等の原資料に基づいて検証され、新たな暖簾の会計処理が政治的な駆け引きの産物である可能性が示される(第6章)。またわが国で多額の暖簾を資産として計上している主要な企業に対する実地の聞き取り調査の結果に基づき、実務上も新たな会計処理方法と現実の企業経営上の意思決定とが整合していない点が指摘され(第7章)、会計処理の方法が実務の視点からみて非実用的であるとされる(第8章)。さらに投資情報としての暖簾に対する市場の反応についての実証研究のサーベイが行われ、暖簾の情報有用性を裏付ける確たる証拠が得られていないことも示されている(第9章)。結論として示されているのは暖簾に対する新たな会計処理と企業経営上のニーズとの間の齟齬であり、論証が多面的に行われているため、その主張には説得力がある。そのうえで本論文では、新たな暖簾の会計処理の基盤となっている有用性アプローチに対する批判を展開し(第10章)、有用性アプローチに対置される伝統的なアプローチを再評価すべきであることが論じられる(第11章)。そして結論として、企業会計は現状の「行き過ぎ」を是正すべきであることが提言されている(第12章)。

本論文での結論や提言は、決して新規性のあるものではない。しかし本論文が、単に過去に戻ることを主張するのではなく、暖簾の会計処理に関するこれまでの議論が形作ってきた基盤や成果を継承したうえで、伝統的なアプローチを発展的に活用すべきであることを論証し得ていることは高く評価すべきだろう。また本論文ほどに様々な視点を網羅し、手堅く多面的に暖簾の会計処理を検討し、その結果を企業会計の将来性に結び付けた研究成果は他にない。その意味で、本論文は次の世代の会計研究に対しても大きな意義を有している。それゆえ審査委員会は、全員一致で、本論文が博士論文として合格であると認めた。

氏 名	鈴木（関根） 絵美子
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院融博甲第理1号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	ヒト癌細胞に対する Sulforaphane の抗腫瘍効果の解析 -Sulforaphane 単独投与効果及び放射線との併用効果-
論 文 審 査 委 員	（主査）客員教授 安西和紀 （副査）教 授 山本啓一 教 授 松浦 彰 客員教授 島田義也

論 文 内 容 の 要 旨

Sulforaphane（スルフォラファン；SFN）はブロッコリーの芽から同定された物質であり、近年の研究により抗腫瘍作用を示すことが知られている。細胞死を誘導する DNA ダメージの中でも特に致死性の高いものに DNA 二重鎖切断（double-strand breaks；DSBs）があるが、これまで SFN による DSBs に関する研究はほとんどなかった。そこで本研究では、DSBs に注目した新たな側面から SFN の抗腫瘍効果のメカニズムを検討し、SFN が DSBs を誘発することを明確に証明した。放射線による癌治療では、癌に対する殺傷効果を高める放射線増感剤が期待されている。元来は抗癌剤として使用されていたものが放射線増感剤としての作用を持つことが多々あることや、DSBs 生成が放射線感受性の増強の 1 つの要因であることから、次に、SFN と放射線（X 線、重粒子線）との併用効果とその作用機構について検討した。その結果、SFN を X 線と併用することで放射線増感効果を示し、そのメカニズムが DNA 二重鎖切断修復経路の抑制にあるということを示した。また、SFN を重粒子線と併用した際には放射線増感効果は得られなかったが併用効果は得られた。このことは、副作用や作用機序の異なる放射線と薬剤を併用することでお互いの欠点を補い合える療法であるといえる。本研究では、細胞実験と動物実験の両面から、SFN の持つ抗腫瘍効果のメカニズム及び、放射線増感による臨床応用への可能性について新たな知見を提供することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ブロッコリーの成分でありイソチオシアネート構造を有するスルフォラファン (SFN) のヒト癌細胞に対する抗腫瘍効果を、SFN 単独および放射線との併用の2つの投与形態について細胞実験と動物実験の両面から調べ、その作用メカニズムの一つを明らかにしたものである。

本研究においては、まず、ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa 細胞) を用いて、DNA 二重鎖切断 (DSBs) に注目して新たな側面から SFN の抗腫瘍効果の発現のメカニズムを検討し、SFN が DSBs を誘発することを、定電圧電気泳動法、リン酸化ヒストン (γ -H2AX) 抗体を用いた免疫染色法、およびコメットアッセイといった複数の手法を用いて明確に証明した。次に、DSBs 生成が放射線感受性を増強する1つの要因であることから、SFN と X 線および炭素イオン粒子線との併用効果を調べ、ヌードマウスに移植した HeLa 細胞の腫瘍に対して、X 線および炭素イオン粒子線のいずれにおいても、併用することにより腫瘍の成長抑制が増強されることを見出した。特に X 線との併用においては明確な相乗効果が見出された。また、細胞実験からも X 線との併用による明確な増感効果を示し、これが DSBs 修復経路の抑制によるものであることを明らかにした。

本論文は、小分子の SFN が単独で DSBs を誘発するという新たな知見を得ると共に、これが放射線との併用による抗腫瘍効果の増強に寄与していることを作用メカニズムの面から説明しており、これらの成果は将来の臨床応用に向けて重要な寄与をするものと考えられる。

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

氏 名	岡田 将
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 461 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway (脳由来神経成長因子は心筋梗塞後の心機能障害に対して中枢神経を介し保護作用を示す)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水栄司 (副査) 教 授 三木隆司 教 授 伊豫雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】脳由来神経成長因子(BDNF)は神経細胞の発生・分化・維持を促す分泌蛋白として知られるが、近年になり心臓発生にも必須であり血管新生作用も併せ持つ事が明らかになった。本物質の成人期心臓における役割を明らかにする目的で、遺伝子改変モデルにおいて心筋梗塞後の心機能を評価すると共に、その効果発現機序を検討した。

【方法】Cre-loxP system を用い、全身或いは心筋細胞特異的に BDNF・TrkB 遺伝子を後天的に削除したマウス(CKO)を作成した。またカプサイシン処理により心臓からの神経求心路を削除したマウス(CAP)を作成した。これらのモデルに心筋梗塞を作成し、超音波により心機能を評価した。また組織標本を用いマッソン・トリクローム染色を行い、梗塞サイズを計測した。BDNF 蛋白の測定は western blot 法（臓器）・ELISA 法（血漿）により行った。

【結果】BDNF を全身で後天的に削除したマウスは明らかな心機能低下・梗塞拡大を認め、心筋細胞特異的に TrkB を削除したマウスも同様であった。しかし BDNF を心筋細胞特異的に削除した場合は有意な変化を認めなかった。一方、通常のマウスでは心筋梗塞後に脳・血漿中での BDNF 発現が有意に上昇していたが、その変化は BDNF を全身で削除したマウス及び心臓からの神経求心路を削除したマウスでは消失していた。後者においても心筋梗塞後に顕著な心機能の増悪を認めた。

【結論】本研究の結果、BDNF/TrkB による心筋細胞への作用が心筋梗塞後の心機能低下や梗塞拡大の抑制に重要であることが判明した。加えて、これらの効果発現は心臓内の autocrine 経路ではなく、むしろ神経による脳への刺激を介した endocrine 経路を介していることが分かり、心臓と脳との有機的協調の重要性が明らかになった。心筋梗塞後心不全に対する新たな治療標的として、本物質及び経路に対する今後の更なる研究が期待される。

論文審査の結果の要旨

脳由来神経成長因子（BDNF）が胎生期・成人期の神経細胞において必須であることは広く認められてきた。しかしその成人期心臓に対する重要性は知られていない。本研究は BDNF が胎生期心臓に必須であること、及び虚血性心疾患の発生率と関連することに着目し、BDNF の成人期心臓への機能を検討した。その際に後天的な遺伝子削除が可能な遺伝子改変マウスを用い、特定臓器における BDNF あるいは TrkB 受容体の発現を成人期に削除した。その結果、BDNF が心筋梗塞後の心機能障害を改善させることを示した。またその機序が TrkB 受容体を介した心筋細胞への直接作用によるものであり、更に BDNF の発現は心臓局所ではなく心臓から脳を経由し調節されていることを初めて示した。本結果により心臓ならびに循環動態の恒常性維持における臓器間ネットワークの重要性が提示された。心筋梗塞をはじめとする心機能障害への治療において、心臓のみならず脳も治療標的となり得ることを初めて示した点で、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	折茂 政幸
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 462 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Critical role of p53 in regulating insulin resistance (インスリン抵抗性における p53 の重要性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 岩間厚志 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】培養細胞は、テロメアの短縮や酸化ストレスなどの様々な刺激で、細胞老化と呼ばれる不可逆的な細胞分裂停止状態に陥る。この反応は p53 や pRb などの癌抑制タンパクによって調節される。これまでに、細胞レベルの老化が、個体の老化や加齢に関連した疾患に関与することが報告されている。糖尿病は加齢に伴い発症頻度が増加するが、そのメカニズムは明らかでない。そこで本研究では、脂肪組織における細胞老化が糖尿病の病態生理にどのような役割を果たすのかを検証する。

【方法】テロメア不全マウスに高脂肪高ショ糖餌を与え、その脂肪組織で代謝、老化関連マーカーおよび炎症性サイトカインを検討した。さらに、脂肪組織の摘除と野生型マウスへの脂肪移植を行い、同様の項目を検討した。また、2 型糖尿病マウスの脂肪組織においても、老化の形質を検討した。2 系統それぞれのマウスにおいて p53 ヘテロ K0 マウスを作製し、代謝および老化に対する影響を検討した。

【結果】テロメア不全マウスは、高脂肪高ショ糖負荷によりインスリン抵抗性を生じ、その脂肪組織は β -galactosidase 活性亢進、p53 の発現増加、炎症性サイトカインの増加などの老化の形質を示した。これらの老化した脂肪組織の摘除により、インスリン抵抗性は改善し、血清サイトカイン値も低下した。一方、老化脂肪組織を移植した野生型マウスは、インスリン感受性の低下と耐糖能の悪化を認めた。また、2 型糖尿病マウスの脂肪組織でも、類似した老化の形質を示した。p53 活性の抑制は、どちらの系統のマウスでも脂肪細胞の老化やインスリン抵抗性を改善した。

【結論】本研究では、p53 が脂肪組織の老化を制御しており、その老化脂肪組織は炎症性サイトカインを介して、インスリン抵抗性をはじめ、代謝調節に関与していることが明らかとなった。このことは、脂肪組織における細胞老化シグナルの解明が、加齢に関連する疾患や代謝疾患の新たな治療法の開発に繋がる可能性を示唆するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

糖尿病は加齢に伴い罹患率が増加するが、その詳細なメカニズムは明らかでない。本研究は、脂肪組織における細胞老化が糖尿病の病態生理に果たす役割を検証した。テロメア不全マウスおよび2型糖尿病マウスにおいて、脂肪組織で代謝、老化関連マーカーおよび炎症性サイトカインを検討し、さらに、両系統のp53ヘテロK0マウスを作製し、代謝および老化への影響を検討した。その結果、テロメア不全マウスは、高脂肪高ショ糖食餌によりインスリン抵抗性を生じ、脂肪組織は β -galactosidase活性亢進、p53の発現増加、炎症性サイトカインの増加など老化の形質を示した。老化した脂肪組織の摘除により、インスリン抵抗性は改善し、血清サイトカイン値も低下した。一方、老化脂肪組織を移植した野生型マウスは、インスリン感受性の低下と耐糖能の悪化を認めた。2型糖尿病マウスの脂肪組織でも、同様な老化の形質を示した。p53活性の抑制は、両系統のマウスで脂肪細胞老化やインスリン抵抗性を改善した。本論文は、p53が脂肪組織の老化を制御しており、老化脂肪組織は炎症性サイトカインを介して、インスリン抵抗性をはじめ、代謝調節に関与していることを明らかにしたものであり、意義ある論文と評価した。

氏 名	浅野 達彦
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 463 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effect of Plaque Volume on Subsequent Vessel Remodeling at Edges of Sirolimus-eluting Stents (シロリムス溶出性ステントのエッジにおけるプラーク量と血管リモデリングの関係)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮崎 勝 (副査) 教 授 武城英明 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】シロリムス溶出性ステント（SES）留置時におけるステントエッジのプラーク量はエッジの再狭窄と関連がある。再狭窄の機序を明らかにするため血管内超音波法（IVUS）を用いて、ステントエッジにおけるプラーク量と慢性期の血管リモデリングについて検討した。

【方法】SES を留置した 33 病変を対象とし、ステント留置時と慢性期（9 ヶ月後）におけるステントエッジの IVUS 像を比較した。IVUS の計測セグメントはステントの近位部と遠位部それぞれ 5mm とし、さらに 1mm ごとのサブセグメントに分けて評価した。

【結果】遠位部セグメントのステントに隣接するサブセグメントにおいて、有意な血管内腔の減少とプラーク量の増加を認めた。血管径には有意な変化を認めなかった。近位部セグメントではステントに隣接するサブセグメントにおいて血管内腔の減少とプラーク量の増加傾向がみられたが有意ではなかった。近位部、遠位部のステントに隣接するサブセグメントにおいて SES 留置時のプラーク量と血管径の変化には負の相関を認めた ($r = -0.48$, $p < 0.001$)。

【結語】ステントエッジにおける多量のプラークは血管のネガティブリモデリングを引き起こし、再狭窄リスクと成りうる。

論文審査の結果の要旨

シロリムス溶出性ステント（SES）留置時におけるステントエッジのプラーク量はエッジの再狭窄と関連がある。しかしその再狭窄の機序は不明であった。本研究は SES を留置した 33 病変を対象とし、ステント留置時と慢性期（9 ヶ月後）における変化を、血管内超音波法（IVUS）を用いて比較した。IVUS の計測セグメントはステントの近位部と遠位部それぞれ 5mm とし、さらに 1mm ごとのサブセグメントに分けて評価した。結果として、遠位部セグメントのステントに隣接するサブセグメントにおいて、有意な血管内腔の減少とプラーク量の増加を認めた。血管径には有意な変化を認めなかった。近位部セグメントではステントに隣接するサブセグメントにおいて血管内腔の減少とプラーク量の増加傾向がみられたが有意ではなかった。近位部、遠位部のステントに隣接するサブセグメントにおいて SES 留置時のプラーク量と血管径の変化には負の相関を認めた（ $r = -0.48$, $p < 0.001$ ）。本論文は、ステントエッジにおける多量のプラークは血管のネガティブリモデリングを引き起こし、再狭窄リスクと成りうる事を示し、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	石尾 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 464 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Impact of drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes in dialysis patients (透析症例における薬物溶出性ステントの有用性の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】透析症例におけるシロリムス溶出性ステントの有用性を検討する。

【方法】経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行され、SES を留置した透析患者 54 人、69 病変を対象とした。ベアメタルステント(BMS)を用いて PCI を施行した透析患者 54 人、58 病変をコントロール群とした。PCI 施行後 9 ヶ月までのイベント(死亡、心筋梗塞、再狭窄、標的病変血行再建(TLR)、ステント血栓閉塞)を検討した。

【結果】ステント留置後の最小血管内径(MLD)は両群で差がなかったが、フォローアップ時には SES 群で有意に MLD が大であった($1.98 \pm 0.83\text{mm}$ vs. $1.50 \pm 0.78\text{mm}$, $p < 0.01$)。フォローアップ期間中の死亡、心筋梗塞、再狭窄、TLR、ステント血栓閉塞に有意差は認められなかった。

【結語】透析症例においては、SES を使用しても再狭窄率は高く、BMS と比べ有意差は認められなかった。また、フォローアップ期間内のイベント発生率にも有意差は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

冠動脈狭窄の治療法として、ステント挿入が広く普及してきたが、再狭窄の問題が重要な課題となっている。再狭窄の発生率を低下させるため、シロリムス溶出性ステント (SES) が開発され、有用性が報告されている。しかし、狭窄部位に石灰化等を伴う透析症例に対しては、SES の有用性は不明である。本研究は経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施行され、SES を留置した透析患者 54 人、69 病変を対象とした。ベアーメタルステント (BMS) を用いて PCI を施行した透析患者 54 人、58 病変をコントロール群とした。PCI 施行後 9 ヶ月までのイベント (死亡、心筋梗塞、再狭窄、標的病変血行再建 (TLR)、ステント血栓閉塞) を検討した。結果として、ステント留置後の最小血管内径 (MLD) は両群で差がなかったが、フォローアップ時には SES 群で有意に MLD が大であった ($1.98 \pm 0.83\text{mm}$ vs. $1.50 \pm 0.78\text{mm}$, $p < 0.01$)。フォローアップ期間中の死亡、心筋梗塞、再狭窄、TLR、ステント血栓閉塞に有意差は認められなかった。本論文は、透析症例においては SES を使用しても再狭窄率は高く、BMS と比べ有意差は認められないことを示し、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	石川 雅智
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 465 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Occupancy of Sigma-1 Receptors in the Living Human Brain by Fluvoxamine and Donepezil: A Positron Emission Tomography Study Using [^{11}C]SA4503 (フルボキサミン及びドネペジルのヒト脳内シグマ 1 受容体占拠率測定 : [^{11}C]SA4503-ポジトロン CT 撮影を用いて)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 清水栄司 教 授 橋本謙二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】シグマ 1 受容体は統合失調症など多くの精神疾患との関連が報告されている。現在のところこの受容体をヒトにおいて描出するポジトロン CT (PET) 用トレーサは [^{11}C]SA4503 しか存在しない。ところでセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) であるフルボキサミン及びアルツハイマー病治療薬であるドネペジルはシグマ 1 受容体に高い親和性を持つことが知られているが、それら薬剤のヒト脳内シグマ 1 受容体への占拠率及びシグマ 1 受容体結合の臨床的意義に関しては不明な点が多い。そこで本研究では両薬剤の臨床用量におけるヒト脳内シグマ 1 受容体に対する占拠率を、ポジトロン CT を用いて調べた。

【方法】健康男性 15 名を無作為にフルボキサミン (50、100、150、200mg) 投与群と対照 SSRI であるパロキセチン (20mg) 投与群の 2 群に分け、SSRI 内服前後にシグマ 1 受容体測定用放射性リガンドである [^{11}C]SA4503 を投与し、動脈血採血を伴う 90 分間のダイナミック PET 撮影を行った。ドネペジル占拠率測定では 4 名ずつにドネペジル 5mg 投与群と 10mg 投与群に対して同様の撮影を行った。脳内に複数の関心領域 (ROI) を設定して時間放射能曲線を得、動脈血中未変化体リガンド濃度を入力関数とした 2 組織 3 コンパートメントモデル解析法を用いて [^{11}C]SA4503 の binding potential を算出した。内服前後の binding potential を比較することによりフルボキサミンとパロキセチン、ドネペジルのシグマ 1 受容体に対する占拠率を計算した。さらに 15 名についてはシグマ 1 受容体遺伝子多系と [^{11}C]SA4503 の binding potential との関連についても検討した。

【結果】フルボキサミンおよびドネペジルが脳内のすべての ROI において用量依存的にシグマ 1 受容体を占拠したのに対してパロキセチンはシグマ 1 受容体を全く占拠していなかった。フルボキサミンおよびドネペジルが臨床投与量においてシグマ 1 受容体を占拠していることから、シグマ 1 受容体がフルボキサミンおよびドネペジルの薬理学的作用に関与していることが強く示唆された。また、シグマ 1 受容体遺伝子多型の GC-241-240TT と binding potential に間には相関は見られなかった。

論文審査の結果の要旨

シグマ 1 受容体は多くの精神疾患との関連が報告されている。セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) であるフルボキサミン及びアルツハイマー病治療薬であるドネペジルはシグマ 1 受容体に高い親和性を持つことが知られているが、それら薬剤のヒト脳内シグマ 1 受容体への占拠率及びシグマ 1 受容体結合の臨床的意義に関しては不明な点が多い。本研究では両薬剤の臨床用量におけるヒト脳内シグマ 1 受容体に対する占拠率を、ポジトロン CT を用いて調べている。

健常男性 15 名をフルボキサミン投与群と対照 SSRI であるパロキセチン投与群の 2 群に分け、SSRI 内服前後にシグマ 1 受容体測定用放射性リガンドである [^{11}C]SA4503 を投与し PET 撮影を行った。ドネペジル占拠率測定では健常男性 4 名ずつのドネペジル 5mg 投与群と 10mg 投与群に対して同様の撮影を行った。

結果的にフルボキサミンおよびドネペジルが脳内において用量依存的にシグマ 1 受容体を占拠したのに対してパロキセチンはシグマ 1 受容体を全く占拠していなかった。このことから、シグマ 1 受容体がフルボキサミンおよびドネペジルの薬理学的作用に関与していることが強く示唆された。

本論文は同じ SSRI であるフルボキサミンとパロキセチンを患者に投与する際の選択の目安となる、またドネペジルを投与する際にも参考となる薬理学的データを示しており、臨床的にも意義のある論文と評価した。

氏 名	郭 文智
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 466 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Nm23-H1 is responsible for SUMO-3-involved DNA synthesis induction after X-ray irradiation in human cells (ヒト細胞における SUMO-3 を介した X 線誘導 DNA 合成に関わる Nm23-H1)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 瀧口正樹 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 伊東久夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】細胞の DNA 合成レベルは放射線照射後低下することは、生物種を問わない不変の現象である。ところが、X 線照射後に DNA 合成レベルが上昇する現象もあることをゴーリン患者由来細胞で見出している。さらに、X 線照射後の DNA 合成能の誘導にユビキチン様 SUMO-3 遺伝子の発現低下に関わるとの示唆を得ている。SUMO-3 タンパク質は様々なタンパク質の局在化、安定性に関わることが知られている。そこで、本研究では、SUMO-3 と結合するタンパク質を探索することにより、SUMO-3 を介した X 線照射後の DNA 合成上昇に関わる分子機構の解明を試みた。

【方法】SUMO-3 タンパク質の産生を RNA 干渉法 (siRNA) により抑制させた HeLa 細胞を作製し、その細胞において、X 線照射後の DNA 合成レベルを pulse-labeling 法を用いて調べた。また、SUMO-3 発現抑制させた HeLa 細胞において、二次元電気泳動法により差次的発現解析を行い、X 線被照射後に量的変動するタンパク質を探索した。この探索したタンパク質の発現を RNA (siRNA) 干渉法により HeLa 細胞において抑制し、X 線照射後の DNA 合成レベルを測定した。また、His-SUMO-3 過剰発現 HeLa 細胞を作製し、SUMO-3 と結合するタンパク質を検出し、目的とするタンパク質の SUMO 化の有無を調べた。

【結果】ゴーリン患者由来細胞のみならず、HeLa 細胞においても、SUMO-3 の siRNA 処理により、X 線照射後の DNA 合成誘導が見られた。一方、SUMO-3 産生を低下させたことに連動して、X 線照射後発現量が変化する複数のタンパク質を見出した。うち一つは、Nm23-H1 と同定され、NM23-H1 の siRNA 処理でも、X 線照射後の DNA 合成上昇が見られた。一方、X 線照射後に Nm23-H1 は SUMO-3 と結合することが確認された。

【結論】Nm23-H1 は、癌転移の抑制因子として単離され、DNA 代謝に関わるヌクレオチドニリン酸キナーゼ (NDP kinase) 活性を持つことが知られている。今回、SUMO-3 の発現抑制した場合のみ、X 線照射後に Nm23-H1 タンパクの低下が見られ、しかも、X 線照射後の DNA 合成上昇に Nm23-H1 の関与が示唆されたことから、SUMO-3 は Nm23-H1 と共に DNA 合成に関わるメカニズムのあることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

細胞の DNA 合成レベルは放射線照射後通常低下するが、X 線照射後に DNA 合成レベルが上昇する現象がゴーリン患者由来細胞で見出されている。本研究では、この現象におけるユビキチン様 SUMO-3 遺伝子の発現低下の関与が調べられた。RNA 干渉法により SUMO-3 発現を抑制させた HeLa 細胞を作製し、X 線照射後の DNA 合成レベルをパルス標識法を用いて調べたところ、X 線照射後の DNA 合成誘導が見られた。また、SUMO-3 発現を抑制させた HeLa 細胞において、二次元電気泳動法により差異的発現解析を行い、X 線被照射後に量的変動するタンパク質を複数見出した。うち一つは、Nm23-H1 と同定され、Nm23-H1 の siRNA 処理でも、X 線照射後の DNA 合成上昇が見られた。一方、X 線照射後に Nm23-H1 は SUMO-3 と結合することが His-SUMO-3 過剰発現 HeLa 細胞において確認された。本論文はヒト細胞の放射線応答機構に新しい知見を与える価値ある研究業績と認められた。

氏 名	門 永 由 美
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 467 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Longitudinal evaluation of the effect of smoking initiation on body weight, blood pressure, and blood biochemistry (喫煙開始が体重、血圧、血液検査所見に与える影響に関する縦断的評価)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 羽 田 明 (副査) 教 授 吉 野 一 郎 教 授 森 千 里

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】喫煙を新たに開始することによって各種の検査所見がどのように変化するかを調査すること。

【方法】対象者は、製鉄業に勤務し、1991 年から 2002 年までに健康診断を受診した男性社員 7058 名のうち、喫煙しないと回答し、その翌年より、3 年間連続して喫煙すると回答した喫煙開始者 214 名と、対照群としての非喫煙継続者 214 名である。対照群は非喫煙継続者の調査結果から、追跡開始時の年度、年齢（±2 才まで）、勤務形態、飲酒習慣、運動習慣をマッチさせてランダムに選出した。解析では 4 年間の BMI、収縮期および拡張期血圧、ヘモグロビン、総コレステロール、HDL、AST、ALT、 γ -GTP、HbA1c、クレアチニンと尿酸について、Friedman 検定により、各群内の年次推移について比較した。さらに喫煙開始者と非喫煙継続者との二群間で、喫煙開始前の値と、喫煙 1 年目、2 年目、3 年目の変動について Mann-Whitney の U 検定で比較した。

【結果】喫煙開始者と、非喫煙継続者の年齢の平均±SD はそれぞれ 32.6 ± 11.1 、 33.0 ± 10.9 であった。また、交替勤務者、毎日飲酒、運動習慣なしの割合は喫煙開始者がそれぞれ 42.1%、38.6%、40.7%であり、非喫煙継続者がそれぞれ 42.1%、38.8%、40.2%であった。拡張期血圧については、追跡開始から 2 年後の変動は、喫煙開始者で非喫煙者より 2.44 mm Hg 有意に低値であった。体重および BMI の変動については、非喫煙継続者では一貫して上昇していたが、喫煙開始者では、非喫煙継続者より 1 年目の体重が 0.60kg、BMI が $0.22\text{kg}/\text{m}^2$ 、2 年目の体重が 0.38kg、BMI が $0.16\text{kg}/\text{m}^2$ 有意に低値であった。3 年目の体重、BMI の変動は 2 群間ならびに喫煙開始者群内での比較で有意差は認められなかった。

【結論】喫煙開始は一時的な体重減少と血圧低下が認められるが、約 3 年で喫煙開始による影響はなくなることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

この論文は、喫煙を新たに開始することによって、各種の検査所見がどのように変化するかを調査することを目的としたものである。対象者は、製鉄業に勤務し、1991年から2002年までに健康診断を受診した男性社員7058名のうち、初回に非喫煙と回答し、その後3年継続して喫煙と回答した喫煙開始群214名と、対照群として、非喫煙と4年連続して回答した非喫煙継続群214名である。対照群は、非喫煙継続者の調査結果から、喫煙開始群と調査年度、年齢、勤務形態、飲酒習慣、運動習慣をマッチさせて選出された。解析では、観察期間である4年間のBMI、収縮期および拡張期血圧、ヘモグロビン、総コレステロール、HDL、AST、ALT、 γ -GTP、HbA1c、クレアチニンと尿酸の、観察開始から1年目、2年目、3年目の変動について、喫煙開始群と非喫煙継続群との群間ならびに各群内でノンパラメトリック法を用いて比較された。

結果として、拡張期血圧については、観察開始から2年目の変動が、喫煙開始群で非喫煙継続群より2.44mmHg有意に低値であった。体重およびBMIの変動については、非喫煙継続群では一貫して上昇していたが、喫煙開始群では、非喫煙継続群より、1年目の体重が0.60kg、BMIが0.22kg/m²、2年目の体重が0.38kg、BMIが0.16kg/m²有意に低値であった。3年目の体重、BMIの変動は、2群間ならびに喫煙開始群内での比較では有意差は認められなかった。

以上のように、喫煙開始により、体重減少と血圧低下が認められるが、一時的であり、約3年で喫煙開始による影響は明らかでなくなることが示された。この結果は、喫煙開始の初期における各種検査所見の年次推移を、同一対象者において追跡することで得られた結果であり、防煙教育にも資する、価値ある論文であると評価した。

氏 名	金原 信久
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 468 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia? : A cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia (統合失調症の進行と共に前頭葉機能低下は全脳に拡大するか? : 初発エピソード群と慢性期群との横断研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 清水栄司 教 授 橋本謙二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】統合失調症は MRI による脳構造的測定 of 縦断的研究により進行性の疾患であることが示唆されている。一方で古くから前頭葉の安静時脳血流低下が認められることが報告されてきた。これまでに同所見に関する罹病期間による変化は報告されていない。今回我々は病期の進行と共に前頭葉の安静時脳血流低下は増悪・拡大していくかを検討した。

【方法】統合失調症初発エピソード群 16 人（平均年齢 26.4 歳）と慢性期群 20 人（同 37.8 歳）を対象とした。それぞれの群に年齢・性別が一致した健常群（コントロール群-1 ; 15 人、コントロール群-2 ; 20 人）を設定した。¹²³I-IMP 111MBq を核種とし、SPECT を撮影し、3D-SSP 法にて画像処理を施行した。脳血流低下の領域とその程度に関して統計解析を施行した。尚、全脳平均脳血流で正規化を行った。

【結果】①脳血流低下の領域: Pixel-by-pixel 法による、両疾患群とそれぞれの健常群との比較において、下前頭回・内側前頭回・前帯状回に統計学的に有意な低下領域 ($Z > 3.0$, uncorrected $P < 0.001$) を認めた。同領域は慢性期群で初発エピソード群よりも拡大して存在した。さらに慢性期群でのみ側頭葉・頭頂葉・頭後葉で有意な低下領域が存在した。②脳血流低下の程度: 脳全体を脳回単位に区分けして、両疾患群同士を比較すると、初発エピソード群と慢性期群は前頭葉領域では差がなかった。しかし慢性期群は初発エピソード群よりも角回・紡錘状回・中後頭回で有意な脳血流の低下 (ANOVA, $P < 0.05$) を認めた。

【結論】前頭葉の安静時脳血流低下は初発エピソード群よりも慢性期群で拡大傾向にあったが、その低下の程度は有意ではなく、罹病期間の増加により顕著な進行性の所見を示すとは限らないことが示唆された。一方で頭頂葉・側頭後頭葉・後頭葉領域では罹病期間の長期化により、前頭葉領域の変化よりも大きな脳血流低下が生じていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

統合失調症は臨床的に進行性の精神疾患であるとされているが、画像研究としては、MRI による検討で進行性の脳容積縮小を報告したもの以外に、疾患の進行性に関する研究が極めて乏しい。その理由として、本疾患の多様性（症状の種類やその重症度）と、研究により治療状況などが異なることが影響していると推測されている。本研究では、本疾患に確立された所見である安静時の前頭葉領域の脳血流低下

（hypofrontality）に注目し、初発エピソード群と慢性期群の両疾患群、および両疾患群と年齢・性別を合わせた健常対照群の計 4 群を設定した。各群間の臨床パラメータを比較的厳密に統制し、同所見が罹病期間と共に変化するか否かを、SPECT を用いて検討した。結果として、前頭葉の安静時脳血流は、両疾患群間で同程度の低下となった。しかし、頭頂葉（角回）・側頭葉（紡錘状回）・後頭回（中後頭回）の安静時脳血流は、慢性期群で有意に低下していた。本結果から、統合失調症では安静時脳血流低下が前頭葉領域から認められ、罹病期間の増大と共に、前頭葉以外の脳後方領域において、より顕著に低下していく可能性が示唆された。本研究結果は本疾患における病態の進行パターンを解明していく上で、臨床的に意義のある論文であると評価した。

氏 名	石崎（川城） 由紀子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 469 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Studies of the current situation and the effect of fetal exposure to brominated flame retardants (臭素化難燃剤による胎児の曝露状況と曝露影響に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 羽田 明 (副査) 教 授 齋藤哲一郎 教 授 岩間厚志

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】臭素化難燃剤(Brominated Flame Retardants: BFR)は火災等の燃焼被害を抑えるために、家庭電化製品や家具等に含まれている。BFR は世界的に使用されており、環境中や野生生物から検出されている。胎児期の BFR 曝露は、胎児の成長発達に悪影響を及ぼすと懸念されているため、BFR の胎児の曝露状況と、胎児組織の一部であるヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて曝露影響を検討した。

【方法】2005 年 11 月から 2006 年 12 月までの間、千葉県柏市の産婦人科で自然分娩した 16 名から母体血、母乳、臍帯血、臍帯を採取し、それぞれの PBDE (polybrominated diphenyl ethers)、TBBPA (tetrabromobisphenol A)、TBP (tribromophenol) 濃度を高分解能ガスクロマトグラフ質量分析にて測定した。この研究は、千葉大学倫理委員会にて承認されている。一方、BFR のうち PBDE の混合物である DE71 (penta-BDE)、DE79 (octa-BDE)、DE83 (deca-BDE) (40 μ M)に HUVEC を曝露し、DNA マイクロアレイ、real-time RT-PCR 法、Western blotting 法により発現変化を解析した。

【結果】PBDE はすべての母体血 (平均値 $\pm$ SD = 25 ± 23 pg/g wet weight)、母乳(140 ± 220 pg/g)、臍帯血(4.8 ± 6.5 pg/g)、臍帯(3.1 ± 3.1 pg/g)から検出された。また、すべての母体血から deca-BDE は検出されたが、母乳や臍帯血からは検出されなかった。TBBPA と TBP については、母体血や臍帯血では検出されないサンプルもあったが、すべての臍帯サンプルから検出された。一方、HUVEC への曝露実験では、抗酸化作用に関与する thioredoxin family の発現変動が認められ、特に TXNIP (thioredoxin interacting protein)の発現が mRNA とタンパクレベルにおいて経時的に減少した。

【結論】本研究から、胎児は PBDE、TBBPA、TBP の曝露を受けていることがわかった。また、PBDE 曝露は HUVEC に酸化ストレスを起こすことが示唆された。本研究成果は BFR の使用に注意を促すものとして有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

臭素化難燃剤は世界中で多く使用され、内分泌攪乱化学物質として人体への影響が懸念されている。本研究では、特に化学物質の影響を受けやすい胎児に着目し、臭素化難燃剤の日本人胎児の曝露状況と、胎児組織の一部であるヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）の遺伝子発現への影響を調べている。胎児の曝露状況では、日本人母児 16 組の母体血、母乳、臍帯血、臍帯におけるポリ臭素化ジフェニルエーテル（PBDE）、テトラブロモビスフェノール A（TBBPA）、トリブロモフェノール（TBP）の濃度を測定し、PBDE はすべてのサンプルから検出され、TBBPA と TBP はすべての臍帯組織から検出され、日本人胎児は臭素化難燃剤による曝露を受けていることを明らかにしている。さらに HUVEC への曝露実験では、PBDE による遺伝子発現の影響を DNA マイクロアレイ、real-time RT-PCR 法、Western blotting 法により調べた。その結果、Thioredoxin interacting protein を初めとする酸化ストレスに関連する遺伝子発現の変動を見出している。本論文は臭素化難燃剤の胎児への影響を示唆しており、化学物質についての次世代の環境を考える上で意義のある論文であると評価した。

氏 名	川田 奈緒子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 470 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Daytime Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における高炭酸ガス血症の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西野 卓 (副査) 教 授 高林克日己 教 授 岩瀬博太郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】一般に、閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の病態と高炭酸ガス血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) とについては直接の関連はないと考えられている。しかし、一方で OSAS の主な治療法である持続気道陽圧呼吸 (CPAP) 療法は一部の高炭酸ガス血症を伴う OSAS 患者の炭酸ガス貯留を改善することが報告されている。今回、OSAS と高炭酸ガス血症に直接の関連があるか検討した。

【方法】終夜睡眠ポリグラフ Polysomnography (PSG) で診断された OSAS 患者 1227 例（男性 1091 例 女性 136 例 平均年齢 50 ± 1 才）を対象とした。高炭酸ガス血症をきたす頻度、及び高炭酸ガス血症と肥満度 (BMI)、気流制限 (FEV1.0%)、拘束性障害 (%VC)、無呼吸低呼吸指数 (AHI) との関連を検討した。更に、高炭酸ガス血症をきたした症例の一部 (37 例) に 3 ヶ月間 CPAP 療法を施行した。

【結果】高炭酸ガス血症は 14% (168 例) の症例で認められた。高炭酸ガス血症を呈する群では BMI、AHI が高かったが、一方で FEV1.0% は差がなかった。多変量解析では AHI のみが高炭酸ガス血症の予測因子 ($p < 0.0001$) であったが、BMI ($p < 0.051$) や %VC ($p < 0.062$) も一部予測因子となる可能性があった。3 ヶ月間 CPAP 療法を施行した症例 (37 例) のうち、反応良好群 ($\text{PaCO}_2 \geq 5 \text{ mmHg}$ の改善を示した 19 例) では反応不良群 (18 例) に比べて BMI がより低い傾向にあった。

【結論】これらの結果から、一部の OSAS 患者では、OSAS の病態が高炭酸ガス血症に直接関与している可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

「目的」睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者で日中時も高炭酸ガス血症を呈する患者が存在する。本研究の目的は 1)OSAS 患者が日中時に高炭酸ガス血症を来たす頻度を調査すること、2)高炭酸ガス血症と肥満、肺機能、睡眠時無呼吸の重症度などとの関連を明らかにすること、3)CPAP 治療の効果について検討することである。

「方法」終夜睡眠ポリグラフ Polysomnography (PSG)で診断された OSAS 患者 1227 例（男性 1091 例 女性 136 例 平均年齢 50 ± 1 歳）を対象とした。これらの患者で高炭酸ガス血症を来たす頻度、高炭酸ガス血症と肥満度(BMI)、気流制限 (FEV1.0%)、拘束性障害(%VC)、無呼吸低呼吸指数 (AHI) との関連について検討した。さらに、高炭酸ガス血症を来たした 37 症例については 3 ヶ月間 CPAP 療法を施行し、CPAP が Paco_2 に及ぼす影響について検討した。

「結果」高炭酸ガス血症は 14% (136 例) の症例で認められた。高炭酸ガス血症を呈する群では BMI, AHI が高かったが、一方で%VC 値や FEV1.0%値には差がなかった。多変量解析では AHI のみが高炭酸ガス血症の予測因子であった ($P < 0.0001$)。BMI ($P < 0.051$) や%VC ($P < 0.062$) も一部予測因子となる可能性があった。3 ヶ月間 CPAP 療法を施行した症例のうち 51% (19/37 例) で高炭酸ガス血症の改善を認めた。これらの症例では改善を認めなかった症例に比べて BMI がより低い傾向があった。

「結論」これらの結果から、一部の OSAS 患者では OSAS の病態が高炭酸ガス血症に直接関与している可能性があることが示唆された

氏 名	金 元虎
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 471 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Involvement of HSP27 and annexin II in UVC resistance of human cells (ヒト細胞における紫外線抵抗性に関わる HSP27 と annexin II)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松江弘之 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 瀧口正樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕分子シャペロンである heat shock protein 27 (HSP27) は、種々のストレスに対応することが知られているが、紫外線(UVC)に対する細胞応答への関与は報告されていなかった。しかし、HSP27 がヒト細胞の UVC 抵抗性に関わる知見を得、その結合タンパク質として annexin II を見出した。そこで、両たんぱく質による紫外線抵抗性の分子メカニズムの詳細を解明するための糸口を見出すこととした。

〔方法〕紫外線致死高感受性ヒト細胞 Rsa とその派生株で紫外線致死抵抗性細胞 AP^r-1 を用いた。また、両細胞への遺伝子導入あるいは siRNA 処理により HSP27 の細胞内含量を変動させた細胞を作成した。それらの細胞の annexin II タンパク質量をウェスタンブロット法により解析した。さらに、同様に annexin II のタンパク質量も変動させた派生株も作成した。以上の細胞の紫外線致死感受性は、コロニー形成法により調べた。

〔結果〕Rsa 細胞では、UVC 照射後数時間で annexin II タンパク質量が減少したが、annexin II を過剰発現させると、紫外線致死抵抗性が認められた。また、HSP27 を過剰発現させると、致死抵抗化と連動し annexin II タンパク質量の減少は抑制された。一方、AP^r-1 細胞では、UVC 照射後 annexin II タンパク質量は減少しなかったが、HSP27 の発現を抑制すると減少が認められ、致死感受性化した。

〔結論〕紫外線致死感受性に関わる過程では、紫外線照射後早期に annexin II のタンパク質量の減少があることが示唆された。さらに、HSP27 は紫外線照射後の annexin II 量の減少を抑制することから、シャペロンとして annexin II の細胞内量の調節を介して紫外線致死抵抗性に関わる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、heat shock protein 27 (HSP27) がヒト細胞の UVC 抵抗性に関わるという知見、および HSP27 結合タンパク質として annexin II が同定された事実を基に、両たんぱく質による紫外線抵抗化の分子メカニズムの詳細を解明することを目的としたものである。紫外線致死感受性の R_{Sa} 細胞では、紫外線照射後数時間で annexin II タンパク質量が減少したが、HSP27 を過剰発現させると、致死抵抗化と連動し annexin II タンパク質量の減少は抑制された。R_{Sa} の派生株で、紫外線抵抗性の AP^r-1 細胞では、紫外線照射後 annexin II の減少は認められなかったが、siRNA を用いて、HSP27 の発現を抑制すると紫外線感受性化し、連動して annexin II 量の減少が認められた。以上から、紫外線致死感受性に関わる過程では、紫外線照射後早期に annexin II の減少があること、および HSP27 はシャペロンとして annexin II の細胞内量の調節を介して紫外線致死抵抗性に関わる可能性が示唆された。本論文はヒト細胞の紫外線応答機構に新しい知見を与える価値ある研究業績と認められた。

氏 名	高橋 英雄
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 472 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Molecular epidemiological studies on mycotic zoonoses in a zoological garden and an aquarium (動物園と水族館における人獣共通真菌症の分子疫学的研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 白澤 浩 (副査) 教 授 松江弘之 教 授 三上 襄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】1) 動物園飼育の複数のカナダヤマアラシ感染例から検出された皮膚糸状菌症原因菌 *Arthroderma benhamiae* および 2) 水族館飼育小型鯨類（イルカ類）から検出された *Candida* 属菌種の遺伝子型を分子疫学的に動物、飼育者、観客との関連について解析し、人獣共通感染症対策の一端とする。

【方法】1) ヤマアラシ感染例から検出された *A. benhamiae* の菌株について ITS 領域リボゾーム RNA 遺伝子 (*ITS rDNA*) の遺伝子型の検討と、飼育関係者及び関連動物の保菌調査、2) 水族館飼育イルカ類の噴気孔呼気、飼育関係者及び飼育環境から分離された *Candida albicans* と *C. tropicalis* の *ITS rDNA* と多剤耐性遺伝子 (*MDR1*) の遺伝子型により分子疫学的に分離株の関連性と薬剤感受性についての解析を行った。

【結果】1) ヤマアラシから分離された *A. benhamiae* はいずれも北米由来とされる Americano-European race で、我が国で初めて確認された遺伝子型であった。なお今回の感染はヤマアラシに限られていた。2) 水族館飼育イルカ類、飼育プール、飼育関係者口腔内および参照菌株の *C. albicans* 60 株（参照 27 株）と *C. tropicalis* 53 株（参照 27 株）を解析したところ、前者は 36 遺伝子型中 6 型、後者は 18 遺伝子型中 2 型でイルカとその他由来株の間に遺伝子型の一致を認めた。調査した水族館に関連した分離株は薬剤耐性株が多いのが特徴であったが、*MDR1* 配列との関連性は認められなかった。

【結論】動物の皮膚糸状菌症は接触によりヒトに感染することがあり、動物園での感染例も報告されている。なかでも *A. benhamiae* は 20 世紀の終わりに我が国に移入された新興真菌症原因菌で、ヒトへの感染が問題となりつつある。今回のヤマアラシ分離株の検討では他の飼育動物および飼育関係者等への蔓延は認められなかったが、動物園内の動物間で感染が明らかとなった。今後ヒトへの感染が増加する可能性があり、人獣共通感染症の観点から対策が必要と考えられた。

水族館の検討では、イルカ類間、ヒト-イルカ類およびプール水-イルカ類間で共通の遺伝子型をもつ *Candida* 属菌種が確認され、水族館内での蔓延状態が示唆された。今後、飼育関係者だけでなく観客への感染予防を考慮することがヒト側と動物側双方における人獣共通感染症対策として必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、動物園飼育のヤマアラシ家族内感染例と水族館で飼育されているイルカ類に関する人獣共通真菌症を分子疫学的に解析した論文である。

前半は、ヤマアラシ家族内感染例から検出された皮膚糸状菌症原因菌 *Arthroderma benhamiae* を分子疫学的に解析し、我が国で初めて確認された遺伝子型の原因菌を輸入動物が保菌し、次世代への継承を証明したことから、飼育管理上の問題点を人獣共通感染症の観点でとらえた価値ある論文であった。

後半は、水族館で飼育されているイルカ類と飼育プール、飼育関係者の間で日和見真菌症原因菌 *Candida albicans* および *C. tropicalis* が蔓延し、分子疫学的解析からその一部は共通遺伝子型を示すことを確認したことから、飼育関係者だけでなく観客への影響、および観客からの影響も考慮することが、ヒト側と動物側双方における人獣共通感染症対策として必要であることを提唱した新しい観点に基づいた論文であった。

これらの動物園飼育下の動物に起因する人獣共通真菌症の分子疫学的解析に基づく問題点の提起と飼育管理上の対策の提唱は、今後、真菌症に限らず人獣共通感染症対策として重要な鍵となる論文であり、公衆衛生学的に意義のある論文と評価した。

氏 名	寺田 二郎
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 473 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Ventilatory long-term facilitation following intermittent hypoxia depends on orexin (間欠的低酸素暴露による長期呼吸増強にはオレキシンが必要である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 三木隆司 (副査) 教 授 木村定雄 教 授 清水栄司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】麻酔下動物で睡眠時無呼吸を模した間欠的低酸素暴露後に認められる長期呼吸増強が、非拘束マウスの自然睡眠時にも観察されるか否かを検証する。また睡眠・覚醒調節に必要である視床下部神経ペプチドであるオレキシンの、長期呼吸増強発現への関与について解析する。

【方法】オレキシンノックアウトマウスとその対照野生型マウスを用いて、間欠的低酸素、持続的低酸素、室内気刺激を行い、刺激前後の呼吸回数・1 回換気量・分時換気量・二酸化炭素産生量を測定した。睡眠覚醒状態を判定するための脳波・筋電図用電極の埋め込み手術を実験 1 週間前に行った。低酸素刺激前後の呼吸パラメーターを覚醒睡眠の各ステージごとに解析、長期呼吸増強発現の有無を検討した。

【結果】野生型マウスにおいて睡眠時、覚醒時ともに間欠的低酸素刺激後に分時換気量増加（長期呼吸増強）を認めた。一方オレキシンノックアウトマウスでは、間欠的低酸素刺激後の分時換気量増加は認めなかった。両マウスともに持続的低酸素刺激後の呼吸は、ほぼ刺激前のベースラインの呼吸と同等であり呼吸増強は認めなかった。

【結論】長期呼吸増強は、間欠的低酸素暴露後に通常大気環境に戻したにもかかわらず長期にわたって持続する呼吸増強（換気量増加＋上気道開存）であり、持続的な低酸素暴露では発現しない。間欠的低酸素は睡眠時無呼吸によってもたらされる低酸素を部分的に模倣しており、この長期呼吸増強は睡眠時無呼吸の続発予防に寄与しているのではないかと考えられている。本研究では、初めて自然睡眠中に長期呼吸増強が発現することを明らかにした。またオレキシンノックアウトマウスでは長期呼吸増強発現が認められなかったことにより、睡眠・覚醒調節に必要である視床下部神経ペプチドであるオレキシンは、長期呼吸増強発現に寄与していることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

睡眠時無呼吸に特徴的な、繰り返す低酸素暴露（intermittent hypoxia：IH）は、数時間にわたる呼吸出力増強を発現させることが報告されている。しかしその報告の多くは、麻酔下および人工呼吸管理下の動物を用いた研究であり、生理学的意義と分子機構の詳細は不明である。本研究は、この IH による長期呼吸増強発現が睡眠中の無呼吸予防に関与する可能性に着目し、無麻酔無拘束マウスを用いて IH 前後の呼吸を睡眠・覚醒の各ステージごとに解析した。さらに、睡眠覚醒調節に重要とされる視床下部神経ペプチドーオレキシンのノックアウトマウスと野生型マウスにおいても同様の比較を行い、オレキシンと長期呼吸増強との関連について検討した。

結果として、野生型マウスにおいて間欠的低酸素刺激後に睡眠中の分時換気量増加（長期呼吸増強）を認めた。一方オレキシンノックアウトマウスでは、間欠的低酸素刺激後の分時換気量増加は認めなかった。両マウスはともに持続的低酸素刺激後に呼吸増強を認めなかった。以上より本論文は、睡眠中の間欠的低酸素暴露後の長期呼吸増強が睡眠時無呼吸の続発予防に寄与している可能性と、オレキシンが長期呼吸増強発現に特異的な役割を担うことを示唆する、意義ある論文と評価した。

氏 名	土橋 玉枝
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 474 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Valproate suppresses morphine tolerance and induces the expression of endoplasmic reticulum chaperones (バルプロ酸は小胞体分子シャペロンの発現を誘導しモルヒネの耐性形成を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 高橋和久 (副査) 教 授 鈴木信夫 教 授 伊豫雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】モルヒネは鎮痛薬として広く用いられている。長期投与による耐性形成が問題となるがその詳細は不明である。近年、小胞体機能の異常により糖尿病や神経変性疾患などの疾患が起こる事が知られている。小胞体機能に重要な小胞体分子シャペロン BiP の変異マウスではモルヒネ耐性形成に異常が起こる事から、小胞体機能がモルヒネ耐性形成に関与すると考えられる。抗痙攣薬のバルプロ酸は小胞体分子シャペロンの発現を誘導し、小胞体機能を調節すると考えられる。そこでバルプロ酸のモルヒネ耐性形成に対する効果を検討した。

【方法】C57BL/6 マウスに、モルヒネ 20mg/kg またはモルヒネ 20mg/kg とバルプロ酸 50、150、300mg/kg の混合溶液を 1 日 2 回、連続 5 日間腹腔内投与を行った。鎮痛効果は連続投与前後にホットプレートテストで確認した。また小胞体分子シャペロンの発現をウェスタンブロットと免疫染色によって検討した。

【結果】モルヒネ連続投与により耐性が誘導されるとマウス脳 PAG 領域の μ オピオイド受容体発現細胞に小胞体分子シャペロンの発現が見られた。バルプロ酸を投与すると BiP の発現が誘導されたが、モルヒネの連続投与で起こる耐性形成は、バルプロ酸の混合投与で有意に抑制された。

【結論】モルヒネの耐性形成は小胞体機能と関連する事が示唆され、小胞体機能を調節するバルプロ酸の混合投与により耐性形成が抑制された。

論文審査の結果の要旨

モルヒネは鎮痛薬として広く用いられている。長期投与による耐性形成が問題となるがその詳細は不明である。近年、小胞体機能の異常により糖尿病や神経変性疾患などの疾患が起こる事が知られている。小胞体機能に重要な小胞体分子シャペロン BiP の変異マウスではモルヒネ耐性形成に異常が起こる事から、小胞体機能がモルヒネ耐性形成に関与すると考えられる。抗痙攣薬のバルプロ酸は小胞体分子シャペロンの発現を誘導し、小胞体機能を調節すると考えられる。そこでバルプロ酸のモルヒネ耐性形成に対する効果を検討した。方法は C57BL/6 マウスに、モルヒネ 20mg/kg またはモルヒネ 20mg/kg とバルプロ酸 50、150、300mg/kg の混合溶液を 1 日 2 回、連続 5 日間腹腔内投与を行った。鎮痛効果は連続投与前後にホットプレートテストで確認した。また小胞体分子シャペロンの発現をウェスタンブロットと免疫染色によって検討した。結果として、モルヒネ連続投与により耐性が誘導されるとマウス脳 PAG 領域の μ オピオイド受容体発現細胞に小胞体分子シャペロンの発現が見られた。バルプロ酸を投与すると BiP の発現が誘導されたが、モルヒネの連続投与で起こる耐性形成は、バルプロ酸の混合投与で有意に抑制された。本論文はモルヒネの耐性形成は小胞体機能と関連する事が示唆され、小胞体機能を調節するバルプロ酸の混合投与により耐性形成が抑制されることを示しており、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	鳴海 浩也
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 475 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Increased subcutaneous fat accumulation has a protective role against subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects undergoing general health screening (健診受診者における大動脈石灰化に対する皮下脂肪の保護的役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 羽田 明 (副査) 教 授 武城英明 教 授 森 千里

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、内臓脂肪が、動脈硬化に動脈の石灰化促進的に働くことが示唆されている。しかしながら、皮下脂肪と動脈の石灰化に関しては不明な点が多い。これらの点を明らかにするため CT を用い、内臓脂肪、皮下脂肪と大動脈の石灰化について検討した。

【方法】122 名の健診患者を対象とし CT にて大動脈の石灰化、内臓脂肪、皮下脂肪を撮影し、計測した。

【結果】大動脈の石灰化と内臓脂肪は有意な正の相関がみとめられ大動脈の石灰化と皮下脂肪では有意な負の相関がみとめられた。さらに大動脈の石灰化は特に内臓脂肪/皮下脂肪の比との相関が強くみとめられた。

【結語】内臓脂肪は、石灰化に対し促進的に、皮下脂肪は保護的に働くと推測される。大動脈の石灰化は内臓脂肪、皮下脂肪の割合に相關することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年、内臓脂肪が、動脈硬化に動脈の石灰化促進的に働くことが示唆されている。しかしながら、皮下脂肪と動脈の石灰化に関しては不明な点が多い。これらの点を明らかにするため CT を用い、内臓脂肪、皮下脂肪と大動脈の石灰化について検討した。122 名の健診患者を対象とし CT にて大動脈の石灰化、皮内臓脂肪、皮下脂肪を撮影し、計測した。大動脈の石灰化と内臓脂肪は有意な正の相関がみとめられ、大動脈の石灰化と皮下脂肪では有意な負の相関がみとめられた。さらに大動脈の石灰化は特に内臓脂肪/皮下脂肪の比との相関が強くみとめられた。本論文は、内臓脂肪は、石灰化に対し促進的に、皮下脂肪は保護的に働くと推測し大動脈の石灰化は内臓脂肪、皮下脂肪の割合に相関する可能性が示唆された臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	馬 光宇
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 476 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Cytotoxic activity of recombinant adenoviruses on human esophageal carcinoma (ヒト食道がんにおける、組換えアデノウイルスの細胞傷害活性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 瀧口正樹 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 田川雅敏

論 文 内 容 の 要 旨

【Purpose】 Gene therapy is a possible therapeutic strategy for cancer, but its clinical feasibility has not yet demonstrated worldwide. I examined two kinds of recombinant adenoviruses (Ad) for their cytotoxicity to 9 kinds of human esophageal carcinoma cells, searching for a possible biomarker for the efficacy and possible combinatory effects with conventional anti-cancer agents.

【Methods】 Human wild-type p53 cDNA was cloned into E1A-deleted Ad vector, and Ad DNA defective of E1B-55kDa was prepared with PCR technology; subsequently they were transfected into HEK293 cells to produce Ad-p53 and Ad-E1B55, respectively. Cell surface staining and cytotoxicity were examined with flow cytometry and a cell counting kit, respectively.

【Results】 Cytotoxicity of Ad-p53 but not Ad-E1B55 was correlated with the Ad receptors (CAR molecules) expression and much less with the endogenous *p53* gene status. Tumors with wild-type *p53* were more susceptible to Ad-p53 than those with the mutation. Combination of Ad-E1B55 with either 5-FU, VP-16 or MMC, but not with CDDP produced additive anti-tumor effects in most of the cells tested.

【Conclusions】 In contrast to previous reports, Ad-p53-mediated cytotoxicity was greater in tumors with wild-type *p53* and was significantly associated with CAR expression levels, demonstrating that the level as well as the p53 status is a possible marker to predict the efficacy of Ad-p53 treatment in esophageal carcinoma. Ad-E1B55-mediated cytotoxicity however was not linked with the p53 status and the CAR expression level. Anti-cancer agents could produce better therapeutic effects in combination with Ad-E1B55 despite its inhibitory action to viral replication. These studies suggest that further investigations are required to identify predictive biomarkers for a possible combination modality with the gene medicine.

論文審査の結果の要旨

がん抑制遺伝子 p53 を発現させるアデノウイルスベクター (Ad-p53) は、世界で最も臨床例が多い遺伝子医薬で、とりわけ頭頸部扁平上皮がんにおいてその有用性が示唆されている。しかし、その効果を規定する因子について深く検討がなされていない。そこで食道扁平上皮がん 9 株を用いて、当該ウイルスの受容体の発現量、p53 遺伝子の変異等とウイルスによる細胞傷害活性を検討した。その結果、Ad-p53 の殺細胞効果は当該ウイルスの受容体のなかで、コクサッキーウイルス・アデノウイルス受容体 (CAR 分子) と関連したが CD51 分子とは関連性がなかった。また、従来の報告とは異なり、Ad-p53 の効果は、腫瘍の p53 遺伝子の変異型のものより正常型の方で強かった。これらの結果は、同ウイルスの E1B-55kDa 分子を欠く増殖性ウイルスでは全く観察されなかった。食道がん細胞では p53 遺伝子正常型のものは CAR 分子が高発現であったため、正常繊維芽細胞とその細胞の p53 遺伝子のみを不活化した細胞につき、2 対の異なる細胞群を用いて検討したところ、CAR 分子の発現量は p53 蛋白によって制御されなかったが、ウイルス感染効率を左右し p53 遺伝子型よりも Ad-p53 の抗腫瘍効果により強く影響を与えていた。すなわち本研究は、CAR 分子の発現レベルが Ad-p53 の効果を規定する新たなバイオマーカーであることを明らかにしたものであり、価値ある業績を認められた。

氏 名	堀 泰彦
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 477 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Positive Influence of Aging on the Occurrence of Fat Replacement of the Right Ventricular Myocardium Determined by Multislice-CT in Subjects with Atherosclerosis (動脈硬化を伴う患者に施行したマルチスライス CT で認められる右室心筋の脂肪変性の出現は、加齢によって影響を受ける)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 横須賀収 教 授 清水栄司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】不整脈原性右室心筋症(ARVC)は右室心筋内の脂肪沈着で診断され、右室心筋の前壁の脂肪変性はしばしば臨床で認められる。また心筋の脂肪変性と心室性期外収縮(VPB)の出現との関連は定かではない。抗不整脈薬を内服していない動脈硬化要因を持つ患者に対し行ったマルチスライスCT(MSCT)を後ろ向きに解析を行い、右室心筋脂肪変性に影響を与える因子について検討した。

【方法】VPBに対して抗不整脈薬の内服をしていない120人の動脈硬化要因を持つ患者(男性101人)でかつ1ヶ月以内にMSCT(Light Speed Ultra 16, GE)を行った症例に対して右室心筋脂肪変性の有無と年齢、body mass index (BMI)、24時間Holter ECGによるVPBの頻度の関係を分析した。

【結果】31人の患者で右室心筋脂肪変性を認め(男性18人、中央値67歳、平均69歳)、89人で認めなかった(男性53人、中央値56歳、平均58歳)。年齢の中央値は有意に脂肪変性あり群で高かった($P<0.01$)。BMIの中央値は脂肪変性あり群では23.0で(平均22.8)、なし群で23.0(平均22.1)と有意差は存在しなかった。24時間Holter ECGによるVPB数では脂肪変性あり群で1445拍/日で、心室頻拍(3連続以上のVPBと定義)は6人であった。脂肪変性なし群では、平均値は995拍/日であり、心室頻拍は11人で存在した。VPBの総和は両群間で有意な差は認めなかった($P=0.73$)。年齢、性別、BMIを用いたロジスティック回帰モデルでの解析では年齢は右室心筋脂肪変性の出現に対して有意に影響を与えていた(相対危険度1.055、95%信頼区間1.019-1.092, $P<0.05$)。

【結論】加齢は右室心筋脂肪変性の出現に対して有意に関連していると考えられた。動脈硬化要因を持つものでMSCTを行った患者において、VPBの数や頻度は脂肪変性との関連はなかったが、加齢は右室脂肪変性の出現に影響を与えると思われる。

論文審査の結果の要旨

不整脈原性右室心筋症 (ARVC) は右室心筋内の脂肪沈着で診断されるが、右室心筋の前壁の脂肪変性はしばしば臨床で認められる。また心筋の脂肪変性と心室性期外収縮 (VPB) の出現との関連は定かではない。本研究は抗不整脈薬を内服していない動脈硬化要因を持つ患者 120 人に対し行ったマルチスライス CT (MSCT) を後ろ向きに解析を行い、右室心筋脂肪変性に影響を与える因子について検討したものである。右室心筋脂肪変性の有無と年齢、body mass index (BMI)、24 時間 Holter ECG による VPB の頻度の関係を分析した。31 人の患者で右室心筋脂肪変性を認め、89 人で認めなかった。年齢の中央値は有意に脂肪変性あり群で高かった (67 歳 vs 56 歳, $P < 0.01$)。BMI の中央値、24 時間 Holter ECG による VPB 数は両群間で有意な差は認めなかった。年齢、性別、BMI を用いたロジスティック回帰モデルでの解析では年齢は右室心筋脂肪変性の出現に対して有意に影響を与えていた (相対危険度 1.055、95%信頼区間 1.019-1.092, $P < 0.05$)。本論文は、加齢は右室心筋脂肪変性の出現に対して有意に関連していることを示し、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	三上 陽子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 478 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Relation between Signal Intensity on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging and Microvascular Obstruction in Patients with Acute Myocardial Infarction (急性心筋梗塞患者における T2 強調像の信号強度と心筋微小循環閉塞 (microvascular obstruction) の関係)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 清水栄司 教 授 伊豫雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】急性期の梗塞心筋の浮腫は T2 強調像にて高信号を呈することが知られている。しかし、梗塞心筋内の毛細血管からの赤血球の漏出は T2 短縮効果をもたらし、同領域は T2 強調像にて中等度-低信号を呈する。急性心筋梗塞患者における梗塞心筋及び梗塞辺縁域の T2 信号強度と microvascular obstruction (M0) の有無との関連について検討した。

【方法】急性心筋梗塞患者 37 例（発症後 5 ± 3.1 日）を対象として、T2 強調像、遅延造影 MRI 及び安静時 perfusion MRI を撮像した。正常心筋に対する梗塞心筋および梗塞辺縁域の相対的な T2 信号強度を比較した。また、M0 の存在が T2 強調像における浮腫の感度に影響するかどうか、正常心筋の T2 強調像での平均信号強度+2SD を閾値としてセグメント別に解析を行った。

【結果】M0 は 37 例中 19 名に認められた。正常心筋の信号強度と比較し、M0 のない遅延造影域の相対的信号強度 (1.18 ± 0.5 , $p < 0.001$) 及び梗塞辺縁域の相対的信号強度 (1.69 ± 0.18 , $p < 0.001$) は有意に高値を示した。一方、M0 領域の相対的信号強度 (1.12 ± 0.24) は正常心筋とほぼ同等であり、M0 のない梗塞心筋や梗塞辺縁域の相対的信号強度より有意に低値を示した。急性心筋梗塞の浮腫に対する T2 強調像の感度は、M0 のない遅延造影のセグメントでは 95% (73/77) であるのに対し、M0 のあるセグメントではわずか 30% (22/73) であった。

【結論】T2 強調像は、M0 を伴わない梗塞域での浮腫に対する感度は高い。しかし、M0 のある領域では T2 短縮効果により高信号を呈さない場合があり、これは、心臓 MRI を用いた心筋梗塞の診断の際に重大な pitfall となり得る。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞急性期の梗塞心筋の浮腫は、MRI の T2 強調像にて高信号を呈することが知られている。しかし、梗塞心筋内の毛細血管からの赤血球の漏出は T2 短縮効果をもたらし、同領域は T2 強調像にて中等度-低信号を呈する。本研究は急性心筋梗塞患者を対象とし、梗塞心筋及び梗塞辺縁域の T2 信号強度と、microvascular obstruction(MO)の有無との関連を検討した。このような研究は過去にほとんど存在しない。本研究結果として、MO のない遅延造影域の相対的信号強度及び梗塞辺縁域の相対的信号強度は、正常心筋の信号強度と比較して有意に高値を示した。一方、MO 領域の相対的信号強度は正常心筋とほぼ同等であり、MO のない梗塞心筋や梗塞辺縁域の相対的信号強度より、有意に低値を示した。急性心筋梗塞の浮腫に対する T2 強調像の感度は、MO のない遅延造影のセグメントでは 95%であったが、MO のあるセグメントではわずか 30%となった。T2 強調像は MO を伴わない梗塞域での浮腫には高い感度を示すが、MO のある領域では T2 短縮効果により高信号を呈さない場合があることを明らかにした。これは心臓 MRI を用いた心筋梗塞の診断の際に、重大な pitfall となり得ると結論している。急性心筋梗塞患者において、梗塞の状態や範囲の正確な診断は患者の治療方針を決定する上で重要である。また、本研究の結果は、急性心筋梗塞の際に頻繁に認められる、MO という現象の病態解明に対しても示唆を与えるものであり、臨床的に意義のある論文と認めた。

氏 名	村田 佳輝
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 479 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Molecular epidemiology on causative agent for histoplasmosis : Histoplasma capsulatum originated from Japan and foreign countries (日本土着症例を含めたヒストプラズマ症起因菌の分子疫学的解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 三上 襄 (副査) 教 授 五ノ井透 教 授 中谷行雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】*Histoplasma capsulatum* (HC) は人獣共通の高度病原性真菌症のヒストプラズマ症(ヒ症)の原因菌で危険度レベル 3 に分類され、また宿主、地域、病理像から *H. var. capsulatum* (Hcc)、*H. var. farciminosum* (Hcf)、*H. var. duboisii* (Hcd) の 3 つの変種に分けられている。またわが国では輸入と土着症例の混在が疑われており、後者はヒト、イヌともにウマの仮性皮疽の異種寄生と推測されている。また、アフリカ地域に特異的に分布する Hcd が我が国にも存在するという報告もある。一方、このような変種の存在を否定する説が近年提唱されるなど、HC の分類を巡る環境は混沌としている。そこで、病原真菌のバーコード遺伝子として重要な ITS 領域リボゾーム DNA 配列 (rDNA ITS) を分子疫学的に解析し、土着疑診例（以下土着例）の遺伝子型の推定、および変種の妥当性を検討した。

【方法】2008 年 6 月までに GenBank に登録した rDNA ITS 遺伝子 31 配列と web 上の 84 配列の計 115 配列を用いた分子疫学的解析と土着症例の臨床的特徴を検討した。

【結果】HC の rDNA ITS 領域は 4 つの clade に分かれ、clade I は、Hcc と Hcf が混在し、土着症例由来配列はここに位置した。Clade II と III は、Hcc で占められた。Clade VI は、Hcd と Hcc からなるが、Hcd を主とし、由来はアフリカ大陸のほか、感染地がヨーロッパ、日本（イヌ症例）、日本もしくはアジア諸国の症例もここに含まれた。

【結論】今回の検討で Hcc、Hcd、Hcf の古典的な 3 つの変種に相当する clade の存在が確認されたことから、変種概念は基本的に妥当であると考えられた。土着例では主に Hcf に関連した遺伝存在子型が検出されており、臨床症状もあわせて、仮性皮疽の異主寄生説と合致していた。また、国内での Hcd に関連した遺伝子型が土着イヌ症例より検出された事実は Hcd が土着しているという説を支持するものであった。以上より、我が国には Hcf と Hcd が土着すると思われた。

ヒ症はわが国で増加を続けており、土着例を含め今後も注意が必要と考えられる。また、変種に相当する遺伝子型は、本来の地域に限局することなく、人間活動に伴って、世界各地に拡散していると推測された。

論文審査の結果の要旨

近年、*H. capsulatum* の遺伝子型は旧来提唱されてきた本菌種の variety に則した遺伝子型に分けられることを否定した論文が主流となっている。本研究は真菌のバーコード遺伝子であるリボソーム RNA 遺伝子の internal transcribed spacer 領域を用いて分子疫学的解析を行ったものであり、これにより、日本に土着しているヒストプラズマ症原因菌の遺伝子型は、ウマの仮性皮疽の異種寄生と思われる *H. capsulatum* variety *farcinosum* によるファルシミノーズム型に近縁な遺伝子型と、アフリカを流行地とする *H. capsulatum* variety *duboisii* によるズボアジ型の 2 種類の存在があることを証明した。我が国でファルシミノーズム型に近縁な遺伝子型によって発症した場合、接触感染の危険性があり、人と動物の共通感染症の啓蒙の観点からも重要と考えられる。また、本来、アフリカを流行地とする *H. capsulatum* variety *duboidii* によるズボアジ型が我国にも存在する可能性は一部の報告で示唆されていたが、本論文はそれを分子疫学的に証明した。さらに、本論文は、*H. capsulatum* の遺伝子型は variety に則した遺伝子型に分けられることを明らかにしたことから、医真菌学として意義のある論文と評価した。

氏 名	村山 太一
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 480 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	New Classification of Aortic Dissection during the Cardiac Cycle as Pulsating Type and Static Type Evaluated by Electrocardiogram-Gated Multislice CT (大動脈解離の新しい分類法 ～心電図同期マルチスライス CT で評価した解離腔面積の変化による分類～)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮崎 勝 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 佐伯直勝

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】偽腔開存型大動脈解離例において、真腔と偽腔の面積は心周期に応じてそれぞれ相補的に変化する群と変化しない群に分けられる。我々はその 2 つの群について今回分類することとした。

【方法】連続 22 症例（偽腔開存症例 12 例：コントロール症例 10 例）について心電図同期マルチスライス CT を施行し、心周期を 10 等分した各々の時相で CT 画像を再構築した。2 人の検者間で体幹の 3 つのレベルにおいて、真腔の面積と偽腔の面積を測定した。最大真腔面積が最少面積の 1.23 倍以上を認めた場合を pulsating type、それ未満の場合を static type と分類した。

【結果】大動脈解離 12 症例のうち 7 例で pulsating type、残りの 5 例で static type であった。前者において真腔最大面積を示す時相は R-R 間隔の 10～40%（左室収縮中期）であった。また、真腔最小面積は R-R 間隔の 0、80、90%（左室拡張末期）であった。後者においては真腔最大面積と真腔最小面積に有意差はなく、また、時相に明らかな特徴は認められなかった。両群間の発症から CT 撮影までの経過時間は、逆行性解離を除くと有意差をもって pulsating type のほうが短かった。

【結論】偽腔開存型大動脈解離症例では、心周期に応じて、2 つの異なった変化を示す。Pulsating type は発症間もない例や逆行性解離を伴っていない症例に認められ易い。両群間の経時的変化については、真腔面積の変化比は多くは減少したが、static 群から pulsating 群に移行する 2 例が認められ、そのうち 1 例においては死亡という結果となった。この分類法を用いることで、偽腔開存症例における治療方針決定の一助となる可能性が認められた。

論文審査の結果の要旨

大動脈解離の臨床において現在最も使用されている分類は、Stanford 分類であり、A 型解離においては原則、手術療法が行われている。また、B 型解離では保存的治療が広く行われているが、偽腔開存型大動脈解離症例においても同様に、この Stanford 分類が用いられてきた。したがって B 型解離であれば血栓閉塞型と同様に保存的治療として降圧療法となる。しかし、このような偽腔開存型大動脈解離症例を心電図同期マルチスライス CT で観察すると、さらに真腔の面積変化を起こす type と面積変化を起こしづらい type に分けられる。血栓閉塞型大動脈解離症例に比べ、より不安定な偽腔開存型大動脈解離症例において、予後の推定や適切な治療法を提言できるようにするために、両グループの背景を直接比較検討している。結果において、両群間の背景にはほとんど有意差がなく、発症から CT 撮影までの時間経過でも両群間に有意差は認められなかった。しかし、順行性解離に限って言えば pulsating type においては有意に static type よりも撮影までの時間が短かった。また、有意差はついていないが pulsating type においては Stanford A 型が、static type においては逆行性解離が多い傾向が認められた。本研究では少数例での検討に留まっているものの、結論としては pulsating type は発症からの時間経過が短い順行性解離例に多く、発症間もない逆行性解離は static type となることが分かったと結論づけられている。しかも、複数回の心電図同期マルチスライス CT 撮影によって、全体的に pulsating から static へ、偽腔開存型から血栓閉塞型への移行が推測された。このような大動脈解離の臨床経過から外れる症例を、危険な例として注意して観察していければ、偽腔開存型大動脈解離症例の予後は改善する可能性があると思われ、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	森谷 純治
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 481 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Inhibition of semaphorin as a novel strategy for therapeutic angiogenesis (Semaphorin 分子の抑制による新たな血管新生治療)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩間厚志 (副査) 教 授 中山俊憲 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Semaphorin3E (Sema3E)およびその特異的な受容体である PlexinD1 は、胎生期の神経および血管の形成に重要な役割を果たしていることが知られているが、発生後期から成体において、これらの分子が血管新生に果たす役割についてはいまだ不明であり、それを解明することを本研究の目的とした。

【結果】ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC)を用いて検討したところ、血管内皮増殖因子 (VEGF)による脈管形成および増殖の促進作用は、Sema3E によって濃度依存性に抑制され、この血管新生抑制作用は Sema3E の阻害剤として働く PlexinD1-Fc 融合蛋白 (PlexinD1-Fc)により減弱することがわかった。Sema3EはHUVECにおいて VEGF の受容体である VEGFR2 のリン酸化を抑制することから、Sema3E の血管新生抑制は VEGF シグナルを受容体レベルで抑制する機序が考えられた。マウス虚血肢において Sema3E と PlexinD1 の発現は、RNA および蛋白レベルで著明に上昇しており、免疫染色にて Sema3E は虚血肢の筋細胞・血管内皮および細動脈に、PlexinD1 は血管内皮に発現が認められた。PlexinD1-Fc により Sema3E を抑制すると、未治療群と比較して、有意な血流の改善及び CD31 陽性細胞数の増加を認めた。HUVEC を用いた培養系の実験では、低酸素刺激によって p53 が活性化し Sema3E の発現が誘導された。マウス虚血下肢においても p53 依存性に Sema3E の発現の増加が認められたが、これらの上昇は糖尿病マウスの虚血下肢においてさらに増強されていた。これらの結果に合致して、糖尿病マウスでは VEGF による血流の改善効果が野生型より著しく障害されていた。一方糖尿病マウスの虚血肢に VEGF と PlexinD1-Fc の発現ベクターを同時に投与すると、VEGF 単独投与群と比較して著明な血流改善が得られた。

【結論】本研究によって Sema3E/PlexinD1 は、p53 によって発現が制御されている新たな血管新生抑制分子であることがわかり、Sema3E を抑制することは、特に VEGF 等の既存の血管新生因子の治療のみでは効果のない症例に対する新たな治療的血管新生の標的となり得ると考えられた。

論文審査の結果の要旨

Semaphorin3E (Sema3E)およびその特異的な受容体である PlexinD1 は、胎生期の神経および血管の形成に重要な役割を果たしていることが知られているが、発生後期から成体において、これらの分子が血管新生に果たす役割についてはいまだ不明であった。本研究はヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC)、及びマウス下肢虚血モデルを用いて、成体における Sema3E/PlexinD1 分子の血管新生における役割を検討している。その結果、Sema3E は虚血組織において、VEGF による血管新生促進シグナルを受容体レベルで阻害し、血管新生に対して抑制的に作用していることが明らかとなった。また Sema3E の上流にある分子として p53 があることも明らかとなり、内因性の p53 が上昇し、血管新生能が低下している糖尿病モデルにおいて Sema3E を抑制することは、特に血管新生を促進する効果があることも明らかとなった。本研究によって Sema3E/PlexinD1 は、p53 によって発現が制御されている新たな血管新生抑制分子であることがわかり、Sema3E を抑制することは、特に VEGF 等の既存の血管新生因子の治療のみでは効果のない症例に対する新たな治療的血管新生の標的となり得ると考えられた。本研究によって得られた以上の知見は、今後の新しい血管新生治療への可能性を示唆し、意義のある論文と評価した。

氏 名	上野 圭吾
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 482 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Development of a highly efficient gene targeting system in pathogenic fungus <i>Candida glabrata</i> (病原性真菌 <i>Candida glabrata</i> に於ける高度遺伝子組換え体作製技術の開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 亀井克彦 (副査) 教 授 五ノ井 透 教 授 野村文夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】病原性真菌 *C. glabrata* は、2004 年にゲノム情報が公開され、病原性の解明や抗真菌ゲノム創薬を目指した遺伝子機能解析が行われている。遺伝子機能解析には、遺伝子組換え体の作製が必要であるが、*C. glabrata* では相同組換えによる遺伝子ターゲティングの効率(GTE; Gene Targeting Efficiency)が極めて低い。そのため遺伝子組換え体の作製が難しく、*C. glabrata* の遺伝子機能解析に於いて懸案となっていた。そこで本研究では、遺伝子操作技術を改善することを目的として、高度遺伝子組換え体作製法を開発することとした。

【方法】2004 年 Ninomiya らによって、DNA 修復システムの一つである非相同末端再結合 (NHEJ; Non-Homologous End Joining) が、GTE 低下の原因であることが指摘された。そこで本研究では、NHEJ を担う遺伝子 *IKU80* の発現抑制株を作製し、GTE ならびに本株の性能を評価した。

【結果】定量 PCR 法により、本株に於ける *IKU80* の mRNA 量が制御可能であることを確認した。また、従来不可能であった、短い相同配列(40-56 bp)による遺伝子ターゲティングも、本株では可能になり、GTE は 10 倍以上上昇した。DNA 修復システムを改変しているために、ゲノム情報に変異が蓄積されてしまうことも懸念されたが、*URA3* 遺伝子座における変異蓄積率は野生型と同等であった。さらに、本菌株から作出した組換え体は、病原性も野生型同様に維持しており、病原性を評価するための動物感染実験に使用できることも確認した。

【結論】本菌株を用いることで、遺伝子組換え体を効率良く作製できるようになった。この開発により、本菌の遺伝子操作技術は大幅に改善されたと考えられる。

論文審査の結果の要旨

病原性真菌のゲノム情報は、近年続々と解明され、病原性の解明や抗真菌ゲノム創薬を目指した遺伝子機能解析が可能となった。遺伝子機能解析の一つの戦略として、目的遺伝子だけが変異した株を作製し、その表現型を野生型の表現型と比較するという手法が採られ、この解析により得られた表現型の違いを、目的遺伝子の機能として考察する。この一連の解析で、最も重要な技術は、目的遺伝子だけが変異した株を作製する技術である。すなわち、相同組換えによる遺伝子ターゲティング技術である。しかしながら、*C. glabrata* を含む多くの病原性真菌では、遺伝子ターゲティングの成功率が極めて低く遺伝子機能解析に於いて改善しなければならない課題となっていた。

当該研究では、先行研究に倣い、DNA 修復経路に関連する遺伝子 *YKU80* に着目し、遺伝子ターゲティングの技術の改良に取り組んでいる。

最初に、先行研究の結果が、*C. glabrata* においても再現できることを確認している。加えて *C. glabrata* では、短い相同領域 (40 bp) でも遺伝子ターゲティングの実施が可能であることを見だし、*YKU80* の抑制が遺伝子ターゲティング効率の改善に有効であることを示している。

次に *YKU80* の抑制が遺伝子機能解析に与える影響を考慮して、画期的な独自システムとして *yku80* ノックダウンシステムを構築している。このシステムは、遺伝子組換え体を作製するときのみ、*yku80* を抑制し、表現型を観察するときには *YKU80* の発現を回復させるというものである。このシステムの有用性や安全性は、いくつかの実験により証明され、このシステムが世界を先導する新しい技術であることが立証された。

このように、当該研究は、遺伝子機能解析における課題に対して取り組まれたものであり、最終的には、独自の新しい技術を提供したものである。本論文の業績は、当該研究分野に画期的な技術を提供したことから、意義のある研究業績と評価できる。

氏 名	康 穎倩
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 483 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	GyrB and secA1 genes as new molecular biomarkers for phylogenetic studies on pathogenic actinomycete <i>Gordonia</i> (GyrB 及び secA1 遺伝子を用いた病原放線菌 <i>Gordonia</i> の新しい分子系統学的解析法の研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 五ノ井 透 (副査) 教 授 松江弘之 教 授 川本 進

論 文 内 容 の 要 旨

【Purposes】 To study the phylogenetic relationship of *Gordonia* species based on *gyrB* and *secA1* gene analyses; to explore the ideal genetic marker for phylogenetic study and construct the *gyrB* and *secA1* gene database for the identification and species classification.

【Methods】 The nucleotide sequences of the PCR products were determined after PCR amplification and purification. According to their sequence data, the phylogenetic trees of *Gordonia gyrB* and *secA1* genes were built and analyzed using software, *Clustal W* (1.83).

【Results】 The *gyrB* and *secA1* phylogenies showed agreement with that constructed using 16S rRNA gene sequences. The degrees of divergence of the *gyrB* and *secA1* genes were approximately 3.4 and 1.7 times greater, respectively, than that of 16S rRNA gene. The *gyrB* gene showed more discriminatory power than either the *secA1* or 16S rRNA gene, facilitating clear differentiation of any two *Gordonia* species using *gyrB* gene analysis.

【Conclusions】 My data indicate that *gyrB* and *secA1* gene sequences are useful as markers for phylogenetic study and identification at the species level of the genus *Gordonia*. *GyrB* analysis can show the greatest interspecies variability for *Gordonia*. On the other hand, the degree of interspecies variation for *secA1* gene sequences among *Gordonia* was observed to be moderate, which makes this target suitable for diagnostic purposes. Based on these *gyrB* and *secA1* gene analyses, a new *Gordonia* species was proposed.

論文審査の結果の要旨

病原菌の検出・同定の目的でこれまでは、16S ribosomal RNA 領域の塩基配列などが解析されてきたが、近縁菌種間では分類が困難であるなどの難点がある。本研究では、*Gordonia* 属放線菌の23 種において、*gyrB* と *secA1* 遺伝子の配列を新たに決定し、その同定における有用性を検討した。分子系統解析から *gyrB* と *secA1* の遺伝子の分岐の度合いは、16S rRNA 遺伝子に比べそれぞれおよそ3.4と1.7倍、多様であることがわかった。すなわち、近縁な菌種の同定においては、*gyrB* 遺伝子の配列を解析することによって、より信頼性の高い分類が可能であった。一方、*secA1* 遺伝子配列の解析では *gyrB* 遺伝子配列に比べ、*Gordonia* 属の近縁な菌種における種間変異は明瞭ではなかった。しかし、*secA1* 遺伝子の配列内に存在する種特異的な配列を用い、同定・分類の可能性や種特異的なprimer の作成等による臨床への応用が期待された。また研究の過程で、*gyrB* と *secA1* 遺伝子を用いた分子系統解析により、*Gordonia* 属の新種を発見し報告した。本論文は、① *Gordonia* 属放線菌の分類・同定において *gyrB* と *secA1* 遺伝子の配列を用いた分子系統解析が有効であること、および ②簡便な同属菌の検出法の開発の可能性を示しており、医学研究の発展に意義のある論文と評価した。

氏 名	中島 順子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 484 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Expressions of androgen receptor and its coregulators in carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary gland (唾液腺多形腺腫由来癌におけるアンドロゲンレセプターおよびアンドロゲンレセプターシグナル関連分子の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷行雄 (副査) 教 授 市川智彦 教 授 岡本美孝

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】唾液腺に発生する多形腺腫由来癌（CXPA）においてアンドロゲンレセプター（AR）が癌の発生や進展に関与しているかを検討するため、AR 遺伝子の増幅と遺伝子多形、AR シグナルに関与する増殖因子受容体や AR 補助因子の発現を検討した。

【方法】千葉大学医学部附属病院で 1996～2006 年に切除された CXPA 10 例、多形腺腫（PA）24 例をもちい、AR、AR シグナル関連分子（HER2/neu、STAT3）および AR 補助因子（SRC1、p300、NCoR1）について免疫染色を行った。CXPA 10 例につき FISH 法にて AR 遺伝子の増幅の有無を、PCR-RFLP 法にて AR 遺伝子の codon 211 における AR*StuI* polymorphism の有無を検討した。

【結果】CXPA において、PA や正常組織と比して AR、HER-2/neu、STAT3 の発現増強が認められた。また、AR と HER-2/neu の発現に相関関係が認められた。AR 補助因子や他のシグナル関連分子には発現増強は認められなかった。AR 遺伝子増幅は CXPA 全例で認められなかった。CXPA 10 例中 1 例でのみ AR*StuI* polymorphism が認められた。

【結論】CXPA において AR の発現亢進および AR 補助因子の発現が見られたことから CXPA の発生、進展に AR シグナルが関与している可能性が示唆された。しかし AR 補助因子の発現亢進や AR 遺伝子増幅は見られず、AR 遺伝子多型の頻度は少なかったことから、これらの関与は否定的であった。AR シグナルには HER2/neu や STAT3 などが関与するリガンド非依存性の AR シグナル活性化経路が知られている。CXPA では HER-2/neu や STAT3 の発現が亢進していたことから、リガンド非依存性シグナルが AR 転写活性に関与する可能性が示唆された。また、AR と HER-2/neu の発現には相関関係が認められ、AR の発現自体に HER-2/neu が関係する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

唾液腺多形腺腫由来癌（CXPA）は発生頻度などの理由から、多形腺腫（PA）との関連を含め、不明な点が多い。本研究では唾液腺 CXPA などの発生過程におけるアンドロゲンレセプター（AR）との関係に着目し、CXPA 細胞における AR 等の関与について検討した。

CXPA 標本 10 例、PA 標本 24 例を用いて、免疫組織学的に AR の過剰発現を観察し検討した。すると CXPA 標本中の 70% に AR の過剰発現が認められ、PA 標本あるいは正常組織標本との有意差が認められた。しかし AR 補助因子の過剰発現は認められず、また遺伝子レベルでは AR 遺伝子増幅は認められず、AR 遺伝子多型の検出頻度は少なかったことから、これらの関与はいずれも否定的であった。これまでのところ CXPA の発癌における AR シグナルの関与については明らかにされていない。しかし以前より、AR の転写活性に関し、HER2/neu や STAT3 などが関与することが知られているため、これらについても検討したところ CXPA では HER2/neu あるいは STAT3 の過剰発現が認められた。本研究は、これまで多くの臓器で発癌、悪性度に対しての関与が知られている HER2/neu、STAT3 が CXPA に関与する可能性を示唆するものである。この詳細については更なる検討を要するが、AR、HER2/neu は分子標的治療薬の標的として注目を集める分子であることから、この論文はこれらの CXPA への応用を示唆する臨床的に意義あるものであると評価した。

氏 名	山田 義人
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 485 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The immunosuppressive effect of type V collagen and low dose administration of cyclosporine in rat lung transplantation (rat 肺移植における V 型コラーゲンと低用量サイクロスポリンの免疫抑制効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中山俊憲 (副査) 教 授 中谷行雄 教 授 松原久裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】MHC 完全ミスマッチラット肺移植における V 型コラーゲン(Col(V))とサイクロスポリン(CsA)の混合投与による免疫抑制効果とその機序を明らかにする。 【方法】Brown Norway から Wister Kyoto への左肺移植を施行。Col(V)群には Col(V)を術前経口投与(10 μ g $\times$ 8 回)、CsA 群には低用量 CsA を術後投与(5mg/kg $\times$ 3 回)、Col(V)+CsA 群には Col(V)経口投与と低用量 CsA 投与を施した。Allo 群には追加療法を施行しなかった。術後 7 日目に犠牲死。肺組織に対し病理学的評価を施行。縦隔リンパ節(MLNs)・脾臓より T 細胞を、気管支肺泡洗浄液(BALF)より肺泡 macrophage(AM)を分離。混合リンパ球反応(MLR)を施行。ELISPOT 法、ELISA 法にてサイトカイン産生能を評価。BALF の macrophage 遊走能を解析した。 【結果】急性拒絶反応の病理評価では Col(V)+CsA 群が他群と比べ優位に低い値を示した。Foxp3 による免疫組織化学では Col(V)+CsA 群で気管血管周囲に FoxP3+抑制性 T 細(Treg)陽性細胞が見られたが、Flow cytometry では MLNs・脾臓 T 細胞中の Foxp3 発現は顕著ではなかった。サイトカイン分析では、Col(V)+CsA 群で IFN- γ が抑制され、IL-10 の産生が促進された。実験群由来の AM と naïve WKY T cells を用いた MLR では、Col(V)+CsA 群で IL-10 の顕著な産生が見られた。また BALF による macrophage 遊走能、BALF 中 MCP-1 の産生は Col(V)+CsA 群で抑制された。 【結語】Col(V)と低容量 CsA の複合投与は肺移植の急性拒絶反応に対して強い免疫抑制効果を与えた。臨床肺移植において術前の Col(V)投与による CsA の減量効果が示唆された。機序としては Col(V)の経口寛容により誘導された IL-10 の産生が重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

V 型コラーゲン(col(V))により誘導される経口寛容は、副組織適合抗原ミスマッチ間の肺移植後の急性拒絶反応を和らげることが知られているが、主要組織適合抗原完全ミスマッチ間の肺移植における col(V) の免疫抑制効果については、未だに解明されていない。本研究では、MHC class I /class II 完全不適合ペアでの rat 肺移植を行い、col(V) の免疫抑制効果及び col(V) によるサイクロスポリン(CsA) の減量効果について明らかにした。実験群はコントロール群、低用量 CsA 術後投与群、col(V) 術前経口投与群、col(V) + 低用量 CsA 群である。実験結果によると、col(V) + CsA 群は他群と比べて低い急性拒絶反応スコアを示し、アロ抗原により誘導される IFN- γ と IL-17A の発現を抑え、さらに肺胞マクロファージに対する細胞走化性を抑制した。また col(V) + CsA 群では、アロ抗原によって刺激された脾臓 T 細胞からの IL-10 の発生が促され、移植ドナー肺中の傍気管血管周囲領域での IL-10 と Foxp3 陽性細胞が出現し、さらに肺胞マクロファージによる IL-10 の産生が促された。これらの結果より低用量 CsA によって引き起こされた免疫抑制反応を col(V) が増強したことが示された。また col(V) による CsA 用量の減量効果が示されたことにより、臨床肺移植での免疫抑制治療において col(V) の経口投与が重要な役割を示しうることを示唆した。以上より、本論文は免疫学のみならず臨床的にも意義ある論文と評価した。

氏 名	青木 竜太郎
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 486 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The polycomb gene product Ezh2 regulates proliferation and differentiation of murine hepatic stem/progenitor cells (ポリコーム遺伝子産物 Ezh2 はマウス肝幹/前駆細胞の増殖・分化を制御する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩間厚志 (副査) 教 授 宮崎 勝 教 授 瀧口正樹

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ポリコーム遺伝子群は、エピジェネティックな遺伝子発現制御を介して組織幹細胞の自己複製を制御していることが知られている。肝幹/前駆細胞における自己複製メカニズムは未だ不明な点が多く、特にポリコーム遺伝子群の関与は十分に解明されていない。今回我々はポリコーム遺伝子 Ezh2 の肝幹/前駆細胞における機能解析を行った。

【方法】胎生 14.5 日マウス胎仔肝臓より、磁気細胞分離法によって Dlk 陽性肝幹/前駆細胞を分離し、レンチウイルスベクターを用いた安定的な遺伝子発現抑制後、低密度培養を行い、細胞の増殖能、コロニー形成能を評価した。細胞の分化能は RT-PCR 法による RNA 発現解析、および albumin と cytokeratin7 の二重免疫染色に加え、細胞外マトリックスを用いた 3 次元細胞培養を行って評価した。

【結果】野生型 Dlk 陽性細胞のコロニーアッセイにおいて、Ezh2 の発現を抑制した細胞は小型のコロニーを形成し、2 週間以上の長期培養は困難であった。ポリコーム複合体の重要な標的遺伝子である *Ink4a-Arf* を欠損するマウスにおいて、同様のコロニーアッセイを行うと、野生型に対して増殖能の改善傾向が見られるが、コントロールに比べると有意に抑制されていた。また、Albumin⁺Cytokeratin7⁻細胞の増加、Albumin⁻Cytokeratin7⁺細胞の減少のほか、肝細胞系譜への分化に関わる各種転写因子も上昇が認められた。さらに 3 次元細胞培養における肝細胞特異的遺伝子発現の著明な増強を認め、肝細胞系譜への細胞分化が促進されているものと考えられた。

【結論】ポリコーム遺伝子産物 Ezh2 は胎仔肝臓由来の肝幹/前駆細胞の増殖能、自己複製能の維持に極めて重要であるとともに、その分化制御にも関与することが明らかとなった。今後、どのような遺伝子発現の制御に関わるのかを明らかにすることが重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

ポリコーム遺伝子群は、エピジェネティックな遺伝子発現制御を介して組織幹細胞の自己複製を制御していることが知られており、今回我々はポリコーム遺伝子産物 Ezh2 の肝幹/前駆細胞における機能解析を行った。マウス胎仔肝臓より Dlk 陽性肝幹/前駆細胞を分離し、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子発現抑制後、細胞増殖能、コロニー形成能および細胞分化能を評価した。野生型 Dlk 陽性細胞のコロニーアッセイにおいて、Ezh2 の発現を抑制した細胞は小型のコロニーを形成し、2 週間以上の長期培養は困難であった。ポリコーム複合体の重要な標的遺伝子である *Ink4a-Arf* を欠損したマウスでは、野生型に対して増殖能は改善されるがコントロールに比べると有意に抑制されていた。また Albumin⁺Cytokeratin7⁻細胞の増加、Albumin⁻Cytokeratin7⁺細胞の減少のほか、肝細胞系譜への分化に関わる転写因子も上昇していた。更に 3 次元細胞培養における肝細胞特異的遺伝子発現が著明に増強し、肝細胞系譜への細胞分化が促進されていると考えられた。これらの結果から、ポリコーム遺伝子産物 Ezh2 は肝幹/前駆細胞の増殖・分化を制御すると考えられる。肝癌の新しい治療法や肝再生医療の開発に向けて組織幹細胞の機能解析は重要であり、本論文は新しい知見を提供する意義ある論文と評価した。

氏 名	荒井 学
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 487 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Th17 cells increase with tumor progression and lymph node invasion in patients with breast cancer (Th17 細胞による免疫応答と乳癌の腫瘍進展およびリンパ節浸潤との相関に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷行雄 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 吉野一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】従来癌細胞を主体として考えられてきた悪性腫瘍において、近年癌細胞と相互作用を示す癌間質細胞とそれを支持するサイトカイン環境（VEGF、MMP、TGF β 、IL-6 等）の重要性が報告され、これらの腫瘍内の癌細胞と間質細胞の動態は癌微小環境と呼ばれ、新規癌治療の重要な標的と考えられている。さらに近年新規 CD4 T 細胞の新しいサブセットとして Th17 細胞が同定された。Th17 細胞は慢性炎症の機序に深く関与し、TGF β および IL-6 の環境下で分化し、IL-17 を産生する。IL-17 は癌の増殖と血管新生と関係することが知られている。

今回乳癌微小環境が Th17 細胞分化増殖に適した環境であることに着目し、さらに Th17 細胞の増殖はさらなる TGF β および IL-6 産生を誘導するという増幅機構（悪性サイクル）を予想した。

【目的】乳癌の進展に伴う微小環境におけるサイトカインの動態を評価し、その中での Th17 細胞の免疫応答と癌増殖との関係を解明することを目的とする。

【方法】乳癌手術症例 50 例（病期Ⅰ：20 例、病期Ⅱ：25 例、病期Ⅲ：5 例）の主病巣およびセンチネルリンパ節の cDNA 検体を用いて RT-PCR 法にて、Th17 細胞の制御遺伝子（RORC）および関連サイトカイン（IL-17F、TGF β 、IL-6）を測定し、乳癌の進展（病期）との関係を評価した。

【結果】RORC の発現は乳癌の病期に相関して増加することが示され、IL-17 の発現と強く相関した（ $r=0.73$ 、 $p=0.001$ ）。また癌の進展に伴う RORC の増加は環境内の TGF β （ $r=0.73$ 、 $p=0.002$ ）および IL-6（ $r=0.74$ 、 $p=0.001$ ）の増加と強く相関した。これらの結果から乳癌の微小環境（TGF β および IL-6 の存在下）において、Th17 細胞は分化増殖の方向に誘導され、Th17 細胞の増加は環境内の炎症を維持するとともに IL-17 産生にて腫瘍を増殖させ、この結果として環境内の TGF β および IL-6 がさらに増加することが考えられた。

【結論】乳癌の微小環境内において Th17 細胞は炎症を背景とする癌増殖機構の中で中心的な役割を果たすことが示唆され、乳癌治療における重要な標的であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年癌細胞と相互作用を示す癌間質細胞とそれを支持するサイトカイン環境の重要性が報告されており、これらの動態は癌微小環境と呼ばれ、新規癌治療の重要な標的と考えられている。また近年新規 CD4 T 細胞の新しいサブセットとして Th17 細胞が同定されている。Th17 は慢性炎症の維持に深く関与し、TGFbeta と IL-6 の存在下で分化し、IL-17 を産生する。また IL21 は Th17 の増殖を促し、IL2 は Th17 の抑制に関与する。これらの TGFbeta、IL-6 と IL-17 は炎症ならびに癌の増殖と血管新生に関係することが知られていることから、乳癌微小環境が Th17 細胞分化増殖に適した環境であることに着目し、Th17 細胞の増殖がさらなる TGFbeta および IL-6 産生を誘導するという増幅機構（悪性サイクル）を予想した。

本研究は乳癌微小環境におけるサイトカインの動態を評価し、Th17 細胞の免疫応答と癌増殖との関係を解析した。

乳癌手術症例 50 例（病期Ⅰ：20 例、病期Ⅱ：25 例、病期Ⅲ：5 例）の主病巣とセンチネルリンパ節の cDNA 検体を用いて RT-PCR 法にて、Th17 細胞の制御遺伝子（RORC）と関連サイトカイン（IL-17、TGFbeta、IL-6、IL21、IL-2）の発現を測定し、乳癌の進展（病期）との関係を評価した。

RORC の発現は乳癌の病期に相関して増加することが示され、IL-17 の発現と強く相関した。また癌の進展に伴う RORC の増加は環境内の TGFbeta および IL-6 の増加と強く相関した。さらに IL21 は腫瘍の進展に伴い有意に増加したが、IL2 では有意差を認めなかった。

これらの結果から乳癌微小環境（TGFbeta と IL-6 の存在下）では、Th17 細胞が分化増殖の方向に誘導されると、IL-17 産生により腫瘍を増殖させ、環境内の炎症を維持する結果として TGFbeta および IL-6 がさらに増加することが考えられた。

本研究は乳癌の微小環境内において Th17 細胞が炎症を背景とする癌増殖機構の中で中心的な役割を果たすことが示唆され、乳癌治療における新たな標的として考える上で臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	伊 東 賢 一
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 488 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Risk of Hepatocellular Carcinoma in patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection (慢性 B 型肝炎患者における、肝細胞癌発症の危険因子)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 織田成人 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 中谷行雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】B型肝炎ウイルスに感染している慢性B型肝炎、肝硬変の患者は、肝細胞癌（HCC）を発症する危険性が高い。今回、発癌にいかなる要素が関与しているかを明らかにすることを目的とした。

【方法】1985年2月～2008年3月の期間で、千葉大学医学部附属病院消化器内科を受診したHBs抗原陽性患者676例を対象に検討を行った。受診が1回のみの症例39例、初診時よりラミブジン投与を開始した症例5例、HCV共感染者12例、他肝疾患合併例5例は除外した。また、肝細胞癌が検出、抗ウイルス薬の投与が開始された場合、観察終了とした。年齢、性別、血小板数（PLT）、HBV-DNA量、アラニンアミノトランスフェラーゼ等を解析項目とした。

【結果】結果として、620例を解析対象とした。平均観察期間は、 5.4 ± 5.1 年。HCCは、30例で認められた。多変量解析によって、年齢[リスク比（RR）＝1.07、95%信頼区間（CI）＝1.03－1.11]、PLT値（RR＝0.99、95%CI＝0.98－0.99）が、HCC発生の独立した有意な因子であった。35才以上の症例のみを対象とした場合、PLT値（RR＝0.99、95%CI＝0.98－0.99）のみならず、HBV-DNA量（5.0 log copies/ml以上）も有意な因子としてあげられた（RR＝3.29、95%CI＝1.40－11.5）。

【結論】HBVキャリアにおいて、観察開始時の高年齢、血小板数が低いことが、肝細胞癌発生のリスクを有意に高めることがあきらかになった。35才以上の症例においては、血小板数に加え、高ウイルス量も肝細胞癌発生の危険因子である。

論文審査の結果の要旨

B型肝炎ウイルスに感染している慢性B型肝炎、肝硬変の患者は、肝細胞癌（HCC）を発症する危険性が高い。今回、発癌にいかなる要素が関与しているかを明らかにすることを目的とした。今回、千葉大学医学部附属病院消化器内科を受診したHBs抗原陽性患者676例を対象に検討を行った。年齢、性別、血小板数（PLT）、HBV-DNA量、アラニンアミノトランスフェラーゼ等を解析項目とした。HCCは、30例で認められた。多変量解析によって、年齢、PLT値が、HCC発生の独立した有意な因子であった。35才以上の症例のみを対象とした場合、PLT値のみならず、HBV-DNA量も有意な因子としてあげられた。HBVキャリアにおいて、観察開始時の高年齢、血小板数が低いことが、肝細胞癌発生のリスクを有意に高めることが示唆された。35才以上の症例においては、血小板数に加え、高ウイルス量も肝細胞癌発生の危険因子であることが明らかになった。本論文は、B型肝炎ウイルスに感染している患者に対して、どの因子を特に重要視すべきかとの観点において、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	遠藤 匠
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 489 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Characteristic gene expression profiles of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer (前立腺肥大症および前立腺癌における特異的遺伝子の発現プロファイル)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 丹沢秀樹 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 鈴木信夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 前立腺肥大症及び前立腺癌の発達に行われている分子生物学的機構については、現在でも不明な点が多い。そこで我々は、前立腺肥大症及び前立腺癌に対しマイクロアレイ解析を行うことで遺伝子発現の変化を評価した。

【方法】 正常前立腺組織 (N=1)、前立腺肥大症組織 (N=2) 及び前立腺癌組織 (N=3) は、千葉大学医学部附属病院にて手術を施行された患者から採取され、その組織から RNA 抽出を行った。アフィメトリックス社の U133 Plus2.0 アレイを用いて、マイクロアレイ解析を施行し、得られた候補遺伝子群にパスウェイ解析を追加することで、前立腺肥大症および前立腺癌で発現が変動している遺伝子を絞り込んだ。

【結果】 マイクロアレイ解析により少なくとも 5 倍以上の変動を示す遺伝子が、前立腺肥大症では 402 遺伝子、前立腺癌では 290 遺伝子得られた。さらにパスウェイ解析を加えると、前立腺肥大症では 8 つのネットワーク、前立腺癌では 5 つのネットワークが検出された。ここから発現変動が亢進および減弱している遺伝子を 5 つずつ選択し、前立腺肥大症および前立腺癌の病態に関わると考えられる候補遺伝子とした。

【結論】 今回我々が絞り込んだ遺伝子はそれぞれの疾患の病態の理解を深めたりするのに役立つであろう。しかしコンピュータでの解析にはある程度限界がある点には留意しなければならない。今後もさらなる検討が必要であると考えている。

論文審査の結果の要旨

前立腺肥大症及び前立腺癌の発達に行われている分子生物学的機構については、現在でも不明な点が多く残されている。本研究は、前立腺肥大症及び前立腺癌に対しマイクロアレイ解析を行うことで遺伝子発現の変化を評価した。まず RNA 抽出に際しては、千葉大学医学部附属病院にて手術を施行された患者から正常前立腺組織 (N=1)、前立腺肥大症組織 (N=2) 及び前立腺癌組織 (N=3) から組織が準備された。尚、いずれの組織も組織学的に適当であると判断されている。そして抽出した RNA を用いてアフィメトリックス社の U133 Plus2.0 アレイによるマイクロアレイ解析を施行し、得られた候補遺伝子群にパスウェイ解析を追加することで、前立腺肥大症および前立腺癌で発現が変動している遺伝子を絞り込んだ。その結果であるが、マイクロアレイ解析により少なくとも 5 倍以上の変動を示す遺伝子が、前立腺肥大症では 402 遺伝子、前立腺癌では 290 遺伝子得られた。さらに候補遺伝子を絞り込むためにパスウェイ解析を加えてみたところ、前立腺肥大症では 8 つの特徴的な遺伝子ネットワーク、前立腺癌では 5 つの特徴的な遺伝子ネットワークが検出された。そしてこのネットワーク上にある、発現変動が亢進および減弱している遺伝子を 5 つずつ選択し、前立腺肥大症および前立腺癌の病態に関わると考えられる候補遺伝子とした。今回の検討では、コンピュータでの解析に留まっていおり、今後もさらなる追加検討が必要となってくると考えられるが、いずれの候補遺伝子の中には、今までに各疾患との関連で報告されていない遺伝子も含まれており、前立腺肥大症および前立腺癌の病態の理解を深めていくのに役立ち、医学的に価値のある論文であると評価した。

氏 名	遠藤 友規
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 490 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Inhibiting epidermal growth factor receptor by a decorin derived peptide suppresses up-regulation of chondroitin sulfate proteoglycan by astrocytes and promotes neurite outgrowth (デコリン由来合成ペプチドは Epidermal Growth Factor Receptor を阻害し神経突起の伸長を促す)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐伯直勝 (副査) 教 授 織田成人 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年の研究により、Epidermal growth factor receptor (EGFR)の活性化が脊髄損傷後の軸索再生阻害因子として重要な役割を持つことがわかって来た。本研究の目的は我々がEGFRと結合するペプチドグリカンであるデコリンの分子構造に着目して合成を行ったペプチドによるEGFR阻害効果を検討することである。

【方法】EGFRの存在が確認されたアストロサイト培養に対してEGFを投与し、EGFRの活性化の有無、更にEGFと同時に合成ペプチドを投与した場合のEGFR活性化阻害の有無を免疫染色、RT-PCR、Western Blot法にて確認を行った。次いでNeurite Assayを行い、EGF、合成ペプチドの投与による神経突起伸長への影響を確認した。

【結果】アストロサイト培養にEGFを加えることにより、EGFRの活性化が起こること、更にEGFと同時に合成ペプチドを投与することにより活性化の阻害が引き起こされることが確認された。また、EGFの投与により神経突起の伸長が阻害されること、合成ペプチドの投与によりその阻害効果が抑えられ、EGF非投与群と同様の神経伸長が起こることが確認された。

【考察・結論】デコリンの分子構造に着目することにより合成されEGFRの活性化を阻害することが期待されるペプチドが、in vitroの実験においても実際にEGFR活性化を阻害する効果を持つことが確認された。更なるin vivoでの実験による安全性・効果の確認が必要ではあるが、脊髄損傷後の軸索再生を促す可能性のある新しい医薬としての効果が期待されるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、Epidermal growth factor receptor (EGFR)の活性化が脊髄損傷後の軸索再生阻害因子として重要な役割を持つことがわかって来ており、その活性化阻害が脊髄損傷後の治療として有用である可能性があることが示唆されている。本研究は、EGFR と結合するペプチドグリカンであるデコリンの分子構造に着目して合成を行ったペプチド医薬による EGFR 阻害効果を検討することを目的として行われた。EGFR の存在が確認されたアストロサイト培養に対して EGF を投与し、EGFR の活性化の有無、更に EGF と同時に合成ペプチドを投与した場合の EGFR 活性化阻害の有無を免疫染色、RT-PCR、Western Blot 法にて確認を行った。次いで Neurite Assay を行い、EGF、合成ペプチドの投与による神経突起伸長への影響を確認した。実験の結果、アストロサイト培養に EGF を加えることにより EGFR の活性化が起こること、EGF と同時に合成ペプチドを投与することにより活性化の阻害が引き起こされることが確認された。更に、EGF の投与により神経突起の伸長が阻害されること、合成ペプチドの投与によりその阻害効果が抑えられ、EGF 非投与群と同様の神経伸長が起こることが確認された。今後更なる *in vivo* での実験による安全性・効果の確認が必要ではあるが、脊髄損傷後の軸索再生を促す可能性のある新しい医薬としての効果が期待されることが示唆され、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	太田 舞
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 491 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Usefulness of preoperative portal vein embolization before extended heptatectomy in patients with obstructive jaundice （閉塞性黄疸肝の拡大肝切除における術前門脈塞栓術の有用性について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 横須賀 收 （副査）教 授 伊東久夫 教 授 野村文夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】門脈塞栓術(PVE)は広範囲の肝切除が予定されている症例に対し、残肝容積を増大させ肝切除術後の肝不全発症を抑制する手法として広く臨床応用されているものの、その適応基準についてはいまだ十分なコンセンサスは得られていない。本研究は閉塞性黄疸症例における PVE の適応基準とその有用性について検討した。

【方法】閉塞性黄疸を有する症例で、拡大肝切除術を予定し術前 PVE を施行した 36 症例を対象とした。全例に対し PVE 前に減黄処置を行い、PVE 施行時の血清ビリルビン (T-Bil) 値は 0.5～25.4mg/dl であった。PVE 後の予定残肝容積増加率に影響する因子および肝切除術後の合併症発生に関与する因子を検討した。

【結果】PVE 後の予定残肝容積増加率は肝 CT 値と塞栓率に正の相関を、実測全肝容積・標準肝容積比に負の有意な相関を示したが、PVE 時の T-Bil 値には影響されなかった。また、PVE 時の T-Bil 値で PVE 後の肝障害の程度や PVE 後の減黄率に差を認めず、T-Bil 値に関係なく PVE は安全に施行できた。肝切除術後合併症の検討では、PVE 後における予定残肝容積率 40%未満が肝切除後の高ビリルビン血症および在院死の有意な危険因子であり、PVE 時の T-Bil 値は肝切除後の合併症の発症に影響を与えなかった。

【結論】閉塞性黄疸肝症例において、PVE は T-Bil 値に関係なく安全に予定残肝容積を増大させることができ、減黄を待たずに施行が可能であると考えられた。また、閉塞性黄疸肝症例においては予定残肝容積率 40%未満が PVE の適応であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

門脈塞栓術（PVE）は広範囲の肝切除が予定されている症例に対し、残肝容積を増大させ肝切除術後の肝不全発症を抑制する手法として広く臨床応用されているものの、その適応基準についてはいまだ十分なコンセンサスは得られていない。本研究は閉塞性黄疸症例における PVE の適応基準とその有用性について検討した。閉塞性黄疸を有する症例で、拡大肝切除術を予定し術前 PVE を施行した 36 症例を対象とした。全例に対し PVE 前に減黄処置を行い、PVE 施行時の血清ビリルビン（T-Bil）値は 0.5～25.4mg/dl であった。PVE 後の予定残肝容積率に影響する因子および肝切除術後の合併症発症に関与する因子を検討した。PVE 後の予定残肝容積増加率は肝 CT 値と塞栓率に正の相関を、実測全肝容積・標準肝容積比に負の有意な相関を示したが、PVE 時の T-Bil 値には影響されなかった。また、PVE 時の T-Bil 値で PVE 後の肝障害の程度や PVE 後の減黄率に差を認めず、T-Bil 値に関係なく PVE は安全に施行できた。肝切除術後合併症の検討では、PVE 後における予定残肝容積率 40%未満が肝切除後の高ビリルビン血症および在院死の有意な危険因子であり、PVE 時の T-Bil 値は肝切除後の合併症の発症に影響を与えなかった。閉塞性黄疸肝症例において、PVE は T-Bil 値に関係なく安全に予定残肝容積を増大させることができ、減黄を待たずに施行が可能であると考えられた。また、閉塞性黄疸肝症例においては予定残肝容積率 40%未満が PVE の適応であると考えられた。本論文は閉塞性黄疸肝症例において減黄を待たずとも PVE が安全かつ有効に施行可能であることを示し、手術までの待機期間の短縮の可能性を示唆しており臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	門脇 正美
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 492 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Identification of vitronectin as a novel serum marker for early breast cancer detection by new proteomic approach (血清プロテオミクスによる早期乳癌関連蛋白 Vitronectin の同定)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 横須賀收 教 授 中谷行雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】早期乳癌の簡便なスクリーニング法として、早期乳癌関連血清マーカー蛋白を同定する。

【方法】初発未治療の非浸潤性乳管癌(DCIS)患者と健常女性の血清から Agilent column を用いて主要 6 蛋白を除去し、逆相高速液体クロマトグラフィーにて 40 フラクションに分画してサンプルを作成した。Screening study として、フラクション毎に 1 次元電気泳動と銀染色を施行した。次に Identification study として各群 3 名をプールしたサンプルを用いて、2 次元電気泳動と Coomassie brilliant blue 染色を施行した。2 次元ゲル上で DCIS 群と健常群の間に相違の見られたスポットを選出し、In-gel 消化、質量分析を行い、蛋白を同定した。DCIS 群と健常群における同定蛋白の発現を血清の Western blot と、乳癌組織の免疫染色で確認した。また、臨床病期 Stage 0 から Stage IV までの患者血清(n=150)を用いて ELISA を行い、標的蛋白の臨床応用について検討した。

【結果】2 次元ゲルにて DCIS で発現が増強するスポット 22 個、健常者で発現が増強するスポット 26 個を認めた。質量分析により同定された蛋白は 32 種で、その内の 7 種が早期乳癌関連蛋白の候補とした。Western blot により候補蛋白の中で Vitronectin の発現が、DCIS 群の血清中で健常女性群と比較して有意に増加することが確認された ($P=0.03$)。乳癌組織の免疫染色では、癌細胞ではなく、腫瘍周囲の小血管に Vitronectin の発現が認められ、Vitronectin 陽性の血管数が多い群で血清 Vitronectin 値が有意に高いことが確認された ($P=0.001$)。ELISA による臨床病期別の血清 Vitronectin 値は、DCIS 群 ($P=0.01$)、Stage I 群 ($P=0.01$)、Stage II 群 ($P<0.001$)、Stage III+IV 群 ($P<0.001$) と全病期で健常者と比較し有意に増加していた。また、Vitronectin は既存の乳癌マーカーより全病期で陽性率が高いことが示された。

【結論】本研究で同定された早期乳癌関連蛋白 Vitronectin は、新規の乳癌スクリーニングマーカーとして非常に有望であると考えられた。且つ、進行乳癌の診断マーカーとしても有望と考えられた。

論文審査の結果の要旨

乳癌は日本女性の悪性新生物の罹患率第1位であり、早期診断、早期治療が望まれる。しかし、現在、早期乳癌に感度・特異度の高い診断マーカーはない。本研究は血中微量蛋白を高感度で検出するプロテオミクスの手法を用いて、早期乳癌関連蛋白を同定し、臨床応用について検討した。結果として、初発未治療の非浸潤性乳管癌患者と健常女性の血清を用いて33種の関連蛋白を同定した。その内、Vitronectinの発現が、早期乳癌患者群で健常女性群と比べ有意に増加していることを血清 Western blot と乳癌組織の免疫染色で確認した。更に、臨床病期別の血清 ELISA を施行し、血清 Vitronectin 値が健常女性群と比べ乳癌患者の病期が進むごとに有意に増加し、全病期で既存マーカーより陽性率が高いことを明らかにした。本研究で同定された Vitronectin は早期乳癌患者の血清中で発現が有意に増加しており、新規の早期乳癌の診断マーカーとして非常に有望であると考えられた。以上より本論文は臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	川邊 純子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 493 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effect via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats (顆粒球コロニー刺激因子はラット脊髄圧挫損傷モデルにおいて血管新生促進効果を介し神経保護作用を示す)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐伯直勝 (副査) 教 授 織田成人 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-Colony Stimulating Factor;G-CSF）は好中球系細胞の成長因子であり、我々は脊髄損傷モデルでの神経保護効果を過去に報告した。脊髄損傷において血管新生はその組織修復反応と行動の回復に関係するとの報告がある。今回、ラット脊髄圧挫損傷モデルを用いて Blood-Spinal cord-Barrier (BSB) 損傷および血管新生に対する G-CSF の効果を検討した。

【方法】SD ラット脊髄圧挫損傷モデルを作成。G-CSF 群は G-CSF 15 μ g/kg を、経静脈的に 5 日間連続投与した。経時的な行動評価と免疫組織学的評価により血管新生能を対照群と比較検討。Real time PCR では血管新生に関与するサイトカインの mRNA 発現量測定。さらに脊髄浮腫・蛍光色素血管外漏出量を測定、BSB への効果を比較検討した。

【結果】脊髄水分含有量・蛍光色素血管外漏出量は両群間に有意差は認めなかった。新生血管数は G-CSF 群で有意に増加していた。G-CSF 群は血管新生サイトカインの発現増強を認め、後肢運動機能は有意に改善した。

【考察・結論】G-CSF 投与により新生血管の増加および血管新生促進サイトカイン発現増強が確認された。過去に我々が報告した G-CSF の脊髄損傷における神経保護効果に加え、血管新生効果が相乗的に働き 2 次損傷を軽減し行動回復をもたらした可能性がある。

論文審査の結果の要旨

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-Colony Stimulating Factor;G-CSF) は好中球系細胞の成長因子であり、脊髄損傷モデルでの神経保護効果が過去に報告されている。脊髄損傷において血管新生はその組織修復反応と行動の回復に関係するとの報告があるが、G-CSF の脊髄損傷モデルでの血管系に対する効果の報告はない。本研究の目的はラット脊髄圧挫損傷モデルを用いて Blood-Spinal cord-Barrier (BSB) 損傷および血管新生に対する G-CSF の効果を検討することである。SD ラット脊髄圧挫損傷モデルを作成。G-CSF 群は G-CSF 15 μ g/kg を、経静脈的に 5 日間連続投与した。経時的な行動評価と免疫組織学的評価により血管新生能を対照群と比較検討。Real time PCR では血管新生サイトカインの mRNA 発現量を測定した。また脊髄浮腫・蛍光色素血管外漏出量を測定、BSB への効果を比較検討した。脊髄水分含有量・蛍光色素血管外漏出量は両群間に有意差は認めなかった。新生血管数は G-CSF 群で有意に増加していた。G-CSF 群は血管新生サイトカインの発現増強を認め、後肢運動機能は有意に改善した。本論文は脊髄損傷において、G-CSF の血管新生効果が過去に報告された神経保護効果に加え、相乗的に働き 2 次損傷を軽減し行動回復をもたらした可能性を示唆し、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	窪田 吉孝
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 494 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Low-dose GH supplementation reduces the TLR2 and TNF- α expressions in visceral fat (低用量 GH 補充は内臓脂肪の TLR2 と TNF- α を低下させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 三木隆司 教 授 木村定雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、低用量成長ホルモン(GH)の形成美容外科における抗加齢に関わる臨床応用が期待されている。この機序としてインスリン抵抗性改善作用が着目されている。本研究の目的は、GHの低用量補充が内臓脂肪における toll-like receptor (TLR)2 / tumor necrosis factor (TNF)- α 共発現細胞を介したインスリン抵抗性に及ぼす効果とその機序を明らかにすることである。

【方法】3T3-L1 脂肪細胞において脂肪酸により誘導された TNF- α 発現に対する GH および insulin-like growth factor (IGF)-1 の作用を検討した。細胞移植法による GH 過剰発現モデルマウスのインスリン抵抗性と IGF-1 の作用を解析した。肥満(ob/ob)および高脂肪食負荷マウスにおいて低用量 GH 持続投与が内臓脂肪の TLR2 発現に与える効果をフローサイトメトリー法で解析した。

【結果】3T3-L1 脂肪細胞における脂肪酸誘導 TNF- α 発現は、GH で抑制されないのに対し、IGF-1 により抑制された。GH 過剰発現マウスはインスリン抵抗性が改善し内臓脂肪組織の TLR2 発現が低下したが、抗 IGF-1 中和抗体投与によりその効果は減弱した。低用量 GH 群は対照群に比べて内臓脂肪の TLR2 発現が低下し、内臓脂肪から単離した脂肪細胞は TLR2 陽性細胞の割合が減少していた。

【結論】低用量 GH は IGF-1 を介して内臓脂肪の TLR2 発現細胞数を減少することで TNF- α に起因するインスリン抵抗性を改善する。

論文審査の結果の要旨

近年、低用量成長ホルモン(GH)の形成美容外科における抗加齢に関わる臨床応用が期待されている。この作用の一つとしてインスリン抵抗性改善作用が着目されているが、その機序は明らかではない。本研究は、GHの低用量補充が内臓脂肪における toll-like receptor (TLR)2 / tumor necrosis factor (TNF)- α 共発現細胞を介してインスリン抵抗性に影響を及ぼす可能性に着目したものである。3T3-L1 脂肪細胞において脂肪酸により誘導された TNF- α 発現に対する GH および insulin-like growth factor (IGF)-1 の作用を検討した。さらに、細胞移植法による GH 過剰発現モデルマウスのインスリン抵抗性と IGF-1 の作用を解析した。また、高脂肪食負荷マウスにおいて低用量 GH 持続投与が内臓脂肪の TLR2 発現に与える効果をフローサイトメトリー法で解析した。結果として、3T3-L1 脂肪細胞における脂肪酸誘導 TNF- α 発現は、GH で抑制されないのに対し、IGF-1 により抑制され、GH の作用が IGF-1 を介する可能性が示唆された。GH 過剰発現マウスはインスリン抵抗性が改善し内臓脂肪組織の TLR2 発現が低下したが、抗 IGF-1 中和抗体投与によりその効果が減弱したことから、生体で GH の作用が IGF-1 を介することを明らかにした。高脂肪食負荷時、低用量 GH 群は対照群に比べて内臓脂肪の TLR2 発現が低下し、内臓脂肪から単離した脂肪細胞は TLR2 陽性細胞の割合が減少していたことから、GH は内臓脂肪細胞の TLR2 発現脂肪細胞への機能変化を抑制することを明らかにした。本論文は、低用量 GH が IGF-1 を介して内臓脂肪の TLR2 発現細胞数を減少することで TNF- α に起因するインスリン抵抗性を改善することを明らかにし、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	藏持 大介
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 495 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Matrix metalloproteinase 2 improves the transplanted adipocyte survival in mice (マトリックスメタロプロテナーゼ 2 はマウス移植脂肪細胞の生存を向上する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 三木隆司 教 授 木村定雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】形成外科領域において自己脂肪組織を欠損部の充填に用いる脂肪移植が普及している。しかし、移植片の定着効率等から適応は限られている。本研究の目的は脂肪移植片の生着における移植環境に着目し、細胞外マトリックス代謝に重要なマトリックスメタロプロテナーゼ（MMP）2 の関与を明らかにすることである。

【方法】3T3-L1 脂肪細胞に、10 μ g/ml の塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）、MMP 活性阻害因子 GM6001、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、MMP2、抗 bFGF 抗体を投与し、分化成熟への影響を検討した。マウス成熟脂肪細胞をマウス皮下にコラーゲンシートを用いて移植して 4 週後に同時に添加した bFGF、GM6001 が移植片定着に及ぼす影響を組織学的に評価した。

【結果】bFGF 添加により 3T3-L1 脂肪細胞のペルオキシゾーム増殖活性受容体（PPAR） γ の mRNA 発現、脂肪蓄積量は有意に上昇した。脂肪細胞の MMP の中で MMP2 発現が有意に上昇していた。脂肪細胞に MMP2 添加すると bFGF 投与と同様の PPAR γ 発現と脂肪蓄積量の上昇効果を得た。bFGF による効果は抗 bFGF 抗体や GM6001 添加で抑制された。マウスに移植した脂肪細胞の定着は bFGF 添加により向上し、脂肪蓄積と PPAR γ mRNA 発現が増加した。この効果は GM6001 同時投与により有意に抑制された。

【結論】bFGF は培養脂肪細胞において MMP2 発現を誘導して脂肪蓄積を増大した。bFGF はマウス移植片の生着を向上し、その機序に MMP2 発現が重要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

形成外科領域において自己脂肪組織を欠損部の充填に用いる脂肪移植が普及している。しかし、移植片の定着効率等から適応は限られている。本研究の目的は脂肪移植片の生着における移植環境に着目し、細胞外マトリックス代謝に重要なマトリックスメタロプロテナーゼ (MMP) 2 の関与を明らかにすることである。3T3-L1 脂肪細胞に、 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ の塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、MMP 活性阻害因子 GM6001、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、MMP2、抗 bFGF 抗体を投与し、分化成熟への影響を検討した。その後、マウス成熟脂肪細胞をマウス皮下にコラーゲンシートを用いて移植して 4 週後に同時に添加した bFGF、GM6001 が移植片定着に及ぼす影響を組織学的に評価した。その結果、bFGF 添加により 3T3-L1 脂肪細胞のペルオキシゾーム増殖活性受容体 (PPAR) γ の mRNA 発現、脂肪蓄積量は有意に上昇した。また脂肪細胞の MMP の中で MMP2 発現が有意に上昇していた。脂肪細胞に MMP2 添加すると bFGF 投与と同様の PPAR γ 発現と脂肪蓄積量の上昇効果を得た。bFGF による効果は抗 bFGF 抗体や GM6001 添加で抑制された。マウスに移植した脂肪細胞の定着は bFGF 添加により向上し、脂肪蓄積と PPAR γ mRNA 発現が増加した。この効果は GM6001 同時投与により有意に抑制された。

本論文は bFGF が培養脂肪細胞において MMP2 発現を誘導して脂肪蓄積を増大させることを明らかにした。また、移植脂肪組織片の定着機序においても MMP2 発現が重要であると考えられる事を示唆した。以上の成果は形成外科における脂肪移植法の発展に貢献し臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	小林 将行
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 496 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Molecular analysis of multifocal prostate cancer by comparative genomic hybridization (CGH 法を用いた多巣性前立腺癌における染色体異常領域の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷行雄 (副査) 教 授 年森清隆 教 授 岩瀬博太郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 前立腺癌の病理学的特長として、しばしば多巣性は示す事はよく知られている。それぞれの病巣がクローン性を有するかどうかは重要な問題である。CGH 法を用いたクローン性の検索、ならびに診断や治療に有用な癌の進行度に関連するゲノムの構造異常の解析を目的とした。

【方法】 千葉大学医学部附属病院にて根治的前立腺全摘除術を施行し、多巣性をしめす検体 22 例（45 病巣）を対象とした。凍結標本より Laser capture microdissection により癌細胞を採取、DNA を抽出後、CGH 法による染色体異常領域の解析、及び病理学的パラメータとの比較検討を行った。

【結果】 同一検体内の病巣間の比較では、1 つ以上の共通の変異をもつものが 13 例に見られたが、両者ともに変異を検出できなかった 1 例を除き全く同一のパターンを示すものはなかった。欠失部位は 6q14-22 (60%)、13q14-31 (44.4%)、8p12-22 (35.6%)、16q13-24 (24.4%)、2q21-24 (22.2%)が多かった。増幅部位では 8q21.3-24.3 (37.8%)、7q21-33 (20.0%)が多く見られた。8p12-22、16q13-24 の欠失、8q21.3-24.3 の増幅が Gleason score 4+3 以上の群で有意に多く見られた。8p12-22、13q14-31 の欠失を持つものはそうでないものに比べて有意に腫瘍体積が大きかった。同一検体内の病巣間の比較では8p12-22の欠失が組織学的悪性度の強い群、及び悪性度と体積両者共に大きい方に有意に多く見られた。

【結論】 本研究において CGH 上共通の変異を全く持たないものは勿論一部共通の変異を示したものにおいても同一のパターンは見られなかったことより、多巣性前立腺癌において各病巣は、それぞれ異なる遺伝子変異の過程を経た独立した病巣であると考えられた。組織学的悪性化には 8p12-22 の欠失が重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

前立腺癌の病理学的特長として、しばしば多巣性は示す事はよく知られている。それぞれの病巣がクローン性を有するかどうかは重要な問題である。CGH 法を用いたクローン性の検索、ならびに診断や治療に有用な癌の進行度に関連するゲノムの構造異常の解析を目的とした。千葉大学医学部附属病院にて根治的前立腺全摘除術を施行し、多巣性をしめす検体 22 例 (45 病巣) を対象とした。凍結標本より Laser capture microdissection により癌細胞を採取、DNA を抽出後、CGH 法による染色体異常領域の解析、及び病理学的パラメータとの比較検討を行った。同一検体内の病巣間の比較では、1 つ以上の共通の変異をもつものが 13 例に見られたが、両者ともに変異を検出できなかった 1 例を除き全く同一のパターンを示すものはなかった。欠失部位は 6q14-22 (60%)、13q14-31 (44.4%)、8p12-22 (35.6%)、16q13-24 (24.4%)、2q21-24 (22.2%) が多かった。増幅部位では 8q21.3-24.3 (37.8%)、7q21-33 (20.0%) が多く見られた。8p12-22、16q13-24 の欠失、8q21.3-24.3 の増幅が Gleason score 4+3 以上の群で有意に多く見られた。8p12-22、13q14-31 の欠失を持つものはそうでないものに比べて有意に腫瘍体積が大きかった。同一検体内の病巣間の比較では 8p12-22 の欠失が組織学的悪性度の強い群、及び悪性度と体積両者共に大きい方に有意に多く見られた。本研究において CGH 上共通の変異を全く持たないものは勿論一部共通の変異を示したものにおいても同一のパターンは見られなかったことより、多巣性前立腺癌において各病巣は、それぞれ異なる遺伝子変異の過程を経た独立した病巣であると考えられた。組織学的悪性化には 8p12-22 の欠失が重要であると考えられた。本論文の結果は前立腺癌の発癌過程に関与する遺伝子の異常の解明につながる可能性を示唆しており、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	小松 秀吾
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 497 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63 (Plk1 は TAp63 のリン酸化を介して肝腫瘍細胞死を制御する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩間厚志 (副査) 教 授 白澤 浩 教 授 田邊政裕

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】我々はこれまでに、Polo-like kinase ファミリーに属する Plk1 が肝芽腫を含む様々な腫瘍組織において、非癌部に比べ癌部で高発現していること、ならび肝芽腫においては、その高発現が予後と強く関連していることを報告した (Yamada et al., *Oncogene*, 2004.) さらに、Plk1 がリン酸化を介してがん抑制蛋白である p53、p73 の活性を阻害することを見いだした (Ando et al., *J. Biol. Chem.*, 2004; Koida et al., *J. Biol. Chem.*, 2008)。本研究では、肝腫瘍細胞の細胞死における Plk1 と p53 ファミリー分子である p63 の役割について解析を行った。

【結果と考察】免疫沈降法および in vitro pull down assay の結果から、p63 は Plk1 の kinase domain と DNA 結合領域を介して結合することが判明した。In vitro kinase assay の結果から、p63 の Ser-52 が Plk1 によってリン酸化されることが判明した。p53 変異株である HLE 細胞で siRNA を用いて Plk1 を knockdown した結果、p53 family の標的遺伝子である *PUMA*, *p21*, *14-3-3σ* の転写が亢進し、アポトーシスが誘導された。Plk1 と TAp63(または p73)の double knockdown ではアポトーシスが抑制され、Plk1 knockdown 誘導性アポトーシスにおいては p63/p73 の重要性が示唆された。また、ルシフェラーゼレポーターアッセイの結果から、Plk1 は *p21^{Cip1/Waf1}*, *BAX*, *MDM2* プロモーターに対する TAp63 の転写活性化能を著明に阻害する機能を持つことが判明したが、一方、Kinase deficient mutant form の Plk1 はこれらの転写活性化能を阻害しなかった。さらに real-time PCR の結果から、non-SP 分画に比べ SP 分画において Plk1 および p63 が高発現していた。

【結語】Plk1 knockdown 誘導性アポトーシスには、p53 family 分子が effector として重要であることが判明した。肝芽腫、肝細胞癌に対する分子標的療法のターゲットとして、Plk1 の重要性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年、Polo-like kinase ファミリーに属する Plk1 が肝芽腫を含む様々な腫瘍組織において高発現していることが判明してきた。さらに、Plk1 がリン酸化を介してがん抑制蛋白質である p53、p73 の活性を阻害することも判明している。本研究では、肝腫瘍細胞の細胞死における Plk1 と p53 ファミリー分子である p63 の役割について解析を行った。免疫沈降法および in vitro pull down assay の結果から、p63 は Plk1 の kinase domain と DNA 結合領域を介して結合することが判明した。In vitro kinase assay の結果から、p63 の Ser-52 が Plk1 によってリン酸化されることが判明した。p53 変異株である HLE 細胞で siRNA を用いて Plk1 を knockdown した結果、p53 family の標的遺伝子である *PUMA*, *p21*, *14-3-3 σ* の転写が亢進し、アポトーシスが誘導された。Plk1 と TAp63 の double knockdown ではアポトーシスが抑制され、Plk1 knockdown 誘導性アポトーシスにおいては p63 の重要性が示唆された。また、ルシフェラーゼレポーターアッセイの結果から、Plk1 は *p21^{Cip1/Waf1}*, *BAX*, *MDM2* プロモーターに対する TAp63 の転写活性化能を著明に阻害する機能を持つことが判明したが、一方、Kinase deficient mutant form の Plk1 はこれらの転写活性化能を阻害しなかった。以上の結果より Plk1 は TAp63 をリン酸化することで肝腫瘍細胞のアポトーシスを抑制していることが示唆された。本論文は肝芽腫、肝細胞癌に対して Plk1 と p63 をターゲットとした分子標的療法の有効性を示唆し、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	小丸 淳
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 498 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Sustained and NK/CD4 ⁺ T-cell-dependent highly efficient prevention of lung metastasis induced by dendritic cells harboring recombinant Sendai virus (組換えセンダイウイルス活性化樹状細胞による効率的かつ持続性の肺転移抑制効果とその免疫学的機序に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 白澤 浩 (副査) 教 授 岡本美孝 教 授 瀧口正樹

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】進行癌に対する新規癌免疫療法確立を目指し、現在まで我々は、センダイウイルスベクター活性化 DC 療法 (SeV-DC 療法) によるマウス頭頸部癌、悪性黒色腫、神経芽腫に対する局所抗腫瘍効果、前立腺癌細胞株を用いたラットモデルでの肺転移抑制効果を確認してきた。今回 SeV-DC 療法における効果発現機序を明らかにするため、マウス肺転移モデルを用い実験的肺転移抑制に対する機能解析を行った。

【方法】既知の方法でマウス骨髄より DC を分化誘導し、腫瘍抗原刺激は行わず、F 遺伝子欠失非伝播型 GFP 発現 SeV ベクター (rSeV/dF-GFP) により感染刺激した DC を経尾静脈的に 1 回のみ投与した。DC-rSeV/dF-GFP 投与後、一定期間経過した後、マウス神経芽腫細胞 c1300 あるいはマウス前立腺癌細胞 RM9 の経尾静脈的投与により肺転移を作製した。

【結果】c1300 モデルでは、担癌 2 日前での rSeV/dF-DC 投与により強力な肺転移抑制効果を示した。一方 RM9 モデルにおいては、担癌 2 日前での DC 投与では十分な効果がみられなかったが、興味深いことに DC 投与から腫瘍細胞投与までの期間が延長するのに比例して、次第に強力な転移抑制効果を示すようになった。すなわち担癌 28 日前での rSeV/dF-DC 投与では強力な転移抑制効果・生存期間の延長を認め、この効果は DC 投与後 3 ヶ月後も持続していた。エフェクター同定のため抗体による細胞除去実験を行ったところ、CD8⁺ではなく CD4⁺リンパ球が重要であること、および NK 細胞が肺転移抑制効果発現に必要であることが明らかとなった。特に NK 細胞の役割については、DC-rSeV/dF による肺転移阻止効果は NK 細胞の活性化に依存しないことが示唆された。

【結論】SeV-DC 療法の肺転移抑制への有用性を明らかにした。この抗腫瘍効果は少なくとも 3 ヶ月以上持続性であり、またその機序として CD4⁺リンパ球と NK 細胞が重要な機能を発現していると考えられた。この新規なメカニズムによる SeV-DC 療法は、進行癌に対する新規治療法、あるいは根治治療後肺転移への予防的治療法として有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

進行癌に対する新規癌免疫療法確立を目指し、センダイウイルスベクター活性化 DC 療法 (SeV-DC 療法) によるマウス固形癌に対する局所抗腫瘍効果、ラットモデルでの肺転移抑制効果が確認されてきた。本研究は SeV-DC 療法における効果発現機序を明らかにするため、マウス肺転移モデルを用い実験的肺転移抑制に対する機能解析を行った。マウス骨髄より DC を分化誘導し、腫瘍抗原刺激は行わず、F 遺伝子欠失非伝播型 GFP 発現 SeV ベクター (rSeV/dF-GFP) により感染刺激した DC を経尾静脈的に 1 回のみ投与。DC-rSeV/dF-GFP 投与後、一定期間経過の後、マウス腫瘍細胞の経尾静脈的投与により肺転移を作製した。前立腺細胞株を用いた検討で、担癌 2 日前での DC 投与では十分な効果がみられなかったが、担癌 28 日前での rSeV/dF-DC 投与では強力な転移抑制効果・生存期間の延長を認め、この効果は DC 投与後 3 ヶ月後も持続していた。エフェクター同定のため抗体による細胞除去実験を行った結果、CD8⁺ではなく CD4⁺リンパ球が重要であること、および NK 細胞が肺転移抑制効果発現に必要であることが明らかとなった。NK 細胞の役割については、DC-rSeV/dF による肺転移阻止効果は NK 細胞の活性化に依存しないことが示唆された。本研究で、SeV-DC 療法の肺転移抑制への有用性が明らかにされ、この抗腫瘍効果が少なくとも 3 ヶ月以上持続性であり、その機序として CD4⁺リンパ球と NK 細胞が重要な機能を発現していると考えられた。本論文において、この新たなメカニズムによる SeV-DC 療法が、進行癌に対する新規治療法、あるいは根治治療後肺転移への予防的治療法として有用であると示唆され今後の臨床応用も期待される、意義のある論文と評価した。

氏 名	杉山 晴俊
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 499 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Utility of Intraductal Ultrasonography and Peroral Cholangioscopy for preoperative diagnosis of Cholangiocarcinoma (胆道癌術前診断における腔内超音波・経口胆道鏡の有用性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮崎 勝 (副査) 教 授 織田成人 教 授 野村文夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】胆道癌の根治的治療は手術であるが、適応や術式の決定には術前の深達度、進展度診断が重要である。我々は胆道癌症例に対し腔内超音波（IDUS）、経口胆道鏡（POCS）を用いた術前診断の有用性を検討した。

【方法】1999年5月より2008年6月まで、当院で胆道癌に対する外科的手術を施行した症例で、IDUS、POCSを用いた術前の進展度評価と術後病理所見とを比較した。手術症例は60例で、IDUSは一例を除き全例で施行。ALOKA社製6Frの細径プローブを使用し観測装置はSSD560を用いた。胆道鏡は6Fr以上のチューブが狭窄部を容易に通過可能な例で施行し、親子方式のオリンパス社製胆道鏡BP30、B260を使用。各症例で術式決定における有用性を検討した。

【結果】IDUSによる膵浸潤の正診率94.8%。血管浸潤の有無の正診率は、門脈94.7%、右肝動脈98.2%であった。POCSを33症例（腫瘍型15例、狭窄型18例）に対して施行し、それぞれ13例（86.7%）、11例（61.1%）の症例で進展度診断可能であった。このうち4例（12.1%）において術式変更の根拠となった。

【結論】IDUSで胆管癌の深達度診断に関して十分な評価が可能であった。肝動脈浸潤の正診率が特に高く術前検査として有用だった。POCSは水平進展度診断に有用であったが、特に広範な表層拡大進展を伴うことがある腫瘍形成型の胆管癌においては全例で可能であり、かつ術式決定に有用であった。さらに診断能を上げるために、胆道鏡の細径化・アングル機構の改良による操作性の向上が必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

胆道癌の根治的治療は手術であるが、適応や術式の決定には術前の深達度、進展度診断が重要である。その方法として現在の日本及び欧米のガイドラインでは、腹部超音波、MRCP、CTなどが推奨されているが、臨床の現場においては、上記のmodalityだけでは診断困難な場合が多々ある。胆道癌症例に対する腔内超音波（IDUS）、経口胆道鏡（POCS）が行われているが、症例数にも限りがあるため、現在に至るまで十分な症例数に基づく明確なエビデンスは殆どない。

本研究では1999年5月より2008年6月までに当院で胆道癌に対する外科的手術を施行した症例を対象として、IDUS、POCSを用いた術前の進展度評価と術後病理所見とを比較しその有用性を検討した。結果として、IDUSによる膵浸潤の正診率94.8%。血管浸潤の有無の正診率は、門脈94.7%、右肝動脈98.2%であった。POCSを33症例（腫瘍型15例、狭窄型18例）に対して施行し、それぞれ13例（86.7%）、11例（61.1%）の症例で進展度診断可能であり、このうち5例において術式変更の根拠となった。特に腫瘍型を呈する胆管癌において、統計学的な有意差をもって有用と言えた。本論文により、①IDUSでは胆管癌の深達度診断に関して十分な評価が可能であり、肝動脈浸潤の正診率が特に高く術前検査として有用であること②POCSは水平進展度診断に有用であり、特に広範な表層拡大進展を伴うことがある腫瘍形成型の胆管癌において最も術式決定に有用であることが示唆され、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	鈴木 猛司
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 500 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Swallow-related inhibition in laryngeal motoneurons (嚥下における喉頭運動ニューロンの抑制様式)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水栄司 (副査) 教 授 下山一郎 教 授 西野 卓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】嚥下は生命活動に必須であり、その障害はエネルギー摂取ができなくなるばかりでなく誤嚥とそれに起因する嚥下性肺炎を惹起する。喉頭は嚥下運動に最も重要な役割を果す器官であり、その運動障害は嚥下障害を引き起こす。延髄喉頭運動ニューロン(LM)への抑制入力が喉頭筋運動パターン形成に重要であることが示唆されている。本研究は、嚥下時 LM 抑制入力の解析を目的とした。

【方法】非動化除脳ネコを用いた。嚥下は上喉頭神経刺激で誘発し、迷走神経咽頭枝活動で同定した。反回神経の逆行性刺激を指標に 3MKC1 を満たした微小ガラス電極を LM に刺入後、嚥下時の LM の膜電位を測定した。Cl⁻を細胞内に注入し嚥下関連抑制性シナプス後電位(IPSP)の変化を観察した。次に、2重微小ガラス管電極（一本は細胞内電位記録用、もう一本は細胞外薬液混入用）を用い、LM の細胞内記録を行いながら、その近傍に GABA 拮抗薬 (5mM ビククリン)、グリシン拮抗薬(5mM ストリキニン)を微小注入し、LM の嚥下時膜電位変化を記録した。

【結果】安静呼吸にて呼気時に脱分極する LM を ELM、吸気時に脱分極する LM を ILM とした。嚥下時、ELM の膜電位は咽頭期開始時、一過性の過分極を認め、その後、脱分極が起こった。一方、ILM の膜電位は主に嚥下咽頭期全般で過分極した。Cl⁻の LM 細胞内注入により、ELM, ILM 共に過分極の逆転が生じた。また、ビククリンの注入で ELM, ILM 両者の過分極電位は減少したが、ストリキニンの注入では電位の変化は認められなかった。

【結論】嚥下時、ELM（声門閉鎖筋運動ニューロン）の脱分極のタイミングの決定に抑制性入力が必要であり、この抑制は Cl⁻依存性の IPSP によるものであり、その形成は GABA receptor を介して起こることが示唆され、嚥下のパターン形成に重要な意味を持つことが考えられた。

論文審査の結果の要旨

嚥下は生命活動に必須の運動であり、喉頭は様々な筋肉による時間的空間的な複雑な共同運動により、嚥下運動の主要な役割を果たしている。その嚥下運動が障害されると、誤嚥をひきおこし、嚥下性肺炎を惹起されるが、その神経メカニズムはほとんど解明されていない。本研究では喉頭運動を支配する喉頭運動ニューロン(LM：吸気時に脱分極する ELM と呼気時に脱分極する ILM とに分かれる)への抑制性入力に着目し除脳非動化ネコの嚥下時膜電位変化を測定した。ELM は嚥下咽頭期初期に一過性の過分極とその後の脱分極を認め、ILM は咽頭期全般で過分極を認めた。これらの嚥下時過分極は LM 内 Cl^- 注入により逆転し、GABA の拮抗薬（ビククリン）の LM 近傍への注入にて減少した。一方、グリシンの拮抗薬（ストリキニン）では変化がなかった。以上の結果から、嚥下時 LM 膜電位の過分極性変化は Cl^- 依存性の IPSP によるものであり、その形成は GABA receptor を介して起こることが示唆され、嚥下のパターン形成に重要な意味を持つことが考えられた。本研究は、卓越した電気生理学的技術を駆使して、嚥下のメカニズムの一部を明らかにした点で貴重な意義ある論文と認められた。

氏 名	鈴木 大亮
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 501 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, Th1/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy (膵頭十二指腸切除術における免疫栄養療法の細胞性免疫、Th1/Th2、Th17 分化への関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 横須賀 收 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 吉野一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】欧米では、immunonutrition による消化器外科待機手術における術後感染症発生率や術後在院日数の減少が報告されているが、我が国ではいまだ報告例は少なく、また、その機序に関する報告もほとんどない。そこで膵頭十二指腸切除術における immunonutrition の効果、および機序をヘルパー T 細胞の分化に着目しランダム化比較試験により検討した。

【方法】膵頭十二指腸切除術 (PD) 予定患者 30 名を対象とし封筒法により無作為に以下の 3 群に分けた。手術 6 日前より immuno-enhancing diet (IED) 1000kcal/day と普通食半量を 5 日間摂取し、術後翌日から IED を経腸栄養にて投与した術前後群、術前は普通食のみで、術後は術前後群と同様に投与した術後群、術前は普通食のみで、術後は中心静脈栄養管理としたコントロール群の 3 群とした。3 群とも術後投与目標カロリーは 25kcal/kg/day とした。周術期の血漿 IL-6 を ELISA 法にて、また Th1、Th2、Th17 の転写因子である T-bet、GATA3、ROR γ t および、それぞれの産生サイトカインである IFN γ 、IL-4、IL-17F を RT-PCR 法にて測定した。他、CRP、脂肪酸分画、ConA・PHA 刺激リンパ球幼若化能を測定し、さらに SIRS 期間、感染性合併症発生率を比較検討した。

【結果】感染性合併症発生率はコントロール群に比べ術前後群で有意に減少していた。血漿 IL-6 は術直後、術後翌日でコントロール群に比べ術前後群で有意に低く、CRP は術後 3 日目で術前後群が他 2 群に比べ有意に低かった。ConA・PHA は術後 7 日目で術前後群は他 2 群に比べ有意に高値であった。Th1/Th2 分化に関しては T-bet、T-bet/GATA3 ratio、IFN γ は術後 3 日目で術前後群が他 2 群に比べ有意に高値であった。Th17 分化は ROR γ t が術後 0、1、3 日目に IL-17F は術後 3、7 日目に術前後群が他 2 群に比べ有意に高値であった。

【結論】PD に対する術前後の immunonutrition は術後感染性合併症発生率の減少をもたらした。その機序としては、術後の Th1/Th2 分化の Th2 へのシフトを抑えることによる細胞性免疫の維持や、Th17 分化の促進が関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

欧米では、immunonutritionによる消化器外科待機手術における術後感染症発生率が報告されているが、我が国ではいまだ報告例は少なく、また、その機序に関する報告もほとんどない。本研究は膵頭十二指腸切除術（PD）における immunonutrition の効果、および機序をヘルパーT細胞の分化に着目しランダム化比較試験により検討した。対象は、PD 予定患者 30 名である。immuno-enhancing diet の術前後投与、術後投与、中心静脈栄養管理の 3 群において、周術期の血漿 IL-6 を ELISA 法にて、また Th1、Th2、Th17 の転写因子である T-bet、GATA3、ROR γ t および、それぞれの産生サイトカインである IFN γ 、IL-4、IL-17F を RT-PCR 法にて測定した。他、CRP、脂肪酸分画、ConA・PHA 刺激リンパ球幼若化能を測定し、さらに、感染性合併症発生率を比較検討した。結果として感染性合併症発生率はコントロール群に比べ術前後群で有意に減少していた。血漿 IL-6 は術後早期でコントロール群に比べ術前後群で有意に低く、CRP は術後 3 日目で術前後群が他 2 群に比べ有意に低かった。ConA・PHA は術後 7 日目で術前後群は他 2 群に比べ有意に高値であった。Th1/Th2 分化は T-bet、T-bet/GATA3 ratio、IFN γ は術後 3 日目で術前後群が他 2 群に比べ有意に高値であった。Th17 分化は ROR γ t が術後 0、1、3 日目に IL-17F は術後 3、7 日目に術前後群が他 2 群に比べ有意に高値であった。PD に対する immunonutrition は術後感染性合併症発生率の減少をもたらした。機序として、術後の Th1/Th2 分化の Th2 へのシフトを抑えることによる細胞性免疫の維持や Th17 分化の促進が関与していることを推測した。本研究は周術期の immunonutrition による感染性合併症防止効果を確認し、またその機序に関しても検討し Th1/Th2、Th17 分化の関与を示唆しており、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	鈴木 秀海
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 502 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Efficacy of long-acting bronchodilator inhalation on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD 合併肺癌の外科療法に対する、吸入気管支拡張剤（キシナホ酸サルメテロール、臭化チオトロピウム）併用療法の有効性についての検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷行雄 (副査) 教 授 西野 卓 教 授 松原久裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療に対し、長時間作動性の吸入薬の有効性が報告されているが、COPD 合併肺癌に対する外科治療後の効果に関する有効性についての報告はない。今回我々は、COPD 合併肺癌の手術症例に対して、吸入気管支拡張剤 2 剤（キシナホ酸サルメテロール、臭化チオトロピウム）併用療法の有効性について無作為比較試験を行い、その結果を検討した。

【対象と方法】2005 年 7 月から、術前の呼吸機能検査において COPD の診断基準（1 秒率 $\leq$ 70%）を満たす原発性肺癌症例を選択し、肺葉切除術の術後 1 年経過を追えた吸入群 10 例、コントロール群 10 例を試験の対象とした。吸入群は、術前より 2 剤吸入療法を開始し、術前、退院時、術後 3、6 ヶ月、1 年とで、精密肺機能検査、6 分間歩行試験、SGRQ アンケートを評価し、比較検討を行った。また術前と術後 1 年で、Dynamic MRI を撮影し、胸郭動態の変化について検討を加えた。

【結果】FVC、1 秒量ともに有意差をもって吸入群で、その低下が抑制された ($p<0.05$)。また吸入群では SGRQ スコアで改善傾向を認め、QOL が維持された。特に術前の 1 秒率 $\leq$ 50%である重症例では 1 秒率 $>$ 50%の軽症例より 1 秒量の低下抑制が長期維持されることが示された。MRI では、吸入群の重症例で、特に健側の横隔膜の運動が改善していることが示された。

【結語】術前 1 秒率 $\leq$ 50%の COPD 合併肺癌症例に対して、吸入気管支拡張剤の長期投与は術後肺機能および、QOL の改善を期待し得る。

論文審査の結果の要旨

近年世界的に増加傾向を示す慢性閉塞性肺疾患（COPD）が注目されている。以前は非可逆性・進行性の閉塞性肺疾患と考えられてきたが、病態の解明が進み治療可能な疾患として認められるようになった。長時間作動性の気管支拡張薬はその中心を担う治療方法でありその効果が報告されるようになってきた。しかし外科分野における有効性につきこれまで検討されたことはなく、この論文が COPD 合併肺癌症例に対する吸入薬の効果を示した初めての報告になる。

特に軽症の COPD より中等症から重症の COPD 症例に効果が強く表れており、これまで呼吸リハビリ等の理学療法のみが有効な対策であったが、新たに薬物療法が介在できる可能性が示唆された。COPD と肺癌は喫煙を共通の因子とし、高齢化に伴い今後ますます疾患の増加が見込まれるものであり、この周術期の吸入薬療法が新たな治療選択の一つとなり得るため意義の高い研究と考えられる。今後さらに症例数を重ね、エビデンスとして確立し広く臨床応用されることが期待される。

氏 名	鈴木 宗貴
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 503 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Nuclear factor-kappa B decoy suppresses nerve injury and improves mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in a rat lumbar disc herniation model (Nuclear factor-kappa B デコイはラット腰椎椎間板ヘルニアモデルにおいて神経傷害と疼痛過敏を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西野 卓 (副査) 教 授 伊東久夫 教 授 森 千里

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) は様々な炎症性サイトカインの遺伝子転写因子であり、疼痛の発現に関与している。近年、ゲノム上の NF- κ B 結合部位と相同の配列を持つデコイ核酸の疼痛抑制効果が研究されている。本研究では、ラット腰椎椎間板ヘルニアモデルに対する NF- κ B デコイの効果を検討した。

【方法】 実験 1. (*In vitro*) 培養したラット L5DRG 細胞に FITC 標識された NF- κ B デコイを投与し、48 時間後の L5DRG における FITC の導入率を計測。(*In vivo*) ラットのクモ膜下腔に FITC 標識された NF- κ B デコイを注入し、7 日後の L5DRG における FITC の導入率を計測した。

実験 2 8 週齢雄性 SD ラットの左 L5DRG に機械的圧迫を加え、尾椎より採取した髄核を DRG 上に留置しヘルニアモデルを作製、クモ膜下腔内に NF- κ B デコイを注入した群 (A 群)、スクランブルオリゴを注入した群 (B 群)、無処置のヘルニアモデル (C 群) に分類した。術後 4 週に左 L5DRG を摘出、免疫組織化学染色にて炎症性ペプチド Calcitonin gene-related peptide (CGRP) および神経損傷により誘導される Activating transcription factor 3 (ATF-3) の発現を評価した。行動学的評価として、術後 1 から 28 日に足底への機械刺激・熱刺激に対する逃避行動を評価した。

【結果】 FITC は *In vitro*、*In vivo* ともに DRG 細胞に導入された。左 L5DRG における CGRP、ATF-3 の発現は、A 群で有意に抑制されていた。行動学的には、A 群は他群に比較し、機械刺激に対する疼痛過敏が 7 から 14 日目にかけて、熱刺激に対しては 7 および 10 日目に、有意に抑制されていた。

【考察・結論】 ラット腰椎椎間板ヘルニアモデルにおいて、NF- κ B デコイのクモ膜下腔内投与により、CGRP および ATF-3 の発現が抑制された。デコイ投与により、髄核によって惹起された炎症と機械的圧迫による神経損傷が抑制された結果、CGRP および ATF-3 の発現が抑制され、結果として行動学的にも疼痛が抑制されたと考えられた。NF- κ B デコイが、腰椎椎間板ヘルニアの新たな治療薬となりうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

「目的」 Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) は様々な炎症性サイトカインの遺伝子転写因子であり、疼痛の発現に関与している。近年、ゲノム上の NF- κ B 結合部位と相同の配列を持つデコイ核酸の疼痛抑制効果が研究されている。本研究では、ラット腰椎椎間板ヘルニアモデルに対する NF- κ B デコイの効果を検討した。

「方法」 実験 1. (*In vitro*) 培養したラット L5DRG 細胞に FITC 標識された NF- κ B デコイを投与し、48 時間後の L5DRG における FITC の導入率を計測した。(*In vivo*) ラットのクモ膜下腔に FITC 標識された NF- κ B デコイを注入し、7 日後の L5DRG における FITC の導入率を計測した。

実験 2. 8 週齢雄性 SD ラットの左 L5DRG に機械的圧迫を加え、尾椎より採取した髄核を FRG 上に留置しヘルニアモデルを作製、クモ膜下腔内に NF- κ B デコイを注入した群 (A 群)、スクランブルオリゴを注入した群 (B 群)、無処置のヘルニアモデル (C 群) に分類した。術後 4 週に左 L5DRG を摘出、免疫組織化学染色にて炎症ペプチド Calcitonin gene-related peptide (CGRP) および神経損傷により誘導される Activating transcription factor 3 (ATF-3) の発現を評価した。行動学的評価として、術後 1 から 28 日に足底への機械的刺激・熱刺激に対する逃避行動を評価した。

「結果」 FITC は *In vitro*, *In vivo* ともに DRG 細胞に導入された。左 L5DRG における CGRP, ATF-3 の発現は、A 群で有意に抑制されていた。行動学的には、A 群は他群に比較し、機械的刺激に対する疼痛過敏が 7 から 14 日目にかけて、熱刺激に対しては 7 および 10 日目に、有意に抑制されていた。

「結論」 本研究の結果から、NF- κ B デコイが、腰椎椎間板ヘルニアの新しい治療薬となりうる可能性が示唆された。

氏 名	関 厚佳
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 504 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The polycomb-group gene Bmi1 promotes hepatic stem cell expansion and tumorigenicity in both <i>Ink4a/Arf</i> -dependent and independent manners (ポリコーム群遺伝子 Bmi1 は肝幹細胞の増殖と腫瘍形成を <i>Ink4a/Arf</i> 依存的及び非依存的に促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩間厚志 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ポリコーム群蛋白 Bmi1 は、多くの幹細胞システムにおける重要な自己複製制御分子である。我々は以前に、肝幹細胞における、Bmi1 の過剰発現が癌抑制遺伝子 *Ink4a/Arf* の抑制などを介して癌化することを明らかにしている。本研究では Bmi1 が発癌過程において、*Ink4a/Arf* 以外に制御する遺伝子群の同定を試みた。

【方法】今回我々は、*Ink4a/Arf*^{-/-}マウスの胎児肝臓より肝幹・前駆細胞として Dlk/Pref-1+細胞を回収し、自己複製機構を検証した。さらに、*Ink4a/Arf*^{-/-}マウスから得られた Dlk/Pref-1+細胞に *Bmi1* を強制発現し、腫瘍形成能の検討とマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行った。

【結果】*Bmi1*^{-/-} Dlk/Pref-1+細胞は、増殖活性の低下と培養系における Dlk/Pref-1+細胞画分の速やかな減少を認め、定量 PCR では、*Ink4a/Arf* 遺伝子の脱抑制が認められた。一方で、*Ink4a/Arf*^{-/-}マウス由来の Dlk/Pref-1+細胞は高い増殖活性を示し、Dlk/Pref-1+細胞画分は高頻度に維持されていた。さらに、*Bmi1* を強制発現した *Ink4a/Arf*^{-/-} Dlk/Pref-1+細胞では、自己複製のさらなる増強と腫瘍形成能の獲得が認められた。遺伝子発現 profiling の結果から、肝幹・前駆細胞における *Bmi1* の下流標的遺伝子候補として 19 の遺伝子を同定した。候補遺伝子の一つである、*sex determining region Y-box 17* (*Sox17*) を強制発現させた Dlk/Pref-1+細胞では、増殖活性が強く抑制された。

【結論】*Bmi1* は肝幹細胞の自己複製を *Ink4a/Arf* の抑制を介し制御するという極めて重要な働きを持つ。しかし、肝幹細胞の癌化や自己複製能維持に際しては、寧ろ *Ink4a/Arf* 以外の標的遺伝子群が抑制されることが重要であると言える。今後はこれらの新規標的遺伝子の選別と機能解析が重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

ポリコム群蛋白 Bmi1 は、多くの幹細胞システムにおける重要な自己複製制御分子である。既に肝幹細胞では、Bmi1 の過剰発現が癌抑制遺伝子 *Ink4a/Arf* の抑制を介して癌化することは知られており、本研究では Bmi1 が発癌過程において、*Ink4a/Arf* 以外に制御する遺伝子群の同定を試みた。結果として、*Bmi1*^{-/-} Dlk/Pref-1+細胞は、*Ink4a/Arf* 遺伝子の脱抑制を伴い、増殖活性の低下と培養系における幹細胞画分の速やかな減少を認めた。一方で、*Ink4a/Arf*^{-/-} マウス由来の Dlk/Pref-1+細胞は高い増殖活性を示し、幹細胞画分も高頻度に維持された。さらに、*Bmi1* を強制発現した *Ink4a/Arf*^{-/-} Dlk/Pref-1+細胞では、自己複製のさらなる増強と腫瘍形成能の獲得が認められた。さらに遺伝子発現 profiling の結果から、肝幹・前駆細胞における *Bmi1* の下流標的候補遺伝子群を同定した。候補遺伝子の一つである、*sex determining region Y-box 17 (Sox17)* を強制発現させた Dlk/Pref-1+細胞では、増殖活性が強く抑制された。

本研究により、①Bmi1 は *Ink4a/Arf* を抑制することで肝幹細胞の自己複製を部分的にコントロールしていることが確認された。②しかし、その他にも肝幹細胞の癌化や、自己複製能維持には *Ink4a/Arf* 以外の標的遺伝子を介した経路が重要な役割を果たしていることが確かめられた。③Sox17、Dact1 などの Wnt signal antagonist は肝臓において癌抑制遺伝子として働く可能性があり、Bmi1 はこれらの Wnt signal antagonist を制御することで肝幹細胞の癌化に関与している可能性が示唆された。以上の結果は肝癌幹細胞システムにおける新たな分子機構の解明に大きく貢献する成果であると考え、学位授与に値する論文と評価した。

氏 名	田村 敦
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 505 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of Antiarrhythmic Drugs on the Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel Current (HCN4 チャネル電流に対する各種抗不整脈薬の作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷晴昭 (副査) 教 授 三木隆司 教 授 小室一成

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】刺激伝導系細胞の活動電位第 4 相の内向き電流は、 I_f もしくは I_h と呼ばれ、HCN (Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated) channel を通過するとされている。HCN channel は洞房結節だけではなく、心房や心室にも存在し異所性自動能に関係していると思われるが、抗不整脈薬のこのチャネルに対する抑制作用の系統的な検討はなされていない。そこで本研究では多くの抗不整脈薬の HCN channel に対する作用を検討することとした。

【方法】ウサギ HCN4 channel を 293 細胞に過剰に発現させ、パッチクランプ法を用いて、全細胞膜電流を計測した。保持電位の -20mV から -30mV から -140mV への種々の過分極パルスを与え各種抗不整脈薬を投与し膜電流の抑制率を計測した。

【結果】HCN4channel 電流は cAMP 投与により活性化曲線が脱分極側に偏位した。生理的には交感神経がある程度活性化下状態にあると考え、電極内に 0.3 mM の cAMP を含有させた。 I_f 抑制薬であるザテブラジンはこのチャネルを強力に抑制し、その IC_{50} 値は $1.1 \mu M$ であった。アミオダロン、ベプリジルは比較的強力に HCN4 channel 電流を抑制し、その IC_{50} 値はそれぞれ $4.5 \mu M$ 、 $4.8 \mu M$ であった。しかしながら、他の抗不整脈薬は、臨床治療域の濃度における I_f の抑制効果は低い事が想定された。

【結論】本研究では多くの抗不整脈薬の HCN4 channel 電流を検討し、アミオダロン、ベプリジルといった抗不整脈薬が比較的強力に抑制作用を示すことが明らかになった。心不全等の病態で HCN channel が増加し異所性自動能亢進による不整脈発生の原因となることも指摘されており、これらの抗不整脈薬が HCN channel 電流抑制によって抗不整脈効果を発揮する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

自動能を持つ刺激伝導系細胞の活動電位第 4 相では、HCN (Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated) channel を通過する I_f (I_h) と呼ばれる内向き電流が流れる。HCN channel は洞房結節自動能だけではなく、心房や心室からの異所性自動能発生に関係しているとされるが、各種抗不整脈薬のこのチャネルに対する作用の検討はなされていない。そこで本研究では、心臓組織に多く分布する HCN4 channel を 293 細胞に過剰に発現させ、パッチクランプ法を用いて、各種抗不整脈薬の HCN4 channel 電流に対する作用を検討した。

I_f 抑制薬であるザテブラジンはこのチャネルを強力に抑制し、その IC_{50} 値は $1.1 \mu M$ であった。アミオダロン、ベプリジルは比較的強力に HCN4 channel 電流を抑制し、その IC_{50} 値はそれぞれ $4.5 \mu M$ 、 $4.8 \mu M$ であった。しかしながら、他の抗不整脈薬の HCN4 channel に対する抑制作用は弱く、臨床治療域濃度における I_f の抑制効果は低い事が想定された。

本研究では、多くの抗不整脈薬の HCN4 channel 電流を検討し、アミオダロン、ベプリジルといった抗不整脈薬が比較的強力に抑制作用を発現することを示している。心不全等の病態では心室組織で HCN channel の発現が増加して異所性自動能亢進による不整脈発生の要因となることも指摘されており、これらの抗不整脈薬が HCN channel 電流抑制によって抗不整脈効果を発揮する可能性を示唆したものであり、臨床薬理学的、電気薬理学的に意義のある論文と評価した。

氏 名	中嶋 美緒
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 506 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Peptidomic analysis of sera from non-small cell lung cancer patients before and after carbon-ion radiotherapy (非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療前後の血清ペプチドーム解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 伊東久夫 教 授 中谷行雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】非小細胞肺癌の炭素イオン線治療前後での血清を網羅的に解析し、照射の影響や治療効果を反映すると考えられるペプチドを同定する。

【対象】当院で 2006 年 9 月から 2008 年 2 月に炭素イオン線治療を行った非小細胞肺癌 36 例の治療前、治療後 1-3 日、治療後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月の血清を解析した。

【方法】血清サンプル各 5 μ L を磁性ビーズ (WCX、IMAC-Cu、ブルカー・ダルトニクス社) により処理し、ペプチドを選別した後、 α -cyano-4-hydroxy-cinnamic-acid (CHCA) マトリックスと混合、結晶化させた。作製した結晶についてマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (MALDI-TOF/TOF MS) の Autoflex II (ブルカー・ダルトニクス社) で測定した。得られた MS スペクトルを ClinProTools 2.1 ソフトウェアで解析、治療前後で比較した。マーカー候補と判定したペプチドのうち、3000Da 以下のものはタンデム MS 解析で同定した。

【結果】治療前後で有意差を示し、且つ治療後の経過に従って一定の傾向を示したピークは 10 個あり、そのうち同定が可能であったのは WCX ビーズの 2861Da のピークであった。5890, 7738 Da と IMAC-Cu ビーズの 5890 Da の 3 つのピークはこれまでに同定したペプチドを同一のものと推測された。そのうち 2861Da は照射直後にのみ有意に増加しており、照射後の組織の反応を反映していると考えられた。また 5890Da は照射後増加傾向、7738Da は照射後減少傾向を示し、肺癌に対する炭素イオン線の治療効果を反映している可能性が考えられた。

【結論】本研究による血清中のペプチドが炭素イオン線照射に対する生体反応や治療効果を反映する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

非小細胞肺癌に対する炭素イオン線治療は局所制御率が90%を超える有効な治療法であるが、照射後の肺の病理組織学的な研究はごく限られたものしか存在しない。本研究は非小細胞肺癌の炭素イオン線治療前後での血清を網羅的に解析し、照射の影響や治療効果を反映すると考えられるペプチドを同定することを目的としたものである。炭素イオン線治療を行った非小細胞肺癌36例の治療前、治療後1-3日、治療後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の血清に対し、プロテオーム/ペプチドーム解析手法の1つであるマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計(MALDI-TOF/TOF MS)を用いた解析を行った。その結果、治療前後で有意差を示し、且つ治療後の経過に従って一定の傾向を示した複数のピークが得られ、そのうち2681Daのピークはフィブリノゲン α 鎖の断片として同定された。この2681Daペプチドは照射後1-3日で明らかな上昇を認め、その後照射前のレベルまで速やかに低下した。さらに1回あたりの照射線量別での解析を行った結果、その特徴的な変化は線量依存的であることが判明しており、照射後の組織の反応を反映していると推測された。さらに複数のピークが照射後増加傾向、または減少傾向を示し、肺癌に対する炭素イオン線の治療効果を反映している可能性もあると考えられた。炭素イオン線治療の影響を血清中のタンパク質やペプチドで解析した研究は本研究が初めてであり、臨床的に有用な知見を見出した論文であると評価した。

氏 名	長門 芳
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 507 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Activation of tumor infiltrating V α 24 invariant Natural Killer T cells after α -Galactosylceramide-pulsed dendritic cell treatment (原発性肺癌進行期症例に対する術前 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法による、腫瘍浸潤 V α 24 invariant NKT 細胞についての検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中山俊憲 (副査) 教 授 岡本美孝 教 授 中島裕史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ヒト invariant NKT (iNKT) 細胞は CD1d 拘束性に特異的リガンドである α -galactosylceramide (α GalCer) を認識し大量のサイトカインを産生すると共に腫瘍細胞に対して様々な細胞傷害機構を動員して抗腫瘍活性を発揮する。我々は現在までに、iNKT 細胞活性化をめざす α GalCer パルス樹状細胞 (DC) 療法を原発性肺癌進行期症例に対し開始し、安全に施行可能であり更に末梢血単核球による IFN- γ 産生細胞数増加は、有意に生存率を改善した事を報告した。今回 α GalCer パルス樹状細胞療法を原発性肺癌進行期症例に対し、手術前に投与することで腫瘍部位における iNKT 細胞活性について検討を行った。

【方法】手術可能な原発性肺癌進行期症例(臨床病期 II b もしくは III a)に対し、手術の一週間前に α GalCer パルス樹状細胞を 1×10^9 cells/ m^2 静注した。手術により切除された腫瘍組織を用いて腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) を抽出し、正常肺組織、末梢血との比較検討を行った。

【結果】4 症例に対して術前 α GalCer パルス樹状細胞を投与し、解析を行った。TIL における iNKT 細胞数の著明な増加と、更に in vitro での α GalCer 再刺激による IFN- γ 産生の増加を認めた。

【結論】 α GalCer パルス樹状細胞の投与により、腫瘍に浸潤する iNKT 細胞が著明に活性化していることが証明された。

論文審査の結果の要旨

原発性肺癌患者の治療法は、早期癌であれば手術療法が第一選択であり良好な予後が得られている。一方で進行期癌の場合、手術療法や化学療法、放射線療法の組み合わせによる集学的治療が施行され、成績はわずかずつ向上してきているものの、未だ満足に行く成績は得られていない。これまでに標準治療終了後の原発性肺癌進行期症例に対して、iNKT 細胞免疫系を用いた免疫療法を施行し、安全に施行可能であり更に末梢血単核球による IFN- γ 産生細胞数増加は、有意に生存率を改善した事が報告されている。今回、 α GalCer パルス樹状細胞療法を原発性肺癌進行期症例に対し手術前に投与することで、腫瘍部位における iNKT 細胞活性について検討した。術前 α GalCer パルス樹状細胞を投与した 4 例の腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) における iNKT 細胞数の著明な増加と、更に *in vitro* での α GalCer 再刺激による IFN- γ 産生能の増強を認めた。つまり、 α GalCer パルス樹状細胞の投与により、IFN- γ 産生能を有する機能的な iNKT 細胞が腫瘍局所に集積している可能性が示唆され、iNKT 細胞を標的とする本免疫細胞療法の抗腫瘍メカニズムの解明につながる意義のある論文と評価した。

氏 名	東山 礼治
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 508 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The increased expression of histone deacetylase 7 induced matrix metalloproteinase-13 in human knee OA (ヒト変形性膝関節症ではヒストン脱アセチル化酵素 7 が高発現し MMP-13 を誘導する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 森 千里 教 授 西野 卓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】変形性膝関節症(OA)に認める関節軟骨の変性過程において、ヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase:HDAC)が果たす役割を解明するために、OA 変化での HDAC1～11 の発現変化を調べた。特異的な HDAC が 2 型コラーゲンを分解する Matrix metalloprotease-13(MMP-13)を制御するかを調査した。

【方法】正常と OA ヒト膝関節軟骨で HDAC1～11 の発現量の変化を realtime RT-PCR 法と免疫学的染色法で調べた。また、OA で発現の上昇を認めた HDAC7 を、SW1353 細胞中で siRNA による knock-down を行い、MMP-13 の発現量の変化を realtimeRT-PCR 法により比較した。また、ヒト膝 HDAC 阻害剤の Trchostatin A(TSA)を IL-1 刺激したヒト膝関節軟骨において MMP-13 の発現上昇を抑えるかを同様に調べた。

【結果】正常ヒト膝軟骨には最多の HDAC3 をはじめ、全 HDAC が存在した。OA 軟骨では HDAC7 はクラスター中心に発現が上昇していた。siHDAC7 では、MMP-13 の発現量が抑制されており、TSA 実験でも有意差こそないが、同様の傾向を認めた。

【結論】軟骨には全ての HDAC が存在するが、OA における軟骨変性の過程では、HDAC7 の発現量がクラスターを中心に有意に上昇する。それにより MMP-13 の発現が上昇し、軟骨の変性に大きな役割を果たしていること予想された。また HDAC7 を抑制することで OA の進行を抑えられる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

変形性膝関節症 (OA) の原因として、2 型コラーゲンを分解する Matrix metallo- protease-13 (MMP-13) の関与が指摘されている。一方、最近の研究から、ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase: HDAC) の阻害薬が、軟骨変性に対して治療効果を示すことが分かってきた。本研究では OA の関節軟骨変性過程と HDAC との関連を解明するため、OA 変化のある軟骨中の HDAC1~11 の発現を検討した。さらに、HDAC のサブタイプと MMP-13 の作用との関係も検討した。方法としては、免疫組織化学と real-time RT-PCR 法により、正常と OA ヒト膝関節軟骨における HDAC1~11 の発現量の変化を検討した。その結果、OA 軟骨細胞では HDAC7 の発現増加がみられたため、SW1353 細胞中で siRNA による knock-down を行い、MMP-13 の発現量の変化を real-time RT-PCR 法により比較した。また、IL-1 刺激したヒト膝関節軟骨細胞において、ヒト膝 HDAC 阻害剤 Trichostatin A (TSA) により、MMP-13 の発現が抑制されるかも検討した。結果として、正常ヒト膝軟骨には全 HDAC サブタイプが存在し、その中で HDAC3 が最も多く存在した。一方、OA 軟骨ではクラスター中心に HDAC7 の発現上昇がみられた。siHDAC7 により MMP-13 の発現量は有意に抑制され、TSA でも同様の傾向が認められた。本研究結果から、軟骨には全ての HDAC サブタイプが存在するが、膝 OA では、HDAC7 の発現量がクラスターを中心に有意に上昇し、MMP-13 の発現増加を介して軟骨の変性過程に寄与している可能性が示唆された。本論文は HDAC7 を抑制することで OA の進行を抑えられる可能性を示唆し、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	伏見 一章
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 509 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Susceptible genes and molecular pathways related to heavy ion irradiation in oral squamous cell carcinoma cells (口腔扁平上皮癌における重粒子特異的関連遺伝子および分子経路)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 白澤 浩 (副査) 教 授 伊東久夫 教 授 年森清隆

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】未だ知られていない重粒子線に対する細胞内の反応を明らかにするために、重粒子線照射に対する扁平上皮細胞内の遺伝子的反応を網羅的に調べ、重粒子線に特異的に関連した遺伝子群の検索することを目的とした。

【方法】口腔扁平上皮癌細胞株において、マイクロアレイを用いてX線および重粒子線照射後の遺伝子発現解析を行い、重粒子関連遺伝子候補を選出した。さらにパスウェイ解析、カノニカルパスウェイとの関連性を検索した。特に重粒子線関連候補 5 遺伝子について Real-time quantitative RT-PCR(qRT-PCR)を行い、照射線量依存性に遺伝子発現の変化を調べた。

【結果】2 種類（カーボン・ネオン）の重粒子線照射後に、共通に 2 倍以上の発現亢進を示した遺伝子が 54 個、発現減弱を示した遺伝子が 30 個同定された。さらにパスウェイ解析において有用な遺伝子ネットワークに属するものが 60 遺伝子認められた。そのうち 2 種類のカノニカルパスウェイ(TGF- β signaling, cell cycle:G1/S checkpoint regulation)に各々に含まれる 5 遺伝子は重粒子照射後に、特異的に発現が変化した。

【考察】5 遺伝子は口腔扁平上皮癌において、特に重粒子線照射に対する生物学的効果・反応に関与する遺伝子である可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は、未だ知られていない重粒子線に対する細胞内の反応を明らかにするために、重粒子線照射に対する扁平上皮細胞内の遺伝子的反応を網羅的に調べ、重粒子線に特異的に関連した遺伝子群の検索を目的とした。

口腔扁平上皮癌細胞株において、マイクロアレイを用いてX線および重粒子線照射後の遺伝子発現解析を行い、重粒子関連遺伝子候補を選出し、さらにパスウェイ解析、カノニカルパスウェイとの関連性を検索した。特に重粒子線関連候補 5 遺伝子について Real-time quantitative RT-PCR (qRT-PCR) を行い、照射線量依存性遺伝子発現の変化を調べた。2 種類（カーボン・ネオン）の重粒子線照射後に、共通に 2 倍以上の発現亢進を示した遺伝子が 54 個、発現減弱を示した遺伝子が 30 個同定された。さらにパスウェイ解析において有用な遺伝子ネットワークに属するものが 60 遺伝子認められた。そのうち 2 種類のカノニカルパスウェイ (TGF- β signaling, cell cycle:G1/S checkpoint regulation) の各々に含まれる 5 遺伝子は重粒子線照射後に、特異的に発現が変化した。これらの 5 遺伝子は口腔扁平上皮癌において、特に重粒子線照射に対する生物学的効果・反応に関与する遺伝子である可能性が示唆され、臨床的にも意義のある論文と評価した。

氏 名	藤 由 崇之
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 510 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Interferon gamma decreases CSPG expression and enhances hind-limb function after spinal cord injury in mice (マウス脊髄損傷におけるインターフェロンガンマ治療は CSPG を減少させ後肢運動機能を回復させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐伯直勝 (副査) 教 授 織田成人 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】脊髄損傷において、免疫系は良い働きもしくは悪い働きをすることが報告され、一定の見解は得られていない。今回私は、炎症性サイトカインの一つであるインターフェロンガンマ（IFN γ ）を用いて、マウス脊髄損傷圧挫モデルでの治療効果を検証した。

【方法】*In vitro*において、マウス骨髄由来マクロファージおよびマウス胎生脳由来アストロサイトを培養し、IFN γ 投与による神経栄養因子および神経軸索伸長阻害蛋白（CSPG）発現を mRNA レベルで検討した。*In vivo*においてマウス脊髄圧挫損傷モデルを作成し、IFN γ を腹腔内に連日 14 日間投与し、後肢運動機能、脊髄組織および脊髄内 mRNA 発現の検討を行った。

【結果】*In vitro*:マクロファージから神経栄養因子である GDNF の発現が IFN γ 投与により有意に増加し、アストロサイトからの CSPG 発現が有意に減少した。*In vivo*:IFN γ 投与により、損傷後 10 日目より有意に後肢運動機能が改善した。また、損傷後 10 日目の脊髄組織像および RT-PCR において、IFN γ 投与により CSPG の有意な発現低下を認め、神経栄養因子（GDNF、IGF-1）の有意な増加をみとめた。損傷後 6 週目では、下行性運動神経線維や白質内ミエリンの量は IFN γ 投与により有意に多く存在し、神経軸索の再生または残存が多くみとめられた。

【結論】炎症性サイトカインの一種である IFN γ は、マクロファージやアストロサイトに対し有効に働き、脊髄損傷部における神経軸索伸長効果および神経保護効果を間接的に発揮するものと考察した。IFN γ は既に他科で菌状息肉腫症や腎癌で臨床治療薬として使用されている薬剤であり安全性が確認されている。よって本研究の結果より、IFN γ は臨床に使用できる脊髄損傷治療の有効な薬剤の一つとなる可能性があると思われる。

論文審査の結果の要旨

脊髄損傷において、免疫系は良い働きもしくは悪い働きをすることが報告され、一定の見解は得られていないのが現状である。本研究は、炎症性サイトカインの一つであるインターフェロンガンマ（ $\text{IFN}\gamma$ ）を用いて、マウス脊髄損傷圧挫モデルでの治療効果を検証した。In vitro において、 $\text{IFN}\gamma$ 刺激にてマウス骨髄由来マクロファージから神経栄養因子の増加およびマウス胎生脳由来アストロサイトから神経軸索伸長阻害蛋白（CSPG）の減少をみとめた。また、In vivo においてマウス脊髄圧挫損傷モデルを作成し、 $\text{IFN}\gamma$ を投与したところ、投与群において後肢運動機能の改善をみとめ、vitro の結果と同様、神経栄養因子の増加および CSPG の減少を証明した。さらに、下行性運動神経線維や白質内ミエリン残存量の増加を証明し、神経軸索再生または残存を多くみとめることから運動機能回復の理由とした。また、炎症性サイトカインの一種である $\text{IFN}\gamma$ が、マクロファージやアストロサイトに対し有効に働き、脊髄損傷部における神経軸索伸長効果および神経保護効果を間接的に発揮するものと考察されていた。 $\text{IFN}\gamma$ は既に他科で臨床治療薬として使用されている薬剤であり安全性が確認されている。よって本研究は、早期に臨床使用できる脊髄損傷治療の有効な薬剤の一つとなる可能性があると思われ、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	古矢 丈雄
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 511 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Treatment of rat spinal cord injury with a Rho-kinase inhibitor and bone marrow stromal cell transplantation (ラット脊髄損傷に対する Rho キナーゼ阻害薬と骨髄間質細胞移植による治療効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐伯直勝 (副査) 教 授 吉田英生 教 授 織田成人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ラット脊髄損傷モデルに対する Rho キナーゼ阻害薬（fasudil）と骨髄間質細胞（以下 BMSC）移植との併用治療効果について検討した。

【方法】ラット第 9 胸髄レベル脊髄圧挫損傷モデルを作成し、直後より fasudil の硬膜内持続注入を 4 週間施行した。損傷 2 週後、BMSC を損傷部に髄注した。経時的に後肢運動・知覚機能を評価した。損傷 11 週にて灌流固定し組織学的評価を行った。対照として fasudil 単独群、BMSC 単独群および非治療群を作成し比較検討を行った。

【結果】非治療群と比べ併用群において運動機能の改善を認めた。温痛覚評価では治療によるアロデニアの悪化を認めなかった。併用群において損傷空洞面積の縮小が観察された。併用群、BMSC 単独群双方にて移植 BMSC の残存をごくわずかに認めたが残存細胞数に有意差は認めなかった。移植 BMSC のグリアや神経系の細胞への分化は認めなかった。順行性皮質脊髄路トレーシングにて併用群および fasudil 単独群において損傷部尾側の灰白質内に陽性線維が認められた。併用群は他の群と比べ損傷部頭側で serotonin 陽性線維数が多く認められた。

【考察】fasudil と BMSC の併用療法により下肢運動機能の改善が得られ、組織学的所見と一致した。これは併用療法によって組織や軸索の再生に有利な環境を創出できたためと考えられた。

【結論】Rho キナーゼ阻害薬と骨髄間質細胞移植併用療法はそれぞれの単独治療と比較し有意な改善得られなかったが、脊髄損傷に対し一定の効果があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年の幹細胞生物学の進歩により従来は再生不能とされてきた脊髄損傷に対し様々な実験的治療が試みられている。しかし損傷した脊髄の再生には多くの障害があり1つの治療のみでは臨床的に意義のある回復が得られないのが現状である。この観点から併用療法の必要性がクローズアップされてきている。今回ラット脊髄圧挫損傷モデルに対し骨髄間質細胞 (BMSC) 移植と Rho キナーゼ阻害薬 (Fasudil) の組み合わせ療法を行い、併用による相乗効果が得られるかどうかを検討した。ラット第9胸髄レベル脊髄圧挫損傷モデルを作成し直後より Fasudil の硬膜内持続注入を4週間施行した。損傷2週後 BMSC を損傷部に髄注した。経時的に後肢運動・知覚機能を評価しその後組織学的評価を行った。対照として Fasudil 単独群、BMSC 単独群および非治療群を作成し比較検討を行った。行動学的評価では併用群は非治療群と比べ後肢運動機能の改善を認めた。組織学的評価では併用群において非治療群と比べ損傷空洞面積の縮小が観察された。順行性皮質脊髄路トレーシングでは併用群および Fasudil 単独群にて損傷部尾側の灰白質内に陽性線維が認められた。併用群の損傷部頭側で serotonin 陽性線維数が多く認められた。

今回行った併用療法はそれぞれの単独療法と比較し有意な改善は得られなかったが、非治療群との比較では行動学的・組織学的に改善が認められ脊髄損傷に対し一定の効果があると考えられた。Fasudil はくも膜下出血後の脳血管れん縮予防に対し既に臨床使用されている薬剤である。また BMSC は採取が容易で自家移植が可能であること、旺盛な自己複製能を持つため培養が容易であることなどから再生医療の現場では有用な移植ソースの1つとして注目されている。本治療法は引き続き投与方法、時期、期間、部位、量等の検討を進めれば、臨床応用への可能性が期待できると考えられた。故本論文は臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	別宮 壇
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 512 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Analysis of Long-term Follow-up in Patients with Hepatitis B e Antigen Negative Chronic Hepatitis B (HBe 抗原陰性、慢性 B 型肝炎の長期予後の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 織田成人 教 授 白澤 浩

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】HBe 抗原セロコンバージョン後、HBe 抗体陽性 HBV キャリアは、肝機能が正常であることが多く、経過観察すらなされていないこともある。しかし中には経過中に肝障害を呈する症例もあることから、どのような症例に注意すべきかの目安が必要とされている。

【方法】血清保存がなされている 1985 年 6 月から 2007 年 4 月までに千葉大学医学部消化器内科を受診したすべての慢性 B 型肝炎患者のうち、HBeAg 陰性の HBV キャリア 244 例を対象とした。

ALT 値上昇、抗ウイルス薬使用、肝細胞癌発生に関する予後予測因子を COX の比例ハザードモデルを用い検討した。

【結果】観察開始時の ALT 値が正常であった 158 例 (64.8%) のうち、73 例で ALT 値上昇変動がみられた。ALT 値上昇に関連した因子として、HBV-DNA 量高値 ($p=0.001$)、ALT 高値 ($p<0.001$) が示された。17 例 (7.0%) が抗ウイルス薬を使用した抗ウイルス薬使用に関連した因子は、HBV-DNA 量高値 ($p=0.006$) のみであった。10 例 (4.1%) で肝細胞癌が検出されたが肝細胞癌発生に関連した因子は、血小板低値のみであった ($p<0.001$)。

【結論】HBV-DNA 量高値、ALT 高値の HBeAg 陰性例は、ベースラインの ALT 値が正常であっても、ALT 値が上昇する危険性を持っていた。また HBV-DNA 量は、抗ウイルス薬使用に関連みられ、血小板低値は、肝細胞癌発生に関連した予測因子であった。

論文審査の結果の要旨

目的：HBe 抗原セロコンバージョン後、HBe 抗体陽性 HBV キャリアは、肝機能が正常であることが多く、経過観察すらなされていないこともある。しかし中には経過中に肝障害を呈する症例もあることから、どのような症例に注意すべきかの目安が必要とされている。

方法：血清保存がなされている 1985 年 6 月から 2007 年 4 月までに千葉大学医学部消化器内科を受診したすべての慢性 B 型肝炎患者のうち、HBeAg 陰性の HBV キャリア 244 例を対象とした。

ALT 値上昇、抗ウイルス薬使用、肝細胞癌発生に関する予後予測因子を COX の比例ハザードモデルを用い検討した。

結果：観察開始時の ALT 値が正常であった 158 例（64.8%）のうち、73 例で ALT 値上昇変動がみられた。ALT 値上昇に関連した因子として、HBV-DNA 量高値 ($p=0.001$)、ALT 高値 ($p<0.001$) が示された。17 例（7.0%）が抗ウイルス薬を使用した抗ウイルス薬使用に関連した因子は、HBV-DNA 量高値 ($p=0.006$) のみであった。10 例（4.1%）で肝細胞癌が検出されたが肝細胞癌発生に関連した因子は、血小板低値のみであった ($p<0.001$)。

結論：HBV-DNA 量高値、ALT 高値の HBeAg 陰性例は、ベースラインの ALT 値が正常であっても、ALT 値が上昇する危険性を持っていた。また HBV-DNA 量は、抗ウイルス薬使用に関連みられ、血小板低値は、肝細胞癌発生に関連した予測因子であった。

本論文は HBe 抗原陰性 HBV キャリアの長期予後を比較的簡便に推測できる可能性を示唆し、臨床的に価値ある研究論文であると評価した。

氏 名	松浦 龍
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 513 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Changes of Irregularity of Contour of the Femoral Condyle on MRI in Osteoarthritic Knees Using Data from the Osteoarthritis Initiative (変形性膝関節症に於ける MRI を用いた大腿骨顆部輪郭の不整度の経年的変化の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 森 千里 教 授 西野 卓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】変形性膝関節症に対する適切な治療体系を確立することは高齢社会の社会的要請となっている。しかし治療法を評価するために必須である疾患の重症度を評価する方法が確立していない。レントゲンをを用いた関節裂隙の狭小化の評価法や、MRI を用いた軟骨量の評価法が用いられているが、これらは必ずしも臨床症状を反映しない。

我々は MRI 上の大腿骨顆部輪郭の不整度が臨床症状を反映することを、独自に開発したソフトを用いて示してきた。今回は経時的に不整度がどのように変化するかを調べた。

【方法】Osteoarthritis Initiative (OAI)より入手した 200 人のデータから 50 人を無作為に選び、経過観察期間（平均 13.6 ヶ月）における

① MRI にて描出される大腿骨顆部輪郭の不整度と臨床症状の関係

② MRI にて描出される大腿骨顆部輪郭の不整度の変化と臨床症状の変化の関係をそれぞれを検討した。

不整度の検討には T2 Map 条件で撮影した矢状断像を選択し、専用に開発したソフトウェアにて大腿骨顆部輪郭の不整度を表す 4 つのパラメータ（輪郭の厚みの平均：ATC、厚みの平均 2 乗誤差:ASTC、輪郭の上縁と下縁の長さの比: RUL、輪郭の厚みの標準偏差: SDC）を測定した。また、臨床症状の評価には（Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis score）:WOMAC score を用いた。

【結果】Ⅰ：調査開始時のデータより WOMAC score と SDC に有意差を持って正の相関があった。 $(\gamma=0.327, p=0.0199)$

Ⅱ：経過観察期間における 4 つのパラメータは ATC が $456.67(\pm 153.29)$ から $476.43(\pm 181.84)$ 、ASTC が $2653.407(\pm 2431.332)$ から $2943.707(\pm 2782.149)$ 、RUL が $0.9501(\pm 0.0779)$ から $0.9517(\pm 0.0816)$ SDC が $1.498(\pm 0.653)$ から $1.516(\pm 0.573)$ と各々上昇を認めた。

Ⅲ：SDC の変化量と WOMAC の変化量には正の相関が認められた。

【結論】WOMAC score と SDC は相関しており、また経時的な変化においても WOMAC score の変化量と SDC の変化量が相関することから、大腿骨顆部輪郭の不整度を評価する SDC は変形性膝関節症の客観的な重症度評価法となりうることが示された。

論文審査の結果の要旨

変形性膝関節症 (OA) に対する重症度評価法は確立していないため、治療法の客観的評価は困難である。本研究では MRI・T2 Map 矢状断像も用いて、大腿骨顆部輪郭不整度を評価するソフトウェアを独自に開発した。不整度を表すパラメータとして 4 種 (ATC、ASTC、RUL、SDC) を設定した。また、この評価法で得られた結果と、臨床症状との関連も検討した。臨床症状の評価には WOMAC score を用いた。対象は米国の OA データバンク・Osteoarthritis Initiative (OAI) の 200 人のデータから、無作為に抽出した 50 人であった。調査開始時には大腿骨顆部輪郭の不整度と臨床症状の関係、経過観察期間 (平均 13.6 ヶ月) 後では大腿骨顆部輪郭の不整度の変化と臨床症状の変化の関係、を検討した。結果として、調査開始時には WOMAC score と SDC の間に有意な正の相関がみられた。経過観察期間では 4 つのパラメータは各々上昇 (悪化) を認め、SDC の変化量と WOMAC の変化量との間には正の相関が認められた。大腿骨顆部輪郭の不整度を評価する本手法は、SDC が経時的な画像変化と臨床症状との間に相関関係を示したことから、変形性膝関節症の客観的評価法となりうることが示唆された。本論文は変形性膝関節症の客観的な重症度評価法を開発し、臨床的にも有用性が示唆されたことから、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	松村 倫明
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 514 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The Herbal Medicine Rikkunshito Increases the Plasma Level of Ghrelin in Humans and Mice (漢方薬である六君子湯はヒト、マウスにおいて血漿グレリン濃度を増加させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 寺澤捷年 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 中谷行雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】漢方製剤である六君子湯は、上部消化管疾患に対する有効な治療薬の一つであるが、その作用機序は未だ明らかでない部分が多い。本研究は六君子湯を投与することで消化管ペプチド、サイトカインが、どのように変化するかを検討し、同薬剤が消化器症状に対し有効となるメカニズムの解明を目的とした。

【方法】[検討 1] マウス (C57BL/6 8W オス) に対して、0.7%、1.1%、1.4%/g の六君子湯溶解液を 14 日間自由飲水後に、24 時間絶食とし血中のアシルグレリン (AG) 値、食事摂取量、体重の変化を測定した。また、胃組織でのグレリン mRNA 発現量の変化を RT-PCR 法にて検討した。[検討 2] 成人男子 11 例 (平均年齢 34.8 ± 5.3 歳、平均 BMI 22.6 ± 2.3) を対象とし六君子湯 2.5g を 1 日 3 回食前に 2 週間投与し、投与前 (Pre)、投与開始後 2 週間 (2W)、投与終了後 4 週間 (+4W) に早朝空腹時の血中アシルグレリン、デスアシルグレリン、Peptide YY、レプチン、成長ホルモン、ならびに IL-1 β 、-1Ra、2、-4、-5、-6、-7、-8、-10、-12、-13、-17、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、G-CSF、MCP-1、MIP-1 β を測定した。

【結果】[検討 1] コントロール、0.7、1.1、1.4% の六君子湯投与群において、血中 AG 値はそれぞれ 46.1 ± 15.2 、 60.5 ± 26.9 、 67.4 ± 16.9 、 79.8 ± 15.8 fmol/ml と六君子湯の濃度依存性に有意に増加した。胃組織におけるグレリン mRNA 発現量はコントロールと比べて 1.41 ± 0.17 倍に増加した ($p < 0.05$ 、t-test)。食事摂取量、体重変化は有意な差を認めなかった。[検討 2] 全例副作用などを認めず六君子湯の投与は終了した。Pre、2W、+4W の血中 AG 値は、 5.7 ± 3.1 、 10.5 ± 3.2 、 11.1 ± 3.0 fmol/ml で、Pre と比べ、2W、+4W でそれぞれ有意な増加を認めた (t-test、 $p < 0.01$)。また IFN- γ 、IL-4、G-CSF、TNF- α は有意な減少を認めた ($p < 0.05$)。PYY、レプチン、GH に有意な変化は認めなかった。

【結論】六君子湯は、マウス、ヒトにおいて血中アシルグレリン値を増加させることが明らかになった。またマウスにおいて、六君子湯は胃組織でのグレリン mRNA 発現量を増加させた。

論文審査の結果の要旨

漢方製剤である六君子湯は、上部消化管疾患に対する有効な治療薬の一つであるが、その作用機序は未だ明らかでない部分が多い。本研究は六君子湯を投与することで消化管ペプチド、サイトカインが、どのように変化するかを検討し、同薬剤が消化器症状に対し有効となるメカニズムの解明を目的とした。対象として、まずマウスを用い六君子湯溶解液を 14 日間自由飲水として投与し、血中のグレリン値、食事摂取量、体重の変化を測定した。結果、食事摂取量、体重変化においては有意な差を認めなかったが、六君子湯投与群において、血中グレリン値はそれぞれコントロールと比較し濃度依存性に有意に増加した。また、胃組織でのグレリン mRNA 発現量も、コントロールと比べて有意に増加を認めた。次に、成人男子 11 例を対象とし六君子湯 7.5g/日を 2 週間投与し、投与前、投与開始後 2 週間、投与終了後 4 週に早朝空腹時の血中グレリン値、消化管ペプチド、成長ホルモン、ならびに各種サイトカイン濃度を測定した。結果として血中グレリン濃度は投与前と比べ、投与 2 週間後、終了 4 週間後においてもそれぞれ有意な増加を認め、また IFN- γ 、IL-4、G-CSF、TNF- α は有意な減少を認めた。本論文は、六君子湯が、マウス、ヒトにおいて血中グレリン値を増加させることを明らかにした報告であり、同薬剤が有効となるメカニズムの一つであると考えられた。グレリンの多面的な薬理作用から、六君子湯が今後、幅広い臨床応用に期待できる可能性が示唆され、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	宮川 薫
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 515 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Long term follow up of hepatolithiasis: Risk factor for late complication (肝内結石症における長期予後の検討－主肝管型・末梢肝管型の比較検討－)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮崎 勝 (副査) 教 授 織田成人 教 授 野村文夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】肝内結石は良性疾患であるが結石の再発、併発する胆管炎、肝濃瘍、そして肝内胆管癌の発生などのため管理が難しい。以前より当科では結石部位により、肝内結石症の予後が異なると考えていたが、この部位別の予後についての研究は報告されていない。そのため今回肝内結石症における晩期合併症の危険因子を検討し、その治療方針について検討した。

【方法】1983 年 4 月より 2008 年 3 月まで当科にて肝内結石症と診断された 89 人について検討した。診断後の経過観察期間は平均 138.7 ヶ月であった。結石部位により、主肝管型、末梢肝管型の亜型に分類し検討した。晩期合併症は性別、年齢、胆道系手術の既往歴の有無、結石部位（両葉型、片葉型）、結石部位の亜型（主肝管型・末梢管型）について多変量解析を行った。

【結果】晩期合併症は 24 人に出現した。結石除去率は主肝管型で高いにもかかわらず、晩期合併症出現率は末梢肝管型より主肝管型において有意に高く認められた。相対危険度は 3.668 (P 値 0.0427) であった。合併症別では胆管炎、胆管細胞癌において主肝管型での出現率が有意に高かった。特に胆管細胞癌は主肝管型でのみ出現していた。

【結論】肝内結石症の晩期合併症の出現は主肝管型において有意に高く認められた。特に胆管細胞癌は主肝管型でのみ認めた。このため主肝管型は結石除去が良好であっても、厳重な経過観察が必要と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝内結石は良性疾患であるが結石の再発、併発する胆管炎、肝濃瘍、そして肝内胆管癌の発生などのため管理が難しい。本研究では肝内結石症における晩期合併症の危険因子を検討し、その治療方針について検討した。対象は1983年4月より2008年3月まで当科にて肝内結石症と診断された89人であった。診断後の経過観察期間は平均138.7ヶ月であった。結石部位により、主肝管型、末梢肝管型の亜型に分類し検討を行った。晩期合併症は性別、年齢、胆道系手術の既往歴の有無、結石部位（両葉型、片葉型）、結石部位の亜型（主肝管型・末梢管型）について多変量解析を行った。晩期合併症は24人に出現した。また結石除去率は主肝管型で高いにもかかわらず、晩期合併症出現率は末梢肝管型より主肝管型において有意に高く認められ、相対危険度は3.668（P値0.0427）であった。他の因子における有意差は認めなかった。合併症別では胆管炎、胆管細胞癌において主肝管型での出現率が有意に高く、特に胆管細胞癌は主肝管型でのみ出現していた。本論文より肝内結石症の晩期合併症の出現は主肝管型において有意に高く認められ、また胆管細胞癌は主肝管型でのみで出現していた事より、肝内結石症の晩期合併症の危険因子として主肝管型があげられると示唆され、臨床的に意義がある論文と評価した。

氏 名	野村 桃子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 516 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Anandamide reduces infarct size through activation of mitochondrial Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels in rabbit hearts (心筋ミトコンドリア Ca ²⁺ 活性化 K ⁺ チャネル開口によるアナンダミドの梗塞縮小効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷晴昭 (副査) 教 授 年森清隆 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】内因性カンナビノイドであるアナンダミド(AEA)が、心筋ミトコンドリア Ca²⁺活性化 K⁺ (mitoK_{Ca}) チャネルの開口をもたらし、心筋保護作用をもたらすか否かを検討した。

【方法】(1) ウサギのランゲンドルフ灌流心に対し薬剤投与後 30 分虚血 120 分再灌流を行い、1% triphenyltetrazolium chloride 溶液染色にて梗塞サイズを測定し、梗塞サイズ縮小効果を評価した。(2) 灌流開始から灌流終了までの心機能を測定し評価した。(3) ウサギの単離した心室筋細胞を用い、薬剤投与後のフラボプロテイン自家蛍光反応増強度を測定し、mitoK_{Ca} チャネルの開口を評価した。

【結果】(1) AEA, 1 μM の投与により梗塞サイズは対照群に比して有意に減少した(40.8 ± 2.9 % vs. 63.7 ± 1.6%, p < 0.05)。この効果は mitoK_{Ca} チャネルブロッカーの paxilline (2 μM) により抑制された(63.2 ± 1.1%)。さらに CB1 レセプターアンタゴニストの AM251 (10 μM) の投与においても抑制された(58.7 ± 2.5%)。(2) 対照群と比し、AEA 投与後では再灌流時に心機能の改善が認められた。この効果は paxilline と AM251 の投与で抑制された。(3) AEA は濃度依存的にフラボプロテイン自家蛍光反応を増強させた(23.3 ± 7.1%; 1 μM, 36.3 ± 9.8%; 10 μM)。この効果は paxilline の投与により完全に抑制されたが(4.6 ± 1.5%)、AM251 の投与では維持された(22.1 ± 1.5%)。

【結語】AEA の心筋保護効果は mitoK_{Ca} チャネルの開口と CB1 レセプターの活性化により惹起される。

論文審査の結果の要旨

内因性カンナビノイドであるアナンダマイド(AEA)が虚血心筋保護効果を示すことが報告されているが、その細胞内機序および関与する受容体は不明である。最近、この物質が細胞膜の Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネルを活性化することが報告されている。そこで、本研究では心筋ミトコンドリア Ca^{2+} 活性化 K^+ (mitoK_{Ca}) チャネルを開口して心筋保護作用を惹起しているか否かを検討している。ウサギランゲンドルフ心を 30 分間虚血後に 120 分間再灌流し、心機能の経時的变化を観察すると共に、梗塞サイズを測定した。AEA (1 μM) の虚血前投与により梗塞サイズは有意に縮小し、心機能が改善した。この心筋保護効果は mitoK_{Ca} チャネル遮断薬のパキシリンや CB1 受容体拮抗薬の AM251 によって抑制された。また、ウサギ単離心室筋細胞において mitoK_{Ca} チャネル活性化の間接的指標としてフラビン蛋白酸化反応を測定するためにその自家蛍光を測定した所、AEA は濃度依存性に蛍光強度を増強し、その効果はパキシリンでは抑制されたが、AM251 では抑制されなかった。これらから、AEA の心筋保護効果は mitoK_{Ca} チャネルの開口と CB1 受容体の活性化によって惹起されることが明らかとなった。本論文は、内因性カンナビノイドである AEA の心筋保護作用の機序を明らかにしたものであり、将来のカンナビノイド受容体を介した心筋保護薬創製のための手掛りとなる重要な知見を提供することから、薬理学的に価値ある論文と評価した。

氏 名	山内 かづ代
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 517 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Nerve growth factor of cultured medium extracted from human degenerative nucleus pulposus promotes sensory nerve growth and induces substance P in vitro (ヒト変性椎間板髄核培養上清における神経成長因子は神経伸長を誘導し substance P 発現を促進した)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西野 卓 (副査) 教 授 佐伯直勝 教 授 森 千里

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】椎間板性腰痛の疼痛伝達機序を解明するため、培養細胞系を用い、ヒト疼痛性変性椎間板内の神経栄養因子（NGF）が及ぼす後根神経節（DRG）細胞の軸索伸長と疼痛伝達機序について検討すること。

【方法】椎間板性腰痛患者（n=5）の手術時に摘出した変性椎間板組織を髄核、線維輪に分離し酵素処理を行った後、6 週間単層培養し、アルジネートビーズ内に封入、培養した。一方、DRG 細胞は P7Wistar rat (n=5) から DRG を 20 個摘出後、酵素単離した。ヒト変性椎間板髄核培養液（以下 NP 群）、ヒト変性線維輪培養液（以下 AF 群）、control（以下 DMEM 群）、positive control（DMEM+NGFrecombinant）および NP 群、AF 群、control 群に NGF 中和抗体を加えたもの（以下 NP+抗 NGF 群、AF+抗 NGF 群、DMEM+抗 NGF 群）を作成し、各培養液と DRG 細胞を 37℃、24 時間共培養を行った。培養後、抗 TuJ-1（成熟神経マーカー）抗体、抗 substance P（NGF 依存性疼痛伝達ペプチド：以下 SP）抗体にて免疫組織化学二重染色を行った。各群における軸索長の平均値を測定し、軸索伸長を認めた DRG 細胞における SP 陽性率を算出した。各培養液中の NGF の定量は ELISA にて行った。

【結果】軸索長は、NP 群、AF 群は DMEM 群と比べ（ $p < 0.001$ ）、また NP 群は AF 群と比べ有意に長かった（ $p < 0.05$ ）。NP+抗 NGF 群は NP 群に比べ有意に短かったが（ $p < 0.005$ ）、AF+抗 NGF 群は AF 群に比べ有意差を認めなかった（ $p > 0.05$ ）。

SP 陽性率は、NP 群は AF 群と比べ有意に陽性率が高かったが（ $p < 0.001$ ）、AF 群は DMEM 群と比べ有意差を認めなかった（ $p > 0.05$ ）。また、NP+抗 NGF 群は NP 群と比べ有意に陽性率が低かったが（ $p < 0.001$ ）、AF+抗 NGF 群は AF 群と比べ有意差を認めなかった（ $p > 0.05$ ）。ELISA にての NGF 定量では他群に比べ NP 群で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

【結論】ヒト疼痛性椎間板髄核培養液および線維輪培養液は軸索伸長と疼痛伝達ペプチド SP 発現作用を有し、特に NGF を豊富に持つ髄核で著明であった。さらに髄核培養液において NGF 中和抗体による軸索伸長阻害および SP 発現阻害作用が著明であった。以上の結果はヒト椎間板髄核における NGF に依存した軸索伸長と続発する疼痛ペプチド SP の誘導が、椎間板性腰痛に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

椎間板性腰痛患者の椎間板には内層への nerve ingrowth が認められ、疼痛を惹起しているとの報告があるが、詳細な椎間板性腰痛の疼痛伝達機序は解明されていない。本研究の目的は培養細胞系を用い、ヒト疼痛性変性椎間板内の神経栄養因子 (NGF) が及ぼす後根神経節 (DRG) 細胞の軸索伸長と疼痛伝達機序について検討することである。椎間板性腰痛患者 (n=5) の手術時に摘出した変性椎間板組織を髓核、線維輪に分離し酵素処理を行った後、6 週間単層培養し、アルジネートビーズ内に封入、培養した。一方、DRG 細胞は P7Wistar rat (n=5) から DRG を 20 個摘出後、酵素単離した。ヒト変性椎間板髓核培養液、ヒト変性線維輪培養液と各々に NGF 中和抗体を加え、各培養液と DRG 細胞の培養を行った。培養後、抗 TuJ-1 (成熟神経マーカー) 抗体、抗 substance P (NGF 依存性疼痛伝達ペプチド: 以下 SP) 抗体にて免疫組織化学二重染色を行った。各群における軸索長の平均値を測定し、軸索伸長を認めた DRG 細胞における SP 陽性率を算出した。ヒト疼痛性椎間板髓核培養液および線維輪培養液は軸索伸長と疼痛伝達ペプチド SP 発現作用を有し、特に NGF を豊富に持つ髓核で著明であった。さらに髓核培養液において NGF 中和抗体による軸索伸長阻害および SP 発現阻害作用が著明であった。本論文は培養細胞系を用い、ヒト疼痛性変性椎間板細胞中の NGF が及ぼす軸索伸長と疼痛伝達機序の検討を行った初の研究であり、NGF に依存した軸索伸長と続発する疼痛ペプチド SP の誘導が椎間板性腰痛への関与を示唆し、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	山下 正臣
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 518 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Proopiomelanocortin Gene, Precursor of Endogenous Endorphin, Transfer with Radial Shock Wave Suppresses Adjuvant Induced Pain in Rats (内因性エンドルフィンの前駆体であるプロオピオメラノコルチン遺伝子の体外衝撃波による遺伝子導入はアジュバント由来の疼痛を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西野 卓 (副査) 教 授 森 千里 教 授 伊東久夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

内因性オピオイドペプチドである β エンドルフィンの前駆体 Proopiomelanocortin (POMC) の遺伝子導入を体外衝撃波 (RSW) で試み副作用のない鎮痛処置を開発すること。

【方法】

In vitro で SD ラットの筋由来の培養細胞を作り、細胞浮遊液に POMC を添加し RSW を照射、48 時間後に遺伝子導入を β エンドルフィン陽性細胞で評価した。In vivo では、12 週齢の SD ラットに左足背に疼痛誘発物質として Complete Freund's adjuvant (CFA) 0.1ml を皮下注した疼痛モデルを用い、行動学的評価と免疫組織化学的評価を行った。副作用について餌の摂取量、飲水量、排泄、体重で検討した。

【結果】

In vitro、in vivo とも、POMC の導入により β エンドルフィンを発現した。In vitro において POMC+RSW 群は他の群に比べ陽性率が高く 26%であった。In vivo では、POMC+RSW 群で他の群に比し有意に疼痛行動を抑制した。POMC のみ群も、コントロールに比し疼痛行動を抑制した。免疫組織化学的には、POMC+RSW 群において術後 14 日まで導入局所の β エンドルフィン陽性筋線維数が他の群に比べ有意に増加していた。また、後根神経節 (DRG) における炎症性ペプチド (CGRP) は POMC+RSW 群で発現が抑制されていた。副作用の発現は各群に有意差はなかった。

【考察】

POMC を加えた群において、in vitro、in vivo とも導入効率が有意差に高く、疼痛行動を抑制したことから、POMC の導入と疼痛軽減が可能であることが示唆された。また、POMC + RSW 群と POMC のみ群を比較すると、機械的刺激では術後 7 日以降、熱刺激では 13 日に有意差を認め、また術後 14 日まで β エンドルフィン陽性線維数に有意差認めたことから、体外衝撃波により POMC の導入増強と発現の延長が可能であることが示唆された。

【結論】

体外衝撃波により POMC プラスミドの遺伝子導入・導入増強が可能であった。 β エンドルフィンが発現することにより副作用なく疼痛行動を抑制した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

「目的」内因性オピオイドペプチドである β エンドルフィンの前駆体 Proopiomelanocortin (POMC) の遺伝子導入を体外衝撃波 (RSW) で試み副作用のない鎮痛処置を開発すること。

「方法」In vitro で SD ラットの筋由来の培養細胞を作り、細胞浮遊液に POMC を添加し、RSW を照射、48 時間後に遺伝子導入を β エンドルフィン陽性細胞で評価した。In vivo では、12 週齢の SD ラットに左足背に疼痛誘発物質として Complete Freund' s adjuvant (CFA) 0.1ml を皮下注射した疼痛モデルを用い、行動学評価と免疫組織化学的評価を行った。副作用について餌の摂取量、飲水量、排泄、体重で検討した。

「結果」In vitro, In vivo とも、POMC の導入により β エンドルフィンを発現した。In vitro において POMC+RSW 群は他の群に比べ陽性率が高く 26%であった。In vivo では POMC+RSW 群で他の群に比し有意に疼痛行動を抑制した。POMC のみの群も、コントロールに比し疼痛行動を抑制した。免疫組織化学的には、POMC+RSW 群において術後 14 日まで導入局所の β エンドルフィン陽性筋線維数が他の群に比べ有意に増加していた。また、後根神経節 (DRG) における炎症性ペプチド (CGRP) は POMC+RSW 群で発現が抑制されていた。副作用の発現は各群間に有意差はなかった。

「考察」本研究の結果から、POMC を加えた群において、in vitro, in vivo とも導入効率が有意に高く、疼痛行動を抑制したことから、POMC の導入と疼痛軽減が可能であることが示唆された。また、体外衝撃波による POMC の導入増強と発現の延長が可能であることも示唆された。

「結論」体外衝撃波により POMC プラスミドの遺伝子導入・導入増強が可能であった。また、その結果、 β エンドルフィンが発現し、副作用のない疼痛行動抑制が認められた。

氏 名	山田 千寿
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 519 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Functional analysis of RUNX3, a tumor suppressor for gastric cancer ?Possible involvement of RUNX3 in the regulation of p53-dependent DNA damage response- (胃癌抑制遺伝子 RUNX3 の機能解析-p53 依存性アポトーシス誘導経路における RUNX3 の意義-)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原久裕 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 鈴木信夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 RUNX3 はヒト胃癌の抑制遺伝子であることが知られているが、その詳細な機序はいまだ解明されていない。本研究では、RUNX3 と p53 との相互作用に着目し、p53 依存性アポトーシス誘導経路における RUNX3 の役割を明らかにする目的で実験を行った。

【方法】実験に先だって、ノックダウン解析に使用する RUNX3 の siRNA と、過剰発現実験に使用する RUNX3 の全長および欠損変異体をコードする発現ベクターを作成した。p53 依存性アポトーシスの誘導にはアドリアマイシン（ADR）を使用した。ノックダウン解析は、p53 の status が異なる数種の細胞株を材料として、FACS 解析、RT-PCR 法、および Western Blotting 法を用いて行った。RUNX3 の細胞内局在を調べる目的で免疫染色法および分画 Western Blotting 法を用いた。また、RUNX3 と p53 の複合体形成の有無を免疫沈降実験法を用いて調べ、結合領域の同定を行った。更に、RUNX3 が p53 の転写活性化能および増殖抑制能に与える影響を調べる為に luciferase reporter assay, colony formation assay, および apoptotic assay を行った。

【結果】 RUNX3 のノックダウンによって、p53 の Ser-15 のリン酸化が阻害され、p53 依存性アポトーシスが抑制された。ADR に応答して RUNX3 は核内に移行し、p53 との共局在を示した。免疫沈降実験によって RUNX3 と p53 の相互作用が確認され、両者の結合領域は双方のカルボキシル末端領域であることが判明した。さらに、RUNX3 は容量依存性に p53 の転写活性化能、増殖抑制能、およびアポトーシス誘導能を増強した。

【結論】 p53 依存性アポトーシスを引き起こす ADR 処理によって、RUNX3 の発現誘導と核内移行が検出され、更に核内で p53 と結合してその作用を増強することが明らかになった。また、RUNX3 はリン酸化 ATM と相互作用し、p53 の Ser-15 のリン酸化の昂進を介して、p53 の共役因子の一つとして機能している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

RUNX3 はヒト胃癌の抑制遺伝子であることが知られているが、その詳細な機序はいまだ解明されていない。本研究では、RUNX3 と p53 との相互作用に着目し、p53 依存性アポトーシス誘導経路における RUNX3 の役割を明らかにする目的で実験を行った。

結果として、RUNX3 のノックダウンによって、p53 の Ser-15 のリン酸化が阻害され、p53 依存性アポトーシスが抑制された。また、ADR に応答して RUNX3 は核内に移行し、p53 との共局在を示した。免疫沈降実験によって RUNX3 と p53 の相互作用が確認され、両者の結合領域は双方のカルボキシル末端領域であることが判明した。さらに、RUNX3 は容量依存性に p53 の転写活性化能、増殖抑制能、およびアポトーシス誘導能を増強した。以上の結果から、p53 依存性アポトーシスを引き起こす ADR 処理によって、RUNX3 の発現誘導と核内移行が検出され、更に核内で p53 と結合してその作用を増強することが明らかになった。また、RUNX3 はリン酸化 ATM と相互作用し、p53 の Ser-15 のリン酸化の昂進を介して、p53 の共役因子の一つとして機能している可能性が示唆された。本論文は、RUNX3 のいまだ解明されていない新たな機能を見出した点で価値のある論文と評価した。

氏 名	山野 由紀男
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 520 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Hyaluronan-mediated motility receptor: A target in oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌における標的としての Hyaluronan-mediated motility receptor)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 白澤 浩 (副査) 教 授 伊東久夫 教 授 年森清隆

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】未知の癌関連遺伝子を検索するため、マイクロアレイを用いた網羅的発現解析、パスウェイ解析により口腔扁平上皮癌（OSCC）における発現亢進遺伝子群を同定することを目的とした。

【方法】口腔癌細胞株 6 株とヒト正常口腔粘膜細胞（HNOK）を用いて、マイクロアレイ解析を行った。マイクロアレイ解析により、細胞株 6 種類全てに共通して発現増強している口腔癌関連候補遺伝子を検索した。さらにパスウェイ解析を行い、口腔癌関連遺伝子ネットワークを検索し、重要なネットワークを形成する遺伝子に絞り込んだ。これらの絞り込んだ遺伝子のうち、特異的発現状態を示した遺伝子について、臨床サンプルを用いた発現解析を行った。

【結果】マイクロアレイ解析により HNOK に比較して口腔癌細胞株 6 種類全てに共通して 5 倍以上発現亢進を示した 166 遺伝子を選び出した。これらの遺伝子に対してパスウェイ解析を行った。ネットワークを形成した遺伝子のうち、癌関連ネットワークに含まれる 13 遺伝子を抽出し、その中で特に強い発現状態を示した RHAMM (Hyaluronan-mediated motility receptor) 遺伝子について、さらに発現解析を行った。口腔癌細胞株、口腔癌臨床検体を用いて Real-time PCR、Western blot、免疫染色を行い、癌組織での RHAMM の発現亢進を確認した。また臨床指標と RHAMM の発現との関連を調べたところ、Stage 分類との有意な相関を認めた。

【結論】口腔癌における RHAMM の過剰発現は、発癌および癌の進展に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

口腔扁平上皮癌（OSCC）は、頭頸部領域で最も発生頻度の高い癌であり、現在の臨床評価では進行した状態で診断されることも多く、生存率の実質的な向上は認められない。本研究は、未知の癌関連遺伝子を探索するため、マイクロアレイを用いた網羅的発現解析、パスウェイ解析により OSCC における発現亢進遺伝子群を同定することを目的とした。口腔癌細胞株 4 株とヒト正常口腔粘膜細胞（HNOK）を用いて、マイクロアレイ解析を行い、HNOK に比較して細胞株 4 種類全てに共通して 5 倍以上発現亢進を示した 166 遺伝子を選び出した。さらに、これらの 166 遺伝子に対してパスウェイ解析を行った。ネットワークを形成した遺伝子のうち、癌関連ネットワークに含まれる 13 遺伝子を抽出し、その中で特に強い発現状態を示した RHAMM（Hyaluronan-mediated motility receptor）遺伝子について、さらに発現解析を行った。口腔癌細胞株、口腔癌臨床検体を用いて Real-time PCR、Western blot、免疫染色を行い、癌組織での RHAMM の発現亢進を確認した。また臨床指標と RHAMM の発現との関連を調べたところ、Stage 分類との有意な相関を認めた。本論文は、OSCC に関連する候補遺伝子、ネットワークを同定しその中から RHAMM 遺伝子に関して解析を行った。RHAMM の過剰発現は、発癌および癌の進展に関与している可能性を示唆し、今後の口腔癌治療に寄与するものであり、臨床的にも意義のある論文と評価した。

氏 名	山本 晋士
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 521 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	T2 mapping of articular cartilage with non-collapsed osteonecrosis of the femoral head in SLE patients (T2 マッピングによる関節軟骨の質的評価：SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症非圧潰例の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 森 千里 教 授 西野 卓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Magnetic resonance imaging (MRI) は関節軟骨の有用な非侵襲的評価法である。T2 マッピングは変形性関節症の早期に生じる軟骨変性の検知に有用な方法として、近年膝関節を中心に注目されている。本研究の目的は、T2 マッピングを用いて Systemic lupus erythematosus (SLE) 患者における大腿骨頭壊死症非圧潰例の関節軟骨を評価とすることである。

【方法】健常ボランティア 14 例（男性 7 例、女性 7 例）28 関節、SLE 発生 5 年以内で骨頭圧潰のない無症候性大腿骨頭壊死症患者 10 例（女性 10 例）15 関節を対象とした。シーメンス社製 1.5 テスラ MRI で表面コイル使用下に Multi-spin-echo 法で撮像をおこなった。関節軟骨部の T2 時間を計算後、元画像に T2 時間分布をカラー表示にて重畳した。骨頭の荷重部上方 60 度の範囲に region of interest (ROI) を設定し、平均 T2 時間を評価した。

【結果】荷重部 ROI の平均 T2 値は、患者群で 34.4ms、正常群で 30.8ms であり、患者群の T2 値は正常群に対して有意に高かった ($p<0.0001$)。また、患者群において、T2 値と center-edge angle (CEA) の間には統計的に有意な ($p=0.003$) 強い相関関係 ($r=-0.71$) を認めた。

【結論】大腿骨頭壊死非圧潰例の骨頭軟骨を評価した報告はない。一般に、大腿骨頭壊死の軟骨変性は圧潰後 2 次性に生じると考えられている。本研究で、圧潰とは関係なく軟骨変性を生じることが示唆された。また、患者群で CEA が小さくなるにつれ T2 値の上昇を認めた。大腿骨頭にかかる応力は CEA が小さくなるにつれ増大することが知られており、大腿骨頭壊死症の関節軟骨は機械的ストレスによる影響を受けやすいと考えられた。

論文審査の結果の要旨

大腿骨頭壊死の軟骨変性は一般に圧潰後の二次生変化と考えられているが、大腿骨頭壊死非圧潰例の骨頭軟骨を評価した報告はない。近年、変形性関節症の早期に生じる軟骨変性の検出に有用な方法として、Magnetic resonance imaging (MRI) による T2 マッピングが、膝関節を中心に注目されている。本研究では T2 マッピングを用いて、Systemic lupus erythematosus (SLE) 患者における大腿骨頭壊死症非圧潰例の関節軟骨を評価した。対象は健常ボランティア 14 例（男性 7 例、女性 7 例）28 関節と、SLE 発生 5 年以内で骨頭圧潰のない無症候性大腿骨頭壊死症患者 10 例（女性 10 例）15 関節であった。シーメンス社製 1.5 テスラ MRI で表面コイル使用下に Multi-spin-echo 法で撮像をおこなった。関節軟骨部の T2 時間を計算後、元画像に T2 時間分布をカラー表示にて重畳した。骨頭の荷重部上方 60 度の範囲に region of interest (ROI) を設定し、平均 T2 時間を評価した。結果として、荷重部 ROI の平均 T2 値は、患者群で 34.4ms、正常群で 30.8ms であり、患者群の T2 値は正常群に対して有意に高かった ($p < 0.0001$)。また、患者群では T2 値と center-edge angle (CEA) の間に、統計的に有意な ($p = 0.003$) 強い相関関係 ($r = -0.71$) を認めた。本研究結果から、SLE 患者では圧潰に関係なく、軟骨変性を生じることが示唆された。また、患者群は CEA が小さくなるにつれ、T2 値が上昇することを明らかにした。大腿骨頭にかかる応力は、CEA が小さくなるにつれ増大することが知られている。大腿骨頭壊死症の関節軟骨は機械的ストレスによる影響を受けやすいことが示唆され、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	米満 裕
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 522 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Distinct expression of Polycomb group proteins EZH2 and BMI1 in hepatocellular carcinoma (肝細胞癌におけるポリコーム遺伝子 EZH2、BMI1 の発現と機能解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩間厚志 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 三木隆司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ポリコーム遺伝子群に属する EZH2 と BMI1 はそれぞれ polycomb repressive complex 2 (PRC2) と polycomb repressive complex 1 (PRC1) という複合体を形成し、遺伝子発現の抑制に関与すると考えられている。EZH2 の発現は前立腺癌等で予後との相関が報告されている。一方 BMI1 は白血病等において悪性度との相関が報告されている。今回我々は、肝細胞癌における EZH2、BMI1 の発現を免疫組織染色で調べるとともに、これら遺伝子を RNAi で増殖抑制をみることにより細胞増殖に関する機能を検討した。

【方法】手術により切除された肝細胞癌 86 症例を対象に、免疫組織染色を行い、EZH2、BMI1 の発現と臨床病理学的背景との関連を検討した。また、肝細胞癌の培養細胞である HepG2 を使用し、Luciferase をコントロールとして、EZH2、BMI1 それぞれに対する sh-RNA を使い RNAi を施行した。MTS assay で 5 日間細胞増殖における抑制効果の検討をした。

【結果】EZH2 の染色陽性率は癌部 66.3%、非癌部 5.8%、BMI1 は癌部 60.5%、非癌部 4.7%と共に癌部特異的に高頻度に認められ、核に均一に染色がみられた。EZH2、BMI1 陽性例は共に、Kaplan-Meier 法で累積再発率が有意に高かったが($p < 0.05$)、累積生存率については有意差はみられなかった。EZH2、BMI1 の sh-RNA 処理により、5 日目の MTS assay でコントロールに比べて各々 49%、52%と細胞増殖の抑制効果が見られた。また、両方を同時にノックダウンした場合はコントロールの 36%と、単独の時よりさらに増殖抑制がみられた。

【結論】EZH2、BMI1 は肝細胞癌の 66%、61%と高頻度に癌部特異的に発現が認められ、肝発癌に密接に関係していると考えられた。また、EZH2、BMI1 の陽性例は累積再発率が有意に高かった。EZH2、BMI1 は肝細胞癌における細胞増殖に重要な役割をはたしていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ポリコーム遺伝子群に属する EZH2 と BMI1 はそれぞれ polycomb repressive complex 2 (PRC2) と polycomb repressive complex 1 (PRC1) という複合体を形成し、遺伝子発現の抑制に関与すると考えられている。EZH2 の発現は前立腺癌等で、BMI1 は白血病等において予後、悪性度との相関が多く報告されている。肝細胞癌との関連についての報告は少ない。本研究は肝細胞癌における EZH2、BMI1 の発現を免疫組織染色で調べるとともに、これら遺伝子を RNAi で増殖抑制をみることにより細胞増殖に関する機能を検討した。手術により切除された肝細胞癌 86 症例を対象に、免疫組織染色を行い、EZH2、BMI1 の発現と臨床病理学的背景との関連を検討した。また、肝細胞癌の培養細胞である HepG2 を使用し、Luciferase をコントロールとして、EZH2、BMI1 それぞれに対する sh-RNA を使い RNAi を施行し、MTS assay で 5 日間細胞増殖における抑制効果の検討をした。結果として EZH2、BMI1 は肝細胞癌の 66%、61% と高頻度に癌部特異的に発現が認められ、肝発癌に密接に関係していると考えられた。また、EZH2、BMI1 の陽性例は累積再発率が有意に高かった。EZH2、BMI1 は肝細胞癌における細胞増殖に重要な役割をはたしていると考えられた。本論文はポリコーム遺伝子が肝細胞癌の発癌、再発、増殖に重要な関係を持っていること、また今後の肝細胞癌の新たな治療の標的分子となる可能性も示唆されることから、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	若林 清仁
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 523 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Urinary proteomics in type 1 diabetic nephropathy (I 型糖尿病性腎症における尿プロテオーム解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 市川智彦 教 授 武城英明

論 文 内 容 の 要 旨

- 【背景・目的】現在本邦では糖尿病患者が増加しており，その結果としての血管合併症の増加も問題となっている．腎症は、緩徐な経過で末期腎不全に陥る可能性があり，2007 年末の新規透析導入原疾患の約 43%を占めており，医学的・医療経済学的にも大きな問題であり，その対策としては腎症の早期発見と，厳格な血糖・血圧・脂質管理による進展阻止しかない．最新の知見では進行症例でも積極的な治療介入により Remission（寛解）や Regression（改善）例が報告されているが，一般的に腎症Ⅲ期（顕性腎症）より不可逆的な進行をする腎症の診断は臨床所見・尿所見・腎生検による組織所見より厳密には判断されるが，現状では腎症Ⅱ期を微量アルブミン尿の判定で診断(24 時間蓄尿中 $15\mu\text{g}/\text{min}$ 以上 随時尿で $30\sim 299\text{mg}/\text{gCr}$)されることが多い．しかし，微量アルブミン尿は糖尿病性腎症以外にも高血圧や心疾患等でも陽性になる．また正常アルブミン尿症例の中にも，腎生検を行うと，組織病変がある程度進行している症例が存在する．これまで尿中アルブミン以外に，早期腎障害のマーカーとして尿中トランスフェリン，尿中Ⅳ型コラーゲンなどが候補にあがったが微量アルブミン尿を超えるマーカーは判明していない．今回糖尿病患者より得られた尿サンプルを尿プロテオーム解析法を用いる事により新規早期腎症マーカー探索を目的とする．

【方法】健常人 5 人，I 型糖尿病患者 20 人より得られた早朝中間尿サンプルを独自の方法で脱塩・濃縮処理を行い，2 次元 SDS 電気泳動処理，クーマシーブルー染色により可視化をすることにより，健常人と疾患群との差を比較し，差の認めた spot を in-gel 消化を行い質量分析 (LTQ-TOF) を行うことによりタンパク同定を行った．

【結果】両者のゲルを比較することにより 38 個の疾患群において upregulate する spots を認め，152 個のタンパク質が同定された．その中でも 44 個のタンパク質が関連が疑われ，その中でも 15 個のタンパクが腎組織関連の報告が認められた，また現在まで糖尿病・腎疾患での報告が少ないタンパク質も認められた．

【結論】今回の結果から糖尿病性腎症進展に関与することが疑われるタンパク質が同定された，しかし，今回の I 型糖尿病患者が腎症を来すとは言い切れず，今後の疾患群へのさらなる追従や進行症例群にたいしての validation が必要である．

論文審査の結果の要旨

現在本邦では糖尿病患者が増加しており、その結果としての血管合併症の増加も問題となっている。腎症は、緩徐な経過で末期腎不全に陥る可能性があり、2007 年末の新規透析導入原疾患の約 43%を占めており、医学的・医療経済学的にも大きな問題であり、その対策としては腎症の早期発見と、厳格な血糖・血圧・脂質管理による進展阻止しかない。一般的に腎症Ⅲ期(顕性腎症)より不可逆的な進行をする腎症の診断は臨床所見・尿所見・腎生検による組織所見より厳密には判断されるが、現状では腎症Ⅱ期を微量アルブミン尿の判定で診断されることが多い。しかし、微量アルブミン尿は糖尿病性腎症以外にも高血圧や心疾患等でも陽性になる。また正常アルブミン尿症例の中にも、腎生検を行うと、組織病変がある程度進行している症例が存在する。これまで尿中アルブミン以外に、早期腎障害のマーカーとして尿中トランスフェリン、尿中Ⅳ型コラーゲンなどが候補にあがったが微量アルブミン尿を超えるマーカーは判明していない。今回健常人9人、Ⅰ型糖尿病患者22人より得られた尿サンプルを脱塩・濃縮法での前処理後、アガロース二次元電気泳動法を用いた尿プロテオーム解析法を用いる事により新規早期腎症マーカー探索を施行した。その結果、健常人と疾患群を比較することにより38個の疾患群において up-regulate する gel spots を認め、152個のタンパク質が同定された。その中でも44個のタンパク質が糖尿病・腎疾患の関連が疑われ、さらに western blot による validation 結果、E-cadherin がⅠ型糖尿病患者における糖尿病性腎症進展に関与することが疑われた。今後の疾患群へのさらなる追従や進行症例群にたいしての validation が必要であるが、E-cadherin は糖尿病性腎症進展にかかわる尿中バイオマーカーとしての報告はなく、Ⅰ型糖尿病患者での早期腎症進行を推定できる新たな候補である可能性が示唆され、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	和田 邦生
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 524 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Analysis of mouse sperm tail using monoclonal antibody F10; characterization of the F10 antigen and its relation to the outer dense fiber 2 (ODF2) (モノクローナル抗体 F10 を用いたマウス精子尾部の解析; F10 抗原の解 析と outer dense fiber2 (ODF2) との関連)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 年森清隆 (副査) 教 授 市川智彦 教 授 齋藤哲一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】精子は頭部，結合部，尾部から構成され，精子尾部の構成成分の 1 つは外側粗大線維(outer dense fiber; ODF)である。ODF の主要構成タンパク質は outer dense fiber 2 (ODF2)であり，近年，ODF2 と結合部(connecting piece; CP)の中心体の発現との関連が示唆されている。精子尾部を認識するモノクローナル抗体 F10 を用いて，F10 抗体の抗原認識部位，精子尾部および CP での抗原局在，ODF2 との関連について解析した。

【方法】マウス精子を 1%SDS/S-EDTA で処理し精子の頭尾部を切離した後，ショ糖密度勾配遠心分離法で分離し精子尾部(Fraction 2)のみを回収した。Fraction 2 を用いたウェスタンブロット法(WB)と過ヨウ素酸処理法で F10 抗原の性状と抗原認識部位を解析した。続いて F10 間接蛍光抗体法(IIF)で尾部形態や F10 抗原の局在を検討した。さらに金コロイド標識・免疫電顕法(EM-IGS)で F10 抗原部位を同定した。また F10 免疫組織染色法で精巣における F10 抗原の発現を検討した。

【結果】WB では ODF2 抗体が認識するバンドと同位置の 84kDa に F10 抗体陽性バンドが認められ，このバンドは過ヨウ素酸濃度依存的に消失した。F10 抗体の IIF 陽性所見は ODF および CP に認められた。EM-IGS では金コロイド標識は ODF 表層および CP の基底小体および分節柱を認識していた。精巣の免疫組織染色法では F10 抗原は精子形成期の分化中の伸長精子細胞の細胞質に発現していた。

【考察】F10 抗原は ODF 構成タンパク質 ODF2 であり，F10 抗体の抗原認識部位は糖鎖上にあると推測された。また F10 抗原の局在は ODF 表層および CP の基底小体および分節柱に存在すると考えられた。F10 抗原の精巣での発現時期および部位も ODF と類似しており F10 抗原と ODF との関連が示唆された。近年，精子形成における ODF2 の存在と CP の中心体の発現との関連に加えて，精子の受精能および受精卵の初回細胞分裂との関連も指摘されている。F10 抗体もこれらとの関連が示唆され，今後の新知見の解析に対して有用な材料となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

精子は頭部、結合部、尾部から構成され、精子尾部の構成成分の1つは外側粗大線維(outer dense fiber; ODF)である。ODFの主要構成タンパク質は outer dense fiber 2 (ODF2)であり、近年、ODF2と結合部(connecting piece; CP)の中心体の発現との関連が示唆されている。精子尾部を認識するモノクローナル抗体 F10 を用いて、F10 抗体の抗原認識部位、精子尾部および CP での抗原局在、ODF2 との関連について解析した。結果として、F10 抗原は ODF 構成タンパク質 ODF2 であり、F10 抗体の抗原認識部位は糖鎖上にあると推測された。また F10 抗原の局在は ODF 表層および CP の基底小体および分節柱に存在すると考えられた。F10 抗原の精巣での発現時期および部位も ODF と類似しており F10 抗原と ODF との関連が示唆された。近年、精子形成における ODF2 の存在と CP の中心体の発現との関連に加えて、精子の受精能および受精卵の初回細胞分裂との関連も指摘されている。F10 抗体もこれらとの関連が示唆され、今後の新知見の解析に対して有用な材料となる可能性が示唆され、意義ある論文と評価した。

氏 名	赤荻 悠一
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 525 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Cutaneous and cardiovascular autonomic function in Lewy body disorders: Parkinson's disease with and without dementia, and dementia with Lewy bodies (レビー小体病における皮膚および心循環自律神経機能：レビー小体型認知症、認知症を伴うパーキンソン病、認知症を伴わないパーキンソン病の比較検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水栄司 (副査) 教 授 伊豫雅臣 教 授 佐伯直勝

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】レビー小体病はレビー小体型認知症(DLB)、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)、認知症を伴わないパーキンソン病(PD)を含む概念である。近年、PD で自律神経病変が最初に出現する可能性が指摘され、発病前診断という観点から PD の自律神経障害が関心を集めている。一方、同じレビー小体病である DLB や PDD の自律神経障害についてはほとんど分かっていない。レビー小体病における自律神経障害の特徴、DLB、PDD、PD の自律神経障害の異同を明らかにするため、我々はレビー小体病患者の皮膚自律神経機能と心循環自律神経機能を評価した。

【方法】対象は、DLB 12 例 (75.4±5.9 歳)、PDD 12 例(71.0±6.8 歳)、PD 12 例(70.9±4.2 歳)と健常対照 12 例(69.9±5.3 歳)。皮膚自律神経機能の指標として交感神経性発汗反応(SSwR)と皮膚血管運動反射(SkVR)を測定した。心循環自律神経機能の評価として起立試験と心電図 R-R 間隔変動係数(CV_{R-R}) 検査を施行した。

【結果】DLB、PDD、PD 群間で年齢、罹病期間、運動症状の重症度に有意な差を認めなかった。DLB、PDD、PD 群ともに、健常対照群と比べ SSwR は有意に低下しており、その低下は顕著であった。SkVR は、健常対照群と比べ DLB 群と PDD 群で有意に低下していたが、PD 群では有意な低下は認められなかった。起立試験における起立時の血圧低下は、健常対照群と比べ DLB 群と PDD 群で有意に大きかったが、PD 群では有意差を認めなかった。CV_{R-R} 値は、健常対照群と比べ DLB 群で有意に低下していたが、PDD 群と PD 群では有意な低下は認められなかった。

【結論】心循環自律神経機能と皮膚血管運動機能は、PD と比べ DLB と PDD ではより顕著に障害されていた。DLB と PDD では自律神経障害の特徴に明らかな違いは認められなかった。レビー小体病では、手掌の発汗機能が特に強く障害されるのが共通する所見であった。

論文審査の結果の要旨

レビー小体病はレビー小体型認知症(DLB)、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)、認知症を伴わないパーキンソン病(PD)を含む概念である。近年、PDで自律神経病変が最初に出現する可能性が指摘され、発病前診断という観点からPDの自律神経障害が関心を集めている。一方、同じレビー小体病であるDLBやPDDの自律神経障害についてはほとんど分かっていない。本研究は、レビー小体病における自律神経障害の特徴、DLB、PDD、PDの自律神経障害の異同を明らかにするため、レビー小体病患者の皮膚自律神経機能と心循環自律神経機能を評価した。対象は、DLB、PDD、PD、健常対照それぞれ12例である。皮膚自律神経機能の指標として交感神経性発汗反応と皮膚血管運動反射を測定した。心循環自律神経機能の評価として起立試験と心電図R-R間隔変動係数検査を施行した。心循環自律神経機能と皮膚血管運動機能は、PDと比べDLBとPDDではより顕著に障害されていた。DLBとPDDでは自律神経障害の特徴に明らかな違いは認められなかった。レビー小体病では、手掌の発汗機能が特に強く障害されるのが共通する所見であった。その理由としては、末梢自律神経のみではなく、大脳辺縁系の関与を推測した。本論文は、非侵襲的で簡便な自律神経検査を用い、レビー小体病の早期鑑別が行なえる可能性を示唆し臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	一柳 朋子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 526 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Hsp90 leads translocation of exogenous antigen to the cytosol for cross-presentation (クロスプレゼンテーションにおける外来性抗原の細胞質への移行に Hsp90 が関与している)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 齊藤 隆 (副査) 教 授 古関明彦 教 授 大野博司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】樹状細胞による内在性抗原提示において Hsp90 はペプチドを 26S プロテアソームに渡し、かつ 26S プロテアソームの活性に影響を及ぼすが、外来性の抗原提示、特にクロスプレゼンテーションにおける Hsp90 の役割は不明であるため本研究にて検討した。

【方法】Hsp90 阻害剤で処理した BMDC (bone marrow derived dendritic cells) あるいは DC2.4 細胞に OVA 蛋白質を貪食させた後、固定した。DC による抗原提示を調べるため、OT-I マウス CD8+T 細胞と共培養し、反応した T 細胞が放出する IFN γ を測定した。また、Hsp90 阻害剤が外来性抗原ではなく、内在性の抗原提示に影響を及ぼすかどうかを、OVA 発現ベクターをトランスフェクションした DC2.4 細胞を用いて同様に検討した。Hsp90 阻害剤による抑制が MyD88 シグナル経路を介するものなのかを検討するために MyD88 $^{-/-}$ マウスの BMDC を用いて同様に実験を行った。そして Hsp90 α , Hsp90 β のどちらの isoform が関与しているかを siRNA を用いた knock down を行うことにより調べた。最後に Hsp90 阻害剤により抗原の細胞質への移行がどうなるか、細胞質分画を精製してウェスタンブロッティングを行って調べた。

【結果】Hsp90 阻害剤の radicicol 及び 17AAG により、BMDC と DC2.4 の両者において OVA 蛋白のクロスプレゼンテーションは濃度依存的に抑制された。MyD88 $^{-/-}$ BMDC でも同様の抑制効果がみられた。一方、内在性 OVA の抗原提示はあまり抑制されなかった。Hsp90 β ではなく、Hsp90 α を knock down した DC2.4 細胞ではクロスプレゼンテーションに抑制がみられた。OVA の細胞質への移行が radicicol 処理により阻害されることが推測された。

【結論】本研究はクロスプレゼンテーションにおいて Hsp90 が重要な役割を担っていることを明らかにし、取り込んだ抗原のエンドソームから細胞質の移行に関与していることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

外来性抗原の樹状細胞によるクロスプレゼンテーション機構には不明な点が多い。本研究では、熱ショックタンパク質 hsp90 のクロスプレゼンテーション経路における関与を検討した。実験は、樹状細胞によるモデル抗原 Ovalbumin (OVA) のクロスプレゼンテーション及び内在性抗原提示経路における hsp90 阻害剤の効果を検討した。Hsp90 阻害剤は、OVA の取り込みに影響を与えないがクロスプレゼンテーションを強く抑制した。一方、樹状細胞に内在性に発現した OVA の抗原提示はほとんど阻害しなかった。さらに、OVA を取り込んだ樹状細胞の分画・免疫沈降実験では hsp90 と OVA の細胞内での結合が OVA の細胞質移行に必須であることが認められ、hsp90 阻害剤はこれを乖離させることが示された。また、siRNA を用いた knock down を行い、主として機能している hsp90 の isoform は hsp90 α であることを特定した。ユビキチン活性化酵素及びプロテアソームの阻害剤は、クロスプレゼンテーション及び内在性抗原提示の両方を抑制した。以上の結果は、まず OVA の細胞質移行が hsp90 依存性に行われ、続いて細胞質におけるユビキチン化とプロテアソームによる分解が行われることを示唆している。

本論文はクロスプレゼンテーションにおいて hsp90 α が可溶性 OVA の細胞質への移行に関与することを明らかにした。これはクロスプレゼンテーションにおける最大のミステリーに新知見を加えるものである。以上のことより本論文は学位を授与するに値すると評価した。

氏 名	岩田 有史
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 527 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Protective Roles of B and T Lymphocyte Attenuator (BTLA) in NKT Cell-mediated Experimental Hepatitis (NKT 細胞上に発現する BTLA は、NKT 細胞依存性実験的肝炎の抑制に重要な役割を果たす)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡本美孝 (副査) 教 授 岩間厚志 教 授 中島裕史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】リンパ球上に発現する抑制性副刺激分子は免疫応答を負に調節し、免疫寛容の成立や自己免疫疾患の発症や進展の抑制に重要な役割を果たす。我々の研究室では、抑制性副刺激分子 BTLA の遺伝子欠損マウスは加齢とともに自己免疫性肝炎を自然発症すること、この肝炎では NKT 細胞の有意な増加が認められることを示してきた。しかし NKT 細胞における BTLA の発現や機能は依然不明であり、本研究ではその解明を目的とした。

【方法】1) NKT 細胞上の BTLA の発現をフローサイトメーターにて検討した。2) BTLA 欠損マウスにおける NKT 細胞の分化を検討した。3) BTLA 欠損マウス由来の NKT 細胞を α -GalCer 提示細胞で刺激し、サイトカイン産生を検討した。4) NKT 細胞依存性肝炎モデルである concanavalin A 誘導肝炎(conA 肝炎)に対する BTLA 欠損マウスの感受性を検討した。5) BTLA/NKT 細胞ダブル欠損マウスを作製し、conA 肝炎に対する感受性を検討した。

【結果】1) NKT 細胞では、T 細胞と同程度の BTLA の発現を認めた。2) BTLA 欠損マウスにおいても NKT 細胞の分化は正常に認められた。3) BTLA 欠損マウス由来の NKT 細胞は、 α -GalCer 刺激による IFN- γ と IL-4 の産生が亢進していた。4) BTLA 欠損マウスでは conA 投与による生存率の著明な低下が認められた。5) BTLA 欠損マウスでは conA 投与による肝逸脱酵素の上昇と血清 TNF- α , IFN- γ , IL-4 濃度の上昇が認められた。5) BTLA/NKT 細胞ダブル欠損マウスでは conA 肝炎に対する感受性亢進は認められなかった。

【結語】BTLA は NKT 細胞上に発現し、抑制性副刺激分子として機能する。

論文審査の結果の要旨

B and T Lymphocyte Attenuator (BTLA) はリンパ球に発現する抑制性副刺激分子であり、T 細胞の活性化制御やトレランスに重要であることが明らかとなっている。BTLA 欠損マウスで著明な肝炎が起こり、活性化 T 細胞のみならず NKT 細胞が増殖することから、BTLA 欠損マウスでは NKT 細胞の分化や機能制御に異常があることが推測されるが、NKT 細胞における BTLA の発現や機能については明らかとなっていない。本研究では NKT 細胞における BTLA の役割の明らかにすることを目的としている。結果として、NKT 細胞上に BTLA は発現しているが、NKT 細胞の分化や定常状態の維持には必須でないこと、BTLA は NKT 細胞の TCR 刺激における活性化を抑制的に制御していること、生体内において、BTLA 欠損マウスでは NKT 細胞依存性肝炎が増悪し、BTLA 欠損 NKT 細胞欠損マウスではその増悪が消失することが示された。

以上より、NKT 細胞上の BTLA は刺激に対して抑制的に作用し、肝臓におけるトレランスに重要な働きをしていることが明らかになった。

本論文で NKT 細胞の活性化制御に BTLA が重要であることが初めて見出された。NKT 細胞は、癌の拒絶・感染・移植・アレルギー等の生体内免疫応答等において重要な役割を果たしていることが広く知られているが、本論文はこれら NKT 細胞関連疾患の制御における新たな可能性を示唆し、意義のある論文であると評価した。

氏 名	奥 怜子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 528 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Surface and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) in Patients with Non-Infectious SIRS and Sepsis (非感染性 SIRS と敗血症症例における細胞表面 triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) と soluble TREM-1 の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮崎 勝 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 TREM-1 は最近同定された細胞表面分子であり、好中球、単球やマクロファージ上に発現する。細菌の存在下でその発現が増強し、炎症性サイトカインの産生を増幅させることから、敗血症の特異的マーカーとしての役割が示唆されているが、未だ臨床的意義は確立されていない。そこで、当院 ICU に入室した SIRS 症例と敗血症症例における細胞表面 TREM-1 発現および血漿 soluble TREM-1 (sTREM-1) 濃度について検討した。

【方法】 2007 年 6 月～12 月に当院 ICU に入室した重症患者のうち、SIRS と診断された 56 例を対象とし、健常人 10 例をコントロールとした。症例は非感染性 SIRS 群 (SIRS 群) 35 例、敗血症群 21 例に分類した。入室時の単球および好中球表面 TREM-1 発現をフローサイトメトリー法にて、入室時の血漿 sTREM-1 濃度を ELISA 法にて測定し、IL-6 血中濃度、重症度スコアとの関連につき比較検討を行った。

【結果】 好中球 TREM-1 発現は敗血症群のみで低下し ($p < 0.05$)、単球 TREM-1 発現は敗血症群と他群との間に有意差を認めなかった。血漿 sTREM-1 濃度は SIRS 群 (91.1 (0-1056.5) pg/mL) と敗血症群 (221.6 (60.0-556.1) pg/mL) の両方で、コントロール (24.1 (9.5-50.3) pg/mL) に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$, $p < 0.05$)。また、血漿 sTREM-1 濃度と重症度スコア、IL-6 血中濃度との間にそれぞれ相関を認めた ($p < 0.0001$, $p < 0.05$)。

【結論】 入室時の血漿 sTREM-1 濃度は SIRS 症例と敗血症症例の両方で上昇し、その濃度は重症度スコアに比例することから、sTREM-1 が炎症反応のマーカーとして有用である可能性が示唆された。今回の検討では、敗血症に特異的なマーカーとしての TREM-1 の有用性は認められなかった。TREM-1 に関する臨床的データはまだ少なく、敗血症の病態における TREM-1 の関与の解明には、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

敗血症は ICU における主要な死亡原因の一つであり、その診断や病態評価のために特異的マーカーの確立が望まれてきた。本研究は敗血症に特異的なマーカーとしての TREM-1 の可能性に着目し、非感染性 SIRS 症例および敗血症症例における TREM-1 の動態を明らかにするために、ICU 入室時の細胞表面 TREM-1 発現および血漿 sTREM-1 レベルを同時に測定した。対象は SIRS 症例であり、その内訳は、非感染性 SIRS 症例 35 例と敗血症症例 21 例であった。結果として、好中球 TREM-1 発現は敗血症症例で低下し、単球 TREM-1 発現は敗血症症例と他群の間に有意差を認めなかった。一方、血漿 sTREM-1 レベルは非感染性 SIRS 症例と敗血症症例の両方で、コントロールに比べ有意に高値であった。また、血漿 sTREM-1 レベルと重症度スコア、血清 IL-6 レベルとの間にそれぞれ相関を認めた。以上のことから、血漿 sTREM-1 が炎症反応のマーカーとして有用である可能性が示唆されたが、敗血症のマーカーとしての有用性は認められなかった。本論文は、TREM-1 が炎症反応において重要な役割を担っている可能性を示唆した。SIRS および敗血症患者における TREM-1 の臨床的報告は未だ少なく、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	金 忠日
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 529 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Transformation of NIH3T3 cells and down-regulation of MHC class I by E5 of genus ϵ bovine papillomavirus type 8 (ϵ 属パピローマウイルス BPV-8 E5 による NIH3T3 細胞の形質転換と MHC クラス I の発現抑制)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水栄司 (副査) 教 授 生水真紀夫 教 授 丹沢秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ウシパピローマウイルス ϵ 属と δ 、 ξ 属パピローマウイルスの違いを明らかにするために、E5 遺伝子の形質転換能および MHC クラス I 抑制能を比較検討することを目的とした。

【方法】 δ 属パピローマウイルス BPV-1、 ξ 属パピローマウイルス BPV-3、BAPV3、BAA5 および BPV-8 の E5 ORF を発現ベクター pRc/CMV2 に組み込み、NIH3T3 細胞にトランスフェクション後、G418 含有培地にて選択培養を行った。実験には、G418 選択後 1～2 週間の各パピローマウイルス E5 一過性発現 NIH3T3 細胞を用いた。足場非依存性は 2%Methyl cellulose/10%FBS/D-MEM 培地におけるコロニー形成能力により評価した。MHC クラス I の局在および発現は、蛍光抗体法、ウェスタンブロッティング法、リアルタイム RT-PCR 法により行った。

【結果】BPV-8 (ϵ 属) E5、BPV-1 (δ 属) E5 および BPV-3、BAPV3、BAA5 (ξ 属) 各 E5 を発現する NIH3T3 細胞は足場非依存性増殖が可能であり、コロニー形成能力は各 E5 発現細胞において同等であった。また、 ϵ 属、 δ 属、 ξ 属の各 E5 を発現する NIH3T3 細胞において、MHC クラス I の H-2L および H-2D mRNA 発現抑制は観察されなかったが MHC クラス I の H-2K mRNA の発現抑制が観察された。更に、各 E5 を発現する NIH3T3 細胞における MHC クラス I は、細胞表面への発現が抑制されていたが、 ϵ 属 BPV-8 E5 発現 NIH3T3 細胞における MHC クラス I の細胞表面への発現抑制は δ 属および ξ 属の BPV E5 に比較して弱かった。

【考察】我々が近年発見した ϵ 属 BPV-8 は、ウシ健常皮膚からも検出され、乳頭種を形成した場合でも微小病変を形成する。本研究の結果は、パピローマウイルスの腫瘍原性を考察する上で、MHC クラス I 抑制等のウイルスによる宿主免疫回避能も考慮する必要性があることを示唆した。

論文審査の結果の要旨

ウシパピローマウイルスはこれまでに BPV-1～6 型の全塩基配列が決定され、その L1 領域の類似性によりそれぞれ δ 、 ε 、 ξ 属に分類され、 δ 属の BPV-1 および ξ 属の BPV-4 の E5 蛋白の細胞形質転換能がこれまで広く研究されてきた。

本研究は、新たに同定されたウシパピローマウイルス ε 属と既知の δ 、 ξ 属パピローマウイルスの違いを明らかにするために、E5 遺伝子の形質転換能および MHC クラス I 抑制能を比較検討することを目的として行ったものである。

その結果、BPV-8 (ε 属) E5、BPV-1 (δ 属) E5 および BPV-3、BAPV3、BAA5 (ξ 属) 各 E5 を発現する NIH3T3 細胞は足場非依存性増殖が可能であり、コロニー形成能力は各 E5 発現細胞において同等であった。また、 ε 属、 δ 属、 ξ 属の各 E5 を発現する NIH3T3 細胞において、MHC クラス I の H-2L および H-2D mRNA 発現抑制は観察されなかったが MHC クラス I の H-2K mRNA の発現抑制が観察された。更に、各 E5 を発現する NIH3T3 細胞における MHC クラス I は、細胞表面への発現が抑制されていたが、 ε 属 BPV-8 E5 発現 NIH3T3 細胞における MHC クラス I の細胞表面への発現抑制は δ 属および ξ 属の BPV E5 に比較して弱かった。

本論文は、 ε 属パピローマウイルスの特徴を明らかにすると共に、パピローマウイルスの腫瘍原性を考察する上で、MHC クラス I 抑制等のウイルスによる宿主免疫回避能も考慮する必要性があることを示唆したことから、価値ある研究と認めた。

氏 名	桑原 誠
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 530 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Sox4 is expressed in naïve CD4 T cells and acts as a repressor of GATA3-mediated Th2-type immune responses（Sox4 はナイーブ CD4 T 細胞に高発現し、GATA3 機能を阻害することで Th2 型の免疫反応を抑制している）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 岩間厚志 （副査）教 授 中島裕史 教 授 幡野雅彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ナイーブ CD4 T 細胞からエフェクター Th 細胞への分化には、転写因子の発現変化が必須である。私は、T 細胞抗原受容体（TCR）刺激に依存して発現変動する転写因子の探索を行い、Sox4 を見出した。これまで、末梢 CD4 T 細胞における Sox4 の役割は明らかになっていない。そこで末梢 CD4 T 細胞における Sox4 機能の解析を行った。

【方法】(*In vitro*) ヘルパー T 細胞機能分化の解析にはレトロウイルスによる遺伝子導入系を用いた。GATA3 機能に対する作用の検討には IL-5 promoter のレポータージーンアッセイを、DNA 結合能の検討にはプルダウンアッセイを用いた。(*In vivo*) *Ick* distal promoter を用いて Sox4 トランスジェニック (Tg) マウスを作製し、アレルギー性気道炎症の病態を解析した。

【結果】末梢 CD4 T 細胞における Sox4 の発現は TCR シグナルによって抑制された。レトロウイルスを用いた解析から Sox4 は Th2 細胞分化を抑制し、Th1 細胞分化を促進することがわかった。そこで、Th2 細胞分化に必須の転写因子 GATA3 の機能に対する作用を検討したところ、Sox4 は GATA3 と会合し、GATA3 の DNA 結合能を阻害することが明らかとなった。さらに、Sox4 の Th2 細胞分化に対する作用は、Sox4 Tg マウスにおけるアレルギー性気道炎症の病態改善によっても示された。

【結論】TCR 刺激による Sox4 の発現低下は Th2 細胞分化に必要であることが示唆された。Sox4 は、ナイーブ CD4 T 細胞に発現し、GATA3 の機能を調節することで Th2 細胞分化を制御している可能性が考えられた。このことは、Th2 細胞分化機構を理解する上で新しい重要な知見である。

論文審査の結果の要旨

ナイーブ CD4 T 細胞が抗原刺激を受けてエフェクター Th 細胞へ分化するためには、転写因子の発現変動が必須である。エフェクター Th 細胞への分化は、T 細胞抗原受容体 (TCR) からの刺激が無い状態では誘導されないが、その分子機構についての詳細は明らかとなっていない。この研究は、TCR 刺激依存的に発現変動する転写因子の探索により見出された分子、Sox4 に着目し、その末梢 CD4 T 細胞分化における役割について解析を行った。申請者は、レトロウイルスを用いた解析から、Sox4 は Th2 細胞分化を抑制し、Th1 細胞分化を促進することを示した。次に、Th2 細胞分化に必須の転写因子 GATA3 の機能に対する作用を検討し、Sox4 は GATA3 と会合し、GATA3 の標的 DNA への結合を阻害することを明らかにした。さらに、*in vivo* における Sox4 の Th2 細胞分化に対する作用を、Sox4 Tg マウスにおけるアレルギー性気道炎症モデルを用いて示した。このように、本論文は、これまで不明な点が多かった Th2 細胞分化における TCR シグナル の役割について新しい重要な知見を示しており、Th2 細胞分化機構を理解する上で意義ある論文と評価した。

氏 名	佐藤 麻美
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 531 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Role of perfusion CT in assessing tumor blood flow and malignancy level of gastric cancer (腫瘍内血流動態からみた胃癌の悪性度評価－臨床画像を用いた基礎的研究－)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 宮崎 勝 教 授 中谷行雄

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、癌の悪性度評価として腫瘍血管新生や癌間質に関する基礎的研究が多々なされている。Perfusion CTは組織血流の定量評価法として脳虚血性疾患で臨床応用されている診断法であるが悪性腫瘍においては腫瘍血管や癌間質の状態を総合的に反映した画像評価法となると推測される。今回進行胃癌症例に対しPerfusion CTを施行し、腫瘍内血流動態の面から臨床病理学的悪性度を検討したので報告する。

【方法】対象は進行胃癌 50 症例。造影剤静注後、腫瘍断面にて経時的 CT 撮像を行う。得られた Perfusion 画像より血流速度 blood flow (BF) を計測し、臨床病理学的因子や特殊染色法を用いた腫瘍組織内の微小血管密度、癌間質密度との比較を行った。

【結果】腫瘍占拠部位、肉眼型、腫瘍径とBFとの関連は認めなかった。深達度 (T2 vs T3/4)、腹膜転移や腹腔細胞診陽性及び遠隔転移 (M0 vs M1)、病期 (Stage Ib/II vs Stage III/IV) においては、進行症例ほど有意なBFの低下が認められた ($P=0.0027$, $P=0.0376$, $P=0.0196$)。同様に未分化でdiffuse typeほど有意にBFが低値であった (well/mod vs por: $P=0.0003$; intestinal/mixed vs diffuse: $P=0.0125$)。また特殊染色による検討では微小血管密度との関連性は見られなかったが、癌間質密度の増加に伴い有意なBFの低下が認められた ($R=0.861$, $P<0.0001$)。

【結論】本法により計測されるBF値は腫瘍の組織構造を反映しており、進行度が高く未分化でdiffuse typeな癌ほど腫瘍内血流が低下することが視覚化された。本法は臨床病理学的、そして免疫組織学的な背景より腫瘍の悪性度評価に有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

組織血流の定量評価に用いられる Perfusion CT は、悪性腫瘍においては腫瘍血管や癌間質の状態を総合的に反映した画像評価法となると推測される。本研究では Perfusion CT より得られたパラメーターの腫瘍内血流（Blood Flow:BF）と癌の臨床病理学的因子の関係を検討した。また、特殊染色法を用いて腫瘍血管新生や癌間質の定量評価を行い、腫瘍内血流動態に影響を及ぼす背景因子の検討を行った。対象は進行胃癌 50 症例である。結果として、進行症例（T3/4、M1、Stage III/IV）および未分化癌、scirrhous type では BF が有意に低値となり、Perfusion CT は臨床病理学的悪性度を定量評価できる可能性が示唆された。また特殊染色による検討では、微小血管密度との関連性は見られなかったが、癌間質密度の増加に伴い BF が有意に低下していた。BF は腫瘍の組織構造を反映しており、進行度が高く未分化で scirrhous type な癌ほど腫瘍内血流が低下すると推測される。Perfusion CT を用いると、本病態が画像診断でも評価出来る可能性を明らかにした。本論文は Perfusion CT が臨床病理学的、そして免疫組織学的な背景より腫瘍の悪性度評価に有用であることを示唆し、臨床的に意義ある論文であると評価した。

氏 名	佐藤 誠也
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 532 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Halofuginone prevents extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy (ハロフギノンは糖尿病性腎症において細胞外マトリクスの蓄積を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 張ヶ谷健一 教 授 上田志朗

論 文 内 容 の 要 旨

目的：糖尿病に合併する腎糸球体硬化には、TGF- β を介した細胞外マトリックス (ECM) の蓄積が重要と考えられている。一方、植物アルカロイドであるハロフギノン (HF) は、TGF- β シグナルを阻害し、ECM 合成を抑制することが知られている。そこで、HF による糖尿病性腎症抑制効果を検討した。

方法：培養ラットメサンギウム細胞を用い、TGF- β により誘導される I 型コラーゲン (COL1)、フィブロネクチン (FN)、ならびに TGF- β シグナルの主要因子である Smad や TGF- β 受容体の蛋白および mRNA 発現を Real-Time PCR 法と Western Blot 法を用いて検討した。PAI-1 promoter luciferase construct を用い、Smad を介した転写活性に対する HF の作用を検討した。2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスに HF を腹腔内投与し、腎糸球体メサンギウム領域の拡大、ECM 発現亢進への HF の効果を検討した。さらに、尿中 8-OHdG 測定および O_2^- の指標となる Dihydroethidium (DHE) の組織染色にて酸化ストレスを評価した。

結果：HF はメサンギウム細胞において、TGF- β II 型受容体の発現、Smad2 のリン酸化およびその下流の転写レベルでの抑制を通じ、TGF- β によって誘導される COL1、FN 発現を低下させた。さらに HF は、In vivo で db/db マウスの腎糸球体メサンギウム領域拡大、FN および TGF- β 受容体の発現をそれぞれ抑制した。また HF の投与により尿中 8-OHdG 排泄量、腎糸球体の O_2^- の減少を認めた。

結論：HF は TGF- β シグナルおよび酸化ストレスの抑制を通じて ECM の蓄積を阻害し、糸球体硬化に保護的に作用することが示唆された。HF は糖尿病性腎症の進展を妨げる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

近年、糖尿病性腎症から透析に至る患者数は増加の一途を辿っており、透析導入の原因の第1位になっている。しかし糖尿病性腎症の根本的な治療法はなく、その確立が急務とされている。一般的に糖尿病性腎症における腎糸球体硬化には、TGF- β や酸化ストレスを介した細胞外マトリックスの蓄積が重要と考えられている。一方、植物アルカロイドであるハロフギノンは、TGF- β シグナルを阻害し、細胞外マトリックス合成を抑制することが知られている。そこで本研究では、ハロフギノンによる糖尿病性腎症抑制効果をIn vitro、及びIn vivoで検討を行った。結果として、ハロフギノンはメサンギウム細胞において、TGF- β II型受容体の発現、Smad2のリン酸化およびその下流の転写レベルでの抑制を通じ、TGF- β によって誘導されるType 1 collagen、Fibronectin発現を低下させた。さらにIn vivoにおいても、db/dbマウスの腎糸球体メサンギウム領域拡大、FibronectinおよびTGF- β 受容体の発現をそれぞれ抑制した。またハロフギノンの投与により尿中8-OHdG排泄量、腎糸球体の O_2^- の減少を認めた。以上よりハロフギノンは、TGF- β シグナルおよび酸化ストレスの抑制を通じて細胞外マトリックスの蓄積を阻害し、糸球体硬化に抑制的に作用することが示唆された。本論文は経口投与可能なハロフギノンを用いて、糖尿病性腎症の進展を妨げる可能性を示唆し、臨床応用も含め意義ある論文と評価した。

氏 名	澤井 摂
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 533 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Serum levels of complement C4 fragment correlate with disease activity in multiple sclerosis and neuromyelitis optica (多発性硬化症、視神経脊髄炎において血清中補体 C4 のフラグメントは疾患活動性を反映する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 瀧口正樹 教 授 山本修一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) は再発と寛解を繰り返す中枢神経自己免疫性疾患である。本研究では MS、NMO の疾患活動性を反映する血清マーカーを検出することを目的に、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF-MS) によるプロテオーム解析を行った。

【方法】MALDI-TOF-MS を用い、MS 31 例、NMO 15 例と正常対照 48 例の血清中ペプチドプロファイリングを解析し、存在量に差のある低分子ペプチドを検索した。次に正常対照と有意差のあったペプチドを対象に、MS 16 例、NMO 6 例の再発時と寛解期の血清を比較した。血清サンプルからのペプチド抽出には弱陽イオン交換ビーズを、マトリックスには α -シアノ-4 けい皮酸を用いた。さらに候補として挙げられたペプチドをタンデム質量分析で同定した。

【結果】発現比較解析の結果、正常対照と MS の比較で 10 個、NMO の比較で 11 個、発現レベルに有意差のあるペプチドを認めた。そのうち 1 つのペプチド (分子量 1741Da) が、MS と NMO の両者で、寛解期と比較し再発時に有意に高値であった。このペプチドはタンデム質量分析で補体 C4 のフラグメントと同定された。なお、血清中の補体 C4 値は再発時の MS、NMO で正常対照と差がなかった。

【結論】MALDI-TOF-MS を用いたプロテオーム解析は、これまで測定することができなかったペプチド領域を含めた生物学的マーカーの検出に有用であった。本研究で同定された補体 C4 のフラグメントは MS、NMO の再発マーカーとなる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) は再発と寛解を繰り返す中枢神経自己免疫性疾患であるが、本研究では MS、NMO の疾患活動性を反映する血清マーカーを検出することを目的に、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF-MS) によるプロテオーム解析を行った。MS 31 例、NMO 15 例と正常対照 48 例の血清を解析し、存在量に差のある低分子ペプチドを検索した。次に正常対照と有意差のあったペプチドを対象に、MS 16 例、NMO 6 例の再発時と寛解期の血清を比較した。血清サンプルからのペプチド抽出には弱陽イオン交換ビーズを、マトリックスには α -シアノ-4 けい皮酸を用いた。発現比較解析の結果、正常対照と MS の比較で 10 個、NMO の比較で 11 個、発現レベルに有意差のあるペプチドを認めた。そのうち 1 つのペプチド (分子量 1741Da) が、MS と NMO の両方で、寛解期と比較し再発時に有意に高値であった。このペプチドはタンデム質量分析で補体 C4 の α 鎖上にあるアミノ酸 15 個からなるフラグメントと同定された。なお、血清中の補体 C4 値は再発時の MS、NMO で正常対照と差がなかった。

本研究は、同定した補体 C4 のフラグメントが MS、NMO の再発マーカーとなる可能性を示唆し、臨床的にも意義のある論文と評価した。

氏 名	篠崎 広一郎
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 534 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Serum S-100B is Superior to Neuron-Specific Enolase as an Early Prognostic Biomarker for Neurological Outcome Following Cardiopulmonary Resuscitation (心肺停止蘇生後患者の神経学的予後予測因子として S-100B は NSE に比して有用である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 佐伯直勝 教 授 西野 卓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】心停止(CA)患者は心肺蘇生(CPR)に成功したとしても、神経学的後遺障害を高率に認める。今回、血清中の S-100B 及び neuron specific enolase (NSE)濃度の、早期かつ確実な神経学的予後予測因子としての有用性を検討した。

【方法】2006 年 10 月から 2008 年 4 月までに蘇生し入院に至った CA 症例を対象とした。採血を入院時、発症から 6 時間(h)後、24 時間(h)後に施行し、保存血清の S-100B 濃度を immunoluminometric assay (抗体は clone 8B10 と 6G1, HyTest Ltd, Turku, Finland)を用いて、NSE 濃度を immunoradiometric assay (抗体は ProlifigenR NSE IRMA, DiaSorin Inc., USA)を用いて測定した。症例の 6 ヶ月以内の神経学的転帰を the Glasgow-Pittsburgh cerebral performance categories (CPC)に基づいて評価し、CPC1,2 を転帰良好群、CPC3-5 を転帰不良群とし、S-100B, NSE 値を比較検討した。なお、既存の中枢神経障害の影響を除くため、症例を心原性心停止に限定した subgroup 解析を行った。

【結果】転帰不良群 71 例、転帰良好群 13 例であった。S-100B では 3 回全ての採血結果において、不良群の平均値は良好群に比して有意に高かった($P<0.01$)。一方 NSE では 6h, 24h 後のみに有意差を認めた($P<0.01$)。ROC 解析における the area under the curve (AUC)は、3 回全ての採血結果において S-100B が NSE よりも高値であった。S-100B の転帰不良に関する特異度 100%の cutoff 値は、入室時 1.34, 6h 0.20, 24h 0.05 (ng/mL)であり、感度はそれぞれ 33.8%, 72.6%, 100%であった。なお、心原性心停止 41 例の subgroup 解析結果においても同様の結果が得られた。

【結論】心肺停止蘇生後患者の神経学的予後予測因子として、発症から 24 時間以内においては、S-100B が NSE よりも有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

心停止(CA)患者は心肺蘇生(CPR)に成功したとしても、神経学的後遺障害を高率に認める。本研究は、血清中の S-100B 及び neuron specific enolase (NSE)濃度の、CA に対する早期かつ確実な神経学的予後予測因子としての有用性を検討した。対象期間中の蘇生後 CA に対して 24 時間以内の血清を採取し S-100B 濃度を immunoluminometric assay (抗体は clone 8B10 と 6G1, HyTest Ltd, Turku, Finland)を用いて、NSE 濃度を immunoradiometric assay (抗体は ProlifigenR NSE IRMA, DiaSorin Inc., USA)を用いて測定した。なお、既存の中樞神経障害の影響を除くため、症例を心原性心停止に限定した subgroup 解析を行った。転帰不良群 71 例、転帰良好群 13 例において S-100B では全ての採血結果において、不良群の平均値は良好群に比して有意に高く ($P<0.01$)、ROC 解析における the area under the curve (AUC)は、全ての採血結果において S-100B が NSE よりも高値であった。なお、心原性心停止 41 例の subgroup 解析結果においても同様の結果が得られた。本論文は、心肺停止蘇生後患者の神経学的予後予測因子として、発症から 24 時間以内においては、S-100B が NSE よりも有用である可能性を示唆し、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	島田 忠長
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 535 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Multivariate Analysis Involving Genetic Polymorphisms Related to Mediators of Inflammatory Response for Prediction of Outcome in Critically Ill Patients (重症患者の予後予測における炎症反応関連分子の遺伝子多型を用いた多変量解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 徳久剛史 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 松原久裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】炎症反応関連分子に関する遺伝子多型の有無が ICU に入室して治療を受けている重症患者の予後予測の正確度に影響を与えるか否かを明らかにする。

【方法】2001 年 10 月～2007 年 11 月の間、文書による同意を得た ICU 患者 224 例を対象とした。患者全例群（224 例）において、16 種類の炎症反応関連分子の遺伝子多型と APACHE II score・年齢・性別・既往症・感染の有無が、ICU 死亡、ICU 経過中の重症度及び人工呼吸器の使用やその期間に影響を及ぼしているかを多変量ロジスティック解析にて検討した。また、sepsis 症例群（123 例）を対象とし同様のサブグループ解析を行った。

【結果】ICU 死亡に関する因子として、全例群では TNF α -308 GA（Odds 比 8.01, p-value 0.025）、IL-1 β -31GA（Odds 比 3.25, p-value 0.020）、APACHE II（Odds 比 1.08, p-value 0.004）が挙げられた。一方かかる因子は Sepsis 群での subgroup 解析においても TNF α -308 GA（Odds 比 12.92, p-value 0.038）、IL-1 β -31GA/GG（Odds 比 9.04, p-value 0.039）、APACHE II（Odds 比 1.06, p-value 0.030）であり全例群とほぼ同様の結果が得られた。この結果から得られたそれぞれの ICU 死亡に関する予後予測では、APACHE II score と infection を合せた臨床情報のみによる予測（ROC-AUC=0.77）よりも、TNF-308 と IL-1 β -31 の多型の有無の両者を加えた予測（ROC-AUC=0.81）のほうがより正確であった。同様に、sepsis 群においても APACHE II score 単独の予測（ROC-AUC=0.68）よりも、これに TNF-308 と IL-1 β -31 の両者を加えた予測（ROC-AUC=0.80）のほうがより正確であった。

【結論】重症患者、特に sepsis 患者において TNF α -308GA, IL-1 β -31GA/GG, が ICU 死亡に関与していると考えられた。これら 2 つの遺伝子多型と APACHE II を組み合わせることで、予後予測をより正確に行える可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は ICU 患者全例群と sepsis 群において、16 種類の遺伝子多型と APACHE II score・年齢・性別・既往症・感染の有無が、ICU 死亡、ICU 経過中の重症度及び人工呼吸器の使用やその期間に影響を及ぼしているかを多変量ロジスティック解析にて検討したものである。その結果、ICU 死亡に関する因子として、全例群及び sepsis 群共に TNF α -308, IL-1 β -31, APACHE II が挙げられた。また、それぞれの ICU 死亡に関する予後予測では、APACHE II score と infection を合せた臨床情報のみによる予測よりも、TNF-308 と IL-1 β -31 の多型の有無の両者を加えた予測のほうがより正確であった。以上より重症患者、特に sepsis 患者において TNF α -308, IL-1 β -31, が ICU 死亡に関与していると考えられた。そして、これら 2 つの遺伝子多型と APACHE II を組み合わせることで、予後予測をより正確に行える可能性が示唆され、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	島田 齊
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 536 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Brain acetylcholinesterase changes in Lewy Body Disease demonstrated by PET (ポジトロン CT によるレヴィ小体病における脳内アセチルコリン神経系の変化に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 伊東久夫 (副査) 教 授 伊豫雅臣 教 授 清水栄司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】レヴィ小体病（LBD）はレヴィ小体型認知症（DLB）、認知症を伴うパーキンソン病（PDD）、認知症を伴わないパーキンソン病（PD）などを含む疾患概念である。本研究では LBD 患者において認知機能に重要な役割を果たしている脳内コリン作動神経を、Positron Emission Tomography（PET）を用いて評価する。

【方法】認知症を伴う LBD 患者 21 例 [DLB11 例（平均年齢 78 ± 6 歳, MMSE 18 ± 5 ）、PDD10 例（ 75 ± 5 歳, MMSE 18 ± 6 ）]、認知症を伴わない LBD 患者 18 例 [発症 3 年以上の進行期 PD9 例（ 69 ± 6 歳, MMSE 28 ± 2 ）、発症 3 年未満の早期 PD9 例（ 66 ± 11 歳, MMSE 28 ± 5 ）]、健常対照（HC）26 例（ 64 ± 10 歳, MMSE 29 ± 1 ）を対象とした。N-[^{11}C]-methyl-4-piperidyl acetate をリガンドに用いた PET を施行し、Three-compartment model を用いて脳内アセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性を算出し、statistical parametric mapping 5（SPM5）を用いた統計画像解析を施行した。

【結果】全ての LBD 群で、大脳皮質平均 AChE 活性値は HC 群と比較して減少していた（DLB、PDD、及び進行期 PD の各群と HC 群間で $p < 0.01$ 、早期 PD 群と HC 群間で $p < 0.05$ ）。SPM5 による解析では DLB 群と PDD 群の全ての皮質領域で AChE 活性値の低下を認め、両群では有意な差はなかった。また進行期 PD 群と早期 PD 群においても、後頭葉において AChE 活性値の低下を認めた。

【結論】認知症を伴わない LBD に較べて認知症を伴う LBD では、より重度のコリン神経系の障害があり、LBD の認知機能障害に関与している事が示唆された。しばしば異同が議論される DLB と PDD は、コリン神経系の観点からは共通の病態が推測された。認知症を伴わない早期 PD においてさえ、後頭葉における AChE 活性値の低下を認めた。

論文審査の結果の要旨

レヴィ小体病 (LBD) はレヴィ小体型認知症 (DLB)、認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)、認知症を伴わないパーキンソン病 (PD) などを含む疾患概念である。LBD では脳内コリン神経系に障害がみられることは、広く認められてきた。しかし、発症早期におけるコリン神経系の機能障害の有無や、様々な病期や認知機能障害の程度とコリン神経系障害の程度との関係は不明である。本研究は LBD 患者における脳内コリン神経系を、N-[¹¹C]-methyl- 4-piperidyl acetate (MP4A)と N-[¹¹C]-methyl-4-piperidyl propionate (MP4P) を用いて、Positron Emission Tomography (PET) により評価した。対象は認知症を伴う LBD 患者 (LBD+) 21 例、認知症を伴わない LBD 患者 (LBD-) 18 例、健常対照 (HC) 26 例であった。結果として、全ての LBD 群で、大脳皮質平均コリンエステラーゼ活性値は、HC 群と比較して減少していた。LBD-群に較べて LBD+群では、コリン神経系の障害がより高度であり、これが LBD の認知機能障害に関与していることが示唆された。しばしば異同が議論される DLB と PDD は、コリン神経系の観点からは本質的に差異が無かった。認知症を伴わない早期 PD においてさえ、後頭葉等のコリンエステラーゼ活性値の低下を認めた。本論文は LBD において、コリン神経系の障害が早期より認められ、コリン神経系の障害が認知機能障害に関与していることを明らかにしたことから、臨床的に意義のある論文と評価した。

氏 名	下山 立志
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 537 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	CCN3 inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell growth and migration (CCN3 は血管平滑筋細胞の増殖・遊走抑制を通して内膜肥厚を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 木村定雄 教 授 瀧口正樹

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】CCN ファミリーに分類される Cyr61/CCN1 や CTGF/CCN2 は、組織の繊維化、癌の発生、血管新生や骨形成など多彩な機能を示すことが報告されている。一方、同じファミリーに属する Nephroblastoma Overexpressed (NOV/CCN3) の生物学的作用については未だ不明な点が多い。本研究では、CCN3 の動脈硬化巣形成に対する役割を検討した。

【方法】1) マウス大動脈壁における CCN3 蛋白の発現様式を免疫組織染色で検討した。2) リコンビナント CCN3 蛋白(rCCN3)が、培養ラット大動脈平滑筋細胞(SMC)の増殖に及ぼす効果を細胞数および BrdU の取り込みによる DNA 合成を指標として、遊走能に与える影響を Boyden Chamber 法を用いてそれぞれ検討した。3) 細胞周期制御遺伝子 p21、p15 の mRNA 発現変化に及ぼす rCCN3 の作用を RT-PCR 法により検討した。4) CCN3 ノックアウトマウス (CCN3-null) を作成し、その表現型を解析した。CCN3-null および野生型マウス (WT) の大腿動脈に内皮傷害を加え、惹起される内膜肥厚病変の程度と性質を病理組織学的に比較検討した。

【結果】マウス大動脈において CCN3 蛋白は中膜平滑筋細胞に発現していた。rCCN3 は、血清および PDGF による SMC の増殖を濃度依存性に抑制した。TGF- β に対する中和抗体は rCCN3 による SMC 増殖抑制に影響を与えなかったことから、CCN3 の増殖抑制作用は TGF- β 非依存性であると考えられた。また rCCN3 は SMC において p21、p15 mRNA の発現を増加させた。さらに rCCN3 は、血清によって誘導される SMC の遊走を濃度依存性に抑制した。CCN3-null には発生過程の異常は認められず、血圧や大動脈血管壁の形態も WT と比較して明らかな差異を示さなかった。しかし、大腿動脈の内皮傷害後 3 週で認められる内膜肥厚は、WT に比して CCN3-null で約 6 倍の増強を示した。

【結論】培養 SMC を用いた検討から CCN3 が TGF- β 非依存性に p21、p15 の発現調節を介して増殖を抑制すること並びに遊走を抑制することが示唆された。さらに CCN3-null で内膜肥厚が増強されることより、CCN3 は SMC に対する生物学的作用を介して動脈硬化抑制的に働く可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Nephroblastoma Overexpressed (NOV/CCN3)はラット大動脈に高発現することが知られていたが、CCN3が動脈硬化巣形成に与える影響については未知であった。そこで本研究で培養ラット血管平滑筋細胞(SMC)に対してCCN3が与える影響、およびCCN3ノックアウトマウスを用いた検討を行った。マウス大動脈においてCCN3蛋白は中膜平滑筋細胞に発現し、CCN3は、血清およびPDGFによるSMCの増殖を濃度依存性に抑制した。TGF- β に対する中和抗体はCCN3によるSMC増殖抑制に影響を与えなかったことから、CCN3の増殖抑制作用はTGF- β 非依存性であると考えられた。またCCN3はSMCにおいてp21、p15 mRNAの発現を増加させた。さらにCCN3は、血清によって誘導されるSMCの遊走を濃度依存性に抑制した。CCN3ノックアウトマウスには発生過程の異常は認められず、血圧や大動脈血管壁の形態も野生型と比較して明らかな差異を示さなかった。しかし、大腿動脈に内皮傷害を加えたのち3週後に認められる内膜肥厚は、野生型に比してCCN3ノックアウトマウスで約6倍の増大を示した。本研究の結果、培養SMCを用いた検討からCCN3がTGF- β 非依存性にp21、p15の発現調節を介してSMC増殖を抑制すること並びにSMCの遊走を抑制することが示唆された。さらにCCN3ノックアウトマウスでは内膜肥厚が増強されることより、CCN3はSMCに対する生物学的作用を介して動脈硬化抑制的に働いている可能性が示唆された。CCN3を抗動脈治療法に応用できる可能性を示した本論文は臨床的に価値が高いと評価した。

氏 名	鈴木 佐和子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 538 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Phosphate Activated Glutaminase (GLS2), a Novel p53-Inducible Regulator of Glutamine Metabolism and Reactive Oxygen Species (新規 p53 下流遺伝子 GLS2 の同定と細胞内活性酸素調節を介した DNA 傷害応答時の生理的役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原久裕 (副査) 教 授 武城英明 教 授 岩間厚志

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】癌抑制遺伝子 p53 は、ゲノム損傷に対して防御的に機能し、様々な下流遺伝子を転写活性化することで生理作用を発揮する。我々は cDNA マイクロアレイと 2 次スクリーニングにより新規 p53 下流遺伝子候補 liver type glutaminase (GLS2) を同定した。GLS2 は代謝酵素であるが抗酸化作用を示す重要な遺伝子であることが報告されている。そこで、新規 p53 下流遺伝子としての GLS2 の生理的役割を、DNA 傷害や酸化ストレスモデルを用いて解析した。

【方法】1) テトラサイクリン制御下 p53 誘導肺癌細胞株 (Tet off-p53/H1299) を用いマイクロアレイで p53 の下流遺伝子を探索した 2) 大腸癌細胞株 (HCT116)・肺癌細胞株 (H1299)・血管内皮細胞 (HEAC) を用いて酸化ストレスや抗癌剤による DNA 傷害を与え、GLS2 遺伝子発現の変化を real-time PCR 法にて検討した。3) プロモーター解析と ChIP assay により p53 結合推定配列に実際に p53 が結合しているか検討した。4) 機能解析として p53 や GLS2 に特異的な siRNA を設計し、それらの遺伝子の特異的なサイレンシングが細胞内の Reactive Oxygen Species (ROS)、ゲノムの酸化損傷の指標である 8OHdG および DNA 傷害後のアポトーシス誘導にどのような影響をおよぼすか FACS で解析した。

【結果】1) マイクロアレイで新規 p53 下流遺伝子候補が 20 遺伝子以上同定され、GLS2 が見いだされた。2) DNA 傷害に応答して GLS2 遺伝子が p53 依存的に誘導された。3) GLS2 遺伝子の 5' 側上流約 0.5kb のプロモーター領域に p53 推定結合配列が存在し、実際に p53 が結合していることが確認された。4) p53 依存性に DNA 傷害後の細胞内 ROS・8OHdG は抑制されており、p53 や GLS2 のサイレンシングにより ROS・8OHdG の抑制効果は解除されアポトーシス誘導が増強した。

【結論】マイクロアレイにより新規 p53 下流遺伝子 GLS2 を同定した。p53 依存的に GLS2 は、酸化ストレスやゲノム損傷応答時の細胞内 ROS を負に調節し、DNA 傷害後のアポトーシスに対して拮抗的に作用していることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

癌抑制遺伝子産物 p53 は、細胞周期停止やアポトーシス誘導など様々な生理作用を発揮しゲノム酸化損傷に対して防御的に作用している。最近では糖代謝、オートファジー、呼吸機能にも関与していることが報告されているが、ゲノムワイドの解析から未知の標的遺伝子と新たな生理機能の存在が示唆されている。本研究はマイクロアレイと 2 次スクリーニングを組み合わせ、phosphate-activated glutaminase (GLS2) が新規 p53 下流遺伝であることを同定した。そして、新規 p53 下流遺伝子としての GLS2 の生理的役割について、DNA 傷害や酸化的ストレス時の ROS の制御機構を中心に解析した。様々な癌細胞や正常細胞を用いた解析で、抗癌剤による DNA 傷害や酸化ストレスに応答して GLS2 遺伝子およびミトコンドリア内の GLS2 蛋白が p53 依存的に誘導されることを確認し、ChIP assay にて GLS2 遺伝子座の約 500bp 上流の p53 推定結合配列に実際に p53 が結合していることが明らかとなった。更に GLS2 は Mild stress の時に誘導され、GLS2 のサイレンシングおよび過剰発現の結果、グルタチオンを介して抗酸化作用を発揮し、ゲノム酸化損傷・アポトーシスに対して防御的に作用していることが明らかとなった。本論文は新規 p53 下流遺伝子 GLS2 が、細胞内 ROS の活性を抑制し、細胞の生存とアポトーシス誘導の決定に重要な働きをしていることが明らかとなり p53 の多彩な作用を理解するうえで非常に意義のある論文と評価した。

氏 名	武田 晋一郎
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 539 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis regulates subpopulations of peripheral monocytes in patients with ulcerative colitis (顆粒球単球除去療法は、潰瘍性大腸炎患者の末梢血単球亜分画を変化させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 横須賀 收 (副査) 教 授 徳久剛史 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】潰瘍性大腸炎の病態形成において末梢血単球の役割が注目されつつあるため、顆粒球単球除去療法(GMA)が末梢血単球の亜分画に与える影響を明らかにしようとした。

【方法】中等度活動期のステロイド製剤投与されていない潰瘍性大腸炎症例 7 名を対象とした。全症例 5-10 回の GMA の施行で緩解となった。各症例第 1 回目の GMA 施行前後の末梢血を採取し、FACS により末梢血単球の表面抗原の発現を比較した。

【結果】GMA 施行により末梢血 $CD14^{+}CD16^{+}$ monocytes/ $CD14^{high}CD16^{-}$ monocytes 比は有意に低下した（前 $10.0 \pm 1.4\%$ ；後 $3.0 \pm 0.9\%$ ）。次に、それぞれの亜分画における接着分子の発現量を比較した。 $CD14^{+}CD16^{+}$ monocytes の特徴として CX_3CR1 および $integrin-\alpha 4$ の発現量が $CD14^{high}CD16^{-}$ monocytes より有意に高かった。実際 GMA 施行により $CD16^{+}CX_3CR1^{high}$ monocytes（前 $10.5 \pm 1.8\%$ ；後 $3.2 \pm 1.2\%$ ）及び $CD16^{+}integrin-\alpha 4^{high}$ monocytes（前 $9.2 \pm 2.2\%$ ；後 $2.8 \pm 1.1\%$ ）が有意に除去されていた。 $CD14^{high}CD16^{-}$ monocytes の特徴として CCR2 の発現量が有意に高かった。興味深いことに GMA 施行により末梢血 $CD14^{high}CD16^{-}CCR2^{low}$ monocytes の割合が増加していた（前 $3.7 \pm 0.6\%$ ；後 $8.1 \pm 0.6\%$ ）。

【結論】 CX_3CR1 および $integrin-\alpha 4$ は単球が組織に移行する際に重要な接着因子であり、GMA によりこれら接着因子を高発現する単球が選択的に除去され治療効果につながったと考えられた。また、CCR2 は単球の骨髄から末梢血への遊出に関与しており、GMA によって末梢血中に CCR2 の発現の低い $CD16^{-}$ monocyte が出現したことは、骨髄から未熟単球が遊出した可能性が考えられた。末梢血中の分化した単球を選択的に除去し未熟な単球の割合を増加させることが潰瘍性大腸炎の活動性低下につながるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

潰瘍性大腸炎における病態の形成において末梢血単球の役割に着目して、顆粒球単球除去療法(GMA)が末梢血単球の亜分画に与える影響について検討を行った。対象は中等度活動期のステロイド製剤が投与されていない潰瘍性大腸炎症例7名である。各症例の初回治療時における GMA 施行前後の末梢血を採取し、FACS により末梢血単球の表面抗原の発現を比較した。

結果として GMA 施行により $CD14^{+}CD16^{+}$ monocytes/ $CD14^{hi}CD16^{-}$ monocytes 比は有意に低下した。そして $CD14^{+}CD16^{+}$ monocytes の分画においては CX_3CR1 および $integrin^{-}\alpha 4$ の発現が有意に高いことが示された。更に GMA 療法により $CD16^{+}CX_3CR1^{hi}$ monocytes 及び $CD16^{+}integrin^{-}\alpha 4^{hi}$ monocytes が有意に除去されることが明らかとなった。加えて GMA 療法により未熟な単球と推測された $CD14^{hi}CD16^{-}CCR2^{hi}$ monocyte の割合が上昇していることが明らかとなった。

末梢血中の分化した単球を選択的に除去し未熟な単球の割合を増加させることが潰瘍性大腸炎の活動性低下につながるものと考えられた。

CX_3CR1 および $integrin^{-}\alpha 4$ は単球が組織に移行する際に重要な接着因子であり、GMA によりこれら接着因子を高発現する単球がより選択的に除去されたことが治療効果の一因であると考えられた。これらのデータは GMA 療法の作用メカニズムの一部を解明するとともに、活動期潰瘍性大腸炎の免疫的な病態の解明に寄与する可能性を示唆し、意義ある論文と評価した。

氏 名	田中 宏明
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 540 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Identification of a novel TEL-Lyn fusion gene in idiopathic myelofibrosis (骨髓線維症から新規に同定された TEL-Lyn 融合遺伝子の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩間厚志 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 中島裕史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】特発性骨髓線維症(IMF)は慢性骨髓増殖性疾患(CMPD)の1病型で、造血細胞の過剰増殖と骨髓線維化を特徴とする造血幹細胞のクローン性疾患であるが、その発症機構は依然不明である。私は IMF の患者から新規に *TEL-Lyn* 融合遺伝子を同定し、同遺伝子による骨髓線維症発症機構を解析した。

【方法】ins(12;8)(p13;q11q21)異常を有する IMF の症例から *TEL-Lyn* 融合遺伝子を新規に同定、クローニングした。レンチウイルスベクターを用い、IL-3 依存性 Ba/F3 細胞および CD34-c-Kit+Sca-1+lineage marker-マウス骨髓造血幹細胞(HSCs)に *TEL-Lyn* 融合遺伝子を導入し、それらの細胞の増殖能、コロニー形成能を解析した。また、*TEL-Lyn* 導入 HSCs を放射線照射したマウスに移植し、発現する病態を解析した。

【結果】*TEL-Lyn* 融合遺伝子は *TEL* の 1010bp、*Lyn* の 638bp で融合した全長 1910bp の遺伝子であった。*TEL-Lyn* 融合遺伝子の導入により、Ba/F3 細胞は *Lyn* の恒常的活性化とともに、IL-3 非依存的な増殖能を獲得した。また *TEL-Lyn* 導入 HSC s は増殖因子無添加培地でも CFU-GEMM コロニーを形成することが確認された。これらの *TEL-Lyn* 融合遺伝子による自律的な増殖能、コロニー形成能は、*Lyn* キナーゼ阻害薬である dasatinib により抑制された。また、*TEL-Lyn* 導入 HSCs を移植したマウスは、早期に著しい白血球増多、肝脾腫、骨髓線維化等の IMF 様病態を惹き起こして早期に死亡することが確認された。

【結論】今回新規に同定した *TEL-Lyn* 融合遺伝子は *Lyn* の恒常的活性化により IMF を発症させると考えられ、IMF の原因遺伝子の一つであることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

造血器悪性腫瘍発症には様々な遺伝子異常が関与しているが、その中でも慢性骨髄増殖疾患におけるチロシンキナーゼ遺伝子異常は分子標的療法薬の開発や新たな診断基準の確立などにつながる発見があり、近年、特に注目されている遺伝子異常と言える。

そのような中で本論文では、骨髄線維症の症例から *TEL-Lyn* という新たな融合遺伝子を同定、クローニングし、この融合遺伝子が骨髄線維症発症の原因遺伝子である事をいくつかの解析により証明した。まず、この遺伝子が Ba/F3 細胞へ導入されることでこの細胞に自律増殖能を獲得させることが確認し、つぎにこの遺伝子をマウス造血幹細胞に導入し、コロニーアッセイを行う事でこの遺伝子が自律増殖能に加え、慢性骨髄増殖性疾患の特徴である分化能も同時に併せ持つことも確認した。

この2つの解析によりこの遺伝子が慢性骨髄増殖性疾患の原因遺伝子となることを証明し、また放射線照射マウスへのマウス造血幹細胞の骨髄移植により、骨髄の線維化、著明な肝脾腫、白血球増多という骨髄線維症に特徴的な病態を極めて短期間に惹き起こすことを確認した。

この疾患モデルは今まで報告されているどのモデルよりも短期間に骨髄線維症を発症させることがわかった。この融合遺伝子に関わる *Lyn* 遺伝子は近年、さまざまな造血器腫瘍の発症や薬剤耐性に関与することがわかってきた遺伝子でもあり、この遺伝子を恒常的に活性化させているモデルとして考えると *Lyn* 遺伝子の解析を行う上でも大変貴重な疾患モデルと考えられる。

本研究はこの *TEL-Lyn* 融合遺伝子が骨髄線維症発症の新たな原因遺伝子である事を証明するとともに大変有用な疾患モデルを確立したことにもなり、非常に意義のある論文と考えられた。

氏 名	青柳 京子
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 541 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Glutathione peroxidase modulates recovery in the injured immature brain (抗酸化酵素 Glutathione peroxidase の小児実験頭部外傷に与える影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 織田成人 (副査) 教 授 瀧口正樹 教 授 伊豫雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】先進国においては、頭部外傷は小児の死因・後遺障害の原因として問題となっている。抗酸化酵素 Glutathione peroxidase (GPx) の活性が小児脳において頭部外傷後の予後の規定因子として重要であることが示唆されており、GP x を過剰発現させることにより小児頭部外傷の予後を改善させることができると仮定して、実験を行った。

【方法】実験頭部外傷のモデルとしては Controlled Cortical Impact (CCI) を用いた。この損傷により直接衝撃の与えられた大脳皮質のみでなく、海馬・視床下部のニューロンの消失や小脳 Purkinje 細胞の消失、マイクログリアの活性化などが生じ、行動学的には空間記憶能力の低下、情緒不安定性の亢進、協調運動の障害が認められる。今回の実験では、ヒトの 4 歳に相当する 21 日齢のマウスに CCI による頭部損傷を加え、急性期の抗酸化酵素、酸化ストレスマーカーの蛋白量定量や慢性期の損傷度についての組織学的評価、および行動学的評価を行い、GP x を過剰発現させたトランスジェニックマウスと wild type の間での予後を比較した。

【結果】GP x マウスでは wild type に比べ、GP x が高く CuZnSOD が低い状態であり、急性期の酸化ストレスマーカーは有意に低くなっていた。受傷後 3 ヶ月の慢性期に Morris water maze test により空間記憶力の評価を行ったところ GP x マウスは著明に良好な記憶力を示し、組織学的評価では、大脳皮質での損傷度は両群の間に差はなかったが、海馬の神経細胞数は GP x マウスにおいて有意に高かった。

【結論】GP x の過剰発現により、小児頭部外傷後の記憶力低下を改善させることができた。これには、急性期の酸化ストレスが軽減され、長期的には海馬ニューロン消失が減少したことが寄与していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

先進国においては、頭部外傷は小児の死因・後遺障害の原因として問題となっている。抗酸化酵素 Glutathione peroxidase (GPx) の活性が小児脳において頭部外傷後の予後の規定因子として重要であることが示唆されており、本研究は GPx を過剰発現させることにより小児頭部外傷の予後を改善させることができるかと仮定のもとに、実験を行っている。実験頭部外傷のモデルとしては Controlled Cortical Impact (CCI) を用いた。この損傷により直接衝撃の与えられた大脳皮質のみでなく、海馬・視床下部のニューロンの消失や小脳 Purkinje 細胞の消失、マイクログリアの活性化などが生じ、行動学的には空間記憶能力の低下、情緒不安定性の亢進、協調運動の障害が認められる。今回の実験では、ヒトの 4 歳に相当する 21 日齢のマウスに CCI による頭部損傷を加え、急性期の抗酸化酵素、酸化ストレスマーカーの蛋白量定量や慢性期の損傷度についての組織学的評価、および行動学的評価を行い、GPx を過剰発現させたトランスジェニックマウスと wild type の間での予後を比較した。GPx マウスでは wild type に比べ、GPx が高く CuZnSOD が低い状態であり、急性期の酸化ストレスマーカーは有意に低くなっていた。受傷後 3 ヶ月の慢性期に Morris water maze test により空間記憶力の評価を行ったところ GPx マウスは著明に良好な記憶力を示し、組織学的評価では、大脳皮質での損傷度は両群の間に差はなかったが、海馬の神経細胞数は GPx マウスにおいて有意に高かった。本論文は、GPx の過剰発現により、急性期の酸化ストレスの軽減および長期的な海馬ニューロンの保護を解して小児頭部外傷後の記憶力低下を改善させることができる可能性を示唆したもので、価値ある論文と評価した。

氏 名	芳田 奈津代
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 542 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Endoplasmic Reticulum Stress is Associated with Retinal Neuronal Cell Death Induced by Ischemia-reperfusion Injury (虚血モデルによる網膜神経細胞死と小胞体ストレスの関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷晴昭 (副査) 教 授 瀧口正樹 教 授 佐伯直勝

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】小胞体ストレスによるアポトーシスは、近年様々な疾患で注目されている。網膜神経細胞のアポトーシスのメカニズムの一環として、小胞体ストレスが関与しているか否かを検討する。

【方法】正常ラットの網膜中心動脈を結紮、再還流し、虚血モデルを作成した。麻酔下にてパラホルムアルデヒドをラットに静脈注射し、網膜を摘出した。摘出網膜を用いて厚さ $12\mu\text{m}$ の凍結切片を作成した。小胞体ストレス関連因子である IRE 1 α 、ASK 1、SEK/MEK4、JNK の免疫染色を変性ニューロンのマーカーである Floro-JadeB (FJB) との局在を調べた。神経節細胞層における FJB 陽性細胞数、FJB+小胞体ストレス関連因子陽性細胞数を半定量的に解析した。また、発現が全体的にみられた IRE 1 α では Western blot を用いて解析した。

【結果】FJB 陽性細胞数は虚血再還流後 6 時間から発現し、そのピークは 2 日後で、9 日後まで認められた。小胞体ストレス関連因子陽性細胞数は虚血網膜において著明な発現増加をみとめた。再還流後 6 時間の網膜においては、IRE 1 α 、ASK 1、SEK/MEK 4、JNK 陽性細胞の数および、FJB+小胞体ストレス関連因子共染色細胞の数に、正常網膜と比較して有意差がみられた。JNK は神経節細胞層のみならず、内網状層および、内顆粒層の一部においても発現が認められた。しかし、他の小胞体ストレス関連因子と比較して神経細胞死をおこしていないニューロンでも多く発現がみとめられた。

【結論】虚血網膜では小胞体ストレスによって活性化する IRE1 α -JNK 経路が神経細胞死に関与している。

論文審査の結果の要旨

最近、様々の疾患において小胞体ストレスが神経細胞のアポトーシスに関与していることが報告されている。本研究では、網膜の虚血・再灌流障害に小胞体ストレスが関与するか否かを明らかにするために、実験的にラット網膜中心動脈の結紮、再灌流を行い、小胞体ストレスの関連因子の経時的な発現を網膜の免疫染色、Western blot 等によって検討している。

ラット網膜において虚血・再灌流後変性ニューロンのマーカーである Fluoro-Jade B (FJB)が増加し、6時間以降9日後まで増加していた。特に神経節細胞層において、虚血・再灌流後に小胞体ストレス因子の IRE1 α 、ASK1、SEK/MEK4、JNK が増加しており、FJB 陽性細胞と一致することが多かった。JNK は神経節細胞層のみならず、内網状層および内顆粒層の一部においても発現が認められた。

本研究は、網膜神経細胞の虚血・再灌流障害において、小胞体ストレスによって活性化する IRE1 α －JNK 経路を介したアポトーシスに関与していることを示唆しており、虚血による網膜神経細胞障害の治療手段確立のための重要な情報を提供するものであり、病態生理学的に価値ある論文と認めた。

氏 名	服部 憲幸
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 543 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	YKL-40 Identified by Proteomic Analysis is Associated with Severity of Sepsis (Proteome 解析で同定された YKL-40 が sepsis の重症度と関係している)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野村文夫 (副査) 教 授 松原久裕 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】本研究は, sepsis 患者血清中の蛋白質発現変化を proteome 解析の手法を用いて網羅的に検索し, sepsis の病態に関与する新しい biomarker や mediator を発見することを目的とする.

【対象と方法】Severe sepsis/septic shock 患者 8 名 (sepsis 群) および control 8 名 (control 群) の血清を用いて, 主要 12 蛋白質の除去と引き続く fractionation, 一次元電気泳動 (SDS-PAGE) を組み合わせた proteome 解析を行った. Sepsis 群と control 群で発現に違いが認められたバンドは, ゲルから切り出してトリプシン消化したのちに質量分析計を用いて蛋白質を同定した. Sepsis 群で発現が増加しているバンドから同定された YKL-40 の発現を validation するため, 45 名の severe sepsis/septic shock 患者と同数の control において, 同定された蛋白質の血清濃度を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により測定し, 臨床経過との関係も検討した.

【結果】SDS-PAGE にて sepsis 群で発現が増加しているバンドを 41 本(12 種類の蛋白質を同定), 発現が低下しているバンドを 42 本(22 種類の蛋白質を同定)認めた. YKL-40 は sepsis 群で発現が増加 ($p<0.01$) していたバンドから同定され, ELISA 法による validation でも血清 YKL-40 濃度は severe sepsis/septic shock 症例で有意に高値であった ($p<0.001$). さらに severe sepsis/septic shock 症例のうち血液培養陽性症例 ($p<0.005$), septic shock を呈した症例 ($p<0.05$), 治療経過中に continuous hemodiafiltration (CHDF) や hydrocortisone replacement therapy が必要となった症例 (各 $p<0.05$, $p<0.005$) では, ICU 入室時の血清 YKL-40 濃度が有意に高値であった. 加えて ICU 入室時の IL-6 血中濃度と血清 YKL-40 濃度の間に弱いながらも有意な正の相関を認めた ($R=0.465$, $p<0.01$).

【結論】Proteome 解析の手法により severe sepsis/septic shock で発現が変化している蛋白質を 34 種類同定し, その中のひとつである YKL-40 について validation を行った. YKL-40 は感染症の存在診断や, 感染に続発する腎不全や循環不全の重症度診断に役立つ biomarker の候補であると考えられた.

論文審査の結果の要旨

Sepsis の救命率は未だ十分ではなく、新しい biomarker や mediator の発見が求められている。本研究では severe sepsis/septic shock 患者 8 名および control 8 名の血清を用い、sepsis の新しい biomarker や mediator となりうる蛋白質を proteome 解析の手法により網羅的に検索した。Proteome 解析の結果、sepsis 群で発現が増加している蛋白質 12 種類、発現が低下している蛋白質 22 種類を同定した。次いで sepsis 群で発現が増加していた YKL-40 の発現変化を western blotting や ELISA 法で validation した。さらに ICU 入室時の YKL-40 血清濃度を 45 名の severe sepsis/septic shock 患者と同数の control において測定し、臨床経過との関係を検討した。その結果、severe sepsis/septic shock 症例のうち、血液培養陽性症例、septic shock 症例、治療経過中に continuous hemodiafiltration や hydrocortisone replacement therapy を要した症例では、ICU 入室時の血清 YKL-40 濃度がより高値であることが判明した。加えて ICU 入室時の IL-6 血中濃度と血清 YKL-40 濃度の間には正の相関が認められた。YKL-40 は感染症の存在診断や、感染に続発する腎不全や循環不全の重症度診断に役立つ biomarker 候補であることが示唆された。本論文は proteome 解析により発見された YKL-40 が biomarker として臨床的にも有用である可能性を示唆しており、意義のある論文と評価した。

氏 名	松谷 智郎
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 544 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Autologous SH3-domain GRB2-like 1 (SH3GL1) antibody as a novel serum marker specific to low-grade glioma (Low-grade グリオーマに特異的な新規血清マーカーとなる SH3GL1 自己抗体)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 瀧口正樹 (副査) 教 授 野村文夫 教 授 白澤 浩

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】グリオーマは中枢神経性悪性腫瘍の代表的なもので、近年、様々な治療の発展をみているものの、特に高悪性度腫瘍である glioblastoma においては、依然、中央生存期間は 1 年前後と予後不良である。グリオーマに対する特異的なマーカーの発見は、診断、治療において非常に有用であると考えられ、SEREX 法を用いた新規グリオーマ特異的なマーカーの検索を行った。

【方法】グリオーマ培養株 U87-MG の cDNA フェージライブラリーを用いて大腸菌で発現させた腫瘍由来タンパク質と、患者血清中の抗体を反応させ、抗体が認識するタンパク質をコードする遺伝子を持つフェージを単離同定し、その cDNA 塩基配列より候補タンパク質を同定した。さらに、精製した組換えタンパク質に対する抗体レベルを、ELISA 法により解析し、グリオーマ患者血清に特異的な免疫反応を示すタンパク質を選別した。選別されたタンパク質の様々な欠損変異体を作製、同様に ELISA を行うことにより、そのエピトープ部位を推定した。候補タンパク質の腫瘍内発現を、Western blotting、real-time RT-PCR、免疫組織染色を用いて、検証・評価した。

【結果】グリオーマ患者血清 48 例中、19 血清より 57 クローン、31 種の候補タンパク質を同定した。SH3GL1 において、low-grade グリオーマ患者特異的な抗体価の上昇を認めた。欠損変異体を用いた ELISA の結果から、C 末端の 10-20 アミノ酸配列が、この免疫反応に重要であることが推定された。また、SH3GL1 は、免疫組織染色にて、悪性度に応じて、腫瘍細胞で高発現を呈しており、グリオーマにおける癌化への一端を担っている可能性が示唆された。

【結論】SH3GL1 は low-grade グリオーマに特異的な新規の血清マーカーになり得ると考えられた。

論文審査の結果の要旨

中枢神経原発悪性脳腫瘍であるグリオーマは依然予後不良であり、その分子生物学的マーカーの確立が切望されている。本研究においては、グリオーマ患者 48 例の血清を対象に、グリオーマ細胞株 U-87MG 由来の cDNA 発現ライブラリーに対して特異的に反応する自己抗体を、SEREX (serological identification of antigens by recombinant cDNA expression cloning)法を用いて検索し、31 種の候補抗原タンパク質を同定した。そのうち 10 種の精製組換え候補タンパク質に対する血清抗体価を ELISA 法を用いて定量し、low-grade glioma 患者群で有意に抗体価の上昇を認める SH3GL1 を同定した。また SH3GL1 の欠失変異体を用いた ELISA 法における検討で、その C 末端領域に抗原決定部位が存在することが示唆された。さらに、免疫組織化学染色において、グリオーマ内での SH3GL1 の発現が悪性度に相関することが確認された。本研究は、low-grade グリオーマ特異的自己抗体を同定し、血清マーカーの確立に大きく寄与する可能性を示したものであり、価値ある業績と認められた。

氏 名	間山 貴文
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 545 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Expression and characterization of BEC1/TUSC5 in adipocyte differentiation (脂肪細胞分化における癌抑制候補遺伝子 BEC1/TUSC5 の発現と機能解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武城英明 (副査) 教 授 中谷晴昭 教 授 幡野雅彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ラット大動脈内皮細胞に比較し、脳血管内皮細胞に優位に発現している遺伝子としてクローニングされた Brain endothelial cell derived gene-1 (BEC1) は、ヒトの肺がん細胞に高頻度に欠失する遺伝子として同定された Tumor suppressor candidate-5 (TUSC5) のホモログである。TUSC5 はヒト・マウス・ラットの間で高いホモロジーを保ち、ラットにおいて脂肪に多く発現する遺伝子であることが明らかとなっているが、その機能や生理的役割については明らかになっていない。そこで今回 BEC1/TUSC5 の機能を明らかにする目的で、脂肪細胞における発現動態と機能解析を試みた。

【方法】

・Western blot 法及び Real-time PCR 法を用いて、マウスの脂肪細胞分化モデル (3T3-L1) における BEC1/TUSC5 の経時的発現、細胞形態の変化、マウス組織やヒトの脂肪組織及びヒト前駆脂肪細胞の初代培養における BEC1/TUSC5 の発現解析を行った。

・BEC1/TUSC5 ホモ欠損マウス (TUSC5 KO) を作製し、体重推移ならびに精巣周囲脂肪重量、血清脂質、精巣周囲脂肪組織における遺伝子発現について野生型 (WT) と比較検討した。

【結果】ヒト脂肪組織において、BEC1/TUSC5 はタンパク質レベルで発現していることが確認され、ヒト前駆脂肪細胞の初代培養においても BEC1/TUSC5 が、分化に伴って顕著に発現増強してくることが明らかとなった。3T3-L1 による脂肪細胞分化モデルにおいても、BEC1/TUSC5 は、分化に伴って経時的にその発現が誘導され、PPAR γ リガンドである pioglitazone の添加にて更に発現が誘導された。マウスの脂肪組織においてもタンパク質として発現し、高脂肪食負荷による肥満誘発により、脂肪での BEC1/TUSC5 の発現が増強することが明らかとなったため、TUSC5 KO を作成し表現型解析を行った。TUSC5 KO は、生後 8 週齢において WT に比較して体重が低下している傾向を認め、精巣周囲脂肪が明らかに減少しており、高脂肪食負荷においても同様の結果であった。さらに空腹時血糖が WT に比較して上昇しており高脂肪食でその差は顕著であった。中性脂肪や総コレステロール、遊離脂肪酸、インスリンについては明らかな差を認めなかった。精巣周囲脂肪における遺伝子発現を検討したところ、WT において TUSC5 mRNA は精巣周囲脂肪重量と相関して発現増加を認め、KO では WT に比較してインスリンレセプター mRNA の有意な低下と、アディポネクチン mRNA の低下傾向を認め、血糖上昇に関与している可能性が示唆された。

【結論】癌抑制候補遺伝子 BEC1/TUSC5 は、ヒト及びマウスの脂肪組織に強く発現し、脂肪細胞の分化に依りて誘導を受ける遺伝子であり、脂肪の成熟や、成熟脂肪細胞の機能を調節することで、糖代謝に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

ラット脳血管内皮細胞よりクローニングされた Brain endothelial cell derived gene-1 (BEC1) は、Tumor suppressor candidate-5 (TUSC5) のホモログであり、ラットにおいて脂肪に多く発現する遺伝子であるが、その機能や生理的役割については明らかになっていない。本研究はヒト脂肪組織においても、BEC1/TUSC5 はタンパク質レベルで発現すること、BEC1/TUSC5 がリン酸化を受けること、脂肪細胞分化に伴って顕著に発現増強してくることを明らかにした。また 3T3-L1 による脂肪細胞分化モデルにおいても、分化に伴って発現が誘導され、PPAR γ リガンドである pioglitazone の添加にて更に発現が誘導されたことから、脂肪機能に関わる機能性タンパク質であることを示唆した。さらにマウスの脂肪組織においてもタンパク質として発現し、高脂肪食負荷による肥満誘発により、脂肪での BEC1/TUSC5 の発現が増強した。以上より癌抑制候補遺伝子 BEC1/TUSC5 は、種を超えて脂肪組織に強く発現し、脂肪細胞の分化に応じて誘導を受ける遺伝子であり、肥満の病態や脂肪機能に関与する因子のひとつである可能性を示唆した点で、意義ある論文と評価した。

氏 名	三浦 玄
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 546 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Retinal pathway origins of the pattern ERG of the mouse (マウスのパターン網膜電図における起源の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水栄司 (副査) 教 授 中谷晴昭 教 授 下山一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 マウスのパターン網膜電図についての報告は未だごく少なく、その起源については明らかにされていない。今回マウスのパターン網膜電図における起源を、網膜での神経伝達をブロックする薬剤の使用および視神経挫滅モデルの作製という 2 つの方法を用いて検討した。

【方法】 生後 3～4 か月の C57BL/6 マウスを用いて、パターン ERG に加えて通常のフラッシュ ERG を施行した。パターン刺激には横格子パターンを用い、空間周波数は 0.05cycle/degree、時間周波数は 1Hz、平均 Luminance は 50cd/m²、50～90%のコントラストを使用した。TTX (tetrodotoxin)、PDA (cis-2, 3-piperidine-dicarboxylic acid)、APB (2-amino-4-phosphonobutyric acid)、および TTX+APB、PDA+TTX の混合液を硝子体内注射し、前後でパターン ERG を施行した。また外科的に片眼の視神経を挫滅し、39～42 日以降にパターン ERG を施行し、僚眼の波形と比較検討した。

【結果】 コントロールの波形には、60ms 付近にピークを持つ陽性波 (P1) と、158ms 付近にピークを持つ陰性波 (N2) の 2 成分を認め、それらはコントラストの増加に比例して振幅が増加した。TTX と PDA 注射後は P1、N2 共に振幅の減少を認め、APB 注射後は P1 の消失を認めた。TTX と APB の混合液注射後には、P1、N2 共に著明に振幅が減少した。

視神経挫滅後のパターン ERG では、P1、N2 共に著明に振幅が減少した一方、フラッシュ ERG にはほとんど変化は認めなかった。

【結論】 TTX 硝子体注射と視神経挫滅モデルマウスでは P1、N2 両成分の振幅が大きく低下したことより、マウスのパターン ERG の起源として、他の哺乳類と同様に網膜神経節細胞の関与が強く示唆された。また双方の結果より網膜神経節細胞の spiking activity と non spiking activity の両方が、マウスのパターン ERG 生成に関与していると考えられた。また APB、PDA 硝子体注射の結果より、P1 成分の生成には On pathway の関与が大きく、一方 N2 成分の生成には Off pathway が関連していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

マウスパターン網膜電図についての報告は未だごく少なく、その起源については明らかにされていない。本論文ではマウスのパターン網膜電図における起源を、網膜での神経伝達をブロックする薬剤の使用および視神経挫滅モデルの作製という 2 つの方法を用いて検討した。TTX(tetrodotoxin)、PDA(cis-2,3-piperidine-dicarboxylic acid)、APB (2-amino-4-phosphonobutyric acid)、および TTX+APB、PDA+TTX の混合液を硝子体内注射し、前後でパターン ERG を施行した。また外科的に片眼の視神経を挫滅し、39~42 日以降にパターン ERG を施行し、僚眼の波形と比較検討した。コントロールの波形には、60ms 付近にピークを持つ陽性波 (P1) と、158ms 付近にピークを持つ陰性波 (N2) の 2 成分を認め、それらはコントラストの増加に比例して振幅が増加した。TTX と PDA 注射後は P1、N2 共に振幅の減少を認め、APB 注射後は P1 の消失を認めた。TTX と APB の混合液注射後には、P1、N2 共に著明に振幅が減少した。視神経挫滅後のパターン ERG では、P1、N2 共に著明に振幅が減少した一方、フラッシュ ERG にはほとんど変化は認めなかった。TTX 硝子体注射と視神経挫滅モデルマウスでは P1、N2 両成分の振幅が大きく低下したことより、マウスのパターン ERG の起源として、他の哺乳類と同様に網膜神経節細胞の関与が強く示唆された。また双方の結果より網膜神経節細胞の spiking activity と non spiking activity の両方が、マウスのパターン ERG 生成に関与していると考えられた。また APB、PDA 硝子体注射の結果より、P1 成分の生成には On pathway の関与が大きく、一方 N2 成分の生成には Off pathway が関連していると考えられた。本研究では、マウスのパターン ERG の起源が主に網膜神経節細胞にあるということを明らかにすることができた。パターン ERG を、現在盛んに行われている遺伝子組換えによるマウスの眼疾患モデル、特に緑内障をはじめとする網膜・視神経疾患モデルに応用することにより、病態の理解と診断に寄与し、それらの疾患の治療開発の一助となりうるものである。

氏 名	穆拉地里 阿不力米提 (モラデリ アブリミト)
学位 (専攻分野)	博士 (医学)
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 547 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Low molecular weight Hyaluronate induces uPAR expression by a signal through long form RHAMM not a signal through CD44 (低分子量ヒアルロン酸は CD44 ではなく、long form RHAMM を介したシグナルにより uPAR 発現を誘導する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷行雄 (副査) 教 授 瀧口正樹 教 授 鈴木信夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 ウロキナーゼ・プラスミノゲン活性化因子受容体(uPAR)は種々の癌において過剰発現しており、腫瘍の浸潤・転移に役割を果たすと考えられる。ヒアルロン酸 (HA) は通常 1000 kDa 以上の巨大分子であり、癌組織の間質に多量に存在し、特に低分子量の HA が増加していることが報告されている。現在までに uPAR の発現誘導が HA をリガンドとする hyaladherin である CD44 を介して起ること、HA には分子サイズによる細胞活性に差のあることが報告されている。この研究では uPAR 発現誘導に関わる HA の分子種と、hyaladherin である CD44 や RHAMM の役割をヒト上皮細胞株 HeLaS3 を用いて検討した。

〔方法〕 uPAR の発現誘導解析するため、分子サイズの異なる HA (3, 23, 230, 940 kDa) を HeLaS3 細胞に作用させ検討した。また、uPAR の発現誘導に関わるシグナル経路を hyaladherin 受容体 (CD44-siRNA、RHAMM-siRNA)、下流のシグナル経路 (Erk 1/2 阻害剤である PD98059) について検討した。また、この発現制御が転写レベルの制御であるかどうかを検討するために ActinomycinD (ActD) 転写阻害剤を用いて検討した。

〔結果〕 uPAR の発現は 23kDa HA を作用させると 3, 230, 940 kDa の分子種に比べ最も強く発現が誘導され、0-20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の範囲で検討すると 10 $\mu\text{g/ml}$ が lowest maximal response であった。siRNA を用いた受容体の knock-down の検討では CD44 KD により uPAR 発現は劇的に上昇し、long form RHAMM (v5) KD 細胞では uPAR 発現が著明に抑制された。HeLaS3 細胞に ERK1/2 inhibitor である PD98059 を加えた系では uPAR 発現量に変化はなかった。また、Real-time PCR の mRNA 定量検索では 23 kDa HA による uPAR 発現誘導は HA 処理後 2 時間をピークに起り、actinomycin D で完全に抑制された。

〔考察〕 この研究では HeLaS3 細胞における uPAR 発現に関わる hyaladherin は v5 RHAMM であること、uPAR 発現誘導には 23kDa HA のような低分子量ヒアルロン酸が効率的であることを示した。また、このシグナルを起動する v5RHAMM は v4RHAMM と異なり HA 刺激により ERK1/2 のリン酸化誘導を起こさない。さらに、この研究では CD44 受容体は uPAR 発現機構には抑制性に働くことを示した。これらの結果は過去の報告と異なっており、この原因には使用した HA の質的な差を考慮に入れる必要があり、また、細胞種による差も考慮にいれ、更に検証が必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

Urokinase-type plasminogen activator receptor(uPAR) は種々の癌において過剰発現しており、腫瘍の浸潤・転移に重要な役割を果たすことが知られている。ヒアルロン酸 (HA) は通常 1000 kDa 以上の巨大分子として存在するが、癌組織においては、特に低分子量の HA が増加していることが報告されている。現在までに uPAR の発現誘導が HA をリガンドとする hyaladherin である CD44 を介して起ること、HA には分子サイズにより細胞活性に差のあることが報告されている。本研究は、HA が誘導する uPAR 発現のシグナル経路の解析を目的として行われた。

著者は uPAR 発現に関わる HA の分子サイズ、及び hyaladherin である CD44 や RHAMM の役割について検討した。分子サイズの異なる HA (3, 23, 230, 940 kDa) を HeLaS3 細胞に作用させると、uPAR の発現は 23kDa HA の場合、他のサイズの HA に比べ最も強く発現が誘導された。0-20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の範囲で容量依存性の検討を行ったが 10 $\mu\text{g/ml}$ が lowest maximal response であった。また、uPAR の発現誘導に関わるシグナル経路と CD44、RHAMM およびその下流のシグナル経路との関係について検討した。siRNA を用いた受容体の knock-down (KD) の検討では CD44 KD により uPAR 発現は劇的に上昇し、一方 long form RHAMM (v5) KD 細胞では uPAR 発現が著明に抑制された。HeLaS3 細胞に ERK1/2 inhibitor である PD98059 を加えた場合、uPAR 発現量に変化はなかった。また、Real-time PCR による mRNA 定量検索では 23 kDa HA による uPAR 発現誘導は HA 処理後 2 時間にピークになったが、この発現誘導は転写阻害剤である ActinomycinD (ActD) により完全に抑制された。

この研究は低分子量 HA が uPAR 発現を誘導すること、この発現誘導に関わる hyaladherin は v5 RHAMM であること、HA が誘導する uPAR 発現には CD44 が抑制的に働いていることを示した。これらの結果は癌の浸潤における uPAR 発現の分子機構の解明に重要であるばかりでなく、臨床的に病態の理解や治療に展開できる可能性を有しており、学位授与に値する価値ある研究と考える。

氏 名	中村 悠美
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 548 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria (肥満細胞に発現する NLRP3 インフラマソームを介した IL-1 β の産生は生体内で好中球主体の炎症と血管透過性の亢進を誘導する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中島裕史 (副査) 教 授 中山俊憲 教 授 瀧口正樹

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】 Cryopyrin 関連周期熱症候群（CAPS）の原因遺伝子である NLRP3 は、細胞内パターン認識受容体である。NLRP3 は下流の ASC と会合し inflammasome と呼ばれる蛋白複合体を形成し、caspase-1 を介して IL-1 β 産生を誘導する。我々は CAPS に蕁麻疹様紅斑が出現することに着目し、肥満細胞における NLRP3 の機能について検討した。

【結果】 CAPS 患者皮膚では、活性化 IL-1 β を発現する主要な細胞は肥満細胞であった。マウス骨髓由来培養肥満細胞（BMMC）は LPS 添加で *Nlrp3* を発現し、inflammasome の活性化因子である R837 や ATP 添加により IL-1 β を産生した。また、caspase-1 活性化および IL-1 β 産生は *Nlrp3* あるいは *Asc* 欠損マウスの BMMC では認められなかった。CAPS の遺伝子変異を導入したマウス *Nlrp3* は、*Asc* 依存性の NF- κ B 活性の上昇を認め、これら変異体を BMMC およびマウス肥満細胞株 MC/9 に導入すると、LPS 前処置で IL-1 β 産生を増強した。疾患変異体を発現した MC/9 を生体に移入すると、IL-1 β 発現増強と、好中球遊走を誘導した。また移入した局所皮膚では、好中球性炎症と血管透過性の亢進を認めた。

【考察】 CAPS で認められる蕁麻疹様紅斑において IL-1 β 産生細胞としての肥満細胞の関与が明らかにされた。特発性蕁麻疹において、抗ヒスタミン薬無効例の中には、肥満細胞が産生する IL-1 β 依存性のものが存在する可能性も示唆される。

論文審査の結果の要旨

【背景】 Cryopyrin 関連周期熱症候群 (CAPS) の原因遺伝子である NLRP3 は、下流の ASC と会合し inflammasome と呼ばれる蛋白複合体を形成し、caspase-1 を介して IL-1 β 産生を誘導する。本審査論文は CAPS に蕁麻疹様紅斑が出現することに着目し、肥満細胞における NLRP3 の機能について検討したものである。

【結果】 CAPS 患者皮膚では、活性化 IL-1 β を発現する主要な細胞は肥満細胞であった。マウス骨髄由来培養肥満細胞 (BMMC) は LPS 添加で Nlrp3 を発現し、inflammasome の活性化因子である R837 や ATP 添加により IL-1 β を産生した。また、caspase-1 活性化および IL-1 β 産生は Nlrp3 あるいは Asc 欠損マウスの BMMC では認められなかった。CAPS の遺伝子変異を導入したマウス Nlrp3 を BMMC およびマウス肥満細胞株 MC/9 に導入すると、LPS 前処置で IL-1 β 産生を増強した。疾患変異体を発現した MC/9 を生体に移入すると、IL-1 β 発現増強と、好中球遊走を誘導した。また移入した局所皮膚でも、好中球性炎症と血管透過性の亢進を認めた。

【研究業績】 本審査論文内容は CAPS で認められる蕁麻疹様紅斑において IL-1 β 産生細胞としての肥満細胞の関与が明らかにした点が新規知見である。抗ヒスタミン薬無効例の蕁麻疹中には、肥満細胞が産生する IL-1 β 依存性のものが存在する可能性も示唆され、この点においてもすぐれた研究業績と考えられる。

氏 名	Md. Shamim Hossain
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 549 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma (N-MYC は NLRR1 遺伝子の転写を直接誘導することにより神経芽腫細胞の増殖を促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 瀧口正樹 (副査) 教 授 白澤 浩 教 授 吉田英生

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 Neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene encodes a type I transmembrane protein with unknown function. We have previously described that NLRR1 gene is highly expressed in unfavorable neuroblastomas as compared with favorable tumors and its higher expression levels correlate significantly with poor clinical outcome. In this study we examined the transcriptional regulation and biological function of this novel gene in neuroblastoma cell lines.

【方法】 Tet off/on system in SHEP21N cells was employed to confirm NLRR1 is an transcriptional target of N-MYC. Luciferase reporter and chromatin immunoprecipitation (ChIP) assays were further employed to identify two N-MYC binding locus onto the NLRR1 promoter region responsible for transcription. MTT and FACS assays were done to examine cell proliferation and apoptosis. Immunohistochemistry (IHC) was done to examine the expression of NLRR1 and N-MYC in the tissues. Simple western blotting was also done to examine expression of several proteins in the cells.

【結果】 Expression levels of NLRR1 were significantly associated with N-MYC in various neuroblastoma cell lines as well as primary neuroblastoma tissues. Two functional E-boxes were identified within the promoter region and intron 1 of NLRR1 gene. Like N-MYC, c-myc also transactivated NLRR1 gene. Enforced expression of NLRR1 promoted cell proliferation and rendered cells resistant to serum deprived apoptosis. small-interfering RNA-mediated knockdown of the endogenous NLRR1-reduced growth rate and sensitized cells to serum starvation.

【結論】 In this study, we have found that NLRR1 gene is one of direct target genes for N-MYC and its gene product contributes to N-MYC-dependent growth promotion in neuroblastoma. our present findings provide a novel insight into understanding molecular mechanisms behind aggressive neuroblastoma with N-MYC.

論文審査の結果の要旨

神経芽腫由来 cDNA マイクロアレイを用いた網羅的解析により同定された NLRR1 は神経組織特異的に発現する 1 回膜貫通型のオーファン受容体である。これまでのところその詳しい機能については不明のままである。本研究では、NLRR1 のがん細胞における役割の解明に向けた研究が行われた。神経芽腫由来細胞および臨床検体における NLRR1 の遺伝子発現は神経芽腫の予後因子である N-myc の発現と強く相関していた。培養がん細胞を用いた検索の結果、NLRR1 が細胞の増殖を促進しアポトーシスを抑制することにより、がんの進展に影響を与えることが示された。また N-myc の発現を制御する実験系により、NLRR1 が N-myc の直接の標的遺伝子であることが示され、NLRR1 が予後不良群で高く発現されるメカニズムが明らかとなった。この結果は神経芽腫の原因遺伝子の一つである N-myc が NLRR1 を介してがん化を引き起こすという新たなメカニズムを示唆するものである。本論文はこれまで知られていなかった発がんメカニズムにおける NLRR1 タンパクの重要性を示したものであり、価値ある業績と認められた。

氏 名	寺島 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 550 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B contributes to the development of airway hyperreactivity (気道過敏症の発症に関与する新規の IL-17 receptor B 陽性マウス NKT 細胞の同定と解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 齊藤 隆 (副査) 教 授 古関明彦 教 授 大野博司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】IL-25 は IL-4、5、13 などの Th2 サイトカイン産生を促し、気道過敏症の発症・増悪に関与することが知られている。しかし、IL-25 に反応する細胞群やそれに伴う気道過敏症の発症増悪機構は明らかとなっていない。そこで、IL-25 の受容体である IL-17 receptor B（IL-17RB）を発現する細胞を同定し試験管内及び生体内における機能を解析した。

【方法】IL-17RB に対する特異的モノクローナル抗体を作製し、IL-17RB を発現する細胞を探索した。試験管内における IL-17RB 陽性の細胞の IL-25 に対する反応性について検討した。IL-25 依存性の喘息発症モデルにより、生体内における IL-17RB 陽性細胞の関与について検討した。

【結果】IL-17RB は肺、脾臓、胸腺の natural killer T (NKT) 細胞の一部に特異的に発現することが明らかとなった。試験管内において IL-17RB 陽性 NKT 細胞を IL-25 処理すると、Th2 サイトカイン、特に IL-13 の顕著な産生を認めた。OVA/Alum で惹起した野生型マウスでは IL-25 の投与により気道過敏性の増悪が見られたが、NKT 細胞ノックアウトマウスでは観察できなかった。また、IL-17RB 抗体で処理した野生型マウスでは、IL-25 依存性の気道過敏性増悪が軽減した。さらに、NKT 細胞ノックアウトマウスに IL-17RB 陽性 NKT 細胞を移入すると、IL-25 誘導性の気道過敏症を発症した。

【結論】IL-17RB が NKT 細胞の亜集団に特異的に発現し、試験管内で IL-25 に反応して Th2 サイトカイン、特に IL-13 を産生すること、生体内で IL-25 が誘発する気道過敏性増悪は NKT 細胞依存的であること、を明らかにした。以上より、肺に局在する IL-17RB 陽性 NKT 細胞が IL-25 に反応し、IL-4 および IL-13 を産生することで、気道過敏性増悪の引き金となっていることが強く示唆される。IL-17RB 抗体処理による気道過敏性の軽減は IL-17RB 陽性 NKT 細胞が気道過敏症治療の標的になりうることを示している。

論文審査の結果の要旨

IL-25 は気道過敏症の発症・増悪に関与することが知られているが、IL-25 に反応する細胞群やそれに伴う気道過敏症の発症増悪機構は明らかとなっていない。本研究は、IL-25 の受容体である IL-17 receptor B (IL-17RB) を発現する細胞を同定、解析することで、IL-25 誘導性の気道過敏症発症の機構を解明した。

方法として IL-17RB に対する特異的モノクローナル抗体を作製し、IL-17RB を発現する細胞を探索した。その結果、IL-17RB 分子は肺、脾臓、胸腺の natural killer T (NKT) 細胞の一部に特異的に発現することが明らかとなった。さらに IL-17RB 陽性 NKT 細胞の IL-25 に対する反応性について試験管内で検討したところ、気道過敏症の増悪に関わる IL-4 および IL-13 の顕著な産生を認めた。また、生体内の反応として IL-25 依存性の喘息発症モデルを検討した。OVA/Alum で惹起した野生型マウスでは IL-25 の投与により気道過敏性の増悪が見られたが、NKT 細胞ノックアウトマウスでは観察できなかった。また、IL-17RB 抗体で処理した野生型マウスでは、IL-25 依存性の気道過敏性増悪が軽減した。さらに、NKT 細胞ノックアウトマウスに IL-17RB 陽性 NKT 細胞を移入すると、IL-25 誘導性の気道過敏症を発症した。

IL-17RB が NKT 細胞の亜集団に特異的に発現し、試験管内で IL-25 に反応して Th2 サイトカインを産生すること、生体内で IL-25 が誘発する気道過敏性増悪は NKT 細胞依存的であること、を明らかにした。以上より、本論文は肺に局在する IL-17RB 陽性 NKT 細胞が IL-25 に反応し、IL-4 および IL-13 を産生することで気道過敏症増悪に関与することを明らかにした。IL-17RB 抗体処理による気道過敏性の軽減は IL-17RB 陽性 NKT 細胞が気道過敏症治療の標的になりうることを示唆し、臨床的にも意義ある論文と評価した。

氏 名	豊田 亮彦
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第 551 号
学位記授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Aberrant expression of human ortholog of mammalian enabled (hMena) in human colorectal carcinomas: implications for its role in tumor progression (Mammalian enabled (Mena)のヒト型オルソログ, hMena の大腸癌における異常発現, および腫瘍進展への関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中谷行雄 (副査) 教 授 瀧口正樹 教 授 鈴木信夫

論 文 内 容 の 要 旨

[目的] Mammalian enabled (Mena)のヒト型オルソログである hMena は, Ena/VASP ファミリーに属する分子で, 細胞運動や細胞接着を制御しているとされている. これまで hMena はヒト乳癌組織で高い発現を示すことが知られていたが, 今回各臓器由来細胞株の mRNA 発現を調べる内に, 大腸癌細胞株に hMena が高発現していることを発見した. これを元に, ヒト大腸癌組織における hMena の発現, および発現と組織形態学的所見との関連を解析した.

[方法]凍結ヒト大腸癌組織／同一患者の正常大腸粘膜より抽出した mRNA に real-time PCR を用い, hMena の mRNA 発現量を比較した. また, ヒト大腸組織のパラフィン包埋標本を用いて, 免疫組織化学的に hMena 蛋白の発現を検出し, 発現強度をスコア化して, 各々の組織形態学的所見と比較検討した. また, hMena を高発現させた培養細胞株を用いて Boyden chamber assay を行い, hMena 発現と細胞運動との関連を検討した.

[結果]凍結ヒト大腸癌／正常大腸粘膜では, 大腸癌組織において有意に高い hMena mRNA の発現が見られた. 免疫組織化学的にも大腸の腫瘍性病変に hMena 蛋白の発現が確認されたが, 特に癌組織では腺腫よりも有意に強い陽性反応が得られた. また, 種々の病理学的予後不良因子（壁深達度, 脈管侵襲, リンパ節転移など）と hMena 蛋白の発現強度には正の相関が見られたほか, 癌組織の浸潤先端において, より強い発現が観察された. さらに, hMena を高発現させた培養細胞株は, 血清刺激に対する運動能が亢進していた.

[結論]本研究において, hMena はヒト大腸癌組織において高発現を呈するほか, 病理学的予後不良因子と正の相関が得られることを明らかにし, 本分子が新しい予後判定マーカーとなる可能性を示した. また癌組織の浸潤先端において hMena 高発現が見られたこと, および hMena を高発現した細胞の運動能が亢進することから, hMena が癌の進展に何らかの役割を担っている可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

癌による死因の多くは、癌の周囲臓器への浸潤、あるいは遠隔臓器への転移によるものであり、癌の浸潤転移のメカニズムを理解することは、それを抑制する新たな治療や診断技術の開発につながる可能性がある。このうち申請者は、癌の浸潤過程において癌細胞の運動能が亢進することに着目し、これに関わる分子群、特にアクチン細胞骨格に関連する分子について研究を行っている。

本論文では、アクチン細胞骨格を動的に制御する分子の一つである Mammalian enabled (Mena) のヒト型オルソログ、hMena の mRNA が培養大腸癌細胞で過剰に発現していることに注目し、ヒト大腸癌においても hMena mRNA が過剰に発現していることを示した。加えて、hMena 抗体を用いた免疫組織化学法により、hMena の発現強度が腺腫よりも癌において高いことや、TNM ステージ、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移などの予後不良因子と hMena の発現強度が相関していることを明らかにした。また、組織形態学的に hMena の発現が大腸癌の浸潤先端部に強く見られ、特に tumor budding と呼ばれる、癌細胞が脱分化してより高い浸潤能を示す部位に高いことを発見した。さらに、培養細胞を用いた運動能の測定 (Boyden chamber assay) を通じて、hMena を過剰発現させた細胞がその運動能を亢進させることを明らかにした。これらの結果から申請者は、hMena の発現亢進が癌細胞の運動能を亢進させることにより腫瘍の進展を促進している可能性を示唆している。

本研究はアクチン細胞骨格の制御に関与する分子、hMena の大腸癌における発現パターンを解析し、その発現が浸潤・転移リスクの高い大腸癌症例で亢進していることを初めて示したほか、その分子が癌浸潤を促進するメカニズムの一端を解明した。本研究は大腸癌の予後予測マーカーを新規に提唱したことにより、分子病理診断学の発展および癌の転移浸潤機構の解明に重要な貢献をなすと思われ、学位授与に値するものと考えられる。

氏 名	宮山 貴光
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 32 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Elucidation of cross talk mechanisms among copper regulating proteins in mammalian cells（細胞内における銅制御因子のクロストーク機構の解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 戸井田 敏彦 （副査）教 授 石川 勉 教授 山口 直人 教 授 永沼 章（東北大学薬学研究院）

論 文 内 容 の 要 旨

銅は、必須元素であり、過剰摂取時の毒性も高いことから、生体内では厳密に制御されていると考えられている。また、銅制御機構の逸脱が神経疾患の発症につながると考えられている。銅の厳密な制御のためには、銅制御因子が細胞内で連携し、協働していると想定されるが、その機構は明らかになっていない。

本研究では、培養細胞や銅代謝異常症の疾患モデルマウスから得られる微少な生体試料を解析するための新規分析手法（新規スペシエーション）を確立し、分子生物学的手法と組み合わせて、細胞内における銅制御因子のクロストーク機構を解明することを目的とした。

新規スペシエーションを分子生物学的手法と併用することで、定量的に細胞内の金属結合タンパク質の挙動を把握できるようになり、銅代謝異常モデルマウスや複数の遺伝子改変を施した培養細胞内での銅の挙動や銅制御因子の解析が可能になった。前者の解析結果では、MT が、転写レベルでの発現調節によって、銅の欠乏から過剰までを制御していることが示され、後者の解析結果では、MT は、過剰の銅を解毒すると共に、過剰状態を回避した後には必須元素としての銅の利用を速やかに効率よく行うことを担っているという新たな機能を想定とともに、銅に対する制御因子の応答にも関与していることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、培養細胞や銅代謝異常症の疾患モデルマウスから得られる微量な生体試料を解析するための新規分析手法を確立し、分子生物学的手法と組み合わせて、細胞内における銅制御因子のクロストーク機構を解明することを目的とし、詳細に検討している。

まずはじめに新規に確立した生体内銅の定量法を分子生物学的手法と併用することで、定量的に細胞内の金属結合タンパク質の挙動を把握することに成功し、銅代謝異常モデルマウスや複数の遺伝子改変を施した培養細胞内での銅の挙動や銅制御因子の解析を可能にした。前者の解析結果では、メタロチオネイン (MT) が、転写レベルでの発現調節によって、銅の欠乏から過剰までを制御していることを示し、後者の解析結果では、MT が過剰の銅を解毒すると共に、過剰状態を回避した後には必須元素としての銅の利用を速やかに効率よく行うことを担っているという新たな機能をもつ可能性を示し、銅に対する制御因子の応答にも関与していることを初めて明らかにした。

本研究は、薬学領域における銅欠乏疾患の病態の解明および衛生化学的な見地から銅の環境・生体内循環を解明し、生体内における銅の厳密な制御のためには、銅制御因子が細胞内で連携し、協働していることを初めて示したものであり、その内容は博士(医薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	韓 霞
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 33 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Studies on the structure and functions of the regulatory domain of the <i>N</i> -methyl-D-aspartate receptor (NMDA 受容体の調節領域の構造と機能の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 上野 光一 (副査) 教 授 小林 弘 教 授 村山 俊彦

論 文 内 容 の 要 旨

N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptors are glutamate-gated ion channels widely expressed in the central nervous system that are involved in several important physiological functions such as neuronal development, synaptic plasticity, learning and memory. NMDA receptors are modulated by a variety of ligands including polyamine, protons, zinc ions and ifenprodil which appear to bind to extracellular amino terminal regulatory domains.

The binding of spermine and ifenprodil to the amino terminal regulatory (R) domain of the N-methyl-D-aspartate receptor (NR) was studied using purified regulatory domains of the NR1, NR2A and NR2B subunits, termed NR1-R, NR2A-R and NR2B-R. The R-domains were overexpressed in *Escherichia coli* and purified to near homogeneity. The K_d values for binding of [^{14}C]spermine to NR1-R, NR2A-R and NR2B-R were 16, 136 and 36 μM , respectively. Ifenprodil bound to NR1-R and NR2B-R, but not to NR2A-R. The K_d values for binding of [3H]ifenprodil to NR1-R and NR2B-R were 0.19 and 0.26 μM , respectively. The K_d values for binding of spermine and ifenprodil were similar to the effective concentrations at intact NMDA receptors. The results suggest that effects of spermine and ifenprodil on NMDA receptors occur through their binding to the regulatory domains of the NR1, NR2A and NR2B subunits. The binding capacity of spermine or ifenprodil to a mixture of NR1-R and NR2A-R or NR1-R and NR2B-R was additive with that of each individual R-domain. Binding of spermine to NR1-R was not inhibited by ifenprodil and vice versa, indicating that the binding sites for spermine and ifenprodil on NR1-R are distinct.

The construction of a three-dimensional model of the NR1A-R and NR2B-R is described using the agonist-binding domain of mGluR1 and docking the R domain with spermine and ifenprodil. Through the simulation we found that there are two binding sites of spermine in NR1A-R and one is into the cleft of the 3D model of NR1A-R, the other on the surface. But in the 3D model of NR2B-R there is only one spermine binding site. Ifenprodil bound into the cleft of the 3D model of NR2B-R and bound to surface of the 3D model of NR 1A-R. The results suggest that the ligand which bound to the cleft of the NR-R maybe regulate the NMDA receptor more than to the surface.

The results suggest that effect of spermine and ifenprodil on NMDA receptors occur through their binding to the regulatory domains of the NR1 and NR2B receptors.

論文審査の結果の要旨

本研究は、*N*-methyl-D-aspartate receptor (以下 NMDA 受容体) を構成する NR1、NR2A および NR2B 各サブユニットに対するポリアミンとイフェンプロジルの作用について詳細に検討したものである。

まず、NR1、NR2A および NR2B の *N* 末端側には共通して R ドメインと呼ばれる領域、M1~M4 のチャンネル領域が存在することを明らかにした。またこれらが大腸菌により発現させ、それぞれを単離精製したのちにポリアミン、イフェンプロジル、亜鉛などを用いて結合領域の同定およびその相互作用の解析を行った。その結果、R ドメインに対するポリアミン、イフェンプロジルの相互作用を定量的に明らかにし、これらが独立に結合領域を有していることを初めて示すことができた。

次に NR1、NR2A および NR2B の R ドメインの X 線結晶構造解析により得られたデータから分子力場計算によりスペルミン及びイフェンプロジルの結合領域を推定し、その結合に必要な R ドメインのアミノ酸残基を推定した。さらに、NR1 と NR2 の R ドメインには 2 か所のスペルミン結合領域と 1 か所のイフェンプロジルの結合領域が存在すること、またそれぞれの結合領域が異なることを明らかにした。

本研究は NMDA 受容体の機能に関するスペルミン及びイフェンプロジルの作用について、それらの結合領域を詳細に調べることでその結合部位と作用を初めて明らかにしたものである。これらの研究成果は、薬学領域における脳神経系疾患の病態解明に大いに貢献するものであり、博士（医薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	宮崎 工
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 34 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	次世代薬剤管理指導支援システムの構築と活用に関する研究 - テーラーメイド薬剤情報提供システムの開発と臨床応用 -
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 根矢 三郎 （副査）教 授 佐藤 信範 教 授 戸井田 敏彦

論 文 内 容 の 要 旨

1 研究の背景及び目的

医療での情報提供体制は、患者本位の医療を実現していくことが重要とされ、そのため、医療に関する情報を患者個々に合った形で提供すること、いわゆるテーラーメイドの情報提供が重要であると考えられている。医薬品においては、文書による情報提供が重要視され、薬剤情報提供書（以下薬情）が、病院や薬局で利用されている。しかし、既存の薬情は、患者個々の背景や症状に合わせた内容ではなく、副作用をはじめとする情報が乏しい等の問題点も報告されている。そこで、これらの問題点を克服するシステムの開発を試みた。

2 方法

既存の薬情の問題点を、厚労省の指導監査の指摘事項や薬剤師・患者へのアンケート結果等から抽出し、原因となっていた薬情文書のデータベースを改良し、情報処理機能の充実を図った。さらに、開発したシステムによる薬情の有用性を、保険薬局において確認した。

3 結論

本システムで作成したテーラーメイド薬情により、既存の薬情で解決不能であった 疾病や年齢・性別等の患者背景に応じた情報提供、 処方全体を考慮した副作用の情報提供、 複数の医薬品で同義の文章が繰り返し表示される情報を全体欄に纏めて表示、等が可能となり、このテーラーメイド薬情を活用した服薬指導により、患者の医薬品に関する情報の理解をより深められ、医薬品の適正使用に寄与でき、テーラーメイド薬情の薬物治療への有用性が認められる。

論文審査の結果の要旨

医薬品の配布時に添付される医薬品情報説明文書である「薬情」は、患者にとって貴重な情報源である。しかし、既存のソフトウェアでつくられた薬情には問題点が多く、個々の医薬品情報が画一化されて入力され、患者の年齢、性別、病状に適合した内容ではないことが多い。さらに、妊娠や授乳に関する注意などには、各医薬品で類似表現が羅列されるため注意を引きにくい問題点がある。本研究では、既存の薬情に関する問題点を詳細に分析して、患者本位の分かりやすい薬情システムをつくるための新しいソフトウェアの開発を試みた。

既存の薬情を分析した結果、個々の患者の病状に適合しない情報がある、同義文章の繰り返しが見られる、副作用情報の不足や偏りがある、などの改良点が浮上した。そこで、申請者は次の改善を行った。効能効果や副作用の情報を項目ごとに分類し、項目別データを充実した、重大な副作用と初期症状データベースを追加した、同義文章データの共通化と項目別の表示場所を工夫した。これらの改良点を組み込んだ新規薬情システムをつくり、標準設定機能、編集機能、編集内容保存機能を追加した。

新しい薬情システムの有効性を見るため、保険薬局11施設の薬剤師12名による現場での性能評価を行った。既存の薬情システムと比較すると、「有用である」(9名)「使いやすい」(5名)とする全体評価に加えて、「説明文が分かりやすい」「情報量が適切である」「フォントサイズの変更機能は役立つ」(10名)などの積極的な評価が得られた。本システムを活用により薬剤師が既存システムでの問題点を改善できるばかりでなく、個々の患者に合うテーラーメイドの薬情が提供できることが明らかになった。よって、本論文は博士(医薬学)にふさわしい価値あるものと認めた。

氏 名	鈴木 聡子
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 35 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	医薬品情報データベースの統合的活用に関する研究 ＝処方支援システムの開発及びその臨床応用＝
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 上野 光一 （副査）教 授 佐藤 信範 教 授 戸井田 敏彦

論 文 内 容 の 要 旨

処方箋の疑義照会時における医師への代替薬の提案を行う場合や、薬を先発品から後発品に切り替える場合など、適正な医薬品の選択を、迅速、且つ的確に行うことが薬剤師に求められている。

しかし、同種同効薬に関する情報は、各種書籍や資料などの紙媒体か、電子媒体であっても日本標準商品分類番号（通称：薬効分類番号）を用いた医薬品情報システム、若しくは一部の薬効情報に限られたもののしか存在しない。

一方、厚生労働省が積極的に取り組んでいる後発医薬品の使用促進に関しては、品質に対する信頼性などの問題が挙げられている。その品質を左右するもののひとつとして、製品を構成している添加物の違いも大きく関与しているものと思われる。

そこで、情報技術（IT：Information Technology）を活用し、「同種同効薬検索システム」および「添加物検索システム」を開発した。

開発したシステムは、継続的な利用を考慮し、搭載したデータベースの最新情報への更新も、薬品が新たに告示された場合、若しくは情報に変更があった場合にのみ行う仕組みを考案した。これにより、効率性と継続性を考慮したものに仕上がっている。

また、臨床において、詳細な情報を高い網羅性で即時に検索することが可能という評価が得られ、その有用性も実証された。

このことから、開発した 2 つのシステムは、処方支援のための医薬品情報検索において多大なる貢献が期待できるものとする。

論文審査の結果の要旨

社会的要請である後発医薬品の使用促進に関しては、品質に対する信頼性、正確で迅速な情報提供、製品の安定供給などの問題が挙げられる。その品質を左右する要因のひとつとして製品を構成している添加物の違いも大きく関与している。そのような背景のもと、薬剤師には、処方箋の疑義照会時における医師への代替薬の提案を行う場合や、薬を先発品から後発品に切り替える場合など、適正な医薬品の選択を、迅速、且つ的確に行うことが求められている。

これらの薬剤師に求められている社会的要請を、過不足なく支援するシステムの開発は現在必須のものである。本研究では情報技術を活用し、同種同効薬、および医薬品の添加物に関する情報をデータベース化することで、処方支援のための医薬品情報検索において有用なシステム「同種同効薬検索システム」および「添加物検索システム」の開発を試みた。また、本システムの臨床における有用性の評価判定を医薬品情報担当薬剤師により行っている。

本研究では、医薬品の処方支援を補完するために、散在する医薬品情報の迅速、且つ統合的な収集・検索が可能な同種同効薬検索システム、および添加物検索システムを開発した。システムの継続的利用を考慮し、データベースの最新情報への更新も、薬品が新たに告示された場合、若しくは情報に変更があった場合だけ作業を行う仕組みを考案したことにより、データベースの生成・更新技法についても人的労力を削減した効率性と継続性を考慮した優れたものとなっている。本研究の開発システムは、臨床の現場においても、詳細な情報を高い網羅性で即時に検索することが可能という評価が得られ、有用性も実証されている。

これらのシステムは処方支援のための薬剤師の行うべき医薬品情報検索において多大なる貢献をするものであり、社会的な要求にも合致するものである。以上より本論文は博士（医薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	渡邊 伸一
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 36 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	薬物相互作用検索システムの開発と活用に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐藤 信範 （副査）教 授 上野 光一 教 授 戸井田 敏彦

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、医薬品情報のうち薬物相互作用に関する情報に注目し、薬物相互作用に関する情報の提供に関する規制、その情報の活用を促すための政策を調査し、添付文書により提供されている情報を活用する手段としての薬物相互作用検索システムの開発に関する研究を行った。

我が国ではソリブジンとフルオロウラシル系抗がん剤との併用による副作用事件の発生以後、添付文書への薬物相互作用に関する情報の記載についての規制が強化され、2000 年以降、医薬品代謝に関わる酵素の分子種の解明が進歩していることから、代謝酵素の分子種など、医薬品相互作用に関するより詳細な情報を添付文書に記載することとされた。また、日本のみならず、米国及び英国においても、薬物相互作用の情報の添付文書への記載については、より充実する方向で規制が強化されていた。

添付文書中に薬物代謝酵素に関する記載がある品目数は 1,272 品目であり、多くの薬効群の医薬品の添付文書に薬物代謝酵素に関する記載がされており、添付文書中の薬物代謝酵素に関する記載の内容を薬効分類別に見ると、その記載内容は薬効分類ごとにまちまちであった。

薬物相互作用検索システムを作成し、添付文書の相互作用欄に記載されている具体的な医薬品の相互作用を確認するとともに、相互作用の組み合わせが具体的に記載されていなくとも、同一の薬物代謝酵素に関する情報が添付文書に記載されていることを確認することが可能となった。

論文審査の結果の要旨

高齢者化の進展などにより、複数の医薬品を投与される機会が多くなっており、薬物相互作用に関する情報は益々重要となってきている。本研究では、医薬品情報のうち薬物相互作用に関する情報に注目し、薬物相互作用に関する情報の提供に関する規制、その情報の活用を促すための政策を調査している。さらに、添付文書により提供されている相互作用情報をより実用的に活用する手段としての薬物相互作用検索システムの開発に関する研究を実施している。

本邦では、ソリブジンとフルオロウラシル系抗がん剤との併用による副作用事件の発生以後、添付文書への薬物相互作用に関する情報の記載についての規制が強化されている。2000 年以降、医薬品代謝に関わる酵素の分子種の解明が進歩していることから、代謝酵素の分子種など、医薬品相互作用に関するより詳細な情報を添付文書に記載することとされた。また、日本のみならず、米国及び英国においても、薬物相互作用の情報の添付文書への記載については、より充実する方向で規制が強化されているが、日本が先鞭をとっていることを証明している。

医療用医薬品の添付文書中に薬物代謝酵素に関する記載がある医薬品を調査し、その結果、1,272 品目であることを見出した。これらの医薬品リストとその代謝酵素より、臨床で活用可能な薬物相互作用の検索システムの開発に取り組んでいる。医療用医薬品の添付文書の相互作用欄に記載されている具体的な医薬品の相互作用を確認するとともに、相互作用の組み合わせが具体的に記載されていなくとも、複数の併用薬における同一の薬物代謝酵素に関する情報を確認することを可能とした薬物相互作用検索システムを作成した。システムは薬剤師および他の医療関係者の行うべき医薬品情報検索において多大なる貢献をするものであり、社会的な要求にも合致するものである。以上より同論文は博士論文として価値あるものと認められる。

氏 名	池田 喜久子
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 37 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Trafficking of the Src-family tyrosine kinase Lyn to the Golgi and the nucleus (Src 型チロシンキナーゼ Lyn の細胞内オルガネラ選別機構に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授 村山 俊彦 (副 査) 教 授 山本 友子 教 授 瀧口 正樹 (医学研究院)

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Src 型チロシンキナーゼ (SFK) は様々な細胞内シグナル伝達に関与し、その機能制御の破綻は細胞の癌化に関与する。SFK の機能と細胞内局在は密接に関係しており、SFK の機能特異性や時空間的シグナル伝達制御の理解において局在解析は有用である。本研究では、SFK の一つである Lyn の核・ゴルジ局在化制御を解析した。

【方法・結果】

内在性 Lyn の局在を白血病細胞株において観察した結果、Lyn の核局在が明らかとなった。核外輸送阻害剤投与によって Lyn は核に蓄積し、非脂質修飾型 Lyn において顕著だった。一方、キナーゼ不活性 Lyn の局在を解析した結果、核内に多く局在することがわかった。さらに、抑制因子 Csk の発現や Src 阻害剤投与による核内 Lyn の増加を検出した。

Lyn のゴルジ局在における SH3・SH2 ドメインの結合活性の関与を検討したが、両ドメインの関与は認められなかった。パルミチン酸化の抑制は Lyn のゴルジ局在を消失させたが、脂質修飾部位のみでは Lyn のゴルジ局在は見られなかった。そこで、キナーゼドメイン欠損 Lyn について局在を解析したところ、ゴルジ caveolin との共局在の減少と Lyn の輸送阻害が見られた。

【考察】

Lyn の核・ゴルジ局在化において脂質修飾とキナーゼドメインが重要であることがわかった。細胞内局在の厳密な制御は個々の部位でのシグナル伝達制御に繋がると考えられる。

論文審査の結果の要旨

Src 型チロシンキナーゼ (SFK) は様々な細胞内シグナル伝達に関与し、その機能制御の破綻は細胞の癌化に関与する。SFK が機能するためには、適切な細胞内局在をとることが重要であり、SFK の機能特異性や時空間的シグナル伝達制御の理解において細胞内局在解析は有用である。

本研究では、SFK メンバーの一つである Lyn の核・ゴルジ局在化制御の解析を行った。内在性 Lyn の局在をヒト白血病細胞株において観察した結果、Lyn の核局在が明らかとなった。核外輸送阻害剤投与によって Lyn は核に蓄積し、非脂質修飾型 Lyn においては顕著であった。キナーゼ活性と Lyn の核局在化への関与についてキナーゼ不活性 Lyn の局在を解析した結果、核内に多く局在することがわかった。抑制因子 Csk の過剰発現や Src 阻害剤投与によっても核内 Lyn の増加が検出された。さらに、Lyn のゴルジ局在における SH3・SH2 ドメインの結合活性の関与を検討したが、両ドメインの関与は認められなかった。一方、パルミチン酸化の抑制は Lyn のゴルジ局在を消失させた。しかし、脂質修飾部位のみでは Lyn のゴルジ局在は見られない。そこで、キナーゼドメイン欠損 Lyn について局在を解析したところ、ゴルジにおけるカベオリンとの共局在の減少と Lyn のトラフィック阻害が見られた。本研究において初めて、Lyn の核・ゴルジ局在化において脂質修飾とキナーゼドメインが重要であることがわかった。従って、細胞内局在の厳密な制御は個々の細胞内部位におけるシグナル伝達制御に繋がるものと考えられる。

以上、本論文は Lyn の細胞内選別輸送機構を時空間的に明らかにした重要な研究であり、博士 (医薬学) の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	畢 洪凱
学位（専攻分野）	博 士（医薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医薬 38 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Roles of HU and IHF in growth and survival at acidic pH in <i>Escherichia coli</i> (大腸菌の酸性での生存と生育における HU と IHF の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査)教 授 山口 直人 (副査)教 授 堀江 利治 教 授 山本 友子

論 文 内 容 の 要 旨

HU is composed of alpha and beta subunits, which are encoded by *hupA* and *hupB*, respectively, in *Escherichia coli*. A mutant deficient in both *hupA* and *hupB* grew with a slightly slower rate than the wild type at pH 7.5. Growth of the mutant diminished with a decrease in pH, and no growth was observed at pH 4.6. The arginine-dependent survival at pH 2.5 was diminished approximately 60-fold by the deletion of both *hupA* and *hupB*, while the survival was slightly affected by the deletion of either *hupA* or *hupB*. The mRNA levels of *adiA* and *adiC*, which encode arginine decarboxylase and arginine/agmatine antiporter, respectively, were low in the mutant deficient in both *hupA* and *hupB*. The deletion of both *hupA* and *hupB* had little effect on the survival at pH 2.5 in the presence of glutamate or lysine, and expression of the genes for glutamate and lysine decarboxylases was not impaired by the deletion of the HU genes. Here we also showed that HU participates in the translational regulation of *asr* expression. The data from RT-PCR and β -galactosidase assays indicated that in a HU $\alpha\beta$ mutant, *asr* mRNA level is not changed significantly and Asr protein level is reduced compared with that in the wild type under acidic condition. Both levels are not affected by *hupA* or *hupB* mutation.

Integration host factor (IHF) is a heterodimer consisting of α and β subunits encoded by the *himA* and *himD* genes, respectively. In the present study, we showed that IHF regulates amino-acid dependent acid resistance (AR) inductions. An IHF $\alpha\beta$ mutant, like an IHF α or IHF β mutant was found to have low levels of transcription of *adiA* and translation of the lysine/cadaverine antiporter gene, *cadB* at acid pH, compared with wild type. Thus, IHF induces arginine-dependent AR via control of the *adiA* transcription while it induces lysine-dependent AR via control of the *cadBA* translation at acidic pH.

These results suggest that HU and IHF regulate expression of a specific set of genes required for growth and survival under acidic environments.

論文審査の結果の要旨

大腸菌のヒストン様タンパク質である HU 及びその類似タンパク質である IHF は DNA に結合し、DNA の複製、組換え等に必要であると考えられてきた。一方、これらのタンパク質が特異的遺伝子の発現調節に関わっているという報告もあり、これらの因子が遺伝子特異的に働くか否かが大きな問題であった。そこで、この点を明らかにするための実験を行った結果、以下の点が明らかになった。

pH5 以下の酸性では、HU の欠損株は生育できない。HU の欠損は pH2.5 におけるアルギニン依存の生存を低下させる。しかし、グルタミン酸及びリシンに依存した生存には影響しない。上記の結果と一致するように、HU 欠損により pH5.5 におけるアルギニン脱炭酸酵素遺伝子の発現は低下したが、グルタミン酸脱炭酸酵素遺伝子とリシン脱炭酸酵素遺伝子の発現は変わらないか増加した。酸性で誘導される遺伝子である *asr* の発現は翻訳過程で HU により調節される。IHF の欠損は中性ならびに酸性での生育に影響しない。

IHF 欠損株は、pH2.5 での生存が低下した。IHF の欠損はアルギニン脱炭酸酵素遺伝子およびリシン脱炭酸酵素遺伝子発現を低下させた。以上の結果、HU 及び IHF は中性付近では遺伝子発現に関わっていないが、酸性では幾つかの遺伝子の発現に関与しており、遺伝子特異的調節因子として働くことがわかった。このように、これまで DNA に遺伝子非特異的に結合し、DNA の構造及び DNA 複製等に役割を持つヒストン様タンパク質と考えられていた HU 及び IHF は、遺伝子特異的にその発現を調節する調節因子としての役割を持っていることを明らかにすることができた。これらの成果は、HU 及び IHF の役割に関する従来の考えを覆すものであり、博士（医薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	奥村 亮
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 81 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	キノロン系抗菌薬の耐性肺炎球菌出現抑止効果ならびに殺菌力発現機構に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 戸井田 敏彦 （副査）教 授 北田 光一 教 授 川本 進（真菌医学研究センター）

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、耐性肺炎球菌を出現および拡大させないために必要なキノロン系抗菌薬の主薬理特性の解明を目指し、キノロン系抗菌薬の肺炎球菌に対する標的阻害特性および殺菌作用機構の検証・解明に焦点を当て実施した。

耐性菌出現頻度および mutant prevention concentration (MPC) を測定した結果、sitafloxacin、DC-159a において他剤よりも優れた耐性菌出現抑止効果を確認した。肺炎球菌の 2 つの標的酵素に対する阻害活性は sitafloxacin が最も強く、次いで DC-159a に moxifloxacin、gatifloxacin 等よりも強い阻害活性を明らかにした。これらの結果は、キノロン系抗菌薬の耐性菌出現抑止効果には 2 つの標的酵素に対するバランスのとれた dual 阻害活性が必要であるという従来仮説を初めて明確に支持する結果と考えられた。

一方、キノロン系抗菌薬の肺炎球菌に対する殺菌機構はこれまで解明されていないことから、キノロン系抗菌薬の肺炎球菌に対する強力な殺菌力の発現に、自己溶菌酵素 LytA の関与を仮説として提起した。仮説の証明として実施した LytA 阻害剤および *lytA* 不活化株を用いた殺菌性試験から、キノロン系抗菌薬の殺菌機構に LytA が関与することを初めて明らかにした。さらに、殺菌力の強いキノロン系抗菌薬において LytA の高発現と LytA の関与が強く示唆される形態観察結果を得た。

本研究知見は今後のキノロン系抗菌薬の新たな選択基準の明示と、次世代抗菌薬に対して殺菌作用に基づく耐性化抑止効果を付与・増強するために、LytA 誘導という視点が今後の創薬研究に貢献できる可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、耐性肺炎球菌を出現・拡大させないために必要なキノロン系抗菌薬の主薬理特性の解明を目指し、キノロン系抗菌薬の肺炎球菌に対する標的阻害特性および殺菌作用機構を検証した。

第1章では、耐性菌出現と抗菌薬の標的阻害特性の関係を明らかにする目的で、耐性菌出現頻度および mutant prevention concentration (MPC) を測定し、sitafloxacin、DC-159a において他剤よりも優れた耐性菌出現抑止効果を明らかにした。肺炎球菌の2つの標的酵素に対する阻害活性を測定し、sitafloxacin が両酵素に対して同程度かつ最も強い活性を示し、次いで DC-159a に他剤よりも強力かつバランスのとれた阻害活性を見出した。これらの結果は、キノロン系抗菌薬の耐性菌出現抑止効果には2つの標的酵素に対するバランスのとれた dual 阻害活性が必要であるという従来仮説を初めて明確に支持する結果であった。

第2章では、キノロン系抗菌薬の殺菌機構を解明することを目的に、仮説としてキノロン系抗菌薬の強力な殺菌力の発現に肺炎球菌の自己溶菌酵素 LytA の関与を提起した。LytA 阻害剤および *lytA* 不活化株を用いた実験から、キノロン系抗菌薬の殺菌機構に LytA が関与することを初めて明らかにした。さらに、蛋白レベルの検証から、キノロン系抗菌薬の殺菌力の強さと LytA 発現量の相関性を示すとともに、電子顕微鏡による形態観察から、キノロン系抗菌薬の殺菌作用と LytA との関係を強く裏付ける結果を明らかにした。

本研究は、耐性菌抑止の観点から、抗菌薬が具備すべき標的阻害特性を明確にただけでなく、有効性の観点からも耐性菌出現による治療失敗リスクを低減させる薬剤特性を示した点で臨床的意義は大きい。また、キノロン系抗菌薬の殺菌機構の全容を解明するには至らなかったものの、溶菌酵素の発現誘導という新しい殺菌作用機作の一端を初めて明らかにした。これらの研究成果は、薬学領域における抗菌化学療法の発展に大いに貢献するものであり、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	吴 煜秋
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 82 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Study on Novel Bioactive Alkaloids in Botanic Medicinal Resources Indigenous to Yunnan Province in China（中国雲南省固有薬用資源植物含有生物活性新規アルカロイドの探索研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石橋 正己 （副査）教 授 石川 勉 教 授 西田 篤司 教 授 奥山 恵美

論 文 内 容 の 要 旨

Fifty-three alkaloids including twenty new ones were isolated from 0~40% MeOH/CHCl₃ part of the crude base, which was prepared from the aerial part of Yunnan *Kopsia arborea* Blume. The structures including stereochemistry of isolated compounds were elucidated by means of spectroscopic methods (UV, NMR, $[\alpha]_D$, CD, etc.) or semisynthetic method. Based on the structure characteristics, these alkaloids are classified into five main groups:

Six known alkaloids with one novel oxindole, named kopsiyunnanine B, are belonging to *Corynanthe*-type. Kopsiyunnanine B presents the first rearranged *Corynanthe*-type oxindole alkaloids.

Twenty-two alkaloids are belonging to *Strychnos*-type. Among them, kopsiyunnanines F1~3 are three new epoxytubotaiwine stereoisomers; kopsiyunnanines G1~3 are new derivatives of alkaloid 376; kopsiyunnanine E is a novel pentacyclic indole alkaloid; and (Z)-condylocarpine is the geometric isomer of (E)-condylocarpine. (Z)-Condylocarpine N-oxide and 15-methoxyangranginine are isolated for the first time as natural products.

Eight known alkaloids are belonging to *Eburnane*-type.

Twelve alkaloids are belonging to *Aspidosperma*-type. Among them, kopsiyunnanines C1~3 are three new rhazinilam analogues, which exhibited moderate; kopsiyunnanine D and new alkaloid 59 are two new quebrachamine derivatives; new alkaloid 52 is an aspidospermidine alkaloid.

Among three novel bisindolic alkaloids, kopsiyunnanine A and A2 represent a new class of bisindolic alkaloids composed of modified *Corynanthe*-type and *Aspidospermatan*-type alkaloids, with an intervening dihydropyran unit. New alkaloid 69 is constituted from the union of eburnane and aspidosperma units.

論文審査の結果の要旨

Fifty-three alkaloids including twenty new ones were isolated from 0~40% MeOH/CHCl₃ part of the crude base, which was prepared from the aerial part of Yunnan *Kopsia arborea* Blume. The structures including stereochemistry of isolated compounds were elucidated by means of spectroscopic methods (UV, NMR, $[\alpha]_D$, CD, etc.) or semisynthetic method. Based on the structure characteristics, these alkaloids are classified into five main groups:

Six known alkaloids with one novel oxindole, named kopsiyunnanine B, are belonging to *Corynanthe*-type. Kopsiyunnanine B presents the first rearranged *Corynanthe*-type oxindole alkaloids.

Twenty-two alkaloids are belonging to *Strychnos*-type. Among them, kopsiyunnanines F1~3 are three new epoxytubotaiwine stereoisomers; kopsiyunnanines G1~3 are new derivatives of alkaloid 376; kopsiyunnanine E is an novel pentacyclic indole alkaloid; and (*Z*)-condylocarpine is the geometric isomer of (*E*)-condylocarpine. (*Z*)-Condylocarpine *N*-oxide and 15-methoxyangranginine are isolated for the first time as natural products.

Eight known alkaloids are belonging to *Eburnane*-type.

Twelve alkaloids are belonging to *Aspidosperma*-type. Among them, kopsiyunnanines C1~3 are three new rhazinilam analogues, which exhibited moderate cytotoxicity; kopsiyunnanine D and new alkaloid 59 are two new quebrachamine derivatives; new alkaloid 52 is an aspidospermidine alkaloid.

Among three novel bisindolic alkaloids, kopsiyunnanine A and A2 represent a new class of bisindolic alkaloids composed of modified *Corynanthe*-type and *Aspidospermatan*-type alkaloids, with an intervening dihydropyran unit. New alkaloid 69 is constituted from the union of eburnane and aspidosperma units. All the referees have recognized that the contents above fulfilled the requirement for doctoral dissertation.

氏 名	鹿毛 宏一
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 83 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Salmonella Pathogenicity Island 1 並びにべん毛レギュロン発現の共役制御
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 山口 直人 （副査）教 授 堀江 利治 教 授 平田 隆弘（城西国際大学薬学部）

論 文 内 容 の 要 旨

Salmonella 病原遺伝子群の発現は感染の各段階で遭遇する宿主細胞内環境や生体防御機構に応答して制御されている。当研究室ではこれまでに、マクロファージに貪食された *Salmonella* がストレス応答を誘発し産生された各種のストレス蛋白質が *Salmonella* 病原性の発現に深く関わることを明らかとしてきた。これ等の事実を背景に本研究ではストレス蛋白質群のメンバーである ATP 依存型 ClpXP プロテアーゼによる *Salmonella* 病原性発現制御機構の解明を行った。その結果、ClpXP は *Salmonella* 病原性に必須な因子であることが明らかとなった。ClpXP による *Salmonella* 病原性発現制御機構の詳細な検討から、ClpXP はべん毛レギュロンマスターレギュレーター FlhDC 複合体の分解によるべん毛レギュロン制御を介して *Salmonella* Pathogenicity Island 1(SPI1)の発現を負に調節すること、この SPI1-べん毛の共役制御はべん毛 class2 に位置する FlhZ が転写後調節により SPI1 レギュロンの正の転写制御因子 HilD の細胞内量を制御する為であると結論づけられた。ClpXP による SPI1-べん毛の共役制御は *Salmonella* 感染成立を確実なものとする為の非常に合理的な病原性発現制御システムと言える。

論文審査の結果の要旨

Salmonella 病原遺伝子は複数の *Salmonella* Pathogenicity Island(SPI)にコードされ、それらの発現は感染の各段階で遭遇する宿主細胞内環境や生体防御機構に応答して制御されている。著者らでは、マクロファージに貪食された *Salmonella* がストレス応答を誘発し産生された各種のストレス蛋白質が SPI 関連病原蛋白質の発現や安定性に深く関わることを見出してきている。これ等の事実を背景に本研究ではストレス蛋白質群のメンバーである ATP 依存型 ClpXP プロテアーゼによる *Salmonella* 病原性発現制御機構の解明を行った。ClpXP 欠損株を用いたマウス病原性検討の結果、ClpXP 欠損株でマウス病原性が顕著に低下したことから ClpXP は *Salmonella* 病原性に必須な因子であることが明らかとなった。ClpXP 欠損によりマクロファージ初期細胞死誘導能並びに上皮細胞侵入能が上昇したことから ClpXP 欠損株では SPI1 発現が上昇している可能性が強く示唆された。ClpXP による SPI1 発現制御機構を検討した結果、ClpXP は SPI1 レギュロンの正の転写制御因子 HilC、HilD に依存した機構によって SPI1 レギュロンの発現を負に制御する可能性が示唆された。この可能性について詳細な検討を行った結果、ClpXP はべん毛レギュロンマスターレギュレーター FlhDC 複合体の分解によるべん毛レギュロン制御を介して SPI1 の発現を負に調節することが明らかとなった。さらに SPI1-べん毛の共役制御はべん毛 class2 に位置する FlhZ による HilD の転写後調節によるものであると結論づけられた。本研究は進化的起源を同じくすると考えられている SPI1 とべん毛レギュロンが ClpXP によって共役制御されることを初めて明らかにしたものであり、*Salmonella* 病原性発現制御機構の解明に大きく貢献するものである。以上のことより本研究は博士(薬学)の学位にふさわしいものと認めた。

氏 名	菊地 博之
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 84 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	デスレセプター誘導作用をもつ天然物の探索研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 高山 廣光 （副査）教 授 濱田 康正 教 授 山口 直人

論 文 内 容 の 要 旨

抗腫瘍性リガンド TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand)とその受容体 (Death Receptors: DRs)を介するシグナル伝達は、腫瘍細胞選択的にアポトーシスを誘導する。このため、TRAIL シグナル伝達系は新しい癌治療薬の標的経路として注目されている。本研究では DR5 誘導作用を指標とした天然物探索を目的として、当研究室に保有する植物及び放線菌エキスを対象としたスクリーニング試験を実施した。さらに、得られた化合物の中で強い活性が認められた化合物について、TRAIL 耐性細胞に対する耐性克服作用の検討を行った。

スクリーニング試験の結果陽性と判定した 3 種の植物エキス (*Millettia brandisiana*, *Ardisia colorata*, *Garcinia mangostana*)及び 1 種の放線菌エキス (CKK 609 株)について、活性を指標に分画を行い、新規イソフラボノイド 7 種を含む 31 種の化合物を単離した。更に、特に強い DR5 プロモーター活性を示した 4'-demethyltoxicarolisoflavone について、TRAIL 耐性ヒト胃癌細胞 (AGS 細胞)に対する TRAIL 耐性克服作用の検討を行った。その結果、本化合物は TRAIL との併用処理により、DR5 の発現上昇を介し感受性を高め、TRAIL 誘導性アポトーシスを誘導することが認められた。また、これらの併用処理によるアポトーシス誘導は正常細胞においては認められないことから、腫瘍細胞選択的であることが示唆された。本研究で得られた DR5 誘導作用をもつ化合物は、腫瘍細胞選択的にアポトーシスを誘導する癌治療の補助剤のリード化合物としての利用が期待される。

論文審査の結果の要旨

抗腫瘍性リガンド TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand)とその受容体 (Death Receptors: DRs)を介するシグナル伝達は、腫瘍細胞選択的にアポトーシスを誘導する。このため、TRAIL シグナル伝達系は新しい癌治療薬の標的経路として注目されている。本研究では DR5 誘導作用を指標とした天然物探索を目的として、当研究室に保有する植物及び放線菌エキスをライブラリーを対象としたスクリーニング試験を実施した。さらに、得られた化合物の中で強い活性が認められた化合物について、TRAIL 耐性細胞に対する耐性克服作用の検討を行った。

スクリーニング試験の結果陽性と判定した 3 種の植物エキス (*Millettia brandisiana*, *Ardisia colorata*, *Garcinia mangostana*)及び 1 種の放線菌エキス (CKK 609 株)について、活性を指標に分画を行い、新規イソフラボノイド 7 種を含む 31 種の化合物を単離した。更に、特に強い DR5 プロモーター活性を示した 4'-demethyltoxicarolisoflavone について、TRAIL 耐性ヒト胃癌細胞 (AGS 細胞)に対する TRAIL 耐性克服作用の検討を行った。その結果、本化合物は TRAIL との併用処理により、DR5 の発現上昇を介し感受性を高め、TRAIL 誘導性アポトーシスを誘導することが認められた。また、これらの併用処理によるアポトーシス誘導は正常細胞においては認められないことから、腫瘍細胞選択的であることが示唆された。

本研究で得られた DR5 誘導作用をもつ化合物は、腫瘍細胞選択的にアポトーシスを誘導する癌治療の補助剤のリード化合物としての利用が期待される。

以上のように、本論文は生物活性天然物の探索に関して興味深い知見を得た研究であり、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	金 龍
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 85 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ジアミノホスフィンオキシド類縁体を不斉配位子とする遷移金属触媒 を利用した不斉反応の開発と応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 高山 廣光 （副査）教 授 西田 篤司 教 授 石川 勉

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

私達の研究室では、空気中にて安定な 5 価リン化合物：ジアミノホスフィンオキシドの特性を利用した不斉配位子：DIAPHOX の開発に成功しており、私は Pd-DIAPHOX 触媒系を用いるアリル位置換反応の適用範囲の拡大を目指して、以下に示す不斉反応の検討を行った。また、新規キラル 2 級ホスフィンオキシド配位子の開発研究として、ホスフィン—2 級ホスフィンオキシド連結型キラル配位子の合成も行った。

【結果】

1．ニトロメタンを求核剤とするアリル位置換反応において、Pd-DIAPHOX 触媒系に対して触媒量のアミン塩基を添加することにより収率が改善されることを見出し、目的物を高収率、高選択的に得ることに成功した。また、本反応を生物活性物質の (*R*)-Preclamol、及び(*R*)-Baclofen の触媒的不斉合成に応用することができた。さらに、ニトロ基を有する不斉 4 級中心の構築反応については、エナンチオ選択性は低いものの、高い収率で目的物を合成することができた。

2．マロネートを求核剤とする不斉アリル位アルキル化反応においては、2 位に芳香環やエステル、アミドといった置換基を有するシクロアルケニルアルコール誘導体を基質として用い、ジベンジルマロネートを求核剤とすることで良好な収率、及びエナンチオ選択性にて目的物を得ることに成功した。さらに本反応の生成物を不斉 4 級中心を持つラクトン、ベンゾフランへと誘導することに成功した。

3．二座配位子として機能するホスフィン—2 級ホスフィンオキシド連結型キラル配位子の不斉合成に成功した。今後は、新規キラル配位子の不斉反応への応用に関して検討を行う予定である。

論文審査の結果の要旨

ジアミノホスフィンオキシド不斉配位子 DIAPHOX 研究の一環として、Pd-DIAPHOX 触媒系を用いるアリル位置換反応の適用範囲の拡大および新規キラル 2 級ホスフィンオキシド配位子の開発研究として、ホスフィン—2 級ホスフィンオキシド連結型キラル配位子の合成を行った。

I. ニトロメタンを求核剤とする不斉アリル位置換反応の開発と生物活性化合物合成への応用

Pd-DIAPHOX 触媒系を用いるアリル位置換反応にニトロメタンを求核剤として用い、不斉 1 炭素増炭反応の開発に成功した。本反応を含窒素生物活性物質である (*R*)-Preclamol, (*R*)-Baclofen の触媒的不斉合成に応用した。

II. Pd DIAPHOX 触媒系を用いるアリル位置換反応—不斉 4 級炭素の触媒的不斉合成

α 位にニトロ基を有する環状ケトンや鎖状エステルを求核剤として用い Pd-DIAPHOX 触媒不斉アリル位置換反応を検討した。反応は効率的に進行するものの、選択性に改善の余地を残す結果であった。

III. 2 位に置換基を持つ環状アリルカーボネートに対するマロネート求核剤を用いる不斉アリル位アルキル化反応の開発

環状アリルカーボネートに対する不斉アリル位アルキル化反応は、合成化学的に有用な環状キラル化合物を与えることから、Pd-DIAPHOX 触媒系を用いて検討を行った。2 位に置換基を有する環状アリルカーボネートを基質とする場合にエナンチオ選択性の向上が見られ、最大化学収率 94%、不斉収率 86% ee にて目的物を得る事に成功した。

IV. ホスフィン—2 級ホスフィンオキシド連結型不斉配位子の合成と応用

DIAPHOX 配位子の発展として二座配位子として機能するリン原子上に不斉を有する 2 級ホスフィンオキシド類の合成の検討を行った。メンチルフェニルホスフィネートをキラルリン源として用い 2・プロモフェニルジフェニルホスフィンから目的のホスフィン—2 級ホスフィンオキシド連結型不斉配位子の合成に成功した。

以上のように、金は Pd-DIAPHOX 触媒系を用いる新規不斉合成法の開発と応用および新規ホスフィン—2 級ホスフィンオキシド連結型不斉配位子の合成に成功した。後者は新規不斉合成開発へ新たな道を開くものとして評価される。以上の研究は優れたものであり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものとして認めた。

氏 名	高品 智記
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 86 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	標的細胞の選択的除去に向けた FADD 改変蛋白質によるアポトーシス誘導活性増強系の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小原 収 （副査）教 授 小林 弘 教 授 山口 直人

論 文 内 容 の 要 旨

我々は生体内で、アポトーシスによる癌細胞の除去や特定の細胞を欠損させたモデル動物を作製することを目指している。生体内では様々なアポトーシス抑制機構のために、通常のアポトーシス誘導活性では標的細胞に一律にアポトーシスを誘導する事は困難である。標的細胞にアポトーシスを誘導するためには、アポトーシス抑制機構に打ち勝つ強力なアポトーシスを誘導することや標的細胞選択的にアポトーシスを誘導する工夫が必要である。本研究ではアポトーシス誘導因子である FADD に注目した。FADD はカスパーゼ 8 や Fas receptor と DISC と呼ばれる複合体を形成し、アポトーシスを誘導することが知られている。この DISC を人工的に作り出し、アポトーシス誘導活性を増強させるような改変を行い培養細胞において 3.5 時間で強力なカスパーゼ依存的アポトーシスを誘導することが出来た。しかし、この改変蛋白質はカスパーゼ 8 の発現が低下している神経芽腫細胞には効果を示さなかった。そこであらかじめカスパーゼ 8 を補う改変をしたところ、神経芽腫細胞にもアポトーシスを誘導することが出来た。この改変蛋白質を用いて、標的細胞選択的にアポトーシスを誘導するため、癌細胞で活性が高いことが知られている hTERT のプロモーターを利用した。これにより、hTERT の活性が高い癌細胞のみにアポトーシスを誘導することに予備的ながら成功した。またこの過程で一般には不可逆的とされているアポトーシスの過程で可逆的な現象を捉えたので解析を行った。

論文審査の結果の要旨

本論文は、アポトーシスによる癌細胞の除去や特定の細胞を欠損させたモデル動物を作製する技術を生み出すことを目指したものである。そのため、標的細胞でアポトーシス抑制機構に打ち勝つ強力なアポトーシス誘導を実現するための工夫を本研究では行った。特に、アポトーシス誘導因子である FADD の利用が検討された。FADD はカスパーゼ 8 や Fas receptor と DISC と呼ばれる複合体を形成し、アポトーシスを誘導することが知られている。この DISC を人工的に作り出し、アポトーシス誘導活性を増強させるような改変を行い、培養細胞において 3.5 時間で強力なカスパーゼ依存性アポトーシスを誘導することに成功した。しかし、この改変蛋白質はカスパーゼ 8 の発現が低下している神経芽腫細胞には効果を示さなかった。そこであらかじめカスパーゼ 8 を補う改変をしたところ、神経芽腫細胞にもアポトーシスを誘導することが出来た。これらの知見自体は興味深く、当初の目的の一部が実現できたことを意味している。実際の応用への可能性についてはまだ多くの課題が残るものの、現時点でも研究としての意義は大変に興味深いものであると判断した。

氏 名	鳥居塚 洋輔
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 87 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ヒガンバナ科植物含有 Lycorine 型アルカロイドに関する化学的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石川 勉 （副査）教 授 西田 篤司 教 授 石橋 正己

論 文 内 容 の 要 旨

ヒガンバナ科植物含有の lycorine 型アルカロイドに着目した化学的・医薬化学的研究を行った。*Lycoris traubii* より新規 lycorine 型アルカロイド LT1 の単離に成功し、この絶対立体配置を含む構造決定を目的とした合成研究、本化合物を含む lycorine 型アシル誘導体の生物活性評価を目的とした誘導体合成と全合成研究を実施し、以下の知見を得た。

1. 構造決定

LT1 は lycorine の 1 位水酸基に特異な 3-hydroxybutanoyl 基を有する。絶対配置を含む構造決定を目的に lycorine からの化学変換を行い、その構造を 1-*O*-(3' *S*)-hydroxybutanoyllycorine と決定した（第 1 章）。

2. 生物活性評価

LT1 およびそのジアステレオマーを含む lycorine アシル誘導体をそれぞれ収率良く合成した。これらについて、抗原虫活性評価とアセチルコリンエステラーゼ阻害活性評価を行い、数種の化合物に強力または顕著な活性が認められた（第 2 章）。

3. 全合成研究

分子内 Diels-Alder 反応 (DA) を鍵反応とした 1-*O*-Acylylycorine の新規立体選択的な全合成を計画した。DA の基質における一方のフラグメント〔lycorine の A 環に相当〕の高立体選択的な合成を達成し、さらに 2 つ目のフラグメント〔Lycorine の C, D 環に相当〕の合成も検討した（第 3 章）。

論文審査の結果の要旨

ヒガンバナ科植物は特有の骨格を持つアルカロイドを含有し、様々な生物活性を示すことが知られている。この中から、Lycorine 型アルカロイドに着目した化学的・医薬化学的研究を行い以下の知見を得た。

第 1 章：ヒガンバナ科 *Lycoris traubii* の成分探索を行った結果 LT1 と命名した新規 lycorine 型アルカロイドの単離に成功し、この絶対立体配置を含む構造決定を目的とした合成研究を行った。Lycorine からの数段階を経た化学変換を行い、合成品の LT1 とそのジアステレオマーを得た。それらの各種スペクトルデータを天然物と比較した結果、その構造を 1-O-(3'S)-hydroxybutanoyllycorine と決定した。

第 2 章：いくつかの lycorine アシル誘導体をそれぞれ収率良く合成し、第 1 章で合成した LT1 とそのジアステレオマーを含む lycorine 型のアシル誘導体について生物活性評価と構造活性相関研究を行った。抗トリパノソーマ原虫活性評価と抗マラリア原虫活性評価、さらにアセチルコリンエステラーゼ阻害活性評価の結果、数種の化合物に強力または顕著な活性を認めた。

第 3 章：分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とした 1-O-Acyllycorine の新規立体選択的な全合成を計画した。分子内 Diels-Alder 反応の基質における lycorine の A 環に相当する一方のフラグメントの高立体選択的な合成を達成し、さらに lycorine の C, D 環に相当する 2 つ目のフラグメントの合成も検討した。以上により、博士論文にふさわしい内容と判断した。

氏 名	西川 泰弘
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 88 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ヒカゲノカズラ科植物含有リコボジウムアルカロイド類の不斉全合成研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 濱田 康正 （副査）教 授 石川 勉 教 授 西田 篤司

論 文 内 容 の 要 旨

筆者は医薬化学的、合成化学的に注目されているヒカゲノカズラ科植物含有リコボジウムアルカロイド類の全合成研究を行い、以下に記述する 3 点の研究成果を得た。

1. キノリチジン型リコボジウムアルカロイドの全合成

セルヌアン型およびキノリチジン型の二つの異なるタイプの化合物群に共通するキノリチジン誘導体 1 を(+)-citronellal より、有機触媒を用いることで効率的に合成した。1 より数段階を経てキノリチジン型アルカロイドである cermizine C (2)の合成に成功した。さらに、2 の構造上の特徴を生かした位置選択的酸化反応を見出し、senepodine G へ導く手法を開発した。

2. セルヌアン型リコボジウムアルカロイドの全合成

上記中間体 1 から導いたアルデヒド体に対する不斉 transfer aminoallylation、アクリロイル化、RCM 反応という一連の反応によって、立体選択的にピペリジン環を構築する手法を見出した。本法を用いることにより、cernuine (4)、cermizine D の初の全合成を達成し、4 について、その絶対配置を含めた構造を決定した。

3. 3 置換環状ケトンを経路とする Diels-Alder 反応の開発

新規リコボジウムアルカロイド lycoposerramine R の全合成における有用な中間体となりうる二環性化合物の合成を検討し、通常困難とされる Diels-Alder 反応を進行させるで、短工程でその合成を達成した。

論文審査の結果の要旨

医薬化学的、合成化学的に注目されているヒカゲノカズラ科植物含有リコポジウムアルカロイド類の全合成研究を行い、以下に記述する 3 点の研究成果を得た。

1．キノリチジン型リコポジウムアルカロイドの不斉全合成

セルヌアン型およびキノリチジン型の二つの異なるタイプの化合物群に共通するキノリチジン誘導体 1 を(+)-citronellal より、有機触媒を用いることで効率的に合成した。1 より数段階を経てキノリチジン型アルカロイドである cermizine C (2)の合成に成功した。さらに、2 の構造上の特徴を生かした位置選択的酸化反応を見出し、senepodine G へ導く手法を開発した。

2．セルヌアン型リコポジウムアルカロイドの不斉全合成

上記中間体 1 から導いたアルデヒド体に対する不斉 transfer aminoallylation、アクリロイル化、RCM 反応という一連の反応によって、立体選択的にピペリジン環を構築する手法を見出した。本法を用いることにより、cernuine (4)、cermizine D の初の全合成を達成し、4 について、その絶対配置を含めた構造を決定した。

3．置換環状ケトンを基質とする Diels-Alder 反応の開発

新規リコポジウムアルカロイド lycoposerramine R の全合成における有用な中間体となりうる二環性化合物の合成を検討し、通常困難とされる Diels-Alder 反応を進行させるで、短工程でその合成を達成した。

以上により、博士（薬学）の学位論文として価値あるものとして認めた。

氏 名	藤 秀義
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 89 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	タンパク質立体構造情報に基づく <i>in silico</i> 創薬支援ソフトウェアの開発 と応用研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 西 田 篤 司 （副査）教 授 小 林 弘 教 授 戸井田 敏 彦

論 文 内 容 の 要 旨

タンパク質立体構造の決定法や予測法の進歩に伴い、毎年新たに構造が決定されるタンパク質の数は指数関数的に増加している。それに伴い医薬品開発においては、標的タンパク質の立体構造情報に基づいた医薬品設計（Structure-Based Drug Design; SBDD）が行われるようになってきた。また、コンピュータの演算能力とシミュレーション技術の発展により、コンピュータ上（*in silico*）での SBDD の重要性が増してきている。医薬品開発の出発点となる活性化合物（リード化合物）を探索するのに、従来は化合物ライブラリーから網羅的に活性評価実験を行って化合物の探索を行うランダムスクリーニングが主であったが、莫大な費用と時間が必要とされていた。そこで、高速かつ低コストでリード化合物探索を行うことのできる *in silico* スクリーニング（バーチャルスクリーニング）が、ランダムスクリーニングの代替法として期待されている。

本研究では、タンパク質立体構造情報に基づいたバーチャルスクリーニングを行うのに必要不可欠な、（１）低分子化合物の３次元構造構築、（２）標的タンパク質中のリガンド結合部位探索・標的タンパク質に対するリガンド結合様式予測、（３）タンパク質・リガンド間の結合親和性評価を実行するソフトウェアの開発を行った。そして、本研究で開発したプログラムを用いて、結合親和性評価やバーチャルスクリーニングの精度を検証し、既存のプログラムとの比較・考察を行った。

論文審査の結果の要旨

タンパク質立体構造の決定法や予測法の進歩に伴い、新たに構造が決定されるタンパク質の数は増加し、標的タンパク質の立体構造情報に基づいた医薬品設計 (Structure-Based Drug Design; SBDD) が盛んに行われるようになってきた。それに伴いコンピュータ上 (*in silico*) での SBDD の重要性が増してきている。医薬品開発においてリード化合物の探索には、従来、化合物ライブラリーの活性評価によるランダムスクリーニングが主であったが、莫大な費用と時間が必要とされていた。そこで、高速かつ低コストでリード化合物探索を行うことのできる *in silico* スクリーニング(バーチャルスクリーニング)が、ランダムスクリーニングの代替法として期待されている。

本研究では、タンパク質立体構造情報に基づいたバーチャルスクリーニングを行う際に必要不可欠な、(1) 低分子化合物の3次元構造構築、(2) 標的タンパク質中のリガンド結合部位探索・標的タンパク質に対するリガンド結合様式予測、(3) タンパク質 リガンド間の結合親和性評価を実行するソフトウェアの開発を行った。本ソフトウェアを用いることにより従来、定量的な評価が困難であったタンパク質表面上の疎水領域が簡便に検索可能となり、またその疎水領域が活性部位と重なることという興味ある知見が得られた。

本論文にて開発したソフトウェアを用いて FK506 binding protein 12 に対してバーチャルスクリーニングを行ったところ、ランダムスクリーニングに比べて活性化合物の回収効率を約 5 倍上げることが出来た。これはすなわち、いままで 100 万化合物の活性評価実験をする必要があったものを、20 万化合物に下げることが出来るということである。本論文にて開発したプログラムを用いてバーチャルスクリーニングを行うことで、医薬品開発における開発期間と開発費用の大きな削減効果があると期待される。よって、本論文は博士論文にふさわしい充実した内容を含むと認めた。

氏 名	松井 真理
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 90 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	DnaK シャペロンによる <i>Salmonella</i> Type III 分泌システム制御機構に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 村山 俊彦 （副査）教 授 斉藤 和季 教 授 田中 寛（園芸学研究科）

論 文 内 容 の 要 旨

本研究でははじめに、DnaK シャペロンがサルモネラのタイプ III 分泌システム（TTSS）をコードする *Salmonella* pathogenicity island 1(SPI1)の機能発現とべん毛形成に関与することを見出した。そこで、DnaK による SPI1 発現制御機構及びべん毛発現制御機構の検討を通して、DnaK シャペロンの成熟タンパクに対する機能発現制御機構の解明に取り組んだ。

まず、SPI1 発現制御機構の詳細について検討した結果、SPI1 の発現は sigma32 によって開始される feedback control loop の中で制御されることを明らかにした。DnaK は sigma32 レギュロンを通して SPI1 発現には正の効果をもたらす。種々のストレスに応答して誘発される sigma32 レギュロンが、感染の時間や環境に応じた SPI1 発現制御を可能にすると考えられた。

続いて、DnaK によるべん毛発現制御機構の詳細を検討した。DnaK は、べん毛レギュロンの発現を最上流で支配する転写活性化因子 FlhDC 複合体に直接的に作用することで、真の転写活性化因子に変換することを明らかとした。DnaK が複合体形成後のタンパクの活性発現に関わる例は、本研究が初めてである。このことは、DnaK シャペロンシステムによる成熟タンパク機能発現制御機構の解明に大きく貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

DnaK シャペロンシステムは、タンパクのフォールディングを介助する機能が広く研究されている。一方で DnaK システムは、フォールディング後の特定のタンパクに作用し特異性の高い働きを持つと考えられているが、これら成熟タンパクに対する機能は明らかにされていない。本研究では、DnaK が *Salmonella* の Type III 分泌システム (TTSS) をコードする *Salmonella* pathogenicity island 1 (SPI1) の機能発現及びべん毛関連 TTSS の発現に関わることを見出し、これらの制御機構の検討を通して DnaK シャペロンによる成熟タンパクの機能発現制御機構を解明した。

まず、SPI1 遺伝子群の発現は sigma32 によって開始される feedback control loop の中で制御されることを明らかにした。DnaK は、sigma32 を抑制することで SPI1 発現に正の効果をもたらす。サルモネラの感染成立には、マクロファージ内での SPI1 抑制が必要である。従って、マクロファージ貪食が引き金となり誘発される sigma32 は、マクロファージ内での SPI1 抑制に重要な役割を果たすと考えられた。

続いて、べん毛発現制御機構について検討した。その結果、DnaK は転写制御因子 FlhDC 複合体に直接的に作用し、真の転写制御因子に変換する機能を有することを明らかにした。FlhDC は、べん毛遺伝子群の発現を最上流で支配する因子である。従って、DnaK が FlhDC の活性調節を通してべん毛レギュロン全体の発現を制御すると結論づけられた。DnaK が複合体形成後のタンパクの活性発現に関わる例は、本研究が初めてである。

以上の研究結果は、サルモネラ病原性発現制御機構の解明に大きく貢献するとともに DnaK シャペロンシステムの新機能を解明したものであり、博士（薬学）の学位にふさわしいものと認めた。

氏 名	丸 山 潤
学 位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 91 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	<i>Kopsia lapidilecta</i> アルカロイド Lapidilectam の合成研究 (コプシア ラピディレクタ アルカロイド ラピディレクタムの合成研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 高山 廣光 (副査) 教 授 濱田 康正 教 授 石橋 正巳

論 文 内 容 の 要 旨

Lapidilectam は 1993 年、Awang 等によってマレー産 *Kopsia lapidilecta* の樹皮及び葉から単離された多環性インドールアルカロイドであり、非常にユニークな新規環構造を有している。なお、現在までにその生物活性及び合成に関する報告はない。筆者は本アルカロイドの高度に官能基化され且つ特異に縮環した骨格に対し合成化学的見地から興味を抱き、Lapidilectam の合成研究に着手した。

研究の結果、所属研究室で開発した新規環融合型置換インドール合成法（ Ag_3PO_4 を添加剤として用いたオレフィンの異性化を伴う Heck 反応）及び閉環メタセシス等を駆使し、*Kopsia lapidilecta* アルカロイドの共通母核であるピロロアゾシン融合型インドリン骨格の構築に成功した。また、この結果により前述のインドール合成法の有用性を示すことも出来た。さらに本研究の中で合成中間体の三次元構造を計算により予測し、その結果に即した合成計画を立案、実行することで全合成に必要な骨格炭素の導入法及び相対立体化学の変換法等を確立した。力及ばず、全合成には至らなかったが、Lapidilectam をはじめとする *Kopsia lapidilecta* アルカロイドの合成に関して今後の展開に繋がる有益な知見を得た。

論文審査の結果の要旨

Lapidilectam は 1993 年、Awang 等によってマレー産 *Kopsia lapidilecta* の樹皮及び葉から単離された多環性インドールアルカロイドであり、非常にユニークな新規環構造を有している。なお、現在までにその生物活性及び合成に関する報告はない。申請者は本アルカロイドの高度に官能基化され且つ特異に縮環した骨格に対し合成化学的見地から興味を抱き、その合成研究に着手した。

研究の結果、所属研究室で開発した新規環融合型置換インドール合成法（ Ag_3PO_4 を添加剤として用いたオレフィンの異性化を伴う Heck 反応）及び閉環メタセシス等を駆使し、*K. lapidilecta* アルカロイドの共通母核であるピロロアゾシン融合型インドリン骨格の構築に成功した。なお、その相対立体配置は NOE 実験により決定した。さらにこの際、構造中の 8 員環立体配座についても有用な情報を得え、後述の炭素ユニット導入及び立体反転に活用した。また、閉環に及ぼす、溶媒、触媒、添加剤の効果を調査し、前述のインドール合成法の最適化を行った。

4 環性骨格の構築後、本研究の中で合成中間体の三次元構造を計算により予測し、その結果に即した合成計画を立案、実行することで全合成に必要な環融合型インドール 3 位及び 2 位への骨格炭素の導入法及び相対立体化学の変換法等を確立した。

最後に残り一つの環骨格形成に向け、ラジカル環化反応を用いた 6 員環形成を試みたが、閉環体を得ることは出来なかった。これは基質中の 8 員環が環化に適した立体配座をとることが出来なかったためと考えられ、その立体配座を如何にしてコントロールするかが今後の課題となる。

以上のように全合成には至らなかったが、前述のインドール合成法の応用例を示すと共に、Lapidilectam をはじめとする *Kopsia lapidilecta* アルカロイドの合成に関して今後の展開に繋がる有益な知見を得た。以上により、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	三井田 宏明
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 92 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	安全性評価向上のための生理的条件を考慮したトキシコキネティクスの 応用に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 堀江 利治 （副査）教 授 千葉 寛 教 授 佐藤 信範

論 文 内 容 の 要 旨

毒性試験における薬物動態（トキシコキネティクス：TK）データを、医薬品開発における毒性学的課題の解決に活用するため、毒性評価動物が置かれた各種生理的条件に着目し、薬物動態と毒性の観点から以下の研究を行った。

アルブミンへ結合するクロフィブレートを、無アルブミンラットに経口投与し、TK と毒作用（TD）の関係を起源系統である SD ラットと比較した。その結果、薬効や毒作用は総薬物濃度より遊離型薬物濃度の AUC に相関することを確認し、遊離型薬物濃度に基づいた TK/TD 解析の有用性を示した。

妊娠および非妊娠ラットの TK/TD をタンパク結合の観点で調べた結果、妊娠ラットで遊離型薬物濃度の増加と毒作用の増強が起こる可能性が示唆された。

妊娠および非妊娠ラットの TK/TD を薬物代謝酵素やトランスポーターの観点で調べた結果、妊娠ラットで CYP1A2、CYP2E1 および CYP3A の発現や活性低下を確認した。また、妊娠ラットの肝臓、腎臓、小腸におけるトランスポーターの遺伝子発現変動プロファイルを明らかにした。

サル毒性試験の給餌タイミングによる曝露の差と物性との関連を調べた結果、給餌タイミングの違いによる曝露の差を確認し、pH 溶解性、腸液溶解性、脂溶性の寄与が大きいことが示唆された。

以上、本研究において得られた知見により、医薬品開発において、TK が毒性試験結果に科学的解釈を与えうることを示した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、毒性試験におけるトキシコキネティクス (TK) を医薬品開発の問題解決に活用するため、毒性評価動物の各種生理的条件に着目し、TK と毒作用 (TD) の相関から研究したものである。本論文は医薬品開発において TK が安全性試験における被験薬暴露の保証や試験計画に必要な情報提供ばかりでなく、毒性発現機序の解釈やヒトへのリスクアセスメントに重要な情報を提供出来ることを明らかにした。

即ち、アルブミンへ結合するクロフィブレートを、無アルブミンラットに経口投与し、TK と TD の関係を起源系統である SD ラットと比較した。その結果、薬効や毒作用は総薬物濃度より遊離型薬物濃度の AUC に相関することを確認し、遊離型薬物濃度に基づいた TK/TD 解析の有用性を示すことができた。さらに、妊娠および非妊娠ラットの TK/TD をタンパク結合の観点から調べた結果、妊娠ラットで遊離型薬物濃度の増加と毒作用の増強が起こる可能性を示唆した。

また、妊娠および非妊娠ラットの TK/TD を薬物代謝酵素やトランスポーター発現と機能の観点から調べた結果、妊娠ラットで CYP1A2、CYP2E1 および CYP3A の発現や活性低下を確認した。また、妊娠ラットの肝臓、腎臓、小腸におけるトランスポーターの遺伝子発現変動プロファイルを明らかにすることができた。この結果は、妊婦や小児への薬物適用を考える上で貴重な情報を与えるものであった。

その他、サル毒性試験の給餌タイミングによる曝露の差と物性との関連を調べた結果、給餌タイミングの違いによる曝露の差を確認し、pH 溶解性、腸液溶解性、脂溶性の寄与が大きいことを明らかにした。

以上、本研究において得られた知見は、医薬品開発において TK が安全性試験結果の科学的解釈で重要な意義をもつばかりでなく、医薬品の適正使用にも重要な情報を提供しており、博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	宮嶋 篤志
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 93 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	DNA メチル化による薬物動態関連遺伝子発現制御に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 北田 光一 （副査）教 授 堀江 利治 教 授 山口 直人

論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】

近年、ゲノム DNA のメチル化が遺伝子発現制御に重要な役割を担うと考えられている。そこで本研究では薬物動態関連遺伝子発現制御に対する DNA メチル化の役割を明らかとすることを目的として、(1)DNA メチル化酵素阻害剤曝露による薬物動態関連遺伝子発現変動の解析、(2)薬物代謝酵素 *Cytochrome P450 (CYP) 1A2* 遺伝子発現制御における GC ボックスのメチル化の役割について研究をおこなった。

【結果】

(1) ヒト癌組織由来培養細胞に DNA メチル化酵素阻害剤を曝露し、複数の薬物動態関連遺伝子発現量の変化を解析した。その結果、対象遺伝子の半数以上で mRNA 発現量上昇が認められ、多くの薬物動態関連遺伝子発現制御に DNA メチル化が関与することが明らかとなった。

(2) レポーターアッセイにより *CYP1A2* 遺伝子のプロモーターを解析した。その結果、プロモーター領域に存在する GC ボックスが *CYP1A2* プロモーター活性に必要な配列であることが明らかとなった。またヒト組織を用いてこの GC ボックスのメチル化と *CYP1A2* mRNA 発現の関連を解析したところ、GC ボックスのメチル化は *CYP1A2* 遺伝子発現抑制に関連が認められた。

【結論】

本研究により DNA メチル化は多くの薬物動態関連遺伝子の発現制御に関与することが明らかとなり、さらに *CYP1A2* 遺伝子の組織特異的発現に関与する可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、遺伝子発現の制御メカニズムには転写因子だけではなく、ゲノム DNA のメチル化も重要な役割を担うことが明らかとなってきた。そこで本研究では薬物動態関連遺伝子発現制御に対する DNA メチル化の役割を明らかとすることを目的として、(1)DNA メチル化酵素阻害剤曝露による薬物動態関連遺伝子発現変動の解析、(2)薬物代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP) 1A2 遺伝子発現制御における GC ボックスのメチル化の役割について研究をおこなった。

(1) ヒト癌組織由来培養細胞に DNA メチル化酵素阻害剤を曝露し、複数の薬物動態関連遺伝子発現量の変化を解析した。その結果、対象遺伝子の半数以上で mRNA 発現量の上昇が確認し、多くの薬物動態関連遺伝子発現制御に DNA メチル化が関与することを明らかとした。また、薬物動態関連遺伝子 mRNA 発現量の上昇には一部 PPRP PNP・の発現量の上昇が関与している可能性が示されたが、これら転写因子の発現量上昇は薬物動態関連遺伝子 mRNA 上昇の主要なメカニズムではないことを明らかとした。(2) 肝臓特異的な CYP1A2 に発現制御のメカニズムを明らかにする目的で、レポーターアッセイにより CYP1A2 遺伝子のプロモーターを解析した。その結果、プロモーター領域に存在する GC ボックスが CYP1A2 プロモーター活性に必要な配列であることを明らかとした。また、ヒト組織を用いてこの GC ボックスのメチル化と CYP1A2 mRNA 発現の関連を解析し、GC ボックスのメチル化と CYP1A2 遺伝子発現抑制との関連を明らかにし、GC ボックスのメチル化は肝臓以外の細胞において CYP1A2 mRNA 発現に対して抑制的に関わっていることを示した。

以上、本研究は、DNA メチル化が薬物代謝酵素や薬物トランスポーター等の薬物動態関連蛋白質の遺伝子発現制御に関与することを明らかとし、さらに CYP1A2 遺伝子の組織特異的な発現と関連する可能性を示した学術的に価値ある論文であり、博士（薬学）の学位にふさわしいものと認めた。

氏 名	山村 尚弘
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 94 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	外部滑沢法による主薬の安定化及び滑沢剤分布の評価に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 根矢 三郎 （副査）教 授 荒野 泰 教 授 佐藤 秀次（城西国際大学）

論 文 内 容 の 要 旨

外部滑沢打錠法に着目し、その有用性を検証することを目的として、最新の外部滑沢噴霧システムをロータリー打錠機と連動させて外部滑沢錠を調製した。モデル薬物としてエブラジノン塩酸塩、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを使用し、内部滑沢法（滑沢剤を事前に混合する従来法）により調製した錠剤と薬物の安定性及び錠剤物性について比較評価した。外部滑沢錠では、スティッキングを回避するために必要な滑沢剤量を内部滑沢の約 1/13 に減じることが可能となり、崩壊時間の遅延なく、錠剤硬度を 40% 上昇させた。また加温加湿条件に 4 週間保存後の主薬の残存率は、外部滑沢錠では 10% 向上し、錠剤中の主薬を安定化できる有用性があることを示した。

外部滑沢錠における滑沢剤の分布を明らかにすることを目的として、走査型電子顕微鏡により錠剤断面を観察した。錠剤表面中央に滑沢剤層が極めて薄い部分が存在するために崩壊時間が遅延しないことを示した。近赤外分光イメージングによる検証では、錠剤表面全体の滑沢剤分布は均一ではなく、錠剤表面の形状によっても分布が異なることを示した。

外部滑沢打錠の工程制御を目的として、操作パラメータが滑沢剤添加効率に及ぼす影響について検討し、コンタミネーションのリスクである滑沢剤未回収量を減少できる条件を示した。また近赤外分光法により、外部滑沢錠中の滑沢剤量を非破壊かつ迅速に精度高く予測定量できることを示した。

論文審査の結果の要旨

本研究では、錠剤処方に必須の添加剤である滑沢剤を有効に活用するための画期的な技術である外部滑沢打錠法に着目し、最新の外部滑沢噴霧システムを用いて主薬の安定化および滑沢剤分布の評価検証を実施した。

滑沢剤を事前に混合する従来法（内部滑沢法）との比較評価において、外部滑沢法は崩壊時間の遅延なくスティッキングを回避できるというだけでなく、必要とする滑沢剤量を約 1/13 まで減らし、薬物の安定性や錠剤硬度を改善できる利点があることを明確に示した。外部滑沢錠における滑沢剤の分布については、走査型電子顕微鏡による観察を可能とする技法を開発し、錠剤表面中央に滑沢剤層が薄い部分が存在するために崩壊時間が遅延しないことを示した。近赤外分光化学イメージングでは、錠剤表面の形状によって、錠剤表面全体の滑沢剤分布が異なることを示した。

さらに外部滑沢噴霧システムおよび打錠機の操作パラメータが滑沢剤添加効率に及ぼす影響について検討し、滑沢剤コンタミネーションのリスクである滑沢剤未回収量の割合を抑制できることを示した。近赤外分光法を使用して外部滑沢錠剤中のステアリン酸マグネシウム濃度を非破壊かつ迅速に定量することを試みた。この結果、錠剤表面が平らな錠剤形状では、特に予測精度高く定量予測できることを示した。

これらの知見は、外部滑沢法を用いた医薬品製剤を設計、製造条件を工業化する過程において極めて有用であり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	横山 栄二
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 95 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium DT104 の分子疫学的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小林 弘 （副査）教 授 上田 志朗 教 授 白澤 浩

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

抗生物質の使用に無関係な野生動物の *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 (DT104) の保菌状況を調査し、保菌していた DT104 が pandemic した clone 由来であることを分子疫学的解析で確認することで、DT104 の世界的 pandemic の機序を明らかとすることを目的とした。さらに、DT104 の型別に有効な DNA fingerprint 法について検討した。

【方法】

58 株のイエネズミ由来 *S. Typhimurium* を供試した。ファージ型を行い、DT104 と同定された菌株は、integron および薬剤耐性遺伝子の保有状況を調査した。さらに、パルスフィールド・ゲル電気泳動により DNA fingerprinting パターンの類似性を調査した。DT104 型別法として、2 段階型別法を検討した。

【結果】

供試菌株は 52 株が DT104 と同定された。さらに、integron および薬剤耐性遺伝子保有状況と DNA fingerprinting パターンの類似性から、pandemic clone 由来の DT104 であることが確認された。イエネズミにおける DT104 保菌率は、15.3%であった。2 段階型別法によって、DT104 は疫学情報と一致した型別が可能であった。

【考察】

抗生物質の使用に無関係な野生動物であるイエネズミが高率に DT104 を保菌しており、その DT104 が pandemic clone 由来であったことから、DT104 が clonal dissemination によって pandemic したことが証明された。また、2 段階型別法の有効性が証明された。

論文審査の結果の要旨

Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 (DT104)は多剤耐性を獲得しやすいことから、公衆衛生上の重大な問題となっている。DT104 は 1980 年代後半から 1990 年代前半において世界的に pandemic したが、その機序は明らかとなっていない。

本論文では、DT104 の世界的 pandemic の機序を明らかにするため、抗生物質の使用に無関係な野生動物であるイエネズミにおける DT104 保菌状況を調査した。調査対象として 58 株のイエネズミ由来 *S. Typhimurium* を用い、ファージ型を同定した。その結果、52 株が DT104 と同定され、15.3%のイエネズミが DT104 を保菌していた。また、DT104 と同定された菌株が pandemic した clone 由来であることを分子疫学的解析で確認した。分子疫学的解析としては、integron および薬剤耐性遺伝子の保有状況、パルスフィールド・ゲル電気泳動(PFGE)による DNA fingerprinting パターンの類似性を調査した。DT104 と同定された全菌株は、integron および薬剤耐性遺伝子保有状況、DNA fingerprinting パターンの類似性から、pandemic clone 由来の DT104 であることが確認された。抗生物質の使用に無関係な野生動物であるイエネズミが高率に DT104 を保菌しており、その DT104 が pandemic clone 由来であったことから、DT104 が clonal dissemination によって pandemic したことが証明された。

次に本論文では、DT104 の型別に有効な DNA fingerprint 法について検討した。その結果、PFGE と variable-number tandem repeat (VNTR)型別を組み合わせた 2 段階型別法が有効であることが判明した。その有効性については、疫学情報が明らかなヒト由来 DT104 菌株を用いて確認した。

本研究はこれまで明らかにならなかった DT104 の生体の一環を解明し、我が国で最も警戒すべき食中毒の起因菌である *Salmonella* の疫学研究に大きく貢献したものであり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認められる。

氏 名	李 曉帆
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 96 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Wnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 西田 篤司 （副査）教 授 石川 勉 教 授 村山 俊彦

論 文 内 容 の 要 旨

本研究で著者は、大腸がんの分子標的治療における有望な標的の 1 つである Wnt/ β -catenin シグナルに着目し、このシグナルの最下流に位置する TCF/ β -catenin の転写を阻害する化合物の探索を目的に検討を行い、以下の知見を得た。

- 1) ヒト正常腎臓上皮細胞 STF/293 と大腸がん細胞 SW480 を用いたレポーターアッセイ系に基づくスクリーニング方法をそれぞれ確立した。
- 2) 1)で確立したアッセイ系を用い、当研究室保有の天然物資源ライブラリーを対象にスクリーニングを行った。その結果、熱帯植物エキス 239 種のうち *Eleutherine palmifolia* , *Colubrina asiatica* , *Erythrophleum succirubrum* を含む 14 種に TCF/ β -catenin 転写阻害活性が認められた。
- 3) TCF/ β -catenin 転写阻害活性を指標とした活性化合物の探索を行い、*Eleutherine palmifolia* では新規化合物 Eleutherinoside B, C, D, E を含む 15 種のナフトレン化合物を単離、構造決定した。*Colubrina asiatica* からは 5 種のトリテルペノイドを単離、同定した。*Erythrophleum succirubrum* では 2 種のフラボノイド配糖体をそれぞれ単離同定した。
- 4) 3 種の植物より単離した 22 種の化合物について TCF/ β -catenin 転写阻害活性を検討し、ナフトレン類では 10 種に顕著な転写阻害活性をもつことを明らかにした。また、トリテルペノイド類は Corosolic acid に転写阻害活性が認められた。一方、フラボノイド配糖体 Myricetin-3-O- β -D-galactopyranoside, Myricetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside に転写活性化作用が認められた。
- 5) 化合物 Eleutherinoside C と Isoeleutherine はヒト大腸がん細胞株への選択的な細胞毒性と TCF/ β -catenin 転写阻害活性が認められた。また Isoeleutherine の転写阻害は核内の β -catenin の減少によるものと示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究で著者は、大腸がんの分子標的治療における有望な Wnt/ β -catenin シグナルに着目し、本シグナルの最下流に位置する TCF/ β -catenin の転写を阻害する化合物の探索を行い、以下の知見を得た。

- 6) ヒト正常腎臓上皮細胞 STF/293 および大腸がん細胞 SW480 を用いたレポーターアッセイ系に基づくスクリーニング方法を確立し、それらを用いて当研究室保有の天然物資源ライブラリーの活性を調査した。*Eleutherine palmifolia*, *Colubrina asiatica*, *Erythrophleum succirubrum* を含む 14 種に TCF/ β -catenin 転写阻害活性が認められた。
- 7) TCF/ β -catenin 転写阻害活性を指標とした活性化合物の探索を行い、*Eleutherine palmifolia* では新規化合物 Eleutherinoside B, C, D, E を含む 15 種のナフトレン化合物を単離、構造決定した。*Colubrina asiatica* からは 5 種のトリテルペノイドを単離、同定した。*Erythrophleum succirubrum* では 2 種のフラボノイド配糖体をそれぞれ単離同定した。
- 8) 上記 22 種の化合物について TCF/ β -catenin 転写阻害活性を検討した。ナフトレン類では 10 種に顕著な活性が認められ、トリテルペノイド類は Corosolic acid が活性を示した。一方、フラボノイド配糖体 Myricetin-3-O- β -D-galactopyranoside, Myricetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside に転写活性化作用が認められた。
- 9) 化合物 Eleutherinoside C と Isoeleutherine はヒト大腸がん細胞株への選択的な細胞毒性と TCF/ β -catenin 転写阻害活性が認められた。また Isoeleutherine の転写阻害は核内の β -catenin の減少によるものと示唆された。

以上のように、本論文は生物活性天然物の探索研究において、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	渡邊 大輔
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 97 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	病原菌微生物が産出する新規ポリペプチド M10709 に関する研究 および 熱帯原産植物からの腓リパーゼ阻害活性成分の探索研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石橋 正己 （副査）教 授 西田 篤司 教 授 高山 廣光 教 授 奥山 恵美（城西国際大学薬学部）

論 文 内 容 の 要 旨

[第1部]

病原性微生物が産出する新規環状ポリペプチド M10709 に関する研究

胃がん患者の胃から単離した *Streptomyces* sp. IFM10709 の産生物より，M10709 (1) を単離した。このものは，既知の環状ポリペプチド cyclomarine C (2) の 2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoic acid 部位が valine 残基に置き換わったものであることが推測できた。また，advanced Marfey 法により，Trp 残基を除く 5 つのアミノ酸について 1 と決定した。本化合物は、*Micrococcus luteus* IFM 2066 に対して抗菌活性を示した。

[第2部]

熱帯原産植物からの腓リパーゼ阻害活性成分の探索研究

肥満の予防・解消対策として腓リパーゼ阻害活性を持つ植物に着目し，タイ産植物 44 種のエキスについて腓リパーゼ活性試験を行ったところ、ミカン科 *Citrus hystrix* の粗抽出物に腓リパーゼ阻害活性が認められた。このものについて成分分析を行い，低極性画分より β -sitosterol，高極性画分より β -sitosterol glycoside，および diglactosyl diacylglycerol を単離した。そのうち， β -sitosterol，および diglactosyl diacylglycerol には強い腓リパーゼ阻害活性が認められた。

論文審査の結果の要旨

[第1部] 病原性微生物が産出する新規環状ポリペプチド M10709 に関する研究

胃がん患者の胃から単離した *Streptomyces* sp. IFM10709 の産生物より、M10709 を単離した。このものは、各種スペクトルデータ（特に詳細な NMR 解析）から 21 員環構造を持つ既知環状ヘプタペプチドである cyclomarin C 類似体で、2-amino-3,5-dimethylhex-4-enoic acid 部位が valine 残基に置き換わったものであることが判明した。構成アミノ酸の絶対配置については、advanced Marfey 法を適用することにより、 β -hydroxytryptophan 残基を除く 6 つのアミノ酸（valine x 2, *N*-methyllleucine, β -methoxyphenylalanine, alanine, γ -hydroxy-*N*-methyllleucine）は L 配置であると決定した。また、本化合物は *Micrococcus luteus* IFM 2066 に対して MIC 5.0 $\mu\text{g/mL}$ の抗菌活性を示した。

[第2部] 熱帯原産植物からの腓リパーゼ阻害活性成分の探索研究

肥満の予防・解消対策として腓リパーゼ阻害活性を持つ植物シード検索を行った。タイ産植物 44 種についてそのエタノールエキスを調整し、腓リパーゼ活性試験を行ったところ、数種の植物エキスを活性が認められた。それらのうち、タイの伝統的料理である「トムヤンクン」のスパイスとして使用されるミカン科植物 *Citrus hystrix* に着目し、活性を指標とした系統的分離を行った。その結果、低極性画分より β -sitosterol（79% 阻害）を、そして高極性画分より diglactopyranosyl-linolenyl-palmitylglyceride（88% 阻害）を、それぞれ活性成分として単離同定することに成功した。

以上により、本研究は博士論文にふさわしい内容と判断した。

氏 名	WANGWATTANA BUNYAPA
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬 98 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Functional analysis of genes involved in anthocyanin accumulation in <i>Arabidopsis thaliana</i> (シロイヌナズナにおけるアントシアニン蓄積に関する遺伝子の機能解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山口 直人 (副査) 教 授 石橋 正己 教 授 小原 収

論 文 内 容 の 要 旨

Glutathione S-transferase (GST) plays an important role in the transport and accumulation of anthocyanin and proanthocyanidin in plants. In our previous study on *Arabidopsis thaliana* overexpressing the *PRODUCTION OF ANTHOCYANIN PIGMENT 1 (PAP1)* gene encoding an MYB transcription factor, the *AtGSTF5* and *AtGSTF6* homologues encoding GST-like protein were up-regulated along with *TRANSPARENT TESTA 19 (TT19)*, which is required for the accumulation of anthocyanin and proanthocyanidin. The proteins encoded by these 3 homologues showed very weak GST activities as detected by using recombinant proteins expressed in *Escherichia coli*. The anthocyanin levels were severely decreased in the *tt19* mutant but not in the *Atgstf6* mutant, suggesting that *TT19* is almost exclusively involved in anthocyanin accumulation. The results of co-expression network analysis using public transcriptome data corresponded to the proposition of the predominant role of *TT19* in anthocyanin accumulation.

Protein interaction between four regulatory factor candidates, MYC-RP, MYC-RS, MYB-C05 and *PfWD*, isolated from *Perilla frutescens* were studied using yeast two-hybrid system. The interaction results suggest that MYC-RP, MYB-C05 and *PfWD* might be involved in anthocyanin regulation in *P. frutescens*. These results support the role of MYC-RP in regulation of anthocyanin in *P. frutescens*.

論文審査の結果の要旨

高等植物の主要な色素であるアントシアニンは、抗酸化作用をはじめとする有用な生物活性が注目を集めている代表的なフラボノイド化合物である。アントシアニンの生合成や蓄積には多くの遺伝子と複雑な制御機構が関与していると考えられるが、その全体像は明らかにされていない

本研究では、ゲノムモデル植物であるシロイヌナズナを用いた逆遺伝学的解析と組み換えタンパク質の生化学的解析および生物情報学的解析によってアントシアニン蓄積に関わる遺伝子の機能解明を行い、さらに薬用植物であるシソのアントシアニン生産制御因子の相互作用について解析を行った。第一章では、シロイヌナズナにおいて転写因子 PAP1 によって発現誘導される 3 個のグルタチオン転移酵素様遺伝子について、その組み換えタンパク質の酵素学的解析と遺伝子欠損変異植物体の逆遺伝学的解析を行った。その結果、*TT19* と呼ばれる 1 個のグルタチオン転移酵素様遺伝子だけが、アントシアニン蓄積に関与していることが示された。また、この結論は公共的なトランスクリプトームデータを用いた遺伝子共発現ネットワークの解析からも支持された。第二章では、シソのアントシアニン生合成の構造遺伝子発現制御に関与すると考えられている複数の MYC 様因子、MYB 様因子、WD40 様因子について、酵母のツーハイブリッド系を用いてタンパク質相互作用の検討を行った。その結果、MYC-RP, MYBC05, *PWD* と呼ばれる因子のタンパク質相互作用が明らかにされ、これらの因子の相互作用がシソでのアントシアニン生産制御に関わっていることが示唆された。

以上、本論文は植物のアントシアニン生産と蓄積に関わる遺伝子機能とその制御機構を解明した研究として薬用資源学的に重要であり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	渡 部 薫
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院社博甲第学35号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	都市の自己革新と文化 - 一つの都市再生論として -
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 犬 塚 先 （副査）准教授 小 川 哲 生 教 授 水 島 治 郎 （副査）教 授 後 藤 和 子（埼玉大学）

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、文化による都市再生・まちづくり、あるいは都市再生に関わる文化政策が都市の自己革新を導く可能性を文化の持つ作用する力に着目することで追究し、その論理とメカニズムについての説明を提示するものである。文化政策等の可能性としては、2 つに焦点を当て、一つは、その文化の力によって創発された活動群がネットワークを形成することによって都市内においてサブシステムを形成する可能性について論じるものであり、そこでは、サブシステムの一つとして特に創造的環境の形成に焦点を当てている（第 章）。もう一つは、文化政策等に内在する地域について持つ意味づけの提示が人の認知や意味解釈を通じて地域の文化（思考・行動の様式としての文化）に影響を与える可能性について論じている（第 章）。それにより、次のような検討結果を得た。

第 章では、本研究の分析の対象となる文化による都市再生・まちづくり、あるいは都市再生に関わる文化政策とはどのようなものであるかについて検討し、その上で、文化政策等が都市の自己革新を導く可能性を論ずる前提として、関連する概念等を明確にするために、文化のはたらきや都市の捉え方、そして地域の文化について検討を行った。かいつまむと、まず、ヨーロッパの経験を検討することによって、文化政策等は経済の構造変動の中で都市がそれに対応するために自己変革をするための方策として位置づけられ、都市再生に成功している事例も多いものの、課題も指摘されていること、そしてそのような試みの中から、創造都市の主張が現れ、実践されていることを確認した。創造都市論の議論で注目すべきは、芸術や文化の持つ人々の潜在能力や創造性を引き出す力に着目し、自由で創造的な文化活動と文化インフラストラクチャが支えるアクター間のネットワークの中で創造的な力が生まれ、それがネットワークを通じて連鎖反応を起こすことで都市の自己変革を導く可能性を主張していることである。しかし、創造都市論のこのような議論については、これをどう理論的に説明することができるかという課題が浮かんでくる。文化政策等の具体的な方策としては、イメージ戦略と文化産業政策という2 つの類型を取り上げ、前者については、都市のイメージが都市再生を導く戦略的可能性やその自己イメージが地域社会に与える影響について確認し、後者については、文化産業の新しい産業としての経済的重要性と都市再生手段としての可能性、さらにその具体的方法としての文化産業地区という創造的環境の政策的形成において文化的要素が問題になっていることを確認した。イメージ戦略からは、文化政策等の持つ意味作用が地域社会に与える影響の問題、文化産業政策からは、都市内に新たなサブシステムを形

成する問題としてより大きな議論の枠組を引き出すことができる。本研究では、この2つの問題に対して検討し分析を行うことによって、創造都市論の問題提起に応えつつ、研究の目的である文化政策等が地域の文化を変容させ、都市の自己革新を導く可能性を検討することが確認された。

次に、文化政策等が都市の自己革新を導く可能性を論ずる前提として、関連する概念等を明確にした。本研究の中心的な概念である文化について、都市の基本的な構造を構成する側面とそれに対して作用する2つの側面を見出し、後者については、さらに、機能的側面と意味的側面に分類した。それぞれ第3章、第4章の議論につながるものである。本研究は都市の自己革新を論じているが、その「都市」を本研究においてはどのように捉えるべきかについて検討し、そこでは、何らかの社会的価値の生産・供給に関わる活動を単位とし、文化により構造が基礎づけられ、地域アイデンティティ等の意味空間によって境界が形成されることによって全体性や一体性が担保される社会システムとして捉えられること、さらには、様々なネットワークが相互に様々に関係しながら形成しているシステムとして捉えられることを論じた。最後に、都市の自己革新とは、都市のアクターたちの活動や相互の関係を規定し方向づける地域の文化という構造的側面の文化を変容させることであること、そして、本研究では、文化政策等に内在する文化の作用する側面に、地域の文化に働きかけることで都市の自己革新につながる可能性を追究することを示した。

第3章では、直接的に都市全体を対象とするのではなく、まず、都市内のサブシステムにしばって、文化政策等がどのようなはたらきをすると考えられるのかについて、文化資本の概念を用いて、また、都市のサブシステムとして創造的環境を取り上げて検討を行い、その上で、サブシステムから都市全体にどのように波及するかについて論じた。まず、最初に、創造産業を育み、支援するものとして概念化されている創造的環境について論じた。そこでは、創造的クラスターといわれる創造産業事業者が形成している地域的ネットワークが創造性を発揮しイノベーションを生み出すために重要であるが、その環境条件としての創造的環境については、そのようなネットワークを含めた社会関係とそれを規定する文化的要因に目が向けられるべきであることを論じ、これについて概念化される関係性資産を検討した。

「多様なアクター間の相互依存性とそれに基づく相互作用や、その地域に特有の経済活動や文化が歴史的に蓄積することで生み出された共有された行動枠組み及び関係性」として定義される関係性資産は、サブシステムの文化であり、これを他の場所に移植できるのかという問題が浮かび上がった。

この議論を受けて、次に、文化が活動を支え、方向づけ、推進するはたらきを説明するために文化資本という概念を導入し、その概念及びはたらきについて検討を行った。文化資本は創造的環境を構成しているケースのように、地域に内在しその地域の活動に作用するというだけではなく、政策やまちづくり活動等の中に内在してそのような活動を推進するものとして捉えることができる。そして、この文化資本による活動の推進が都市というシステムに何らかの変容をもたらす可能性を見るのである。文化資本とは、それが関わる活動に意味づけし、価値を生み出す原動力となることで、活動を支え・推進し・方向づけるという、文化の持つはたらきを捉えた概念で、活動の意味づけに関わる文化的価値を具体化した、あるいは奉じる知的資本や文化的資源として定義される。文化資本のこのようなはたらきは、意味、機能、構造の3つの位相で捉えることができる。その中でも意味が重要で、意味に関わる文化的価値は活動の主体形成や活動の動機づけ、あり方・方向づけに関わる。しかし、意味だけでは現実の社会を動かすことはできず、意味を具体的に現実化する機能やそれを支える構造が必要である。機能については、知的資本部分が、文化的価値が刺激する創造性によって引き出された人の潜在能力と結び付くことによって価値の創造能力という機能を形成する。構造は、知的資本等が価値を生み出すために必要な知識・ノウハウ、あるいは他者との関係の仕方等の思考・行動あるいは関係の枠組み等を指し、活動が現実の具体的な社会的状況に対応することを可能にし、推進する。このように文化資本という概念によって、文

化の持つ作用する力が活動を創発させる、あるいは支え・方向づける可能性について理念的な説明を行なった。

第三に、前の２つの議論を受けて創造的環境の議論に文化資本概念を導入し、文化消費の観点から議論を行なった。すなわち、都市の創造性の議論に対して消費的視点の重要性を主張し、消費者の文化創造能力を切り口に文化資本を媒介にして文化消費と創造的環境の関係について考察を行ったのである。そのため、消費者が文化消費を通じて発揮する文化創造能力が都市という場において展開されることによって都市の創造的環境の形成に貢献するという仮説を提示し、その論拠を求めた。まず、消費者の文化創造能力が大きく深化・拡大していることが確認され、それが都市においては音楽シーンのような文化空間において表現活動を中心にして発揮されていることが論じられた。この文化創造能力が都市の創造的環境の形成に貢献するためには、文化創造能力が文化空間を創造的なものにすることに寄与するとともに、このような文化空間が他の文化空間と結びつき全体として環境を構成していることが必要である。消費者が享受の過程で生み出す意味は、都市の文化空間に参加し、何らかの形で表現されることを通じて、創造的な文化空間の形成に寄与することができる。すなわち、消費者の表現等の活動は、参加する文化空間に固有の文化資本の作用を受けるため、その文化資本が創造的なものであれば、創造的な活動が育み、支えられ、知の生産につながるが、逆に、消費者の活動は、絶えず新しい意味を突きつけることによって文化資本を創造的なものとして維持し更新する。このようにして、文化消費は創造的な文化空間の形成に貢献する。要するに、消費者の文化創造能力が創造的環境の構成に文化空間を通じて結びつくためには、消費者の生産した意味を文化空間における創造的活動にもっていく創造的な文化資本が必要であり、逆に、消費者の生産した意味がそのような創造的な文化資本の維持・更新に寄与することになる。この考察の中で重要な役割を果たしたのは、先述した文化資本概念である。この概念を用いることで、消費者の文化創造能力を文化空間を媒介に空間論に着地させて、都市の内発的發展を説明する創造的環境という、都市のサブシステムの形成について分析することができた。

第四に、文化資本が、都市内に新たにサブシステムを創出する可能性について検討を行った。文化政策やまちづくり等は、そのイニシアティブが展開されることによって、それらに内在する文化資本が新しい活動を創発させたり、他の活動に波及したり、あるいは同様の活動と連携したりすることを通じて、それらの活動とネットワークを形成することで、地域内に一つのサブシステムを創出することが考えられる。議論の焦点は、その中でサブシステムといえるような、それ固有の行動枠組み、すなわち文化を創り出す可能性があるかという点にある。ここで、場の理論を導入すると、ネットワーク内の中核において活動間の密度の高い相互作用が行なわれることで場といわれる状況が形成され、その中で地域の文化とは距離を置いたそのネットワークに特有の局所的な行動の枠組み、すなわち、新しい文化が生み出される可能性を考えることができる。その生み出される局所的な新しい文化は、文化資本にかかる活動が拡大・発展し、ネットワークも拡大・複合化することによって、ネットワークの交差を通じて地域の文化の変容につながることも考えられる。この場合、活動が事業的に成功することにより、その文化は他のアクターから評価されやすくなるが、さらに、次のような仮説を立てることができる。すなわち、活動が地域についての問題提起を含んでいる場合、都市のアクター間に地域としての認識、地域アイデンティティの活性化をもたらす場合があるが、これは地域が一種の組織フィールドという複数の組織等が全体として構成する影響関係の枠組を形成し、その中で集団としての共通認識が形成されることを意味しており、アクター間に一定の相互作用等を伴う場合、この共通認識をベースにして新しい文化の波及・共有化が展開すると考えられる。このように、文化政策等が、その内在する文化を通じて都市内に新たな文化を持ったサブシステムを創出し、そこから都市システム全体に影響を及ぼす可能性が論じられた。

以上の議論に対して、検証を行い新たな知見を得るために事例の分析を行なった。まず、英国のシェフィールド市とマンチェスター市の文化産業政策の比較を通して、ポピュラー音楽に焦点を当てて創造的環境の政策的形成について検討を行った。ポピュラー音楽についての制度的厚みがないシェフィールドでは文化産業地区を中心に一種の創造的環境の形成を図るべく、施設整備や環境整備、事業サービスという行政による機能面の支援を行なってもポピュラー音楽産業に期待したほどの成果が現れていないのに対し、行政が特別の支援を行っていないマンチェスターでは、文化生産と文化消費の接点を持つ音楽シーンが盛んに活動を行っており、ポピュラー音楽が活況を呈し、発展を続けている。マンチェスターには、オーディエンスという文化消費者が中心となって構成する音楽シーンのような文化空間が歴史的に形成されてきたのであるが、そこにはポピュラー音楽を支える文化資本が蓄積されているのである。そして、そのような文化空間を含み、かつ育む制度的厚み——オーディエンスやミュージシャンを含めた様々なアクター、音楽シーンのような文化空間、音楽の生産及び流通業者の集積、演奏拠点、それらのネットワークが複合されたもの、及びそれらの間に形成された知識や関係の枠組み——が形成されているのである。シェフィールドの経験からは、このような制度的厚みや文化資本は人為的・計画的に創り出すことは難しく、政策的には、物理的環境の整備の結果ポピュラー・カルチャーを支えるような文化資本が活躍する場を創出したマンチェスターの経験が一つのヒントとなるように、外的な環境づくりを行ない、その中で時間をかけて社会関係が形成され、その中から文化資本が生まれるのを待つということになるのではないか。このように、創造的環境の形成には、その都市に既に存在する文化資本やそれを支える制度的厚みが鍵を握っていることが確認された。

次に、滋賀県の長浜市の黒壁によるまちづくりの事例を用いて、まちづくり活動に内在する文化資本が都市の変容をどう導くかについて分析を行なった。その結果、本章の一つの主張である、「文化資本が活動を創発させ、その活動のネットワークの中で形成された文化がネットワークの交差・複合化等を通じて都市全体に波及していき、それによって地域の文化を変容させる」という議論については、長浜の事例においては概ね妥当することが確認された。第4節の仮説については、長浜のケースでは、中心市街地を中心とした比較的コンパクトなエリアを舞台とした、商業事業者やまちづくり関係者という目的や関心に共通性を持つ限定されたアクターが対象となるため、黒壁の活動等により一種の組織フィールドが形成され、共通認識に基づいて文化が波及・共有化されたと推論することができる。また、事例からは、文化資本の意味的側面である文化的価値が、活動を動機づけたり、ネットワークを推進したり、ネットワーク間をつないだり、ネットワークやネットワーク間の中核的組織の非営利的側面を支えたりするはたらきをすること、さらに、経済的価値を生み出すことで文化資本と経済資本の自立的な循環メカニズムを成立させるという点において、上述の議論の重要な条件を成していることが確認された。しかし、当然のことながら、文化的価値は単独でこれらの効力を発揮したわけではなく、イニシアティブ的な活動の形成においては地域の置かれた状況や人的要素、ネットワークの交差・複合化については地域に関わる明確な目的を持ったイベントの開催やまちづくりの機運が重要な条件を構成しているということができる。

第3章の議論から一つ引き出せるのは、ここでの議論では、文化政策やまちづくり活動に内在する文化資本がサブシステムを構成し新たな文化を形成する可能性、あるいは、政策的に創造的環境のようなサブシステムを形成する可能性を論じたが、この可能性は、対象とする活動やその活動の対象となる都市の状況——都市の規模や制度的厚みの内容等——との関係に大きく左右される、ということである。英国の事例で見たように、政策的に創造的環境を形成するのが困難であったのは、ポピュラー音楽自体に関わる難しさと、ポピュラー音楽とシェフィールド市のそれまで歴史的に蓄積してきた文化や制度的厚みとの関係に原因があったと考えられるのである。

第 章では、文化の持つ意味作用を取上げ、都市再生を目指した文化政策等が地域についての新しい意味やイメージを地域社会に提示することによって、市民の自分たちの都市に対する認知や意味解釈に影響を与え、そこから地域社会の変容をもたらす契機につながる可能性を論じた。そのため、解釈学的社会学や社会心理学の自己カテゴリー化論などの議論を援用して、地域についての意味やイメージが地域アイデンティティへの影響を伴いながら地域の文化に作用することについて検討を行った。なお、ここでは、人々の認知が社会形成や文化形成に及ぼす作用を認め、この認知的な作用を中心にして議論を行うが、社会的事象や文化的事象を単に認知的に構築されたものと捉えるのではなく、認知が契機となってそこから人々の相互作用なりが生じて、認知的な存在を超えた、一つの実体的な存在を創り出すと見ようとするものである。

まず、地域の文化の一つとしてソーシャル・キャピタル形成の問題を取り上げ、これに対して意味の視点を導入し、文化政策等が提示する地域についての意味が契機となって、地域における多様なアクター間における利他的な協働がどのようなプロセスで形成されるかについて考察を行い、次のような洞察を得た。すなわち、地域に関わる文化政策等のプロジェクトが行われることでその内包する地域についての意味が地域社会に提示され、そこから地域の人々、個人や活動主体の地域に対する意味を問う動きが喚起される場合に、さらに、そうして喚起されたそれぞれ異なる意味が統合へ向かう契機を得るとき、そこに利他的な協働が現れるというものである。ここで重要なのは、意味の統合のプロセスである。地域の個人等が地域に対して抱いている意味を地域の全体の意味として統合しようとするプロセス、すなわち、地域アイデンティティ再構築のプロセスでは、社会的な全体の意味に私的に抱いている意味を投影できるように利他的な行為が導かれ、さらに、個人等がその機能を地域における具体的な価値の創造につなげる機会を得ることで協働が生み出されると考えられる。すなわち、地域を構成する主体である個人等がその地域に対して抱く意味を投影するために、具体的な価値を生み出そうとする活動に機能を提供するという形で地域としての意味の統合のプロセスに参加することで、利他的な協働が生まれるのである。ソーシャル・キャピタルは、このような協働の継続とその経験の蓄積により形成される一つの文化と捉えると、文化政策等はその提示する地域についての意味によって地域の文化を変容させる契機になるということができる。

この議論について、再び長浜市の事例を用いて分析を行い、そこから、文化政策等が市民等の間で意味を問う動きを喚起する、すなわち、地域アイデンティティ再構築のプロセスが起動する条件については、文化政策やまちづくり等の活動・プロジェクトに明確な意味が内包されていること、地域自体に多くの市民に支持されるような確かな固有価値があること、の2つを引き出すことができた。また、意味の統合のプロセスについては、地域を主題化したイベントが協働を生み出す重要な契機になることがわかった。

次に、都市のイメージ戦略が、その都市の自己イメージの変化を通じて地域社会の変容を導く可能性について検討を行った。そこで、地域イメージの変化がグラスゴーの文化政策の経験に見られるような地域社会の変容をもたらすと仮定し、そのような作用を説明する論理、メカニズムを導き出すことを目指した。そのために、解釈主義的社会学の知見を援用して、地域イメージが投げかける意味の解釈をめぐる問題として考察を行い、それに基づいて英国グラスゴー市のイメージ戦略による都市再生政策について分析を行った。まず、地域の自己イメージの変化に対して市民はどう反応するかという問いを立てて、それに対して、A.個人の持つ地域イメージを修正して新しいイメージを受容する、B.新しい地域イメージに対して問いを投げかける、という2つの反応について検討した。Aの場合、市民は新しいイメージを受容を通じてその内包する新しい意味を受容することになるが、これは市民個人個人の持つ解釈枠組が変化することを意味する。しかし、このとき、新しい地域イメージが内包する意味と地域につい

ての従来の意味解釈との間で葛藤が生じると考えておかしくない。ここから、新しい意味の是非を問う動き、そこから地域の意味自体を問う動き、すなわち B の動きが生じるものと考えられる。その B の場合、新しい地域イメージは、その提示する意味内容について地域というカテゴリーをめぐる闘争・競合、すなわち、地域の意味づけをめぐる闘争・競合を地域内に生み出し、地域をテーマにして市民間で相互行為が生み出されるのである。これは同時に、地域について自らが抱く意味を投影する、具体化するための活動、すなわち地域アイデンティティ再構築の動きが誘発される、あるいは活性化される可能性を意味する。このプロセスの進行によって地域のカテゴリーについてコンセンサスが形成され、それに基づいて地域アイデンティティが共有化される場合には、第 4 章で論じた一種の組織フィールドが創出され、集団としての共通認識を形成することで新しい意味の受容により変化した解釈枠組の共有化・波及が地域内で展開し、それによって地域の文化（この場合、市民の解釈枠組のうち地域に関する事象に対応する部分を集合的に括ってみるとき認められる、一定の共通する傾向を意味する）を変容させると考えられるのである。この 2 つの動きは、A のケースで論じたように、互いに関連し合って進行し、地域社会に作用していくことが考えられるのである。

このような仮説に基づいて、グラスゴー市のイメージ戦略を中心とした文化政策による都市再生の経験について分析を行った。その結果、グラスゴーが対外的にアピールするために戦略的に構築した文化都市という新しい地域イメージは、自己イメージとして地域の市民に提示され、それによって上述したメカニズムを発動させて地域社会の活性化をもたらし、経済の再生につながるようなグラスゴーの地域の文化の変容を導いたと説明できることが確認された。地域イメージの変化が地域社会の変容を導くメカニズムについての仮説は、グラスゴーの文化政策の経験においては概ね妥当するとしても修正すべき点、留保すべき点も見出せる。すなわち、新しい地域イメージの受容に伴う個人の解釈枠組への影響は、それだけでは変化の契機になったとしても、実態構築的な施策を伴って初めて解釈枠組の変化をもたらすということができる。また、変化した解釈枠組の共有化については、グラスゴーのアクター全体では対象が大きすぎて仮説を適用することは難しい。ただし、グラスゴーのその後の状況の変化から推論すると、グラスゴー経済や産業、文化の中核となる人たちに対象を限定した場合、その中で共有化が進み、その後影響が周囲に及び、地域の文化を変容させることになったと考えることができる。

このようなメカニズムを作動させるための条件としては、第一に、政策が投げかける新しい地域イメージの持つ意味がインパクトの強いもの、それまでの市民が持っていた解釈枠組から外れるもの、処理できないものであること、第二に、新しい地域イメージを受容するだけでは地域の文化の変容にいたることは考えにくく、その意味づけの方向に沿って変化を推進する具体的な肉付けとなるプロセスの進行が伴うこと、第三に、個人の解釈枠組の変化が集合的に起きるためには、新しい地域イメージが地域の意味を問う動きを喚起すること、地域の主題化を引き起こすこと、第四に、A、B の 2 つの反応それぞれから生まれる動きが、小さな動きではなく、大きな動きとなるような政策側の要件があること、あるいは地域の側がそのような状況にあることを挙げることができる。これらの条件に対しては、グラスゴーの文化政策について次のことを指摘できる。まず、文化都市という地域イメージは、グラスゴー市庁を中心とする政策主体が今後のグラスゴーの進むべき方向、あるべき都市像として創出されたものであり、当然、グラスゴーという都市の全体的な枠組に関わる意味づけを表象したものであるから、地域の意味、カテゴリーを問う動きを喚起することになったと考えられる。また、地域の側においては、グラスゴー市民の間にグラスゴーの過去や伝統に対する強いこだわり、文化都市という新しいイメージでは打ち消される労働者の都市としての誇りが残っていたことが、新しいイメージを問い直そうとする動きを誘発するが、かえって、地域を主題化し、地域アイデンティティを活性化することになったということができる。さらに、政策主体の強い意志と結束、巨額の投資に支えられた大規模なイベントと環境整

備が、当該メカニズムを強力に推進し、グラスゴー市を大きく揺るがす変化をもたらしたといえることができる。

第 3 章の議論によって明らかになったのは、地域イメージ構築等の文化政策等に内包された地域についての意味づけが、地域を主題化したり、地域アイデンティティにはたらきかけたりすることを通じて地域社会や地域の文化に変化をもたらす可能性において非常に重要なはたらきをすることである。この章では、2 つのテーマ（第 2 節、3 節）について論じ、事例を検討したが、文化政策等に内包されている意味が地域を主題化する条件に関しては、両者の間で共通しているものとして、その内包された意味が明確で強固なものであること、地域が歴史的に持つ固有の価値の存在、地域という枠組を認知させる都市全体にかかる大規模なイベントの存在、の 3 つを指摘することができる。

以上より、本研究で行った考察から、文化による都市再生・まちづくり、あるいは都市再生に関わる文化政策が導く都市の自己革新について、次のように論ずることができる。

文化政策等には、内在する文化のもつはたらきにより、活動の創発と活動群のネットワーク化による都市内のサブシステムの形成、あるいは、意味作用による地域の主題化、地域アイデンティティの活性化を通じて地域の文化に作用することで都市の自己革新を導く可能性を見出すことができる。文化は、一つは、意味の力によって活動の動機づけや主体形成、ネットワーク形成、ネットワーク間の連結などのはたらきをする潜在的な力を持っている。また、活動を現実成立させるために必要な価値の生産を支える創造的能力を形成するはたらきをする。さらに、意味作用によって地域の意味づけを問う動きを起こさせる潜在的な力を持っている。このような文化の持つ潜在的な力は、物質的な価値の生産・消費よりも、むしろ意味の生産・消費が重要となってきたり、いわゆる経済が文化化した社会において大きくなってきている。また、都市という地域社会においては、文化の意味的側面が地域についての意味づけに関わることで、市民の普段は希薄な地域に対する認知に働きかけ、地域アイデンティティを活性化し、それによって地域内の相互作用を生み出したり、集合体としての共通認識を形成しこれに基づいて思考・行動の枠組を波及させたりする潜在的な作用を持っている。したがって、経済の文化化した社会における、都市という枠組において、文化政策等は、その内在する文化の潜在的な力を引き出すことにより地域社会を変容させ、変革を導く可能性を持っているといえることができる。

しかし、当然のことながら、このような可能性を実現させる条件を満たさなければならない。条件としては、文化政策等に明確な意味（メッセージや意志）が内包されていること、地域の側に変化を希求する状況があること、地域自体に多くの市民に支持されるような確かな固有の価値があること、文化の力を引き出す影響力のある個人が存在すること、地域を主題にしたイベントが効果的に行なわれること、等を挙げることができる。これらの条件は、地域自体に関わる問題のように文化政策等ではコントロールできない問題もあるが、政策的に対応できるものも多い。したがって、文化政策等は、一定の地域的な条件の下で効果的に政策を展開した場合には、都市の自己革新を導く可能性を引き出すことができるといえよう。

論文審査の結果の要旨

都市の文化振興政策、文化活動を組み込んだ地域活性化施策が、地域の社会構造へ作用を及ぼしながら都市の自己革新を導く、という過程を、本論文は文化の持つ様々な可能性という視点から解明しようとした。従来、この分野では、文化産業、芸術活動の振興、都市計画という観点での議論や試みが多く行われてきたが、本論文はそうした理論、政策の中の文化的側面に着目し、文化資本、文化消費という概念を用いて、都市再生の過程を分析した。

文化政策は文化産業振興と文化保存・育成政策に分けられる。前者は、文化的資源を手段としながら文化活動の消費者が同時に文化の創造的な役割を果たし、全体として創造的環境を形成する。後者の文化育成、そこに含まれるイメージ戦略は、文化の持つ意味作用を介して人々の都市への対応を変化させ、地域社会についての新たな認識へと移行する。市民の意識、都市イメージの側面からみると、それが具体的行動と結びつく場合、行政施策、イベントなどが契機となり、市民の意識、意味の体系が再構成され、都市再開発、創造的環境としての都市形成へとつながっていく。例示として、英国の諸都市（グラスゴー、シェフィールド）と日本の長浜市をとりあげて変容の過程を考察した。英国の事例は、工業都市から文化都市への変化、再開発である。長浜市は、地域への一体感を再確認して、同時に伝統的なつながりを結合させながら、経済、生産活動の立て直しを行ったケースである。文化の働きは、特に文化資本として市民の一部分での活動を創発させ、そして都市の位置づけ、市民の居住する都市への意味づけを再構成する、という二つの側面に作用しながら、社会を変容させることに与るのである。

都市再開発、変容という従来のこの領域の研究は、主に芸術を中心とした文化を扱っており、個別事例や実践活動を取り上げた議論がもっぱら展開されてきた。それに対し、本論文は人々の共有価値を概念の中に加え、イメージの受容、そして文化の消費者という側面を考察に含め、広い視野から論点を展開している。人々に浸透した文化を「資本」としてとらえ、既存の資本概念と対比させながら、分析枠組みを形成し、それを基に都市の再生を論じた。

ただ、文化資本、ソーシャル・キャピタルなど、論文で用いた分析概念が、十分消化し切れていない部分も散見される。また取り上げた事例の実証データも限られている。しかし、精力的な文献研究と、ヨーロッパとアジアにまたがる文化条件の異なる複数事例を対象とし、単なる先行例という一般的紹介にとどまることなく内在的な検討を試み、文化と都市社会変容に関する解釈枠組みと、それに沿った一つの論証を提示した点で、学問的意義を評価できる。

以上のことから全員一致で、本論文は博士の学位に相当する水準にあると判断した。

氏 名	岩 佐 光 広
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院社博甲第学36号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	生の型，死の構え ラオス低地農村部における終末期の民族誌からのバイオエシックス再考
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 武 井 秀 夫 （副査）教 授 尾 形 隆 彰 教 授 広 井 良 典 （副査）准教授 小 谷 真 吾（人文社会科学研究科）

論 文 内 容 の 要 旨

本論は、ラオス低地農村部における終末期の民族誌的研究に取り組むとともに、その知見を手掛かりに既存のバイオエシックスとは異なる議論の地平を模索するものである。本論の大部分は終末期の民族誌的記述（第1～6章）に割かれているが、それは民族誌的営為から得られる記述的な知見、その分析から得られる理論的な知見、そして一連の過程で培われた認識論的な知見があってはいじめて、本論で目指すバイオエシックスの新たな地平を見据えることができるからである。そのための本論の構成は以下のとおりである。

まず序章では、問題の所在と本論の目的について整理した。バイオエシックスという領域が成立してから半世紀が経つ現在、バイオエシックスは転換期を迎えたといわれる。それは既存の規範主義的なアプローチから、問題の文脈性を重視するアプローチへの転換である。そうしたなかで記述的なアプローチに対する関心が高まり、それに取り組んできた人類学に対する関心も高まった。それに伴い、人類学内でもバイオエシックスをめぐる議論が徐々に蓄積されるようになった。そこで期待されたのは、多様な社会集団の道德性の解明と、通文化的な視点からの既存のバイオエシックスの批判である。人類学者自身もこうした点を強調し、バイオエシックスに対する批判的考察を進めてきたが、その一方でそれらの議論には、バイオエシックスと生物医療の枠組みを暗黙の内に踏襲してしまう傾向がみられる。本論ではそれに対して、既存の枠組み自体の問い直しを試みるべく、従来バイオエシックスの前提とはまったく異なる方針、つまり文化相対主義の視点から、特定集団のインテンシヴな調査を実施し、医療の場面ではなく日常生活に注目する方針を立てた。そのための具体的な調査として、ラオス低地農村部において終末期をめぐる民族誌的調査を実施した。

第1章から第6章にかけて、ラオスにおける終末期の民族誌的記述に費やされる。終末期という過程は、それ以前の日常生活の過程と、葬送儀礼などの死以降の過程との過渡期、交錯点として現出する。そのため、従来の「死の人類学」のように死以降の葬送儀礼に注目するのでは不十分である。日常生活から、終末期を経て、死に至るという一連の過程を描き出すことが求められる。

そこでまず第1章では、調査地とそこに生きる人々の日常生活を概観した。「広義」の調査地となるLHN地域の集落構成、集落の形成史、民族的背景、空間構造などの整理を通じて調査地の人々の生活世界を把握することを試みた。次に、そこで日々展開される日常生活をいくつかの側面に分けて記述した。それらをふまえて、調査村で生き方を、東南アジアの先行研究を参照しながら整理した。そこから見えてくるのは、個人として自立した生活を担うことと、他者と助け合って生きていくことが一つの生き方として捉えられており、日々の生活においてそれ

が体现されていることが垣間見える。第 1 章で示すこうした人々の生き方が、終末期の实践、論理、態度に深く関連していることが後の議論で明らかになる。

第 2 章では、調査村における死にゆく過程のもう一つの文脈となるヘルスケア・システムについて検討した。調査村においても生物医療は浸透しており、普段から利用されている。その一方で、伝統的な医療実践も日常的に利用されている。そしてその影響は、死にゆく過程にも及ぶ。だが、その関連の仕方は「先進国」のそれとは異なるものである。それは、調査村の人々の健康観や様々な医療資源の利用形態を知ることによって明らかになる。まず、先行研究とセミフォーマルなインタビュー調査の知見を踏まえながら、調査村の人々の健康観について整理した。次に医療資源とその利用形態について、保健行動のエピソードを挙げながら検討し、多元的な医療体系が再生産されていく構造を明らかにした。こうした多元的な医療状況は、人々の健康観や病気観の反映であり、文脈ともなる。そうしたなかで培われた健康観や病気観は、死にゆく過程をどのように捉えるのか、そしてそこにどのように関わるのか、ということの重要な判断要素となる。

以上の背景整理を踏まえて、第 3 章から本論の主題である終末期について論じていく。第 3 章では、まず調査村における死に至るまでの過程を概観し、そこから「終末期」の再定義を行なった。終末期は「先進国」において医療との関連で問題化されたが、調査村では死にゆく過程は自宅において主に展開する。そうした点から終末期という現象がどのような過程か、そしてそこにアプローチするためにはどのような視点が必要かを整理した。次に「死の人類学」を中心に先行研究を批判的に整理することで、終末期にアプローチするための視点を示した。そのうえで、従来の「死の人類学」が行ってきた、死以降の過程の分析からのアプローチをあえてとり、その有効性を検討した。ここでは、調査村における死の類型とその後の手続きの考察から、終末期における实践、論理、態度の具体的な指針が導き出せるかを確認した。結論を先取りすれば、そこから導出されるのは「普通に死を迎える」ための条件とそこに至るためのベクトルが示されるのであって、その現場の行為の指針は導出されない。この点を明らかにするためには終末期の現場に目を向ける必要がある、という結論を得た。

そこで第 4 章と第 5 章では、終末期の現場についての事例を挙げながら、調査村における終末期の实践、論理、態度について具体的に考察する。第 4 章では終末期ケアの現場に参加するアクター、アクターのケア実践の内容、そのアクター間の分業の整理から、終末期ケアの实践について記述した。そしてそうした現場の編成と実践と表裏一体となる論理を明らかにする。そこでは親子間での互助関係がポイントとなる。加齢に伴い変化する親子間での互助関係の連続線上に、終末期ケアが位置付けられ、それが終末期ケアの論理の基本構造となる。しかしながら、だとすると終末期の現場に参加するアクターが親子関係に限定されてしまい、他のアクターの参加を説明で着ない。そこで、終末期の实践と論理が習得される現場を「実践コミュニティ」という概念から整理しなおした。そこから明らかになるのは、それぞれが立場を変えながら参加する、終末期ケアの現場と日常生活における種々の現場での一連の実践経験が、終末期の实践と論理に結びついており、それぞれの経験を結びつけるのが先の論理であるということである。

第 5 章では、終末期の態度に注目する。そこで特に問われるのは「感情」のコントロールという点である。ラオスの人々の死に対する態度は、しばしば葬儀の雰囲気との関連で語られてきた。そこで指摘される「死を悲しまない」という主張に対し、本論では「悲しむが、悲しすぎない」という態度を問うことになる。「過剰さ」を避けようとする態度は、終末期においてだけでなく、日常生活における苦悩への対処として、日々実践されるものと同様の構造をもつ。ここからも、終末期という場面に関わる人々の姿勢が、日常生活の文脈となる人間関係と、日々を生きる態度と深く関連していることが明らかになる。

終末期ケアの現場の記述と考察を踏まえ、第 6 章では終末期の实践、論理、態度の理論的考察を試みる。そこでキーとなるのが、本論の題目である型と構えである。人々が日常生活と終末期の現場において培っていく型に根差すことで、それぞれの終末期の現場が共通性を持つことになる。しかし一方で、型を踏まえながらそれぞれの状況に応じた構えを取ることで、それぞれの終末期ケアの現場は個別性を有することになる。その時重要となるのが、

特定の状況において何を重視するかという「アクセントづけ」の実践である。状況全体のアクセントの配置を変えることで、その状況に適した形で、しかし彼らにとつての「当たり前」からも逸脱しない状況を生み出していく。それを可能とするのが一般的傾向をもつ型であり、そこから派生する個別的傾向をもつ構えなのである。この型と構えは、種々の終末期の現場への参加、そして日々の生活世界の現場において培われる。それらが、終末期ケアの実践、論理、態度が、「暗黙の前提」として語られないにもかかわらず、人々が終末期ケアの現場を編成し、それぞれの事態に適切に取り組んでいこうとする際の源泉となるのである。

以上の調査村における終末期の民族誌を経て、第7章ではバイオエシックスの新たな取り組みの地平を探る。ここでは私自身の調査経験から得た発想の転換を手掛かりに出発する。医療社会学者アーロン・アントノフスキーと医療人類学者アーサー・クラインマンの議論の助けを借り、何より調査村の人々の生き方に助けを借りながら理論的考察を進める。それは、何らかの「問題が起こった状況」に注目する問題生成志向に対し、「問題が起こらないように生きている人々の姿」に注目する秩序生成志向への転換を目指す議論である。そして、秩序生成志向のパラダイムにおいて議論をするための「型と構え」として、民族誌的アプローチに見られる人類学の型と構えの重要性に言及する。それは、端的に言えば「物事の間に立つ」というものである。バイオエシックスの問題、あるいは道徳的な生き方をめぐる問題に取り組むためには、ある程度の普遍性をもった抽象的命題である「倫理的言説」と、特定の文脈性をもった具体的実践である「道徳のプロセス」という二側面を捉えていく必要がある。人類学者の型と構えを取ることで、この二つの側面に架橋できる可能性を示した。

そして最後に、人類学者の型と構えを習得する過程として、人類学に特有のフィールドワークという過程を経験しなくても、こうした型と構えを培うための契機が日常生活にあるということを指摘した。そこで問題となるのは、何よりバイオエシックスを論じようという「私たち」自身である。どのような形で他者の日常に関わるためには、自分たちの日常をまず生きなければならない。そして、それを自省的に捉え直すという不断の試みを通して自分を知ることになり、そうした自覚的な「私」を培うことで、他者の生き方にとびこみ、そこに近づき、立場を換え、ともに歩むことができるようになる。そして、そうした試みを通じてはじめて、秩序生成志向のバイオエシックスの地平で議論することができるのである。その展望を示すことで、本論の終章とした。

以上の議論から、本論は大きく3つの点に寄与できたと考える。一つ目は、バイオエシックスの人類学についての貢献である。バイオエシックスの人類学的研究において、非西洋地域での医療をめぐる道徳や倫理を調査し、そこから通文化的な視点でもってバイオエシックスを批判的に捉え、より適切な議論の枠組みを構築することの重要性が指摘されてきた。しかし現状において、アメリカを中心とした「先進国」を中心に議論が展開されており、それ以外の地域で、バイオエシックスに関心をもってすすめられる人類学的研究は少なかった。こうした状況に対し、ラオスにおいて実施した民族誌的研究、およびそこからの批判的な議論は、バイオエシックスの人類学という領域に重要な貢献をなしたと考える。

二つ目に、ラオスにおける医療研究への貢献である。国政の事情などもあり、ラオスにおける医療研究は、東南アジアの近隣諸国に比べて圧倒的に少ない状況にあった。1990年代に入り徐々に研究が蓄積されてきたが、その多くは生物医療に特化したものであり、ラオスにおける多元的な医療状況を十分に捉えることができていない。そうしたなかで、本論で試みたインテンシヴな現地調査に基づく知見は、ラオスの医療状況を適切な形で捉える上での重要な知見となるであろう。医療という領域は人々の生活に深く影響を及ぼすものである。その意味で、本研究の知見は、医療研究という以上に、直接的な形ではないとしても、ラオスに暮らす人々の健康に貢献することができるであろう。また、本論で展開した議論は、医療というテーマに限定されたものではなく、ラオスに生きる人々の死生観をさまざまな視点から論じている。そうした知見はラオスにおける人類学的研究はもちろんのこと、現在重要性を増している教育などの分野においても貴重な資料となるであろう。

三つ目に、死の人類学への貢献である。人類学において死は関心の高いテーマであり続けた。しかし、その研究の多くは葬送儀礼に注目したものである。そうした研究から得られる知見は確かに重要ではあるが、「死」という現

象を適切な意味で「プロセス」として捉えようとするならば十分ではない。そこに欠けているのは、死以前の過程、つまり終末期への注目である。本論で試みたラオスにおける終末期の民族誌的記述は、ラオスという地域に限定されず、これまでの人類学のなかでは十分に検討されてこなかった領域を描き出すものである。こうした試みを通して終末期への注目を喚起することができるであろう。それにとどまらず、終末期をめぐる人類学的研究の蓄積を通じて、「プロセスとしての死」という命題において、正当な意味での「死の人類学」を構想することができると考える。本論は、そうした試みのための重要な一歩ともなるであろう。

論文審査の結果の要旨

本論文はラオス低地農村部における現地調査から、そこに生活する人々の死の看取りについての民族誌と、その民族誌分析を通じてバイオエシックスという領域に新たなパースペクティブを切り開こうとするものであり、文化人類学領域ではもっとも新しい下位領域の一つといえる「バイオエシックスの人類学」をわが国において確立する試みである。

先進諸国において、バイオエシックスは先端医療等によって生み出される新しい倫理的問題群への対処に大きな貢献を果たしてきた。しかし、同時にその論理の西欧中心性、医療中心性、そして抽象的で理念的な議論に終始する脱文脈性等において批判もされてきた。ローカルな生活世界という文脈の中で「問題」を生きる人々の道徳的営みを包含し得るパースペクティブはいかにして可能となるか、それが本論文の問いである。この問いに答えるために、岩佐氏がとった方法は、先進国以外の地域で、日常生活の営まれるローカルな世界における、ありふれた問題をめぐる人々の道徳的な営みから出発することであり、そこでの知見からより広い通文化的なパースペクティブを見いだそうとすることである。また、従来の死の文化人類学的研究が葬送等の死後の儀礼を中心に展開されてきており、死へと向かう期間についてはほとんど研究がなされていないという点でも、死の看取りというありふれた問題を通して、文化人類学的な死の研究に新たな展開をもたらすものでもある。

論文の主要部分である民族誌記述とその分析においては、ラオス低地農村部の調査地の人々の日常生活と死の看取りをめぐる実践が詳細に描かれ、そこから人々の実践に形を与えるものが規範のようなものではなく、むしろ日々の実践を通じて習得されるさまざまな実践の場に応じた型であること、その型の基盤には同じく日々の実践を通じて習得される「カン（互酬性）」や「タット・チャイ（覚悟を決める、執着しない）」という人とのかわり方、人との間を大切に作る構えがあることが示される。そうした構えに基づいた実践こそが、さまざまな場とそこでの実践を型に倣った、「適切」で「タンマダー（普通）」な形にまとめ上げていくということである。観察された人々の実践とそれについての語りそれぞれの文脈的解釈を重ね合わせていくことによって、いわゆる「厚い記述」を実現しているという点で、この民族誌は第一級のものであり、おおきな学問的貢献であるといえることができる。

第7章「バイオエシックスからライフエシックスへ」は、第6章までの民族誌を踏まえてバイオエシックスが扱う新しい問題群においても問題当事者のローカルな世界における道徳的生活のありようを捉えた上での議論の必要性を論じ、「問題生成志向」の現在のバイオエシックスを「秩序生成志向」のライフエシックスへと転換することによって新しい議論の地平が開かれることを論じている。意欲的で示唆に富んだ議論ではあるが、バイオエシックスの具体的な問題を俎上に上げての議論ではないため、民族誌との接合が十分な説得性を持つにはいたっていない。この点は著者自身が課題として挙げている。二つの部分の接合性を除けば、論文の完成度の高さは際だっており、全員一致で合格と判定した。

氏 名	楊 明
学位（専攻分野）	博 士（文 学）
学 位 記 番 号	千大院社博甲第文57号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	中国語の結果構文における動補構造の研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中 川 裕 （副査）教 授 宗 宮 好 和 教 授 石 井 正 人 （副査）准教授 田 口 善 久（人文社会科学研究科）

論 文 内 容 の 要 旨

動補構造を述語にする結果構文は使役事象を表現する。使役事象は原因と結果という二つの下位事象が存在し、原因と結果の関係は、全体として有機的な一つのまとまりをなし、他動性のプロトタイプを表す。しかし、動補構造を構成する前項述語と結果述語がどちらも自由形式であるにもかかわらず、なぜ一つのまとまりを成す使役事象のスキーマを表現することができるのか、換言すれば、使役義はどこから生じてくるのかという根本的な問題については、いままでの先行研究では、満足のいく説明を与えていない。使役義の生起の問題に関しては、湯延池 1992 は、動補構造が形成される場合に限り、結果述語(後項要素)に古代中国語の「使役用法」が顕在化し、その属性が複合動詞全体に浸透すると主張している。このような考え方は、山口直人 1991; 秋山淳 1998; 石村広 2000 でも支持されている。石村広 2000 は、結果構文の動補構造に含まれる使役の意味については、結果事象の語順が逆転することによって複合化が生じており、これが後項述語(本稿の結果述語)の語彙的な使役機能の獲得と密接に関わっていると主張している。つまり、結果構文における使役の意味は、結果述語の使役動詞化に伴って生じているのである。石村広 2000 によると、複合現象と語彙的な使役機能の獲得は、結果述語のヴォイスの転換という観点から互いに連動したものであると捉えられ、現代中国語では、結果述語に該当する語はすでに使役の意味を失っているが、結果述語を2項の使役他動詞に転換するには、変化を引き起こす原因ないし働きかけとなる要素(前項述語)を導入しなければならない(石村広 2000:146)。しかし、語順の逆転による複合化がどうして結果述語の使役化につながるのかという理由についてはなんら述べられていないのである。しかし、その理由が明らかにされない限り、上記の説明は成立しえない。

さらに、最も深刻な問題は、動補構造が複合動詞として扱われている傾向があるということである(Li, Yafei 1990, 1993, 1995; 望月圭子 1990, 2004 等)。しかし、前項述語と結果述語は、石毓智 2000; 沈家煊 2003 などが指摘するように、いずれも自由形式で、その組み合わせは生産性が非常に高い。例えば、郑怀德 1987 の 2113 個の動詞に対し考察を行った結果によると、2113 個の動詞のうち、1727 個が動補構造の前項述語となることが可能であり、全体の 81.7% を占めている。結果述語と結合することができないのはわずか 386 個のみである。また、徐丹 2000 の 528 個の単音節動詞に関する考察によると、前項述語となれる動詞は、488 個あり、全体の 92% を占めている。一方、結果述語となるのは主として非対格動詞と形容詞である。結果述語となることが出来る動詞は、陈巧云 2000 の統計によると、115 個ある。また、马真 & 陆俭明 1996 の考察によると、頻繁に結果述語となるのは、単音節形容詞が 153 個、二音節形容詞が 63 個である。なお、このようにみると、動補構造は、龚千炎 1984 の言うように、非常に生産的な形式であり、その構造の鋳型に基づくと、動詞が自動詞または形容詞と結びついて臨時的な組み合わせが構成される。その組み合わせの数は無限と言ってもよい。このような動補構造の生産性を考えると、それらをレキシコン(Lexicon)に登録されている動詞として扱ってしまえば、レキシコンは膨大なものとなると予想される。記憶力の限界や言語の経済性原理を考慮に入れると、それは賛成し難い考え方であろう。石毓

智 2003 も、動補構造が高度に生産性の高い統語構造であり、動補構造を複合動詞として考えてしまうと、それらが語彙的な固定表現であり、生産性の高い統語構造ではないという誤解を招く恐れがあると指摘している(石毓智 2003:30)。

動補構造は、複合動詞として捉えるよりも、むしろ Goldberg1995; Goldberg&Jackendoff2004 などでは提案された構文文法的な考え方のほうが遥かに自然かつ合理的である。即ち、結果構文において特定の動詞クラスが特定の統語的順序で配列されて成立する動補構造にみられる慣習化された合成パターンが構文(Construction)として、抽象的な使役の事象スキーマ([CAUSE-BECOME])を記号化しており、一方、前項述語()または結果述語(RP)によって語彙化される具体的な意味が使役の概念構造に組み込まれることで使役の事象スキーマが具体化される(elaborated)という考え方である。従って、レキシコンに登録されているのは、個々の具体的な結果複合動詞ではなくて、むしろ抽象的な意味に結びつく動補構造の統語形式と具体的な意味を語彙化した動詞や形容詞だけである。この意味では、構文というものは、Goldberg&Jackendoff2004 が指摘するように、伝統的なイデオムと同様に、特定の統語構造とその意味が言語ユニットとしてレキシコンに登録されているのである。具体的な使役事象を表現する結果構文は、動詞の具体的な意味と構文の抽象的な意味がダイナミックに統合することによって構築されることになる。

構文という考え方を取った際に、結果構文に共通して見られる使役の解釈は、「構文」という単位に、つまり前項述語と結果述語との組み合わせから構成されていてある特定の慣習化された解釈と結びつく単位(unit)に求められるということになる。従って、個々の動補構造は、レキシコンに別々に存在する複合動詞として扱うよりも、むしろ特定の動詞クラスが特定の統語構造で配列されて構成される構文が、使役事象の抽象的な概念構造(使役スキーマ)を言語化しており、前項述語または結果述語によって語彙化される具体的な意味が構文に組み込まれることで抽象的な使役の事象スキーマが具体化されると考えるほうが合理的である。一方、前項述語または結果述語となる動詞・形容詞によってプロファイルされる具体的な意味は、外界や文化についての背景的な知識を豊富に含んだフレームを参照しなくてはならず、それは結果構文の構築に多大な貢献をしている点にも注意すべきなのである。

本稿は、第六章から構成されているが、各章では、下記に示される内容を扱った。

第一章では、結果構文と動補構造について説明し、研究目的について述べた。

第二章では、事象構造について考察した。陳平 1988 や戴耀晶 1994 などの先行研究を踏まえて、文や節が表す事象のタイプは、六つのテスト基準により、状態、活動、達成、到達という四つのカテゴリーに分類される。さらに、この四つのカテゴリーは、節や文のレベルで検討されるべきであり、それを決定するのは、決して動詞の語彙的な性質だけではなく、動詞と文中のほかの要素との相互作用によって決められるものと主張した。さらに、項構造と概念構造(事象スキーマ)から構成される事象構造を示し、各事象タイプの概念構造を語彙化する典型的な動詞も示した。

第三章では、影山太郎 1996 や RH & L1998 に見られる還元主義の限界を指摘し、Goldberg1995 の構文文法理論に基づき、使役事象を表す概念構造は、必ずしも二音節の使役動詞だけに語彙化されるとは限らず、句パターン(phrasal pattern)の動補構造に記号化される場合も存在することを主張した。具体的にいえば、)使役の意味の所在、)動補構造に結びつく独自の項構造、)構成要素に対する意味制限という三つの証拠を示し、結果構文における動補構造は、使役の概念構造を記号化するゲシュタルト構造、つまり、構文(Construction)であることを認める必然性があることを主張した。その上で、Goldberg1995 で提案された原則に従って、動詞と構文との意味的な統合と項の融合についても考察した。しかしながら、参与者役割と構文の項役割との融合については、英語の言語事実に基づいて築かれた構文文法の < 意味的な一貫性原則 > と < 対応関係の原則 > では、必ずしも動補構造と動詞との融合プロセスを十分に捉えきれないことも確認した。

第四章では、Dowty1991 のプロトロール理論に基づいて使役事象を表す文において使役主の項役割と被使役主の項役割の含意属性制約について検討した。達成タイプの概念構造において構成事象の前景化によって項役割の含意属性が変動し、含意属性の変動は、動詞の参与者役割と使役項役割とが融合する可能性に影響を与えることが観察された。結果構文や使役動詞を含む使役構文においては、主語に写像される使役主は < 変化の惹起性 > だけでよく、一方、目的語に写像される被使役主は、 < 被影響性 > と < 状態変化性 > が含意属性の制約となる。これは、動詞に結びつく参与者役割が構文の項役割と融合する規則であると考えられる。また、ある参与者役割が使役主として捉えられるのは、中右実 & 西村義樹 1998 と辻幸夫 2002 が指摘するように、結果事象の実現

に対して貢献した参加者の前景化,または「重要な関与」によるものである。使役主として捉えられる参加者は、客観世界でほかの事象参加者よりも、変化主体(被使役主)に対して与える何らかの作用や働きかけが認知的に際立っているものと話者によって解釈されるものであるというふうと考えられる。言い換えれば、使役主として捉えられる参加者役割が「自立的移動・活動性」の有無にかかわらず状態変化を被る被使役主に対して際立って何らかの具体的・抽象的な影響(affectedness)を与えるという非対称的な関係が起因事象として話者によって捉えられているのである。

第五章では、結果構文において前項述語と結果述語に結びつく参加者役割と使役項役割が融合する原則を検討した。結果構文も使役事象を表す使役構文の一種として考えられるために、前章で提案した使役主項役割と被使役主項役割の含意属性を満たさなければならない。使役動詞による使役文の場合には、項役割と融合するのは、すべて使役動詞に結びつく参加者役割であるが、それに対して、結果構文の場合は、使役項役割と融合する参加者が動補構造の前項述語()または結果述語(RP)の意味に結びつく参加者役割から提供されている。そこで、二つの使役項役割の含意属性が満足されて結果構文が構築される際には、具体的に前項述語や結果述語に結びつくどの参加者役割がどの項役割と融合するのか、そして二つの項役割と融合する参加者役割の間にどのような意味関係が成り立っていないかということが中心的な問題である。この融合問題について、Li,Yafei1995 で提案される三つの使役役割の指定条件を批判的に取り入れて融合三原則を提案した。そして、融合三原則に基づいて前項述語と結果述語に結びつく参加者役割がいかに項役割と融合し、結果構文が構築されていくのかについても詳細に考察した。具体的には、前項述語の意味レベルのプロファイルと構文レベルのプロファイルの一致、部分一致、そして不一致という三つの場合に分けて考察を行った。結果構文が構築される際に、動詞によってプロファイルされる意味だけではなく、活性化領域(Active zone)を含めたフレーム情報や文脈情報も大きく貢献していることも観察された。

なお、全体を通じて言えることは、レキシコンとシンタクスは連続しており、両者の間に厳密な区別が想定できないという点である。Langacker1990 の指摘するように、言語知識は、「慣習化された言語ユニットの目録」と見なされ、記号ユニットの場合、形態素、語、句、節・文のどのレベルであれ、言語形式と意味との対応が慣習化し、さらに定着していれば、それらすべて言語単位として、言語知識の重要部分を構成するのである。このような認識のもとで、特定の意味構造と結びつく動補構造も、それを具体化する(elaborate)役割をもつ語彙項目とは別の、独立した存在であって、ある抽象的な意味を記号化することを認識しなければならない。言い換えれば、動補構造にみられるような、特定の動詞クラスが特定の統語的順序で配列されるという合成パターンも、語彙や形態素と変わりはなく、いずれも意味と形式との対応が慣習化されて出来上がった項目としてレキシコンに登録されており、概念構造のテンプレートとなるような共有経験から抽出された安定した構文スキーマである。動補構造における特定の言語要素の配列のあり方は、その背後に潜む使役事象の概念化のあり方に動機付けられた類像性(iconicity)が認められる。構文スキーマがある数の具体例をもとに抽出されていったん定着すると、新しい表現の構築と認可に大きく役立つ。話者は構文スキーマに基づいてさまざまな新しい表現または具体例を創造的に作りあげることができる。多彩なパターンをみせる具体的な結果構文は、まさに構文の抽象的な意味と動詞の語彙的な意味が一定の規則に基づいた相互作用によってダイナミックに構築されるものである。一方、抽象的な構文は、さまざまな具体例に存在するのである。両者は相互依存・相互作用の関係にあると考えられる。

主要参考文献

秋山淳 1998: 「語彙概念構造と動補複合動詞」『中国語学』No.245.

陳 平 1988: 「论现代汉语时间系统的三元结构」『中国语文』第 6 期.

陈巧云 2000: 「动词作结果补语情况探析」『新乡师专学报(3)』

戴耀晶 1997: 『现代汉语时体系统研究』浙江教育出版社.

Dowty1991: “Thematic Proto-Roles and Argument Selection” *LANGUAGE*, Vol. 67, No.3, P547-619
Published by: Linguistic Society of America.

Goldberg, Adele.1995: *Construction: A Construction Grammar Approach to Argument Structure*.Univ.of Chicago Press.

Goldberg, Adele and Ray Jackendoff 2004: “The English Resultative as a Family of Constructions”,
LANGUAGE Vol.80: P532-568. Published by: Linguistic Society of America.

- 龚千炎1984:「动结式复合动词及其构成的动词谓语句式」『安徽师范大学学报』1984(3)
- 石村広2000:「中国語結果構文の意味構造とヴォイス」『中国語学』247.
- 影山太郎1996:『動詞意味論 - 言語と認知の接点 - 』日英語対照研究シリーズ(5) 柴谷方良・西光義弘・影山太郎(編).
- Langacker1990: *Concept, Image, and Symbol: The Cognitive Basis of Grammar*. Berlin: Mouton de Gruyter.
- Li, Yafei. 1990: "On V-V Compounds in Chinese", *Natural Language and Linguistic Theory* 8, P177-207.
- 1993: "Structural head and aspectuality". *LANGUAGE*, Vol.69, P480-504. Published by: Linguistic Society of America.
- 1995: "The thematic hierarchy and causativity". *Natural Language and Linguistic Theories* 13. P255-282.
- 马真 & 陆俭明 1996:「形容词作结果补语情况考察」『汉语学习』
- 望月圭子 1990:「動補動詞の形成」『中国語学』237 日本中国語学会.
- 2003:「日本語と中国語における使役起動交替」『松田徳一郎教授追悼論文集』研究社.
- 2004:『現代漢語動相標誌的研究』台湾国立清華大学語言学研究所博士論文.
- RH & L1998"Building verb meaning", in M. Butt & W. Geuder (eds.) *The Projection of Arguments: Lexical and Compositional Factors*. P97-134. CSLI Publications.
- 湯延池1992:『漢語詞法句法三集』台灣學生書局.
- 2003:「现代汉语‘动补结构’的类型学考察」『世界汉语教学』2003年第3期(总第65期). P17-23.
- 石毓智2003:『现代汉语语法系统的建立—动补结构的产生及其影响』Stanford大学博士学位論文中国語版 北京语言大学出版社. (英語版: *The Establishment of Modern Chinese Grammar: The Formation of the Resultative Construction and Its Effects*. Philadelphia & Amsterdam: John Benjamins Publishing Company 2002)
- 2006:『语法的概念基础』外教社认知语言学丛书 上海外语教育出版社.
- 徐 丹 2000:「动补结构中的上字与下字」『语法研究和探索(10)』商务印书馆.
- 山口直人 1991:「動補動詞の類型と形成について」『中国語学』No.238 P115-124.

論文審査の結果の要旨

本論文は、中国語のいわゆる「動補構造」をとりあげ、従来の議論、特に影山太郎などの語彙概念意味論に基づく単純な「合成」による還元主義的な分析を批判し、Goldberg らの提案する構文文法に基いてその構造と意味の関連を分析したものである。それによって、動補構造の前項述語と後項述語が自由な形式、すなわち自動詞も他動詞も含めて様々な動詞が入り得る、きわめて生産性の高いものでありながら、それが全体として使役という事象を表現し、他動詞的な意味を実現するメカニズムを明らかにした。

楊氏は Jackendoff - 影山の語彙概念意味論、Goldberg & Jackendoff の構文文法、Dowty のプロトロール理論、Pustejovsky の生成語彙意味論などの、理論言語学における最新の理論を十分に消化した上で、これまでの日本・中国における動補構造の統語論的・意味論的解釈を網羅的に分析し、それらの欠陥を明らかにした。そして構文文法を理論的根拠として、「動補構造」という構文そのものが「使役関係」という意味を実現するという考え方を提示した。ただし氏は、英語における言語事実を基盤に築かれたこれまでの構文文法における「意味的な一貫性原則」と「対応関係の原則」という理論的装置では、中国語の動補構造における構文と動詞との融合プロセスが十分に説明できないことも指摘した。例えば、烈酒喝醉了老王「強いお酒が王さんを酔わせた」という文は、意味的に喝「飲む」の目的語であるはずの烈酒が主語の位置に、喝「飲む」と酔「酔う」の主語であるはずの老王「王さん」が目的語の位置に来ているが、このような現象は語彙概念構造の合成からでは到底説明できないばかりでなく、従来の構文文法における「対応関係の原則」にも違反したものとなっている。

その問題の解決のために、楊氏は Dowty のプロトロール理論を導入し、使役事象を表す文における使役主と被使役主の項役割の含意属性がどのような制約を受けるかを考察した。その結果、動補構造において主語に写像される使役主の含意属性は<変化の惹起性>だけでよく、目的語に写像される被使役者の含意

属性は<被影響性>と<状態変化性>だけでよいことをつきとめた。すなわち、いわゆる使役動詞による使役文と、動補構造による「使役義」を表す文とでは項役割の制約が異なることを明らかにし、前項述語と後項述語における参与者役割が、動補構文の制約に従ってその使役項・被使役項と融合することを説明した。さらに、その融合のプロセスについて、Li Yafei による「使役役割の指定条件」を改定した「融合三原則」を提案し、Langacker の「活性化領域」という概念を導入して、動補構造がどのような場合に成立し、どのような場合には成立し得ないかを、それらの概念を用いて詳細に論じた。

本論文は近年様々なアプローチ法によって説明されてきた中国語の動補構造に対し、最新の言語理論を駆使して極めて説明力の高い説明原理を提案したというだけでなく、構文文法という理論そのものの持つ説明能力をも飛躍的に向上させ、国際的に見ても高い評価を得られるであろう論考に仕上げられている。以上の点で、博士論文として十分な水準に達しているものと判定するものである。

氏 名	黒田 加奈子
学位（専攻分野）	博 士（文 学）
学 位 記 番 号	千大院社博甲第文58号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	パドヴァ・コムーネのパラッツォ・デッラ・ラジョーネの壁面装飾研究 - 中世末期イタリア都市国家の公共建築空間の装飾に見る国家像 -
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 池 田 忍 （副査）教 授 栗 田 禎 子 教 授 高橋 久一郎 （副査）准教授 上 村 清 雄（人文社会科学研究科）

論 文 内 容 の 要 旨

本論は、中世末期北中部イタリアの自治都市国家、コムーネにおける公共建築物の装飾の分析を通して、その国家が意図していたメッセージを明らかにするものである。コムーネの公共建築群は、その存在そのものが当時新たに発生したコムーネという自治都市国家の権力を顕示するシンボルとして機能していた。おもに北中部イタリアにおいて、商業の活発化により経済的に自立し、11世紀末から12世紀にかけて自治組織を形成しはじめた都市の住民組織が、主として司教である都市領主及び神聖ローマ帝国の支配に対抗しつつ、通商、裁判、徴税、立法等の権限を獲得していき、独自の都市政治体制、「コムーネ」を形成するに至った。このコムーネは、支配者の住居ではない、行政執行のための、市民が参集することのできる空間を有する公共の場を求めるようになる。それが、この時代の各都市の史料に登場する「コムーネのパラッツォ」「palatium comunis」の存在である。

「コムーネの公共建築群」は、単なる政治的なシンボルという建物自体の位置づけを超えて、建築物の内部装飾によって、その場に集う「市民」へ向けて、政体としてのコムーネによるイメージを介したメッセージを発し、政治的プロパガンダとしての役割をも果たしていた。これらのイメージを解読する作業は、各コムーネの有していた政治的意図を理解することを意味する。このような社会史的かつ図像解釈学的視点からコムーネの公共建築空間の壁画を再検討する研究傾向は近年主流を成しつつある。イメージを個々のコムーネの有する政治学によって読み解く手法は、本論で対象とする、パドヴァ・コムーネによって建造された公共建築物である「パラッツォ・デッラ・ラジョーネ」の装飾を解釈するための方法論として有効である。今回分析の対象とした装飾は本建築物の二階の大広間(サローネ)にあり、以降この部屋をサローネと呼称する。

また美術史研究上、図像様式の伝播、とくにジョット様式の伝播研究も、この政治的プロパガンダとして機能する公共建築の装飾に対する一連の研究の出発点のひとつであった。16世紀の著述家ヴァザーリが記録する、フィレンツェ・コムーネの公共建築物にかつてあったジョットによる寓意図像が、シエナ、さらにパドヴァを含む各都市コムーネの公共的性格を持つモニュメントの装飾へと応用されていくという事実は、芸術家としてのジョットの影響力の大きさを指し示すのみではなく、その寓意像のもつ主題が各コムーネにおいて共通して希求されていたことを示唆する。

さまざまな「コムーネの公共建築群」へのアプローチのなかで、本論の対象とするパラッツォ・デッラ・

ラジョーネ、およびサローネの内部装飾についてのそれについては、再考されるべき段階にあると考える。まず、(1)「コムーネの公共建築群」のひとつとしてのパドヴァのパラッツォ・デッラ・ラジョーネは、未だにその定義を厳密には行われていない。それには、(2)同時代史料を基にして改めてこの建物がどのように位置づけられるのかを再検討するべきである。加えて、サローネの壁画装飾は、ジョット様式のパドヴァでの波及を示す一例としてその重要性が指摘されながらも、装飾プログラム全体としての主題解釈でもはかばかしい進捗が未だにない。装飾の問題として検討すべきなのは、(3)まずジョット様式の影響が特にサローネにおいてどのような意味を持つのかということである。さらに装飾主題に踏み込み検討を行う必要がある。サローネの壁面は、上部を占星術思想を反映した図像群、下部を正義や裁判に関連する主題を持つ図像群によって装飾されている。(4)では、この占星術主題と正義・裁判の図像はサローネにおいて何を意味するのか、また両者はどのように関係しているのか、を明らかにしなければならない。以上(1)~(4)の4つの観点より論じ、パドヴァ・コムーネにとってのパラッツォ・デッラ・ラジョーネの意味、コムーネの発していたメッセージを解釈する。

第1章は特に、(1)の観点に立脚して論じた。まず、都市コムーネが発生し磐石な組織を確立するに至る過程を概括し、裁判所であり行政機関である「コムーネのパラッツォ」が生まれる歴史的背景にを述べた。つぎに、各都市に共通する「コムーネのパラッツォ」の成立過程について、古代ローマ以来の伝統とどのようにリンクしていくのかを先行研究を基に明らかにした。結果、「コムーネのパラッツォ」は、司法の場、執政者の居城として機能していた「パラッツォ」をモデルとして、各コムーネが受けた外的圧力からの独立を象徴するものとして生み出されていくとした。さらに、「パラッツォ・デッラ・ラジョーネ」という呼称の形成過程についても検討し、この呼称によって呼び習わされる建築群の建築学的類似性および問題点を指摘した。最終的には、パドヴァのそれがどのような経緯を経てこの呼称で呼び習わされることになるのかを、同時代史料を用いて検討した。「パラッツォ・デッラ・ラジョーネ」は、伝統的に司法の場としての含意を持つパラッツォという用語を、判断すること、や「書かれた理性 *ratio scripta*」という表現で呼び習わされる法律、という用語でさらにその機能を限定されて用いられている名称であると結論付けた。

第2章、さらに第4章の図像分析の過程は、(2)の観点に即している。第2章では、パドヴァのパラッツォ・デッラ・ラジョーネを論じる際に必要な情報を総括した。まず、同章第1節では研究史上の問題点を整理した。これを踏まえ、実際にはどのような成果が蓄積されているのかを、パラッツォ・デッラ・ラジョーネの建築の来歴、サローネ内部の装飾の来歴において総括した。第2章第2節では同時代の年代記などの史料解釈により、14世紀初頭のサローネ内部の機能は今まで研究史により提示されているそれとは多少異なってくることを示した。特に、4章において分析の対象とした装飾が描かれていたと推定される、サローネ内部に存在した各種裁判所の史料記述については、2章第1節および4章において論じている。さらに第2章第3節では、装飾の来歴についてまとめた。これにより、現在の装飾を解釈する上での問題点を示した。また、本論の対象とする14世紀初頭の改築時に、ジョットが本当に制作したと断言できる根拠が希薄であることも示した。これらを踏まえたうえで、第3章、4章では、上記の視点に立ちつつサローネの内部装飾の具体的な解釈を行った。

第3章では、「占星術」「天文学」に関する近現代的な定義に依拠する美術史的、科学史的位置づけを歴史的に相対化した上で、当時パドヴァで受容されていた天文学-占星術的思想について検討を行い、サローネの壁面上部を占める装飾である占星術図像を具体的に分析することによって、その意味と美術史的位置づけを明らかにした。サローネの「占星術」図像は、美術史的には、ゴシック期のそれと比較しても、当時の最新の知識と表現形式を用いつつ、注文主であるパドヴァ・コムーネの意図を反映させた内容を持つ。すなわち「当世風」あるいは「世俗的」にアレンジされているという意味において、次の時代であるルネサンスの表現形式を予告するものであった。また科学史的には、当時の「科学的」地位を獲得していた *Astrologia* の

思想の位置づけを十分に証左するものであった。ピエトロ・ダーバノに代表されるパドヴァ大学における天文学-占星術思想は、いわゆる「12 世紀ルネサンス」の所産としての「アラビヤ的」伝統に大きな影響をうけつつ、後代の経験論的宇宙観を基礎とするパドヴァの医学、天文学の興隆の基礎となった。またその興隆自体がコムーネの積極的な支援に多くを負っていることも推定されている。キリスト教世界においてとりわけ非難の対象とされた、キリスト以外の支配者、すなわち星々による月下界の支配により成り立つ宇宙観は、本来、占星術思想の根幹をなしていた。しかしこの宇宙観は、かつ中世的あるいは百科全書的な宇宙観と組み合わせられる過程において、元来の意味から換骨奪胎させられ「キリスト教化」された。その結果はサローネの壁面上部の占星術図像、例えば白羊宮の区画の装飾においても表現されている。キリスト教的勢力と当時の学識の中心であった大学勢力を統べる都市国家としてのパドヴァ・コムーネが、両勢力によって各々異なる方向に発展させていた天上界、あるいは月下界を把握しようとする宇宙観を、サローネという空間において、コムーネの統べる宇宙としてあらたに融合させた形であると結論付けた。

第4章では、上記(4)の観点に加え、特に(3)の観点に関しても装飾分析を通して論じている。とりわけ、サローネの下部装飾において表される寓意像「正義」について、美術史上の様式的な位置づけに加え、表現された「正義」の思想的背景、同時代的状況について論じ、コムーネとしてのパドヴァがサローネに示した「正義」とは何であったのかを考察した。ジョットがつくりあげた「コムーネ」=「裁判官」=正義の造形が、北中部イタリア各都市に波及し翻案される過程、とくにパドヴァのパラッツォ・デッラ・ラジョーネという場所に採用された要因のひとつとして、各都市がコムーネとしての自治体制を磐石としていく中で、その所有を宣言する世俗的正義の寓意像を視覚的に希求した結果であるとした。さらにそれ以前の北中部イタリアの各都市における公共建築物建設の流行が前提として不可欠であったことを指摘した。パドヴァ・コムーネの公共建築物空間であるサローネの下部装飾において表された「正義」は、寓意像としてあらわれたジョットの表現を原型に持ちつつ、あらゆるパドヴァ・コムーネの「正義」を表象するための多様な表現へと変換させられた。そして個々の表現の背景には、パドヴァにおける大学の起源にも求められる重要な法学研究復興の存在があることを示唆し、かつ当地で膾炙していた、アリストテレス的知の体系の存在やムッサートに代表される国内外に迫り来る政体の危機を危惧することに対する警鐘をも暗示しうる可能性もある多層的な意味を表象するものであることを示唆した。サローネにおけるコムーネの「正義」は、当時最も称賛されていた画家の一人であるジョットが構想した最新の図像表現形式にのっとり、都市コムーネの抱える諸問題や、同時代に膾炙していた政治論や法学論を組み入れつつ、同地の条例やサローネ内部の機能に合わせて翻案された形式で表現されているのである。また、壁面上部の占星術図像にもおよぶジョットの「正義」と「不正」の先例たる効果図との表現形式の一致は、ジョット様式の敷衍のみではなく、「占星術図像」にコムーネの「正義」の効果の象徴を託すという、占星術図像学史上興味深い新しい役割付与の過程も示している。元来、教会や時祷書写本に見られる中世の「占星術図像」は、キリスト教的な宇宙をシンボルとして示すものであり、注文主の意図や思想を反映させた「占星術図像」の登場はルネサンス期になって登場すると考えられてきた。その意味では、サローネの占星術図像はルネサンスの占星術図像の最も早い図像例のひとつと考えることが出来る。また、主題に考察を及ぼすならば、天上界において星の裁きが規定する月下界の市民各々の運命と月下界の政治が与える市民への影響関係が重層的に照応しているという思想は、同時代的に確実に鑑賞者たちに理解されるものであったと考えられる。

結論として、パドヴァのパラッツォ・デッラ・ラジョーネは、ローマ以来の公共建築物の伝統に立脚する裁きの空間において、12 世紀ルネサンス的な「星の裁き」に統べられた経験論的宇宙観と中世キリスト教的宇宙観を結合させ、さらにそれを統べる自治都市国家のパドヴァとしての独自性を宣言したひとつのマニフェストであった。サローネの装飾は、商業の発達や叙任権闘争、コムーネという体制の揺籃により新たに誕生した世俗的正義論や、「アラビア」との人的交流によってもたらされた新たな知の体系のひとつ

としての星辰論を、百科全書的な知の枠組みを用いて表現したという意味では中世的である。しかしながら、自治都市国家であるコムーネという新たに成立した政体が、新しい「正義」の表現形式と、当時の学問的流行の最先端であった占星術-天文学の知識を、現世に適合させながらも、視覚的に描出させているという点で、中世を逸脱する新たな表現となっている。パドヴァのパラッツォ・デッラ・ラジョーネとは、日々展開する当時の政治的議論や文化的土壌、都市に根ざす宗教的伝統を、その場に集う市民にひとつのマクロコスモスとして提示する場であり、それをコムーネが統べることを明示した空間として機能していたといえる。

論文審査の結果の要旨

本論考は、北部イタリアにおいて 1000 年頃から 1318 年まで都市コムーネを形成したパドヴァに 1218 年から 19 年頃に建造された市庁舎兼裁判所であるパラッツォ・デッラ・ラジョーネが果たした歴史的な役割を考察し、長さ 81.52m、幅 27.16m におよぶ長大な建物の 2 階サローネに画家ジョット(1267? - 1337)によって、1306 - 09 年あるいは 1311 - 12 年頃に描かれた壁画装飾プログラムの主題と構造を明らかにすることを目的としている。

サローネの壁画は上下二層に区別され、上半分に「占星術」図像が、下半分に「正義」をはじめとする寓意像があらわされている。論者は「占星術」図像を具体的に分析しながら、この図像の構想者であるパドヴァ大学で教鞭をとったピエトロ・ダーヴァノ(1250 - 1318)の思想が、「12 世紀ルネサンス」の所産としての「アラビア的」伝統に大きな影響をうけていること、また後代の経験論的宇宙観を基礎とするパドヴァの医学、天文学の興隆の基礎となった事実注目し、この勃興の背景にパドヴァ・コムーネの強力な支援があったことを示した。論者は、サローネの「占星術」図像と、ピエトロ・ダーヴァノの著作『平面天球図』の挿図とを綿密に比較検証して考察をおこない、従来キリスト教世界において非難された月下界がキリスト以外、すなわち星辰によって支配されるとする宇宙観は、このサローネの空間において、大学勢力を統合したパドヴァ・コムーネによって、コムーネが統べる宇宙として新たに融合されたとする刺激的な作業仮説を導いている。

論者はさらに壁画下層部分の寓意表現を「正義」を中心に読解する。ジョットが制作したとされるサローネの壁画装飾のなかでも、とりわけこれらの寓意像は、イタリア北中部の都市コムーネがその体制を磐石のものとするために世俗的正義の寓意像を目に見えるかたちで希求していた一連の結果であることを指摘する。その背景には、パドヴァ大学の沿革にもつながる法学研究の重要な復興の動きがあったこと、当時のパドヴァにアリストテレス的知の体系の存在が知られること、加えてコムーネの政体の存続を願うがゆえの危機意識が存在したことなどを、史料の検討によって同時代のパドヴァの知的環境を分析し、多様な要素を浮かび上がらせている。このように美術史にとどまらない論者の広い視野は特筆されよう。

また、論者によれば、ジョットの寓意表現との密接な影響関係はサローネの上部装飾の「占星術」図像にもおよんでいた。「占星術図像」にコムーネの正義の効果を象徴的にあらわすというこのサローネの壁画装飾は、注文主の意図や思想を反映させた「占星術図像」を採用したという意味で、続くルネサンスの占星術図像のさきがけとみなしうる。そして、星の裁定が規定する月下界の市民の個々の運命と、月下界の政治があたえる市民への影響関係が重層的に照応しているとする思想は、コムーネの構成員によって確実に理解されうるものであったとする新たな見解を提出した。他の都市地域の事例とのさらなる詳細な比較検討という大きな課題を残すとはいえ、パドヴァのパラッツォ・デッラ・ラジョーネは、日々展開する当時の政治議論や文化的土壌、都市に根ざす宗教的伝統を、その場に集う市民にひとつのマクロコスモスとして提示する厳然たる場であり、その場をコムーネが統御することを明示した空間として機能していたとするすぐれた結論を導くことができた。

氏 名	韓 葵 花
学位（専攻分野）	博 士（経済学）
学 位 記 番 号	千大院社博甲第経 1 4 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	日中韓自動車部門における企業間関係の比較
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 武 蔵 武 彦 （副査）教 授 野 沢 敏 治 教 授 野 村 芳 正 （副査）教 授 安孫子 誠 男 准教授 石 戸 光 （人文社会科学研究科）

論 文 内 容 の 要 旨

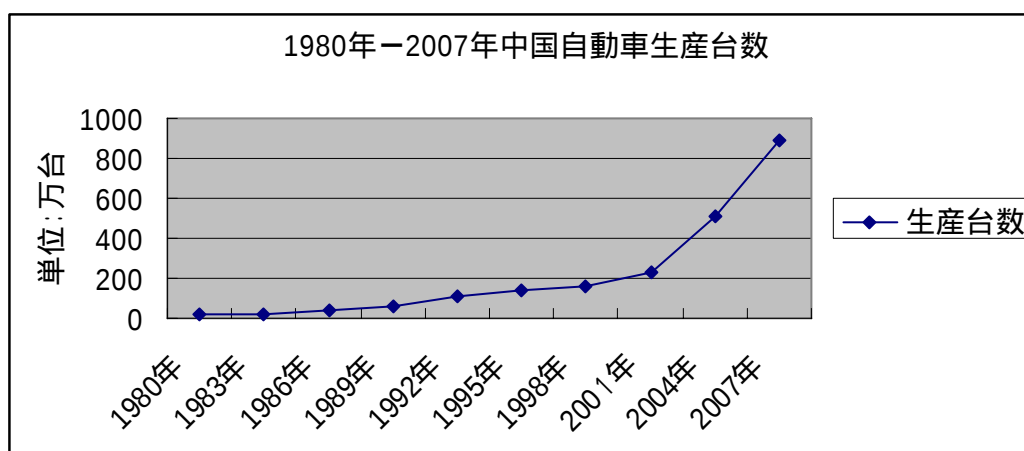
本論文の目的

本論文の目的は、現代の中国自動車部門を戦後の日本自動車部門と朝鮮戦争後の韓国自動車部門と比較することにより、日本・中国・韓国における自動車部門の産業組織を国際比較し、中国の今からの発展に経験と教訓、政策提言をすると同時に、日本企業と韓国企業の独特な企業文化に研究を深め、発展させることである。

問題の所在

発展段階において日本、韓国、中国は同様に自動車部門を重要産業として位置づけ、保護・育成することとなる。ところが、自動車部門における産業組織は違うものであり、特に企業間関係はかなり異なるものである。その違いと問題点を検出し、かつては後発国でありながら今は自動車先進国である日本、韓国の経験が中国の今後の発展に教訓と政策提言になると同時に、日本・韓国・中国研究を深め、発展させることを目標とする。

図 1

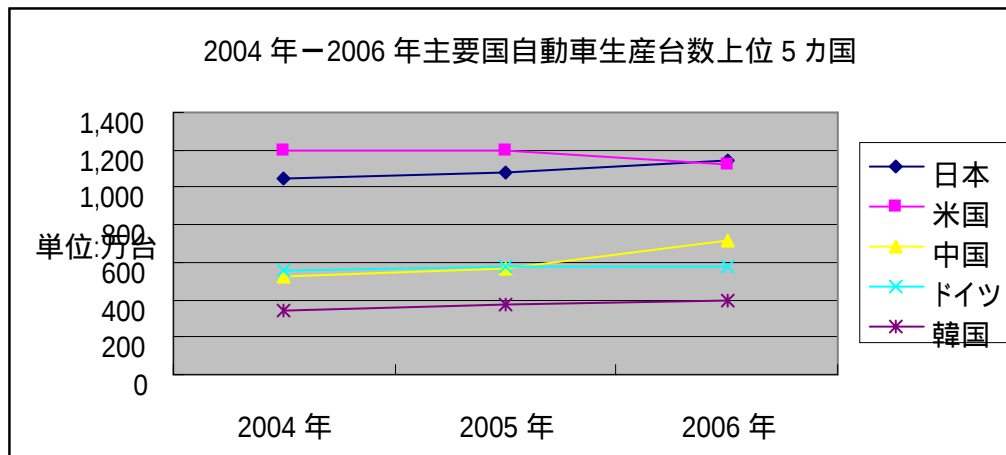


出所：『中国乗用車企業の成長戦略』5 頁、『中国汽車産業地図 2006-2007』31 頁、中国汽車工業協会ホームページにより作成。

中国の自動車部門は改革開放後の 1980 年代から他の産業、部門と同様に飛躍的な発展を遂げた。図 1

は中国自動車部門における自動車生産台数の推移であるが、1980 年の 22 万台から、2007 年生産台数は 888 万台になっている。この 27 年間の間継続した増加となり、特に 1990 年代後半からの変化は素晴らしいものである。そのうえ、図 2 で示したように自動車生産台数からみても、2006 年現在中国はドイツをぬいて日本、米国に続き第 3 位となり、世界主要自動車生産国になっていることがわかる。

図 2

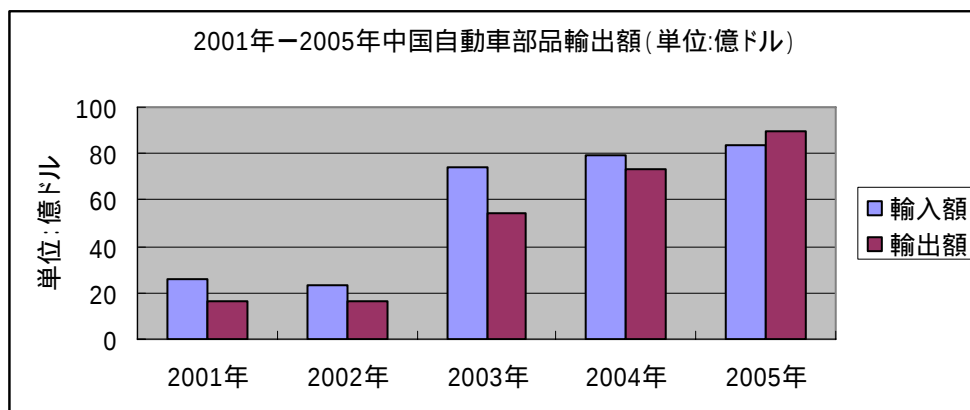


出所：日本自動車工業会ホームページ「クルマと世界」をもとに作成。2004 年フランスの生産台数は 367 万台で、韓国の 347 万台を上回り、第 5 位となる。フランスは 2005 年からは上位 5 社に入っていないため、この図では省略する。

日中韓 3 カ国の自動車部門は、上述の図 1 と 2 で見る限り順調な成長をしているようにみえる。ところが、生産台数が増えて自動車主要生産国になっているとは言え、それぞれの国の工場見学で見たものは、それぞれ違うものであった。例えば、自動車を生産する工場で同じラインに、日本と韓国では組立メーカーの従業員だけでなく、部品メーカーの従業員もいて、協力して組立を行っていた。しかし、中国の国内にあるそれらの合併会社の工場内では、組立メーカーの従業員だけが働いていた。また、中国は主要自動車生産国ではあるが、自主ブランドがとても少ない上、外国から輸入される自動車機能部品の金額は増加する一方である（図 3）。何故なのか。その原因を 3 カ国の企業間関係で調べてみた。

生産段階における日本の企業間関係は、組立メーカーを頂点に下請部品メーカーが重層的な構造になって協力しているが、組立メーカーは少数の部品メーカーから競争を生かしながら長期的な取引関係を維持し、部品メーカーと共に不断のカイゼンとジャスト・イン・タイムにより、市場需要の変化を反映し、多品種少量生産をプル方式で行い、世界の頂点に立った。韓国は、組立メーカーを中心に協力部品メーカーがあるが、単層的な構造になっており、在庫を削減しながらプッシュ方式の生産を少品種多量生産している。中国はまだ外国ブランドの KD 生産が多く、自主モデルはとても少ない状態である。中国企業は部品を内製から外注に変えているが、部品企業の技術力はとても低いものである。中国の組立メーカーも韓国と同様にプッシュ方式の生産を行っているが、少品種少量生産の特徴がある。

図 3



出所：『中国汽車産業地図 2006-2007』38 頁。

日本の乗用車の組立メーカー数は今現在 8 社（1 グループ，6 社）で，世界で活発な戦略をとっている。韓国の乗用車の組立メーカー数は 5 社（1 グループ，3 社）で，現代自動車も世界で活発な戦略をとっている。中国の乗用車の組立メーカー数は，2006 年生産の実績がある企業だけでも 58 社（11 グループ，17 社）になる。乗用車だけではなく，自動車全般にわたり，中国自動車の組立メーカー数は増える一方である。2004 年 129 社であった組立メーカー数は 2005 年には 145 社となり¹，これは日本の 11 社と韓国の 7 社に比べたら膨大な数値になる。中国は 1989 年から「三大三小二微」政策を，1994 年には汽車工業産業政策を発表し「三大グループ」政策を，2004 年には新汽車産業発展政策を発表し，再編を積極的に行ってきたが，10 数年の間企業数はあまり減ってない現状だ。中国は社会主義国家であるゆえ，日本・韓国と同様に，あるいはその以上に産業政策が機能するはずだが，中国自動車部門の零細の現状はあまり変化が見えない。2005 年の販売台数をみると上位 10 社の販売台数は 482.02 万台で，全体販売台数 576 万台の 84% を占める。そのなか，上位 1 位である第一汽車の販売台数は 98.31 万台で，同年のトヨタの 809 万台に比べたら規模が小さい。日本と韓国は上位一位企業であるトヨタと現代をはじめに自動車の輸出と海外現地生産を行っているが，2005 年現在の中国をみると，中国本田汽車有限公司の輸出が一番多くなっており，中国の現状は日本・韓国とは違うものである。

日本のような市場需要の変化にすぐ対応できる柔軟な体制で，かつ技術力が優れた自主ブランドを作る為には，組立メーカーと政府による部品メーカーの育成が必要だと思う。

日本組立メーカーは，高度成長期に自社の成長に伴い，系列部品メーカーの育成も行い，今はほとんどの部品メーカーが貸与図メーカーから承認図メーカーになっている。承認図メーカーである部品メーカーはモデルの設計段階から参加し，組立メーカーと伴に絶えないカイゼンの努力をしてきた。韓国部品メーカーには承認図メーカーもあるが，貸与図メーカーが多い。中国の部品メーカーは貸与図メーカーであり，規模が大きい部品メーカーでも設計能力は持っておらず，研究所も持っていない状態である。

一方，中国自動車部門は生産台数の急速な増加に伴い，自動車部品の輸出入額は上の図 3 でわかるように急速に増加している。2005 年の自動車部品の輸入額を分類すると，トランスミッションが 11.73 億ドルで全体の 14% を，エンジンが 10.60 億ドルで全体の 13% を占めている。その他はエアバッグシステム，タイヤ，電子制御燃料噴射装置などが占めている。輸入品の大部分が機能部品であるが，輸出品は付加価値が小さい車輪とその部品や連結車やラジカセなどであり，その額は 72.11 億ドルで全体の 81% を占める。輸出額のなかで占める機能部品は 17.36 億ドルで，輸出額全体の 19% を占める。² これは部品産業の発展

1 『中国汽車産業地図 2006-2007』32 頁。

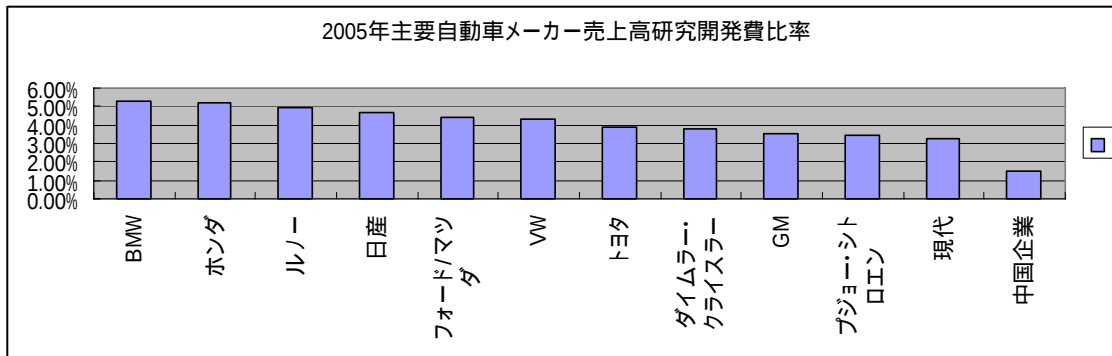
2 『中国汽車産業地図 2006-2007』12 頁。

が組立メーカーの発展についていけないことだけではない。組立メーカーの要求を満足させる下請部品メーカーが存在しない場合、組立メーカーは乗り心地や製品の性能や安全性やデザインなどでどのように他のメーカーと製品差別化をつけ、生産性を向上するかという問題でもある。

2005 年主要自動車メーカーと中国企業の研究開発費を比較してみると、図 4 に示したように売上高研究開発費比率は BMW が一番多く、トヨタは 3.9%、現代は 3.3%であるのに対し、中国企業は 1.5%しかない。

3

図 4



出所：世界主要自動車メーカーは『世界自動車メーカーどこが一番強い？』205 頁により、中国は『中国自動車産業地図 2006-2007』33 頁により作成。

研究方法

自動車部門を取り巻く環境は 21 世紀に入って急速に変化している。1990 年代後半から 2000 年代はじめにかけて流行した国際再編、特に 98 年の独ダイムラー・ベンツと米クライスラーとの合併は欧州と米国の大企業同士の大規模な再編であり、「世紀の合併」と言われた。更に 2006 年の夏には GM と日産・ルノーとの提携交渉まで浮上しが、10 月に提携交渉決裂の報道があった。それから 2007 年 5 月、ダイムラー・クライスラーは業績不振を理由にクライスラー部門を米国投資ファンドである、サーベラス・キャピタル・マネジメントに売却すると発表した。2008 年 2 月 4 日、米クライスラーは主要部品を調達する部品メーカーである、プラスチック・エンジニアード・プロダクツが経営破綻した影響をうけ、北米の完成車工場 13 のうち 4 工場の操業を同日付けで停止したと発表した。⁴

欧米自動車企業が経営不振のなか、2007 年トヨタの世界生産台数はダイハツ工業と日野自動車を含めて 949 万 7754 台となり、世界生産で初めて首位になった。⁵ 日本をはじめとする、韓国、中国などの東アジア自動車メーカーの業績は良いものであり、特に乗用車生産においては表 1 に示したように著しい成長を

3 『世界自動車メーカーどこが一番強い？』206 頁。

4 日経ネット 2008 年 2 月 5 日報道。

5 日本経済新聞 2008 年 2 月 2 日朝刊報道。トヨタの世界販売台数は 936 万 6418 台であり、GM の販売業績を 3106 台下回る。GM

は世界販売台数ではわずかな差で首位を守ったが、2007 年通期決算の赤字は 387 億に達し、3 年連続赤字のなか、損失額は過去最大になる。

している。

表 1 2004 年—2006 年米国と日中韓 4 力国の四輪車生産台数 (単位: 台)

国	2004 年		2005 年		2006 年	
	乗用車	車合計	乗用車	車合計	乗用車	車合計
米国	4,229,625 (-)	11,989,387 (-)	4,321,272 (2.2%) (▲0.4%)	11,946,653	4,366,220 (1.0%) (▲5.7%)	11,263,986
日本	8,720,385 (-)	10,511,518 (-)	9,016,735 (3.4%) (2.7%)	10,799,659	9,756,515 (8.2%) (6.3%)	11,484,233
韓国	3,122,600 (-)	3,469,464 (-)	3,357,094 (7.5%) (8.7%)	3,771,870	3,489,000 (3.9%) (4.4%)	3,935,910
中国	2,480,231 (-)	5,234,496 (-)	3,931,807 (58.5%) (9.1%)	5,708,421	5,233,132 (33.1%) (25.9%)	7,188,708
世界 合計	44,554,268 (-)	64,496,220 (-)	46,914,669 (5.3%) (3.2%)	66,551,047	49,882,119 (6.3%) (4.1%)	69,212,755

出所: 日本自動車工業会ホームページ「クルマと世界」をもとに作成。

注: 括弧のなかは、前年生産台数との比、増加率。

トヨタをはじめとする日本の自動車メーカーは、世界市場を相手に活発な戦略をとっている。日本は世界の中、世界市場を相手にする自動車メーカーが一番多い国だ。しかも自動車部門がこのような隆盛を極めている国は、日本以外どこにも存在しない。韓国自動車の代表である現代自動車は最も若い世界的企業でありながら (1967 年設立)、今現在その品質は世界トップクラスに達している。特に中国などの新興国市場での販売業績はとても良いものである。日本、韓国は欧米に比べ自動車後発国であり、現在は自動車先進国に至っている。中国は発展途上国であるが、先進国市場に比べモータリゼーションが始まったばかりであり、市場の潜在的成長が有望である。自動車先進国日本と韓国の経験は、中国の先進国仲間入りに大きな力になるに違いないと思う。したがって、私は視線を中国より日本と韓国の方に置いて、日本と韓国の経験を現代中国の状況と比較することにする。但し、研究期間を日本は戦後から、韓国は朝鮮戦争後から、中国は改革開放後からにする。ところで、戦後目覚ましい経済発展を遂げて経済大国になった日本経済の成功は、加工組立型産業の成功という性格を持ち、その象徴的な存在が自動車部門である。したがって、自動車部門の成功の分析は、日本経済全体の高度成長メカニズムの中心部分の分析につながることになる。自動車部門は製造・販売など広範な関連産業を持つ総合産業であり、大きな雇用機会を創出している。自動車製造だけでも、自動車組立メーカー (完成車メーカー) と、自動車部品メーカーから構成されている。

本論文で自動車産業ではなく自動車部門と書いているのは、自動車製造には組立メーカーだけではなく、下請部品メーカーも存在するからである。産業組織論に基づく産業というのは、共通の買手に緊密な代替財を供給する企業の集まりを指している。部門というのは、産業の集まりを指している。産業組織の違いは、当該産業における競争の程度・形態を左右し、その結果として資源配分の効率性に影響する。

産業組織論では産業の分析を行うのに大変有用な枠組みが、市場構造・企業行動、そして市場成果であると認識している。市場構造とは、供給企業数、供給能力の上位企業への集中度、生産と販売の間の垂直統合の度合い、新規企業の参入コストの高さなどを意味する。市場における企業行動とは、価格設定、投資、研究開発、ブランド力形成など消費者に対する評判の確立、買収・合併、カルテルなど企業の競争的

または協調的な行動を意味する。市場成果とは、価格とコストのギャップの小ささ、コストの長期的な低下、製品の品質の改善や新製品開発などによる経済厚生水準の高さを意味する。産業組織の経済学の核心は、市場成果を高めるための市場構造、企業行動そして政策のあり方を探ることである。

本論文では、主に市場構造と市場成果に関して分析する。市場構造については、生産段階における企業間関係や、新規参入における企業間関係や、政府の対応などについて調べる。市場成果については、技術進歩に関して調べることにする。自動車部門でも主に乗用車生産における企業と企業との関係や、新規参入に関しての政府の政策の比較、技術進歩、環境問題に対する対応について分析することになる。それは、乗用車は商用車に比べ、買手の集中度が低いので市場全体に対する影響力を無視できる上、買手の数が多く、ユーザーの自動車機能に対する期待も多いため、部品の寄せ集めが難しく相互依存性が高い。

本論文の章ごとの要約

はじめに、本稿執筆の動機や、背景、方法論などについて説明を行う。さらに問題点を取り上げ、「生産性を向上するために、中国自動車部門は下請部品メーカーの育成に力を入れるべきだ」という仮説を立てる。

第1章では、日本自動車部門の発展段階と産業組織について論じた。日本の経済発展と高度成長、それに伴う自動車部門の成熟について、生産段階における企業間関係と、新規参入における企業間関係にわけて分析する。戦前と戦後の産業組織の特徴を述べ、日本の産業組織の特徴である企業系列について詳しく検討した。

第2章では、中国自動車部門の発展段階と産業組織について論じた。中国の経済発展と産業組織の特徴、その原因を探りながら、日本の場合と同様に、生産段階における企業間関係と、新規参入における企業間関係について、それぞれ分析を行った。特に改革開放前の産業組織の特徴である垂直統合やその後の特徴である企業グループや三大三小二微や三大グループなどについて検討した。

第3章では、韓国自動車部門の発展段階と産業組織について論じた。上述の日中と同様に、韓国の経済発展と産業組織の特徴、生産段階と新規参入における企業間関係について、分析を行った。韓国の組立メーカー間の再編は、日本と中国の場合に比べ激しいものであるのだが、第3章ではその原因や財閥などについて検討した。韓国自動車は輸出産業として日本と同様に成功したが、韓国の組立メーカーと部品メーカーとの関係は日本のそれとは異なるものとなっている。

第4章では、日本・中国・韓国の自動車部門における産業組織の比較をした。日中韓3ヶ国における産業組織を比較し、未来の自動車部門に与える影響について検討した。各国の産業組織は、生産段階における企業間関係、すなわち組立メーカーと部品メーカー間の関係、および新規参入における企業間関係、すなわち自動車組立メーカーと組立メーカー間の企業間関係についてそれぞれ比較した。さらに、組織の巨大化についても考察した。市場成果の節では技術進歩と研究開発に投入する各国の研究費などについて論じた。

第5章では、日本・中国・韓国の自動車部門の産業政策と国際比較について論じた。日中韓3ヶ国の産業政策を比較し、それが自動車部門にもたらした影響について検討した。産業政策は、各国ごとの自動車部門に関する政府の目標、保護育成政策、再編政策、輸出産業としての政策などの項目ごとに分類して考察した。

おわりでは、自動車部門における産業組織のあり方について、下請部品メーカーの必要性を指摘し、その育成に企業と政府が力を合わせていくことが必要であることを指摘した。

自動車部門を取り巻く環境は 21 世紀に入って急速に変化している。国際再編と金融危機である。最近では米ビックスリーの経営破綻話まで浮上している。ただトヨタ自動車は来期の連結業績を赤字に予測しているが、米ビックスリーの状況に比べると相対的優位性を保っていると思える。このことに象徴されるように北東アジア3国の日本、韓国、中国は、世界の自動車産業の主要プレーヤーであるといえる。本論文のタイトルとして「自動車産業」ではなく「自動車部門」と記されているのは、自動車製造分野には組立メーカーだけではなく、下請部品メーカーが存在するからである。つまり産業組織論における「産業」とは、共通の買手に緊密な代替財を供給する企業の集まりを指しており、「部門」とは、そのような産業の集まりを指している。それゆえ、本論文では自動車部門の主な研究対象として完成車の組立メーカーと補完財の部品メーカーを扱うことを意味している。

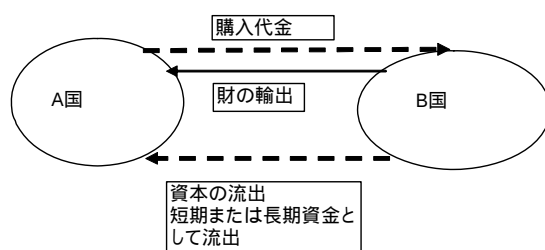
本論文は産業組織論の視点から、この 3 カ国の自動車部門における企業間関係の国際比較を試みたものである。浅沼万里の言う設計図の「承認図」と「貸与図」の違いと藤本隆宏の言う「すりあわせ生産」と「モジュール生産」の違いに注目し、自動車部門の成長期の産業政策を比較検討した結果、中国における産業政策の提言に結びつけている。特に部品メーカーに対する育成政策を比較している。なお乗用車生産が開始した時に、それぞれの国では外国メーカーとの技術提携で外車の KD 生産が目立つが、わが国では最初から部品の国産化を目指していた。外国メーカーとの提携時に、技術提携ばかりで、資本提携を行ってこなかった。これは部品の国産化の目標を早く達成することを可能にしたといえる。その上、機振法をはじめとする部品メーカーへの具体的な諸育成政策は、政府金融機関の融資と補助金を伴い、部品メーカーの技術力の向上に大いに貢献することとなる。特に、部品メーカーのみを対象にした機振法は、1956 年から 1966 年までの 10 年間に 3 回にわたり融資を行い、規模が比較的に大きい 1 次部品メーカーだけではなく、2 次部品メーカーにまで支援を行ったことが注目される。このことにより部品メーカーが組立メーカーと同様に発展する原動力になったと評価される。また、部品メーカーの高い技術力は、組立メーカーの低価格で燃費が良い車を作ることに大きな貢献をした。これに対して中国と韓国においては、日本の機振法のような部品メーカーに対する実質的な育成政策はいまだ見られない。中国はもちろん韓国においても、乗用車の組立生産に重点がおかれた関係で、部品メーカーの技術力は低い現状である。組立メーカーと長期的に緊密な関係にある部品メーカーは内部組織に準じるものである。高い技術力を持つ部品メーカーは、組立メーカーと政府の育成により組立メーカーの成長に伴って成長し、組立メーカーとの長期的な取引関係の中で、絶えずイノベーションを行ってきた。また、部品メーカーの高い技術力は、組立メーカーの新車の設計段階から共同設計体制に参加でき、開発期間を短縮しただけでなく、長年にわたり継続したコスト削減に成功することになった。「日本企業の多品種少量生産に対し、韓国企業の少品種大量生産、中国企業の少品種少量生産という特徴はそれぞれの企業の内部組織のあり方によって、経済合理的に規定されている」という内部組織の経済学的知見から導かれる筆者が想定した仮説は妥当性が高いと言う結論が導かれる。このように本論文は産業組織と産業政策の日韓中の三カ国比較を、各国自動車産業の発展段階に十分配慮して考察している。したがって本論文は日本語中国語韓国語の文献を渉猟し数度にわたる現地調査に基づく研究成果を表したもので、その政策提言は学術的にもきわめて意義あるものと評価される。

氏 名	田 端 克 至
学位（専攻分野）	博 士（経済学）
学 位 記 番 号	千大院社博甲第経 1 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	国際通貨制度と資本取引の役割
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 野 村 芳 正
	（副査）教 授 松 田 忠 三 教 授 柿 原 和 夫
	（副査）教 授 武 蔵 武 彦 准教授 大 鋸 崇

論 文 内 容 の 要 旨

第一論文（第 2 章） 国際金融制度の特性に関する理論的研究

本研究で最初に取り組んだのは、戦後の国際通貨制度が solvency 能力を維持し続ける頑強な制度であったのかという点である。この点を第一論文の切り口として、理論的に検討している。さらに、ドル準備を弾力的に提供する仕組みが、資本移動をどのように制度内に組み込んでいるのか。特に、90年代に活発化した金融の Liberalization を想定して、それが制度変更に迫るようなインパクトを持っているのか、検討している。



国際金融システムの頑強性は本研究にとって基本となるアイデアなので図を用いて説明する。二カ国モデルを考える。B 国から A 国への財の輸出は、A 国 B 国へ財購入に伴う送金を引き起こす。A 国は経常収支赤字になるが、その分は B 国から A 国への資本流出で賄われる。点線の矢印は資金の移動を示しているが、A 国の赤字がサステナナブルに拡大し続けるのは、B から A に黒字分が資本投資されるからである。平たく言えば、A 国の赤字が膨らんでいくのは、B 国の黒字が膨らんでいくからなのである。実際、90年代は、発展途上国の Saving Glut（過剰貯蓄）が問題とされたが、産油国や新興国の金融投資意欲は強く、適格な先進国の金融資産は常に品薄であった。サブプライムローンのような金融資産が組成されたのも、投資家の運用ニーズに応えた面がある。

なぜ A B A ...が発生し、風船のように A 国 B 国の対外収支尻は不均衡を拡大し続けたのであろう。そこには、国際金融システムがこのような状態でも solvency リスクを顕在化させない、頑強さを備えていたからだと考える。国際資本取引の程度が、国際間の貿易取引の活発化を左右するアクセス権のような役割を果たしているのではないかと論じている。

第二論文（第3章） 国際資本移動が存在するもとの経済ショックの影響と政策

第二論文は、国際資本移動を考慮した二カ国マクロモデルを構築し、国際協調の必要性があるか否かを検討している。変動相場制のもとで、経済ショックを相殺し経済の安定を図るには、各国は self-interest な政策で対応すべきか、それとも国際協調すべきなのであろうか。

この点について、本研究では Obstfeld and Rogoff (1995 以下 OR) が開発した新しいオープン・マクロ経済学 (REDUX モデル) を利用した。OR は交易条件の変化が必要に与える効果に注目している。自国の財政・金融政策が有効であるのは、交易条件の変化を通じて外国の需要に影響を与えることができるからで、これを「交易条件の外部効果」とか「交易条件の非対称性 (自国にプラスなら外国にはマイナスの影響)」よんで強調している。外部効果が大きければ自国優先の経済政策は外国に近隣窮乏化の影響を与えるので、相手国への影響を考えた政策調整をする必要がある。外部効果が小さければ相手国への影響は小さく、self-interest な政策を追求してもよい。OR の検証によれば、外部効果はそれほど大きくはなく、各国は自国の固有の事情にあった self-interest な政策をとってもよいのではないかと主張する。例えば、この議論を欧米に適用すると、欧州と米国は政策協調をあまり考えなくてもよく、独自の事情で財政・金融政策をとるべきだと考えられるのである。

ところで、OR の主張するような外部効果が弱いという議論は、自国と外国が同一規模であることを前提としている。ところが、規模に違いがある場合には必ずしも OR の議論は成立しない。A 国と B 国の経済規模が異なる場合、対外不均衡は定常状態でも解消されず、経済規模の格差分だけ一方が赤字であれば他方が黒字となるからである。この差の分は、貿易黒字国から赤字国へ資本が移動することでファイナンスされる。こうした経済規模の違いとそれを持続させる資本の移動が行なわれることで、自国の影響が他国におよぶことを「貿易バイアス」などと呼ぶ (Evi Pappa(2004))。本研究は資本移動を組み込むことで、OR の議論はどの程度修正されるのか検討している。

つまり、OR モデルでは政策の波及は「交易条件の外部効果」のみから発生するが、本モデルでは外国資金をどの程度獲得できるか (あるいは、どの程度外国にファイナンスできるか) という国際債の資金流動性に影響されように修正している。

モデルの分析では、自国のことしか考えない self-interest な政策と国際協調政策の二つを分析した。ここでは、自国に固有の経済ショックが発生するケースと、世界に共通した経済ショックが発生する 2 パターンのショックを想定している。自国固有の経済ショックについては国際協調政策の効果が self-interest な政策の効果を若干上回っている。これは自国にマイナスのショックを、外国が協調して吸収してくれるからであると考えられる。もう少し深く理由を考えると、資本移動が発生する場合、自国固有のショックであっても外国にも同方向のショックが波及する可能性がある。アメリカが風邪を引けば、日本はくしゃみをするという喩えがそれにあたるかもしれない。この場合、自国固有のショックでも外国はそのショックを吸収するような政策対応を図る可能性があるということである。この結果は当前と言えばそれまでだが、国際協調政策の意義がある可能性を示唆する結果になっている。それに対して、国際的に共通するショックに対する政策対応はどのようになるであろう。興味深いことに、この場合の国際協調政策は、政策的アクションをほとんどとらないという結果になることが示される。国際的に共通したショックの場合、経済規模の小さい国にはより深刻な影響が出ることとなる。アメリカが風邪をひけば、日本は風邪では済まず、肺炎になるとも言えよいか。逆に、外国がショックを吸収するような政策を実施してくれると、自国もたいした政策も実施せずにショックを吸収することができる。この効果を期待してか、両国とも政策の発動をためらってしまい、結局 No Action の政策に陥ってしまう可能性を示唆していると考えられる。このように考えると、国際資本移動を考慮したモデルでは、OR の主張はさらに強まることになる。特に、自国固有のショックより、国際的なショックが頻発する世界経済の情勢では、self-interest な政策

の方が自国の Welfare の水準を改善することができる。国際協調を選択しても、結局、No Action の政策に陥るリスクがあるからである。

第三論文（第4章） アジアにおけるクレジット・チャンネルの形成

第三論文は、Bernake(1990)らの Credit View のオープン・マクロへの拡張版である。実際の国際金融情勢を見ると、様々な経済ショックによって国際金融市場は頻繁に動揺を繰り返している。この理由の一つは、金融機関の信用の膨張と収縮が、キーファクターとしての役割を果たしている可能性がある。本研究では、まずアジアでクレジット・チャンネルが形成されつつあるのか検証した。まず、Blanchard - Quah 法を用いてアジアにクレジット・チャンネルが形成されつつあることを示唆する。この結果を受けて、簡単なモデルを作成し、クレジット・チャンネルの形成が、経済ショックのマクロ諸変数への影響を強めることになることを示す。資本移動の活発化は、経済ショックのマクロ諸変数への反応をより強めることになるという本稿の結論は、これまでの研究を補強している。

三論文の関係

それぞれの章は独立した論文であり、ある研究が次ぎにつながるというような研究のプロセスはとっていない。ただし、どの論文も現在の国際通貨制度のもとで国際資本移動と対外不均衡がどのような関連性を持っているのか検討している点では、共通の問題意識を持っている。ここではこの三つの論文の関連性を示すことも重要であると考え、論じてみたい。

第2章で示したのは、国際通貨制度が Solvency リスクを顕在化させない頑強なシステムを持続してきた要因を論じている。一見矛盾するような結論だが、金融市場の開放度が増してくると、国際資本取引は安定的に推移し大きくは変動しない。大まかに言えば、国際的な資本移動の趨勢は、その国の経済変動の制約ではなくなるということである。ところが、国際化や市場開放度が低い金融市場では、外国の経済ショックを自国のマクロ諸変数の変動によって調整するのではなく、国際的な資本取引の増減で吸収しようとする。

この様にとらえると、現在の国際通貨制度の中で、資本取引は金融市場の開放度に応じて国際経済にアクセスする権利を調整しているような性格を帯びていると、とらえることができる。例えば、ある国が Solvency リスクを顕在化するような可能性がある時、現行の国際通貨制度の下では、その国の資本取引は拡大しない。その結果、貿易取引も低調に終始せざるをえない。もし仮にこの国が Solvency リスクを顕在化させても、世界経済にはさほどの影響はないことになる。ただし、この章の考察は、摩擦のない仮想上の議論でしかないことに注意を要する。実際、モデルには労働市場は組み入れられていない。労働市場をモデルに組み込むと、さっそく、外国と自国で所得をどのように再分配していくのかという議論が発生する。この場合、ここで論じたような国際通貨制度にビルトインされた資本取引の役割は、十分には発揮されないかもしれない。この点は続く第3章で論じている。

第3章では、OR が提示した新しいオープン・マクロ経済モデル（REDUX モデル）に資本移動を組み入れて分析した。彼らのモデルでは、交易条件の変化という外部効果が二カ国の協調政策の意義を失わせるように働く。本研究が組み入れた資本移動は、自国の政策で資本移動が起きれば他国に影響をおよぼすという点では交易条件と同種の外部性を持つことになるはずである。本研究では、資本移動の存在が協調政策の意義を低下させ Self-Interest な政策を誘発しやすくなるとしている。結論では OR の議論を強めたことになっているが、考え方は多少異なっている。

第4章はアジアにおける最近の資本取引の活発化をどのようにとらえるのか、クレジット・ビューの視点から論じている。国際的な資本取引が活発化するために、企業の資金調達には間接金融だけでなく、直接

金融形態で外国から資金調達が可能であるとしよう。この場合、外国の経済ショックが自国のマクロ経済ショックに大きく影響することを示唆している。

ところで、紆余曲折はあるものの、国際通貨制度が崩壊することなく持ちこたえてきたという事実は、戦後のブレトン＝ウッズ体制創設時に、金融危機がただちに世界貿易の停止に至らないような制度設計が注意深く行なわれたからに他ならない。第2章が示唆するのは、この頑強性が対外不均衡の拡大と資本取引の活発さをもたらしているということである。その視点でとらえれば、米国の経常収支赤字が拡大することに呼応して発生しているアジア地域の資本取引の活発化（Saving Glut）が、アジア諸国の経済にどのようなインパクトを持っているのか検討する必要がある。第4章でとらえたアジアでのクレジット・チャンネル形成は、世界経済へのアクセス権を保有し始めたアジア諸国が資本取引を拡大させることの世界経済に与えるインパクトを論じている。結論をいえば、資本取引の活発化はマクロ諸変数に大きな変動をもたらすことになる。直観的な言い方ではあるが、国際通貨制度が頑強性を担保する上で重要な役割を果たしてきた資本取引が、急激なマクロ諸変数の変動を引き起こす引き金にもなっているのである。

論文審査の結果の要旨

本論文は、世界の金融取引を支える国際金融制度を分析する規範の探究という動機で書き上げられた労作である。本論文の大半は、米国発の世界的金融危機の発生前に遂行されたものであり、90年代以降の発展の著しいアジア域内での国際金融制度の機能保全、特に債券取引の国際保証機関の創設構想との関連で始められたものである。

経常収支が逆向きの資本収支でマクロ恒等的に相殺されるためには、国際流動性の十分な提供により国際取引の決済リスクを回避する国際金融制度の頑強性を前提としている。

本論文のメインは、戦後の国際通貨制度が決済リスクを回避させる頑強な制度であったかどうかを理論的に検証する第1論文、資本移動を明示的に導入した2国マクロモデルでの国際協調の必要性を厚生比較により検証する第2論文、及びアジアにおけるクレジット・チャンネルの形成に注目し、資本移動の活発化が経済ショックのマクロ諸変数への影響をより顕在化させることを検証する第3論文より成る。全体の研究動機と3論文の相互関係を鳥瞰する序論がこれら3論文に先行する。

第1論文では、戦後の国際金融制度が決済能力を維持させる頑強な制度であったことを理論的に検討する。特に1990年代の国際資本移動の自由化・活発化の進展のなかで、国際金融制度は、各国間の対外収支不均衡を、時にはバブルの発生まで許容しながらも、決済リスクを顕在化させずに拡大化させることを可能にするだけ十分に頑強なシステムであり続けたことを論証する。

第2論文は、Obstfeld-Rogoff (1995)によるオープン・マクロモデル（Reduxモデル）に資本移動を組み込んだ上で、自国に固有の経済ショックが発生するケースと世界規模の経済ショックが発生するケースの2ケースについて、自国中心的な政策と国際協調政策の厚生比較を行なう。分析結果は、自国固有のショックに対しては、資本移動を通じて外国にもそのショックが波及し吸収して貰える期待感から、協調政策の方が僅かながら自国中心的な政策より優れていることが示される。また、世界規模のショックに対して国際協調政策は、互いに相手国の協調政策の発動によるショックの吸収を期待して、結局政策発動を躊躇するという結果に陥ることを示唆する。

第3論文は、変動相場制下の為替レートの乱高下（70年代）、為替レートの対外不均衡調整能力への懐疑（80年代以降）への前提としての財市場での価格硬直性に加えて、特に1997年のアジア通貨危機の経験を踏まえて、金融クレジットの膨張・縮小に注目する（クレジット・ビュー）。クレジット・ビューのもとでは、従来のケインズ型の需要管理政策はクレジット・ライン（信用創造能力の制約）を受けて効き目が悪くなるからこそ、より適切な管理が求められることになる。国際政策面では、価格硬直性を前提とすれば、より政策協調に、他方、クレジット・ラインを意識すれば、より独立した政策に傾斜する。アジア・マネーの先進国への「質の逃避」（クレジット・チャンネル）が、金融加速度としてショックを増幅することを検証することにより、クレジット・ビューのアジアへの妥当性を主張する。

各論文ともに、文章による研究動機及び結果の経済的意義付けは明確であるものの、マクロ諸関数の特定化とか定常値近傍でのテイラー展開を用いた分析手法故に止むを得ないことを考慮しても、推論部分の数学的煩雑さは否めない。今後、刊行論文として用意する際には、思い切って数学注に廻したり、グラフ、概念図などに頼るスリム化が望まれる。

ただし，上述の論稿構成上の注文は，決して本論文の資本取引を考慮した国際通貨制度の頑強性の分析への理論，実証両面からの貢献を損なうものではなく，全審査委員一致して博士論文（経済学）の域に到達しているものと評価した。

氏 名	花井 友美
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学345号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	インターネットを通じた情報提示が消費者の購買行動に及ぼす影響 —観光サービスに関するウェブサイトの分析—
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 若林明雄 （副査）教 授 井宮 淳 教 授 傳 康晴 准教授 一川 誠 准教授 小口孝司

論 文 内 容 の 要 旨

商品提供者主導型ウェブサイトにおける観光サービスの購買意思決定過程について論じる。商品提供者から消費者への情報提供を「商品提供者発信型」、商品提供者とRAM消費者のコミュニケーションによるROM消費者への情報提供を「相互作用型」、RAM消費者からROM消費者への情報提供を「消費者発信型」情報提示と名づけた。そして、インターネット上の観光サービスの購買行動に関する7研究から、商品提供者発信型、相互作用型、消費者発信型情報提示でのROM消費者の商品・商品提供者評価過程を検討した。その結果、商品提供者発信型情報提示では、視覚的提示は消費者のイメージ的情報処理を喚起させ、感性的消費を促進させ、言語的提示は消費者のディスクリブル的情報処理を喚起させ、理性的消費を促進させるメカニズムが確認された。相互作用型情報提示では、RAM消費者に対する商品提供者の応答性が、ROM消費者の従業員識別化を促したり、従業員の対応のクオリティの高さを推測させ、商品提供者に対する肯定的イメージの形成を促し、商品提供者に対する信頼を発生させるメカニズムが見出された。また、消費者発信型情報提示では、情報源であるRAM消費者の中立性が、情報の信憑性を高め、ROM消費者の商品評価や購買意思決定に影響を与えるメカニズムが確認された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、インターネット上での観光サービスの購買意思決定過程について検討し、そのモデル化を試みたものである。

具体的には、商品提供者主導型ウェブサイトにおける観光サービスの購買意思決定過程について論じるため、商品提供者から消費者への情報提供を「商品提供者発信型」、商品提供者と RAM 消費者のコミュニケーションによる ROM 消費者への情報提供を「相互作用型」、RAM 消費者から ROM 消費者への情報提供を「消費者発信型」情報提示と名づけた。そして、インターネット上の観光サービスの購買行動に関する 7 研究から、商品提供者発信型、相互作用型、消費者発信型情報提示での ROM 消費者の商品・商品提供者評価過程を検討した。その結果、商品提供者発信型情報提示では、視覚的提示は消費者のイメージ的情報処理を喚起させ、感性的消費を促進させ、言語的提示は消費者のディスクリプティブ的情報処理を喚起させ、理性的消費を促進させるメカニズムが確認された。相互作用型情報提示では、RAM 消費者に対する商品提供者の応答性が、ROM 消費者の従業員識別化を促したり、従業員の対応のクオリティの高さを推測させ、商品提供者に対する肯定的イメージの形成を促し、商品提供者に対する信頼を発生させるメカニズムが見出された。また、消費者発信型情報提示では、情報源である RAM 消費者の中立性が、情報の信憑性を高め、ROM 消費者の商品評価や購買意思決定に影響を与えるメカニズムが確認された。

上記の結果から、本審査委員会は、本論文を学位申請資格を満たすものと判断した。

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

氏 名	鎗田 勝
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学346号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	パルスオキシメータ信号の雑音除去に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 田村俊世 （副査）教 授 伊藤智義 教 授 外池光雄 准教授 兪 文偉

論 文 内 容 の 要 旨

1974年日本で発明されたパルスオキシメータは麻酔管理、新生児モニターとして広く使われている。しかし体動等のアーチファクトがあると脈波が良く分離できない問題がある。この問題を解決するために、本研究では、アーチファクトに重畳した脈波の分離法について述べている。はじめにパルスオキシメータの歴史を述べ、特許等にもみる主な体動アルゴリズムの概要を述べている。さらに、耐体動アルゴリズムを構成する要素として式差法、回転法、二重回転法、分散マトリックス法の利点と欠点を述べている。次に、分散マトリックスを用いた脈波とアーチファクトの分離法について検討している。脈波にアーチファクトが重畳すると、脈波を分離するための分離パラメータが真値から乖離する問題を明らかにし、分離パラメータの乖離を補正する「補正ノルム比」を提案している。はじめにアーチファクト区間を指定して「補正ノルム比」の有用性を示し、分離パラメータが時間で変化することとこれに追従できない問題が発生することを明らかにしている。この問題を解決するため「補正ノルム比」をサンプル点ごとに更新する「逐次補正ノルム比」を提案し、その有用性を示している。さらにこれはアーチファクト区間の事前指定を不要としている。これは全区間データをアーチファクト区間と考え、区間内の脈波の安定区間で発生する分離マトリックスの不安定性を緩和する「ゲイティングによる不安定性の緩和」の提案によるものでその有用性を示している。また、脈波に低振幅区間や欠損値がある場合についてはカルマンフィルタによる補間法を提案し、その有用性を示している。

論文審査の結果の要旨

1974 年日本で発明されたパルスオキシメータは麻酔管理、新生児モニターとして広く使われている。しかし体動等のアーチファクトがあると脈波が良く分離できない問題がある。この問題を解決するために、本研究では、アーチファクトに重畳した脈波の分離法について述べている。はじめにパルスオキシメータの歴史を述べ、特許等に見る主な体動アルゴリズムの概要を述べている。さらに、耐体動アルゴリズムを構成する要素として式差法、回転法、二重回転法、分散マトリックス法の利点と欠点を述べている。次に、分散マトリックスを用いた脈波とアーチファクトの分離法について検討している。脈波にアーチファクトが重畳すると、脈波を分離するための分離パラメータが真値から乖離する問題を明らかにし、分離パラメータの乖離を補正する「補正ノルム比」を提案している。はじめにアーチファクト区間を指定して「補正ノルム比」の有用性を示し、分離パラメータが時間で変化することとこれに追従できない問題が発生することを明らかにしている。この問題を解決するため「補正ノルム比」をサンプル点ごとに更新する「逐次補正ノルム比」を提案し、その有用性を示している。さらにこれはアーチファクト区間の事前指定を不要としている。これは全区間データをアーチファクト区間と考え、区間内の脈波の安定区間で発生する分離マトリックスの不安定性を緩和する「ゲイティングによる不安定性の緩和」の提案によるものでその有用性を示している。また、脈波に低振幅区間や欠損値がある場合についてはカルマンフィルタによる補間法を提案し、その有用性を示している。

平成 21 年 1 月 20 日、本審査委員会を開催し論文の内容説明を受け質疑応答を行った。その結果、本論文の内容は関連分野の研究に大いに寄与し価値のあるものと認めた。

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

氏 名	PUERTA Alejandro Raul		
学位（専攻分野）	博 士（学 術）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学347号		
学位記授与の日付	平成21年3月25日		
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	Identification and functional analysis of pistil-part self-incompatibility factor HT-B of Petunia （ペチュニアの自家不和合性雌ずい側因子 HT-B の同定と機能解析）		
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授	佐々英徳	
	（副査）教 授	三位正洋	教 授 近藤 悟
	教 授	木庭卓人	

論 文 内 容 の 要 旨

ナス科植物における配偶体型自家不和合性（GSI）はS遺伝子座に完全に連鎖して座乗する雌ずいS遺伝子S-RNaseと花粉S遺伝子SLFに支配されている事が知られている。花粉と雌ずいの間の「自己・非自己」識別はこれらS遺伝子によって支配されているものの、GSI反応にはS遺伝子以外の因子も必要である事が知られている。しかしながらそれら「非S因子」についての知見は未だ限定的である。HT-Bは初めてクローニングされた雌ずい側の非S因子で、NicotianaおよびSolanumで解析されている。その生化学的機能は不明だが、アンチセンス法などで発現抑制すると雌ずい側のGSI機能が失われる。しかし、同じナス科に属するPetuniaでは、HT-Bの単離・解析はなされていなかった。

本研究は、Petuniaから初めてHT-B様の遺伝子PiHT-Bを単離し、解析した。PiHT-Bの構造、発現様式はNicotianaやSolanumのHT-Bとよく似ていた。PiHT-Bが実際に非S因子としての機能を持つかどうかを、RNAiによる発現抑制によって解析した。その結果、野生型植物に比べて1000倍以上の発現抑制が見られる形質転換体においてのみ、部分的なGSIの崩壊が観察された。これまでGSI表現型への影響を、HT-B転写産物の定量的データと併せて論じた報告はなく、本論文の意義は大きい。また、PiHT-Bは、Petuniaで先に同定されていた機能未知のHT様遺伝子HTLと密接に連鎖しており、その遺伝子間の距離は約6 kbに過ぎない事も示された。これは、HT様遺伝子が染色体上に密接に連鎖して座乗している事を示した初めての報告であり、今後HT様遺伝子の起源・機能分化を解明する上で重要な分子的基盤となると思われる。

論文審査の結果の要旨

ナス科植物における配偶体型自家不和合性 (GSI) は S 遺伝子座に完全に連鎖して座乗する雌ずい S 遺伝子 S-RNase と花粉 S 遺伝子 SLF に支配されている事が知られている。花粉と雌ずいの間の「自己・非自己」識別はこれら S 遺伝子によって支配されているものの、GSI 反応には S 遺伝子以外の因子も必要である事が知られている。しかしながらそれら「非 S 因子」についての知見は未だ限定的である。HT-B は初めてクローニングされた雌ずい側の非 S 因子で、*Nicotiana* および *Solanum* で解析されている。その生化学的機能は不明だが、アンチセンス法などで発現抑制すると雌ずい側の GSI 機能が失われる。しかし、同じナス科に属する *Petunia* では、HT-B の単離・解析はなされていなかった。

本研究は、*Petunia* から初めて HT-B 様の遺伝子 PiHT-B を単離し、解析した。PiHT-B の構造、発現様式は *Nicotiana* や *Solanum* の HT-B とよく似ていた。PiHT-B が実際に非 S 因子としての機能を持つかどうかを、RNAi による発現抑制によって解析した。その結果、野生型植物に比べて 1000 倍以上の発現抑制が見られる形質転換体においてのみ、部分的な GSI の崩壊が観察された。これまで GSI 表現型への影響を、HT-B 転写産物の定量的データと併せて論じた報告はなく、本論文の意義は大きい。また、PiHT-B は、*Petunia* で先に同定されていた機能未知の HT 様遺伝子 HTL と密接に連鎖しており、その遺伝子間の距離は約 4.5 kb に過ぎない事も示された。これは、HT 様遺伝子が染色体上に密接に連鎖して座乗している事を示した初めての報告であり、今後 HT 様遺伝子の起源・機能分化を解明する上で重要な分子的基盤となると思われる。

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

氏 名	赤澤 智津子
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学348号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	色相と彩度の異なる2色間における明度識別 デザインにおける知覚的能力に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 日比野治雄 （副査）教 授 矢口博久 教 授 釜池光夫 教 授 青木弘行

論 文 内 容 の 要 旨

デザイン実務においては理論などの知識だけでなく、知覚的な能力も要求される。特に、「色」を扱う実務においては、マンセル表色系における色相や彩度の異なる多様な色同士の明度差を見分ける明度識別能力が重視される。しかし、このマンセル表色系の明度識別は、経験的に体得されるものとの位置付けから、客観的な解説や難易性の根拠、技術の習得方法については体系的に研究が行われていない。本研究の目的は、このマンセル表色系の明度識別能力を定量化する方法について検討し、その能力の測定を可能にするとともに、明度識別の難易傾向および個人差などを客観的に明らかにすることである。具体的には、マンセル表色系の色票における明度識別タスクの結果から、正答率および正答との誤差傾向などを数量化し、そのタスクの難易性や個人差について検討を加えた。本研究の結果、上記のような方法の有効性が確認されるとともに、色彩教育カリキュラムへの寄与も示唆された。色彩検定など級取得者を含む多くの被験者にとって、色相によってはマンセル明度識別タスクに大きな困難が生ずることが明らかになった。色相による変化では、明度が高くなるほどYの難易度が上がり、逆にPBの難易度が下がる結果が示された。Yはより明度が低く、PBはより高く判断される傾向が確認された。個人の能力については、Yの正答傾向が高い被験者とPBが高い被験者に分けられ、グループ間で差が現れた。しかし、一定の条件で色の微差を見分ける色彩弁別能力との関連は示されなかった。本研究の結果は、色彩弁別能力評価基準の設定などを含め、色彩教育カリキュラムにおいてより実務に即した内容の充実に大いに資するものである。

論文審査の結果の要旨

デザイン実務においては理論などの知識だけでなく、知覚的な能力も要求される。特に、「色」を扱う実務においては、マンセル表色系における色相や彩度の異なる多様な色同士の明度差を見分ける明度識別能力が重視される。しかし、このマンセル表色系の明度識別は、経験的に体得されるものとの位置付けから、客観的な解説や難易性の根拠、技術の習得方法については体系的に研究が行われていない。本研究の目的は、このマンセル表色系の明度識別能力を定量化する方法について検討し、その能力の測定を可能にするとともに、明度識別の難易傾向および個人差などを客観的に明らかにすることである。具体的には、マンセル表色系の色票における明度識別タスクの結果から、正答率および正答との誤差傾向などを数量化し、そのタスクの難易性や個人差について検討を加えた。本研究の結果、上記のような方法の有効性が確認されるとともに、色彩教育カリキュラムへの寄与も示唆された。具体的には、色彩検定など級取得者を含む多くの被験者にとって、色相によってはマンセル明度識別タスクに大きな困難が生ずる；色相による変化では、明度が高くなるほどYの難易度が上がり、逆にPBの難易度が下がる；Yはより明度が低く、PBはより高く判断される傾向がある；個人の能力については、Yの正答傾向が高い被験者とPBが高い被験者に分けられ、グループ間で差が現れるが、一定の条件で色の微差を見分ける色彩弁別能力との関連は見られない；などの結果が得られた。

本論文で得られた以上のような成果は、色彩弁別能力評価基準の設定などを含め、色彩教育カリキュラムにおいてより実務に即した内容の充実に大いに資するものであると判断することができる。

1月7日に本審査会（公聴会）を開催し、論文発表と論文内容に関する質疑応答を行った結果、本論文はデザイン実務における明度識別に関する意欲的な研究であり、学術的に高い価値を有しているものと認められた。

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

氏 名	王 海冬
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学349号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	中国オロチョン族における「樺皮活用文化」の保全・振興に関する調査・研究—中国オロチョン族居住地におけるフィールド調査に基づいて—
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 植田 憲 （副査）教 授 青木弘行 教 授 福川裕一 教 授 釜池光夫 教 授 鈴木直人 （審査協力者）名誉教授 宮崎 清

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、中国東北部の大興安嶺・小興安嶺に居住するオロチョン族の樺皮を活用したものづくり文化の保全と振興に向けた指針を導出することを目的としたものである。文献調査ならびにフィールド調査に基づき、伝統的な樺皮活用品に関する資料を収集するとともに、オロチョン族の人びとへの聞き取り調査、参与観察調査などを実施し、以下の知見を得た。

（１）伝統的な樺皮活用品は、使い方と機能により、「住」「行」「遊」「食」「衣」「業（狩猟）」「業（採集）」「神」の８つに分類され、日常生活・非日常生活の両面にわたって欠かせない生活用具であった。

（２）伝統的な樺皮活用品は、材料の採取から、制作、使用、廃棄に至るまで、自然からの授かり物を余すところなく活用する「一物全体活用」が徹底されており、自然と人間の「共存」「共生」を願う生活哲学・生活文化が内包されている。

（３）伝統的な樺皮活用品に施される装飾文様には、オロチョン族の人びとの審美意識や生活理念、信仰などの諸側面における象徴的意味が表出している。

（４）近年の定住化に伴い、オロチョン族の人びとの生活様式が変容するとともに、人びとの生活における伝統的な樺皮活用品の位置付けは、もはや生活用具ではなく観光土産へと変化している。

今後は、樺皮活用文化が、民族に共通の社会規範や生活理念、信仰心を下支えする象徴的意味を豊かに内包した文化であることを十分認識したうえで、オロチョン族における生活文化のアイデンティティーとして再評価し、地域の生活文化としての樺皮活用文化を振興することが求められる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、中国東北部の大興安嶺・小興安嶺に居住するオロチョン族の樺皮を活用したものづくり文化の保全と振興に向けた指針を導出することを目的としたものである。文献調査ならびにフィールド調査に基づき、伝統的な樺皮活用品に関する資料を収集するとともに、オロチョン族の人びとへの聞き取り調査、参与観察調査などを実施し、以下の知見を得た。

(1) 伝統的な樺皮活用品は、使い方と機能により、「住」「行」「遊」「食」「衣」「業(狩猟)」「業(採集)」「神」の8つに分類され、日常生活・非日常生活の両面にわたって欠かせない生活用具であった。

(2) 伝統的な樺皮活用品では、材料の採取から、制作、使用、廃棄に至るまで、自然からの授かり物を余すところなく活用する「一物全体活用」が徹底されており、自然と人間の「共存」「共生」を願う生活哲学・生活文化が内包されている。

(3) 伝統的な樺皮活用品に施される装飾文様には、オロチョン族の人びとの審美意識や生活理念、信仰などの諸側面における象徴的意味が表出している。

(4) 近年の定住化に伴い、オロチョン族の人びとの生活様式が変容するとともに、人びとの生活における伝統的な樺皮活用品の位置付けは、もはや生活用具ではなく観光土産へと変化している。

(5) 樺皮活用文化は、民族に共通の社会規範や生活理念を下支えする象徴的意味を豊かに内包しており、オロチョン族における生活文化のアイデンティティとして再評価することが求められる。

総じて、本研究では、樺皮活用文化を地域の生活文化として振興するための具体的指針を導出しており、その学術的意義は高い。

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

氏 名	Mohammad Masum Iqbal
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学350号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Dhaka's Urban Parks' Users, Accessibility and Utilization (ダッカの都市公園の利用者の特性とアクセスと利用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 植田 憲 (副査) 教 授 青木弘行 教 授 福川裕一 教 授 釜池光夫 教 授 鈴木直人 (審査協力者) 名誉教授 宮崎 清

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、バングラデシュの首都・ダッカ市における公園について、利用者の観点から現状ならびに要求を把握し、今後の在り方を考究することを目的としたものである。

社会・経済的状況が異なる地域に位置する3つの代表的な公園を取り上げ、文献調査ならびにアンケート・インタビューを伴う現地調査を通して、以下の知見を明らかとした。

(1) 人口増加が著しく一人当たりの専有面積がきわめて狭小なダッカ市において、公園はきわめて重要な公共空間のひとつとみなされているものの、面積、アクセシビリティ、メンテナンス、設備などの諸点で人びとの要求に応えていない。

(2) ダッカ市における公園は、それぞれの公園が位置する地区の社会・経済状況に応じて利用者の特性が異なっているものの、他の公共空間に比較して、多様な社会・経済状況の人びとが自由に往来し交流する活動が展開されている。したがって、公園は、より民主的で均質な社会を構築することに大きく貢献する可能性がある。

(3) (1)～(2)を鑑み、ダッカ市における公園のデザインやマネジメントに関する意思決定は、広く住民を巻き込んで行われるべきであり、すべてのオープンスペースの管理をするために統一された行政部門の整備が求められる。

総じて、本研究は、これまでなされてこなかったバングラデシュのダッカ市における公園の現状を利用者の観点から把握するとともに、そのあり方を導出しており、その学術的意義は高い。

論文審査の結果の要旨

本研究は、バングラデシュの首都・ダッカ市における公園について、利用者の観点から現状ならびに要求を把握し、今後の在り方を考究することを目的としたものである。

社会・経済的状況が異なる地域に位置する3つの代表的な公園を取り上げ、文献調査ならびにアンケート・インタビューを伴う現地調査を通して、以下の知見を明らかとした。

(1) 人口増加が著しく一人当たりの専有面積がきわめて狭小なダッカ市において、公園はきわめて重要な公共空間のひとつとみなされているものの、面積、アクセシビリティ、メンテナンス、設備などの諸点で人びとの要求に応えていない。

(2) ダッカ市における公園は、それぞれの公園が位置する地区の社会・経済状況に応じて利用者の特性が異なっているものの、他の公共空間に比較して、多様な社会・経済状況の人びとが自由に往来し交流する活動が展開されている。したがって、公園は、より民主的で均質な社会を構築することに大きく貢献する可能性がある。

(3) (1) ~ (2) を鑑み、ダッカ市における公園のデザインやマネジメントに関する意思決定は、広く住民を巻き込んで行われるべきであり、すべてのオープンスペースの管理をするために統一された行政部門の整備が求められる。

総じて、本研究は、これまでなされてこなかったバングラデシュのダッカ市における公園の現状を利用者の観点から把握するとともに、そのあり方を導出しており、その学術的意義は高い。

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

氏 名	羅 彩雲
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学351号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	台湾における眠床に関する調査・研究 —特に「紅眠床」デザインの歴史的展開を中心として
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 植田 憲 （副査）教 授 青木弘行 教 授 福川裕一 教 授 釜池光夫 教 授 鈴木直人 （審査協力者）名誉教授 宮崎 清

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、台湾における伝統的寝台家具である「眠床」の文化的特質を明らかにすることを目的としたものである。特に、「紅眠床」を中心に取り上げ、文献調査ならびに職人・使用者を対象とした聞き取り調査を実施し、以下の諸点を明らかとした。

（１）「紅眠床」は、鄭氏時代（1620～1682）に中国大陆から台湾にもたらされ主として富裕層の間で利用されたが、清時代～日領時代前期に職人が台湾に定住するようになり一般に普及した。

（２）「紅眠床」の制作は、時代とともに分業化が進展し、次第に専門技術を有する職人の連携によってなされるようになった。また、「紅眠床」を構成する部材名称は、機能特質を表現しつつ、職人の居住地域によって異なっている。

（３）「紅眠床」には、さまざまな伝統紋様が施され、単に睡眠の場としてみならず、子孫繁栄を願い、かつ、子どもを育て、教育する多様な機能を具有していた。日領時期には多種の装飾技術や新材料が導入され、また、戦後期には大量生産が志向されるようになり、「紅眠床」が担ってきた社会的・文化的役割は消失していった。

（４）「紅眠床」は、その配置についても細かな規制がなされていたが、生活様式の変容に伴い、眠りの空間が「寝台」から「寝室」へ広がるにつれ、こうした禁忌は緩和した。

総じて、台湾の人びとは、「紅眠床」を通じて、ものを慈しむ心や、幸福への願いを育んできたものの、生活様式の変容に伴い、文化としての「紅眠床」の社会的役割りは消失しつつある。

論文審査の結果の要旨

本論文は、台湾における伝統的寝台家具である「眠床」の文化的特質を明らかにすることを目的としたものである。特に、「紅眠床」を中心に取り上げ、文献調査ならびに職人・使用者を対象とした聞き取り調査を実施し、以下の諸点を明らかとした。

(1)「紅眠床」は、鄭氏時代(1620~1682)に中国大陆から台湾にもたらされ主として富裕層の間で利用されたが、清時代~日領時代前期に職人が台湾に定住するようになり一般に普及した。

(2)「紅眠床」の制作は、時代とともに分業化が進展し、次第に専門技術を有する職人の連携によってなされるようになった。また、「紅眠床」を構成する部材名称は、機能特質を表現しつつ、職人の居住地域によって異なっていた。

(3)「紅眠床」には、さまざまな伝統紋様が施されるなど、単に睡眠の場としてみならず、子孫繁栄を願い、かつ、子どもを育て、教育する多様な機能を具有していた。日領時期には多種の装飾技術や新材料が導入され、また、戦後期には大量生産が志向されるようになり、「紅眠床」が担ってきた社会的・文化的役割は消失していった。

(4)「紅眠床」は、その配置についても細かな規制がなされていたが、生活様式の変容に伴い、眠りの空間が「寝台」から「寝室」へ広がるにつれ、こうした禁忌は緩和した。

総じて、本研究は、これまでなされてこなかった「紅眠床」に関する職人・使用者が継承してきたオーラルヒストリーを整理するとともに、台湾における「ものづくり」のあるべき姿を導出していることから、その学術的価値は高い。

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

氏 名	Nisreen M A Zahda
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学352号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Economic Growth Strategies and Land Policy in Regenerating Inner City Urban Quarters: The case of the knitting textile quarter in Sumida, Tokyo and the old city of Hebron （インナーシティ再生における経済成長戦略と土地政策：東京都墨田区ニット産業地区とヘブロン歴史地区の場合）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 福川裕一 （副査）教 授 北原理雄 准教授 岡部明子 教 授 安藤正雄

論 文 内 容 の 要 旨

The research studies the related economic growth strategies in the urban regeneration of two economically declining urban quarters located in the inner area of two different cities; the local economic revitalization of the knitting textile quarter in Sumida City, and HRC rehabilitation project in the old section of Hebron City. This research aims at clarifying the impact of the socio-economic profile of the industrial premises and real estate properties (land parcels and buildings) of the urban quarters in the process of the urban regeneration particularly the behavior of landowners towards the urban change and the involvement in the economic change. The research uses the understanding and explanation approach for the general analyzing framework. In both case studies, an urban segment, where the economic activities were at certain time flourishing before decline and where this section has been gone through regeneration policies or economic growth strategies, is selected for detailed analysis. Then, simple analysis techniques are done; mostly quantitative analysis. In addition, this research uses interviews, questionnaires, and field surveys done by the author to draw the conclusions.

In the first case study, this research could argue that the successive industrial and urban promotion policies concerning the reviving the knitting textile quarter area, have been overlooking the area's industrial and urban change attributes, hence, the implementation feasibility of the related-development plans has been diminished. There has been a big shift in the location of knitting industry accumulation in the decision circle of both Tokyo fashion industry and local urban change. In addition, as much as the policies focus on attracting inward investments and the high expectation of the investor behaviors during economic restructuring and regeneration, as much as it should have been important to put an equivalent attention to understand the characteristics of the exiting landowners and their behaviors.

In the second case, on the Economic side; the results show that the direct restoration has a humble positive impact on the enterprises located in the Old Market. In addition, the political pressure has influenced the Old Market closure but also other factors have intensified the poor business environment in that zone. The passivity of the managers of the closed enterprises, the tenure system, the weak relation between the residents and the local economy, and certain types of industries all have undermined the restoration efforts and have not been solved by HRC yet. HRC tenant system for inhabiting abandoned residential units has succeeded in attracting new residents, but these selected residents have a minor influence on the Old Market economy in terms of the workforce. In general, it is essential for any economic growth strategies to succeed is to have the shared vision for the area, the right resources and the right people, the demand for potential and promoting early results, and the provision of a balance between public and private interest in the investments, and the effective tools for implementing these adopted strategies and managing the accompanied urban change.

論文審査の結果の要旨

世界の都市で、いわゆるインナーシティ問題が言われるようになって久しい。その再生のために多くの取り組みがなされてきたが、依然困難は多い。本論文は、このようなインナーシティ再生のもっとも基本となる産業の再生・維持に関し、土地・住宅政策の関わりをケーススタディを通して明らかにし、そのあり方を探ろうとする。

取り上げられたのは、ニット産業が集積しその維持・強化が課題となっている東京都墨田区と古い市場を再生する努力が続けられているパレスチナの歴史都市・ヘブロンである。両者は多くの点で対照的である。墨田区は世界でもっとも大きな都市のひとつ・東京の中心にある地域であり、ヘブロンは人口 17 万人の都市である。しかもヘブロンは市域の半分をイスラエルに占領されている。とりあげる産業は、墨田区がニット産業を中核としたファッション産業、ヘブロンが商業である。再生の手法も、墨田区は、繰り返し計画が立案されてきたが、政府の関与は弱く、マンションへの土地利用転換を許している。対して、ヘブロンは国際社会が支援する HRC という組織が歴史的な建物の復元・再生を含めて直接的な介入を行っている。対極的であるが、ほかにアメリカ、イギリス、イタリアの都市における産業政策も参照することで、共通する、産業活性化における土地・住宅政策のあり方を明らかにした。それは、1) 地域のビジョンを政府と住民が共有することの重要性、2) 資源を適切な人材へ投入する必要性、3) 産地の町のイメージづくりの重要性、4) 地域への投資を土地政策によって適切にマネジメントすること、の四点である。

なお、2007 年 1 月 23 日に本論文の公開発表会を開催し、参会者による質疑を行ったが、応答も適切であった。

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

氏 名	Salvator-John Albert LIOTTA
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学353号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	A Study on the Architectural Identity and Memory of Tokyo The Image of the City in Cinema and the History of the Cinema-City in Tokyo （東京における建築的アイデンティティと記憶に関する研究 映画における都市のイメージと東京の映画街の歴史）
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 宮脇 勝 （副査）教 授 北原理雄 教 授 柘植喜治 准教授 岡部明子 教 授 Morris Martin N

論 文 内 容 の 要 旨

本研究論文は、二十世紀の首都東京の姿を記録している映画を分析することと、東京浅草に形成された映画街の歴史的都市景観の特性を分析したユニークな論文である。

東京は、高度成長期において急激な変貌を遂げたが、かつての都市景観を止めていない記憶を失った都市であるとも言える。しかし、そうした状況の中では、映画こそが重要な東京の姿の記録媒体として位置づけられ、東京の都市景観の多様な変化を分析するのに欠かせない社会的に意味のある資料であることを、本論は多くの事例を用いて指摘している。

一方、本論では映画街という戦前から戦後にかけて見られた、都市景観の変貌を建築とともに引率してきたムーブメントについて、浅草六区を例に取り上げ、その具体的な変化について、土地台帳、地籍図、歴史的地図、火災保険図などを分析し、都市景観の変化との関わり合いを明らかにしている。浅草六区の映画街が今日衰退する商業地となっているが、かつての美しかったひょうたん池と、西洋風の近代建築が並ぶ姿の記憶を、よみがえらせるだけの資料性をもって、本論は同地区を分析できている。

論文審査の結果の要旨

本研究論文は、二十世紀の首都東京の姿を記録している映画を分析、映像技術の発達が都市景観に与えた影響の分析、映画街の形成が都市景観に与えた影響を具体的に東京浅草を題材に論述分析することで、東京における建築的アイデンティティと記憶について明らかにしたユニークな論文である。

東京は、高度成長期において急激な変貌を遂げたが、かつての都市景観を止めていない記憶を失った都市であるとも言える。しかし、そうした状況の中では、映画こそが重要な東京の姿の記録媒体として位置づけられ、東京の都市景観の多様な変化を分析するのに欠かせない社会的に意味のある資料であることを、本論は多くの事例を用いて指摘している。

一方、本論では映画街という戦前から戦後にかけて見られた、映画街のムーブメントが都市景観に与えた影響について、東京浅草六区を例に取り上げ、その具体的な変化について、土地台帳、地籍図、歴史的地図、火災保険図などを分析し、都市景観の変化と建築のアイデンティティの関わり合いを明らかにしている。浅草六区の映画街が今日衰退する商業地となっているが、かつての美しかったひょうたん池と、西洋風の近代建築が並ぶ姿の記憶を、よみがえらせるだけの資料性をもって、本論は同地区を分析できている。

本論文は、平成 21 年 1 月 27 日に開催された学位論文発表会（公聴会）および本審査を行い、全審査員によってその価値が認められた。

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

氏 名	弘松 峰男		
学位（専攻分野）	博 士（学 術）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学354号		
学位記授与の日付	平成21年3月25日		
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	日本海上越沖におけるポックマークおよびマウンドの地形発達とメタンフラックスの関係について		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	伊勢崎修弘	
	（副査）教 授	伊藤 慎	客員教授 奥田義久
	教 授	佐藤利典	准教授 中西正男

論 文 内 容 の 要 旨

日本海東縁の上越海丘と海鷹海脚において、スワッサマッピングによる高密度海底地形調査を実施し、高精度地形図を作成し、ポックマークとマウンドの詳細な地形的特徴を明らかにした。

その結果、マウンドは、海脚および海丘の頂部に沿って分布し、下部からの物質の供給によりできる高まりと考えられ、形状的な特徴により円錐型、ひょうたん型、餅型に分類できる。一方、ポックマークは、ガスの溶脱の痕跡としてのクレーター状地形と考えられ、円型と楕円型に分類できる。

また、ポックマーク地形は、しばしば隣接するマウンド地形に切られ、ガスの溶脱後に下部からの物質の供給が続いて起きていることを示している。

なお、マウンドの長軸方向と配列は、上越海丘、海鷹海脚の最浅部に認められる背斜軸と一致し、地下深部からのメタンの供給がマウンドの成因に関わっている可能性が高い。メタンハイドレートの存在または現在も活動的なメタン活動が確認されたマウンドを「ハイドレートマウンド」と定義し、海鷹海脚及び上越海丘のマウンドに関し「ハイドレートマウンド」の認定を行った。この結果、円錐型、ひょうたん型マウンドが、メタンハイドレートを胚胎する確率が高いことが判明した。

以上の事実から、日本海東縁部の海脚、海丘では、メタンハイドレートサンプルが直接的に採取されていない海域でも、マウンドとポックマークなど高精度地形解析により、表層付近のメタンハイドレートの分布を高い確率で推定することが可能となった。

論文審査の結果の要旨

公聴会、本審査委員会を平成 21 年 1 月 28 日に開催した。

本論文では、指向性を持つ多数の超音波を同時に広角に送受振する音響探査（スワース調査）手法を用い、日本海上越沖で精密海底地形調査を実施し、同海域の水深 800m 以深の隆起帯に発達する地形的な小さな窪み（ポックマーク）と高まり（マウンド）の分布・形状を明らかにした。その結果、表層のガス噴出跡のポックマーク地形を切って隆起する多くのマウンドを発見し、これらのマウンドは最近でも地下からの物質上昇により形成されている可能性を示した。また、このマウンドとポックマークの境界付近の海底から立ち上る超音波異常反射を捉えて、現在の流体の地下から海水中への湧出を示した。さらに、本海域の ROV 探査記録によれば、ポックマークとマウンドの境界付近の急崖にメタンハイドレート（MH）の存在を示す層が存在し、これらの事実から、ある規模以上のマウンドは、地下深部からのメタンを含む流体（メタンフラックス）の上昇により形成され、また、隆起するマウンドとポックマークの隣接境界付近のマウンド斜面下部では、メタンハイドロイドレートを産出する可能性が高いとの仮説理論を提唱した。この理論でサイトが決定された最近のピストンコア採泥調査結果では、MH の発見率が向上し、この仮説理論の有効性が実証された。

本研究で得られた新たな調査・解析法手法と成果は、MH に関する今後の学術的な研究調査のみならず資源・環境調査の事前調査にも有効であると判断した。

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

氏 名	Nehal M.A. Soliman
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学355号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Mapping iron ore minerals in Egypt by remote sensing technique (リモートセンシング技術によるエジプトにおける鉄鉱石マッピング)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 建石隆太郎 (副査) 教 授 近藤昭彦 教 授 廣井美邦 教 授 佐倉保夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、衛星データを用いて鉄鉱石の分布情報を得る方法を開発した研究論文である。

ASTER データを用いて鉄鉱石分布を知るために効果的なカラー合成画像の作成方法を考案した。すなわち、ASTER の9バンドと7バンドの比9/7および比7/1および比4/7をRed, Green, Blueに割り当てることにより判読しやすい画像が作成できることを明らかにした。このバンドの最適な組み合わせを選択するために統計的な指標である分離度、バッチャリア距離、ジェフリー松下距離などを用いてバンド毎に対象物の識別し易さを評価している点は、本研究のオリジナリティである。

また、既知情報である鉄鉱石の分光反射率曲線とASTER データからの分光反射率曲線との類似度を比較し鉄鉱石を同定する手法を新たに開発した。すなわち、分光反射率曲線の吸収部分の曲線をパラメータ化し、このパラメータを比較する方法を開発している。

さらに、これらの開発した方法により、エジプトの対象地域において、実際に鉄鉱石の分布図を作成し、現地調査によりその信頼性を確認した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、衛星データを用いて鉄鉱石の分布情報を得る方法を開発した研究論文である。ASTER データを用いて鉄鉱石分布を知るために効果的なカラー合成画像の作成方法を考案した。すなわち、バンドの最適な組み合わせを選択するために統計的な指標を用いてバンド毎に対象物の識別し易さを評価する方法を考案した。また、既知情報である鉄鉱石の分光反射率曲線と ASTER データからの分光反射率曲線との類似度を比較し鉄鉱石を同定する手法を新たに開発した。すなわち、分光反射率曲線の吸収部分の曲線をパラメータ化し、このパラメータを比較する方法を開発している。これらの開発した方法により、エジプトの対象地域において、実際に鉄鉱石の分布図を作成し、現地調査によりその信頼性を確認している。

2009 年 1 月 21 日に審査委員会を開催した。審査委員会では、鉄鉱石分布抽出を目的としたカラー合成画像作成のための方法にオリジナリティがあると認めた。また、分光反射率曲線の吸収部分を用いた衛星データによる鉄鉱石の同定方法は新しい手法であることを認めた。さらに、論文提出者には、リモートセンシングの研究を独自に進めるために必要なリモートセンシングに関する基礎知識が十分にあり、かつ自主的に研究を進めることのできる研究に対する考え方をしていると判断した。

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

氏 名	Alimujiang Kasimu
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学356号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Mapping and analysis of global urban areas using multi-source geospatial data （地理空間データを用いたグローバル都市域のマッピングと分析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 建石隆太郎 （副査）教 授 近藤昭彦 教 授 西尾文彦 教 授 佐倉保夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、地球環境問題に対応するために必要な情報である人間活動を示す情報の一部としての都市域の世界全体の分布を従来より正確に把握した研究論文である。また、世界の都市をタイプ別に分けることによりその特徴を明らかにした。さらに、人口密度データ、衛星データ MODIS から導出した正規化植生指数（NDVI）、衛星夜間光データ DMSP を用いて 1 km 解像度で世界の都市域を抽出する手法を開発し、実際にグローバルな都市域データを作成している。抽出した都市域は解像度 30m の Landsat 画像および既存の土地被覆頭と比較することにより、結果の精度が他の既存データよりも優れていることを検証した。

次に世界の代表的な 25 都市を先進国、開発途上国など様々な国から選び、その都市の特性を人口密度、植生指数、夜間光量の観点から分析し、5 つのタイプに分けられることを示した。また、1960 年代の都市域を示す Digital Chart of the World(DCW)のデータと新たに作成した 2003 年の状態を示す都市域データと世界全体で比較することにより、大陸ごとの 40 年間の都市域拡大率を求めた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、地球環境問題に対応するために必要な情報である人間活動を示す情報の一部としての都市域の世界全体の分布を従来より正確に把握した研究論文である。人口密度データ、衛星データ MODIS から導出した正規化植生指数 (NDVI)、衛星夜間光データ DMSP を用いて 1 km 解像度で世界の都市域を抽出する手法を開発し、実際にグローバルな都市域データを作成している。抽出した都市域は解像度 30m の Landsat 画像および既存の土地被覆等と比較することにより、結果の精度が他の既存データよりも優れていることを検証した。

次に世界の代表的な 25 都市を先進国、開発途上国など様々な国から選び、その都市の特性を人口密度、植生指数、夜間光量の観点から分析し、5 つのタイプに分けられることを示した。また、1960 年代の都市域を示す Digital Chart of the World(DCW)のデータと新たに作成した 2003 年の状態を示す都市域データと世界全体で比較することにより、大陸ごとの 40 年間の都市域拡大率を求めた。

2009 年 1 月 21 日に審査委員会を開催した。審査委員会では、本研究により世界で最も信頼できるグローバルな都市域データが作成されたことを認めた。また、大陸ごとの過去 40 年間の都市域拡大率を定量的に明らかにし、アジアは 2 倍以上、アフリカは 3 倍以上に拡大したことを始めて公表したことを高く評価した。これは人間活動の拡大を定量的に示す重要な知見である。

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

氏 名	Osian Jumadi		
学位（専攻分野）	博 士（学 術）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学357号		
学位記授与の日付	平成21年3月25日		
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	Impact of land management practices on greenhouse gases emissions and microbial communities structure （土地管理形態が温室効果ガス放出および微生物群集構造に与える影響）		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	犬伏和之	
	（副査）教 授	雨宮良幹	教 授 田中 寛
	准教授	坂本一憲	

論 文 内 容 の 要 旨

インドネシアの3地方と静岡より土地管理形態別に採取した土壌の温室効果ガス放出と微生物多様性を検討した。両地域とも畑土壌からの二酸化炭素と亜酸化窒素放出量は施肥、特に有機質肥料や硝化抑制剤入り化学肥料によって顕著に影響された。亜酸化窒素は大部分、脱窒反応で、また一酸化窒素は硝化反応で生成されると推察され、硝化細菌数とは直接関係が見出せなかった。さらに茶園土壌のアノモニア酸化細菌の群集構造を amoA 配列に基づき解析した結果、インドネシア土壌2地点では異なる1つのクラスターに、一方、静岡土壌ではインドネシアと共通の2クラスターに属する群集の存在が認められた。インドネシアのトウモロコシ畑で硝化抑制剤は、亜酸化窒素放出量を約6-8割削減できメタン吸収も維持されるが土壌微生物群集構造には影響を与えないことを明らかにした。一方、インドネシア水田からのメタン放出量は水管理によって大きく変動した。2作期間に慣行水位(6-10cm)に較べて最高水位を6cmまたは3cmに下げることによってメタン放出量を約3-6割削減でき、しかも収量や亜酸化窒素放出量には変化ないことが農家圃場で実証できた。群集構造解析の結果、水素利用メタン生成菌が優占し、酢酸利用メタン生成菌は少なかった。

論文審査の結果の要旨

インドネシアの3地方と静岡より土地管理形態別に採取した土壌の温室効果ガス放出と微生物多様性を検討した。両地域とも畑土壌からの二酸化炭素と亜酸化窒素放出量は施肥、特に有機質肥料や硝化抑制剤入り化学肥料によって顕著に影響された。亜酸化窒素は大部分、脱窒反応で、また一酸化窒素は硝化反応で生成されると推察され、硝化細菌数とは直接関係が見出せなかった。さらに茶園土壌のアノモニア酸化細菌の群集構造を *amoA* 配列に基づき解析した結果、インドネシア土壌2地点では異なる1つのクラスターに、一方、静岡土壌ではインドネシアと共通の2クラスターに属する群集の存在が認められた。インドネシアのトゥモロコシ畑で硝化抑制剤は、亜酸化窒素放出量を約6 - 8割削減できメタン吸収も維持されるが土壌微生物群集構造には影響を与えないことを明らかにした。一方、インドネシア水田からのメタン放出量は水管理によって大きく変動した。2作期間に慣行水位(6 - 10cm)に較べて最高水位を6 cm または3 cm に下げることでメタン放出量を約3 - 6割削減でき、しかも収量や亜酸化窒素放出量には変化ないことが農家圃場で実証できた。群集構造解析の結果、水素利用メタン生成菌が優占し、酢酸利用メタン生成菌は少なかった。以上の成果は新規性のある学術的意義の高いものであると判断した。

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

氏 名	村松 康彦
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第学 3 5 8 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	水田土壌からのメタンガス放出制御技術の開発とインドネシアにおける普及のための基礎研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 犬伏和之 （副査）教 授 菊池眞夫 教 授 渡邊幸雄 准教授 坂本一憲 （審査協力者）准教授 丸山敦史

論 文 内 容 の 要 旨

水田土壌から発生するメタンガス放出制御のための技術開発を行い、インドネシアで普及するための研究を行った。水稻植栽下のポット土壌を用いメタン生成活性および酸化活性を計測したところ、それぞれ最大 5.8 $\mu\text{gC/g soil/day}$ および 100～400（同単位）となり、酸素供給などの条件を整えばメタンは土壌中で分解されると考察された。同様の土壌を用い土壌中メタンの収支を計測したところ、無作付区では全生成量の 87 %が土壌中で酸化されるが、作付区では酸化量は 41 %に留まり 56 %が放出されると見積もられた。湛水に先立ち 1～2 ヶ月早く有機物を土壌へ鋤きこむことによってメタン放出は最大 5%にまで、中干し処理では 6 %にまで、また水稻移植時期を 1～2 ヶ月遅らせることによってそれぞれ 85 %、6%にまで削減できることがポット実験により確認された。間断灌漑などの水管理技術によりメタンガス放出制御を実現するモデル事業をクリーン開発メカニズムの活用によりインドネシアで実施するための検討を行った。水利組合一つから開始し次第に事業を拡大する場合、割引率 10%の正味現在価値は 70 千 USD と算出された。但し、エルニーノに伴う旱魃が最大のリスク要因の一つとなること、また事業計画策定費用が規模拡大の阻害要因になると判断された。水管理者および組合員に対して、それぞれ年間 50USD および 15USD を配当することによって、天候変動リスクを考慮しても十分な動機付けになると判断された。

論文審査の結果の要旨

水田土壌から発生するメタンガス放出制御のための技術開発を行い、インドネシアで普及するための研究を行った。水稻植栽下のポット土壌を用いメタン生成活性および酸化活性を計測したところ、それぞれ最大 $5.8 \mu\text{gC/g soil/day}$ および $100 \sim 400$ (同単位) となり、酸素供給などの条件を整えばメタンは土壌中で分解されると考察された。同様の土壌を用い土壌中メタンの収支を計測したところ、無作付区では全生成量の 87 % が土壌中で酸化されるが、作付区では酸化量は 41 % に留まり 56 % が放出されると見積もられた。湛水に先立ち 1 ~ 2 ヶ月早く有機物を土壌へ鋤きこむことによってメタン放出は最大 5 % にまで、中干し処理では 6 % にまで、また水稻移植時期を 1 ~ 2 ヶ月遅らせることによってそれぞれ 85 % , 6 % にまで削減できることがポット実験により確認された。間断灌漑などの水管理技術によりメタンガス放出制御を実現するモデル事業をクリーン開発メカニズムの活用によりインドネシアで実施するための検討を行った。水利組合一つから開始し次第に事業を拡大する場合、割引率 10 % の正味現在価値は 70 千 USD と算出された。但し、エルニーノに伴う旱魃が最大のリスク要因の一つとなること、また事業計画策定費用が規模拡大の阻害要因になると判断された。水管理者および組合員に対して、それぞれ年間 50USD および 15USD を配当することによって、天候変動リスクを考慮しても十分な動機付けになると判断された。これらの成果は学術的に価値があると判断された。

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

氏 名	伊藤 綱太		
学位（専攻分野）	博 士（理 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 3 7 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	Theoretical Studies of Relativistic Spin Polarized X-ray Photoelectron Diffraction （スピン偏極 X 線光電子回折の相対論的效果に関する理論的研究）		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	藤川高志	
	（副査）教 授	西川恵子	教 授 金子克美
	准教授	坂本一之	教 授 加納博文

論 文 内 容 の 要 旨

X 線光電子回折（XPD）法は固体試料に X 線を照射して、光電効果により真空中に放出される光電子の角度分布を得る手法で、吸収原子から放出される光電子の周囲原子からの散乱による干渉効果によって生じる。光電子の伝播可能な範囲（平均自由行程）は数～十数 なので、XPD は固体の表面構造の研究に有力な手法として知られている。XPD の応用として固体表面の局在的な磁性を調べられるスピン偏極 X 線光電子回折（SPXPD）がある。これは光電子のスピンを up と down に分けて X 線光電子回折(XPD)の強度を比較する手法で、局在的磁気相転移などの固体表面の磁気構造の解明などに利用されている。検出器でスピンを分解しなくても、多重項分裂を利用すれば比較的簡単にスピン分極された光電子を捕まえることができ、反強磁性体においても SPXPD パターンを得ることができる。また、光電子円二色性を利用することでスピン磁気モーメントの構造を調べる手段もある。

本研究では酸素固体 $O 1 s$ 準位からの SPXPD の計算シミュレーションを行い、磁気配列の種類による SPXPD パターンの違いを、励起光エネルギーを変えながら比較検討し酸素固体などのスピン密度の小さな系での局在的磁気相転移などの実験への適用可能性について議論した。次に、SPXPD の相対論的補正を理論計算に取り入れ、SPXPD パターンに現れる相対論的效果の計算例を示し、相対論的 SPXPD の重要性について議論した。最後に光電子円二色性による磁気イメージングの方法について提案を行い、光電子回折の新たな可能性を考案した。

論文審査の結果の要旨

X線光電子回折 (XPD) 法は固体試料にX線を照射して、光電効果により真空中に放出される光電子の角度分布を得る手法で、吸収原子から放出される光電子の周囲原子からの散乱による干渉効果によって生じる。光電子の伝播可能な範囲 (平均自由行程) は数~十数 なので、XPD は固体の表面構造の研究に有力な手法として知られている。XPD の応用として固体表面の局在的な磁性を調べられるスピン偏極X線光電子回折 (SPXPD) がある。これは光電子のスピンを up と down に分けてX線光電子回折(XPD)の強度を比較する手法で、局在的磁気相転移などの固体表面の磁気構造の解明などに利用されている。検出器でスピンを分解しなくても、多重項分裂を利用すれば比較的簡単にスピン分極された光電子を捕まえることができ、反強磁性体においても SPXPD パターンを得ることができる。また、光電子円二色性を利用することでスピン磁気モーメントの構造を調べる手段もある。

本研究では酸素固体O 1 s 準位からのSPPDの計算シミュレーションを行い、磁気配列の種類によるSPXPDパターンの違いを、励起光エネルギーを変えながら比較検討し酸素固体などのスピン密度の小さな系での局在的磁気相転移などの実験への適用可能性について議論した。次に、SPXPD の相対論的補正を理論計算に取り入れ、SPXPD パターンに現れる相対論的効果の計算例を示し、相対論的 SPXPD の重要性について議論した。最後に光電子円二色性による磁気イメージングの方法について提案を行い、光電子回折の新たな可能性を考案した。

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

氏 名	奥野 悠
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 3 8 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Characterization and adsorption properties of new nanoporous materials （新規ナノ細孔性物質のキャラクタリゼーションと吸着特性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 金子克美 （副査）教 授 加納博文 教 授 藤川高志 教 授 柳澤 章

論 文 内 容 の 要 旨

遷移金属は高い酸化性や凝集性を持つため、ナノ構造金属を作るのは困難とされてきたが、当研究グループの服部らによって、ナノ構造をもち、かつ安定性のあるニッケルの生成法が発表された。本論文では、このポリビニルアルコールを用いる方法によるナノ構造鉄やナノ構造鉄 - ニッケル合金の創製やその実験条件の検討、生成物の金属構造と炭素の構造の双方に着目した構造解析を行い、金属ナノ粒子の表面を PVA 由来の炭素が覆っている構造と、それがナノ金属の安定性を保っていることを明らかにした。特にナノ構造鉄 - ニッケル合金に関しては、X 線回折や EXAFS を用いた詳細な結晶構造解析を行い、この合金がニッケルと同じ fcc 構造を成し、鉄の含有率が高い合金でも同様の結果を示すことがわかった。

気相成長ナノカーボンは一アセチレンと SF₆ の存在下でアルゴンイオンレーザーを照射することで生成したナノカーボンであり、この試料の構造や気体吸着による解析を行った。電子顕微鏡による観察から数 nm 単位の球状構造を持つ部分もあることがわかった。窒素吸着により高表面積が示唆され、さらに高い水素吸着性があることを明らかにした。

カーボンナノリボンと呼ばれる物質について、キャラクタリゼーションを行った。本物質は、ナノサイズのグラフェンシートが重なることで厚さ 10nm、幅 70nm、長さ数 μm 程度のリボン状の構造をしているものであり、X 線回折測定からグラファイトの結晶構造を持つことが示されたが、ラマン分光測定によると欠陥構造に由来する D バンドを強く示し、低相対圧における窒素吸着量が小さいことからグラファイトのエッジ部分が表面に大きく寄与していることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

ナノスケール構造をもつ物質は高表面積を有するために、高い気体吸着能や触媒活性を実現させる有望なマテリアルとして近年注目されている。これまでにナノ構造型金属として、パラジウムや白金といった貴金属ナノ粒子の調製が盛んに行われ、その物理化学的性質について多くの研究がなされてきているが、ナノ構造型遷移金属についての研究は多くない。

本研究では、以前当該研究グループでニッケルについて導入されたポリビニルアルコール膜をテンプレートとする方法を拡張して、ナノ構造鉄およびナノ構造鉄-ニッケル合金を調製し、それらの結晶構造とナノ構造を X 線回折法や X 線吸収法および気体吸着法を用いて解析した。鉄の場合には、黒鉛化した炭素薄膜で被覆されたナノ構造鉄が得られることを明らかにした。ナノ構造鉄はバルクの結晶構造と同じ体心立方格子を示すが、ナノ構造鉄-ニッケル合金の場合は、鉄の存在比がニッケルより多くても、バルクのニッケルと同じ面心立方格子を示すことがわかった。これはナノ構造合金特有の効果による可能性がある。本論文では、気相成長ナノカーボンやカーボンナノリボンについても、X 線光電子分光法や気体吸着法によるナノ構造解析を行っており、分子の吸着性と炭素材の表面ナノ構造を関係づけた。

以上のように、本論文は新しいナノ構造型物質の興味深い特異構造を見出しており、学術的価値が高いものである。

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

氏 名	藤森 利彦
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 3 9 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Defective Structural Analysis of Nanocarbon with Surface-enhanced Raman Scattering （表面増強ラマン散乱によるナノカーボンの欠陥構造解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 金子克美 （副査）教 授 加納博文 教 授 藤川高志 教 授 柳澤 章

論 文 内 容 の 要 旨

ナノスケールの炭素材料（ナノカーボン）は、バルクではみられない有用な物性を示し、次世代材料として大きな期待が寄せられている。本研究では、ナノカーボンの欠陥構造に着目し、その新規解析手法の確立を目的としている。理想的なカーボンナノチューブは、各炭素原子が六員環ネットワーク構造を有する円筒状の物質である。しかしながら、観察されるカーボンナノチューブは多様な幾何学的構造を示し、そのためトポロジカル欠陥とよばれる非六員環構造が存在する。トポロジカル欠陥の存在は、理想的なカーボンナノチューブの物性に影響を与えることが予測されており、簡便かつ有効な解析手法の確立が求められる。本研究では、トポロジカル欠陥をラマン分光法の観点から検討した。ラマン分光法には微弱なシグナルを増強する手法が知られており、表面増強ラマン散乱とよばれる。結晶化度の違うカーボンナノチューブ、及びチューブ構造を有し、またトポロジカル欠陥を多くもつ単層カーボンナノホーンについて、表面増強ラマン散乱による検討を行った。表面増強ラマン散乱で得られたスペクトルは多くの微細なシグナルを示し、またスペクトルは時間とともに変動する。光照射下における、トポロジカル欠陥に起因するシグナルの動的変化を捉えている可能性が示唆された。また、局所構造を反映してスペクトルが変化することが明らかになり、ナノスケールの結晶化度の分布評価に表面増強ラマン散乱が有用であることが示された。

論文審査の結果の要旨

ナノスケール構造体のナノカーボンは、従来のカーボンではみられない新規な物性を示し、次世代材料として大きな期待が寄せられている。本研究では、物性上の重要性が示唆されているが、適切な解析手法がないナノカーボンの欠陥構造の新規解析手法の確立を目的とした。理想的な単層カーボンナノチューブ（SWCNT）の円筒部分は、炭素原子の六員環ネットワークから構成されているが、実際の SWCNT は、五員環や七員環といったトポロジカル欠陥とよばれる非六員環構造を有する。また SWCNT のキャップ部分には必ず五員環がある。トポロジカル欠陥の解析は困難であり、簡便かつ有効な解析手法の確立が求められている。

本研究では、微弱なシグナルを増強する手法である表面増強ラマン散乱（SERS）法を検討した。結晶化度の違う SWCNT、及びチューブ構造を有し、トポロジカル欠陥を多くもつとみられる単層カーボンナノホーンについて、Ag による表面増強ラマン散乱スペクトルを測定した。その結果、D バンドおよび G バンドならびに RBM バンド領域に微細構造が見出された。それら SERS 効果によるピーク構造は時間とナノカーボンの測定部位に依存して変化した。これらの SERS 効果によるピークを理論値と比較することで、七員環および五員環・七員環の対構造（SW 欠陥）に帰属できた。また、SERS 法によると単一 SWCNT の場所によるナノスケールでの結晶化度の差異も知ることができた。これら研究成果はナノカーボンの欠陥構造解析に大きな進歩をもたらすと期待できる。

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

氏 名	遠藤 太佳嗣		
学位（専攻分野）	博 士（理 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 0 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	Anomalous Rotational Isomerism of Imidazolium-Based Ionic Liquids on Melting Process. （イミダゾリウム系イオン液体の融解に伴う特異的な回転異性化現象）		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	西川恵子	
	（副査）教 授	藤川高志	教 授 落合勇一
	准教授	城田秀明	

論 文 内 容 の 要 旨

イオン液体は、室温付近で液体状態の塩であり、「新しい溶媒」として近年注目を集めている。イオン液体はその熱的挙動に大きな特徴がある。例えば、低い融点、前駆的融解現象、長い過冷却状態、容易なガラス状態形成、複雑な熱履歴などである。これらの巨視的な物性を理解するためには、微視的な分子レベルの情報を得なければならない。しかしながら、イオン液体は熱履歴を有するため、巨視的な物性と微視的な構造を別々に測定したのでは対応したデータが得られない。

本研究では、まず、融解や凝固などの巨視的な相変化挙動と、そのときの分子レベルの構造情報を同時に得ることが出来るラマンスペクトル / 熱量同時測定装置を開発した。この装置を用いて、1-isopropyl-3-methylimidazolium 系イオン液体（[i-C3mim]X）および 1-ethyl-3-methylimidazolium 系イオン液体（[C2mim]X）の、液体及び結晶構造を調べ、融解における構造変化の詳細を観察した。その結果、構成イオンの構造変化と融解がリンクしていることが明らかになった。また、イオンの構造変化は、融解に比べて時間的に遅れがあることが示された。その最大の理由は、イオン液体が液体状態で完全にランダムなのではなく、部分的に構造を持っているためだと考察した。

上記の装置製作はオリジナルなものであり、得られた結晶格子の融解と構成イオンの構造変化の現象観察は世界的にも初めてのものである。

論文審査の結果の要旨

イオン液体は、室温付近で液体状態の塩であり、「新しい溶媒」として近年注目を集めている。イオン液体はその熱的挙動に大きな特徴がある。例えば、低い融点、前駆的融解現象、長い過冷却状態、容易なガラス状態形成、複雑な熱履歴などである。これらの巨視的な物性を理解するためには、微視的な分子レベルの情報を得なければならない。しかしながら、イオン液体は熱履歴を有するため、巨視的な物性と微視的な構造を別々に測定したのでは対応したデータが得られない。

本研究では、融解や凝固などの巨視的な相変化挙動と、そのときの分子レベルの構造情報を同時に得ることが出来るラマンスペクトル/熱量同時測定装置を開発した。この装置を用いて、1-isopropyl-3-methylimidazolium 系イオン液体 ($[i\text{-C3mim}]\text{X}$) および 1-ethyl-3-methylimidazolium 系イオン液体 ($[\text{C2mim}]\text{X}$) の、液体及び結晶構造を調べ、融解における構造変化の詳細を観察した。その結果、構成イオンの構造変化と融解がリンクしていることが明らかになった。また、イオンの構造変化は、融解に比べて時間的に遅れがあることが示された。その最大の理由は、イオン液体が液体状態で完全にランダムなのではなく、部分的に構造を持っているためだと考察した。

上記の装置製作はオリジナルなものであり、結晶格子の融解と構成イオンの構造変化の現象観察は世界的にも初めてのものである。得られた知見は、イオン液体の一般的理解とともに相転移分野の研究にも大きなインパクトを与えるものである。

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

氏 名	武井 祐樹		
学位（専攻分野）	博 士（理 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 1 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	窒化物半導体 InN の表面・界面・欠陥の電子構造に関する研究		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	中山隆史	
	（副査）教 授	吉川明彦	教 授 室 清文
	准教授	石谷善博	教 授 藤川高志
	教 授	松元亮治	

論 文 内 容 の 要 旨

窒化物半導体 InN は約 0.6 eV のバンドギャップを持つため、赤外領域の発光デバイス材料として期待されているが、デバイス応用には結晶性の向上や基礎物性の理解が不可欠である。特に InN は、基板に用いる GaN との間に格子不整合が約 10%あるため、成長した薄膜中には結晶多形や点欠陥・刃状貫通転位など発生しやすい。さらに、薄膜成長した InN 中には原因不明の多量の残留キャリアが観測され、p 型半導体作製への大きな障害となっていた。しかし、何故多形が発生しやすいのか、残留キャリアの起源は何かなどの理由は明らかでなかった。そこで本論文では、InN の表面・界面・欠陥に対して、密度汎関数理論に基づく第一原理の電子構造計算を行い、多形発生や残留キャリアの起源などを検討した。

その結果、InN 成長表面における N の拡散長が結晶多形を発生させる原因になっていること、N 空孔欠陥は In の不對ボンドをつくり電子キャリアの発生源になること、InN はバンドギャップが小さいために刃状貫通転位においても In の不對ボンドが発生し電子キャリア起源になること、これらキャリアは酸素を導入することで低減できることを明らかにした。また、金属 / InN 界面におけるショットキーバリアの計算を行い、バリアの金属種依存性、界面極性依存性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

赤外発光デバイス材料として期待されている窒化物半導体 InN は、基板との間の格子不整合が原因となり、成長薄膜中に六方晶と立方晶の混在する結晶多形が生じたり空孔・刃状貫通転位などの欠陥が形成されると共に、原因不明の残留電子キャリアが発生して p 型半導体作製への障害となっている。そこで本論文では、密度汎関数理論に基づく第一原理の電子構造計算を行い、InN 成長薄膜における多形発生の原因や空孔・転位欠陥の電子状態の特徴、残留キャリアの起源、金属界面でのショットキーバリアの振る舞いについて検討した。

InN の表面・界面・欠陥におけるバンド構造や断熱ポテンシャル、形成エネルギーを解析することで、(1)成長表面における N 拡散の抑制が結晶多形を発生させる原因の 1 つであること、(2)N 空孔欠陥は In の不對ボンドをつくり電子キャリアの発生源になること、(3)GaN では転位は深い不活性な不純物準位をつくるだけであるが、InN はバンドギャップが小さいために刃状貫通転位においても In の不對ボンドが発生し電子キャリア起源になること、(4)炭素などを転位芯に導入できるとキャリアが低減する可能性があること、(5)金属 / InN 界面では金属のフェルミエネルギーは伝導帯に位置し、界面で電荷移動とバンドベンディングを発生させること等を明らかにした。

これらの結果は、窒化物半導体 InN の表面・界面・欠陥における電子構造の総合的な理解に重要な知見を与えたばかりでなく、応用面への示唆も大きい。特に本論文によって明らかにされた転位における電子キャリア発生メカニズムは、通常の半導体では実現されない特異な特徴であり、その解明は学術的に価値あるものである。

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

氏 名	田中 良忠
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Xe-Kr 超臨界流体混合系における密度ゆらぎと濃度ゆらぎの研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 西川恵子 （副査）教 授 藤川高志 准教授 城田秀明 教 授 落合勇一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では超臨界流体混合系における密度ゆらぎと濃度ゆらぎの測定手法を確立し、ゆらぎの圧力依存性を明らかにすることを目的とした。対象とする混合系は、最も単純な分子間相互作用をする Xe-Kr 系を選定した。

Xe : Kr 成分比が 0.8 : 0.2 の系および 0.5 : 0.5 の系、2 系列の測定を高エネルギー加速器研究機構のフォトンファクトリーで行った。温度はそれぞれの混合比より予測される臨界温度よりも 4% 高い等温条件下、圧力を変化させた。密度ゆらぎと濃度ゆらぎの算出に必要な物理量は散乱角 0 度における X 線散乱強度 ($I(0)$)、等温圧縮率、部分モル体積である。小角 X 線散乱測定より $I(0)$ を求め、密度の圧力依存性より等温圧縮率を、密度の混合比依存性より部分モル体積を算出した。これらの量を用いて密度ゆらぎおよび濃度ゆらぎを求めた。

Xe モル分率が 0.8 の系では密度ゆらぎが中密度領域において極大値をとり、neat な系における値とほぼ同じ値となった。濃度ゆらぎは理想混合に近い非常に小さな値をとった。この系では、成分比がバルクに類似の値を保ちつつ、局所ごとに密度がゆらいでいるという知見が得られた。Xe : Kr = 0.5 対 0.5 の系における密度ゆらぎの極大値は大幅な増加がみられ、濃度ゆらぎは中密度領域において極大値をとり、それ以外の領域では理想混合に近い値をとった。成分比は均一ながら、密度不均一が著しい状態にあると考えられる。

非常に難しい実験を行い、世界初の超臨界流体混合系のゆらぎを求め混合状態について議論している。

論文審査の結果の要旨

本研究では超臨界流体混合系における密度ゆらぎと濃度ゆらぎの測定手法を確立し、ゆらぎの圧力依存性を明らかにすることを目的とした。対象とする混合系は、最も単純な分子間相互作用をする Xe-Kr 系を選定した。

Xe : Kr 成分比が 0.8 : 0.2 の系および 0.5 : 0.5 の系、2 系列の測定を高エネルギー加速器研究機構のフォトンファクトリーで行った。温度はそれぞれの混合比より予測される臨界温度よりも 4% 高い等温条件下、圧力を変化させた。密度ゆらぎと濃度ゆらぎの算出に必要な物理量は散乱角 0 度における X 線散乱強度 ($I(0)$)、等温圧縮率、部分モル体積である。小角 X 線散乱測定より $I(0)$ を求め、密度の圧力依存性より等温圧縮率を、密度の混合比依存性より部分モル体積を算出した。これらの量を用いて密度ゆらぎおよび濃度ゆらぎを求めた。

Xe モル分率が 0.8 の系では密度ゆらぎが中密度領域において極大値をとり、neat な系における値とほぼ同じ値となった。濃度ゆらぎは理想混合に近い非常に小さな値をとった。この系では、成分比がバルクに類似の値を保ちつつ、局所ごとに密度がゆらいでいるという知見が得られた。Xe : Kr = 0.5 対 0.5 の系における密度ゆらぎの極大値は大幅な増加がみられ、濃度ゆらぎは中密度領域において極大値をとり、それ以外の領域では理想混合に近い値をとった。成分比は均一ながら、密度不均一が著しい状態にあると考えられる。

非常に難しい実験を行い、世界初の超臨界流体混合系のゆらぎ構造の知見を得た。「ゆらぎの科学」の観点からも、大きなインパクトを与えるものである。

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

氏 名	畠山 義清
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 3 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Small-angle X-ray Scattering Study of Au Nanoparticles Dispersed in Ionic Liquids （小角 X 線散乱によるイオン液体中に分散した金ナノ粒子の構造研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 西川恵子 （副査）教 授 藤川高志 教 授 落合勇一 准教授 城田秀明

論 文 内 容 の 要 旨

イオン液体は常温において液体状態で存在する有機塩であり、そのユニークな特性から様々な応用が期待されている物質である。よく知られている特性の一つとして、常温において極めて低い蒸気圧を示す点が挙げられる。これを利用してアルゴンスパッタ法により、イオン液体中に金属ナノ粒子を調製する手法が 2006 年に報告された。この手法では、比較的粒径のそろった球状のナノ粒子が得られることが確認されている。スパッタが可能なバルク材料から、安定剤を必要とせずに直接ナノ粒子を調製可能という点で画期的な手法である。

本研究では、上記の手法によって得られるナノ粒子構造のイオン液体に対する依存性に着目した。イオン液体がナノ粒子の安定化に寄与しているのであればその物性に依存性を示すことが考えられるからである。ナノ粒子の構造は小角 X 線散乱(SAXS)測定により考察した。まずカチオン側からのアプローチとして、各種物性値に関して報告の多いイミダゾリウム系イオン液体について実験を行った。特にカチオンの鎖長による影響を考察するためにアニオンを tetrafluoroborate に固定した。また、アニオン側からのアプローチとしてカチオンを 1-butyl-3-methylimidazolium に固定し、種々のアニオンを有するイオン液体にスパッタを行った。これらの結果から、イオン液体中にナノ粒子が生成するメカニズムについて考察した。また、その結果生成されるナノ粒子の構造をいかにして制御するかに関して考察を行った。

イオン液体の種類やスパッタ条件により、金属ナノ粒子のサイズを調節できることを示した。金属ナノ粒子は、様々な分野への利用が期待されており、安定化剤を用いない金属ナノ粒子合成の際の構造制御の基礎を示したといえる。

論文審査の結果の要旨

イオン液体は常温において液体状態で存在する有機塩であり、そのユニークな特性から様々な応用が期待されている物質である。その特性の一つとして、常温において極めて低い蒸気圧を示す点が挙げられる。これを利用してアルゴンスパッタ法により、イオン液体中に金属ナノ粒子を調製する手法が 2006 年に報告された。この手法では、比較的粒径のそろった球状のナノ粒子が得られることが確認されている。スパッタが可能なバルク材料から、安定化剤を必要とせずに直接ナノ粒子を調製できるという点で画期的な手法である。

本研究では、上記の手法によって得られる金ナノ粒子構造のイオン液体に対する依存性や濃度などの条件に着目した。金ナノ粒子の構造は小角 X 線散乱測定により求めた。まずカチオン側からのアプローチとして、各種物性値に関して報告の多いイミダゾリウム系イオン液体について実験を行った。アニオンを tetrafluoroborate に固定し、カチオンの鎖長を様々に変化させた。また、カチオンを 1-butyl-3-methylimidazolium に固定し、種々のアニオンのイオン液体でナノ粒子を合成した。これらの結果から、イオン液体中に金ナノ粒子が生成するメカニズムや安定化因子について考察した。また、その結果、生成されるナノ粒子の構造をいかにして制御するかに関して考察を行った。

イオン液体の種類やスパッタ条件により、金属ナノ粒子のサイズを調節できることを示した。金属ナノ粒子は、様々な分野への利用が期待されており、安定化剤を用いない金属ナノ粒子合成の際の構造制御の基礎を示したといえる。

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

氏 名	崔 羽
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理344号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	方向反射特性を含む地表面アルベドの推定に関する研究とその応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 建石隆太郎 （副査）教 授 西尾文彦 教 授 近藤昭彦 教 授 高村民雄

論 文 内 容 の 要 旨

地表面アルベドは地表面に到達する太陽エネルギーの行き先を直接左右するパラメータであり、地球放射収支の研究に不可欠なパラメータになっている。衛星技術の発展により、衛星観測による放射収支などの研究に応じ、地表面アルベドの推定方法の開発が必要になった。本研究は、長い観測期間を有する気象衛星や AVHRR/NOAA などの極軌道衛星センサーの利用を視野に入れ、これらのセンサーに対応できる衛星観測によるアルベドの推定アルゴリズムを提案した。

多方向観測センサーPOLDER/ADEOS から得られた地表面二方向反射データセットを用いて、様々な被覆において、その二方向反射特性の分析を行った。実験室や地上観測では得ることの難しい陸域二方向反射の特徴は、衛星観測スケールにおいて得られた。大量なデータのモデリング化及び統計分析によって、その全体像を明らかにすることができた。特に、アルベドの衛星推定の核心となる地表面方向性反射の処理は従来のランバート仮定や、多角度観測による BRDF モデルのインバージョンに依存する方法と異なり、簡単な経験式によって解決を図った。この方法により、多角度観測を必要としないことから、高い頻度のアルベドを得ることができる。また、旧型センサーにも応用でき、より長い期間の陸域アルベドデータを得ることが期待できる。推定精度が地表観測による検証を行い、放射収支に必要な精度を満たした。

実際に、極軌道衛星センサーMODIS/Terra, Aqua や GLI/ADEOS 、静止衛星 MTSAT などに応用し、地表面アルベドの推定を行った。

論文審査の結果の要旨

本研究は、長い観測期間を有する気象衛星や AVHRR/NOAA などの極軌道衛星センサーの利用を視野に入れ、これらのセンサーに対応できる衛星観測によるアルベドの新しい推定手法を提案したものである。

本研究では、地表面の二方向反射特性を多方向観測センサーPOLDER/ADEOS データを用いて詳細に分析し、従来のランバート仮定で起きる誤差を二方向反射特性を加味したものに修正した。これに基づき、二方向反射率（衛星観測値）を利用した新たなアルベド推定式を提案した。この方法により多角度観測を必要としないアルベド推定が可能となった。これは、衛星による地球放射収支推定の改善に寄与するものであり、この観点から本推定式を適用した短波放射収支の推定精度の改善を検証し、良好な結果を示した。

本研究の特徴は、二方向反射特性が土地被覆分類への依存性が小さいことを示し、また波長依存性も弱いことを示したことである。これは、従来の常識的予想を覆すものであり、詳細な衛星の実データ解析からのみ得られるものである。

審査委員会では、本研究の論点が明確でかつ従来にない重要な知見を得ており、今後のこの種の研究動向に影響を与えるものと認めた。特に「二方向反射の地表土地被覆分類への依存性が極めて弱い」事について、今後地形効果やスケール効果を検討することでより広い応用性と一般性に対する研究の発展性が期待される内容であると認めた。

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

氏 名	竹中 栄晶
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	放射伝達計算に基づくニューラルネットワークによる衛星観測データを用いた放射収支の推定手法に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 高村民雄 （副査）教 授 西尾文彦 教 授 久世宏明 准教授 樋口篤志

論 文 内 容 の 要 旨

地球は太陽放射を受けて暖まる一方で、その温度に伴う地球放射によってエネルギーを宇宙に放出している。これらの効果により地球は生命が生存可能な環境に保たれている。地球表層の環境を現在の状態に保っているのは大気の効果であるが、大気が持っているであろう地球のエネルギー収支に対する具体的な機能の詳細は未だ解明されていない。雲粒や大気中の微粒子であるエアロソルといった粒子の作用については地球の放射収支に強い影響力を持っているが、その解明と理解は温暖化ガスの効果などに比較して低い水準にある。特に雲は水循環など他の気候要素と密接に関係しているため気候システムにおける振る舞いが複雑であり、それが理解を困難にさせる要因でもある。従って、地球のエネルギー収支の解明のためには、大気における放射収支を観測に基づいて高精度に得る必要がある。本研究では衛星観測データに基づいた放射フラックスの推定手法に関して、ニューラルネットを核とした高速高精度推定アルゴリズムの開発を行った。これはニューラルネットの持つ高速性と多パラメータに対応する特徴があり LUT 法の問題点を克服する。本研究では地球の気候を駆動する最大エネルギー源である太陽放射フラックスに焦点を絞り、二つの静止気象衛星と一つの地球観測衛星を使用することで、その具体的な解析結果に基づいて雲とエアロソルの太陽放射に対する効果、また地域的な特性に関して議論した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、衛星観測に基づく地球入射短波放射フラックスの推定手法に関して、ニューラルネットワークを核とした高速高精度推定アルゴリズムの開発を行ったものである。ニューラルネットワークによる推定アルゴリズムは、その高速性と多パラメータ化に柔軟に対応出来る特徴があり、従来の推定手法（LUT法）の問題点を克服する事を可能とした。

本研究では気候駆動の最大エネルギー源である太陽放射フラックスに焦点を絞り、その有用性を明らかにした。LUT法による大量のデータベース構築作業に替わり、本手法ではニューラルネットへの学習過程を検討し、安定解を得るためのBP法の改善を図った。その結果、入力パラメータの変動に対して十分な推定精度を持つアルゴリズムを完成させた。

開発されたアルゴリズムの有用性を見るため、静止気象衛星(GMS-5, MTSAT)と地球観測衛星(ADEOS II/GLI)に適用し、具体的な解析を行った。まず、SKYNET データを利用した地上検証を行った結果、晴天時に 60W/m^2 程度の誤差（瞬時値）で推定できることを示した。また、このアルゴリズムは、PAR や UV-A , UB-B などにも容易に推定でき、高い有用性を示した。さらに広域及び全球太陽放射フラックスを示し、地域的季節的特徴を議論した。

本審査委員会は、衛星を利用した全球放射収支推定において、ニューラルネットワークを利用した高速高精度化への新たな手法を導入し、より厳密な現象把握への可能性を示した点で、衛星放射収支研究への寄与は大きいと認めた。

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

氏 名	高橋 英寿
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	閉環オレフィンメタセシスとエンインメタセシスを利用した芳香族化合物合成法の開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 東郷秀雄 （副査）教 授 柳澤 章 教 授 藤川高志 准教授 荒井孝義

論 文 内 容 の 要 旨

芳香環上に様々な置換基が導入されたベンゼンまたはフェノール誘導体は生理活性物質、医薬品などの中間体として非常に有用である。フェノール誘導体の合成法としては求電子置換反応などがあげられるが、これらの手法では目的の位置のみに置換基を導入することは困難であり、複数の置換基が導入されてしまうなどの問題点がある。Ru 触媒を用いた閉環オレフィンメタセシスは穏やかな反応条件下において、分子内における二つのアルケン部位を結合させることで多様な環状化合物を合成することが出来る極めて有用な反応として知られている。今回、私は鎖線状トリアルケン化合物から Grubbs 触媒を用いた閉環オレフィンメタセシスにより様々な置換様式を持つベンゼンおよびフェノール誘導体を合成することに成功した。さらに、これを発展させ分子内閉環エンインメタセシスを用いてスチレンおよびビニルフェノール誘導体合成も同時に試みた。スチレンやビニルフェノール誘導体を合成する際は、カップリング反応やカルボニル基の変換といった手法が一般的である。しかし、ハロゲンやメタル種を芳香環に導入する際にも位置選択性の制御や官能基耐性といった問題を潜在的に有している。本論文ではエンインメタセシスを用いることにより位置選択的にビニル基を導入し、様々な官能基を置換した多様なスチレンおよびビニルフェノール誘導体を合成することに成功した。

論文審査の結果の要旨

現代有機合成化学において、芳香族化合物の置換位置選択的な合成法の開発は重要な研究課題として位置付けられる。置換芳香族化合物を合成する従来法としては、芳香族求電子置換反応が最も代表的である。しかし、本手法は非常に厳しい反応条件下で行われるため、官能基耐性に関して重大な制限をもつ。また、芳香環は本質的に対称性の高い構造であり、そのため芳香族求電子置換反応においては、反応点が複数存在する問題が常に付随することとなり、望みの位置に選択的に置換基を導入することが著しく困難となる。

高橋君はこの問題点に着目し、鎖状前駆体を閉環し、得られた六員環生成物を芳香族化させる画期的な芳香族化合物合成法を開発した。まず高橋君は、鎖状の基質である 1,5,7-トリエン-3-オンから閉環メタセシス / 互変異性を介して様々な置換様式をもつフェノール誘導体の合成を行ない、また 1,5,7-トリエン-3-オールから閉環メタセシス / 脱水によってベンゼン誘導体の合成を行なった。次に高橋君はこの手法を閉環エンインメタセシスを組み込む反応系に応用することで、ジエンイン基質から、スチレン誘導体並びにビニルフェノール誘導体の合成を行なった。高橋君が開発したこれらの手法によって与えられる様々な芳香族化合物は、従来法では得難いものばかりであるため、本手法は芳香族化合物の合成研究分野において重要な貢献を果たしたと言える。

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

氏 名	藤井 邦治
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 7 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	π 共役系有機薄膜における分子間および分子-基板間相互作用 ～ HREELS および Raman 分光法による研究～
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 石井久夫 （副査）教 授 上野信雄 准教授 奥平幸司 准教授 解良 聡 教 授 落合勇一 准教授 坂本一之

論 文 内 容 の 要 旨

有機デバイスの性能は有機薄膜中の電荷移動によって大きく影響され、電荷-分子振動結合が重要な役割を果たすことが知られている。有機トランジスタ材料として知られるペンタセン(Pn)、フッ素化ペンタセン(PFP)、金属フタロシアニン(MPcs)単分子膜の紫外光電子分光測定において、HOMO バンドに正孔-分子振動結合に由来する微細構造を検出した。しかし、正孔-分子振動結合を正確に議論するためには、固相での振動状態に関する知見が不可欠である。このような背景から、本研究では高分解能電子エネルギー損失分光法(HREELS)および Raman 分光法を用いて、Pn、PFP および MPcs の薄膜中での振動状態の研究を行った。概要を以下に示す。

Pn の HREELS の蒸着量依存性において蒸着量増加に伴うピークの高エネルギー側へのシフトが観測された。理論計算を用いた解析の結果、得られたピークシフトは界面相互作用によるシフトであることを見出した。

PFP の Raman 分光測定の偏光依存性において、異常な偏光解消度を検出した。この原因は PFP 分子間の強い相互作用によって分子が歪んだためであることを見出した。また、HREELS の蒸着量依存性において、蒸着量の増加に伴う高エネルギー側へのピークシフトを検出し、このピークシフトが PFP 分子間相互作用に起因することを見出した。

MPcs の HREELS 測定において蒸着量の増加に伴う高エネルギー側へのピークシフトを検出し、配位金属の違いによる分子間相互作用の違いが振動状態に大きく影響していることを見出した。

論文審査の結果の要旨

有機デバイスの性能は有機薄膜中の電荷移動によって大きく影響され、電荷-分子振動結合が重要な役割を果たすことが知られている。最近我々の研究室において有機トランジスタ材料として知られるペンタセン(Pn)、フッ素化ペンタセン(PFP)、金属フタロシアニン(MPcs)単分子膜の紫外光電子分光測定において、HOMO バンドに正孔-分子振動結合に由来する微細構造が検出された。しかし、正孔-分子振動結合を正確に議論するためには、固相での振動状態に関する知見が不可欠である。このような背景から、本研究では高分解能電子エネルギー損失分光法(HREELS)および Raman 分光法を用いて、Pn、PFP および MPcs の薄膜中での振動状態の研究を行い以下に示す成果を得た。

Pn の HREELS の蒸着量依存性において蒸着量増加に伴うピークの高エネルギー側へのシフトが観測された。理論計算を用いた解析の結果、得られたピークシフトは界面相互作用によるシフトであることを見出した。

PFP の Raman 分光測定の偏光依存性において、異常な偏光解消度を検出した。この原因は PFP 分子間の強い相互作用によって分子が歪んだためであることを見出した。また、HREELS の蒸着量依存性において、蒸着量の増加に伴う高エネルギー側へのピークシフトを検出し、このピークシフトが PFP 分子間相互作用に起因することを見出した。

MPcs の HREELS 測定において蒸着量の増加に伴う高エネルギー側へのピークシフトを検出し、配位金属の違いによる分子間相互作用の違いが振動状態に大きく影響していることを見出した。

上記の成果は、すでに原著論文として公表され、成果も原著論文として学術雑誌に掲載が決定されている。

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

氏 名	毛塚 悦子
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 4 8 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Analyses of expression and functions of M-Ras orthologues in invertebrates （無脊椎動物における M-Ras オルソログの発現と機能の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 田村隆明 （副査）教 授 遠藤 剛 教 授 大橋一世 教 授 松浦 彰

論 文 内 容 の 要 旨

M-Ras はマウスの中枢神経系に高く発現しており、哺乳類では神経形成や高次神経機能を担っていると考えられている。本研究では、無脊椎動物での M-Ras の役割を調べるために、カタユウレイボヤの M-Ras オルソログ、Ci-M-Ras 及び、線虫の M-Ras オルソログ、Ras-2 の発現と神経形成における機能を解析した。カタユウレイボヤでは Ci-M-Ras は神経複合体に発現しており、発生過程でノックダウンすると、形態異常や、脊索・神経形成のマーカー遺伝子の発現異常が生じた。また哺乳類の M-Ras と同様に、活性型の Ci-M-Ras は哺乳類の B-Raf と結合し、PC12 細胞において ERK カスケードを介して神経細胞分化を誘導した。よって Ci-M-Ras も神経形成において機能していることが示唆された。さらにホヤ類の発生では、神経・脊索・間充織の形成に FGF-Ras-MAP kinase のシグナルが必須であるが、カタユウレイボヤとマボヤでは Classical Ras のオルソログが見つからない。今回の結果から、ホヤにおいては Ci-M-Ras が、FGF-Ras-MAP kinase シグナリングを担っている可能性が示された。一方、Ras-2 については、線虫の神経系での発現や、Raf/ERK カスケードを介した PC12 細胞への神経細胞分化の誘導は観察されなかった。よって Ras-2 には哺乳類の M-Ras のような神経機能はなく、線虫では Classical Ras オルソログである Let-60 が神経形成に主要な役割を果たしている可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

Ras ファミリー低分子量 G 蛋白質 M-Ras はマウスの中樞神経系に高く発現しており、哺乳類では神経形成や高次神経機能を担っていると考えられる。また M-Ras は NGF による PC12 細胞の神経細胞分化において ERK カスケードを持続的に活性化することにより、神経細胞分化に不可欠な役割を担っている。本研究では、無脊椎動物の M-Ras の役割を調べるために、カタユレイボヤの M-Ras オルソログ (orthologue) Ci-M-Ras および線虫 *C. elegans* の M-Ras オルソログ Ras-2 について、発生過程における発現と神経形成における機能を解析した。カタユレイボヤにおいて Ci-M-Ras は神経複合体に発現していた。また発現をノックダウンすると脊索・神経形成のマーカー遺伝子の発現異常とそれに基づく形態異常がみられた。さらに PC12 細胞に強制発現させた Ci-M-Ras は ERK カスケードを活性化して神経細胞分化を誘導した。したがって Ci-M-Ras も神経形成において機能していると考えられる。ホヤでは神経、脊索、間充織の形成に FGF Ras MAP kinase シグナリングが必須であるが、classical Ras オルソログは存在していなかった。したがって Ci-M-Ras が Ras にかかわって MAP kinase シグナリングの活性化に働いている可能性が示された。一方、Ras-2 については、*C. elegans* の神経系における発現は検出できず、また ERK カスケードの活性化や PC12 細胞の神経細胞分化を引き起こすことはできなかった。したがって *C. elegans* において Ras-2 が神経機能を担っているかどうかは不明である。

本論文は、無脊椎動物における M-Ras オルソログの発現と機能を初めて解析し、ホヤにおいては哺乳類と同様に M-Ras オルソログが神経形成にかかわっていることを明らかにした、意義深い重要な研究成果を含む論文である。

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

氏 名	加納 理成
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理349号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Quasi-variational evolution inequalities generated by subdifferentials （劣微分作用素によって生成される発展仮似変分不等式について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 劔持信幸 （副査）教 授 丸山研一 教 授 中井 達 教 授 東崎健一

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、抽象的仮似変分不等式に関する解析とその応用問題についてまとめたものである。

仮似変分不等式とは、物理・工学の諸問題の解析においてしばしば用いられている。普通の変分不等式との大きな違いとして、解に対し要求される制限集合の条件が求める未知関数自身に依存しているということが挙げられる。故に仮似変分不等式は、その問題が持っている性格から非線形解析の分野においても非常に高い関心を寄せられている問題である。

本論文は仮似変分不等式について、放物型及び楕円型の抽象理論の構築を目的としている。特に解の存在定理に重点を置き、その応用にも触れている。本論文で扱う仮似変分不等式は、その枠組みとして凸関数の劣微分作用素を採用している。故に劣微分作用素を用いて表現されるような事象は容易に仮似変分不等式に応用が可能であると考えられる。劣微分作用素は多価である等、非常に非線形性が強く取り扱いが難しいといった側面を持ち合わせている。本論文では、可能な限り一般的な形で抽象論の展開を試みた。

仮似変分不等式のもう一つの例として速度に対する制限を課した発展問題（二重非線形発展方程式）があるが、この問題に対しても劣微分作用素の立場から抽象的存在定理を証明している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、放物型仮似変分方程式の抽象理論の構築とその応用を目的とした一連の研究をまとめたものである。論文は6章からなり、本論文で用いられる諸概念とそれに関わる基本性質を解説した第1章を除けば、第2章から第6章までの各章はいずれもオリジナルな研究結果を含んでいる。

放物型仮似変分方程式（あるいは不等式）は、1980年代に入り相転移現象を伴う様々な非線形現象を数学的に表現する手段として、にわかに注目され始めた分野である。非線形性の極めて高いその構造のために、なかなか数学的アプローチを許さなかったが、2000年代に入り物質科学の数学的研究が盛んに行われるようになり、その中で本研究の中心的着想が生まれたと考えられる。第2章では、物質科学の中心的研究テーマの一つであるヒステリシス現象の数学的研究とも言える非局所的制限をもつ劣微分作用素によって支配される非線形発展方程式の枠組みを提唱し、その抽象論を構築している。時間局所解の存在を保障する十分条件が与えられ、また、それをもとにして、時間大域解に対する十分条件にも触れている。第3章では、第2章で得られた抽象論を物理・工・生物学等に現れる非線形現象の解明に応用を試みている。物質のねじれ等の時間的变化を記述する放物型方程式で、その未知関数（物質の変位）の空間的勾配ベクトルの限界値は未知関数そのものに依存するのが一般的であるが、この問題を抽象論の枠組みで解いている。これらは同分野において著しい進展を与えるものである。第4、5章は第2章の抽象論の元になった、楕円型仮似変分問題について論じている。第6章は、もう一つのタイプの放物型変分方程式を扱っている。

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

氏 名	村瀬 勇介
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理350号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Existence theorems for elliptic quasi-variational inequalities and some related evolution problems （楕円型仮似変分不等式に対する存在定理と関連する発展問題について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 劔持信幸 （副査）教 授 丸山研一 教 授 中井 達 教 授 東崎健一

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、主に楕円型仮似変分不等式に関する解の存在定理を主題とした抽象理論の構築を主として取り扱っている。仮似変分不等式とは、変分不等式の制限集合が未知の関数に依存して与えられる変分問題で、形式上は解自体に未知の制限が依存する形となる。本論文では、特に semi-monotone と呼ばれるタイプの比較的単調性の弱い作用素に対する解の存在定理を取り扱っている。仮似変分不等式は一般の変分不等式と同様に相転移モデリングやエネルギー最小化問題と深い関わりがあり、特に物質科学に対する応用では変位の勾配は物質の状態に依存して与えられることから、より現実の状態に近い数理モデリングを可能にすると考えられる。そこで、本論文中でモデリングへの応用を目標として、抽象定理の応用方法についても考察を行った。ここでは楕円型の熱方程式とエネルギー最小化問題に対応する仮似変分不等式の連立問題を取り扱っている。

これに関連する研究として、放物型仮似変分不等式（ここでは特に時間発展型の仮似変分問題に対応する発展方程式）及び、二重非線形型の発展方程式についての研究を行った。単調作用素論と劣微分作用素の一般論を用いてアプローチした結果、放物型仮似変分不等式については時間大域解と時間局所解が、二重非線形問題に対しては摂動項付きの問題についても解の存在が得られた。論文中ではその詳細な証明を与えている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、楕円型仮似変分方程式の抽象理論の構築とその応用を目的とした一連の研究をまとめたものである。論文は6章からなり、本論文で用いられる諸概念とそれに関わる基本性質を解説した第1章を除けば、第2章から第6章までの各章はいずれもオリジナルな研究結果を含んでいる。

楕円型仮似変分不等式は、通常の変分不等式とは異なり、その特徴は制限集合それ自身が未知関数に依存する点にあり、それゆえ構造も極めて非線形性が高く、可解性の一般論研究が遅れている分野である。アプローチの方法は、大きく2つに分かれる。一つは「単調性の方法」であり、もう一つは「コンパクト性の方法」である。前者については、1960年代から1970年代にかけて理論は完成している。しかし、その適応に対しては厳しい制限が要求され、幅広い応用を許容するものではない。後者の方法は、応用に適したいいアイデアが提案されないまままで今日に至っている。1990年から2000年代に入り物質科学の数学的研究が盛んに行われるようになり、変分原理を基礎理論とした本研究の中心的着想が生まれたと考えられる。第2章は、物質の相転移力学系の定常解に関連する数学的研究で、生きた抽象理論を目指し、単調性の方法では扱えない semi-monotone 作用素に対する抽象仮似変分不等式の解の存在定理をコンパクト性の方法で証明している。さらに、第3章では、その応用として、物質科学や生物学の中心的研究テーマであるパターン形成に対応する数学的問題を扱っている。これらは同分野の着実な進展を与えるもので高く評価できる。第4章では、第2章で得られた結果を数学理論としてより整備し、結果の一般化を行っている。第5、6章では関連した放物型方程式の問題を論じている。

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

氏 名	原 朗			
学位（専攻分野）	博 士（理 学）			
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理351号			
学位記授与の日付	平成21年3月25日			
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
学 位 論 文 題 目	フラーレン化合物の光学伝導度に関する3バンドハバード模型の理論研究			
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	夏目雄平		
	（副査）教 授	太田幸則	教 授	中山隆史
	教 授	松元亮治	准教授	大濱哲夫

論 文 内 容 の 要 旨

電子描像に基づくバンド理論によれば、フラーレン化合物 A_xC_{60} (A はアルカリ金属イオン、 $x=1$ から 5) では金属的な振舞いが予想される。しかし、実験では A_4C_{60} 、 A_2C_{60} および A_1C_{60} は非金属性を示し、また A_5C_{60} では金属的な振舞いを示すが、 A_3C_{60} に比べてその金属性は弱くなっている。このように、価数 x によって大きく変わる A_xC_{60} の伝導性についての理論的な研究は、これまで動的平均場近似によるものがあるが、本質的に不純物中心近似であって、格子の特徴を捉えているとは言い切れない。このような現状において、本研究では、3つの軌道を持つ4格子点系を対象として、光学伝導度の計算から得られる Drude weight を金属性を示す指標として扱って、 A_xC_{60} の伝導性について説明を行なっている。特に、その伝導性を電子の内部自由度と関連づけて議論している。本研究の結果として、基底状態を構成する電子配置の電子数が異なる場合はその系は必ず金属性を示すが、電子配置の自由度が低下するにつれて、Drude weight が減少するという知見を得ている。これらの関係によって、 A_xC_{60} ($x = 2$ から 5) が実験的に示す伝導特性を理論的に説明することができた。

論文審査の結果の要旨

フラーレンをアルカリ金属と結合させてイオン結合化合物とした系は電子の価数による多彩な振舞が得られている。特に、3 価化合物の持つ強い金属性は、非遷移金属系化合物超伝導研究の視点から、注目を集めている。この系は、一体描像である電子バンド計算に基づくと、価数 1 から 5 までは金属的であると予想される。しかし、実験では、4 価、2 価 および 1 価は非金属性を示し、5 価では金属的な振舞いを示すが、3 価 に比べて金属性は弱い。このような状況に対して、この系における価数変化によるスペクトル構造の挙動に関する理論計算は、これまで動的平均場近似による報告があるのみである。そこで、本論文では、各価数間にある相違の本質を抽出することを目的として、3 つの軌道を持つ 4 格子点系について、Drude weight、および光学伝導スペクトルを計算している。特に、軌道内の斥力ポテンシャルと軌道間のそれをいろいろな値に変えることによって、基底状態の配置の自由度が大きく変化することを示している。即ち、極めて強いサイト内クーロン斥力のため、その電子配置の自由度が、この系の伝導的性質を決める主要な役割を演じている。実際、配置の電子数が異なる場合はその系は金属性を示すが、配置の自由度が低下するにつれ、Drude weight が減少するという傾向を得ている。以上により、この系の価数による伝導性の変化についての知見を与えている。

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

氏 名	小田 寛
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理352号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Steady Models of Magnetically Supported Accretion Disks and Its Application to State Transitions in Black Hole Candidates （磁気的に支えられた降着円盤定常モデルとそのブラックホール候補天体の状態遷移への適用）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 花輪知幸 （副査）教 授 松元亮治 准教授 宮路茂樹 教 授 中山隆史 （外部審査委員）宇宙航空研究開発機構 教授 堂谷忠靖

論 文 内 容 の 要 旨

ブラックホール候補天体（BHC）はその周りを回転しながら落下するガス円盤（降着円盤）からの放射により輝いていると考えられている。アウトバースト中の BHC では光度と X 線スペクトル状態の時間変化が観測されている。しかし磁場を考慮しない従来の理論モデルでは説明できない観測結果も報告されている。そこで私は磁場を考慮してブラックホール降着円盤の定常解を求め、その解が観測結果を説明できるか調べた。三次元磁気流体シミュレーションの結果に基づき、円盤内磁場は方位角成分が乱流成分を凌駕していると仮定し、円盤ガスは磁気応力により角運動量を輸送され、磁気エネルギーの散逸により加熱されるとした。

まず簡単な為、円盤ガスを構成する電子とイオンの温度が等しいとするモデルを用い、光学的に薄い場合から厚い場合の局所的な熱平衡解を求めた。その結果、磁気圧によって支えられ熱的に安定な新しい平衡解が見つかり、観測される明るいハード状態を説明できる事が解った。また光学的に薄い円盤の大局的な遷音速解を求め円盤の動径構造を調べた。

一方で高温円盤内では電子温度はイオン温度よりも低くなる可能性が指摘されている。また、円盤からのスペクトルを見積もるには電子温度を精度よく求める必要がある。そこで私は上述のモデルを電子温度とイオン温度を独立に考慮するモデルに拡張した。その結果、磁気圧優勢円盤は明るいハード状態で観測されるスペクトルを良く再現する事が解った。

論文審査の結果の要旨

本論文において、申請者は方位角方向の平均磁場を持つブラックホール降着円盤の構造を定常軸対称近似のもとで調べ、ブラックホール候補天体で観測される硬X線放射の強いハードステートから軟X線放射の強いソフトステートへの状態遷移中の円盤構造及び放射スペクトルの変化について論じている。

ブラックホール候補天体の増光中に発生するハード-ソフト遷移は降着率上昇に伴って発生するが、平均磁場を考慮しない従来の降着円盤モデルでは、この遷移を起こす臨界降着率が低すぎ、観測される遷移光度を説明できないという問題点があった。申請者は、方位角方向の磁場と磁気エネルギー散逸による円盤加熱を考慮することにより、光学的に薄いハードステート円盤と光学的に厚いソフトステート円盤を結び、熱的に安定な平衡解が存在すること、この中間状態の円盤は鉛直方向に磁気圧で支えられた状態にあること、観測される遷移光度に達するまでハードなX線を放射することを明らかにした。また、状態遷移中の光度と電子温度が逆相関するという観測結果を説明することにも成功した。論文の後半部ではイオン温度と電子温度が異なる場合にモデルを拡張し、コンプトン散乱、シンクロトロン放射などを考慮して電子温度分布と輻射スペクトルを求めている。

本論文は、明るいハードステート状態の降着円盤の構造を明らかにした学術的価値の高いものである。

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

氏 名	高橋 博之
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理353号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Magnetic Energy Release in Relativistically Expanding Magnetic Loops (相対論的速度で膨張する磁気ループにおける磁気エネルギー解放)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松元亮治 (副査) 教 授 花輪知幸 准教授 宮路茂樹 准教授 吉田 滋 教 授 中山隆史 (外部審査委員) 東京大学大学院理学系研究科 教授 星野真弘

論 文 内 容 の 要 旨

相対論的速度で膨張する磁気ループの自己相似解を求めた。磁気ループが膨張するに伴い、ループ内部の磁力線は閉じたループ形状から split monopole 形状に近づき、磁気ループ前面には圧力、密度パルスに伴うシェル構造が形成されることがわかった。また、膨張速度が光速に近づくと変位電流の効果が重要になることがわかった。変位電流のために磁気張力は弱まり、ループ内部に存在するプラズマの空間分布に影響を及ぼす。膨張する磁気ループ内部には電流シートが形成される。電流シート内部において磁気再結合が起きる事によって解放された磁気エネルギーが、マグネターにおけるフレア現象として観測されると考えられる。

次に相対論的 Sweet-Parker 型磁気再結合によって噴出するアウトフローの速度を見積もった。磁気エネルギーが静止質量エネルギーより卓越した状況で磁気再結合が起きた場合、アウトフロー速度がどの程度になるかという問題は解決していなかった (Blackman & Field '94, Lyutikov & Uzdensky '03, Lyubarsky '05)。流体近似の下で行った解析の結果、超相対論的アウトフローは拡散領域内の加熱率が非常に小さい場合に限り噴出することがわかった。加熱率が高い場合には熱エネルギー増加によって実効的にプラズマの慣性が増えるためにアウトフロー速度は遅くなる (Lyubarsky '05)。この解析的手法では加熱率の大きさを見積もることは出来ないため、次に粒子法を用いた数値実験を行った。その結果、拡散領域内の加熱率は高く、流入する磁気エネルギーは熱エネルギーに転換されるために超相対論的アウトフローは噴出されないことがわかった。

論文審査の結果の要旨

申請者は、超強磁場中性子星（マグネター）が発生源と考えられているガンマ線フレア現象を説明することを目的として、磁気エネルギー密度がプラズマの静止エネルギー密度を越える相対論的な磁気ループの時間発展とループ内部で発生する磁気再結合（磁気リコネクション）によるエネルギー解放及びプラズマ加速機構を調べている。

本論文の前半において、申請者は相対論的な磁気流体方程式に基づき、相対論的速度で膨張する磁気ループの自己相似解を求め、磁気ループの前面に密度、圧力のシェル構造を持つ解、磁気ループ内に磁気再結合によって形成されたプラズモイドを含む解等を得ることができた。この結果をまとめた論文は英国王立天文学会誌に掲載が決定している。学位申請論文の後半では磁気ループ中で発生する磁気再結合によってプラズマ流が相対論的速度まで加速されるための条件を調べている。磁気流体モデルに基づく解析により、磁気再結合によって相対論的流出速度を得るためには、再結合領域への流入速度が光速度に比べて十分小さい必要があることが示された。さらに、プラズマ粒子シミュレーションを実施することにより、相対論的磁気再結合では流入速度が光速度の数十％に達してプラズマを強く加熱し、慣性が増加するため、プラズマ流を高いローレンツ因子まで加速できないことを明らかにした。

以上のように本論文はマグネター磁気圏における磁気ループの膨張過程と相対論的磁気再結合に伴うプラズマ加速機構を明らかにした学術的に価値あるものである。

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

氏 名	谷口 豪
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理354号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	多重量子渦をもつ異方的ボース凝縮体における干渉に関する理論研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 夏目雄平 （副査）教 授 中山隆史 准教授 音 賢一 教 授 木村忠彦 （審査協力者）日本大学量子科学研究所 講師 桑本 剛

論 文 内 容 の 要 旨

アルカリ原子気体ボース凝縮系は、1995 年に実験で確認されてから、物理パラメータの制御が可能な、理想的な量子系として実験的にも理論的にも研究が活発に行われている。理論的には、調和ポテンシャル中での斥力相互作用をもった量子系として扱われている。本論文では、この系が非常に 2 次元性の強い場合の干渉実験に注目している。それは、異方的調和ポテンシャルによって、 x, y 面内に閉じこめられた凝縮体が、さらに z 方向に分割ポテンシャルを受けた後の振る舞いの追跡である。本論文の目的は、実験で得られている multiple zipper pattern (MZP) と呼ばれる複数の dislocation をもった干渉模様と多重量子渦状態との関連を説明することである。計算には、Gross-Pitaevskii 方程式を用いて、干渉実験をシミュレーションし、3 次元的な表示も得ている。結果として、等方的な場合には、渦芯が大きいために干渉パターンは MZP とならないことを示している。これに対して、非等方的な場合には、高次の渦度であれば MZP があらわれることを明らかにしている。これには、自己干渉効果も大きな影響を与えている。以上により、本論文は、MZP の形成起源を初めて明らかにした。

論文審査の結果の要旨

1995 年に実験で確認されたアルカリ原子気体ボース凝縮系は、物理パラメータの制御が容易な理想的な巨視的量子系として、実験・理論の両面から活発に研究されている。実際、この系の巨視的量子性を調べる重要な実験として 2 つの凝縮波束の干渉実験が盛んに行われ、干渉縞から巨視的量子状態の解明が試みられている。しかし、multiple zipper pattern (MZP) と呼ばれる複数の dislocation を持った checker-board 形の干渉模様の起源は未だ明らかではなかった。そこで、本論文では、斥力相互作用を持った凝縮体の運動を、時間に依存する Gross-Pitaevskii 方程式を差分法に基づき数値的に解くことで調べ、MZP の原因を検討した。その結果、MZP が観測されるためには、初期に凝縮体をトラップしていたポテンシャルに強い異方性があり、かつその凝縮体が高次の渦度を持った状態になければならないことを明らかにした。また、MZP は 3 次元的なパターンの射影として得られていること、そのパターン形成には波束の自己干渉効果も大きな寄与を与えていることを示した。さらに、量子化軸が異なった場合などの様々な状況における干渉縞についても議論している。これらによって、本論文は、実験で観測されている MZP の形成起源や高次の渦度を持つ波束の可能性について重要な知見を与えるものである。

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

氏 名	田端 誠
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 5 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Study of transparent silica aerogel over the wide range of densities (広範な密度領域にわたる透明なシリカエアロゲルの研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 河合秀幸 (副査) 教 授 室 清文 教 授 小堀 洋 准教授 吉田 滋 客員准教授 野田耕司 教 授 倉澤治樹

論 文 内 容 の 要 旨

SiO₂ を成分とするシリカエアロゲルは、溶媒含有ゲル状物質を超臨界乾燥して得られる無色透明の固体である。その密度（換言すれば屈折率）は 3 次元構造をなす SiO₂ 成分と、溶媒が抽出された空隙の体積比で決まり、一般に 90% 以上が空隙である。我々はエアロゲルを実験室で製作可能であり、その過程で密度をコントロールできる。

エアロゲルは元来、素粒子・原子核実験において、チェレンコフ効果を利用して粒子識別する光検出器の輻射体として開発された。それらの実験で要求される屈折率は、液体と気体の中間である。その要求を満たし、可視光に対して透明で一般的なエアロゲルは、取り扱いも容易で有用な物質である。筆者は日本のエアロゲルの標準製法である K E K 法に新しいテクニックを導入し、屈折率が従来の最大 1.07 を大きく上回る 1.25 までのエアロゲルの開発に初めて成功した。それらは実用的な透明度を有することを確認し、チェレンコフ発光の検出にも成功している。

一方で、エアロゲルはその低密度性を生かし、彗星塵のサンプルリターンの実績がある。筆者は次期サンプルリターンミッションのための超低密度エアロゲルの開発を担当し、0.01g/cm³ という従来の 1/2 以下の密度のエアロゲル開発を達成した。これを用いた地上模擬微粒子衝突実験では、非破壊捕集性能の向上を確認している。

本論文では、超高屈折率および超低密度エアロゲルの製法と、用途に応じた性能評価について述べる。

論文審査の結果の要旨

シリカエアロゲルは数ナノm程度の SiO_2 粒子が3次元構造をなし、大量の空隙を持つ物質である。シリカ粒子や空隙が可視光の波長よりはるかに小さいため、シリカエアロゲルはシリカと空隙の体積比に応じた密度を持つ様な物質のように振る舞う。従来の製法では屈折率 1.005 ~ 1.07 が得られた。

本論文の研究では、従来製法で製造可能な屈折率領域で透明度の大幅な向上を得た上に、1.005 以下 1.002 までの低屈折率領域及び 1.07 以上 1.25 までの高屈折率領域での製法を世界で初めて開発している。これによって従来は実行困難であった以下のような研究が可能となった。

屈折率 1.05 付近の透明なシリカエアロゲルを用いたリングイメージチェレンコフカウンターは 1 ~ 4.5 GeV/c の任意運動量において π K 識別が初めて可能になった。このカウンターは高エネルギー加速器研究機構の次期電子陽電子衝突実験で使用が予定されている。

高屈折率シリカエアロゲルを用いたチェレンコフカウンターは 1 ~ 2 GeV/c のハドロンビーム実験において大量に発生する標的陽子の弾性散乱事象をリアルタイムに識別できる。このため、大強度加速器実験でストレンジネス量子数の変化する稀反応を観測できるようになった。

低密度シリカエアロゲルは宇宙微粒子の捕集研究で注目されている。直径 0.1mm 以下で速度 8km/s 以上の微粒子が従来のゲルに衝突すればほぼ全てが蒸発してしまうが、この低密度ゲルでは宇宙微粒子の一部が捕集可能である。国際宇宙ステーション日本実験棟「きぼう」の暴露部実験施設では宇宙微粒子の直接捕集研究「たんぽぽ」が予定されているが、本研究の低密度シリカエアロゲルはたんぽぽ検出器の基本部分を構成する。

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

氏 名	李 発東
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 5 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Study on groundwater flow, its age, and hydrogeochemical evolution in the alluvial fans in the North China （華北地域の扇状地における地下水の流動、年齢および水質進化に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 唐 常源 （副査）教 授 犬伏和之 教 授 小林達明 教 授 佐倉保夫

論 文 内 容 の 要 旨

世界には数多く、山地や河川に沿った扇状地に都市が発達している地域がある。地下水資源の能力とその維持に対する現実的な評価を行うために、扇状地における涵養域、地下水流動、水質変動、地下水年齢の把握が重要である。しかし中国に、これらの扇状地に関する水系の研究は少ない。本研究の目的はまず地下水起源に関する地下水流動、そして表層水と地下水の関係を把握する。次に地下水流動に沿った水質変動、特に硝酸イオンに注目する。また、地下水年齢を把握するために、既存のトリチウムを用いる手法に CFC を組み合わせるという新しい手法を用いる。その上で事例研究として、黄河からの灌漑用水が局地地下水流動系の水質にどのような影響を与えているのかを評価する。2006 年と 2007 年に太行山扇状地と黄河扇状地の中にある地下水と河川表層水を採取し、主要イオン濃度、硝酸、安定同位体（ ^{18}O 、重水素）、窒素同位体（ ^{15}N ）、トリチウム、CFC を測定した。以下のような重要な結果を得ている。

- 1) 太行山扇状地では降水の涵養の影響を受け、水質組成は Ca-HCO_3 型となっている。また黄河扇状地の地下水は Ca-HCO_3 型、 Na-HCO_3 型から Na-SO_4 型に変化している。
- 2) CFC-12 とトリチウムにより算出された南部黄河扇状地の地下水年代は 23 ～ 50 年の範囲にある。
- 3) 浅層地下水の硝酸の起源は窒素化学肥料と堆肥の使用からということが ^{15}N によって判定された。
- 4) 黄河からの灌漑用水は地域の地下水を著しく塩分を溶脱している。

論文審査の結果の要旨

本審査会は平成 21 年 1 月 29 日（木）15：00 から園芸学部 E 号館 206 室で開催された。本論文は、中国半湿潤・半乾燥地域である華北平原西側に位置する黄河扇状地、太行山扇状地およびその両者からなる複合扇状地を対象として、人間活動影響の大きい扇状地における水循環・水質進化プロセスを明らかにするものである。太行山、黄河および灌漑の影響を受けて、扇状地での地下水流動および水質進化が複雑な様子を呈した。地下水質は太行山扇状地では Ca-HCO₃ 型で、黄河扇状地では Ca-HCO₃ 型および Na-HCO₃ 型、複合扇状地では Na-SO₄ 型のように変化していく。一方、黄河を境にして南北二つの地下水流動系が形成されていた。3H 及び CFC12 の分析結果は、南部地下水流動系で地下水年齢が概ね 23～50 年であり、特に河川沿いの浅層地下水が雨期に洪水に涵養されたことを示唆した。また、北部地下水流動系では、黄河水によって灌漑された地域での地下水質組成は Na-SO₄ 型から Ca-Na-HCO₃ 型大きく変わり、水質および 18O の結果から複合扇状地における地下水と地表水の交流関係を明らかにした。学位論文は、予備審査会での指摘事項を修正し、新たな内容を加えて完成した。本論文は現地調査に基づき、マルチトレーサー手法を駆使し、扇状地における水質特徴と地下水流動系を明らかにしたことは、環境水文学に大きな貢献であると判断した。

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

氏 名	西橋 政秀
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 5 7 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	地震活動に先行する電離圏総電子数擾乱の時空間分布に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 伊勢崎修弘 （副査）教 授 島倉 信 教 授 佐藤利典 准教授 中西正男 准教授 服部克巳

論 文 内 容 の 要 旨

大地震の直前に電離圏の総電子数（Total electron Content: TEC）が顕著に減少するということが台湾の研究者らによって報告されてきた．しかし，それらは地震に関連する局地的な現象であるのか，或いは太陽活動などに起因する全球規模の現象であるのか，空間的な観点からの明確な識別はなされていなかった．すなわち，地震に先行する電離圏擾乱を適切に検出するためには，擾乱の空間的特性を明らかにすることが課題であった．本研究では 2 種類の TEC データの算出手法を開発した．ひとつは GAMIT を用いた手法，もう一つは全球の TEC グリッドデータである GIM を用いた手法である．また，太陽活動に起因する変動を除去する手法を開発し，残差 TEC データ（TEC*および GIM-TEC*）を算出した．両者の相関も確認された．これらのデータを用いて，台湾，インドネシア，日本，中国で発生した 6 つの大地震に先行する電離圏擾乱の検出と，擾乱域の推定を試みた．その結果，すべての地震において，地震前日から 5 日前までの間に異常が検出され，それらは震央周辺のローカルな擾乱であったことが明らかにされた．また GIM-TEC* の 2 次元マップを用いた解析により，長時間移動しない擾乱域と地震との関連性が示された．さらに，スマトラ島周辺の約 10 年間の地震を対象に統計解析を行い，地震の 3～17 日前に GIM-TEC*異常の数が有意に増加していることが明らかにされた．本研究により，擾乱の空間分布を推定することは地震起源の擾乱を検出する上で重要であるとともに，GIM-TEC*データを用いた手法は効率的であり，GPS 観測点が少ない地域に対しても有効であることが確認された．

論文審査の結果の要旨

本学位論文では、 $M > 6$ (中国では $M > 5.5$) の地震の前に生じる電離圏電子数 (Total electron Content: TEC) の異常減少について論じている。本論文の最大の特徴は、電離圏電子数の時空間分布の異常変動について基準量 (標準偏差) を用いて規格化 (定量化) し、閾値を設定し、台湾、インドネシア、日本、中国で発生した 6 つの $M > 6$ の地震について、電離圏 TEC 異常減少の時空間分布を導出した。またインドネシアと中国地域について 1998-2008 年の 10 年間にわたる電離圏 TEC 変動を解析し、異常減少と地震との統計解析を実施したことである。その結果、スマトラ島周辺の約 10 年間の地震 ($M > 6$) を対象に統計解析を実施したところ 4-15 日前に GIM (Global Ionosphere Map) から算出された -TEC の減少現象が有意に増加すること、中国では同様に 10 年間の $M > 5.5$ の地震について 3-5 日前に減少現象が多くなることが導かれていた。TEC の算出手法として、GPS 解析の標準ソフトウェアである GAMIT を用いた手法、と全球の TEC グリッドデータである GIM を用いており、両者の比較も実施し、GIM を用いた手法の有用性についても言及している。

審査委員会において慎重に議論した結果、予備審査で指摘した解析手法や計算手法について修正・加筆も改善されており、学位 (理学) に値するとの結論となった。

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

氏 名	松尾 淳		
学位（専攻分野）	博 士（理 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理358号		
学位記授与の日付	平成21年3月25日		
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	青ヶ島火山体磁化構造の研究ー地磁気3次元3成分異常の応用ー		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	佐藤利典	
	（副査）教 授	伊勢崎修弘	教 授 宮内崇裕
	准教授	中西正男	准教授 津久井雅志

論 文 内 容 の 要 旨

青ヶ島は東京から360km離れた、伊豆諸島南端の島である。この島は江戸時代（天明年間）に火山噴火が発生し、全島民が八丈島に避難し、50年後に帰島した歴史を持つ。現在でも活発な噴気活動が詳しく調査され、東京都と青ヶ島村では噴火災害に向けた対応施策を作成中である。本研究は、青ヶ島の火山体構造の基礎的研究から、火山災害軽減への応用を視点に置き、特にマグマ溜りの位置、大きさの推定に焦点を当てている。

青ヶ島陸上での地表温度、自然電位、全磁力、GPS調査等を行った。それらに加えて火山体深部の構造を決定するために、ヘリコプターによる地磁気3成分測定を実施した。簡便な全磁力調査ではなく、地磁気3成分調査を実施したのは、全磁力異常には元来評価不可能な誤差を排除するためということを詳しく述べている。

構造解析の結果、青ヶ島南西部海面下2 - 3kmの所に、低磁化域を確認し、これを地表の噴気活動の元であるマグマ溜りと同定した。火山体のマグマの位置決定は従来地震探査等によって行われてきたが、地磁気異常によってかなり詳細な位置が推定されたことは、初めてのことである。

論文審査の結果の要旨

平成 21 年 1 月 27 日に、多数の学外者の参加の元に、公聴会を開いた。公聴会終了後、本審査委員会を開催した。本論文は以下のような内容である。

青ヶ島は東京から 360 km 離れた、伊豆諸島南端の島である。この島は江戸時代（天明年間）に火山噴火が発生し、全島民が八丈島に避難し、50 年後に帰島した歴史を持つ。現在でも活発な噴気活動が詳しく調査され、東京都と青ヶ島村では噴火災害に向けた対応施策を作成中である。本研究は、青ヶ島の火山体構造の基礎的研究から、火山災害軽減への応用を視点に置き、特にマグマ溜りの位置、大きさの推定に焦点を当てている。

青ヶ島陸上での地表温度、自然電位調査等を行った。それらに加えて火山体深部の構造を決定するために、ヘリコプターによる地磁気 3 成分測定を実施した。全磁力調査ではなく、地磁気 3 成分調査を実施したのは、全磁力異常には元来評価不可能な誤差を含むので、それを排除するためということを詳しく述べている。

構造解析の結果、青ヶ島南西部海面下 2 - 3 km の所に、低磁化域を確認し、これを地表の噴気活動の元である高温域と同定した。火山体の高温域（例えばマグマ）の位置決定は従来地震探査等によって行われてきたが、地磁気異常によってかなり詳細な位置が推定されたことは、初めてのことである。

本審査委員会は本論文の独自性と学術性を認めた。

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

氏 名	平野 智章
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第理 3 5 9 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	針葉樹人工林と落葉広葉樹林の洪水緩和機能の比較 - 東京都成木川流域における研究例 -
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐倉保夫 （副査）教 授 近藤昭彦 教 授 唐 常源 教 授 宮内崇裕 （審査協力者）京都大学防災研究所 准教授 寺嶋智己

論 文 内 容 の 要 旨

日本では、1960 年から 1970 年代にかけて木材生産を目的とした拡大造林政策によって、全国各地にスギ・ヒノキを主とする針葉樹人工林が植林された。しかし、近年、木材需要量および木材価格の低下が原因となり、林業採算性が悪化し、間伐などの適切な森林管理が放棄された針葉樹人工林が増加している。これらの間伐遅れの針葉樹人工林では洪水緩和機能が他の森林植生にくらべて顕著に低下しているのではないかと懸念されているが、このことを実証する研究事例はなく、森林植生の樹種および管理状態と洪水緩和機能との関連性については不明な点が多い。そこで、本研究では、東京都青梅市北西部の成木川流域源頭部に位置する針葉樹林流域（1.29 ha）と広葉樹林流域（1.28 ha）において水文観測を行い、針葉樹人工林（47 年生のスギとヒノキ）と落葉広葉樹林（30- 40 年生のミズナラ、コナラ、イヌブナやクリ）の洪水緩和機能を比較した。従来までのような土壤浸透能や試験区における地表流の観測結果および流出水量の観測結果に基づく評価方法では、森林の洪水緩和機能を正確に評価できない場合があることが明らかになり、森林の洪水緩和機能をより正確に評価するためにはトレーサーを用いたハイドログラフの分離方法によって、流域の短期流出に対する地表流の寄与量を推定することが有効であると考えられた。本研究では、 $\delta^{18}O$ を用いた Time-source separation と Si を用いた Geographic-source separation を併用したところ、洪水災害の発生が懸念されるような大規模台風イベント（P：117.4 mm）では、針葉樹林流域および広葉樹林流域ともに「降雨成分による地表流」ではなく、「 Si 濃度の低い土壌水（表層土壌水）による浅い側方浸透流」が Non-reacted water として短期流出全体（30～40 %前後）及び流出ピーク（40～50 %前後）に大きく寄与していることが明らかになった。これらのことから、成木川流域の針葉樹人工林では間伐などの適切な森林管理が放棄されているが、洪水緩和機能の著しい低下は起こっていないと判断された。これは、間伐遅れの針葉樹人工林では堆積リター層（O 層）が消失し、林床面の大部分は裸地化しているが、落葉広葉樹林と同様に、透水性および浸透能の高い表層土壌（A 層）が被覆しており、ホートン型地表流の発生が抑制されていることに起因しているのではないかと推察された。

論文審査の結果の要旨

公開論文発表会は平成 21 年 1 月 26 日（月）17：00 から約 20 名の参加者のもとで理 4 号館 301 室で開催された。本論文は、森林植生の樹種および森林施業のあり方が流域の水流発生機構に及ぼす影響を明らかにする目的から、東京都青梅市成木川流域の約 1.3ha の針葉樹林流域と広葉樹林流域で 5 年間にわたる水文観測を行って、洪水緩和機能を比較したものである。従来までのような土壌浸透能や試験区における地表流の観測結果および流量の観測結果だけでは、森林の洪水緩和機能を正確に評価できない場合があることが明らかになった。そこで、 $\delta^{18}O$ を用いた時間分離法と Si を用いた空間分離法による解析方法を併用したところ、総降水量 100mm 以下降雨に対しては、針葉樹林流域は広葉樹林流域の流出率に比べて 2 倍程度となるが、両流域ともに流出率が数%以下と洪水緩和機能が発揮されるのに対して、洪水災害の発生が懸念されるような総降水量 100mm 以上の大規模台風イベントでは、両流域とも「降雨成分による地表流」ではなく、「 Si 濃度の低い土壌水（表層土壌水）による浅い側方浸透流」が短期流出全体では 30 - 40 % 前後、流出ピーク時では 40 - 50 % 前後と大きく寄与していることが明らかになった。これらのことから、成木川流域では、降水量が少ない場合には、針葉樹流域が広葉樹流域に比べて流出率は大きい、両流域とも洪水抑制機能が十分に大きく、豪雨時では、両流域とも表層土壌中の側方浸透流が数十%と大きくなるが流量に差が認められないことから洪水緩和機能としては差がないことを明らかにした。森林の洪水緩和機能については多くの分野で関心が高く、広葉樹が針葉樹に比べて理想化されがちであるが、長年の観測結果を具体的な条件のもとで定量化したことは、水文学、水文地形学的に大きな貢献であると判断した。

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

氏 名	原 田 陽 平
学 位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工508号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	新規作製法による超微細共晶様組織を有する材料の開発に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 掛川一幸 （副査）教 授 岩館泰彦 教 授 藤 田 力 教 授 島津省吾 准教授 上川直文

論 文 内 容 の 要 旨

共晶セラミックスは、2つの相が互いに絡まり合ったユニークな構造をもっていて、様々な用途が期待されている。従来、共晶セラミックスは共晶組成を有する融液を冷却して凝固させる方法によって作製されていた。本研究では、共晶組織の形成のメカニズムを考察することにより、組織サイズを桁違いに小さくする方法を考案した。それはアモルファスから結晶を析出させるという新規な方法である。これにより従来法では得られなかったユニークな共晶組織の作製を可能にした。アモルファスから析出した組織は、従来法に比較して、桁違いに超微細な組織を持っており、しかも共晶組織と同様の形状を有していることを確認した。また、従来法では共晶組成からずれた融液から析出させた組織は、リッチ成分の粗大な初晶が必ずできてしまっていた。本研究では、アモルファスからの析出により、初晶の形成が抑制できることを見いだした。この新規作製法を様々な希土類酸化物 - 酸化アルミニウム共晶系へ適用し、汎用性を確認した。また、このようなユニークな組織を有する試料の実用化を考慮し、焼結体の作製を検討した。従来の焼結法では、緻密化に伴い、それぞれの結晶が成長し、共晶独特の絡み合った構造が消失する。本研究では放電プラズマ焼結により、微細で絡まり合った組織を維持して緻密な焼結体にすることに成功した。更に、2つの成分の粉体の混合物から共晶様組織を擬似的に作製することにも成功した。

論文審査の結果の要旨

共晶セラミックスは、2つの相が互いに絡まり合ったユニークな構造をもっていて、様々な用途が期待されている。従来、共晶セラミックスは共晶組成を有する融液を冷却して凝固させる方法によって作製されていた。本研究では、共晶組織の形成のメカニズムを考察することにより、組織サイズを桁違いに小さくする方法を考案した。それはアモルファスから結晶を析出させるという新規な方法である。これにより従来法では得られなかったユニークな共晶組織の作製を可能にした。アモルファスから析出した組織は、従来法に比較して、桁違いに超微細な組織を持っており、しかも共晶組織と同様の形状を有していることを確認した。また、従来法では共晶組成からずれた融液から析出させた組織は、リッチ成分の粗大な初晶が必ずできてしまっていた。本研究では、アモルファスからの析出により、初晶の形成が抑制できることを見いだした。この新規作製法を様々な希土類酸化物 - 酸化アルミニウム共晶系へ適用し、汎用性を確認した。また、このようなユニークな組織を有する試料の実用化を考慮し、焼結体の作製を検討した。従来の焼結法では、緻密化に伴い、それぞれの結晶が成長し、共晶独特の絡み合った構造が消失する。本研究では放電プラズマ焼結により、微細で絡まり合った組織を維持して緻密な焼結体にすることに成功した。更に、2つの成分の粉体の混合物から共晶様組織を擬似的に作製することにも成功した。

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

氏 名	加藤 健太郎			
学位（専攻分野）	博 士（工 学）			
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 0 9 号			
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日			
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
学 位 論 文 題 目	高集積化システム L S I のスキャンテスト設計法			
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	伊藤秀男		
	（副査）教 授	平田廣則	教 授	伊藤智義
	教 授	黒岩眞吾	准教授	北神正人

論 文 内 容 の 要 旨

近年の半導体の高集積化に伴い，動作速度の高速化，低電力化が進み，なおかつ従来とは比べ物にならないほど多くのシステムをワンチップに実装することが可能となっている．しかしながら，ワンチップに実装される回路規模の増加に比べチップのチャンネル数の増加は限られており，動作速度も高速化しているためチップのテストは非常に困難となってきた．そのためチップの開発工程において，テストに必要なコスト（時間や費用）が大きなボトルネックとなりつつある．それにともない近年設計工程において後のテスト工程を考慮するテスト容易化設計法が必要不可欠となってきた．スキャンテスト設計法はその代表的な手法の 1 つである．また微細化に伴い，耐故障性を有する回路が注目されている．本研究では，このような高集積システム LSI のテストコストを抑えるための 3 つのスキャンテスト設計法を提案する．1 つは耐故障性のない通常回路のためのスキャンテスト設計法，残りの 2 つは耐故障性を有する回路のためのものである．これらの手法を適用することにより，従来手法と比べテストコストを削減できることを確認した．

論文審査の結果の要旨

高集積化システム LSI (VLSI, SOC) では高速, 大規模, 微細化から, チップ製造後のテストが困難になってきている。そのため, あらかじめ前もってテストが容易に行えるように設計しておくテスト容易化設計法が必要不可欠となってきている。スキャンテスト設計法はその内の代表的な手法の総称である。本研究では, このスキャンテスト設計法に関して, 3 つの各々の回路方式に対して新しい適用手法を提案している。

1 つ目は通常の論理回路へ千葉大スキャンを適用して縮退故障検出を行う場合でのデータ圧縮方式の提案であり, 2 段階に圧縮を行うことが特徴である。従来法と比較してテストデータ量を削減することができる。2 つ目と3 つ目は, 高信頼システムのための 2 重系論理回路と 2 線式論理回路へ遅延故障テストを行う場合でのスキャンテスト設計法の新しい手法の提案である。2 重系論理回路の場合には, 完全故障検出を保証しながらも, 少ない面積オーバーヘッドでテスト実行時間を削減することができる。2 線式論理回路のスキャンテスト設計法では, 少ないテストパターン数, 少ない面積オーバーヘッドで完全故障検出率を達成することができる。以上の評価では, ベンチマーク回路を用いて, 従来手法との比較を定量的に行って, その有効性を示している。

このように本論文の内容は, 高集積化システム LSI のテストのためのテストデータ量の削減とテスト実行時間の削減に成功し, その実用性も高い。また, 学位論文発表会を平成 21 年 1 月 23 日に実施し, 的確な質疑応答を行った。

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

氏 名	王 玲
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 0 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ウェーブレットによる雑音劣化画像の復元に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 黒岩眞吾 （副査）教 授 阪田史郎 教 授 三宅洋一 教 授 伊藤秀男

論 文 内 容 の 要 旨

画像情報を計算機に取り込む過程で様々な雑音が発生する，これらの雑音を除去し，高画質の画像を得るための技術が望まれている．本論文では，ウェーブレットによる雑音劣化画像の画質改善法を検討した．以下提案した三つの手法の理論分析と実験結果を示す．

(1) 医用 CR 画像の光量子雑音に対しては，画像を離散ウェーブレット変換して得られるウェーブレット係数に対して，BayesShrink 法で処理した後，方向依存型中央荷重メジアンフィルタを用いた雑音除去を行う手法を提案した．視覚的な評価と定量的な評価を通じ、提案法が従来法に比べて、画像のエッジ等の有用情報を損なわずに雑音除去ができることを示した．

(2) ガウス性雑音除去に対しては，画像を離散マルチウェーブレット変換して得られるウェーブレット係数の特性に応じて，各サブバンドのウェーブレット係数に対して適切な閾値を設定する方法を提案した．提案法は従来法より，雑音除去と共に，復元画像の平滑化問題をある程度まで抑制することができた．

(3) ガウス性雑音とインパルス性雑音の混合雑音除去に対しては，改良した Fuzzy Two Step Color Filter と複素離散ウェーブレット変換を併用した雑音除去手法を提案した．提案法の処理により従来法で対応が困難だったインパルス性雑音の発生率が高い場合でも，ガウス性雑音とインパルス性雑音の混合雑音の除去が可能となった．

以上の提案及び実験により，各種雑音に対するウェーブレットを用いた画質改善手法の有効性を明らかにした．

論文審査の結果の要旨

画像情報を計算機に取り込む過程で発生する様々な雑音を除去し、高画質の画像を得るための技術が望まれている。本論文は、ウェーブレット変換に基づく手法により様々な雑音により劣化した画像の画質改善法を提案するものである。

(1) 医用 CR 画像の光量子雑音に対しては、画像のウェーブレット係数に対して、BayesShrink 法で処理した後、方向依存型中央荷重メジアンフィルタを用いた雑音除去を行う手法を提案した。視覚的な評価と定量的な評価を通じ、提案法が従来法に比べて、画像のエッジ等の有用情報を損なわずに雑音除去ができることを示した。

(2) ガウス性雑音に対しては、画像を離散マルチウェーブレット変換係数の特性に応じて、各サブバンドの係数に対して適切な閾値を設定する雑音除去法を提案した。実験により提案法が従来法より、雑音除去と共に、復元画像の平滑化問題を抑制できることを確認した。

(3) ガウス性雑音とインパルス性雑音の混合雑音に対しては、改良した Fuzzy Two Step Color Filter と複素離散ウェーブレット変換を併用した雑音除去手法を提案した。提案法の処理により従来法で対応が困難だったインパルス性雑音の発生率が高い場合でも、ガウス性雑音とインパルス性雑音の混合雑音の除去が可能となった。

以上の手法は、それぞれ新規性も高く、画像取得時に発生する様々な雑音に適用可能であり、工学的な有効性も高い。

また、学位論文発表会を平成 21 年 1 月 13 日に実施し、論理的な発表及び的確な質疑応答を行った。

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

氏 名	上村 健二			
学位（専攻分野）	博 士（工 学）			
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 1 号			
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日			
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
学 位 論 文 題 目	動画像の劣化復元および画質改善に関する研究			
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	三宅洋一		
	（副査）教 授	富永昌二	教 授	矢口博久
	教 授	羽石秀昭	准教授	津村徳道

論 文 内 容 の 要 旨

2011 年の地上波テレビ放送の完全デジタル化への移行に伴い，HDTV の放送も本格化している．しかしながら，NTSC テレビで収録された多くの遺産があり，低解像度画像から高解像度画像への画質改善の問題が注目されている．本研究では画像の劣化復元処理において，従来困難であった複数のぼやけに関する問題，画像中のノイズ推定除去に関する問題，解像度の劣化に関する問題の 3 つを解決し，解像度復元に関しては動画像に対しても適用することを目的として行ったものである．本論文では，まず，手ぶれとシステム PSF の混合によってぼやけた画像に対し，ぼやけを分離推定し多段階に処理することで効率よくぼやけ除去するアルゴリズムを開発した．また，単一画像からノイズ量を推定する手法において，使用しているカメラの情報を事前情報として学習し用いることで，高精度のノイズ量を推定し，高精度なノイズ除去を実現した．一方，画素単位の特徴量により並列化可能な超解像による画質改善法を提案し，その精度を確認した．また，学習データの生成方法に関する検討も行ない，実際に一部の処理を並列演算装置であるグラフィックプロセッシングユニット(GPU)で高速化出来ることを示し，これらの結果を動画像処理へ応用し，帯域を大幅に抑えて高解像度動画像が取得可能なことを示した．

論文審査の結果の要旨

2011 年の地上波テレビ放送の完全デジタル化への移行に伴い、HDTV の放送も本格化している。しかしながら、過去数十年にわたる NTSC テレビで収録された多くの遺産があり、低解像度画像から高解像度画像への画像変換、画質改善の問題が注目されている。本研究では画像の劣化復元処理において、従来困難であった複数のぼやけに関する復元問題、画像中のノイズ推定と除去に関する問題、超解像による画質改善問題を解決し、解像度改善に関しては動画像に対しても適用することを目的として行ったものである。本論文では、まず、手ぶれとシステム PSF の混合によってぼやけた画像に対し、ぼやけを分離推定し多段階に処理することで効率よくぼやけ除去するアルゴリズムを開発した。また、単一画像からノイズ量を推定する手法において、使用しているカメラの情報を事前情報として学習し、用いることで、高精度のノイズ量を推定とノイズ除去を実現した。一方、画素単位の特徴量により並列化可能な超解像による画質改善法を提案し、その精度を確認した。また、学習データの生成方法に関する検討も行ない、実際に一部の処理を並列演算装置である GPU で高速化出来ることを示し、そのアルゴリズム開発も行った。これらの結果を動画像処理へ応用し、帯域を大幅に抑えて高解像度動画像が取得可能なことを主観評価実験からも明らかにした。

以上本研究は、動画像の画質改善に関しきわめて新しい発想で成果をあげ映像情報メディア学会学生優秀論文賞も授与されなど、博士学位論文として高く評価できる。

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

氏 名	小石 毅
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	低侵襲医療手技支援を目的とした画像計測・再現システム開発に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 三宅洋一 （副査）教 授 外池光雄 教 授 羽石秀昭 准教授 津村徳道 （外部審査委員）医学研究院 教授 下山一郎

論 文 内 容 の 要 旨

外科手術における苦痛の低減や早期回復，QOL の向上に向けて腹腔鏡手術に代表される低侵襲手術が急速に普及している．しかしながら，腹腔鏡手術は高度な手技を必要とするため医療事故も数多く報告されている．そこで，本研究では VR（バーチャルリアリティ）と画像情報処理技術を駆使して針生検と中心静脈穿刺トレーニングのためのシステムを開発した．針生検では，生体の変形モデルを LEM（Long Element Model）に基づき設計した．本モデルの有効性をゼラチン，シリコンファントムを用いた実験からも確かめている．中心静脈穿刺では，ファントム力覚センサー，ハーフミラーを用いて視点位置に追従するトレーニングシステムを開発した．また，管腔臓器への穿刺，切開などへ対応するための臓器変形モデルも提案した．さらに，腹腔鏡手術で問題となる患部のサイズや立体情報を簡易的に測定する測定法，手術対象の臓器をモニターではなくプロジェクターを用いて直接腹部へ投影する腹腔鏡手術支援システムの構築も行った．本システムでは，投影画像の投影面腹部の形状に合わせた歪補正，視点位置追従も導入した．また，本システムを評価するため，腹腔鏡外科医が鉗子を手術目的臓器部位へ接触させるまでの軌跡長測定を行った．その結果本提案システムは，従来システムに比較して大幅な時間短縮が可能でありその有効性が明らかとなった．

論文審査の結果の要旨

外科手術における苦痛の低減や早期回復，QOL の向上に向けて腹腔鏡手術に代表される低侵襲手術が急速に普及している．しかしながら，腹腔鏡手術は高度な手技を必要とするため医療事故も数多く報告されている．そこで，本研究ではVR（バーチャルリアリティ）と画像情報処理技術を駆使して針生検と中心静脈穿刺トレーニングのためのシステムを開発した．針生検では，生体の変形モデルを LEM（Long Element Model）に基づき設計し，本モデルの有効性をゼラチン，シリコンファントムを用いた実験からも確かめている．中心静脈穿刺では，ファントム力覚センサー，ハーフミラーを用いて視点位置に追従するトレーニングシステムを開発した．また，管腔臓器への穿刺，切開などへ対応するための臓器変形モデルも提案した．さらに，腹腔鏡手術で問題となる患部のサイズや立体情報を簡易的に測定する測定法も提案した．一方，手術対象の臓器をモニターではなくプロジェクターを用いて直接手術対象臓器の腹部へ投影する腹腔鏡手術支援システムの構築も行った．本システムでは，投影画像の投影面腹部の形状に合わせた歪補正，視点位置追従も導入し，外科医が鉗子を手術目的臓器部位へ接触させるまでの軌跡長測定を行った．その結果本提案システムは，従来システムに比較して大幅な時間短縮が可能でありその有効性が明らかとなった．以上のように，本研究は腹腔鏡手術支援とトレーニングシステム開発にきわめて大きな貢献をなした．本研究に関して日本VR医学会から（Suematsu Award，論文賞）を受賞するなど高く評価されている．

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

氏 名	Mohamed Elsayed Mahmoud Ghoneim
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 3 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	A Study on Motion Estimation Techniques and Its Application to Video Coding （ブロック動き推定のための高速，高効率なアルゴリズム）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 三宅洋一 （副査）教 授 阪田史郎 教 授 黒岩眞吾 教 授 羽石秀昭 准教授 津村徳道 （審査協力者）信号処理学会 会長 谷萩隆嗣

論 文 内 容 の 要 旨

動画画像解析における最も重要な問題の一つに画像の動きの推定がある．ビデオ信号に対しても画像の動きの推定を利用して動きの補償を行い，効率的な符号化を実現することが望まれる．各フレームを長方形あるいは正方形のブロックに分割し，ブロックマッチングアルゴリズム(BMA)を利用して動きベクトルが得られるが，最も単純な BMA としてフルサーチ(FS)アルゴリズムが知られている．しかし，FS アルゴリズムは多くの計算量を必要とするため，計算を単純化して，リアルタイム処理に適したアルゴリズムを開発することが強く望まれている．そこで，本研究では，ブロックの動きを推定するための高速で効率的なアルゴリズムを提案している．この推定アルゴリズムは，ブロックの動きを簡単に推定するための OAT(one at a time)最適化アルゴリズムに基づいている．このアルゴリズムを用いることで，2次元最適化問題をそれと双対な 1次元最適化問題に帰着させることができる．このアルゴリズムは，動きの遅い画像のビデオ信号系列に対しては非常に良好な結果を示すことが明らかになった．また，動画画像では空間的および時間的に隣接しているブロックの間の相関関係が強いことを利用して，ブロックの動きを推定する効率的なアルゴリズムを開発した．このアルゴリズムは，すでに計算済みの過去の動きベクトルとマッチング誤差を利用して，現在の動きベクトルを求めることに特長がある．さらに，このマッチング過程の時間を短縮させるために，特徴領域に関する評価基準を導入した．

論文審査の結果の要旨

動画像解析における最も重要な問題の一つに画像の動き推定がある．ビデオ信号に対しても画像の動き推定を利用して動きの補償を行い，効率的な符号化を実現することが望まれる．各フレームを長方形あるいは正方形のブロックに分割し，ブロックマッチングアルゴリズム(BMA)を利用して動きベクトルが得られるが，最も単純な BMA としてフルサーチ(FS)アルゴリズムが知られている．しかし，FS アルゴリズムは多くの計算量を必要とするため，計算を単純化して，リアルタイム処理に適したアルゴリズムを開発することが強く望まれている．そこで，本研究では，ブロックの動きを推定するための高速で効率的なアルゴリズムを提案している．この推定アルゴリズムは，ブロックの動きを簡単に推定するための OAT(one at a time)最適化アルゴリズムに基づいている．このアルゴリズムを用いることで，2次元最適化問題をそれと双対な1次元最適化問題に帰着させることができる．このアルゴリズムは，動きの遅い画像のビデオ信号系列に対しては非常に良好な結果を示すことが明らかになった．また，動画像では空間的および時間的に隣接しているブロックの間の相関関係が強いことを利用して，ブロックの動きを推定する効率的なアルゴリズムを開発した．このアルゴリズムは，すでに計算済みの過去の動きベクトルとマッチング誤差を利用して，現在の動きベクトルを求めることに特長がある．さらに，このマッチング過程の時間を短縮させるために，特徴領域に関する評価基準を導入した．

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

氏 名	中川 慎司
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 4 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	大型フラットパネルディスプレイの動画像表示性能の解析と動画質評価への応用
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 三宅洋一 （副査）教 授 外池光雄 教 授 羽石秀昭 准教授 津村徳道 （外部審査委員）医学研究院 教授 下山一郎

論 文 内 容 の 要 旨

2011 年の地上波テレビのデジタル放送への移行に伴い液晶(LCD)ディスプレイやプラズマ(PDP)ディスプレイなどのフラットタイプディスプレイ (FPD) がテレビ受像機として広く用いられるようになった。しかしながら，これらの大型 FPD は CRT に比較して動画表示特性が劣ることからその表示性能の向上に向けた画質評価，画質設計が大きな問題となっている。本研究は，FPD の動きぼやけを定量的に測定する手法として提案されている MPRT(Moving Picture Response Time)とその測定機器が，視覚特性と対応したものではなく，PDP のような誤差拡散手法を用いるディスプレイでは，特に誤差が大きいことを明らかにし，新たに MPRT を測定するシステムをロボットアームと CCD カメラを用いて開発した。さらに，ディスプレイにおける動画特性の非等方性に注目し，アイカメラを用いた眼球運動及び視覚系の空間周波数特性の導入により世界で始めて LCD における動画特性の方向依存性を測定解析した。また，FPD 鑑賞時における疲労の測定も行った。本研究は，今後の LCD, PDP さらには有機 EL や SED などの大型ディスプレイ設計と画質評価に新しい方向性を示した。

論文審査の結果の要旨

液晶(LCD)ディスプレイやプラズマ(PDP)ディスプレイなどのフラットタイプディスプレイ (FPD)がテレビ受像機として広く用いられるようになった。しかしながら、これらの大型 FPD は CRT に比較して動画表示性能、特に動きぼやけ特性が劣ることからその表示性能の向上に向けた画質評価、画質設計が大きな問題となっている。本研究は、FPD の動きぼやけを定量的に測定する手法として提案されている MPRT(Moving Picture Response Time)とその測定機器が、視覚特性と対応したものではなく、PDP のような誤差拡散手法を用いるディスプレイでは、特に誤差が大きいことを明らかにし、新たに MPRT を測定するシステムをロボットアームと CCD カメラを用いて開発した。本システムと眼球運動計測システムを用いて、動画像の追従時間、視点移動さらに、ディスプレイにおける動画特性の非等方性に注目し動画特性の方向依存性を輝度および反対色空間で世界で始めて測定解析した。その結果、システムの動画特性は水平に比べて垂直方向で劣化していることが明らかにされた。また、FPD 鑑賞時における疲労を測定するため、65 インチ液晶を用いて瞳孔口径、心電図、血圧、血流などの測定も行い、画質評価への生理計測の重要性を指摘した。本研究は、今後の LCD,PDP さらには有機 EL や SED などの大型ディスプレイ設計と画質評価に新しい方向性を示した点高く評価できる。

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

氏 名	牧野 貴雄			
学位（専攻分野）	博 士（工 学）			
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 5 号			
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日			
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
学 位 論 文 題 目	顔の実時間追跡を用いた顔画像解析とその応用に関する研究			
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	三宅洋一		
	（副査）教 授	富永昌二	教 授	矢口博久
	教 授	羽石秀昭	准教授	津村徳道

論 文 内 容 の 要 旨

顔の持つ物理特性である，動作情報，色素成分，反射特性，3 次元形状・法線ベクトルを計測することは，電子化粧，各種エンターテイメント，顔認識，医療応用などにおいてきわめて重要である．これらの物理特性を計測するためには，巨大な撮影機器が必要であり，動画像へ対応は困難であった．そこで本論文では，まず顔の反射特性，3 次元形状・法線ベクトルを取得するため線光源を用いた小型撮影計測システムを開発した．次に，実時間性や反射特性計測への対応を考慮した顔追跡手法を提案した．これらを色素成分や反射特性の計測と併用して用いることで，動画像への対応・顔の動きによる誤差の 2 つの問題点を解決した．一方，顔色を形成するメラニン，ヘモグロビン色素成分と動作情報の特性を使用して，顔のモニタリングシステムへの応用が可能であることを明らかにした．さらに，顔の物理特性を用いることで，従来までは不可能であった，任意照明環境下での顔の見えを実時間で再現する手法も開発し，映像作成，エンターテインメント，美容などへの応用も行った．以上，本研究は従来困難であった顔の各種物理パラメータを画像計測する手法を開発すると共に多くの応用例をを豊富な実験から明らかにした．

論文審査の結果の要旨

顔は人間のきわめて多くの情報を有するため古くから多くの解析が行われている。すなわち、顔の持つ物理特性である、動作情報、色素成分、反射特性、3次元形状・法線ベクトルを計測することは、電子化粧、各種エンターテインメント、顔認識、医療応用などにおいてきわめて重要である。しかしながら、これらの物理特性を計測するためには、巨大な撮影機器が必要であり、動画像へ対応は困難であった。そこで本論文では、まず顔の反射特性、3次元形状・法線ベクトルを取得するため線光源を用いた小型撮影計測システムを開発した。次に、実時間性や反射特性計測への対応を考慮した顔追跡手法を提案した。これらを色素成分や反射特性の計測と併用して用いることで、動画像への対応・顔の動きによる誤差の2つの問題点を解決した。一方、顔色を形成するメラニン、ヘモグロビン色素成分と動作情報の特性を使用して、顔のモニタリングシステムへの応用が可能であることを明らかにした。さらに、顔の物理特性を用いることで、従来までは不可能であった、任意照明環境下での顔の見えを実時間で再現する手法も開発し、映像作成、エンターテインメント、美容などへの応用も行った。以上、本研究は従来困難であった顔の各種物理パラメータを画像計測するための手法を開発すると共に、多くの応用例を豊富な実験から明らかにした。本研究の一部は日本光学会および精密工学会シンポジウムにおいて優秀発表賞を授与されており博士論文として高く評価できる。

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

氏 名	李 叶秋
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	光量子雑音劣化画像の復元手法に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 黒岩眞吾 （副査）教 授 阪田史郎 教 授 伊藤秀男 教 授 三宅洋一

論 文 内 容 の 要 旨

近年の情報技術の発展，画像処理の応用分野の拡大に伴い，デジタル画像に含まれる雑音を除去する技術が望まれている．本論文は，光量子雑音で劣化した画像の画質改善を目的とするものである．また，医用 X 線 CR 画像の場合には，画像の量子雑音を除去する手法を導入することで，入射 X 線量の低減を可能にすることも目的の一つである．画像の光量子雑音はポアソン分布に従っているため，従来の雑音除去手法で除去することは困難である．本研究は，画像を近似ガウス分布に変換する手法，および変換したデータに対してガウス性雑音除去に有効なウェーブレット縮退法を用いる手法を検討したものである．前者については，最大周期系列を実数化した擬似乱数系列と信号列との畳込みとして定義される直交変換である M 変換法を利用した．また，画像の光量子雑音の劣化度に依存しない適応型 Anscombe 変換法も提案した．後者については，ウェーブレット分解した各高周波サブバンド係数の特徴を考慮する BayesShrink 法を利用した．また，高周波サブバンド毎に隣接係数の関係を利用する B-NShrink 法も提案した．提案手法と従来法との比較により画像の光量子雑音除去性能が改善されることを示した．一方，医用 X 線 CR 画像の量子雑音除去については，部分的な画像の特徴を踏まえた複数の階層型ニューラルネットワークフィルタを提案した．処理した画像の客観および主観評価結果より，提案手法が従来法より医用 X 線 CR 画像の画質を改善し，入射 X 線量を低減できることを示した．

論文審査の結果の要旨

本論文は、光量子雑音で劣化した画像の画質改善を目的とするものであり、自然画像に対しては画質の改善、医用 X 線 CR 画像に対しては、入射 X 線量の低減が目標である。画像の光量子雑音はポアソン分布に従う信号依存性の雑音であり、雑音の無相関性を仮定した従来の雑音除去手法を適用することは困難である。

本論文では、同雑音に適応可能な手法として、画像を近似ガウス分布に変換する手法、および変換したデータに対してウェーブレット縮退法を用いる手法を提案したものである。前者については、最大周期系列を実数化した擬似乱数系列と信号列との畳込みとして定義される M 変換法を利用すること、及び、画像の光量子雑音の劣化度に依存しない適応型 Anscombe 変換法を提案した。後者については、ウェーブレット分解した各高周波サブバンド係数の特徴を考慮する BayesShrink 法に加え、高周波サブバンド毎に隣接係数の関係を利用する B-NShrink 法を提案した。また、医用 X 線 CR 画像の量子雑音除去法として、部分的な画像の特徴を踏まえた複数の階層型ニューラルネットワークフィルタを提案した。比較実験により、提案手法による高い画質改善を客観評価・主観評価により確認している。また、入射 X 線量を低減した医用 X 線 CR 画像に対して提案手法を適用することで通常の X 線量と同様の画質が得られることを確認している。

提案した各手法は新規性があり、その成果は、従来困難とされていた光量子雑音劣化画質の画質改善を大幅に高めたものであり工学的な有効性も高い。

また、学位論文発表会を平成 21 年 1 月 13 日に実施し、論理的な発表及び的確な質疑応答を行った。

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

氏 名	長谷 亜蘭
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 7 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	アコースティックエミッション法による摩擦・摩耗現象の認識と評価に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 三科博司 （副査）教 授 廣橋光治 教 授 中本 剛 教 授 落合勇一

論 文 内 容 の 要 旨

アコースティックエミッション（AE）は、変形・破壊の際に生じる弾性波である．摩擦・摩耗過程において発生する AE 波（AE 信号）を検出・監視し、摩耗の進行状態や摩擦界面の状況など摩擦・摩耗現象の認識・評価に応用することを考える．AE 波は変形・破壊に付随して生じることから、摩擦・摩耗現象に密接な情報を多く含んでおり、現象の直接的な評価が可能と考えられる．また、AE 法は現在の状況を動的にリアルタイムで計測できるため、摩擦・摩耗現象のインプロセス計測に非常に有効である．AE 法を用いた摩擦・摩耗現象の認識および評価の実現のためには、摩擦・摩耗現象と AE 信号の相関関係を見いだすことが必須となる．本研究では、すべり摩擦における凝着摩耗（シビア摩耗およびマイルド摩耗）とアブ्रेसイブ摩耗に関して、様々な摩擦方式の実験を行い、巨視的現象から微視的現象までの摩擦・摩耗現象と AE 信号の対応関係を調査した．巨視的現象は無潤滑繰返し摩擦および片処女面摩擦により検討し、微視的現象は in-situ 観察実験および微小すべり摩擦実験により検討した．そして、それぞれの摩耗形態の物理モデル化を試み、AE 信号による摩耗量の定量的評価を意識した理論的な議論展開を行っている．また、各摩耗形態における AE 源や AE パラメータおよび AE 周波数の特徴を明らかにしている．さらに、得られた結果に基づき、AE 法による摩擦・摩耗現象の認識および評価を確立するため、認識・評価方法の検討・総括を行っている．

論文審査の結果の要旨

摩擦・摩耗現象は表面の変形・破壊現象であり、アコースティックエミッション(AE)を検出し分析することで摩擦・摩耗の認識・評価そしてインプロセス計測を目指すことが可能である。しかしながら、AE信号の発生と摩擦・摩耗現象との関係は現在のところ明らかではない。本研究は、固体の摩擦によって発生するAE信号を解析し、AEと摩擦・摩耗現象との基礎的な関係を解明することを目的としている。

研究では、最初に機構の異なる摩耗現象とAE発生要因の違いを明らかにしている。凝着摩耗では移着粒子の生成時のAE平均値と微分比摩耗量の間に線形関係を見出し、摩耗形態の違いがAE信号から識別可能であることを示している。また、アプレシブ摩耗ではAE総エネルギーと摩耗量の関係式を導出している。次に、摩擦面のin-situ観察と微小すべり摩擦試験を行い、凝着摩耗の起源となる摩耗素子の大きさが直径10～30nmの範囲にあること、その発生時に1.1MHz付近に周波数ピークをもつ突発型AE信号が検出されることを初めて見出している。このように、本研究は摩耗発生の起源をAEによって検出できること、摩耗現象とAE信号の間に摩耗-AE相関図が描けること、そして、AE平均値レベルから比摩耗量または摩耗係数が評価可能であることを明示して、AE法による摩擦・摩耗現象の認識および評価の基礎を確立している。

平成21年1月21日に論文発表会および本審査会を開催し、提出された論文内容の説明、質疑応答を行った結果、本論文が新しい知見を得て工学的に価値あるものと審査委員全員が認めた。

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

氏 名	安 田 肇
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 1 8 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	有機化合物の急速水素化熱分解における原料混合による反応促進効果
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中込秀樹 （副査）教 授 大坪泰文 教 授 前野一夫 准教授 小倉裕直 （外部審査委員）産業技術総合研究所 主任研究員 加茂 徹

論 文 内 容 の 要 旨

いずれも有機化合物である石炭とプラスチックの急速水素化熱分解（水素添加ガス化＝水添ガス化）反応において、原料混合による反応促進効果を見いだした。反応挙動を明らかにするため、独自に設計・製作した回分式噴射型反応試験装置を用いて実験を行った。

石炭とポリエチレンを混合すると、水添ガス化生成物収率が飛躍的に向上した。混合効果は、特に短い反応時間で顕著で、混合効果は広範囲の混合比でも、低水素分圧(0.9MPa)でも、他のプラスチックでも発現した。

水添ガス化技術をバイオマスに適するように応用した新規プロセスを提案し、プロジェクト開発に着手した。バイオマス熱分解タールのモデル物質を急速水素化熱分解し、水素化反応エンタルピー計算も行った。モデル物質について得られた知見は石炭とポリエチレンの混合水添ガス化の解釈にも資する知見であり、総合的に考察した。

水素の代わりに少量の空気（酸素）を含む雰囲気中でバイオマスの急速熱分解試験を行うことにより急速熱分解に与える熱的影響を調べた。少量の酸素による部分酸化反応熱が、急速熱分解反応を促進する結果を得た。

石炭とプラスチックの急速水素化熱分解における原料混合による反応促進効果について、以下の結論を得た。混合効果に対し、プラスチックの水素化反応熱の寄与が支配的で、短時間で生ずるプラスチックの水素化反応熱が、吸熱反応である石炭の急速熱分解を促進し、石炭水添ガス化からの生成物収率が向上するという機構を示した。

論文審査の結果の要旨

いずれも有機化合物である石炭とプラスチックの急速水素化熱分解（水素添加ガス化＝水添ガス化）反応において、原料混合による反応促進効果を見いだした。反応挙動を明らかにするため、独自に設計・製作した回分式噴射型反応試験装置を用いて実験を行った。石炭とポリエチレンを混合すると、水添ガス化生成物収率が飛躍的に向上した。混合効果は、特に短い反応時間で顕著で、混合効果は広範囲の混合比でも、低水素分圧(0.9MPa)でも、他のプラスチックでも発現した。

水添ガス化技術をバイオマスに適するように応用した新規プロセスを提案し、プロジェクト開発に着手した。バイオマス熱分解タールのモデル物質を急速水素化熱分解し、水素化反応エンタルピー計算も行った。モデル物質について得られた知見は石炭とポリエチレンの混合水添ガス化の解釈にも資する知見であり、総合的に考察した。水素の代わりに少量の空気（酸素）を含む雰囲気中でバイオマスの急速熱分解試験を行うことにより急速熱分解に与える熱的影響を調べた。少量の酸素による部分酸化反応熱が、急速熱分解反応を促進する結果を得た。石炭とプラスチックの急速水素化熱分解における原料混合による反応促進効果について、以下の結論を得た。混合効果に対し、プラスチックの水素化反応熱の寄与が支配的で、短時間で生ずるプラスチックの水素化反応熱が、吸熱反応である石炭の急速熱分解を促進し、石炭水添ガス化からの生成物収率が向上するという機構を示した。

本研究は有機化合物の急速水素化熱分解における原料混合による反応促進効果を明らかにしたものであり、平成 21 年 1 月 19 日開催の公開論文発表会において、博士(工学)の学位を受けるのに十分値するものと判断された。

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

氏 名	赤 阪 大 介		
学 位（専攻分野）	博 士（工 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工519号		
学位記授与の日付	平成21年3月25日		
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	ノンスムーズシステムに対する非線形制御		
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 劉 康志		
	(副査) 教 授	野波健蔵	教 授 佐藤之彦
	教 授	劉 浩	

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、あるクラスのノンスムースシステムに対する非線形フィードバック制御問題を扱う。本論文で考えるノンスムースシステムは、不連続なものを含む非線形なアクチュエータによって駆動されるシステムを指す。アクチュエータの非線形性は、実用的に避けることのできない問題であり、制御を困難にする大きな要因でもある。事実、アクチュエータの存在を考慮せず、高い制御仕様を満足するように設計された線形なフィードバック制御則では、期待通りの性能が得られないことが多い。この問題を解決する鍵となるのが、非線形な制御則を用いることである。しかしながら、アクチュエータの特性を加味し、どのように非線形な制御則を構築するのが大きな課題となる。

本論文の目的は主に 2 つある．1 つめは，ノンスムーズシステムに対して，非線形な安定化フィードバック則の統合的な設計手法を確立することである．本論文では，ルーリエ・ポストニコフ型のリアプノフ関数を用いて安定性解析を行い，偏微分方程式の解析解に基づく非線形な安定化状態/出力フィードバック則の設計法を提案した．2 つめは，不連続なアクチュエータを実用化において問題となるチャタリング現象を，一体どのような条件下で回避できるのかについて解析することである．それを解析し，フィードバック制御則の設計に活用することは重要である．本論文では，不連続なリレーの場合について，チャタリングフリーを定式化し，その条件の導出に成功した．

論文審査の結果の要旨

本論文は、あるクラスのノンスムースシステムに対する非線形フィードバック制御問題を扱うものである。考えるノンスムースシステムは、不連続なものを含む非線形なアクチュエータによって駆動されるシステムである。アクチュエータの非線形性は、実用的に避けることのできない問題であり、制御を困難にする大きな要因でもある。事実、アクチュエータの存在を考慮せず、高い制御仕様を満足するように設計された制御則では、期待通りの性能が得られない場合が多い。この問題を解決するために、本論文では非線形な制御則を用いることを目指した。研究の主たる課題は、如何にアクチュエータの特性を加味し、非線形な制御則を構築するかである。

本論文では2つの研究成果を上げた。1つ目は、ノンスムースシステムに対して、非線形な安定化フィードバック則の統合的な設計手法を確立できた。具体的には、ルーリエ・ポストニコフ型のリアプノフ関数を用いて安定性解析を行い、偏微分方程式の解析解に基づく非線形な安定化状態/出力フィードバック則の設計法を提案した。2つ目は、不連続なアクチュエータを実用化において問題となるチャタリング現象を、どのような条件下で回避できるのかについて解析を行なった。その結果、不連続なリレーの場合について、チャタリングフリーを定式化し、微分幾何学的手法を用いてその条件を導出できた。

平成21年1月27日に本審査会を開催し、提出された論文の内容説明を受けた後、質問及び討議を行った。その結果、審査委員全員一致で本論文が高い学術的価値を有することを認めた。

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

氏 名	阿部 幸男		
学位（専攻分野）	博 士（工 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 0 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	ホログラフィ計算システムの高速化に関する研究		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	伊藤智義	
	（副査）教 授	平田廣則	准教授
	教 授	田村俊世	小坏成一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では究極の三次元映像技術といわれているホログラフィに焦点を当て、デジタル処理を行う際に膨大な時間がかかるという問題を克服することを目的としている。ホログラムは、物体の三次元構造から光の波面をシミュレートすることにより、光学系を使わなくても計算によって作成することができ、計算機合成ホログラムと呼ばれる。計算機合成ホログラムを利用した三次元映像技術を電子ホログラフィという。また、逆に撮影されたホログラムの二次元データから計算機上で三次元像を再構成することも可能で、このような技術をデジタルホログラフィという。

計算機合成ホログラムの研究としては、近年計算速度の高速化が著しい GPU を用いた検証を行った。GPU とは計算機内にあるビデオカードに搭載されているグラフィックス処理専用の演算装置であり、単純な単位時間あたりの演算性能や性能向上率は CPU を凌駕するようになってきている。GPU に計算機合成ホログラムのアルゴリズムを実装したところ、CPU 単独計算に比べて 100 倍以上の高速化を示した。

また、デジタルホログラフィの研究としては、FPGA を用いた専用計算機システムによる三次元流速計測の高速化を検証した。4 個の大規模 FPGA チップを搭載したボードにデジタルホログラフィのアルゴリズムを回路化して実装し、さらに 4 ボードを並列動作させることによって、パソコン単体に比べて 100 倍程度の高速化に成功した。

論文審査の結果の要旨

本研究では三次元映像技術として有用なホログラフィに関して、計算高速化の研究を行っている。具体的には次の二点である。

一つは、三次元テレビにつながる技術として注目されている電子ホログラフィのデジタル処理を GPU で高速化したことである。GPU は計算機内にあるビデオカードに搭載されているグラフィックス処理専用の演算装置で、単純な単位時間あたりの演算性能や性能向上率は CPU を凌駕するようになってきている。そこに着目して、GPU に計算機合成ホログラムのアルゴリズムを実装したところ、CPU 単独計算に比べて 100 倍以上の高速化を示した。

もう一つは、コンピュータ内で三次元可視化するためのデジタルホログラフィの演算を大規模 FPGA ボードを用いて高速化したことである。読み書き可能な IC チップである FPGA にデジタルホログラフィのアルゴリズムを回路化して実装し、専用計算機システムを構築して三次元流速計測の高速化を行った。16 個の大規模 FPGA チップを並列動作させることに成功し、パソコン単体に比べて 100 倍の高速化を達成した。

平成 21 年 1 月 14 日に本審査会を開催し、提出された論文の内容の説明を受けた後、質疑および討論を行った。その結果、本論文の内容は関連分野の研究に大きく寄与し、価値あるものと認められた。

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

氏 名	天野 新吾		
本 籍	博 士 (工 学)		
学位 (専攻分野)	千大院自博甲第工 5 2 1 号		
学 位 記 番 号	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の日付	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位記授与の要件	MBD を用いた双腕ロボットのモデリングと制御に関する研究		
学 位 論 文 題 目			
	(主査) 教 授 野波健蔵		
論 文 審 査 委 員	(副査) 教 授 佐藤之彦	教 授 劉 浩	
	准教授 劉 康志	准教授 並木明夫	

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、片腕 7 自由度の双腕ロボットに対して、マルチボディダイナミクス (Multibody Dynamics, MBD) によるモデリングと非線形制御に関する研究を行ったものである。従来の研究において、6 自由度以上のマニピュレータの場合、最終的な運動方程式の行列要素に偏微分が残ったまま記述され、そのモデルを適用して追実験を行ったり、そのモデルを応用したりするときには、その偏微分を解かなければならず、そのまま運動方程式を利用することは難しいという問題点があった。

一方、MBD 手法の一つである拘束条件追加法は、運動方程式に偏微分を含まない形で表現でき、なおかつ、行列で記述されるので、運動方程式の量はコンパクトであるという特徴がある。そこで、本研究では拘束条件追加法を用いて双腕ロボットのモデリングを行った。特に、7 自由度マニピュレータの運動方程式を省略しない形で導出した。得られた非線形モデルに対して、重力補償入力、逆動力学、拘束条件追加法を用いた非線形制御の 3 つの非線形制御系設計法を新たに提案し、理論的・実験的に検証し、その有効性を確認した。

また本研究では、工場内での組み立て作業用として 3 種類の双腕ロボットを独自に設計・製作した。そして、ステレオカメラを双腕ロボットの頭部に搭載し、外界認識・位置計測を行うことにより、物体の自律的把持作業を上述した非線形制御器によって実現し、その提案した方法の有効性を確認した。以上より、本論文は、MBD モデルを用いた制御系設計法に関して重要な知見を与えた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、片腕 7 自由度の双腕ロボットに対して、マルチボディダイナミクス (Multibody Dynamics, MBD) によるモデリングと非線形制御に関する研究を行ったものである。従来の研究において、6 自由度以上のマニピュレータの場合、最終的な運動方程式の行列要素に偏微分が残ったまま記述され、そのモデルを適用して追実験を行ったり、そのモデルを応用したりするときには、その偏微分を解かなければならず、そのまま運動方程式を利用することは難しいという問題点があった。

一方、MBD 手法の一つである拘束条件追加法は、運動方程式に偏微分を含まない形で表現でき、なおかつ、行列で記述されるので、運動方程式の量はコンパクトであるという特徴がある。そこで、本研究では拘束条件追加法を用いて双腕ロボットのモデリングを行った。特に、7 自由度マニピュレータの運動方程式を省略しない形で導出した。得られた非線形モデルに対して、重力補償入力、逆動力学、拘束条件追加法を用いた非線形制御の 3 つの非線形制御系設計法を新たに提案し、理論的・実験的に検証し、その有効性を確認した。

また本研究では、工場内での組み立て作業用として 3 種類の双腕ロボットを独自に設計・製作した。そして、ステレオカメラを双腕ロボットの頭部に搭載し、外界認識・位置計測を行うことにより、物体の自律的把持作業を上述した非線形制御器によって実現し、その提案した方法の有効性を確認した。以上より、本論文は、MBD モデルを用いた制御系設計法に関して重要な知見を与えた。

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

氏 名	王 偉
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	超小型飛行ロボットの自律制御に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 野波健蔵 （副査）教 授 佐藤之彦 准教授 劉 康志 教 授 劉 浩 准教授 並木明夫

論 文 内 容 の 要 旨

米国 DARPA の MAV プロジェクトを契機として，MAV(Micro Aerial Vehicle:超小型航空機)の開発が世界的に盛んに行われるようになった．日本においても，防災とセキュリティ用に市街地でも用いることができる MAV の開発が盛んに行われており，注目を集めている．MAV の運用を行う際，オペレータの負担を軽減するためには MAV の自律制御技術確立することが必須であり，以上のような事を背景として MAV の自律制御に関する研究が内外で活発に行われている．本論文は，MAV の完全自律飛行制御を実現することを目的としている．

まず，室内飛行 MAV として，本研究は質量 12.3 g 程度の超小型・超軽量マイクロフライングロボット(μ FR) について，ビジョンシステムを利用して μ FR の 3 次元位置を測定し，自律ホバリング制御と直線軌道追従制御を実現した．このサイズと質量の回転翼 MAV の自律制御は世界初である．次に， μ FR と同じ二重反転式で，かつ，ペイロードが大きい質量 195 g の超小型電動ヘリコプタの自律制御に取り込んだ．そして，パソコン制御電動雲台を利用してカメラの観測範囲を広げることで，完全自律自動離着陸，円軌道追従制御を実現した．更に，本研究は小型で外乱に強い 4 発ロータ型 MAV の自律制御を行い，IMU センサ，GPS レシーバ，気圧センサ，マイクロコントローラ，無線モデムなどを全て組み込んだ制御システムを搭載して，完全自律飛行を実現した．

以上述べたように，本研究では異なる 3 種類の MAV について，独自のモデリングおよび制御系設計を行い，その有効性を理論と実験によって検証した．本論文で提案しているモデリング手法と制御器設計法は普遍的な方法で，MAV の分野に多大な貢献をしている．

論文審査の結果の要旨

米国 DARPA の MAV プロジェクトを契機として、MAV(Micro Aerial Vehicle:超小型航空機)の開発が世界的に盛んに行われるようになった。日本においても、防災とセキュリティ用に市街地でも用いることができる MAV の開発が盛んに行われており、注目を集めている。MAV の運用を行う際、オペレータの負担を軽減するためには MAV の自律制御技術確立することが必須であり、以上のような事を背景として MAV の自律制御に関する研究が内外で活発に行われている。本論文は、MAV の完全自律飛行制御を実現することを目的としている。

まず、室内飛行 MAV として、本研究は質量 12.3 g 程度の超小型・超軽量マイクロフライングロボット(μ FR)について、ビジョンシステムを利用して μ FRの3次元位置を測定し、自律ホバリング制御と直線軌道追従制御を実現した。このサイズと質量の回転翼 MAV の自律制御は世界初である。次に、 μ FRと同じ二重反転式で、かつ、ペイロードが大きい質量 195 g の超小型電動ヘリコプタの自律制御に取り込んだ。そして、パソコン制御電動雲台を利用してカメラの観測範囲を広げることで、完全自律自動離着陸、円軌道追従制御を実現した。更に、本研究は小型で外乱に強い4発ロータ型 MAV の自律制御を行い、IMU センサ、GPS レシーバ、気圧センサ、マイクロコントローラ、無線モデムなどを全て組み込んだ制御システムを搭載して、完全自律飛行を実現した。

以上述べたように、本研究では異なる3種類の MAV について、独自のモデリングおよび制御系設計を行い、その有効性を理論と実験によって検証した。本論文で提案しているモデリング手法と制御器設計法は普遍的な方法で、MAV の分野に多大な貢献をしている。

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

氏 名	箱田 文彦
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 3 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ボールねじ駆動ステージの周波数整形型スライディングモード制御に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 野波健蔵 （副査）教 授 佐藤之彦 教 授 劉 浩 准教授 劉 康志 准教授 並木明夫

論 文 内 容 の 要 旨

工作機械，検査装置，半導体製造装置に代表される産業用精密装置において，位置決めステージ駆動系は装置の精度および処理能力といった性能を決定づける重要な構成要素である．ステージ駆動系はリニアモータとエア軸受を用いた非接触方式が主流になりつつあるが，ボールねじ駆動系を採用する産業用精密装置は依然として多く，軸受部分の摩擦及びメカ共振モードに起因する性能低下に対して制御技術による改善が期待されている．

本論文では，ボールねじ駆動方式を採用するステージの位置決め制御に対して，モデルベース制御系設計法である周波数整形型スライディングモード制御を適用した．これにより，ねじ駆動方式に起因する摩擦外乱を補償するとともに，メカ共振に対するロバスト安定性の両立を検討した．また，スライディングモード制御の課題である切換え入力のチャタリングを抑制するため，周波数整形型スライディングモード制御を離散時間系で定式化するとともに，状態推定用の VSS オブザーバの周波数整形化を試みた．これらは，チャタリングの改善だけでなくマイクロプロセッサの負荷の低減や状態推定精度の改善といった効果をもたらした．

本論文はスライディングモード制御を産業用精密機器に実応用するための具体的な設計法を提案し，理論と実験から提案法の有効性を検証したものである．この結果，精密位置決めステージ制御系のロバスト性を高め，性能向上に貢献した．

論文審査の結果の要旨

工作機械，検査装置，半導体製造装置に代表される産業用精密装置において，位置決めステージ駆動系は装置の精度および処理能力といった性能を決定づける重要な構成要素である．ステージ駆動系はリニアモータとエア軸受を用いた非接触方式が主流になりつつあるが，ボールねじ駆動系を採用する産業用精密装置は依然として多く，軸受部分の摩擦及びメカ共振モードに起因する性能低下に対して制御技術による改善が期待されている．

本論文では，ボールねじ駆動方式を採用するステージの位置決め制御に対して，モデルベース制御系設計法である周波数整形型スライディングモード制御を適用した．これにより，ねじ駆動方式に起因する摩擦外乱を補償するとともに，メカ共振に対するロバスト安定性の両立を検討した．また，スライディングモード制御の課題である切換え入力のチャタリングを抑制するため，周波数整形型スライディングモード制御を離散時間系で定式化するとともに，状態推定用の VSS オブザーバの周波数整形化を試みた．これらは，チャタリングの改善だけでなくマイクロプロセッサの負荷の低減や状態推定精度の改善といった効果をもたらした．

本論文はスライディングモード制御を産業用精密機器に実応用するための具体的な設計法を提案し，理論と実験から提案法の有効性を検証したものである．この結果，精密位置決めステージ制御系のロバスト性を高め，性能向上に貢献した．

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

氏 名	野呂 崇徳
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 4 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Low Profile Stacked Planar Antenna Configurations for Wideband Operation （スタック化した低姿勢平面アンテナの広帯域動作に適した構成法に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 伊藤公一 （副査）教 授 八代健一郎 教 授 前野一夫 准教授 鷹野敏明 准教授 高橋応明 准教授 SRI SUMANTYO J.T.

論 文 内 容 の 要 旨

近年，移動通信分野においては，情報量の増加および多機能化等に伴い，小型・薄型で所望の周波数帯域を有する素子アンテナの実現が課題となっている。本論文では，非励振素子付きの平面アンテナを取り上げ，薄型で広帯域な素子アンテナを実現するための研究を行った。

初めに，一点給電による円偏波平面アンテナの軸比特性を広帯域化する手法を提案し，その動作原理を明らかにしている。次に，直線偏波平面アンテナを低姿勢化するための手法を提案し，前記の円偏波平面アンテナへの応用も示している。これらの手法は等価回路モデルによる考察に基づく提案である。非励振素子付きの平面アンテナの薄型化および広帯域化を実現するためには，広帯域を形成するために必要十分なアンテナ間の結合を得る構造とすることが重要であることを示している。最後に，提案したアンテナの適用例として，小型アレーアンテナの効果的な素子配列方法について検討を行った。最適な素子配列が素子アンテナの特性に大きく依存することを明らかにしている。

本論文の結果は，多様化した無線通信システムを構成するために必要不可欠である薄型で広帯域なアンテナに対して有用な設計指針を提示している。

論文審査の結果の要旨

近年、移動通信分野においては、情報量の増加および多機能化等に伴い、小型・薄型で所望の周波数帯域を有する素子アンテナの実現が課題となっている。本論文では、非励振素子付きの平面アンテナを取り上げ、薄型で広帯域な素子アンテナを実現するための研究を行った。

初めに、一点給電による円偏波平面アンテナの軸比特性を広帯域化する手法を提案し、その動作原理を明らかにしている。次に、直線偏波平面アンテナを低姿勢化するための手法を提案し、前記の円偏波平面アンテナへの応用も示している。これらの手法は等価回路モデルによる考察に基づく提案である。非励振素子付きの平面アンテナの薄型化および広帯域化を実現するためには、広帯域を形成するために必要十分なアンテナ間の結合を得る構造とすることが重要であることを示している。最後に、提案したアンテナの適用例として、小型アレーアンテナの効果的な素子配列方法について検討を行った。最適な素子配列が素子アンテナの特性に大きく依存することを明らかにしている。

以上、本論文の結果は、多様化した無線通信システムを構成するために必要不可欠である薄型で広帯域なアンテナに対して有用な設計指針を提示している。

本審査委員会は全員一致で、本論文の内容および申請者の専門的学識は、博士（工学）の学位に十分値するものと認めた。

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

氏 名	中本 和宏
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ロックイン戦略に基づくユーザインタフェースデザインの構築法に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 渡邊 誠 （副査）教 授 青木弘行 教 授 釜池光夫 教 授 矢口博久

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、ロックイン戦略をもとにし、ユーザインタフェースデザインを構築する方法に関する研究である。本研究では、デザインにおけるロックイン戦略の要素を「コスト（金銭的、心理的な顧客の負担やリスク）」と顧客が感じる「価値」の 2 点でとらえ、「志向ロックイン」「ブランド・ロックイン」「アミューズメント・ロックイン」「系列ロックイン」「使用ロックイン」「手軽ロックイン」の 6 種類から成るデザインロックイン戦略のフレームを構築した。これらのフレームのうち、「使用ロックイン」に基づくユーザインタフェースデザインを構築する方法と「系列ロックイン」に基づくデザイン案決定の方法を提案した。前者では携帯電話の操作フローを対象とし、使用ロックイン戦略に基づくデザイン構成要素（パターン）を抽出した。そしてこれらの「パターン」をユーザ調査によって検証した。この結果、7 種類のパターンが使用ロックイン戦略に基づく構築時に利用できることが分かった。また後者では携帯電話のメニュー画面を対象とし AHP（階層分析法）を用い、数值的、合理的判断に基づく画面デザイン案の決定プロセスについて提案した。

以上のように本研究では、ロックイン戦略に基づくユーザインタフェースデザインの構築法を、携帯電話を例に操作フロー、デザイン案の決定プロセスにより具体的に示した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ロックイン戦略をもとにし、ユーザインタフェースデザインを構築する方法に関する研究である。本研究では、デザインにおけるロックイン戦略の要素を「コスト（金銭的、心理的な顧客の負担やリスク）」と顧客が感じる「価値」の2点でとらえ、「志向ロックイン」「ブランド・ロックイン」「アミューズメント・ロックイン」「系列ロックイン」「使用ロックイン」「手軽ロックイン」の6種類から成るデザインロックイン戦略のフレームを構築した。これらのフレームのうち、「使用ロックイン」に基づくユーザインタフェースデザインを構築する方法と「系列ロックイン」に基づくデザイン案決定の方法を提案した。前者では携帯電話の操作フローを対象とし、使用ロックイン戦略に基づくデザイン構成要素（パターン）を抽出した。そしてこれらの「パターン」をユーザ調査によって検証した。この結果、7種類のパターンが使用ロックイン戦略に基づく構築時に利用できることが分かった。また後者では携帯電話のメニュー画面を対象とし AHP（階層分析法）を用い、数值的、合理的判断に基づく画面デザイン案の決定プロセスについて提案した。

以上のように本研究では、ロックイン戦略に基づくユーザインタフェースデザインの構築法を、携帯電話を例に操作フロー、デザイン案の決定プロセスにより具体的に示した。

1月14日に本審査会を開催し、論文発表と論文内容に関する質疑を行った結果、本研究は工学的に高い価値を有していると認めた。

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

氏 名	金 美英
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	都市景観の色彩改善に関する研究 ～ 韓国・釜山広域市を事例として
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 日比野治雄 （副査）教 授 中山茂樹 教 授 釜池光夫 教 授 岩永光一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、都市景観の色彩改善の問題について、釜山広域市を事例として設定し、多角的に調査と実験を行ったユニークな試みである。最初に、釜山広域市の都市景観で色彩問題の実際的な内容について総体的な構造を把握し、問題に対する解決案の提示を試みた。具体的には、釜山広域市の都市景観の色彩に関する現状と実際的な問題点を把握するため、都市景観を担当している行政の担当者および、実際に色彩に接し、生活している地域住民を対象者としての設問調査を行った。その結果、現在の都市景観の色彩に関する問題点は、認識に関する項目、色彩使用に関する項目、組織構成に関する項目、住民に関する項目に分類できることを明らかにした。そこで、これらの問題を解決し、地域の特徴を活かした調和のある釜山広域市の都市景観の色彩を形成するためには、都市景観の色彩関連法制整備し、条例の設定による色彩管理、ガイドラインの設定による色彩管理をするなど、実質的な制度整備が必要であることを明確にした。さらに、釜山広域市の住民の視点からの色彩評価実験を行い、釜山広域市にふさわしい配色および色彩範囲における色彩基準を提案している。本研究の結果は、今後「釜山広域市の都市景観の色彩」に関する実際的な制度を運営していく際に、その色彩計画に適用し、都市景観の質の向上に大いに資するものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は、都市景観の色彩改善の問題について、釜山広域市を事例として設定し、多角的に調査と実験を行ったユニークな試みである。最初に、釜山広域市の都市景観で色彩問題の実際的な内容について総体的な構造を把握し、問題に対する解決案の提示を試みた。具体的には、釜山広域市の都市景観の色彩に関する現状と実際的な問題点を把握するため、都市景観を担当している行政の担当者および、実際に色彩に接し、生活している地域住民を対象者としての設問調査を行った。その結果、現在の都市景観の色彩に関する問題点は、認識に関する項目、色彩使用に関する項目、組織構成に関する項目、住民に関する項目に分類できることを明らかにした。そこで、これらの問題を解決し、地域の特徴を活かした調和のある釜山広域市の都市景観の色彩を形成するためには、都市景観の色彩関連法制整備し、条例の設定による色彩管理、ガイドラインの設定による色彩管理をするなど、実質的な制度整備が必要であることを明確にした。さらに、釜山広域市の住民の視点からの色彩評価実験を行い、釜山広域市にふさわしい配色および色彩範囲における色彩基準を提案している。

本論文で得られた以上のような成果は、広い意味での都市景観の色彩に関する実践的な色彩計画に適用し、都市景観の質の向上に大いに資するものであると判断することができる。

1月7日に本審査会（公聴会）を開催し、論文発表と論文内容に関する質疑応答を行った結果、本論文は都市景観の問題についてデザイン心理学的視点から検討を加えるという意欲的な研究であり、工学的に高い価値を有しているものと認められた。

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

氏 名	黄 恩淑		
学位（専攻分野）	博 士（工 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 7 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	Cathodoluminescence Characterization of Ultrathin InN/GaN-based III-Nitride Multiple Quantum Wells （超薄膜 InN/GaN 多重量子井戸 構造のカソードルミネセンス評価）		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	吉川明彦	
	（副査）教 授	室 清文	教 授 中山隆史
	教 授	工藤一浩	准教授 石谷善博

論 文 内 容 の 要 旨

現在、青色発光ダイオード・半導体レーザーの高効率化が InGaN 量子井戸を用いた窒化物半導体により飛躍的に進んでいる。しかし、緑色領域では量子閉込シュタルク効果や面内の混晶組成不均一による利得スペクトルの広がりのため、その高効率化は困難を極めている。本研究は、新たに超薄膜 2 元化合物 InN を用いることによりこれらの問題点を解決し、窒化物半導体レーザーの内部量子効率を飛躍的に上昇させる技術開発のため、ナノレベルの発光分析を行うことにより本構造の本質的問題解決能力を明らかとすることを目的としている。

カソードルミネッセンスによる InN（1・2 分子層）/GaN-量子井戸構造におけるナノ空間の発光解析を行い、発光箇所の同定、結晶成長基板に依存する欠陥発生状況と発光波長・強度との関連や結晶成長温度による発光特性の変化等の解明を行った。この結果、GaN バルク基板を用いることにより、1 分子層および 2 分子層 InN に由来する高輝度発光を確認し、本構造が上記問題を解決する新規構造であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

現在、青色発光ダイオード・半導体レーザーの高効率化が InGaN 量子井戸を用いた窒化物半導体により飛躍的に進んでいる。しかし、緑色領域では量子閉込シタルク効果や面内の混晶組成不均一による利得スペクトルの広がりのため、その高効率化は困難を極めている。本研究は、新たに超薄膜 2 元化合物 InN を用いることによりこれらの問題点を解決し、窒化物半導体レーザーの内部量子効率を飛躍的に上昇させる技術開発のため、ナノレベルの発光分析により本構造の本質的問題解決能力を明らかとすることを目的としている。

カソードルミネッセンスによる InN (1・2 分子層) / GaN - 量子井戸構造におけるナノ空間の発光解析を行い、発光箇所の同定、結晶成長基板に依存する欠陥発生状況と発光波長・強度との関連や結晶成長温度による発光特性の変化等の解明を行った。この結果、GaN バルク基板を用いることにより、1 分子層および 2 分子層 InN に由来する高輝度発光を確認し、本構造が上記問題を解決する新規構造であることを明らかにした。

以上、本論文はカソードルミネッセンス法によるナノ空間の発光解析を行い、超薄膜 InN/GaN - 量子井戸構造を用いた高効率発光素子の新規構造の可能性を明らかにしたものであり、青から緑色の高効率発光素子分野における基礎研究として非常に価値が高い。従って、本論文は工業的にまた工学的に極めて大きな意義を有しており、学術的にも優れた内容を有している。

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

氏 名	蘇 文宰
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 8 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	パッケージのデザインエレメントが商品の注意と記憶に及ぼす影響 ・缶コーヒーのパッケージに対するレイアウト中心の分析
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 日比野治雄 （副査）教 授 矢口博久 教 授 釜池光夫 教 授 岩永光一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、缶コーヒーのパッケージを事例とし、パッケージに対する注意と記憶効果の観点から、デザイン心理学的手法を用いて行った基礎研究である。具体的には、アイマークカメラによる缶コーヒーのパッケージに対する眼球運動を測定する； Change Blindness という知覚現象を利用し、デザインエレメントの視覚的变化に対する反応時間を尺度として、パッケージのデザインエレメントが消費者の注意に及ぼす影響を数値化する； 再認法および 再生法を利用し、パッケージのデザインエレメントが消費者の記憶に及ぼす影響を明らかにすることを行った。その結果、眼球運動の停留時間は、パッケージ上の表記面積が大きいデザインエレメントほど長い傾向にあるが、イメージ情報に対する停留時間はその表記面積が小さくても比較的長い； 視覚的变化に対する反応時間は、イメージ情報に対して最も短く、文字情報間においてはパッケージ上の表記面積が大きいデザインエレメントほど短い傾向にある； 効果的な再認のためには、デザインエレメントの表記面積よりも、情報の符号化される性質の方が重要である； パッケージ上の表記面積が大きくなるほど効果的な再生が起きている； などの事実が明らかになった。本研究は、感性的な要因を定量的な方法で分析したデザイン研究として、新商品のパッケージ開発やデザイン評価に大いに資するものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は、缶コーヒーのパッケージを事例とし、パッケージに対する注意と記憶効果の観点から、デザイン心理学的手法を用いて行った基礎研究である。具体的には、アイマークカメラによる缶コーヒーのパッケージに対する眼球運動を測定する； Change Blindness という知覚現象を利用し、デザインエレメントの視覚的变化に対する反応時間を尺度として、パッケージのデザインエレメントが消費者の注意に及ぼす影響を数値化する； 再認法および 再生法を利用し、パッケージのデザインエレメントが消費者の記憶に及ぼす影響を明らかにすることを行った。その結果、眼球運動の停留時間は、パッケージ上の表記面積が大きいデザインエレメントほど長い傾向にあるが、イメージ情報に対する停留時間はその表記面積が小さくても比較的長い； 視覚的变化に対する反応時間は、イメージ情報に対して最も短く、文字情報間においてはパッケージ上の表記面積が大きいデザインエレメントほど短い傾向にある； 効果的な再認のためには、デザインエレメントの表記面積よりも、情報の符号化される性質の方が重要である； パッケージ上の表記面積が大きくなるほど効果的な再生が起きている；などの事実が明らかになった。

本論文で得られた以上のような成果は、感性的な要因を定量的な方法で分析したデザイン研究として、新商品のパッケージ開発やデザイン評価にも大いに資するものであると判断することができる。

1月7日に本審査会（公聴会）を開催し、論文発表と論文内容に関する質疑応答を行った結果、本論文はパッケージデザインの基本的な問題についてデザイン心理学的視点から検討を加えるという意欲的な研究であり、工学的に高い価値を有しているものと認められた。

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

氏 名	尹 智源
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 2 9 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING PRODUCT DEVELOPMENT UTILIZING DESIGN COLLABORATION （デザインコラボレーションを用いた製品開発に影響を与える要因に関する研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 渡 邊 誠 （副査）教 授 釜池光夫 教 授 岩永光一 教 授 中山茂樹

論 文 内 容 の 要 旨

近年、企業のデザイン戦略の多様化により、単に経営的側面としてのコラボレーションから、デザインのコラボレーションによる新たな付加価値の創造がなされるようになってきている。しかし、このようなデザインコラボレーションについてはあまり体系化がされていないのも事実である。そこで本研究では、デザインコラボレーションのあり方とその方法について明らかにすることにした。本研究では、まず様々な 88 件にのぼるデザインコラボレーションの事例を集めた。そしてこれらを分析することで、大きく 2 つのグループが存在することを明らかにした。その一つは、製造業におけるのコラボレーションであり、そしてもう一方は、ファッション業（ファッションブランドを有し製造販売する企業と本論文では定義する）におけるコラボレーションであることがわかった。さらに製造業におけるコラボレーションは、製造業と製造業、製造業と販売店、製造業と複合的な販売網（マルチマーチャンダイズ）に、ファッション業は、ファッションと製造業、ファッションとスターデザイナー、ファッション とアートに分かれることを明らかにした。そしてこの 6 つのグループにおけるデザイナーの役割とデザインコラボレーションの特徴を把握した。さらに、デザインコラボレーションの要件抽出のために、6 つのグループ各々について専門家にインタビュー を実施し、デザインコラボレーションにおけるデザイン戦略の方法を明らかにした。その一例として、製造業同士のコラボレーションにおいては、「参加する企業双方にデザイン部門を有すること」「技術を供給する企業の決定権の方が若干上回ることが望ましい」などのガイドラインを得ることができ、今後のデザインコラボレーションの一指標を導きだすことができた。

論文審査の結果の要旨

近年、企業のデザイン戦略の多様化により、単に経営的側面としてのコラボレーションから、デザインのコラボレーションによる新たな付加価値の創造がなされるようになってきている。しかし、このようなデザインコラボレーションについてはあまり体系化がされていないのも事実である。そこで本研究では、デザインコラボレーションのあり方とその方法について明らかにすることにした。本研究では、まず様々な 88 件にのぼるデザインコラボレーションの事例を集めた。そしてこれらを分析することで、大きく 2 つのグループが存在することを明らかにした。その一つは、製造業におけるコラボレーションであり、そしてもう一方は、ファッション業（ファッションブランドを有し製造販売する企業と本論文では定義する）におけるコラボレーションであることがわかった。さらに製造業におけるコラボレーションは、製造業と製造業、製造業と販売店、製造業と複合的な販売網（マルチマーチャンダイズ）に、ファッション業は、ファッション業と製造業、ファッション業とスターデザイナー、ファッション業とアートに分かれることを明らかにした。そしてこの 6 つのグループにおけるデザインコラボレーションの特徴を、コラボレーションを行う企業間でのデザイン決定方法の違いとして明らかにした。本論文ではこれを「パワーレベル」と名付け、このパワーレベルにより、どのようなデザイン決定がなされているかをわかるようにすることができた。以上のように本研究では、デザインコラボレーションの一指標を導きだすことができ、デザインマネジメントの観点から価値ある研究であると判断できた。

1 月 14 日に本審査会を開催し、論文発表と論文内容に関する質疑を行った結果、本研究は工学的に高い価値を有していると認めた。

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

氏 名	奥平 純子
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 0 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	幹線交通路化した生活道路沿道市街地の地域環境に関する研究 ・船橋市立法典小学校区を事例に・
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 北原理雄 （副査）教 授 小林秀樹 教 授 大坪泰文 教 授 福川裕一

論 文 内 容 の 要 旨

高度経済成長期に築かれた幹線道路と沿道に形成された市街地という都市形態は、現在の大都市近郊に多く存在する。このような場所に関して、地域というまとまりで生活する人びとの環境を調査考察した既往研究は少ない。地域の環境は、毎日の生活と密接に関わるため、そこに生活する人びとの心身へ及ぼす影響は大きい。

本論文では、昔から流通や人の往来に利用されていた道路の沿道地域に形成された市街地（船橋市立法典小学校学区）を対象に、地域の環境について調査考察することを目的とした。

1 章では、対象地域の住民の生活する環境がどのように形成されたのかを把握するため、地域の成立と変遷を調査し、本地域の特性をまとめた。2 章では、地域に暮らす人びとが地域の環境をどのように感じているのかを知るため、住民の生活環境に対する評価をヒアリングおよびアンケートによって調査した。

その結果、大きな問題が 2 点あることがわかった。1 点目は、地域の生活道になる歩道環境が非常に悪いにもかかわらず、改善が長年行われていない点である。2 点目は、生活道になる歩道における大気環境に対する住民の心配である。そのため 3 章では、なぜ改善に時間がかかるのかを調査した。また 4 章では、どのくらいの濃度の大气汚染物質があるのかを実測し、他の場所との比較などを通して、本地域の大气環境の問題について検討した。

最後に 5 章では、地域の問題点について、どのようにしたら良いのかということを総論としてまとめ、今後の課題を整理した。

論文審査の結果の要旨

大都市近郊地域では、古くから地域の生活道路として使われてきた街道が高度成長期に大量の自動車が入り込む通過交通路になり、生活環境との軋轢を生じている例が少なくない。しかし、こうした沿道市街地の環境を総合的に捉え考察した研究は十分に行われていない。

本研究は、こうした背景を踏まえ、東京湾岸と利根川流域を結ぶ主要ルートとして発達した木下街道沿道に位置する船橋市立法典小学校区を対象地区に取り上げ、そこに生活する人びとの環境を地域というまとまりで調査・分析・考察したものである。論文は、第1章で地域の成立と変遷を調査し、地域の生活環境の形成過程と特性を明らかにしたうえで、第2章において、ヒアリングとアンケートによって住民の生活環境に対する評価を調べ、問題点の抽出を行っている。さらに、第3章では、木下街道歩道と沿道地域において大気汚染物質を実測し、地域の大気環境の問題を検討し、第4章では、第2章で明らかになった木下街道の狭隘歩道問題の解決が進まない原因を行政・住民へのヒアリング調査から明らかにし、それに基づいて第5章で問題点を解決するための方策を考察している。

このように本研究は、実証的検討に基づき、幹線交通路化した生活道路沿道市街地の実態と問題点を明らかにし、大都市近郊の類似地区における地域環境整備の方向性を示唆する理論的・技術的蓄積を強化した点に有意義な特色を認めることができる。

2009年1月20日に本論文の公開発表会を開催し、参会者による質疑応答を行ったが、適切な応答が行われた。また、予備審査において指摘された改善点に対しても適切な修正が施されていることが確認された。

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

氏 名	洪 杰
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 1 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	3 次元 FEM 解析による RC 造柱梁接合部のせん断強度に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 野口 博 （副査）教 授 原田幸博 教 授 和泉信之 准教授 近藤吾郎

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、柱と梁の偏心接合を含む RC 造柱梁接合部の 3 次元非線形 FEM 解析により、地震荷重履歴を与えた解析を行い、接合部内部の応力ひずみ状態について視覚化した検討を行うことにより、柱梁接合部の耐震性能に及ぼす偏心接合、直交梁・床スラブ、接合部域での梁主筋付着性状や横補強筋量等の影響について考察し、接合部のせん断強度式を提案した。

柱梁接合部の梁接合偏心の有無、直交梁・床スラブの有無を変数とした試験体に対する解析結果の検討から、偏心接合が接合部内部での応力伝達、変形、ひび割れ、圧壊等に及ぼす影響について考察し、直交梁及び床スラブが付く場合の偏心接合部の力学的挙動に及ぼす影響についても考察した。

さらに、梁接合の偏心距離、接合部域の梁主筋の付着性状や横補強筋量をパラメータとして取り挙げた平面柱梁接合部を対象とした解析結果について、接合部内部の損傷や応力伝達に関する定性的考察を行い、接合部の対角方向断面でのストラット方向の圧縮応力に対する定量的分析を行った。その結果に基づき、梁の偏心度を考慮した接合部のせん断強度式を提案した。

本論文の意義は、実験では、損傷進行の確認が困難な繰り返し荷重を受ける立体接合部の 3 次元 FEM 解析により、接合部の損傷過程を把握検討し、梁の偏心接合度を考慮した接合部のせん断強度式を提案するなど、接合部の耐震設計法の合理化に寄与する成果を挙げたことである。

論文審査の結果の要旨

本論文では、柱と梁の偏心接合を含む RC 造柱梁接合部の 3 次元非線形 FEM 解析により、地震荷重履歴を与えた解析を行い、接合部内部の応力ひずみ状態について視覚化した検討を行うことにより、柱梁接合部の耐震性能に及ぼす偏心接合、直交梁・床スラブ、接合部域での梁主筋付着性状や横補強筋量等の影響について考察し、接合部のせん断強度式を提案した。

柱梁接合部の梁接合偏心の有無、直交梁・床スラブの有無を変数とした試験体に対する解析結果の検討から、偏心接合が接合部内部での応力伝達、変形、ひび割れ、圧壊等に及ぼす影響について考察し、直交梁及び床スラブが付く場合の偏心接合部の力学的挙動に及ぼす影響についても考察した。

さらに、梁接合の偏心距離、接合部域の梁主筋の付着性状や横補強筋量をパラメータとして取り挙げた平面柱梁接合部を対象とした解析結果について、接合部内部の損傷や応力伝達に関する定性的考察を行い、接合部の対角方向断面でのストラット方向の圧縮応力に対する定量的分析を行った。その結果に基づき、梁の偏心度を考慮した接合部のせん断強度式を提案した。

本論文の意義は、実験では、損傷進行の確認が困難な繰り返し荷重を受ける立体接合部の 3 次元 FEM 解析により、接合部の損傷過程を把握検討し、梁の偏心接合度を考慮した接合部のせん断強度式を提案するなど、接合部の耐震設計法の合理化に寄与する成果を挙げたことである。

本審査会は、1 月 19 日に、論文発表公聴会を 1 月 28 日に実施し、外部からの出席者からの質疑にも的確に応答していた。

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

氏 名	築根 広明
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	全蓋式アーケードが駅前地区において果たす役割に関する研究 ・千葉県柏市・柏二番街を中心事例として・
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 北原理雄 （副査）教 授 柘植喜治 教 授 福川裕一 准教授 岡部明子

論 文 内 容 の 要 旨

戦後、全国に数多く建設されてきた近代アーケードは、近年では、建て替え・改修事例が多くみられる一方、老朽化によるイメージ低下や大きなコスト負担などから不要論や撤去論もみられる。しかし、既往の研究は必ずしも十分ではなく、その効果や意義、可能性について検証することは、都市の良好な成熟や、将来的な日本の社会情勢を考えても意義がある。

本論文では、天蓋で覆われたほぼ完全な歩行者専用空間である全蓋式アーケードに着目し、首都圏の郊外都市である柏市の柏二番街を中心事例として、その効果と駅前地区に果たしてきた役割を明らかにすることを目的とした。

第 1 章では、定義や類似事例、法規、歴史、動向等を整理し、位置付けや可能性、課題などを把握した。第 2 章では、社会情勢を整理した上で、統計資料等の分析から柏二番街を事例とする根拠を示した。第 3 章では、柏二番街の概要とコストを整理した上で、商店街にもたらす効果を把握した。第 4 章では、歩行者の滞留行為を調査し、歩行者に与える効果を、沿道店舗のあり方も合わせて検討した。第 5 章では、柏駅前地区の都市としての特徴を把握した上で、その中で柏二番街が果たした役割を検証した。

以上を通じて、全蓋式アーケードには大きく「空間的效果」と「組織的效果」があり、それが「インフィル型」である特質を触媒とし相乗効果を持ちうること、またこの 3 つの効果により、都市のあり方によっては、その中で役割を果たしうることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

わが国では、戦後、全国各地の商店街にアーケードが建設されたが、近年、その多くが更新時期を迎え、建て替え・改修される例がある一方で、老朽化したまま放置されている例や撤去される例も少なくない。また、都市景観面では、アーケードが街並みを覆い隠し、景観形成を阻害しているとの批判が強く、不要論も根強い。しかし、雨の多いわが国では、アーケードが来街者の利便に役立っている側面も否定できない。ところが、アーケードの効果や意義を検証した研究はほとんど行われていない。

本研究は、このような背景を踏まえ、天蓋で覆われた全蓋式アーケードに着目し、その効果とそれが駅前商店街において果たす役割を調査・考察したものである。論文は、千葉県柏市の柏二番街を中心事例に取り上げ、第1章において定義、関連法規、動向等を整理したうえで、第2章において他都市との比較に基づき柏二番街の位置づけを行い、第3章において柏二番街のアーケードの実態、コストの把握、商店街に対する効果を検討している。さらに、第4章で歩行者の滞留行為を調査し、アーケードが歩行者に与える効果を検討し、第5章で柏駅前地区全体の中で柏二番街が果たしてきた役割を空間的效果と組織的效果の両面から検証している。

このように本研究は、実証的検討に基づき、首都圏近郊駅前商店街においてアーケードが果たしている効果を明らかにし、今後の中心市街地整備を考える理論的・技術的蓄積を強化した点に有意義な特色を認めることができる。

2009年1月20日に本論文の公開発表会を開催し、参会者による質疑応答を行ったが、適切な応答が行われた。また、予備審査において指摘された改善点に対しても適切な修正が施されていることが確認された。

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

氏 名	木村 匠
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 3 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	杭基礎構造物の動的相互作用を考慮した立体振動性状に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中井正一 （副査）教 授 高橋 徹 准教授 近藤吾郎 教 授 原田幸博

論 文 内 容 の 要 旨

現在、一般建物の耐震設計では杭の 1 次設計が義務付けられているのみで、2 次設計は行われていない。2 次設計では建物慣性力による応力に加え、地盤からの強制変形による応力の適切な評価、すなわち地盤と建物の動的相互作用を考える必要がある。上部建物を質点系に集約し基礎を剛体と仮定する従来の解析手法は、中低層建物に対しては妥当でない可能性がある。本研究は、杭基礎建物の地震時立体挙動の把握と、上部建物 - 杭基礎一体 3 次元骨組モデルを用いた動的相互作用解析手法の構築を目的としている。

本論文では、まず、基礎が剛とはみなせない杭基礎建物の地震時挙動を、遠心模型実験により明らかにしている。ついで、上部建物 - 杭基礎一体骨組モデルを用いた動的相互作用解析手法を示し、遠心模型実験のシミュレーション解析によりその適用性を確認している。併せて、想定建物のパラメータスタディにより杭頭回転拘束条件が剛であるとみなすことができる杭と基礎梁の曲げ剛性比を明らかにしている。次に、提案解析手法の 3 次元解析への拡張・適用性の確認を行い、杭配置に偏心を有する杭支持構造物の地震時ねじれ挙動を遠心模型実験によって確認するとともに、シミュレーション解析により解析手法の妥当性を検討している。最後に、構築した解析手法を用い、建物周期の違いや地下階の有無が杭応力に与える影響、および、弾性支承梁モデルによる簡便な杭応力算定手法の可能性について検討している。

論文審査の結果の要旨

現在、一般建物の耐震設計では杭の 1 次設計が義務付けられているのみで、2 次設計は行われていない。2 次設計では建物慣性力による応力に加え、地盤からの強制変形による応力の適切な評価、すなわち地盤と建物の動的相互作用を考える必要がある。上部建物を質点系に集約し基礎を剛体と仮定する従来の解析手法は、中低層建物に対しては妥当でない可能性がある。本研究は、杭基礎建物の地震時立体挙動の把握と、上部建物 - 杭基礎一体 3 次元骨組モデルを用いた動的相互作用解析手法の構築を目的としている。

本論文では、まず、基礎が剛とはみなせない杭基礎建物の地震時挙動を、遠心模型実験により明らかにしている。ついで、上部建物 - 杭基礎一体骨組モデルを用いた動的相互作用解析手法を示し、遠心模型実験のシミュレーション解析によりその適用性を確認している。併せて、想定建物のパラメータスタディにより杭頭回転拘束条件が剛であるとみなすことができる杭と基礎梁の曲げ剛性比を明らかにしている。次に、提案解析手法の 3 次元解析への拡張・適用性の確認を行い、杭配置に偏心を有する杭支持構造物の地震時ねじれ挙動を遠心模型実験によって確認するとともに、シミュレーション解析により解析手法の妥当性を検討している。最後に、構築した解析手法を用い、建物周期の違いや地下階の有無が杭応力に与える影響、および、弾性支承梁モデルによる簡便な杭応力算定手法の可能性について検討している。

平成 21 年 1 月 19 日に本審査会が開催され、本論文が、杭基礎構造物の設計に関する極めて有用な知見を提示したものと認められることに、審査員一同が合意した。

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

氏 名	武居 泰
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 4 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	鉄道振動の建物への伝搬予測法に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中井正一 （副査）教 授 山崎文雄 准教授 近藤吾郎 教 授 高橋 徹

論 文 内 容 の 要 旨

近年、環境問題に対する意識の高まりに伴い、鉄道沿線の居住施設などにおける列車騒音・振動に対する関心は高まりつつある。新線建設や高架化事業等を行う場合、あるいは既設鉄道構造物に近接して建物を建設する場合、従来の騒音（空気伝搬音）や地盤振動の評価以外に、建物内での体感振動や部材振動に伴い発生する騒音（固体伝搬音）の評価が重要となる。地盤から建物基礎への振動の伝搬特性（入力損失）は、予測精度に大きな影響を与えるが、地盤と建物の動的相互作用を考慮する必要があり、特に杭基礎建物に対しての実用的な予測手法は確立されていない。

本研究では、トンネル内や地表・高架橋上の軌道に近接する杭基礎建物を対象として、地盤から建物基礎への振動伝搬性状をシリコン地盤模型実験および地盤 - 杭基礎系模型実験等により明らかにしている。それらの結果を参考に、構造分野で用いられている動的サブストラクチャ法の考え方を準用して地盤系と架構系を分離したモデルによる検討から、動的相互作用を考慮した簡便な入力損失の予測手法を提案している。さらに、鉄道沿線の実大建物の振動実測結果と予測結果を比較することにより、本予測手法は実用に供しうる精度を有していることを確認するとともに、予測における杭基礎の動的地盤ばねや地中部振動の算定法による誤差や予測精度に与える影響、適用範囲等について考察している。また、予測法を用いて建物側の振動遮断工法の効果について推定可能であることを示している。

論文審査の結果の要旨

近年、環境問題に対する意識の高まりに伴い、鉄道沿線の居住施設などにおける列車騒音・振動に対する関心は高まりつつある。新線建設や高架化事業等を行う場合、あるいは既設鉄道構造物に近接して建物を建設する場合、従来の騒音（空気伝搬音）や地盤振動の評価以外に、建物内での体感振動や部材振動に伴い発生する騒音（固体伝搬音）の評価が重要となる。地盤から建物基礎への振動の伝搬特性（入力損失）は、予測精度に大きな影響を与えるが、地盤と建物の動的相互作用を考慮する必要があり、特に杭基礎建物に対しての実用的な予測手法は確立されていない。

本研究では、トンネル内や地表・高架橋上の軌道に近接する杭基礎建物を対象として、地盤から建物基礎への振動伝搬性状をシリコン地盤模型実験および地盤 - 杭基礎系模型実験等により明らかにしている。それらの結果を参考に、構造分野で用いられている動的サブストラクチャ法の考え方を準用して地盤系と架構系を分離したモデルによる検討から、動的相互作用を考慮した簡便な入力損失の予測手法を提案している。さらに、鉄道沿線の実大建物の振動実測結果と予測結果を比較することにより、本予測手法は実用に供しうる精度を有していることを確認するとともに、予測における杭基礎の動的地盤ばねや地中部振動の算定法による誤差や予測精度に与える影響、適用範囲等について考察している。また、予測法を用いて建物側の振動遮断工法の効果について推定可能であることを示している。

平成 21 年 1 月 20 日に本審査会が開催され、本論文が、都市の振動環境問題に関する極めて有用な知見を提示したものと認められることに、審査員一同が合意した。

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

氏 名	Abdelhak Talbi
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Fluctuation of power law parameters in earthquake interevent time distribution and development of fitting model （地震発生間隔分布を表すべき乗則のパラメータ変動特性とそのモデル化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 山崎文雄 （副査）教 授 中井正一 教 授 大坪泰文 准教授 近藤吾郎

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、地震活動の複雑な空間的、時間的特性を評価するために、地震発生間隔分布を適切にモデル化することである。まず、日本と米国南カリフォルニアの地震カタログを用いて、本研究のモデル化に有効な地震マグニチュードと余震活動の開始時間について評価を行った。この予備検討の結果は、より信頼性の高い地震活動モデルの構築に寄与するものである。次に、震源の空間的、時間的な集合特性を考慮した反復抽出法（Earthquake Random Sampling-ERS）を提案した。本手法は、空間的、時間的に様々な地震発生間隔分布を評価するのに適した方法である。地震発生間隔分布を定式化するために、本研究では二重べき乗則を用いた。べき乗則を用いた理由は、地震発生間隔分布における確率が小さい部分の影響について、これが適切に表現できるパラメータを有しているからである。二重べき乗則を用いた検討の結果、マグニチュードの小さな地震の発生間隔を適切に表現することができないことが分かった。最後に、Palm-Khintchine 式を用いて、地震発生間隔のモデル化を行った。本研究のモデルは、全体の分布形状を様々な分布形の重み付き合成とみなすものであり、具体的には、指数分布、ガンマ分布、ワイブル分布の合成としてモデル化することを試みた。本研究の結果から、ワイブル分布が地震発生間隔の分布形にもっともよく当てはまることが分かった。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、地震活動の複雑な空間的、時間的特性を評価するために、地震発生間隔分布を適切にモデル化することである。まず、日本と米国南カリフォルニアの地震カタログを用いて、本研究のモデル化に有効な地震マグニチュードと余震活動の開始時間について評価を行った。この予備検討の結果は、より信頼性の高い地震活動モデルの構築に寄与するものである。次に、震源の空間的、時間的な集合特性を考慮した反復抽出法 (Earthquake Random Sampling-ERS) を提案した。本手法は、空間的、時間的に様々な地震発生間隔分布を評価するのに適した方法である。地震発生間隔分布を定式化するために、本研究では二重べき乗則を用いた。べき乗則を用いた理由は、地震発生間隔分布における確率が小さい部分の影響について、これが適切に表現できるパラメータを有しているからである。二重べき乗則を用いた検討の結果、マグニチュードの小さな地震の発生間隔を適切に表現することができないことが分かった。最後に、Palm-Khintchine 式を用いて、地震発生間隔のモデル化を行った。本研究のモデルは、全体の分布形状を様々な分布形の重み付き合成とみなすものであり、具体的には、指数分布、ガンマ分布、ワイブル分布の合成としてモデル化することを試みた。本研究の結果から、ワイブル分布が地震発生間隔の分布形にもっともよく当てはまることが分かった。

本審査会は 2009 年 1 月 14 日に行った。

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

氏 名	永谷 結
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	都市緑地における冷気の「にじみだし現象」に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 本 條 毅 （副査）教 授 今 久 准教授 梅木 清 教 授 小林達明

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、これまで明らかになっていなかった「にじみ出し現象」（低温の都市緑地と高温の周辺市街地との温度差により起こる、緑地からの冷気流出）の頻度や緑地から市街地へ移動する冷気の垂直方向の状況を明らかにすることを目的とした。現象を把握するための長期観測は、新宿御苑において行ない、苑内南北の外縁部に超音波風速計を設置し、高さ約 11m のタワーに 1m おきに熱電対センサを設置し、温度の垂直プロファイルを測定した。都市緑地内部で発生した冷気がどのように緑地内部を移動するかを明らかにするために、熱電対を 200m の直線上に 20m 間隔で設置（熱電対アレイ）し観測を行った。解析の結果、「にじみ出し現象」の発生頻度や条件、連続時間などが明らかになった。また、夜間の温度プロファイルの解析から、「にじみ出し現象」時に特有な温度プロファイルや、冷気の厚さの特徴が明らかになった。また、相互相関係数を用いて、熱電対アレイより得られたデータを時系列解析することによって、冷気の移動速度を推定し、冷気移動と「にじみ出し現象」の発生時間帯がある程度連動していることを明らかにした。以上のように、これまで不明な点が多かった「にじみ出し現象」の詳細を明らかにすることができた点で、本研究の学術的価値は高いといえる。

論文審査の結果の要旨

本論文では、これまで明らかになっていなかった「にじみ出し現象」(低温の都市緑地と高温の周辺市街地との温度差により起こる、緑地からの冷気流出)の頻度や緑地から市街地へ移動する冷気の垂直方向の状況を明らかにすることを目的とした。現象を把握するための長期観測は、新宿御苑において行ない、苑内南北の外縁部に超音波風速計を設置し、高さ約 11m のタワーに 1m おきに熱電対センサを設置し、温度の垂直プロファイルを測定した。都市緑地内部で発生した冷気がどのように緑地内部を移動するかを明らかにするために、熱電対を 200m の直線上に 20m 間隔で設置(熱電対アレイ)し観測を行った。解析の結果、「にじみ出し現象」の発生頻度や条件、連続時間などが明らかになった。また、夜間の温度プロファイルの解析から、「にじみ出し現象」時に特有な温度プロファイルや、冷気の厚さの特徴が明らかになった。また、相互相関係数を用いて、熱電対アレイより得られたデータを時系列解析することによって、冷気の移動速度を推定し、冷気移動と「にじみ出し現象」の発生時間帯がある程度連動していることを明らかにした。以上のように、これまで不明な点が多かった「にじみ出し現象」の詳細を明らかにすることができた点で、本研究の学術的価値は高いといえる。

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

氏 名	鈴木 啓
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 7 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	医療施設の設計者選定と要件提示のあり方に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中山茂樹 （副査）教 授 栗生 明 教 授 安藤正雄 教 授 小林秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は医療施設の設計を技術としてとらえ、そのプロセスに関する合理的な手法を考察・提示することを目標としている。特に設計条件の作成とその担当、および設計者選定に際しての抛り所を設計条件の読みこなしと提案力にかかわる能力から判定することについての技術的裏付けを検証しようとした。

論文では基本設計以降の業務を委託する設計者選定の方法としてプロポーザル方式に焦点を当て、その現況に関する調査を行っているが、特に注目しているのが提示されている与条件や課題の内容や構成である。

結果として発注側のプロポーザル方式への無理解、求める提案と示される与条件との不一致、提案課題のあいまいさなどの問題が明らかになり、提案書書式の設定、建築与条件・課題の提示を的確に行う技術力の欠如を示し、具体的に必要な手法について提示した。さらにこれらの問題について検討した結果、事業段階と設計者選定方法の不一致や発注相手と選定方法の不一致などの現況があることも明らかにし、今日の課題を明確にした。

これらのことから、発注者に対して、「プロジェクトフロー」や「発注相手の組合せの選択肢」などを示し、プロジェクトの特性や状況に適した選定方式へと導くマニュアルの基本構成を提案した。またプロポーザル段階での基本構想書の内容と、提案者から出された質疑の内容検討により、設計者選定段階で示すべき与条件項目を提示した。

これらの成果は、学術的に価値があるばかりでなく、極めて実務的であり、医療施設設計における課題を整理し、新しいプロトタイプを生み出す設計技術プロセスの研究となっている。

論文審査の結果の要旨

本研究は医療施設設計を技術としてとらえ、そのプロセスに関する合理的な手法を考察・提示することを目指している。特に設計条件の作成とその担当、および設計者選定に際しての拠り所を設計条件の読みこなしと提案力にかかわる能力から判定することについての技術的裏付けを検証しようとした。

論文では基本計画以降の業務を委託する設計者選定の方法としてプロポーザル方式に焦点を当て、その現況に関する調査を行っているが、特に注目しているのが提示されている与条件や課題の内容や構成である。

結果として発注側のプロポーザル方式への無理解、求める提案と示される与条件との不一致、提案課題のあいまいさなどの問題が明らかになり、提案書書式の設定、建築与条件・課題の提示を的確に行う技術力の欠如を示し、具体的に必要な手法について提示した。さらにこれらの問題について検討した結果、事業段階と設計者選定方法の不一致や発注相手と選定方法の不一致などの現況があることも明らかにし、今日の課題を明確にした。

これらのことから、発注者に対して、「プロジェクトフロー」や「発注相手の組合せの選択肢」などを示し、プロジェクトの特性や状況に適した選定方式へと導くマニュアルの基本構成を提案した。またプロポーザル段階での基本構想書の内容と、提案者から出された質疑の内容検討により、設計者選定段階で示すべき与条件項目を提示した。

これらの成果は、学術的に価値があるばかりでなく、極めて実務的であり、医療施設設計における課題を整理し、新しいプロトタイプを生み出す設計技術プロセスの研究となっている。

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

氏 名	李 勇		
学位（専攻分野）	博 士（工 学）		
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 8 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学 位 論 文 題 目	乗用車デザイン要件の評価による購買行動の構造の把握 —中国の消費者を事例として—		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	釜池光夫	
	（副査）教 授	青木弘行	教 授 日比野治雄
	教 授	渡邊 誠	准教授 佐藤建吉

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、中国の消費者を事例として、乗用車の購買行動に関わるデザイン要件の評価により、消費者の欲求構造と評価行動の構造を把握し、デザイン要件との相互関係を明らかにすることで、乗用車の購買行動の構造を把握することにある。

はじめに、従来の研究では、商品のデザイン嗜好により消費者の意識や購買行動の方向性などを把握する研究があったが、消費者の立場からのデザイン要件と購買行動の関係を明確に示す研究が行われていないことを論じ、本研究の意義と位置づけを明らかにしている。次に、乗用車デザイン要件の優先評価に関する調査を実施し、ISM 分析によりデザイン要件を 5 つのグループに分類できた。各グループは乗用車の購買行動に関わる欲求の階層的構造を示すものであり、これらはマズローの欲求 5 段階説に類似していることを考察した。さらに、乗用車の購買行動と欲求構造とデザイン要件の相互関係を共分散構造分析により構造化し、乗用車の非所有者と所有者の対比から乗用車の購買行動の共通性と相違性を明らかにした。最後、以上で把握した消費者要件・購買要件を基にし、消費者の購買意向に関する調査から、購買決定に決定的な影響力を持つ評価基準要件をラフ集合により構築し、それらの重要度を把握することにより、評価行動の構造を明らかにした。

以上の結果を総合的に考察し、中国の消費者を事例に、乗用車の購買行動に関わる消費者の欲求構造と評価行動の構造を明らかにし、乗用車の購買行動の構造を把握した。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、中国の消費者を事例として、乗用車の購買行動に関わるデザイン要件の評価により、消費者の欲求構造と評価行動の構造を把握し、デザイン要件との相互関係を明らかにすることで、乗用車の購買行動の構造を把握することにある。

はじめに、従来の研究では、商品のデザイン嗜好により消費者の意識や購買行動の方向性などを把握する研究があったが、消費者の立場からのデザイン要件と購買行動の関係を明確に示す研究が行われていないことを論じ、本研究の意義と位置づけを明らかにしている。次に、乗用車デザイン要件の優先評価に関する調査を実施し、ISM 分析によりデザイン要件を 5 つのグループに分類できた。各グループは乗用車の購買行動に関わる欲求の階層的構造を示すものであり、これらはマズローの欲求 5 段階説に類似していることを考察した。さらに、乗用車の購買行動と欲求構造とデザイン要件の相互関係を共分散構造分析により構造化し、乗用車の非所有者と所有者の対比から乗用車の購買行動の共通性と相違性を明らかにした。最後、以上で把握した消費者要件・購買要件を基にし、消費者の購買意向に関する調査から、購買決定に決定的な影響力を持つ評価基準要件をラフ集合により構築し、それらの重要度を把握することにより、評価行動の構造を明らかにした。

以上の結果を総合的に考察し、中国の消費者を事例に、乗用車の購買行動に関わる消費者の欲求構造と評価行動の構造を明らかにし、乗用車の購買行動の構造を把握した。

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

氏 名	劉 智
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 3 9 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	中国の建設工事におけるブリーフ作成の実態とあり方に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 安藤正雄
	（副査）教 授 栗生 明 教 授 中山茂樹
	准教授 岡部明子

論 文 内 容 の 要 旨

従来官庁による直営工事を旨としてきた中国においても、近年プロジェクト調達方式が多様化してきた。このような移行時期にあって、発注者および設計者の責任に関する了解は明確に存在しておらず、また建築企画段階のプロセスに関する国の規範も曖昧なままにとどまっている。中国国内外の研究をみるところ、企画段階のブリーフに関する研究はとりわけ未開な分野であると言える。本研究は、中国の建築企画段階で発注者が作成する「設計任務所」の現状、および諸外国で用いられているブリーフ関連の標準、約款類の内容と問題点に関する調査分析に基づき、中国における今後のブリーフ作成のあり方を提案することを目的としている。本研究は 8 章で構成され、第 1 章では、研究の背景、目的、方法と用語の定義を述べ、第 2、3 章では、中国建設業における建設前期段階のプロセスの問題点を明らかにした。また、大型プロジェクトに用いられる設計任務書の分析及び発注者、設計者、コンサルタント、監理者を対象としたヒヤリング調査を通じて、中国のブリーフの構成と内容の問題点、及びブリーフィングの現状と問題点を明らかにした。第 4、5、6 章では、米国、英国、日本のブリーフ関連の規範・ガイドライン等の文献調査を通じて、多様な発注方式における発注者の責任の相違を明確にし、中国の設計任務書と対比した上で、今後のブリーフに求められる要件を整理した。これらの分析・考察を踏まえ、第 7 章では、現在中国で用いられているプロジェクト調達方式のうちもっとも一般的なプロジェクト方式、最も問題の多いプロジェクト方式、およびこれから多く使われるようになるであろうプロジェクト方式の三つを選び、それぞれにおけるブリーフ作成のあり方を提案した。

論文審査の結果の要旨

従来官庁による直営工事を旨としてきた中国においても、近年プロジェクト調達方式が多様化してきた。このような移行時期にあって、発注者および設計者の責任に関する了解は明確に存在しておらず、また建築企画段階のプロセスに関する国の規範も曖昧なままにとどまっている。本研究は、中国の建築企画段階で発注者が作成する「設計任務書」の現状、および諸外国で用いられているブリーフ関連の標準、約款類の内容と問題点に関する調査分析に基づき、中国における今後のブリーフ作成のあり方を提案することを目的としている。

本研究は8章で構成され、第1章では、研究の背景、目的、方法と用語の定義を述べ、第2、3章では、中国建設業における建設前期段階のプロセスの問題点を明らかにした。また、大型プロジェクトに用いられる設計任務書の分析及び発注者、設計者、コンサルタント、監理者を対象としたヒヤリング調査を通じて、中国のブリーフの構成と内容の問題点、及びブリーフィングの現状と問題点を明らかにした。第4、5、6章では、米国、英国、日本のブリーフ関連の規範・ガイドライン等の文献調査を通じて、多様な発注方式における発注者の責任の相違を明確にし、中国の設計任務書と対比した上で、今後のブリーフに求められる要件を整理した。これらの分析・考察を踏まえ、第7章では、現在中国で用いられているプロジェクト調達方式のうちもっとも一般的なプロジェクト方式、最も問題の多いプロジェクト方式、およびこれから多く使われるようになるであろうプロジェクト方式の三つを選び、それぞれにおけるブリーフ作成のあり方を提案している。

これらの成果は、平成21年1月27日に開催された本審査委員会において、工学的に価値あるものと認められた。

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

氏 名	川本 聖一
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 4 0 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	人口減少社会における住宅寿命と住宅需給に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 安藤正雄 （副査）教 授 中山茂樹 教 授 川瀬貴晴 教 授 高橋 徹

論 文 内 容 の 要 旨

人口減少期に入ったわが国のハウジングの将来を考える上では、人口・世帯減が住宅需要におよぼすインパクトのほかに、居住ニーズと住宅ストックのミスマッチ、住宅需給の地域間格差を踏まえた検討が重要となる。このような認識に基づき、人口減少時代の住宅需給の地域特性を明らかにするとともに、その特性の発現を説明できるモデルを構築し、最終的に、地域ニーズに応じた住宅生産・維持システムを提示することを目的として進められた本研究の成果は次の 5 つにまとめられる。

住宅・土地統計調査データを一元的に用い、カプラン・マイヤー法およびシステムダイナミクスを適用して住宅の平均寿命を算定する手法を確立した。

住宅平均寿命の経年変化を分析することにより、全体的な長寿命化傾向、人口減少地域における長寿命化など、わが国の住宅寿命の特性を明らかにした。

システムダイナミクスモデルにより、わが国の住宅滅失数とその経年変化を初めて明らかにした。

また、滅失住宅数を把握できるようにしたことにより、住宅建替え率を正確に算定できるようにした。

統計データから構成される住宅寿命、住宅着工率、空家率などの指標によって住宅需給に関する地域特性を分析する方法を構築した。

論文審査の結果の要旨

人口減少期に入ったわが国のハウジングの将来を考える上では、人口・世帯減が住宅需要におよぼすインパクトのほかに、居住ニーズと住宅ストックのミスマッチ、住宅需給の地域間格差を踏まえた検討が重要となる。このような認識に基づき、人口減少時代の住宅需給の地域特性を明らかにするとともに、その特性の発現を説明できるモデルを構築し、最終的に、地域ニーズに応じた住宅生産・維持システムを提示することを目的として進められた本研究の成果は次の5つにまとめられる。

住宅・土地統計調査データを一元的に用い、カプラン・マイヤー法およびシステムダイナミクスを適用して住宅の平均寿命を算定する手法を確立した。

住宅平均寿命の経年変化を分析することにより、全体的な長寿命化傾向、人口減少地域における長寿命化など、わが国の住宅寿命の特性を明らかにした。

わが国の住宅滅失数とその経年変化を初めて明らかにした。

また、滅失住宅数を把握できるようにしたことにより、住宅建替え率を正確に算定できるようにした。

統計データから構成される住宅寿命、住宅着工率、空家率などの指標によって住宅需給に関する地域特性を分析する方法を構築した。

以上の成果は、平成 21 年 1 月 27 日に開催された本審査委員会において工学的に価値あるものと認められた。

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

氏 名	田澤 周平
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第工 5 4 1 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	持続可能性に資する建築物の価値評価に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 安藤正雄 （副査）教 授 福川裕一 教 授 小林秀樹 教 授 北原理雄

論 文 内 容 の 要 旨

成熟社会に移行しつつある我国において、戦後長期に継続した成長を前提とした制度・手法をそのまま受け継いでいくことには限界があり、建築に関わる社会システム全般の再編が必要となる。本研究は、建築物の長期利用を前提とし、建設・維持・更新のライフサイクルにおいて投資が円滑に行われる状況、即ち持続的に建築物を利活用することのフィージビリティとその成立条件を明らかにするために、不動産学における収益還元法に着目し、プロジェクトの価値と事業に関わる利害関係者に関する経済的要因の評価法の構築と分析を試みたものである。

本研究ではまず収益還元法の拡張を必要とする事例・状況に密接に関連する評価要素として、投資の平準化効果、事業年数（耐用年数）の長期化による収支改善効果、投資による増価効果、個別建物を越えたエリア・マネジメント効果の4つを特定し、次いで収益還元法の一般式の拡張・変形を行うことによってそれぞれの効果を評価できる式を導出できるか否か、またそれぞれの効果の判定に有効な評価変数（群）は何か等を明らかにした。その結果、割引率（インフレ率）や事業年数、事業期間内における投資配分パターン等の適切な組み合わせにより、持続可能なストックの有効活用を促す事業評価が可能となる等、収益還元法の拡張可能性が示された。本研究ではさらに、実施プロジェクトからいくつかのモデル事例を選び、先述の評価変数（群）の組み合わせによってこれらの事業の成立可能性を説明できることを示した。

論文審査の結果の要旨

成熟社会に移行しつつある我国において、戦後長期に継続した成長を前提とした制度・手法をそのまま受け継いでいくことには限界があり、建築に関わる社会システム全般の再編が必要となる。本研究は、建築物の長期利用を前提とし、建設・維持・更新のライフサイクルにおいて投資が円滑に行われる状況、即ち持続的に建築物を利活用することの可能性とその条件を明らかにするために、不動産学における収益還元法に着目し、プロジェクトの価値と事業に関わる利害関係者に関する経済的要因の評価法の構築と分析を試みたものである。

本研究では、まず国内外の事例調査より、持続可能性に深く関連する事業特性として「ストックの活用」、「投資の平準化」、「建物単体から複数建物を含むまちへの事業エリアの拡張」、「定期借地権等による土地取得費用の軽減」、「事業の長期化」の5つを抽出した。次いで、これらの特性の効果を評価するために収益還元法の拡張・変形を行い、主に「収益」、「初期投資費用」、「割引率」の3つの変数とした評価式を導いた。さらにこの評価式を用いて先の5つの特性を持つ事業のそれぞれについて実際のエリアを想定したケーススタディを行った結果、3変数の取りうる範囲によって持続可能な事業の成立可能性が説明できることが示された。

従来、比較的短期の事業にのみ有効とされ、建築・まちの持続可能性にとってはむしろネガティブな評価を与えがちであった収益還元法を拡張し、ストック社会への適用可能性を実証した本研究の成果は、平成21年1月28日に開催された本審査委員会において工学的に価値あるものと認められた。

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

氏 名	包 金花			
学位（専攻分野）	博 士（農 学）			
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 2 9 号			
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日			
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
学 位 論 文 題 目	アグロバクテリウム法によるハウレンソウの形質転換系の確立と有用遺伝子の導入			
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	三位正洋		
	（副査）教 授	木庭卓人	教 授	菊池眞夫
	准教授	中村郁郎	准教授	高垣美智子

論 文 内 容 の 要 旨

ハウレンソウはその栽培上、病虫害や葉中の硝酸蓄積など解決すべき多くの育種課題があるが、交配による育種では、これらの育種に利用できる有用な遺伝資源がハウレンソウの中に存在しない。現時点では、これらの問題を解決するためには遺伝子組換え技術が唯一の手段と考えられてゐる。従って本研究では、ハウレンソウの営利品種を対象に、Agrobacterium を用いた遺伝子組換え技術の確立を試みるとともに、確立した系を用いて硝酸還元酵素(NR)遺伝子、キチナーゼ遺伝子、Bt 毒素タンパク質遺伝子の導入をおこなった。まず、組換え体作出の基礎となる葉片からの植物体再生条件を検討した結果、品種間に大きな再分化能力の差があること、および培養温度が再分化に強く影響し、低温(14 度)が最適な品種が多いことが判明した。この結果を基にレポーター遺伝子を持つ Agrobacterium を感染させ、ハイグロマイシンで形質転換カルスを選抜し、それを低温下で再分化培地に置床した結果、形質転換個体を作出することに成功した。さらに形質転換個体を非形質転換個体と交配して後代を作出し、導入遺伝子が後代に遺伝することも確認した。この結果を基に、上記 3 遺伝子を導入した結果、これらの遺伝子を導入した個体を得ることが出来た。キチナーゼ遺伝子導入個体では病原菌である Fusarium への耐性、Bt 遺伝子導入個体では鱗翅目害虫に対する耐性を確認することが出来た。

論文審査の結果の要旨

ホウレンソウはその栽培上、病虫害や葉中の硝酸蓄積など解決すべき多くの育種課題があるが、交配による育種では、これらの育種に利用できる有用な遺伝資源がホウレンソウの中に存在しない。現時点では、これらの問題を解決するためには遺伝子組換え技術が唯一の手段と考えられている。従って本研究では、ホウレンソウの営利品種を対象に、*Agrobacterium* を用いた遺伝子組換え技術の確立を試みるとともに、確立した系を用いて硝酸還元酵素(NR)遺伝子、キチナーゼ遺伝子、Bt 毒素タンパク質遺伝子の導入をおこなった。まず、組換え体作出の基礎となる葉片からの植物体再生条件を検討した結果、品種間に大きな再分化能力の差があること、および培養温度が再分化に強く影響し、低温(14 度)が最適な品種が多いことが判明した。この結果を基にレポーター遺伝子を持つ *Agrobacterium* を感染させ、ハイグロマイシンで形質転換カルスを選抜し、それを低温下で再分化培地に置床した結果、形質転換個体を作出することに成功した。さらに形質転換個体を非形質転換個体と交配して後代を作出し、導入遺伝子が後代に遺伝することも確認した。この結果を基に、上記 3 遺伝子を導入した結果、すべてにおいて形質転換個体が得られ、キチナーゼ遺伝子導入個体では病原菌である *Fusarium* への耐性、Bt 遺伝子導入個体では鱗翅目害虫に対する耐性があることを確認することが出来た。これらの研究は、ホウレンソウの育種における遺伝子組換えを可能とし、さらに実用遺伝子の導入の有用性を示したものとして高く評価できる。

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

氏 名	角井 宏行
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 3 0 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Identification and analysis of pollen S candidate genes in apple and pear （リンゴおよびナシにおける花粉 S 遺伝子候補の同定と解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 佐々英徳 （副査）教 授 三位正洋 教 授 近藤 悟 教 授 木庭卓人

論 文 内 容 の 要 旨

バラ科ナシ亜科に属する果樹であるナシ・リンゴは配偶体型自家不和合性（GSI）を示し、その克服・制御は重要な育種的課題である。また、花粉と雌ずい間の「自己・非自己」識別の分子機構は生物学的にも興味深い。バラ科の GSI は S 遺伝子座に完全に連鎖して座乗する雌ずい S 遺伝子と花粉 S 遺伝子に支配され、雌ずい S 遺伝子は S-RNase をコードしている事が知られている。サクラ亜科サクラ属植物においては花粉 S 遺伝子として F-box 遺伝子 SFB/SLF が最近同定されたが、ナシ亜科の花粉 S 遺伝子は不明であった。

本研究は、花粉 S 遺伝子の同定を目的にリンゴ S 遺伝子座を 300 kb 以上に渡ってカバーする BAC コンテイングを構築した後その塩基配列を完全に決定し、互いに類似した新規の F-box 遺伝子 2 個を花粉 S 遺伝子候補として同定し、SFBB (S locus F-box brothers) と命名した。SFBB はナシにおいても同定された。SFBB は花粉 S 遺伝子に期待される諸性質を備えているが、単一 S ハプロタイプに複数存在する点が他の S-RNase 型 GSI システムで知られる花粉 S 遺伝子と異なっており、興味深い。更に、SFBB を用いた新規のナシ S 遺伝子型判定法が確立された。

本研究はナシ・リンゴで初めて花粉 S 遺伝子候補を同定しただけでなく、その特徴が極めてユニークであることから、重要な知見であると共に今後の更なる発展が期待できる。また、その発見が育種的にも重要な技術に応用できる事も示した。

論文審査の結果の要旨

バラ科ナシ亜科に属する果樹であるナシ・リンゴは配偶体型自家不和合性 (GSI) を示し、その克服・制御は重要な育種的課題である。また、花粉と雌ずいの間の「自己・非自己」識別の分子機構は生物学的にも興味深い。バラ科の GSI は S 遺伝子座に完全に連鎖して座乗する雌ずい S 遺伝子と花粉 S 遺伝子に支配され、雌ずい S 遺伝子は S-RNase をコードしている事が知られている。サクラ亜科サクラ属植物においては花粉 S 遺伝子として F-box 遺伝子 SFB/SLF が最近同定されたが、ナシ亜科の花粉 S 遺伝子は不明であった。

本研究は、花粉 S 遺伝子の同定を目的にリンゴ S 遺伝子座を 300 kb 以上に渡ってカバーする BAC コンテイングを構築した後その塩基配列を完全に決定し、互いに類似した新規の F-box 遺伝子 2 個を花粉 S 遺伝子候補として同定し、SFBB (S locus F-box brothers) と命名した。SFBB はナシにおいても同定された。SFBB は花粉 S 遺伝子に期待される諸性質を備えているが、単一 S ハプロタイプに複数存在する点が他の S-RNase 型 GSI システムで知られる花粉 S 遺伝子と異なっており、興味深い。更に、SFBB を用いた新規のナシ S 遺伝子型判定法が確立された。

本研究はナシ・リンゴで初めて花粉 S 遺伝子候補を同定しただけでなく、その特徴が極めてユニークであることから、重要な知見であると共に今後の更なる発展が期待できる。また、その発見が育種的にも重要な技術に応用できる事も示した。

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

氏 名	佐藤 宏行
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 3 1 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Molecular genetic studies on the determinate growth habit and karyotype in cucumber (<i>Cucumis sativus</i> L.) （キュウリ（ <i>Cucumis sativus</i> L.）における伸育性と核型に関する分子遺伝学的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 木庭卓人 （副査）教 授 三位正洋 教 授 佐藤隆英 准教授 佐々英徳

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、キュウリの茎の伸長が栄養成長の過程で停止し茎頂に花芽をつける“芯止まり性（伸育性）”に注目し、その候補遺伝子の単離を行うとともに、連鎖解析と発現解析によってその特徴を明らかにしたものである。シロイヌナズナの伸育性関連遺伝子 FT/TFL1 の塩基配列をもとにプライマーを設計し、キュウリの芯止まり性に関連する遺伝子 de の候補ホモログを 6 個単離した。アミノ酸配列の比較によりキュウリの FT ホモログ(CsFT)と TFL1 ホモログ(CsTFL1)はそれぞれ FT と TFL1 と同様の機能を持っていることが示された。連鎖解析の結果、2 つのホモログは伸育性との間に連鎖関係がなかった。発現パターンの結果から、2 つのホモログで無限伸育性と有限伸育性の品種の間で特徴的な差異が見られた。しかし、これらのホモログには両品種の間でエキソンとイントロンの配列に違いがなかった。この結果、de に直接的に関連する DNA 断片の検出はできなかったが、伸育性に関係すると思われる一連の遺伝子を単離し、特徴を明らかにした。

次に、キュウリの基本的な細胞遺伝学上の情報を得るため、蛍光 in situ hybridization(FISH)法を用いて、日本のキュウリ品種の核型分析を行った。その結果、染色体識別マーカーである 5S および 45SrRNA 遺伝子と FT/TFL1 ホモログによる FISH シグナル、そしてヘテロクロマチン領域の位置によって、7 本の染色体の特徴を明らかにした。これによりキュウリの各染色体の識別が可能となった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、キュウリの茎の伸長が栄養成長の過程で停止し茎頂に花芽をつける“芯止まり性（伸育性）”に注目し、その候補遺伝子の単離を行うとともに、連鎖解析と発現解析によってその特徴を明らかにしたものである。シロイヌナズナの伸育性関連遺伝子 FT/TFL1 の塩基配列をもとにプライマーを設計し、キュウリの芯止まり性に関連する遺伝子 de の候補ホモログを 6 個単離した。アミノ酸配列の比較によりキュウリの FT ホモログ(CsFT)と TFL1 ホモログ(CsTFL1)はそれぞれ FT と TFL1 と同様の機能を持っていることが示された。連鎖解析の結果、2 つのホモログは伸育性との間に連鎖関係がなかった。発現パターンの結果から、2 つのホモログで無限伸育性と有限伸育性の品種の間で特徴的な差異が見られた。しかし、これらのホモログには両品種の間でエキソンとイントロンの配列に違いがなかった。この結果、de に直接的に関連する DNA 断片の検出はできなかったが、伸育性に関係すると思われる一連の遺伝子を単離し、特徴を明らかにした。

次に、キュウリの基本的な細胞遺伝学上の情報を得るため、蛍光 in situ hybridization(FISH)法を用いて、日本のキュウリ品種の核型分析を行った。その結果、染色体識別マーカーである 5S および 45SrRNA 遺伝子と FT/TFL1 ホモログによる FISH シグナル、そしてヘテロクロマチン領域の位置によって、7 本の染色体の特徴を明らかにした。これによりキュウリの各染色体の識別が可能となった。

これらの研究はキュウリの育種において貴重な情報を提供するものであり、その学術的価値は大きい。

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

氏 名	上西 愛子
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 3 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ハウレンソウ(<i>Spinacia oleracea</i>)における硝酸塩・シュウ酸塩濃度の品種間差異評価およびその要因解析
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 篠原 温 （副査）教 授 渡邊幸雄 教 授 田代 亨 准教授 丸尾 達

論 文 内 容 の 要 旨

ハウレンソウは人間の健康に影響をおよぼすとされる硝酸塩とシュウ酸塩を含むことからこれらの低減化が求められる。そこで本研究では雨よけハウスにおいて、まず 4 作(冬・春・夏・秋)、同一の窒素施用量で 182 品種を栽培したところ、硝酸塩濃度は作期通じて基本的に一定だがシュウ酸塩濃度は作期によって大きく変動することを明らかにした。また、栽培日数の品種間差異が最も大きい冬作において、硝酸塩濃度は栽培日数、有効積算温度、積算日射量、クロロフィル含有量に負の相関関係を、葉柄葉身比には正の相関関係を示し、シュウ酸塩濃度は逆の相関関係を示したことを明らかにした。次に窒素施用量を灌水量の影響を調べたところ、シュウ酸塩濃度については品種間差異が大きかったが、硝酸塩濃度は品種間だけでなく処理区間にも有意差が認められた。次に固定品種とその改良品種について調べたところ、西洋系品種の硝酸塩濃度がより低くシュウ酸塩濃度は高いことが明らかになった。そこで東洋系の系統を片親にトッパクロス検定を行ったところ、西洋系の品種を交雑すると硝酸塩濃度は減少するもののシュウ酸塩濃度は高まることが明らかになった。

以上の結果から、追肥なしの基肥による雨よけハウスの土耕栽培で硝酸塩・シュウ酸塩濃度を両方低減するには、シュウ酸塩濃度の低い早生品種を用い、窒素施用量を減らすか栽培後期に十分な灌水をすることで硝酸塩濃度を減らす、という手段が有効である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

ホウレンソウは人間の健康に影響をおよぼすとされる硝酸塩とシュウ酸塩を含むことからこれらの低減化が求められる。そこで本研究では雨よけハウスにおいて、まず4作(冬・春・夏・秋)、同一の窒素施用量で182品種を栽培したところ、硝酸塩濃度は作期通じて基本的に一定だがシュウ酸塩濃度は作期によって大きく変動することを明らかにした。また、栽培日数の品種間差異が最も大きい冬作において、硝酸塩濃度は栽培日数、有効積算温度、積算日射量、クロロフィル含有量に負の相関関係を、葉柄葉身比には正の相関関係を示し、シュウ酸塩濃度は逆の相関関係を示したことを明らかにした。次に窒素施用量を灌水量の影響を調べたところ、シュウ酸塩濃度については品種間差異が大きかったが、硝酸塩濃度は品種間だけでなく処理区間にも有意差が認められた。次に固定品種とその改良品種について調べたところ、西洋系品種の硝酸塩濃度がより低くシュウ酸塩濃度は高いことが明らかになった。そこで東洋系の系統を片親にトップクロス検定を行ったところ、西洋系の品種を交雑すると硝酸塩濃度は減少するもののシュウ酸塩濃度は高まることが明らかになった。

以上の結果から、追肥なしの基肥による雨よけハウスの土耕栽培で硝酸塩・シュウ酸塩濃度を両方低減するには、シュウ酸塩濃度の低い早生品種を用い、窒素施用量を減らすか栽培後期に十分な灌水をすることで硝酸塩濃度を減らす、という手段が有効である可能性が示された。

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

氏 名	多田 有人
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 3 3 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ヒメマツタケ（ <i>Agaricus blazei</i> Murrill）栽培用堆肥の発酵工程における微生物群集構造に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 安藤昭一 （副査）教 授 政田正弘 教 授 西田芳弘 教 授 田中 寛

論 文 内 容 の 要 旨

様々な生理活性をもつヒメマツタケは、堆肥を培地として栽培される。本研究では、ヒメマツタケ栽培用堆肥の製造の効率化と簡易な熟度判定方法を確立するための基盤的知見を得ることを目的として、堆肥発酵工程における微生物の消長を解析した。堆肥発酵工程(2005 年冬)での細菌群集構造の変化を PCR-DGGE 法（DNA を指標とした細菌群集構造の分析方法）によって分析したところ、子実体収量が最大になる時点と、C/N 比が安定化する時期、および細菌群集構造が安定化する時点が一致した。これらの結果は、2005 年夏季および 2006 年冬季の二度の追試で再現性が得られた。以上 3 つの製造バッチが異なる堆肥中での細菌群集構造を比較したところ、互いに同様であり、子実体収量が最大になる時点で出現する、同一の細菌が共通して存在することが明らかとなった。以上から、堆肥熟度の指標として、細菌フローラが利用できる可能性が示された。一方、ヒメマツタケ栽培に有用な微生物の獲得を目指し、子実体収量が最高になる時期以降の堆肥試料（2005 年冬）から微生物の分離および同定を行い、細菌 6 株、放線菌 15 株、糸状菌 1 株を同定した。これらのうち 9 株を用いてヒメマツタケ菌糸伸長への影響を調べたところ、*Acinetobacter* sp. 21405 株存在下でヒメマツタケ菌糸伸長が促進されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

様々な生理活性を持つヒメマツタケは、堆肥を培地として栽培される。本研究では、ヒメマツタケ栽培用堆肥の製造の効率化と簡易な熟度判定方法を確立するための基盤的知見を得ることを目的として、堆肥醗酵過程における微生物の消長を解析した。

堆肥醗酵過程での細菌群集構造の変化を PCR-DGGE 法によって分析したところ、子実体収量が最大になる時点と、C/N 比が安定する時期、および細菌群集構造が安定化する時点が一致した。これらの結果は 2 回の追試でも再現性が得られた。これらの異なる堆肥中の細菌群集構造を比較しところ、同様のパターンであり、子実体収量が最大になる時点で出現する同じ細菌が共通して存在することが明らかとなった。以上から、堆肥熟度の指標として、細菌フローラが利用できることが示された。

ヒメマツタケ栽培に有用な微生物の獲得を目指して、子実体収量が最高になる時期以降の堆肥試料から、微生物の分離および同定を行った。その結果、細菌 6 株、放線菌 15 株、糸状菌 1 株を得た。これらのうち 9 株を用いてヒメマツタケ菌糸伸長への影響を調べたところ、*Acinetobacter* sp. 21405 株存在下で、ヒメマツタケ菌糸伸長が促進された。以上の研究は、ヒメマツタケ栽培方法の改善と効率化に対して、有効な知見を提供している。

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

氏 名	知久 和寛
本 籍	博 士 (農 学)
学位 (専攻分野)	千大院自博甲第農 1 3 4 号
学 位 記 番 号	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の日付	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位記授与の要件	細菌に由来するキシロオリゴ糖転移酵素の性状と応用
学 位 論 文 題 目	
	(主査) 教 授 安藤昭一
論 文 審 査 委 員	(副査) 教 授 政田正弘 教 授 西田芳弘
	教 授 田中 寛

論 文 内 容 の 要 旨

多価フェノール化合物に糖質が結合した化合物 (グルコシル化多価フェノール) は, 抗菌活性, 抗酸化性などの生理活性をもつ機能性複合糖鎖として位置づけられている。一方, 糖質加水分解酵素には, フェノール化合物の水酸基への糖転移 (配糖化) 反応を触媒するものが知られている。本研究では, 木質成分の一つであるキシランからのキシロシル化多価フェノールの効率的合成法の開発を目的とし, キシランと多価フェノールからオリゴキシロシル化多価フェノールを一段階で生成する, 新規のキシロオリゴ糖転移酵素を探索・同定した。また, その性状を決定し, 新規化合物の合成に応用した。

土壌や樹木の葉を分離源とし, カテコールに対してキシロオリゴ糖を転移する活性をもつ微生物を探索し, *Bacillus* 属細菌 KT12 株を得た。カテコールのキシロオリゴ糖転移活性を指標に, KT12 株の培養液から酵素 OxtA (Oligoxylosyl transfer enzyme) を精製した。OxtA は, 21kDa で, 糖転移反応の至適温度 40・C、至適 pH は pH4-11 (ほぼ一定値) であった。また, 本酵素の N 末端アミノ酸配列をもとにキシロオリゴ糖転移酵素遺伝子 (oxtA) をクローン化し, 推定一次構造を決定した。OxtA は糖質加水分解酵素分類群のファミリー 1 1 に属するキシラナーゼと高い相同性を示した。大腸菌を宿主として生産させた組換え OxtA を用い, 新規のチロシナーゼ阻害剤としてオリゴキシロシルヒドロキノンの合成およびその機能評価を行った。その結果, 良好な阻害活性を示し, かつその阻害形式は糖鎖長に依存した。

論文審査の結果の要旨

多価フェノール化合物に糖質が結合した化合物（グリコシル化多価フェノール）は、抗菌活性、抗酸化性などの生理活性をもつ機能性複合糖質である。一方、糖質加水分解酵素には、フェノール化合物の水酸基への糖転移（配糖化）反応を触媒するものが知られている。本研究では、木質成分の一つであるキシランからのキシロシル化多価フェノールの効率的合成法の開発を目的として行った。

土壌や樹木の葉を分離源とし、カテコールに対してキシロオリゴ糖を転移する活性を持つ微生物を探索し、*Bacillus* 属細菌 KT12 株を得た。カテコールへのキシロオリゴ糖転移活性を指標に、KT12 株の培養液から酵素 OxtA (Oligoxylosyl transfer enzyme) を精製した。OxtA は、分子量 21kDa で、糖転移反応の至適温度 40℃、至適 pH は 6.8 であった。本酵素の N 末端アミノ酸配列を基にキシロオリゴ糖転移酵素遺伝子 (oxtA) を得た。OxtA は糖質加水分解酵素のファミリー 11 に属するキシラナーゼと高い相同性を持つ。

大腸菌を宿主として生産した組換え OxtA はキシランと多価フェノールからオリゴキシロシル化多価フェノールを一段階で生成した。また同 OxtA を用いて新規のチロシナーゼ阻害剤としてオリゴキシロシルヒドロキノンの合成及び機能性評価を行った。その結果、良好な阻害活性を持つ化合物が合成され、その阻害形式は糖鎖長に依存した。

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

氏 名	孫 立倉
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 3 5 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	いわゆる自然農薬に関する研究、特に「カメガード」と「ニームオイル」の生物活性と有効成分について
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 渡邊幸雄 （副査）教 授 雨宮良幹 教 授 篠原 温 教 授 田代 亨 （審査協力者）東京農業大学 客員教授 本山直樹

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、いわゆる自然農薬と称される有機・無農薬栽培で使用されている資材の中で、「カメガード」と「ニームオイル」についてその生物活性と有効成分について研究したものである。カメガードはカメムシ防除に使用されているが、圃場散布試験ではエダマメ畑に大発生していたチャバネアオカメムシには防除効果は認められなかった。合成ピレスロイド剤シベルメトリンとの混用散布では顕著な防除効果があったが、それはシベルメトリンによるものと推定された。カメガードは植物の生育促進目的にも使用されているので、ハウス内でトマトのポット試験を行ったところ、草丈には差が見られなかったが収量の増大と糖度の増加が認められた。また、本剤はまた、積雪期の矮性リンゴの台木の野ねずみによる食害防除目的にも使用されているので、ラットとマウスを用いて忌避効果を検討した。本剤は摂食阻害、飲水阻害効果を示し、有効成分は低分子量の水溶性画分であることがわかった。この効果は味覚忌避効果であり、臭覚忌避ではないと推察された。

一方、ニームオイルはピーマンやキュウリの減農薬栽培で使用されていたが、室内実験での検定の結果、コナガ幼虫に著しく高い殺虫活性を示し、ヒメダカに対する魚毒性も著しく高いことがわかった。GCMS 並びに HPLC 分析によって抗生物質殺虫剤のアバメクチンが約 1700ppm、殺虫協力剤のピペロニルブトキシドが約 8000ppm 検出されたので、防除効果は混入されているこれらの化学合成農薬によることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本論文は、自然農薬と称され有機・無農薬栽培で利用できる資材の中で、「カメガード」と「ニームオイル」についてその生物活性と有効成分について研究したものである。カメガードは主としてカメムシ防除に使用されているが、エダマメ畑に大発生していたチャバネアオカメムシには防除効果は認められなかった。しかし、合成ピレスロイド剤シベルメトリンとの混用散布では顕著な防除効果が認められたが、これはシベルメトリンによるものと推定された。また、本剤は積雪期の矮性リンゴの台木の野ねずみによる食害防除目的にも使用されているので、ラットとマウスを用いて忌避効果を検討した。その結果、摂食阻害、飲水阻害効果がみられた。低分子量の水溶性画分に有効成分が検出された。以上の結果から、本剤の効果は味覚忌避効果であると推察している。

一方、ニームオイルはピーマンやキュウリの減農薬栽培で使用されている。室内実験の結果、コナガ幼虫に著しく高い殺虫活性を示すとともに、ヒメダカに対する魚毒性も著しく高いことが認められた。これらの成分を GCMS 並びに HPLC により分析した結果から、本剤には抗生物質殺虫剤のアバメクチンが約 1700ppm、殺虫協力剤のピペロニルブトキシドが約 8000ppm 検出された。これらの結果から、本剤の防除効果はこれらの化学合成農薬によることが明らかとなった。

以上得られた結果は、学問的にも、社会的にも価値あるものと判断され、関係学会誌に2報投稿され、受理されている。

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

氏 名	小粥 理絵
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農 1 3 6 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	養液栽培におけるトマト青枯病の防除に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 雨宮良幹 （副査）教 授 篠原 温 准教授 穴戸雅宏 教 授 後藤英司

論 文 内 容 の 要 旨

閉鎖型養液栽培における作物の根部病害対策を目的として、トマト青枯病（病原菌；*Ralstonia solanacearum*）を対象にヨウ素吸着樹脂（I2 樹脂）または微生物施用を利用した防除の可能性について検討した。ヨウ素処理では、I2 樹脂とヨウ素除去樹脂の備わった装置を改良型 NFT システムに組み込み、発病に及ぼす効果を調査した。殺菌装置内で培養液を殺菌処理する方式（直列型）では、毎日処理（3 時間、2L/min）することにより病原菌の生菌数は低く推移し、発病は抑えられた。また、栽培システム全体を殺菌処理する方式（並列型）では、システム全体において培養液の I2 濃度が殺菌に必要な濃度の 1ppm 以上となり、高い防除効果が得られたが、処理期間によってはトマトに対する生理障害の発生が懸念された。一方、微生物を利用した防除では、三浦半島の発病抑止土壌から分離・選抜した細菌の効果について検討した結果、供試 4 菌株中 3 菌株に抑制効果が見られ、それを混合して処理するとさらに効果が高まった。また、発病抑止性が高まったコンポスト添加土壌の微生物群の効果について検討した結果、土壌に含まれる細菌群を培養・増殖して処理すると高い防除効果が得られ、トマト根面では無処理区の個体に比べて微生物活性が増幅するとともに、特異的な細菌群集構造が構築されていた。以上の結果、発病抑止土壌由来の細菌群は養液栽培における作物の根部病害の防除に利用し得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

閉鎖型養液栽培における作物の根部病害対策を目的として、トマト青枯病（病原菌；*Ralstonia solanacearum*）を対象にヨウ素吸着樹脂（I2 樹脂）または微生物施用を利用した防除の可能性について検討した。ヨウ素処理では、I2 樹脂とヨウ素除去樹脂の備わった装置を改良型 NFT システムに組み込み、発病に及ぼす効果を調査した。殺菌装置内で培養液を殺菌処理する方式（直列型）では、毎日処理（3 時間、2L/min）することにより病原菌の生菌数は低く推移し、発病は抑えられた。また、栽培システム全体を殺菌処理する方式（並列型）では、システム全体において培養液の I2 濃度が殺菌に必要な濃度の 1ppm 以上となり、高い防除効果が得られたが、処理期間によってはトマトに対する生理障害の発生が懸念された。一方、微生物を利用した防除では、三浦半島の発病抑止土壌から分離・選抜した細菌の効果について検討した結果、供試 4 菌株中 3 菌株に抑制効果が見られ、それを混合して処理するとさらに効果が高まった。また、発病抑止性が高まったコンポスト添加土壌の微生物群の効果について検討した結果、土壌に含まれる細菌群を培養・増殖して処理すると高い防除効果が得られ、トマト根面では無処理区の個体に比べて微生物活性が増幅するとともに、特異的な細菌群集構造が構築されていた。以上の結果、発病抑止土壌由来の細菌群は養液栽培における作物の根部病害の防除に利用し得ることが示唆された。

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

氏 名	西村 徹郎
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院自博甲第農137号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	制御環境下における薬用植物の生長促進・高品質化のための光環境調節—セントジョーンズワートを例として—
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 天野 洋 （副査）教 授 古在豊樹 教 授 江頭祐嘉合 准教授 高垣美智子 准教授 大山克己

論 文 内 容 の 要 旨

本申請論文の研究内容の背景と結果は以下の通りである。

薬用植物の世界的な需要増大に起因して、野生の薬用植物が乱獲された結果、その枯渇に対する懸念が増大しつつある。他方、自然環境下では、環境条件が変動することに起因して、一定の品質の薬用植物を安定的に入手することが難しい。気象条件に左右されない施設内での栽培であれば、薬用植物の薬効成分増大に適した環境条件に調節することが容易であり、上述の問題点の解決もしくは改善が期待される。

申請者は、このような施設において、人工光源の光質および光強度が、薬用植物の一つであるセントジョーンズワート（和名：セイヨウオトギリソウ）の生長および薬効成分濃度に及ぼす影響について調査した。本論文の第2章では、青色および赤色蛍光ランプ下で育成し、生長を比較した結果、赤色蛍光ランプ下では、青色蛍光ランプ下に比べて生長が促進されることを示した。また、第3章では、3種類の蛍光ランプ（青色、白色および赤色）および2水準の光合成有効光量子束（250および500 $\mu\text{mol m}^{-2}\text{s}^{-1}$ ）を組み合わせた条件下で、生長および薬効成分濃度を調査し、植物体あたりの薬効成分量について比較し、植物体あたりの薬効成分量の増大には、PPF250 $\mu\text{mol m}^{-2}\text{s}^{-1}$ で赤色光の条件が適していることを解明した。将来、制御環境下における薬用植物の栽培が実現すると予想され、本研究で得られた知見が役立つと考えられた。

論文審査の結果の要旨

本申請論文の研究内容の背景と結果は以下の通りである。

薬用植物の世界的な需要増大に起因して、野生の薬用植物が乱獲された結果、その枯渇に対する懸念が増大しつつある。他方、自然環境下では、環境条件が変動することに起因して、一定の品質の薬用植物を安定的に入手することが難しい。気象条件に左右されない施設内での栽培であれば、薬用植物の薬効成分増大に適した環境条件に調節することが容易であり、上述の問題点の解決もしくは改善が期待される。

申請者は、このような施設において、人工光源の光質および光強度が、薬用植物の一つであるセントジョーンズワート（和名：セイヨウオトギリソウ）の生長および薬効成分濃度に及ぼす影響について調査した。本論文の第2章では、青色および赤色蛍光ランプ下で育成し、生長を比較した結果、赤色蛍光ランプ下では、青色蛍光ランプ下に比べて生長が促進されることを示した。また、第3章では、3種類の蛍光ランプ（青色、白色および赤色）および2水準の光合成有効光量子束（250 および 500 $\mu\text{mol m}^{-2}\text{s}^{-1}$ ）を組み合わせた条件下で、生長および薬効成分濃度を調査し、植物体あたりの薬効成分量について比較し、植物体あたりの薬効成分量の増大には、PPF250 $\mu\text{mol m}^{-2}\text{s}^{-1}$ で赤色光の条件が適していることを解明した。将来、制御環境下における薬用植物の栽培が実現すると予想され、本研究で得られた知見が役立つと考えられた。

提出された論文および公開発表による審査において、上記の結果は有用な薬用植物の安定生産に関する研究に一石を投じるものであると評価した。また、口頭試問により専門科目の学力を十分に持つことを確認し、英語による論文作成及び発表能力をもって外国語の判定とした。

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

氏 名	三 好 智 広		
学位（専攻分野）	博 士（理 学）		
学 位 記 番 号	千大院理博乙第理2号		
学位記授与の日付	平成21年3月25日		
学位記授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学 位 論 文 題 目	Penetration of fast positive ions through carbon foils: Analysis of Density Effects (高速重イオンと炭素薄膜の荷電変換過程：固体との衝突における密度効果)		
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授	河 合 秀 幸	
	(副査) 教 授	室 清 文	教 授 小 堀 洋
	准教授	野 田 耕 司	准教授 吉 田 滋
	教 授	倉 澤 治 樹	

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、カーボンフォイル通過後の MeV/u 領域の高速重イオンの荷電分布を精密に実測し、固体ターゲットとの衝突における密度効果を考慮した荷電分布を評価することで、イオンと固体原子の衝突についての荷電変換に関する情報を得ることである。

この研究では、2.6, 4.3, 6.0 MeV/u の3つのエネルギーについて、C ~ Xe までの幅広いイオン種が、厚さ 10 ~ 350 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のカーボンフォイルを通過した後の厚さ(D)に依存する荷電分布 $Fq(D)$ と、十分な厚さでの平衡荷電分布 $Fq_{\infty}(D \rightarrow \infty)$ を精密に測定した。これらをもとに、10 個の異なったイオン電荷のモデルを用いて、平衡荷電分布 Fq_{∞} とターゲット密度効果を考慮したイオンの有効電離断面積の平衡方程式を解くことで、密度効果の固体ターゲットでの重要性を始めて定量的に明らかにし、さらに、イオンの電子状態に関する情報を得ることができた。即ち、固体中では連続的な衝突が起こるため高い励起状態にあるイオンは次々と電離され、低励起状態のイオンのみが存在することがわかった。さらに、イオンの励起状態分布と衝突断面積に関する平衡方程式を解くことにより、イオンの励起状態分布に関する定量的な情報を得ることができた。

これらの高精度の実験データをもとに、固体中でのイオン - 原子衝突に関する興味ある重要な情報のみならず、これまで不十分だった加速器で使用する最適なフォイルの厚さを決定するための情報を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

通常の原子核加速器は、何らかの方法で生成されたイオンを静電場で加速する静電加速器（イオン源）、前段加速器、主加速器で構成される。イオン源では電子を少数個失ったイオンが多数生成されるが、主加速器では効率的な粒子加速を行うため電子を全て失った裸の原子核を使用する。そのため、前段加速器と主加速器との間に、例えば炭素薄膜を挿入してイオンビームを完全に電離させる。素過程のイオンビームと炭素原子による電離断面積や電子捕獲断面積などの実測値によって薄膜通過後の高電離イオンの生成割合を求める計算コードが開発されているが、広い範囲で実験値と一致しないといわれていた。

本研究では、C ~ Xeまでの入射イオンについて、核子当たりの入射エネルギーが2.6, 4.3, 6.0 MeV/uの3点で、炭素薄膜の厚さが10 ~ 350 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の範囲で薄膜通過後の高電離イオンの割合を精密に測定した。そして、軽くて高エネルギーのイオン以外では既存の計算コードの予想値が実測値を再現できないことを明らかにした。

本研究ではこの不一致の主因として、固体中では高励起状態の電子が基底状態に遷移する前に連続的な衝突によって電離するため少数の低励起状態のイオンのみが存在するというターゲット密度効果を想定した。そして、イオンの電離・励起状態の分布とターゲット密度効果を考慮した有効電離断面積・励起や遷移断面積・電子捕獲断面積などを含んだ平衡方程式を開発した。そしてこの解が任意の核種・入射エネルギー・膜厚で実測値とよく一致することを証明した。

本研究によって、原子核加速器で必須だがこれまでは経験値に頼っていた荷電変換薄膜の最適条件を簡単に得ることができるようになった。

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

氏 名	森 田 秀 彦
学位（専攻分野）	博 士（理 学）
学 位 記 番 号	千大院理博乙第理3号
学位記授与の日付	平成21年3月25日
学位記授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学 位 論 文 題 目	水に富む流体の浸透による高温泥質変成岩の部分融解過程に関する実験的研究： 特に、石墨を含む粗粒岩の融解組織形成におけるメルト中の元素の拡散の役割について
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 井 上 厚 行 （副査）教 授 廣 井 美 邦 准教授 津久井 雅 志 教 授 金 川 久 一

論 文 内 容 の 要 旨

粗粒の泥質片麻岩をそのままの状態の水とともに高温高压条件（200MPa, 850-950℃）において部分融解させる実験を中心とした研究を行った。本研究は、従来から行われてきた岩石粉を用いる相平衡関係を決定するための研究とは異なり、粗粒の鉱物から構成される実在の岩石で進行する現象に主眼を置くものである。それによって大陸地殻の中—下部における部分融解の進行過程の解明に新しい視点が得られた。例えば、高温の粗粒変成岩に水に富む流体が浸透することで部分融解が進行する場合、一度粒間にメルトが形成されると、それ以降の水の浸透速度が大きく制限されることや、酸素分圧の高い流体が石墨含有岩に浸透すると二酸化炭素が発生して水の浸透を様々な程度に妨げることなどが明らかとなった。

また、メルト中の SiO₂ や Al₂O₃ などのネットワーク構成元素とアルカリ元素の拡散は、部分融解の進行過程を支配する主要な要因であることが明らかとなった。例えば、ネットワーク構成元素の相対的に遅い拡散が石英と長石との共融反応を律速することや、石英の存在にもかかわらずそれと非平衡な鉱物の生成の原因となることが明らかとなった。一方で、メルト中のアルカリ元素の相対的に速い拡散が、斜長石とアルカリ長石の近傍に Al₂O₃ 鉱物が生じることなど、融解組織の形成過程においても重要であることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

森田君は、粗粒の石墨を含有する泥質片麻岩（珪線石 - 堇青石 - 黒雲母片麻岩）をそのままの状態（粉碎しないで、粗粒の岩石状態）で水とともに高温高压条件（200MPa, 850-950℃）において部分融解させる実験を中心にした研究を行った。それは大陸地殻の中 - 下部において、堆積物起源の粗粒変成岩が部分融解する過程、特に水を主とする流体が浸透した場合に起こるであろう部分融解現象の諸過程を明らかにするための研究である。

この研究によって、従来から行われてきた岩石粉を用いた相平衡関係を決定するための研究結果とは異なった、新しい事項が明らかにされ、天然現象の解析や解明に新しい視点が提供された。たとえば、水の浸透によって一度造岩鉱物の粒間にメルトが形成されると、それ以降の水の浸透速度が大きく制限されることや、比較的酸素分圧の高い流体と石墨が反応して二酸化炭素が発生すると水の浸透が様々な程度に妨げられること、メルト中ではアルカリ元素の拡散がもっとも速いため、アルカリ長石の周辺のメルト中に局所的にアルミニウムの過剰が生じ、多量の石英を含有する岩石中であるにもかかわらず石英とは非平衡な Al_2O_3 鉱物が形成される場合があることなどである。

提出された本審査用の学位論文と1月23日の午後に開催された公開発表会での発表ならびに質疑応答から、本論文が博士の学位に十分に値するものであるとの結論に達した。

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

氏 名	中城 康彦
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院工博乙第工1号
学位記授与の日付	平成21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	建築物の資産性を担保するプロパティマネジメントに関する研究 ー建築物の空間的・時間的要素のマネジメント理念ー
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 安藤正雄 （副査）教 授 福川裕一 教 授 小林秀樹 教 授 北原理雄

論 文 内 容 の 要 旨

持続可能な社会の実現のためには、建築物が社会に提供する空間が社会のニーズに合致して長い時間にわたって利用される必要がある。建築物の長期利用が実現される場合、建築物の寿命は特定人の所有期間や利用期間を超えることより、所有者や利用者が交代することを前提とする必要がある。また、建築物の寿命は、建築物が社会に提供する特定の用法に対する需要の存続期間を超えることより、用途や使い方を变えることを前提とする必要がある。本研究は、建築物を長期利用するためには、特定の所有・利用形態に即して目的に応じた建築物の利用を図りつつ、権利の承継や改修を契機として魅力を蓄積する一連のプロパティマネジメントが必要であることを、理念および手法として示すことを目的としたものである。

研究の材料は、建築学を修めた後不動産学の専門家として活動する審査申請者がこれまで携わってきた連担建築物設計制度、定期借地権制度、農住組合事業、米国の不動産管理業務、英国のリースホールド制度、日英のコンバージョン事業についての調査研究事業である。これらの事業で扱われた建築物の空間的要素と時間的要素に注目して分析を行い、結論として提示されたのは、建築物の資産価値の評価理念、敷地の範囲を超えた建築物の協調の視点、建築物の再生事業の必要条件、建築物の管理情報の社会的承継、建築物の開発・流通・金融の条件など、今後のプロパティマネジメントに必要となる理念と実現手法である。

論文審査の結果の要旨

長期利用の建築物寿命は特定人の所有期間や利用期間を超えることより、所有者や利用者が交代することを前提とする必要がある。また、建築物の寿命は、建築物が社会に提供する特定の用法に対する需要の存続期間を超えることより、用途や使い方を変えることを前提とする必要がある。本研究は、建築物を長期利用するためには、特定の所有・利用形態に即して目的に応じた建築物の利用を図りつつ、権利の承継や改修を契機として魅力を蓄積する一連のプロパティマネジメントが必要であることを、理念および手法として示したものである。

この包括的な検証の資料として用いられたのは、建築学を修めた後不動産学の専門家として活動する審査申請者がこれまで携わってきた連担建築物設計制度、定期借地権制度、農住組合事業、米国の不動産管理業務、英国のリースホールド制度、日英のコンバージョン事業についての調査研究である。市場で資産性を担保することを基礎とし、建築物の空間的要素あるいは時間的要素を縦軸、価値の創造と価値の評価を横軸として分析を行い、結論として提示されたのは、建築物の資産価値の評価理念、敷地の範囲を超えた建築物の協調の視点、建築物の再生事業の必要条件、建築物の管理情報の社会的承継、建築物の開発・流通・金融の条件など、今後のプロパティマネジメントに必要となる理念と実現手法である。

平成21年1月28日に開催された本審査委員会において、建築物を物的・法的・経済的側面を併せ持つ資産としてとらえ、物的な側面からだけでは解けない課題に解決の糸口を与えたこの研究の意義と成果が認められた。

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

氏 名	那須 昭夫
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院工博乙第工2号
学位記授与の日付	平成21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	Rheology Control of Complex Suspensions and Applications to UV-protective Technology （複合粒子分散系のレオロジー制御と紫外線防御技術への応用）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 大坪泰文 （副査）教 授 中込秀樹 教 授 前野一夫 准教授 小倉裕直 （外部審査委員）融合科学研究科 准教授 小関健一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、レオロジー物性から微粒子分散系の凝集性を評価することにより、紫外線防御能の高い化粧品用素材を開発することを目的とするものである。モデル分散系の調製には、分散媒として化粧品製剤の主剤であるシリコーン油を、粉体として紫外線散乱効果の高い微粒子酸化チタンと酸化亜鉛、さらに分散剤としてシリコーンに可溶でかつ汎用性の高いポリオキシエチレン（POE）変性シリコーンを用いた。分散剤の構造の違いに着目して検討したところ、親水基である POE が疎水部であるジメチルポリシロキサン（DMPS）のどこに位置しているかということが、分散性に大きく寄与することがわかった。POE の位置により、粉体への吸着特性が大きく異なるため凝集体サイズが変化し、得られた分散系のレオロジー物性に差が生じ、結果として、紫外線防御能にも大きな影響を与えた。DMPS が POE の両末端に位置する ABA 型の POE 変性シリコーンを合成し、微粒子酸化チタン/微粒子酸化亜鉛/シリコーン油系に用いたところ、粉体の凝集が全くないニュートン流動を示す分散系を得ることができ、さらに UV-A、B どちらの領域でも効果的に紫外線を遮蔽することを確認した。最終的に、微粒子分散系のレオロジー的性質と紫外線防御能との関係を定量的に明らかにし、凝集性の代表値である粘度や弾性率の値によって、分散系の紫外線防御能が予測できるという結論を導き、この成果を基礎にして実用化に成功した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、微粒子分散系の凝集性を評価することにより、紫外線防御能の高い化粧品用素材を開発することを目的とするものである。紫外線散乱効果の高いナノ粒子は酸化チタンと酸化亜鉛であるが、通常、液体中においては凝集体として存在するため、期待通りの性能が得られないという問題がある。一方、粒子が凝集したときその効果が最も大きく反映される物理量がレオロジーである。したがって、レオロジー物性から凝集性の評価を行い、それを基礎として紫外線防御能の制御法を確立するというのが研究の流れになる。本研究では分散剤としてポリオキシエチレン (POE) 変性シリコーンを用い、分子構造と分散機能との関係について検討した。その結果、親水基である POE が疎水部であるジメチルポリシロキサン (DMPS) のどこに位置しているかということが、分散性に深く関与することがわかった。そこで、DMPS が POE の両末端にある変性シリコーンを合成したところ、凝集が全くない分散系を得ることができた。また、この分散系は、UV-A、B どちらの領域でも効果的に紫外線を遮蔽することを確認した。微粒子分散系のレオロジー的性質と紫外線防御能との定量的関係とともに凝集メカニズムを明らかにし、これを基礎に実用化に成功した。

本研究は、レオロジー評価により紫外線防御能を制御するという分散技術を確立したものであり、平成 21 年 1 月 19 日開催の公開論文発表会において、博士（工学）の学位を受けるのに十分値するものと判定された。

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

氏 名	藤田 敦子		
学位（専攻分野）	博 士（工 学）		
学 位 記 番 号	千大院工博乙第工3号		
学位記授与の日付	平成21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	Studies on Structure and Molecular Interactions of Non-polar Nematic Liquid Crystalline Compounds（非極性ネマチック液晶の構造及び分子間相互作用に関する研究）		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	藤田 力	
	（副査）教 授	坂本昌巳	教 授 幸本重男
	教 授	岩館泰彦	教 授 岸川圭希

論 文 内 容 の 要 旨

表示素子に使用される実用液晶材料において液晶化合物単体は広い液晶温度範囲、低い粘性、適切な光学異方性および弾性定数を有することが好ましい。液晶化合物の異方的特性は分子形状と分子間相互作用に強く依存している。異方特性のうち、光学異方性値は分子長軸方向の結合共役の度合いに支配され、また液晶温度範囲、回転粘性および弾性定数は液晶化合物の分子間相互作用の強弱及び種類によって決定される。著者は分子構造と分子間相互作用の強弱による液晶の特性変化を検討する目的で、液晶分子への共役部分構造に導入による光学的異方性と液晶温度範囲に与える影響及びエーテル結合導入により発現する液晶相の種類および分子構造とバルク液晶特性について検討を行った。

その結果、ブテンーインまたはヘキセンジイン型鎖状多重共役結合導入あるいは末端シアノエチレニル基導入によって粘度を上昇させることなく液晶温度範囲を拡大でき、かつ光学的異方性値を大きくできることが判った。共役部分構造にフッ素原子を導入することによって粘性の上昇は著しく阻害され、また液晶相上限温度は低下することからこれらの特性は二量体形成による見かけ上の分子長の増加が一因と考えられる。またエーテル結合を鎖状部分または液晶コア部分を構成する環状構造連結部分に導入することによって配向秩序度が低下し、より高次の液晶相であるスメクチック相の発現を抑えてネマチック相温度範囲を拡大できることが判った。

論文審査の結果の要旨

提出された論文は、非極性ネマチック液晶の構造及び分子間相互作用に関してまとめたものである。

実用液晶材料において液晶化合物単体は広い液晶温度範囲、低い粘性、適切な光学異方性及び弾性定数を有することが望まれる。液晶化合物の異方的特性は分子形状と分子間相互作用に強く依存している。異方的特性のうち、光学異方性値は分子長軸方向の結合共役の度合いに支配され、また液晶温度範囲、回転粘性及び弾性定数は液晶化合物の分子間相互作用の強弱及び種類によって決定される。

そこで、分子構造と分子間相互作用の強弱による液晶の特性変化を解明するために、液晶分子への共役部分構造導入による液晶温度範囲と光学的異方性に与える影響を詳細に検討したところ、ブテンインまたはヘキセンジイン型鎖状多重共役結合導入あるいは末端シアノエチレニル基導入によって粘度上昇なく液晶温度範囲拡大と光学的異方性値増大が達成できることを新たに見出した。また、共役部分構造へのフッ素原子導入は、粘性上昇大幅阻害及び液晶相上限温度低下作用があることを明確にした。

さらに液晶化合物中にエーテル結合を鎖状部分または液晶コア部分を構成する環状構造連結部分に導入することにより配向秩序度を低下させ、より高次の液晶相であるスメクチック相の発現を抑え、ネマチック相温度範囲拡大が可能であることを明らかにした。

上記の結果は、学術的に極めて高い価値を有しており、実用的液晶材料開発の発展にも貢献するものである。

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

氏 名	佐々木 菜穂
学位（専攻分野）	博士（農学）
学位記番号	千大院園博乙第農2号
学位記授与の日付	平成21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	トリプトファン代謝における α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒド脱炭酸酵素の生理的意義に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 江頭 祐嘉合 （副主査）教授 佐藤 隆英 教授 渡邊 幸雄 准教授 児玉 浩明

論文内容の要旨

α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒド脱炭酸酵素（ACMSD）はL-Trpの代謝産物をグルタル酸経路に導き、NAD 経路への流入を減らすことによりL-Trp由来の生理活性物質の生成に影響を及ぼす。その活性変動には疾病、ホルモン、栄養条件などが関与する。しかしACMSD活性変動の機序およびその生理的意義については未解明の部分が多い。本研究の第1章では、ストレプトゾトシン（STZ）誘発インスリン依存性糖尿病ラットの初代培養肝細胞を用いてL-Trp代謝産物の生成を調べた。その結果、STZ糖尿病ラット肝細胞のACMSD発現が著しく上昇しているのにも関わらず、NADの前駆物質であるキノリン酸が細胞外へ大量に放出されることが明らかになった。第2章では正常ラットの初代培養肝細胞を用いて多価不飽和脂肪酸（PUFA）によるACMSD発現抑制作用と核内レセプターの一つであるPPAR α との関係を調べた。その結果、PUFAによるACMSD発現抑制作用はPPAR α 非依存的なメカニズムであることが明らかになった。第3章ではin situ hybridization法を用いてラット腎臓におけるACMSDの局在性を調べた。その結果、腎臓皮質の糸球体に存在することが明らかになった。これらの結果は、トリプトファン代謝とACMSDの存在意義を解明するための重要な手がかりを与えるものであった。

論文審査の結果の要旨

α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ε -セミアルデヒド脱炭酸酵素 (ACMSD) は L-Trp の代謝産物をグルタル酸経路に導き、NAD 経路への流入を減らすことにより L-Trp 由来の生理活性物質の生成に影響を及ぼす。その活性変動には疾病、ホルモン、栄養条件などが関与する。しかし ACMSD 活性変動の機序およびその生理的意義については未解明の部分が多い。第 1 章では、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発インスリン依存性糖尿病ラットの初代培養肝細胞を用いて ACMSD と L-Trp 代謝産物の生成の関係を調べた。その結果、STZ 糖尿病ラット肝細胞の ACMSD 発現が著しく上昇しているのにも関わらず、NAD の前駆物質であるキノリン酸が細胞外へ大量に放出されることが明らかになった。第 2 章では正常ラットの初代培養肝細胞を用いて多価不飽和脂肪酸 (PUFA) による ACMSD 発現抑制作用と核内レセプターの一つである PPAR α との関係を調べた。その結果、PUFA による ACMSD 発現抑制作用は PPAR α 非依存的なメカニズムであることが明らかになった。第 3 章では *in situ* hybridization 法を用いてラット腎臓における ACMSD の局在性を調べた。その結果、腎臓皮質の糸球体に存在することが明らかになった。これらの結果は、トリプトファン代謝と ACMSD の存在意義を解明するための重要な手がかりを与えるものである。

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

氏 名	丹 下 喜 恵
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院園博乙第農3号
学位記授与の日付	平成21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	分裂酵母を用いた染色体分配制御および異数体における染色体不安定性の解析
論 文 審 査 委 員	（主 査）教 授 鈴 木 彰 （副主査）教 授 木 庭 卓 人 教 授 田 中 寛 准教授 佐 々 英 徳

論 文 内 容 の 要 旨

染色体の異数性は、ガンの発生と悪性化に密接な関係をもつことや、ヒトの自然流産の主な原因であることから医学的に重要な課題である。植物にあっては倍数性が広範に存在することからその発生は避けられないという問題もあり、植物ゲノムの進化の観点からも興味深い研究対象となっている。染色体の異数性は基本的には生物にとって不都合な状態であるため、生物はその発生を防ぐための精巧な染色体分配機構だけでなく、異数体が生じた場合にそれを除去する機能も備えていると考えられる。分裂酵母はこの分野の研究の優れたモデル生物となっている。我々は分裂酵母の一倍体特異的致死変異体を分離し、これを利用した新しい遺伝学的選択方法によって、染色体安定性に関わり進化の過程で高度に保存されている新規遺伝子を発見した。この遺伝子産物は核分裂において必要とされる核膜の合成と染色体分配の課程を協調的に進めるための制御機能をもつと推測された。また、染色体分配の正確さを保証するスピンドルチェックポイント機構には、一般的に信じられている有糸分裂の進行停止を介した機能とは別の機能も関与することを明らかにした。さらに異数体を効率よく作成する系を開発し、生細胞を観察することによって異数体の細胞分裂で染色体の不等分配が高頻度にかかること、その過程で異数性の解消がもたらされることを明らかにするとともに、異数体の染色体 DNA に切断が誘発されている可能性を示唆する結果も得た。

論文審査の結果の要旨

分裂酵母の一種 *Schizosaccharomyces pombe* をモデル生物として、真核生物の染色体分配制御および異数体における染色体不安定性の解析を試みたものである。一倍体特異的致死変異体を分離し、これを利用した新しい遺伝学的選択方法によって、染色体が不安定な核形態の異常を示す突然変異体 *ned1* を発見している。*Ned1* は様々な核機能の制御因子として知られる *Ran* (低分子量 GTP アーゼ) の活性化に関わる進化的に保存されたタンパク質であり、核膜構造と染色体の動態をリンクする重要な細胞因子であること解明し、その機能欠損が染色体の不安定化をもたらす可能性を示唆している。 γ チューブリン変異体を利用して有糸分裂進行停止活性が欠損している *mad2* 変異体を分離し、同欠損がミニ染色体の安定性にほとんど影響を与えないことをみだし、スピンドルチェックポイント機能は、一般的に信じられてきた有糸分裂の進行停止機能とは別の機能をもつことを解明している。さらに、異数体を効率的に作製する系を開発し、異数体の細胞分裂で染色体の不均衡分配が高頻度に行き起こることや異数体では DNA 切断修復活性が増大することなどをみだし、分裂酵母では異数性の解消や低減によって生存確率を高くしていると推察している。このように、本研究は、分裂酵母の染色体分配制御機構及び異数体における染色体不安定性の解明に寄与する多くの新たな知見を得ており、真核生物の有糸分裂機構の解析に多大な貢献をしたと判断される。さらに本研究は、植物ゲノムの進化の解明や育種、ガンの発生と悪性化機構の解明に寄与する基礎的知見ともなると期待される。

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

氏 名	加 治 隆
学位（専攻分野）	博 士（農 学）
学 位 記 番 号	千大院園博乙第農4号
学位記授与の日付	平成21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	自然公園における休暇村成立の意義と公園利用への効果に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主 査）教 授 赤 坂 信 （副主査）教 授 小 野 佐和子 教 授 藤 井 英二郎
	教 授 田 代 順 孝 教 授 大 江 靖 雄

論 文 内 容 の 要 旨

休暇村は、昭和36年に自然公園における集団施設地区制度を適用し、新しい形態の集団施設地区として創設された。集団施設地区は公園利用のために施設を適切に整備する地区で園地、キャンプ場等の公共施設と宿舍、スキーリフト等の有料施設がある。

本論文は、第1章から第6章において休暇村成立の背景と経緯、休暇村の指定と施設用地の確保、施設の整備過程、利用動向について論述する一方、休暇村の建設が地域社会に及ぼした影響と貢献について論及し、総合的な考察を行い次の諸点を明らかにした。

- （1）休暇村の公園専用用地は、当初、国有地の所管換えによる土地を予定したが実現したカ所は少なく、代わって地方自治体が提供した所有地又は管理地が全体の5割強を占めるに至った。
- （2）休暇村の整備過程は、ほぼ10年おきに確立期、拡大期、再生期および転換期に区分できる。施設は公共施設と有料施設からなり、公共施設は国および地方自治体が、有料施設は（財）休暇村協会が整備し、全施設の運営管理は（財）休暇村協会があたっている。
- （3）低廉で快適な宿舍は適切に維持管理され、多くの宿泊利用者を受け入れてきた。また、休暇村は独自に始めた自然との触れ合い活動は、今、各地で行われている自然とのふれあい事業の先駆をなすものであった。
- （4）休暇村の立地は、地域の雇用促進、食材調達等経済的な影響を与えるとともに、地域の自然学習、環境教育等に貢献している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、自然公園における新たな形態の集団施設地区として創出された休暇村の成立とその意義をテーマとするものである。1962年に第1号の休暇村が近江八幡に開設されて以来、半世紀がたとうとしているが、現在36カ所の休暇村が全国に設置されている。戦後の国立公園行政において公園利用の増大への対応として休暇村の創設は施設整備の一つであったが、はじめから大量の観光客を一度に受け入れるものとしてのものではない。自然公園の施設整備費の推移などの考察でその理由が明らかにされている。戦後の大衆リゾートの動向をにらみながら、新たな観光リズムのタイプを模索している時代も経ている。全国の休暇村の立地の特性と設備整備の特徴を分析し、その具体例を挙げて施設の整備課程と施設整備費をトレースし、休暇村の全般にわたる施設と整備の特徴の把握を試みている。休暇村に関する施設利用の動向も宿舎、コテージ・ケビン、園地など詳細のわたる調査がなされているが、休暇村の特徴をよりクリアにするためには、休暇村そのものを詳述するだけでなく、相対化の視点も必要に思われる。しかしながら約半世紀の間に休暇村は変化を遂げ、休暇村自体が「自然とのふれあい活動」にみられるビジターとの交流を持ち始めたことやその休暇村が立地している地域との結びつきが強まって、地域の人々の交流の場となってきた点が本論文で指摘されている。長年にわたる調査結果は、資料的な価値も十分にあり、戦後の国立公園に直接かかわる観光リズムの一端を解明した貴重な研究と評価できる。

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

氏 名	青野 光夫
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第 11 号
学位記授与の日付	平成 21 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	Nitrous Oxide Increases Normocapnic Cerebral Blood Flow Velocity but Does Not Affect the Dynamic Cerebrovascular Response to Step Changes in End-Tidal PCO ₂ in Humans (笑気は、ヒトにおいて、呼気終末時二酸化炭素分圧が正常時の脳血流速度を増加させるが、呼気終末時二酸化炭素分圧のステップ変動に対する動的な脳血管反応性に影響しない)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐伯 直勝 (副査) 教 授 清水 栄司 教 授 高橋 和久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ヒトにおいて、呼気終末時二酸化炭素分圧のステップ変動(上昇・下降)時の動的な脳血管反応性に対する笑気(ガス麻酔薬)の効果を明らかにすること。

【方法】健康被験者を対象に、経頭蓋超音波ドップラー装置を用いて中大脳動脈の血流速度を連続測定し、呼気終末時二酸化炭素分圧($P_{ET}CO_2$)のステップ上昇時およびステップ下降時の脳血流速度(V_{MCA})の変動を解析した。コントロールガス条件(30% N_2 /70% O_2 混合ガス吸入)及び笑気ガス条件(30% N_2O /70% O_2 混合ガス吸入)において、非再呼吸回路による自発呼吸下に、3 分間の安静呼吸($P_{ET}CO_2$:30mmHg 程度)後、二酸化炭素負荷による $P_{ET}CO_2$ のステップ上昇(50mmHg 程度)を 5 分間維持した後、再度 $P_{ET}CO_2$ のステップ下降(30mmHg 程度)を 3 分間維持した。 $P_{ET}CO_2$ のステップ変動に対する V_{MCA} の応答に数理モデルを適用し、反応速度(時定数)及び反応の大きさ(ゲイン)を求め、笑気ガスの影響を比較した。

【結果】コントロールガス条件に比較し、笑気ガス条件では安静呼吸(呼気終末時二酸化炭素分圧正常)時の脳血流速度(V_{MCA})が 15%増加した。 V_{MCA} のステップ応答には指数関数モデルが良く適合した。両条件とも、 $P_{ET}CO_2$ のステップ上昇時の V_{MCA} の反応は、ステップ下降時に比較し、反応速度が遅延し反応の大きさも抑制された。しかし、笑気の吸入は、反応速度(時定数)及び反応の大きさ(ゲイン)に有意の変化を及ぼさなかった。

【結論】30%笑気ガスの吸入は、安静呼吸時の脳血流速度を増加させるが、呼気終末時二酸化炭素分圧のステップ変動時の脳血管の動的な反応性に影響しない。

論文審査の結果の要旨

亜酸化窒素（笑気ガス）が脳血管拡張作用を有すること、および基礎麻酔薬に亜酸化窒素を付加した場合の脳血管の静的な二酸化炭素反応性に及ぼす影響は報告されてきた。しかし、高二酸化炭素血症が臨床的に重要な病態であるにもかかわらず、亜酸化窒素単独の動的な脳血管の二酸化炭素反応性に及ぼす影響は不明であった。本研究は、ヒトにおいて自発呼吸下、経頭蓋超音波ドップラー装置を用いて 30%窒素・70%酸素吸入条件及び 30%亜酸化窒素・70%酸素吸入条件での、呼気終末時二酸化炭素分圧のステップ変動に対する中大脳動脈の血流速度応答を連続測定した。また脳血管系をシステムとして捉え、システムへの入力（呼気終末時二酸化炭素分圧のステップ変動）と出力（脳血流速度応答）の関係を、数理モデルを用いて解析した。対象は健康被検者 24 名である。結果として、亜酸化窒素は呼気終末時二酸化炭素分圧が正常時の脳血流速度を増加させた。呼気終末時二酸化炭素分圧のステップ上昇時の脳血流速度の反応は、ステップ下降時に比較し、反応速度が遅延し反応の大きさが抑制された。しかし、亜酸化窒素の吸入により、反応速度・反応の大きさに有意の変化を及ぼさないことが示された。本論文は、二酸化炭素分圧が急速に変動する状況においても、亜酸化窒素は脳血管が有する生理学的反応特性を変えないことを示した臨床的に意義ある論文であると評価した。

氏 名	倉澤 良典
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第 12 号
学位記授与の日付	平成 21 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	Down-regulation of PTEN protein expression and methylation status in the promoter region of the gene in oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌における PTEN タンパク発現減弱と同遺伝子プロモーター領域のメチル化の状況)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 瀧口 正樹 (副査) 教 授 白澤 浩 教 授 中谷 晴彦

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言および目的】

PTEN 遺伝子は様々な悪性腫瘍においてその異常が共通して見出だされた第 10 番染色体長腕上(10q23)に同定された癌抑制遺伝子であり、その遺伝子産物は細胞質で作用しアポトーシスの進行を抑制する。最近の研究でその不活性機構が同遺伝子プロモーター領域のメチル化によるものである可能性が示唆されている。本研究では口腔扁平上皮癌における *PTEN* タンパクの発現状況と各種臨床指標との関係を検討すると共に、口腔扁平上皮癌由来細胞株を用いて同遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無を調べた。

【対象および方法】

PTEN タンパク特異抗体を用いた免疫染色を 117 例の口腔扁平上皮癌を対象として行った。染色強度の測定(IHC score)は $IHC = \% \text{ of positive cell} / (1000 \text{ cells}) \times \text{intensity of staining} (0-3)$ により算出し、 $IHC < 50$ を *PTEN*(-)と判定した。各種臨床指標との相関関係の有無は Fisher's exact test および χ^2 検定にて判定した。*PTEN* 遺伝子メチル化度は口腔扁平上皮癌由来細胞株 9 株に対して PCR-methylation assay にて検索した。

【結果および考察】

PTEN タンパク発現抑制は 23% (27/117) に認められた。しかし臨床指標との相関は認められなかったことにより、同遺伝子の不活性化は口腔扁平上皮癌発生過程における early event であることが示唆された。PCR-methylation assay において、検索した 9 細胞株のうち 2 株で *PTEN* 遺伝子プロモーター領域がメチル化を受けており、同時に *PTEN* 遺伝子発現の減弱を起こしていることが明らかとなった。したがって、同遺伝子の不活性化にはエピジェネティックな機構が働いている可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

*PTEN*遺伝子は様々な悪性腫瘍においてその異常が共通して見出される第10番染色体長腕上(10q23)に同定された癌抑制遺伝子である。その不活化機構は同遺伝子プロモーター領域のメチル化による可能性が示唆されている。しかしながら口腔扁平上皮癌における *PTEN* タンパクの発現様式およびその制御機構について詳細は未だ知られていない。本研究では口腔扁平上皮癌における *PTEN* タンパクの発現レベルと、口腔扁平上皮癌由来細胞株における同遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無が調べられた。癌組織切片の免疫染色により検索した *PTEN* タンパク発現レベルは23%(27/117)の症例で低下していた。

PCR-methylation assay を用いて検索した *PTEN* 遺伝子プロモーター領域のメチル化は9細胞株のうち2株で認められ、同時に *PTEN* mRNA レベルの低下が見られた。本論文は口腔扁平上皮癌における *PTEN* タンパク発現を解析し、同遺伝子プロモーターのメチル化による制御を示唆した意義ある論文と認められた。

氏 名	鐘野 弘洋
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第 13 号
学位記授与の日付	平成 21 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	Orexin-2 receptor inhibit primary afferent fiber-evoked responses of ventral roots in the neonatal rat isolated spinal cord (新生児ラット摘出脊髄において、オレキシン 2 受容体活性化は侵害刺激伝達を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 高橋 和久 (副査) 教 授 鈴木 信夫 教 授 伊豫 雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】オレキシンは当初報告された睡眠・食欲などを調節する神経ペプチドとしての作用以外に侵害刺激伝達の調節作用を持つことが報告されてきた。orexin-A は orexin-1 受容体と orexin-2 受容体の両者の作動薬として働き、orexin-B は orexin-2 受容体の作動薬として働く。orexin-A , orexin-B 及び選択的 orexin-2 受容体選択的作動薬である [Ala¹¹, D-Leu¹⁵] -Orexin B と選択的 orexin-1 受容体拮抗薬である SB-334867 を用い新生児ラット摘出脊髄におけるオレキシンの侵害刺激伝達における役割を検討した。

【方法】新生児ラットから摘出した脊髄(L3-5)標本を用い人工脳脊髄液中で灌流しながら Orexin-A、Orexin-B 及び [Ala¹¹, D-Leu¹⁵] -Orexin B を適用し、後根の電気刺激により前根から導出される電位(slow ventral root potential, slow VRP)を指標として脊髄侵害受容刺激に対する効果を検討した。また SB-334867 が orexin-A の効果を拮抗できるか検討した。また脊髄後角細胞の過敏化を示す wind-up 現象に対する orexin-A, orexin-B の効果を検討した

【結果】orexin-A 及び orexin-B は濃度依存性に slow VRP を抑制した。SB-334867 単独では slow VRP の抑制は見られない。SB-334867 の前処置後、orexin-A の slow VRP 抑制作用は拮抗されなかった。[Ala¹¹, D-Leu¹⁵] -Orexin B は slow VRP を濃度依存性に抑制した。orexin-A, orexin-B は共に wind-up 現象を抑制した。

【結論】新生児ラット脊髄では orexin-1 受容体ではなく orexin-2 受容体が脊髄侵害刺激伝達の抑制に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

オレキシンは当初報告された睡眠・食欲などを調節する神経ペプチドとしての作用以外に侵害刺激伝達の調節作用を持つことが報告されてきた。orexin-A は orexin-1 受容体と orexin-2 受容体の両者の作動薬として働き、orexin-B は orexin-2 受容体の作動薬として働く。orexin-A, orexin-B 及び選択的 orexin-2 受容体選択的作動薬である [Ala¹¹, D-Leu¹⁵] -Orexin B と選択的 orexin-1 受容体拮抗薬である SB-334867 を用い新生児ラット摘出脊髄におけるオレキシンの侵害刺激伝達における役割を検討した。方法は新生児ラットから摘出した脊髄 (L3-5) 標本を用い人工脳脊髄液中で灌流しながら Orexin-A、Orexin-B 及び [Ala¹¹, D-Leu¹⁵] -Orexin B を適用し、後根の電気刺激により前根から導出される電位 (slow ventral root potential, slow VRP) を指標として脊髄侵害受容刺激に対する効果を検討した。また SB-334867 が orexin-A の効果を拮抗できるか検討した。また脊髄後角細胞の過敏化を示す wind-up 現象に対する orexin-A, orexin-B の効果を検討した結果は orexin-A 及び orexin-B は濃度依存性に slow VRP を抑制した。SB-334867 単独では slow VRP の抑制は見られない。SB-334867 の前処置後、orexin-A の slow VRP 抑制作用は拮抗されなかった。[Ala¹¹, D-Leu¹⁵] -Orexin B は slow VRP を濃度依存性に抑制した。orexin-A, orexin-B は共に wind-up 現象を抑制した。

これより新生児ラット脊髄では orexin-1 受容体ではなく orexin-2 受容体が脊髄侵害刺激伝達の抑制に関与していることが示唆された。本論文では、成ラットでの脊髄侵害刺激伝達に orexin-1 受容体に関与しているとされる以前の報告とは異なる結果が示され、発達段階において侵害刺激伝達に関与する受容体の発現が変わっている可能性が示唆され、臨床的に意義ある論文と評価した。

氏 名	吉田 成秀
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第 14 号
学位記授与の日付	平成 21 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	Overexpression of cathepsin B gene in oral squamous cell carcinoma (口腔癌における cathepsin B 遺伝子の発現亢進)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 白澤 浩 (副査) 教 授 張ヶ谷 健一 教 授 瀧口 正樹

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】染色体 8p 領域の遺伝子異常は口腔癌を含む多くの癌において重要と考えられている。特に 8p22 領域についてはこの領域に存在する *FEZ1* 遺伝子の発現減弱が口腔癌で認められるが、本研究では同様に 8p 領域に存在する *cathepsin B* 遺伝子の発現について検索し、口腔癌症例における臨床諸指標との関連を検討した。

【方法】47 症例の口腔癌手術検体から mRNA を抽出して定量的リアルタイム RT-PCR 法にて *cathepsin B* の mRNA の発現を調べた。

【結果】健常組織での発現と比較して *cathepsin B* 遺伝子の発現が亢進していたのは全 47 症例中で 38 症例 (80.9%) であり、また、その発現量の比較でも舌癌と正常組織では *cathepsin B* 遺伝子の発現量中央値はそれぞれ 0.81 および 1.39 であり、有意に *cathepsin B* 遺伝子の発現亢進がみられることが示された ($p<0.001$)。臨床諸指標と *cathepsin B* 遺伝子発現との関連では分化度の低いもの ($p=0.035$)、腫瘍の大きさが大きいもの ($p=0.006$)、頸部リンパ節転移を認めるもの ($p=0.009$)、病期が進んでいるもの ($p=0.001$) ほど *cathepsin B* 遺伝子発現が亢進していることが明らかになった。

【結論】*cathepsin B* 遺伝子発現の亢進が口腔癌において認められることが示され、舌癌における染色体 8p22 領域の重要性が示唆された。また、臨床諸指標との関連が強くみられたことから *cathepsin B* タンパクを標的とした分子標的治療の可能性が見込まれる。

論文審査の結果の要旨

口腔扁平上皮癌において多くの染色体に高頻度の Loss of Heterozygosity (LOH) が報告されており、発癌への関与が明らかになっている。その中で、染色体 8p 領域の遺伝子異常は口腔癌を含む多くの癌において重要と考えられている。特に 8p22 領域についてはこの領域に存在する *FEZ1* 遺伝子の発現減弱が口腔癌で認められている。本論文では、同様に 8p 領域に存在する *cathepsin B* 遺伝子の発現について検索し、口腔癌症例における臨床諸指標との関連について詳細に検索している。

対象としたのは、口腔扁平上皮癌 47 症例の原発巣組織、正常組織より抽出した mRNA であり、定量的リアルタイム RT-PCR 法にて *cathepsin B* の mRNA の発現状態を調べた。

その結果、正常組織での発現と比較して *cathepsin B* 遺伝子の発現が亢進していたのは全 47 症例中で 38 症例 (80.9%) であり、また、その発現量の比較でも口腔癌と正常組織では *cathepsin B* 遺伝子の発現量中央値はそれぞれ 0.81 および 1.39 であり、有意に *cathepsin B* 遺伝子の発現が亢進をしている ($p < 0.001$) ことを明らかにした。また、臨床諸指標と *cathepsin B* 遺伝子発現との関連では分化度の低いもの ($p = 0.035$)、腫瘍の大きさが大きいもの ($p = 0.006$)、頸部リンパ節転移を認めるもの ($p = 0.009$)、病期が進んでいるもの ($p = 0.001$) ほど *cathepsin B* 遺伝子発現が亢進していることを証明した。

本論文では、*cathepsin B* 遺伝子発現の亢進が口腔癌において認められることが示され、口腔癌における染色体 8p22 領域の重要性が示唆された。また、臨床諸指標との関連が強くみられたことから *cathepsin B* タンパクを標的とした分子標的治療の可能性が見込まれることから、価値ある研究と認めた。

氏 名	赤澤 宏
学位（専攻分野）	博士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第 15 号
学位記授与の日付	平成 21 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	Diphtheria toxin-induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in mouse model of heart failure (ジフテリア毒素によるオートファジー様心筋細胞死がマウス心不全モデルにおいて病因的役割を果たす)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩瀬 博太郎 (副査) 教 授 岩間 厚志 教 授 森 千里

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 オートファジー様細胞死という新しい細胞死の概念が近年提唱され、心不全発症への関与が大きく注目されている。心不全における心筋細胞死の役割を明らかにすることを目的とし、任意に心筋細胞死を制御することで心不全の誘導が可能な新たなモデルマウスを作成し、解析を行うこととした。

【方法】 ジフテリア毒素（DT）は、細胞表面の毒素受容体と結合し細胞内に取り込まれ、蛋白合成を阻害することで毒性を発揮する。DT受容体はヘパリン結合性EGF様増殖因子の膜貫通型前駆体（proHB-EGF）であるが、マウスproHB-EGFはDTとの結合能が極めて弱くDT受容体として機能しない。したがって、マウス由来の細胞はDTに対して抵抗性であるが、ヒトproHB-EGFを強制的に発現させるとDT感受性となる。そこで、心筋特異的にヒトproHB-EGFを発現するトランスジェニックマウスを作成し、DT投与による心筋細胞死の誘導を試みた。

【結果】 このマウスは、DTの筋肉内投与により心不全を呈し死亡した。心エコーでは左室内腔の拡大と壁厚の菲薄化および収縮能の低下が見られ、組織学的には心筋細胞の変性とマクロファージの浸潤および間質の線維化が見られた。DT受容体発現心筋細胞はDT投与により完全に消失するが、アポトーシス陽性細胞は存在しなかった。変性した心筋細胞ではライソゾーム蛋白分解酵素の発現が亢進し、電子顕微鏡像でオルガネラや脂肪を貪食するライソゾームの増加や空泡変性というオートファジー様細胞死に特徴的な所見が見られた。

【結論】 このモデルマウスの解析により、心不全発症にオートファジー様細胞死が深く関与することが示唆された。最近、ヒト不全心でも心筋のオートファジー様細胞死の関与が示唆されている。このマウスはヒト心不全のモデルとして、治療薬の薬効評価や新しい遺伝子治療・分子標的治療の開発に役立つと期待される。

論文審査の結果の要旨

心不全の病態形成における心筋細胞死の分子機構は不明な点が多く残されている。本研究では、ジフテリア毒素(DT)を用いた誘導型心不全モデルマウスを樹立し、オートファジー様細胞死の心不全における病因的役割について解析を行った。 *α -myosin heavy chain* プロモーターによって心筋特異的に DT 受容体遺伝子を発現するトランスジェニックマウス(TG)は、DT の筋肉内投与により心不全を発症し死亡した。心エコーでは左室内腔の拡大と壁厚の菲薄化および収縮能の低下が見られ、組織学的には心筋細胞の変性とマクロファージを中心とした炎症細胞浸潤および間質の線維化が見られ、心不全に特徴的な遺伝子発現の変化も認められた。DT 受容体発現心筋細胞は DT 投与により完全に消失するが、アポトーシス陽性細胞は存在しなかった。電子顕微鏡像ではオルガネラや脂肪を貪食するライソゾームの増加や空泡変性、クロマチン凝集と核の分葉化というオートファジーに特徴的な所見が見られた。最近、ヒト不全心でもオートファジー様細胞死の関与が示唆されている。本研究は心不全発症にオートファジーが深く関与すること、さらにこのモデルマウスがヒト心不全の良いモデルであることを示している。今後、治療薬の薬効評価や新しい遺伝子治療・分子標的治療の開発への展開が期待されるなど、本論文は臨床的にも意義があると評価した。

氏 名	伊 藤 誠
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬 20 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	Development of murine nonalcoholic steatohepatitis model and evaluation of therapeutic efficacy of antagonism of melanin-concentrating hormone 1 receptor（非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスの開発とメラニン凝集ホルモン 1 レセプターの阻害による治療効果の評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小林 弘 （副査）教 授 上野 光一 教授 堀江 利治 教 授 村山 俊彦 教授 山口 直人

論 文 内 容 の 要 旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH) は、飲酒歴やウイルス感染がないにもかかわらず発症する肝疾患であり、肥満や糖尿病を合併することが多い。肝硬変や肝がんに進展する危険もあることから、NASH に対する優れた薬剤の開発が期待されている。

我々は肥満症治療薬の開発を目的として、視床下部に存在する神経ペプチド：メラニン凝集ホルモン (Melanin-concentrating hormone; MCH) に注目し、その受容体拮抗剤を開発してきた。本研究では、ヒトの病態を反映する様な肥満・高インスリン血症を伴う NASH モデルマウスを開発し、MCH 受容体拮抗剤の NASH に対する治療効果を検証した。

高脂肪食を 52 週間負荷することにより、肥満や高インスリン血症、肝線維化をも呈する NASH モデルマウスを作製できることを見出した。このモデルマウスに MCH 受容体拮抗剤を脳室内投与すると、体重の減少だけでなく、脂肪肝や炎症性細胞の浸潤等が改善した。さらに、やせを呈する NASH の動物モデルとして汎用されている、メチオニン・コリン欠乏食負荷マウスへ拮抗剤を同様に投与すると、体重減少効果を示さずに NASH の進展が抑制された。本研究は、脳内の MCH シグナルを阻害することによって NASH に対して良好な治療効果をもたらすことができる可能性を見出した。

論文審査の結果の要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH) は、飲酒歴やウイルス感染がなくても脂肪肝に酸化ストレスが加わることにより発症するとされている肝疾患で、その多くが肥満や糖尿病を合併している。NASH では線維化や肝細胞の壊死を伴う炎症が観察され、肝硬変や肝がんに行進する危険もあることから、治療が必要な代謝疾患の一つと考えられている。そのため、NASH に対する優れた薬剤の開発が必要とされている。

本研究では、飽和脂肪酸を 60% 含む高脂肪食 (high-fat diet; HFD) を 9 週間負荷後にテトラサイクリンを腹腔内投与したところ、肥満を伴うモデルマウスを作製できたが、肝臓での線維化が観察されず、高インスリン血症も示さなかった。しかし、同じ組成の HFD を 52 週間負荷することにより、肥満のみでなく高インスリン血症や肝線維化をも呈する NASH モデルマウスを作製できることを見出した (HFD モデル)。

次にこの HFD モデルマウスを用いて、NASH 治療薬の検討を行った。食欲やエネルギー代謝を制御する視床下部に存在する神経ペプチド:メラニン凝集ホルモン (Melanin-concentrating hormone; MCH) に注目し、独自で開発した MCH 受容体拮抗剤の効果を調べた。MCH 受容体拮抗剤を脳室内投与すると、脂肪肝や炎症性細胞の浸潤等が改善された。さらに、脂肪肝だけではなく酸化ストレスの改善も認められ、その作用の少なくとも一部は体重減少を伴わずに発揮されるという新たな知見も見出した。

このように本研究は NASH の治療薬を開発するための新たなモデルマウスを開発し、脳内の MCH シグナルの阻害が NASH に対して良好な治療効果をもたらすことを示した。これらの成果は、NASH 治療薬開発に寄与することが大であり、博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	木村 泰治		
学位（専攻分野）	博 士（薬学）		
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬 21 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	ラット勃起反応における 5-HT _{2C} 受容体の役割に関する薬理学的研究		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 上野 光一 （副査）教 授 堀江 利治 教 授 小林 弘 教 授 村山 俊彦 教 授 山口 直人		

論 文 内 容 の 要 旨

我々は、ヒト 5-HT_{2C} 受容体に対し親和性および選択性が共に高いアゴニスト YM348 を合成研究より見出し、更に、5-HT_{2C} 受容体選択的アンタゴニストとして報告された SB242084 も合成し、5-HT_{2C} 受容体とラット勃起反応との関係を明らかにすることを試みた。また、これらツール化合物を用いて 5-HT/5-HT_{2C} 受容体経路と他の神経経路との関係および 5-HT 神経の存在部位を明らかにするためにラットを用いて検討した。

その結果、5-HT_{2C} 受容体の活性化は陰茎内圧を上昇し、直接的に勃起を誘発することを明らかにした。さらに、5-HT_{2C} 受容体を過剰に活性化すると、逆に勃起誘発作用が減弱することも見出した。また、ドパミン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニストおよびオキシトシンを用いた検討から、既報のドパミン-オキシトシン-5-HT 経路だけでなく、メラノコルチン-5-HT 経路もラット勃起反応に寄与すること、およびこれら神経経路の下流に 5-HT_{2C} 受容体が存在することを明確にした。さらに、脊髄損傷ラットおよび 5-HT 合成阻害薬パラクロロフェニルアラニン処置ラットを用いた検討から、これら神経経路に共通の 5-HT 神経は、延髄縫線核から脊髄の腰仙髄に投射している 5-HT 神経であり、腰仙髄の 5-HT_{2C} 受容体の活性化を介して勃起を誘発することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

5-HT は特異的な受容体に結合し、様々な生理機能を担う神経伝達物質である。現在までに異なる遺伝子にコードされる 14 種類の受容体分子種が知られている。この内、5-HT_{2C} 受容体は末梢に殆ど発現が認められないユニークな受容体である。本論文は、ヒト 5-HT_{2C} 受容体に対し親和性および選択性が共に高いアゴニスト YM348 を合成研究より見出し、更に、5-HT_{2C} 受容体選択的アンタゴニストとして報告された SB242084 も合成し、5-HT_{2C} 受容体とラット勃起反応との関係を明らかにすることを試みたものである。また、これらツール化合物を用いて 5-HT/5-HT_{2C} 受容体経路と他の神経経路との関係および 5-HT 神経の存在部位を明らかにするためにラットを用いて作用機構を検討したところ、以下の結果を得た。

まず、5-HT_{2C} 受容体の活性化は陰茎内圧を上昇し、直接的に勃起を誘発することを明らかにした。さらに、5-HT_{2C} 受容体を過剰に活性化すると、逆に勃起誘発作用が減弱することも見出した。また、ドパミン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニストおよびオキシトシンを用いた検討から、既報のドパミン-オキシトシン-5-HT 経路だけでなく、メラノコルチン-5-HT 経路もラット勃起反応に寄与すること、およびこれら神経経路の下流に 5-HT_{2C} 受容体が存在することを明確にした。さらに、脊髄損傷ラットおよび 5-HT 合成阻害薬パラクロロフェニルアラニン処置ラットを用いた検討から、これら神経経路に共通の 5-HT 神経は、延髄縫線核から脊髄の腰仙髄に投射している 5-HT 神経であり、ラット勃起反応においては腰仙髄の 5-HT_{2C} 受容体の活性化を介して勃起を誘発することを初めて明らかにした。

本論文は、性機能障害治療薬開発に必要な情報を提供しており、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	大山 清
学位（専攻分野）	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬 22 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	植物トリテルペンの生合成研究：分子遺伝学的研究資源を活用した有機化学的解析
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 齊藤 和季
	（副査）教 授 石橋 正巳 教 授 高山 廣光
	教 授 戸井田敏彦 教 授 山口 直人

論 文 内 容 の 要 旨

高等植物においてトリテルペンは、細胞膜の構成成分として機能するステロール類や、成長分化に関与するステロイドホルモンといった生命活動に必須な化合物群に加え、植物種によって異なる多種多様なステロイドノトリテルペノイド誘導体として生合成される。本学位論文では、高等植物に特徴的なトリテルペン生合成について、ゲノム情報や遺伝子の欠損、過剰発現体などの分子遺伝学的研究資源を活用し、トレーサー実験や機器分析などの有機化学的手法により、生合成遺伝子の機能ならびに詳細な生合成反応機構を明らかにすることを目的とした。

シロイヌナズナに存在する 2 種類の HMG-CoA レダクターゼが、それぞれの遺伝子の変異体を解析することでトリテルペンの生合成に関与し、それぞれ異なる寄与率で機能していることを明らかにした。次に、植物ステロイドの骨格生合成経路は cycloartenol 経路のみであると考えられてきたが、 $[6-^{13}\text{C}^2\text{H}_3]$ メバロン酸のトレーサー実験により新たな経路である lanosterol 経路を見出した。さらに、薬用植物カンゾウに含まれるトリテルペン化合物である glycyrrhizin について、GC-MS 分析のための予想生合成中間体標品を合成により供給し、候補遺伝子の発現解析を行い骨格部の酸化に関わる P450 遺伝子を同定した。以上、多様な植物トリテルペンの生合成機構ならびに生合成遺伝子を明らかにできた。

論文審査の結果の要旨

高等植物は多様なトリテルペンを生産、蓄積する。これらは、細胞の構成成分として機能するステロール類、成長分化に関与するステロイドホルモンといった生命活動に必須な化合物群に加え、植物種によって特異的な二次代謝産物として生産され、多くの医薬品原料となっている。

本研究では、高等植物に特徴的なトリテルペン生合成について、ゲノム配列情報や EST 配列情報、変異体パネル、遺伝子過剰発現体などの植物分子遺伝学的研究資源を活用し、トレーサー実験や機器分析、生合成前駆体や中間体の合成などの生物有機化学的手法により、生合成遺伝子の機能ならびに詳細な生合成機構を明らかにした。第一章では、シロイヌナズナに存在する 2 種類の HMG-CoA 還元酵素について、それぞれの遺伝子の変異体を解析することで、それぞれの遺伝子がトリテルペンの生合成に異なる寄与率で機能していることを明らかにした。第二章では、シロイヌナズナの機能未知のオキシドスクワレン閉環酵素がラノステロール合成酵素をコードしていることを明らかにした。さらに第三章では、安定同位体標識メバロン酸を合成し、これを用いたトレーサー実験により確かにラノステロールを経由するステロイド生合成経路が高等植物にも存在することを証明した。第四章では、世界的に需要の大きい生薬カンゾウのトリテルペンサポニンであるグリチルリチン生合成について、予想生合成中間体を合成により供給し生合成候補遺伝子の発現解析を行い、骨格部の酸化に関わる P450 遺伝子を初めて同定した。

以上、本論文は高等植物の分子遺伝学的研究資源を活用し、生物有機化学的手法を駆使することによって、植物トリテルペン生合成機構と生合成遺伝子機能を解明した研究として重要な成果を得ており、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認めた。

氏 名	佐藤 慶治		
学位（専攻分野）	博 士（薬学）		
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬 23 号		
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	計算生物化学による古細菌ロドプシンファミリーの光受容システムの解明		
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授	根矢 三郎	教 授 小林 弘
	（副査）教 授	斉藤 和季	教 授 戸井田 敏彦
	教 授	山 本 友 子	

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、古細菌ロドプシンファミリーに属するバクテリオロドプシンの光駆動プロトンポンプ機能と、センサリーロドプシンの光センサー機能に着目し、原子レベルでの機能メカニズムの解明と機能分化をもたらす構造特性の解明を試みた。

バクテリオロドプシン内部の細胞質側におけるプロトン転移反応にとって水分子が重要な役割を果たすと考えられてきたが、実験的な証拠は得られていなかった。本研究では水分子の鎖が Asp96-シッフ塩基間に安定に存在すること及びそれらの水分子鎖を介して起こるプロトン転移の詳細経路を量子化学計算と分子動力学計算により解明した。また、一方向のプロトン輸送が起こりうる形で、反応に伴うポテンシャルエネルギーが安定化することも明らかにした。センサリーロドプシンの活性化時に構造変化が伝達していく原因は、プロトン転移に続く水素結合ネットワーク変化とレチナール-Trp171 間相互作用の変化であることを解明した。さらに、進化解析を行うことで、これら 2 つの機能メカニズムに重要な役割を果たしているアミノ酸サイトに強い機能的制約が働いていることを検出し、機能分化をもたらしているアミノ酸サイトの分類に成功した。

本研究では古細菌ロドプシンファミリーの光受容システムに関する新たな知見を得るとともに、その他の膜タンパク質研究に応用可能な構造シミュレーション手法及び比較解析手法の確立に成功した。

論文審査の結果の要旨

古細菌のロドプシンファミリーは多くの構造的知見が集まる数少ない膜タンパク質ファミリーである。このファミリーは重要な薬剤ターゲットであるGタンパク質共役型受容体のモデルとして注目されている。本論文では古細菌ロドプシンファミリーに属するバクテリオロドプシンのプロトン輸送機構とセンサリーロドプシンIIの光センサー機構を解析した。

バクテリオロドプシンの細胞膜外へのプロトン輸送については、アスパラギン96残基-シッフ塩基-アスパラギン85残基の間に存在すると考えられ、プロトン転移反応に重要とされる水分子鎖の安定性を分子動力学計算により検証した。その結果、この水分子鎖を介したプロトン転移の詳細な経路が浮かび上がった。さらに量子化学計算により、細胞膜外への能動的プロトン輸送を可能にするようにポテンシャルエネルギーが低く推移することを見つけた。

センサリーロドプシンIIの光シグナル伝達機構については、実験で報告されている活性化時のタンパク質構造変化を分子動力学計算で再現することに成功した。すなわち、センサリーロドプシンII内部の水素結合網変化がFヘリックスの構造変化を誘導するまでの一連の複雑な過程を原子レベルで明らかにした。さらに、ロドプシン機能を担うアミノ酸残基と構造特性の関連をタンパク質進化系統樹と一次構造比較解析に基づいて説明できることを示した。

本論文は実測困難なタンパク質内部の水分子の動きを理論的に解明しただけでなく、計算機シミュレーションと比較構造解析の有効性も示した。ここで開発した手法はロドプシン以外の膜タンパク質に広く適用できるため、細胞膜上で機能する一般の膜タンパク質の構造研究にも寄与すると考えられる。よって、論文博士(乙号)の学位にふさわしい価値あるものとして本論文を認めた。

氏 名	上 村 雄 彦
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院社博乙第学7号
学位記授与の日付	平成21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	持続可能な福祉社会に向けたグローバル・ガバナンス - グローバル・タックスの可能性を中心に -
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小 林 正 弥 （副査）教 授 石 田 憲 教 授 広 井 良 典 （副査）教 授 倉 阪 秀 史 教 授 深 井 慈 子 （南山大学）

論 文 内 容 の 要 旨

本論は、誰が、何を、どのようにすれば、地球環境破壊、貧困問題、紛争問題などさまざまな地球規模問題を解決し、持続可能なグローバル福祉社会を構築することができるかという課題を扱うものである。このような壮大なテーマに切り込むために、本論はグローバル社会の統治のあり方に着目し、問題の核心は、効果的なグローバル・ガバナンスが欠如しているところにあるとの認識に立って、議論を展開している。

同時に、地球規模問題の解決に貢献し、グローバル・ガバナンスを刷新しうる処方箋（政策）として、グローバル・タックスを取り上げている。本論では、グローバル・タックスの広義の定義として、「グローバルなモノや活動にグローバルに課税し、グローバルな活動の負の影響を抑制しつつ税収を上げ、グローバル公共財の供給やグローバル公共善の実現ために、税収をグローバルに再分配する税のシステム」と規定している。

すなわち、本論はグローバル・ガバナンスとグローバル・タックスを二つの柱とし、その理論的仮説は、グローバル・タックスが、グローバル・ガバナンスを透明化、民主化する突破口になり、効果的なグローバル・ガバナンスを築き上げ、持続可能なグローバル福祉社会を構築する鍵となりうるというものである。別の言葉で表現すれば、本論は、持続可能なグローバル福祉社会の構築を目的とするグローバル・タックスを切り口にしたグローバル・ガバナンス論と呼ぶことができるだろう。

本論は、まずグローバル・ガバナンスとは何かを明らかにするための準備作業として、市民社会論に則って国内社会の分析枠組を検討し、その分析枠組をベースに、グローバル社会の基本構造を分析するための枠組を考案している。それは、グローバル政府、グローバル市場、グローバル市民社会いう三つの極からなる枠組であり、それらの相互作用の中にグローバル・ガバナンスを位置づけるものである。その上で、本論はグローバル・ガバナンスを以下のように定義している。

「グローバル・ガバナンスとは、グローバルなレベルにおける多様なアクターによる課題設定、規範形成、政策形成・決定・実施を含めた共治のことをいう。それは、地球規模で生起する諸問題を解決し、地球公共財を供給するために、国際社会のほとんどすべての構成メンバーの活動を制御するための大きな枠組取り決めであり、政策であり、制度である。またグローバル・ガバナンスは、これまで構築されてきた国際レジームの総体であり、そのレジームの形成・決定・実施に、NGO、協同組合、労働組合、大学、

市民運動、社会運動などグローバル市民社会の多様なステークホルダーが参加していくプロセスでもある。これまで国家以外のアクターが独自に構築してきたトランスナショナル・レジームもあり、その意味でグローバル・ガバナンスは、国際レジームの束とトランスナショナル・レジームの束が相互に影響しあいながら発展、融合していくものであると理解することができる。」

本論は、さらに、組織形態（組織志向かネットワーク志向か）と法的拘束力（法的規制志向か自主規制志向か）とを基軸に、グローバル・ガバナンスを分類し、一方で組織・法的規制志向を中心とする「ハード・ガバナンス」、他方で緩やかなネットワークと自主性を志向する「ソフト・ガバナンス」、そしてその中間にパートナーシップを中核に据える「ミドル・ガバナンス」に分けて分析する枠組を考案している。

すなわち、本論の分析枠組は、一方の極にグローバル政府、他方の極にグローバル市民社会を置き、その間に、「ハード」、「ミドル」、「ソフト」から構成されるグローバル・ガバナンスを位置づけるものである。

以上のグローバル・ガバナンスの定義と提示した分析枠組を用いて、本論はグローバル市場、グローバル政府なきグローバル・ガバナンス、グローバル市民社会の順にグローバル社会の分析を行い、「グローバル市場の失敗」、「グローバル政府なきグローバル・ガバナンスの機能不全」、「グローバル市民社会の力量不足」を浮き彫りにしている。

この現状分析を踏まえて、グローバル・ガバナンスを刷新しうる鍵として、本論はグローバル・タックスを提示し、その処方箋の側面とともに、それが切り開くであろう新たなグローバル・ガバナンスの可能性を検討している。そのために、本論は、前述のグローバル・ガバナンスの三つのカテゴリー（ソフト、ミドル、ハード・ガバナンス）とグローバル・タックスを結びつけて議論を展開している。

まず、「ソフト・ガバナンス」の事例として、本論は通貨取引税を求める市民社会ネットワークのフランスの例（ATTAC）とイギリスの例（Stamp Out Poverty）を比較検討し、それぞれの社会状況や組織構造の違いがもたらす運動形態や政策実現力の相違と、グローバル市民社会と「ソフト・ガバナンス」の緊張関係を浮き彫りにしている。

次に、「ミドル・ガバナンス」の事例として、史上初となるグローバル・タックスである航空券連帯税を生み出した「開発資金のための連帯税に関するリーディング・グループ」と、航空券連帯税のガバナンス機構であるUNITAID（国際医薬品購入ファシリティ）を吟味している。そこでは、国家を主体とする国際レジームと市民社会を主体とする「ソフト・ガバナンス」の協働が、航空券連帯税とUNITAIDという革新的な政策と機構を生み出したことを高く評価するとともに、グローバル・タックスを財源とするUNITAIDのガバナンスについて詳細な検討を行い、既存の国際機関と比較して、より透明で、民主的で、アカウンタブルなガバナンスが行われていることを浮かび上がらせている。さらに、国際政治の観点から、フランス、ブラジル、チリ、ノルウェーを中核とする国際連帯税レジームという「ミドル・ガバナンス」が、アメリカを中心とするアングロ・アメリカンの世界秩序を変容させていく可能性とその緊張関係も論じている。

第三に、「ハード・ガバナンス」の構想として、世界租税機関、国際租税機関、通貨取引税機関、持続可能な開発連帯基金の四つの構想を検討し、グローバル・タックスの実現が、グローバル・ガバナンスの透明化、民主化、アカンタビリティの確立に貢献しうる可能性を考察している。さらに、これらのガバナンスの発展が、長期的にはすべてのグローバル・タックスを一元的に管理するグローバル租税機関や、その機関をコントロールするためのグローバル議会の創設につながるロジックも提示している。しかし同時に、巨大な中央集権体制の出現によって巨大な利権や汚職が発生し、ナショナル・ローカルレベルにおける多様性が侵食される可能性があることを指摘し、これらの課題を乗り越えることができれば、分

権型グローバル・ガバナンスに留まる方が望ましいということも示唆している。

また、本論は、グローバル市民社会と「ソフト・ガバナンス」(急進的 - 穏健的)、「ソフト・ガバナンス」と「ミドル・ガバナンス」(穏健的 - 現実的)、「ミドル・ガバナンス」と「ハード・ガバナンス」(現実的 - 保守的)、それぞれの間に生じている緊張関係を指摘している。その上で、これらの緊張関係を止揚し、根源的かつ実現性のある政策について、オープンにかつ民主的に議論し、効果的に政策を形成・実施し、より透明で、民主的で、アカンタブルなグローバル・ガバナンスを形成する鍵として、緊張関係をエネルギーにした「成熟」を提示している。

航空券連帯税を例にとるならば、グローバル・タックスを希求するNGOがネットワークを形成し(市民社会の成熟)、フランス政府に対してロビイングや政策提言を行い(ソフト・ガバナンスの成熟)、それが政府を動かして多様なアクターが参加・議論するランドー・グループが創設され(ミドル・ガバナンスの形成)、フランス政府がブラジル政府など志を同じくする国々とネットワークを形成し、国際レベルでこれらの国々とNGOが協議できる場「開発資金のための連帯税に関するリーディング・グループ」を創設した(ミドル・ガバナンスの成熟)。このリーディング・グループの創設とともに、航空券連帯税は実現し、その税収を管理し、プログラムを実施するための国際機関であるUNITAIDが設立された(ハード・ガバナンス)、という「成熟」を軸にしたそれぞれのガバナンスの関係性を確認している。

本論の貢献の一つは、多様な意味で用いられている「グローバル・ガバナンス」の概念を理論的に整理した点である。また、とりわけ日本ではあまり研究が進められていないグローバル・タックスを包括的に検討し、それとグローバル・ガバナンスとの関係を明らかにしたことも特徴的である。

中でも、「ミドル・ガバナンス」に着目し、「開発資金のための連帯税に関するリーディング・グループ」が、成熟するグローバル市民社会と「ソフト・ガバナンス」との相互作用をバックボーンに、アメリカを中心とする「ヘゲモニー型ガバナンス」を変容させ、まさにグローバルなレベルで、より透明で、民主的で、アカンタブルなグローバル・ガバナンスを打ち立てうる可能性を浮き彫りにしている点は、本論の一つの貢献にあたると思われる。

最後に、グローバル・タックスを切り口にしたグローバル・ガバナンス論の課題として、本論は、まず国際金融の観点から、いかにして今後も巨大化するであろうグローバル市場、中でもグローバル金融を抑え込むことができるかという課題を指摘し、次に国際政治の観点から、グローバル・タックスに強固に反対しているアメリカとその同盟国を、いかにして、より透明で、民主的で、アカンタブルなグローバル・ガバナンスのパートナーにすることができるかという課題を挙げている。

さらに、これらの課題を解決し、地球公共益を民主的に実現する方策として、グローバル租税機関やグローバル議会の創設、あるいはグローバル政府の形成の可能性に論及し、これらの課題も射程に入れて研究を進めることが必要であるとの主張を行っている。とりわけグローバル租税機関やグローバル議会がどのようなプロセスを経て創設され、どのような機構と役割を持ち、実際に機能するのか、また、巨大な利権や汚職の発生の可能性や「権力の過度の集中・テクノクラート支配は圧制を生み、政治的文化的な多様性の喪失につながる」という世界政府批判をどう乗り越えていくのか、そして、既存の国際機関との新たな機関との関係はどうなるのかという課題も射程に入れて研究を進める必要性を挙げている。

このような研究もあわせて行うことで、持続可能なグローバル福祉社会の構築を目的とするグローバル・タックスを切り口にしたグローバル・ガバナンス論の理論は、さらに精緻化され、分析的にも、規範的にも、実践的にも、グローバル・タックスとグローバル・ガバナンス双方の有効性と重要性を浮かび上がらせることになる論じている。

論文審査の結果の要旨

当該論文は、持続可能な福祉社会の実現に向けて、グローバル・ガバナンスの現状と課題を、グローバル・タックスを中心的な事例として取り上げて考察したものである。

まず、序論において地球環境問題や世界の貧困問題を問題意識として示した後で、第1部においてグローバル・ガバナンスの分析枠組みとして、国内の「政府・市場・市民社会」という3項分析モデルから示唆されて、それぞれをグローバルに展開したグローバル3項モデルを提示する。第2部では、グローバル市場の問題点を指摘し、グローバル・ガバナンスの対応状況（その限界）と、市場に対抗するグローバル市民社会の展開（特に世界社会フォーラム）について説明する。第3部では、グローバル・タックスについて、その構想の展開を挙げた後で、ソフト・ガバナンス（通貨取引税を求めるネットワ－ク）、ミドル・ガバナンス（国際連帯税をめぐる国際的グループ）、ハード・ガバナンス（国際的租税機関や連帯基金構想）のそれぞれについて事例や構想を検討し、グローバル・ガバナンスの課題と可能性を論じている。

本論文は、グローバル・タックスという日本では殆ど学問的研究がないテーマを中心に、一方でグローバル・ガバナンス理論の発展を図りつつ、政策研究という実践的課題に対して寄与している。特に、関係者へのインタビューなども含む実証的研究がなされている第3部を中心に、この研究は先駆性・独自性・創造性の点で価値が高く、主題の社会的重要性も大きい。

理論的には、グローバル・ガバナンスを3類型に分けて分析する視角を提示し、幾つかの発展経路とその可能性を示している点が、斬新である。パイオニア的な試みだから批判の余地はあるものの、建設的議論を喚起して学問的進展に寄与できよう。

実践的には、グローバル・タックスにより持続可能な福祉社会の実現に向けて具体的な方策や道筋を提示している点に価値がある。

これらの点で、英訳を期待する意見があるほど、学問的・実践的に意味がある。理論的・概念的な精密さや既存文献の利用などの点で改善の余地は残っているものの、博士学位論文として認められることに審査委員全員の意見が一致した。

氏 名	長 崎 郁	
学位（専攻分野）	博 士（文 学）	
学 位 記 番 号	千大院社博乙第文5号	
学位記授与の日付	平成21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	コリマ・ユカギール語の記述研究 - 形態論を中心に -	
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中 川 裕 （副査）教 授 宗 宮 好 和 （副査）教 授 金 子 亨	教 授 石 井 正 人 准教授 田 口 善 久 （千葉大学名誉教授）（人文社会科学研究科）

論 文 内 容 の 要 旨

コリマ・ユカギール語（Kolyma Yukaghir）はロシア極東のコリマ川上流域に住むコリマ・ユカギールによって話されている言語である。この言語は、より北方の北極海に近い地域で話されているツンドラ・ユカギール語と共にユカギール語を構成する。ユカギール語自体は近隣のいずれの言語とも同系関係をもたず、系統的に孤立している。また、コリマ・ユカギール語、ツンドラ・ユカギール語ともに典型的な「消滅の危機に瀕した」言語であり、話者は少数の高齢者に限られており、また、ロシア語などの大言語への言語の取替が極めて進んだ状況に置かれている。

コリマ・ユカギール語の記述研究は歴史が浅く、また、現在それに携わっている研究者の数も少ない。上述したような危機的状況からも早急に調査を進め、体系的な記述および様々な文法現象に関する十分なデータに基づいた分析をおこなう必要のある研究分野であると言える。本論文は、筆者自身が1997年と2002年から2008年にかけて延べ8ヶ月間行ったフィールドワークにおいて収集した具体的なデータを主な基盤とするコリマ・ユカギール語の記述研究である。

本論文は第1章（序論）、第2章 第6章、付録資料（コリマ・ユカギール語テキスト）、および終章（おわりに）から構成されている。第2章から第6章までがコリマ・ユカギール語の言語記述であり、第2章では音声・音韻を、第3章では名詞と動詞の屈折と統語機能、第4章では語形成、第5章では接語、第6章では関係節における分詞の機能の問題を扱っている。コリマ・ユカギール語は膠着的な性格をもつ言語であるため、言語記述の構成は音声・音韻から始まり、その後は形態論のレベルでの分類に従ったものになっているが、必要に応じて統語論的側面についても言及し、できるだけコリマ・ユカギール語の文法構造の全体像を把握できる記述になるよう心がけた。

第1章（序論）では、まず本論文の目的と構成を述べた後、系統、言語名、より詳しい居住地域、話者数と言語の使用状況といったコリマ・ユカギール語を取りまく状況についての説明、また、これまでに発表されてきた記述研究と資料についての説明をおこなった。さらに、本論文におけるデータの基本情報、すなわち、フィールドワークの時期、調査地と調査協力者、データの性質について、また、データとして用いる文献とその転写方法についても示した。

第2章では音声・音韻を扱った。この章の内容は第3章以降における記述の内容に対する前提と位置づけられるものであり、コリマ・ユカギール語の音韻構造（子音と母音の目録、音節構造、アクセント）と

形態音韻論的現象（母音調和，子音の交替，音挿入，脱落など）の概要を示した。また，本章ではCV 形とC 形という交替形をもつ接尾辞の問題をとりあげた。この言語には，名詞の複数形をつくる接尾辞-pe と-p(u)l) などのように，-CV，-CVCV，-CVCVC，-CWVCV という形に対してその最初の母音を欠いた-C，-CCV，-CCVC，-CCV という交替形を持つ一連の接尾辞がある（本論文では前者の形をCV 形と後者の，CV 形の最初の母音を欠いた形をC 形と呼んだ）。これらについて，まず，指大を表す-tege と-tke のように子音が交替しているものを見ると，C 形はCV形の母音が脱落することによって生じた形であると考えられることを指摘した（-tege > -tge > -tke，ここではt に後続したg が無声化しており，このような交替は規則的に生じる）。また，CV 形とC 形の交替の条件について，CV 形は語幹が重音節（CWV，CVC，CWVC，およびCVjC）で終わる場合に現れ，C 形は語幹が軽音節（CV）で終わる場合に現れること，ただし語幹が2 つの軽音節で構成される場合にはCV 形が現れることを述べた。

第3章では名詞と動詞の屈折体系を扱った。この言語の品詞分類では屈折（語形変化）する変化詞として名詞と動詞があり，その他の品詞である後置詞，連体詞，副詞は屈折しない不変化詞として位置付けられる。名詞語幹には複数，3 人称所有を示す接尾辞と格／述語／連体修飾という曲用語尾がこの順に付く。動詞の屈折体系は定動詞，副動詞，分詞の3 つに大別され，それぞれがさらに下位分類される（たとえば，定動詞はさらに直説法，疑問法，希求法に分かれ，それぞれ異なった活用体系をつくる）。定動詞と分詞の活用語尾は数，未来，法・分詞，人称といったいくつかの接尾辞からなると分析できるが，中にはそれらが融合して共時的には個々の接尾辞に分けることが意味をなさないものもある。名詞と動詞の屈折形式は，句，節，文，あるいは主語，目的語といった，より上位の構造のタイプを決める性質をもつことが多いため，本章では名詞と動詞の屈折体系を提示するとともに，各形式のもつ統語的な機能を中心に記述をおこなった。

第4章では名詞と動詞の語形成を扱っている。コリマ・ユカギール語における語形成の主要な手段は接辞法である。複合法によって新たな語が作られることもあるが，接辞法に比べて限定的にしか用いられない。また，この言語における語（語幹）は，それがどのような品詞に属しているのか一義的に決まっており，あるひとつの語（語幹）が名詞的にも動詞的にもふるまうような例は，少数の例外をのぞけば見られないという特徴をもつ。一方，派生接尾辞については，それがどのような品詞性をもつ語幹に接続し，どのような品詞性をもつ語幹をつくるかということもほぼ一定しており，派生接尾辞は名詞）名詞（名詞から名詞をつくる），動詞）名詞，名詞）動詞，副詞）動詞，動詞）動詞，という5 つのタイプに分類される。5 つのタイプの中では，特に動詞から動詞を派生するタイプの接尾辞の種類が非常に多く，その例として-l'el（間接体験・非意図性），-ool'（願望），-jii（「～しに行く・来る」），-t'ii（「少し～する」），-nun/-nunnu（習慣），-nu/-nnu（不完了），-uj，-t'，-t'i，-(n)d'i，-du（以上，継続），-ie/-aa，-mu，-lbe/-nbe，-t'ii（以上，起動），-ej/-aj（完了），-oo（状態・自動詞），-ie，-ii（以上，状態・他動詞），-rii，-re（以上，適用），-de，-Ze，-d'e，-d'aa，d'（以上，自動詞化），-S，-te，-Se，-de，-re，-Ze，-let，-t，-t'iil'e（以上，使役）などがある。また，これらの接尾辞はそれ自体は語幹として用いられることのない拘束的な語根に付いて語幹をつくることもある。本章では，このような派生接尾辞の機能についても具体例を挙げながら記述した。

第5章では接語をとりあげた。接語は語の外側に現れる付属的な要素であり，ホスト（接続先の語）の前に現れるproclitic とホストの後に現れるenclitic がある。proclitic としてはn'e=（相互），met=（再帰），el=（否定），et=（仮定），me=（「（今まさに）～している，～するところだ」），n'e=（「～も（～しない）」）が，enclitic としては=duu（疑問），=eloo（「～じゃないか」），=ie（「～だよ，～だね」），=el'e（「～だよ，～だね」），=te（命令），=de（「～だけ，～も，～さえ」など），=ben（名詞化）が認められる。これらの多くはproclitic=ホスト，ホスト=enclitic のような構造をつくり，

基本的に接語の外側にさらに接辞が付くことはないが、名詞化=ben だけはその後名詞語幹の屈折接尾辞や派生接尾辞を後続させることができる。従来の研究におけるこれらの要素の扱いは一定しておらず、接辞、接語、小詞（自立語）と様々に分類されてきたが、本章では、アクセントを担うか否か、接続の際にアクセントが移動するかどうか、および母音に隣接した際に母音の脱落が生じるか否か、という基準によってこれらの要素を一方で自立語から、もう一方で接辞から区別しうることを述べた。その上で各々の接語の機能についての記述をおこなった。

第3章から第5章では、コリマ・ユカギール語の全体的な文法構造を把握することを主眼として記述をおこなってきたが、第6章ではここまでの記述内容を踏まえた上で、より個別のトピック、すなわち、関係節を形成する3種の分詞（本論文ではje分詞、me分詞、I分詞と呼んだ）の機能的差異という問題を取りあげて分析をおこなった。まず、関係節構造における関係節と主名詞の統語関係という観点から見ると、コリマ・ユカギール語では全体として主語、目的語、受け手、道具、場所、時間、所有者といったさまざまな役割を持つ名詞を関係節化することができる。しかし、関係節を形成する動詞の3種の分詞形のそれぞれの例を見てゆくと、me分詞では主語の関係節化は不可能であり、また、例外的なものをのぞいて自動詞はme分詞形となって関係節の述部となることはできないという制約がある。本章では、me分詞に見られるこれらの制約のうちの前者は、me分詞の語尾には他の分詞の語尾と異なって、人称・数という主語に関する情報が標示されることが理由となっているのではないかと考えた。コリマ・ユカギール語では「昨日来た私」のような1人称・2人称を主名詞とする関係節構造はなく、「昨日来た人」のように主名詞は常に3人称であるため、主語の関係節化でその情報を形態的に標示する必要がないと考えられるからである。次に、関係節構造が実際に文中に現れた際の3つの分詞の機能について、次のような指摘をした。

(1) me分詞は関係節の主語と主節の主語が同一である場合に用いられる（ただし、関係節構造が文の主語や呼びかけ句となった場合には2つの主語は同一でなくともよい）。(2) I分詞は関係節構造における主名詞の定性が高い場合に用いられるほか、親族名称などの固定化した表現にI分詞が現れた例が多い。

(3) I分詞に比べるとje分詞の使用にはこのような制約がなく、je分詞の機能は単に主名詞の特性を描写することにあるが、主名詞の定性が低い場合にはI分詞という選択肢が排除されるためje分詞が用いられる。(4) 3を要因として、定性の低い名詞句が現れ易い「名詞述語文・コピュラ文の述部」、「所有動詞構文の述部」のような統語的環境にはje分詞が頻出する。

本章において筆者が指摘した3種の分詞の機能的差異については、これまでのコリマ・ユカギール語研究では全く触れられていない。

さらに、本論文では筆者がフィールドワークにおいて採録した33篇のテキストを付録資料として収録した。これらのテキストはすべて原文（形態素分析された形）、グロス、和訳の3行立てで示した。

最後に、終章（おわりに）において本論文の総括をおこなった。

論文審査の結果の要旨

本論文はロシア極東コリマ川上流域で話され、総話者数数十名と見なされているコリマ・ユカギール語の、形態論を中心とした総合的な記述文法である。当言語は旧来古シベリア諸語のひとつとして括られてきた系統不明の孤立言語であり、いわゆる「消滅の危機に瀕した言語」のひとつである。真冬にはマイナス40度以下になり、夏場でも現地にたどり着くには困難を要する地域で話される言語である上、1991年のソ連崩壊以前は当然のことながら西側の研究者が調査できる地ではなかった。またロシア人による記述も言語学的に不十分なものしか得られず、長い間この言語の全貌は漠としてつかめぬものであった。その言語について、長崎氏は1997年から2008年にかけて毎年のように現地調査を行い、多くの音声資料を記録、それに基づいて本論を組み立てている。

本論文は第1章「序論」の後、第2章「音声・音韻」で、音韻構造と音韻交替、音節構造について、第3章「名詞と動詞の屈折と統語機能」で、名詞の数・格による変化、動詞の定動詞、副動詞、分詞のそれぞれの機能、および自他と焦点の違いによって変わる複雑な屈折のシステムについて整理している。第4章「語形成」では品詞転換と動詞の派生法について、それぞれの派生接尾辞ごとに、多数の実例を挙げながら詳細な説明を行っている。第5章「接語」は、付属形式である接辞と自立的な語との中間的な性質を示すいわゆるclitics「接語」に焦点を当て、ユカギール語の接辞と接語との区別に関するこれまでの混乱した議論を整理している。

第6章「関係節における3種の分詞の機能について」は、本論文の中心となる議論であり、第3章で簡潔に述べられたje分詞、me分詞、l分詞と呼ばれる3種類の動詞の分詞形について、それらの機能の違いが詳細に分析されている。この3種の分詞は同じような用法を持ち、そのうちの関係節用法においては、日本語訳の上ではほとんど意味の違いが感じられない場合もあるが、長崎氏は数多くの実例を用いて、主節と関係節の主語の一致・不一致、関係節構造における主名詞の定性といった要素が、それぞれの使い分けを左右していることを明らかにした。

本論文の特徴は、現地で直接記録された大量の例文によって、形態論の総合的・網羅的な記述を実証的に行っている点であり、その点だけでも危機言語研究にもたらす貢献は非常に大きなものがあるが、さらに接辞と接語の弁別規準を明確に示し、個々の形態の機能の違いを明示することによって、複雑なこの言語の形態論を体系的に説明し得たことは、大きな功績である。また、付録としてコリマ・ユカギール語のテキスト33編が、原文対訳に文法グロスをつけた形で、200ページにわたって収録されているが、話者のすべてが70歳を越えるこの言語において、これらのテキストが将来的に非常に貴重な言語資料として活用されることは疑いない。

以上の点から、博士論文として十分な水準に達しているものと判定するものである。

氏 名	藤井 都百
学位（専攻分野）	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	千大院自博乙第学 8 7 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	言語による確率表現の蓋然性の測定と解釈に関する実験的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 傳 康晴 （副査）教 授 土屋 俊 教 授 井宮 淳 教 授 黒岩眞吾 准教授 松香敏彦 （外部審査委員）独立行政法人大学入試センター 教授 宮埜寿夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文の目的は、「ほぼ確実だ」「起こりそうだ」のような蓋然性を表わす言語表現の意味の範囲を測定する新しい方法を提案し、従来その詳細が明らかでなかった複数の蓋然性表現を含む文章の解釈に及ぼす要因を提案手法を用いて再検討することである。提案手法は、プロスペクト理論に基づく確実性等価値を用いた間接測定と、利得と損失という文脈の違いによる測定値の幅を蓋然性の範囲とみなす点に特徴がある。具体的な成果は以下の通りである。

- 1) 英語における蓋然性表現語の意味の測定に従来から使われていた直接測定法を日本語に適用し、主な蓋然性表現語が表わす蓋然性の範囲を明らかにした。
- 2) 確実性等価値を利得と損失の両場面で測定することで、蓋然性表現語の意味の範囲を間接的に測定する方法を提案した。直接測定法と間接測定法の結果を比較し、後者において主観的な判断を排除できる利点があることを示した。
- 3) 蓋然性表現語を含む文 2 つからなる文章に対して間接測定法を適用し、第 1 文の内容に解釈が左右されやすいこと、文章全体の解釈が個々の文の解釈の平均よりも低めに見積もられることなどを示した。

以上の成果は、人間の認知行動に特有な言語情報に基づく意志決定プロセスをモデル化する上で前提となる、蓋然的な言語表現の意味測定に新たな可能性を開くものである。

論文審査の結果の要旨

本論文の目的は、「ほぼ確実だ」「起こりそうだ」のような蓋然性を表わす言語表現の意味を測定する新しい方法を提案し、従来その詳細が明らかでなかった複数の蓋然性表現を含む文章の解釈に及ぼす要因を提案手法を用いて再検討することである。提案手法は、プロスペクト理論に基づく確実性等価値を用いた間接測定と、利得と損失をはじめとする文脈の違いによる蓋然性の違いを考慮する点に特徴がある。具体的な成果は以下の通りである。

- 1) 英語における蓋然性表現語の意味の測定に従来から使われていた直接測定法を日本語に適用し、主な蓋然性表現語が表わす蓋然性の範囲を明らかにした。
- 2) 確実性等価値を利得と損失の両場面で測定することで、蓋然性表現語の文脈に応じた意味を間接的に測定する方法を提案した。直接測定法と間接測定法の結果を比較し、後者において主観的な判断を排除できる利点があることを示した。
- 3) 蓋然性表現語を含む文2つからなる文章に対して間接測定法を適用し、文章全体の解釈が2つの文の矛盾の程度や提示順序に影響されることを示した。

以上の成果は、人間の認知行動に特有な言語情報に基づく意志決定プロセスをモデル化する上で前提となる、蓋然的な言語表現の意味測定に新たな可能性を開くものである。言語と行動をつなぐプロセスの一端を明らかにしたという点で高く評価できる。

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

氏 名	藤根 俊之
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博乙第工 1 8 1 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	大型テレビ受像機における映像再現に関する基礎的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 三宅洋一 （副査）教 授 富永昌二 教 授 羽石秀昭 教 授 矢口博久 准教授 津村徳道

論 文 内 容 の 要 旨

テレビ受像機が 3 6 インチ以下の CRT から大型液晶 (LCD)、プラズマ (PDP) テレビへと大きく変化している。本研究ではこのような大型テレビ受像機の家庭内における観測条件の変動について 400 世帯、1200 人の大規模な調査を行ない、詳細な解析を行った。これらの解析結果に基づいてテレビの鑑賞距離、角度、室内照度など HDTV の臨場感を得るための鑑賞条件を明らかにした。また、画面サイズ、観測条件を考慮した好ましい画面輝度設計、テレビ放送のコンテンツを考慮した動画質改善手法の提案も行った。さらに画面の色彩設計については、物体色（自然会の物体と人工物体）についてテレビ放送の色信号分布測定と色画像データベース (SOCS および Pointer) に基づき解析し、テレビ受像機の色度設計の指針を明らかにした。一方、階調再現の設計については輝度、コントラスト比、ガンマ、JND、色域を考慮してビット深度と画質について詳細に検討した。本研究は、以上のようにテレビ受像機に要求される輝度、サイズ、動画質、階調再現、視距離などを詳細に分析し大型フラットパネルテレビの画質設計基準を明確にしたものである。本研究の成果は実際の大型 LCD テレビジョンの設計に応用し商品化もなされている。以上、本研究は大型 LCD の設計指針を与えるもので高く評価できる。

論文審査の結果の要旨

一般家庭におけるテレビ受像機は36インチ以下のCRTから大型液晶(LCD)、プラズマ(PDP)テレビへと大きく変化している。本研究ではこのような大型テレビ受像機の一般家庭内における観測条件について400世帯、1200人の大規模な調査を行ない、詳細なデータ解析を行った。これらの解析結果に基づいて、テレビジョンの鑑賞距離、角度、室内照度などHDTVの臨場感を得るための鑑賞条件を明らかにした。また、画面サイズ、観測条件を考慮した好ましい画面輝度設計、テレビ放送のコンテンツを考慮した動画像ぼやけ解析および動画像画質改善手法の提案も行った。さらに画面の色彩設計については、物体色(自然界の物体と人工物体)について数ヶ月間にわたるテレビ放送の色信号分布測定とSOCSやPointerの色彩画像データベースに基づき解析し、LED照明と3原色フィルターによるテレビ受像機の最適色度設計の指針を明らかにした。一方、階調再現の設計については輝度、JND(最小識別閾)、コントラスト比、ガンマ、色域を考慮してビット深度と画質について詳細に検討しその最適設計法を明確にした。以上のように、本研究はテレビ受像機に要求される輝度、サイズ、動画質、階調再現、色域、視距離などを詳細に分析し大型フラットパネルテレビの画質設計基準を明確にした。本研究の成果は、申請者の所属する企業の大型LCDテレビジョン設計に応用され商品化もされ、市場においても高く評価されている。

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

氏 名	Ming - Ching James Shyu
学位（専攻分野）	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	千大院自博乙第工 1 8 2 号
学位記授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 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	High Dynamic Range Image Reproduction by a Visual Contrast Mapping Model （視覚特性モデルに基づく高ダイナミックレンジ画像の再現）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 三宅洋一
	（副査）教 授 富永昌二 教 授 矢口博久
	教 授 羽石秀昭 准教授 津村徳道

論 文 内 容 の 要 旨

直射太陽光下から日陰の部分まで物体の輝度分布は1000万から1億レベルのきわめて広い範囲にわたる。従って、古くからこのような広い輝度分布を持つ物体を画像中に如何に記録再現するか、いわゆる階調再現（Tone Reproduction）は大きな研究課題であった。それゆえ、アンセルアダムス以来多くのハイダイナミックレンジ画像（HDR）の記録再現法が研究されている。特に、近年デジタルカメラが頻繁に使用されるようになり、逆光シーンの補正などPC上において一般ユーザーが簡易的に実行できるアルゴリズムの開発が求められている。本研究では、これまで提案されてきたトーンマッピング、Retinex、CIECAM02などによるHDR画像生成アルゴリズムを詳細に解析し、その結果に基づき新しいHDR画像記録再現法を開発した。すなわち、本研究では、物理的なコントラストと知覚コントラストの関係をBurkhardtらにより提案された視覚系モデルを詳細に検討し、知覚されるコントラストRPVC（Relative Perceived Visual Contrast）を0.001ルクスから1000,000ルクスまで求める数式モデル化を行いHDR画像再現に適用した。本手法を多数のHDR画像再現に適用しその有効性を従来モデルとの比較および主観評価実験から確認した。

論文審査の結果の要旨

直射太陽光下から日陰の部分まで物体の輝度分布は1000万から1億レベルのきわめて広い範囲にわたる。視覚系は、順応によりこれらの物体を観測することができる。しかしながら、一般の画像システムでは印刷、プリンタで再現できるダイナミックレンジは1:200、LCDなどディスプレイにおいても1:1000程度である。従って、古くからこのような広い輝度分布を持つ物体を画像中に如何に記録再現するか、いわゆる階調再現 (Tone Reproduction) は大きな研究課題であった。それゆえ、アンセルアダムス以来多くのハイダイナミックレンジ画像 (HDR) の記録再現法が研究されている。特に、近年デジタルカメラが頻繁に使用されるようになり、逆光シーンの補正などPC上において一般ユーザーが簡易的に実行できるアルゴリズムの開発が求められている。本研究では、これまで提案されてきたトーンマッピング、Retinex、CIECAM02などによるHDR画像生成アルゴリズムを詳細に解析し、その結果に基づき新しいHDR画像記録再現法を開発した。すなわち、本研究では、Burkhardtらにより提案された視覚系モデルを詳細に検討し、知覚されるコントラストRPVC (Relative Perceived Visual Contrast) を0.001ルクスから100万ルクスまで求める数式モデルを提案しHDR画像再現に適用した。本手法を多数の実画像のHDR画像再現に適用しその有効性をiCAM06, Retinex, Photoreceptorなど従来提案されているモデルとの比較および主観評価実験から確認した。本アルゴリズムを用いることで容易にHDR画像を得ることが可能であり実用的にもその成果は高く評価できる。

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