

氏 名	WUNIBATU
学位（専攻分野）	博士（学術）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第学10号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	水資源アクセス問題から見た牧畜民の定住化とその課題—内陸乾燥地、中国国内モンゴル・スニド左旗の事例から—
論 文 審 査 委 員	（主査）教授 児玉 香奈子 （副査）准教授 周 飛帆 教授 小谷 真吾 名誉教授 吉田 陸

論 文 内 容 の 要 旨

中国・内モンゴル自治区（以下内モンゴル）では、過去の約 70 年間に急激な気候変化と社会変化が起きている。気候変化は年間降水量の減少や気温の上昇である。これにより土地荒廃や地下水の低下がもたらされている。一方で、牧畜民は 1950 年代から社会主義化を経て 1980 年代から土地分配といった社会変化を経験してきた。なかでも、土地分配は牧畜民の定住化をもたらした。牧畜民の定住化はさらなる土地の荒廃、飼料依存の拡大、家計負担の増加、家畜構造の変化や商品化、水資源アクセスなど問題を引き起している。本研究の目的は、急激な変化期にある内モンゴルにおける牧畜民の定住化に関する課題を解明することである。具体的には、水資源アクセス問題に焦点を当て、牧畜民の定住化プロセス、定住化による家計経済、さらに定住化と牧地の囲い込みによる水資源アクセス問題に焦点を当て、その実態を明らかにすることである。事例として取り上げるのは、内陸乾燥地、中国・内モンゴルのスニド左旗である。

本論は序章と終章を含めて 8 章で構成される。

序章では、牧畜民の定住化とその理論的課題について検討した。まず、世界各地における牧畜民の定住化の要因を整理し、均衡エコシステムモデルに基づく牧地私有化の正当化論である「コモンズの悲劇」と、それに対する批判的視点を持つ非均衡エコシステム理論について論じた。また、内モンゴルにおける定住化政策は、牧畜が農耕と比べて遅れた生活様式とみなされ、国家意識の創出といったイデオロギー的背景のもとで推進されてきた点を指摘した。さらに、牧畜民の定住化が引き起こしている諸問題を論じることで、本研究の位置づけを明確にした。

第 1 章では、本研究の調査対象地である内モンゴル・スニド左旗の自然環境および社会環境の概要を述べた。具体的には、荒漠草原、塩類地、沙地の 3 つのガチャを事例として取り上げた。なお、ガチャとは、村に相当する内モンゴルの末端行政単位である。

第 2 章では、スニド左旗における過去 60 年間の自然環境の変化を明らかにすることを目的とした。具体的には、年間降水量の減少、年平均気温の上昇、地下水位の低下、植生の劣化とその要因について検討した。これらの長期的な変化は、特に 2000 年以降に急速に進行していることが確認された。

第 3 章では、スニド左旗における過去 60 年間の社会変化を明らかにすることを目的とした。具体的には、人民公社時代の人口増加、農業開墾と農地面積の変化、家畜頭数の推移とその背景、土地分配政策の実施過程、およびそれに伴う井戸の不均衡問題について論じた。

第 4 章では、1960 年代から 2020 年代にかけての過去 60 年間ににおける牧畜民の定住化プロセスと水資

源アクセス変化を明らかにすることを目的とした。人民公社時代、改革開放以降、各世帯への土地分配以降の3つの時期に分け、調査対象地の牧畜民への聞き取りを通じて季節移動の変化の実態を明らかにした。

1960年代には、夏、秋、冬、春の宿営地を移動し、年間移動距離は約55キロメートルであった。1970年代にはガチャが5組に分割され、組内放牧が奨励されたことで、移動距離は15キロメートルにまで縮小した。1980年代以降はホト・アイル内での放牧が進められ、移動距離はさらに2〜3キロメートルに短縮された。そして、土地が各世帯に分配された後、牧畜民は完全に定住化した。また、畜舎や固定家屋の建築は土地分配後に増加し、特に2002年以降の政府支援プロジェクトによって急増している。このように、牧畜民の定住化は政策主導で進行したことが明らかになった。1960年代における干ばつやゾドへの対応としては、長距離のオトル移動が頻繁に実施されていた。しかし、1970年代から1980年代にかけて、その移動距離は短縮し、移動頻度も大幅に減少した。さらに、各世帯への土地分配以降は、干ばつやゾドへの対応方法が家畜を定住地で飼育する形へと変化した。

第5章では、定住牧畜民における家計経済の実態を明らかにすることを目的とした。具体的には、牧畜民の年収と牧畜収入の関係、赤字の要因、牧畜純利益の変化、借金の実態について考察した。また、家畜および飼料価格の変動とその要因についても検討した。

調査対象地の牧畜民において、年収と牧畜収入の間には高い相関が見られ、牧畜民の収入はほぼ牧畜収入に依存していることが明らかになった。調査時点である2013年では、牧畜民全体の約60%が赤字世帯であり、赤字の主な要因は家畜用飼料の購入費であった。加えて、家畜の病気や家族の医療費も家計の負担要因として挙げられていた。その結果、多くの牧畜民世帯が赤字を補うために借金をしていることが確認された。さらに、牧畜民の定住化に伴い、限られた牧地での家畜飼養が進んだことで、家畜頭数の増加に比例して必要な飼料量も急増している。そのため、コストの上昇により牧畜の純利益は減少し、借金額の増加傾向が見られた。加えて、干ばつによる干し草や飼料の価格上昇、家畜価格の低下など、自然環境や市場の不安定性が牧畜経済に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。

第6章では、牧畜民の定住化に伴う井戸利用の変遷と水アクセス問題の実態を明らかにすることを目的とした。牧畜民の水利用の変遷を把握するため、時系列的分析を行った。時系列の選択は土地分配政策に基づき、1990年代初期、土地が各世帯に分配された1996年、その10年後の2006年、そして調査時点である2021年とした。

土地分配により、井戸のある世帯とない世帯が生じた。井戸のある牧畜民世帯は水を確保しやすい。しかし、地下水位の低下や井戸水の枯渇により、一時的に水を運搬する必要が生じた。その後、深井戸を掘削することで水運搬が不要になった。一方、井戸のない牧畜民世帯は、井戸のある牧地から水を運搬しなければならず、水運搬にかかる費用や労力の負担が大きかった。この負担は、井戸水の枯渇や牧地の囲い込みによってさらに深刻化していることが明らかになった。また、牧畜民の水運搬手段はトラックであり、積載量を増やすことで運搬頻度を減らし労働力の負担を軽減しているが、その代償としてトラックの購入費用が増加している。さらに、分配された土地内に掘削された深井戸は私有財産とみなされ、深井戸の掘削に成功した牧畜民は水を販売することで利益を拡大していることが確認された。

終章では、結論と今後の展望について論じた。

世界各地の牧畜社会は、それぞれの地域の自然環境や文化的背景に適応しながら発展してきた。しかし、20世紀後半以降、遊牧から定住への移行が進んでいる点で共通している。定住化の要因として、干ばつや異常気象などの気候変動、内戦や政府政策による社会変動が挙げられる。特に内モンゴルでは、1978年の改革開放政策の下で導入された「家畜と土地の請負」制度により、土地の分配と囲い込みが進められ、牧畜民は定住を余儀なくされた。その結果、季節移動放牧の中止、飼料依存の増加、経済負担の

増大、家畜の商品化、社会的脆弱性の拡大、水資源アクセスの問題などが深刻化した。さらに、降水量の減少や気温の上昇といった環境変化が、土地荒廃や井戸の枯渇を加速させている。また、市場経済の浸透により、家畜価格の変動が牧畜民の経済的不安定化を招いている。このような状況にもかかわらず、環境政策や深井戸掘削による水資源アクセスの改善策は、必ずしも牧畜民の現実と合致しておらず、問題解決にはさらなる検討が必要であると考えられる。

本研究では、牧畜民の定住化が家計経済や水資源アクセスに及ぼす課題を明らかにしたが、今後の研究では以下の点に注目する必要がある。第一に、政府支援への依存意識の強まりが牧畜民の自立に与える影響を再考し、物質的援助に頼らない能力構築の重要性を検討すること。第二に、気候変動下における定住型放牧が牧地環境に与える影響を明確にするため、GIS 技術と文化人類学的手法を組み合わせた長期的な定量分析を行うこと。第三に、深井戸水の水質と健康への影響について科学的検査を進め、陸域貯留量の経年変化と水アクセスの関連をより詳細に分析することである。さらに、2026 年には土地所有権の更新に関する政策変更が予想されるため、牧畜民の定住化と土地利用の動向を引き続き注視し、研究を継続していく。

論文審査の結果の要旨

本論は、中国内モンゴル自治区スニド左旗を事例にし、過去 70 年間におけるモンゴル牧畜民の定住化過程とそれによって生じた諸問題を水資源アクセスに焦点をあて明らかにしようというものである。年間降水量が 200 mm 以下の内陸乾燥地である調査地における本研究は、地理学的手法である衛星画像と統計データを用いた定量分析を有効に併用しつつ、長期の参与観察及び聞き取り調査に基づく文化人類学的研究である。

本論は 8 章からなる。まず序章において、本論の主題である定住化による諸問題についてこれまでの研究が提示され、分析枠組みの整理がおこなわれている。第 2 章では、調査地であるスニド左旗の概要を記述し、事例としてとりあげる 3 地区の自然環境及び牧畜生産の実態について比較紹介している。第 3 章は、降水量、気温、水資源、植生及び自然災害とそれらの変化を明らかにしている。具体的には、自然災害の寒/雪害から干ばつへの変化、衛星データを用いての陸域総水貯蔵量 (TWS) の減少や正規化植生指数 (NDVI) による植生の劣化が示された。さらに、その結果を現地住民である牧畜民の語りと重ね合わせることで、とりわけ 2010 年以降の水資源の深刻化および植生の劣化についてその要因が社会環境にあることを明らかにしている。第 3 章は、社会環境の変化を人口、家畜数、土地政策から分析したもので、土地分配が行政の最末端である地区レベルで異なる様相を示し、それが水資源アクセスにおいて如実な差異をもたらしていることを明らかにした。第 4 章は、1960 年代の季節移動から 2010 年代までの定住化過程、水利用及び自然災害対策の変化を、聞き取り調査と衛星データを重ね合わせることで詳細に明らかにしたものである。その結果、定住化の要因は一貫して国家政策にあること、とりわけ、1996 年に実施された各世帯への土地所有権の付与とそれによる牧地の囲い込みによって牧畜民が完全に定住化したことが明らかにされた。この定住化によって水資源が湖沼や雪といった地表水から井戸へと変化していること、自然災害対策が移動から畜舎の建築、飼料備蓄へと変化していることが具体的に示された。さらに、居住用および畜舎用の固定家屋建築が国家プロジェクトによる推進の中で急増していることが明らかとなった。第 5 章は、定住化による家計経済への負の影響を統計データと聞き取り調査から明らかにしたもので、とりわけ定住化によって家畜飼料負担が増大していること、家畜増加がそのまま収入増加につながらず、干ばつ

年には借金をする世帯が増えていることを詳述した。第 6 章は、分配された牧地内に井戸がない世帯の水資源アクセスを獲得するための労力と経済的負担について具体的に示したものである。その解決策として地元住民ならびに中国政府とともに深井戸の掘削を実行しているが、過重な経済的負担と深井戸利用の排他的私有性による格差の拡大が示唆されている。終章では、定住化が不可逆的な進行であること、その結果としての水アクセス問題について総括している。

本論で特筆すべき点はその研究手法で、聞き取り調査で得られた知見を衛星データならびに統計データを有機的に用いて分析・評価したことである。過去 70 年におよぶ自然環境と社会環境の変化ならびに土地利用変化についての実証的な文理融合的研究として、さらに歴史的文化的資料的性格を有する研究としても価値が高い。また、モンゴル高原における水アクセス問題に関する研究はポスト社会主義研究および牧畜研究全般においてもその貢献は大きい。

以上をもって、審査委員会は全員一致で本論文が博士の学位に値するものと認めた。

氏 名	過能 洋平
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第文11号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	W.セラーズの言語的行動主義とはどのような立場か：一人称権威の成立を中心に
論 文 審 査 委 員	（主査）教授 山田 圭一 （副査）教授 内山 直樹 教授 鎌田 浩二 准教授 秋葉 剛史

論 文 内 容 の 要 旨

本稿の問い

本論文の目的は、心の哲学におけるセラーズの「言語的行動主義」がどのような立場かを明らかにすることである。そこで、よく知られている「経験論と心の哲学」だけでなく、その後の文献の文献研究を行ない、解釈することでセラーズの言語的行動主義をより説得力のある立場として再構成する。

人はどのようにして心的言明を獲得し、それらはどのようにしてその機能を果たすようになるのかという問いを出発点に、セラーズは言語的行動が単なる因果的反応ではなく、社会的文脈や規範性によって意味をもつと主張した。

心の哲学におけるセラーズ自身の立場である言語的行動主義は他の一般的に理解されている行動主義と異なり、心的なものに対する自他の非対称性と心的言説に一人称権威を認めていることが特徴である。そして、言語的行動主義は発話が心的なものであり、心的なものはまずもって公共的性格をもっているとする立場である。言語的行動主義における心の理解の根底には発話がある。

言語的行動主義の中心的主張と反論への応答は本稿の第二部で論じる。その前に第一部で、言語的行動主義の原型とも言える 1956 年に出版された「経験論と心の哲学」の後半部で語られた「ジョーンズの神話」における主張を解釈する。というのも、「ジョーンズの神話」においてセラーズは、デカルト的心身二元論と極端な行動主義の両方を避け、心の私秘性を認めつつ、心に対する一人称権威を説明する中道的な立場を論じており、ここでの議論が後に言語的行動主義として結実しているからである。

本論文の第一部では、「経験論と心の哲学」と 1961・2 年の間に教え子のカスターネダと交わした往復書簡の文献解釈を、第二部では 1971 年の講演録であり 1975 年に出版された“Structure of Knowledge”の文献解釈を中心に、言語的行動主義の基本的主張を明らかにする。それを通じてセラーズの心の哲学がどのように「理由の空間」と「因果の空間」を両立させる自然主義的立場を提示しているかが明らかになる。

各章の問いと繋がり

第 1 部；「ジョーンズの神話」の解釈と補完

「ジョーンズの神話」の概略（第 1 章）。

「経験論と心の哲学」の後半部「ジョーンズの神話」において、セラーズはライルの言語を話すライル人達の共同体を想定する。ライル人達は、ジョーンズが開発した思考や感覚印象といった心的概念を、他者の言動を理解し説明する為の理論において仮定される理論的对象として理解する。間主観的三人称の使用を習得した後でライル人達は、主観的一人称の使用を獲得する。これらの概念と論理は第一に間主観的であり、第二に主観的である。

このような「ジョーンズの神話」には幾つかの飛躍点がある。これらを解決する先行研究に基づいて飛躍点を埋める。そして、論文として出版されている先行研究では着目されていなかった飛躍点を指摘する。その飛躍点とは、心的なものごとに対する自他の非対称性がどのようにして成立するかが不明なことである。この非対称性がなければ、心的なものごとの報告は成立しないと思われる。そこで、第2章で思考について、第3章で感覚印象について、この不足点を補いセラーズの主張を補完する。

「ジョーンズの神話」において思考に関する一人称権威がいかんして成立するか（第2章）。

先に指摘した不足点について、セラーズは1961年から1962年の間に教え子のカスタネダと交わした往復書簡の中で補足的主張をしている。思考の報告が成立するには、まず、因果の空間において思考-メタ思考の条件付的結合を確立しなければならない。そしてセラーズはこの因果的結合がある概念的枠組みを形成するとしている。

カスタネダ往復書簡ではどのような概念的枠組みが形成されるかは述べられていない。そこで筆者は、この概念的枠組みとは自己知が形成される為に必要な自己概念的枠組みだと解釈する。例えば、「私は〈テーブルにリンゴがある〉と考えている」というようなメタ的文がもつ志向性の分岐を理解することにより、自己概念的枠組みが確立される。〈〉内部は外界に関する志向性を、〈〉外部は観察不可能な主体の思考に関する志向性を示している。後者の志向性が観察不可能な一人称的自己を指示している。このような文を使用していく中で一人称的自己が形成されていく。

また、思考の対象は先の文の〈〉内部が示しているものであり、思考の内容は〈〉外部を含めた全体が示しているものである。主体は、〈テーブルの上にリンゴがある〉という思考の対象と、これについて自分がどう考えているか、を適切に区別するようになる。この区別により、思考の対象と、対象について自分がどう考えているか、が適切に区別され、両者を独立に操作できるようになる。また、この区別を有する主体は「思考が生じる」ことを「私が思考している」こととして考えることができる。そして、この区別により外界とは独立の、所謂思考の領域が確保される。

このようにして思考の領域を確保すると、思考を提示するだけでなく、どうしてそう考えたのかの道筋をつけて合理的に再構成して提示できるようになる。一人称的自己を確立した主体は、因果の空間において生じた思考とメタ思考を理由の空間に配置することで、合理性を獲得するからである。こうして思考概念に関する理解が因果の空間と理由の空間両方に属するものであると変容する。

そして、思考が二つの空間に属することで、思考は理論的对象以上のものとなる。自分の思考については理論的对象ではなく実際に主体自体を構成する因果連鎖のうちに生じているものであると理解する。この理解に基づいて思考に関する自他の非対称性が成立する。

最後に、思考に対する自他の非対称性が確立すると、思考の発話是一人称権威を持つ。発話するまで、自分の思考については自分だけが知っている状態が保たれる。

第2章では思考という心の命題的概念的側面に関する一人称権威が如何にして確立するかを論じた。思考は基本的に命題的なものである。しかし、心的働きには感覚印象のような非命題的非概念的な働きもあ

る。それらは命題的な分析だけでは捉えきれないように思われる。そこで、感覚印象については別の説明を考え、分けて説明する必要がある。

「ジョーンズの神話」において感覚印象に対する主観的一人称権威がどのように成立するか（第3章）。

「ジョーンズの神話」に先立ってセラーズは「経験論と心の哲学」第3部において知覚的言説を分析している。知覚的言説には二つの使用がある。事実陳述の使用と報告的使用である。

これらの使用に基づく知覚的理解は客観的対象が持つ客観的性質に言及する概念的・認知的理解であり同時に事実に関するものである。そして、「ジョーンズの神話」のライル人達はこのような思考の枠組みに属する知覚的理解と知覚的言説を持っている。しかし、こうした知覚的言説では理解できないようなことが生じると想定しよう。例えば、錯覚や幻覚である。これらを説明するためにジョーンズが感覚印象という概念を開発する。

ジョーンズが開発した感覚印象概念によると、感覚印象は感覚器官に対する物理的対象や過程の最終的産物であり、物理的対象をモデルとしたレプリカが主体内部に生じた状態である。このレプリカは観察不可能という意味で理論的な内的状態である。またモデル・レプリカ関係は、モデル同士が類似したり異なったりする体系と、レプリカ同士が類似したり異なったりする体系は似通っているという意味で類比的である。そして、感覚印象は自他の行為を説明する為の理論において仮定される理論的対象である。

筆者は感覚印象に対する一人称権威が成立する為に必要条件として、行為なしに感覚印象の自己帰属を行なえること、感覚印象の生起に関する自他の非対称性が成立することを挙げる。

まず、前者について。例えばネッカーキューブのようなアスペクト図を見て、一つの知覚に対して複数の現れが生じるような経験をする。知覚的言説ではネッカーキューブについて一つの立方体を見ていることだけを記述できる（図形に関する概念的理解）。しかし、ネッカーキューブは横に伸びた立方体と縦に伸びた立方体の二つの現れがあるように感じさせる（非概念的現れ）。これは立方体という知覚的概念だけでは捉えきれない経験である。このような経験に基づいて非概念的な感覚印象は概念的な知覚では捉えきれないような経験をも捉えることができるものと主体は理解する。主体は、このような知覚と感覚印象の相違を理解することで、間主観的三人称的理論的概念として感覚印象を理解する段階から、主観的一人称的経験的概念として感覚印象を理解し直す段階へと発展する。ジョーンズの理論において、感覚印象は理論的対象物として導入されていたが、この段階に至って感覚印象は理論的対象ではなく、主体を構成する因果連鎖において実際に生じている内的状態だと、主体は理解し直す。

次に、後者について。先の理解の変化により主体は感覚印象を、他者の行為を説明する理論により要請された理論的対象としてだけでなく、自分自身の経験を理解し説明する為の、直接経験として非推論的に知るようになる。感覚印象は「この感じ」という現れである。「この感じ」を表現するために、主体はそれと最も類比的な知覚的概念を応用して報告する。主体内部に生じた非概念的なレプリカを非推論的に把握し、間主観的に共有できるのは、当該の感覚印象が生じた当の主体だけである。こうして感覚印象に対する一人称権威が成立する。

中間まとめ

思考と感覚印象の相違点と共通点をまとめておこう。まず、相違点について。

①思考は因果の空間と理由の空間に属する。他方で感覚印象は因果の空間のみに属する。

- ②思考は概念的言語的で能動的な心の働きである。他方で感覚印象は非概念的・非言語的で受動的な心の働きである。
- ③感覚印象は思考とは別の心的枠組みであり、主体内部の状態に関する非命題的な表象である。

こうした差異があるために、思考と感覚印象に関する一人称権威の成立過程を別個に論じる必要があった。

次に共通点について。

- ①心的概念は間主観的・三人称的な使用から、主観的・一人称の使用へと発展する。
- ②心的概念は理論的対象から理論的対象以上のものへと理解が変化する。
- ③心的概念は第一に公共的なものであり、それを前提して第二に個人的なものである。

「ジョーンズの神話」において、心的概念が表すものは最初、他者の言動を理解し説明する為の理論において仮定される理論的対象である。次にそれが理論的対象以上のものとなることで、主体は自分の心的状態について非推論的に知ることができるようになる。以上、第一部では「ジョーンズの神話」において一人称権威がどのようにして成立するかを論じてきた。その中で一人称権威と私秘性は人に先天的に備わる性質ではなく、社会的な言語実践に参加することで確立される性質であることが明らかになった。以上のことから、主体が言語的共同体に参入し言語実践を遂行できることが、報告が報告として成立する前提にあることが明らかになった。

では、この前提はどのように達成されるだろうか。どのようにして主体は言語的共同体に参入し、言語実践に参入するだろうか。セラーズが言語的行動主義として提示した立場はこのような前提を達成することについての説明も含んでいる。そこで、第二部の4章では言語的行動主義とはどのような主張をする立場なのかを1971年の講演録であり1975年に出版された“Structure of Knowledge”を中心に、そしてその主張の前提についてどのような説明を与えているのかを1979年のNaturalism and Ontology 4章を中心に解釈する。そして、第5章では言語的行動主義に対する批判に対処する。

第2部：言語的行動主義の内実の解明と批判の解消

言語的行動主義の基本的主張はどのようなものか（第4章）。

言語的行動主義の基本方針は“Structure of Knowledge”のlecture 2において示されている。それによると、第一に発話そのものが思考であり、第二に主体は発話への傾向性を備えている。これが言語的行動主義の基本方針である。第一の意義は、行動主義という名が示しているように、発話という行動が心だというものである。第二の意義は、発話していない時でも主体は発話への傾向性を持っている。この傾向性自体は言語的とは限らない。

しかし、発話により思考を理解する、という言語的行動主義の心理理解は主体が言語を理解していることを前提にしている。それでは、言語的行動主義は、それが依って立つところの言語獲得についてどのような主張をしているだろうか。この点について、1979年のNaturalism and Ontology ch,4では「言語を学習することは行為のレパートリーを学習することである」と書かれている。言語使用という行為を学ぶことで私たちは何を学んでいるのだろうか。これについて論じることで言語的行動主義の主張の基礎と背景

にある思想を明らかにできる。

言語獲得の第一段階として、客観的事物の意味の習得過程を整理する。子供はその発音が母語においてどのように機能するか、その使用を理解することで言語使用者となる、というのが言語的行動主義における言語獲得の基本方針である。そして、言語を学ぶことは発話のパターンを身につけることである。ある程度発話行為のパターンを身につけたら、言語入場移行、言語内部移行、言語退出移行、の三つが帰属されるようになる。これは発話のパターンを分類し理解していることを示す言動のパターンである。言語学習者は条件付け学習による使用の理解とこれら三つの移行に精通することにより言語共同体のメンバーとして認められる。

言語獲得の第二段階として、主観的事物の意味の習得過程を整理する。言語的行動主義では、発話や行為が心的なものである。観察可能なそれらは公的な心として位置付けられる。このように公的に現されている心的なものごとを観察することで、言語学習者は心的出来事や状態に関する概念を学ぶ。そして、心的出来事や状態を表す言語使用を習得してから、それらが表している心的出来事や状態に関する理解が成立する。心的概念を主体は間主観的三人称的使用から理解し、次いで主観的一人称的使用を身につける。このような流れで公的なものと位置付けられている心的言説と行動の関係を理解し、最終的に内観能力を身につける。

言語的行動主義に対する反論とそれに対する応答（第5章）。

言語的行動主義に対する批判は、その言語中心性に対するものと、発話と思考の関係がどのようなものであるかに関するものが多い。そのような批判にどのように答えうるかを検討し、言語的行動主義を擁護する。

まず、筆者が言語的行動主義について研究する中で出てきた問いとして、言語的行動主義は言語を持たない動物やまだ習得していない乳幼児の心を扱えるのか、という疑問を解消する。このような疑問に対してセラーズは1981年の論文“**Mental Event**”において、動物的表象体系という原初的な表象体系を認めることで、動物や乳幼児の心を理解できるとしている。

続いて“**Structure of Knowledge**”においてセラーズは、言語的行動主義に対する三つの批判を挙げ応答しているので、それを検討する。

一つ目はおうむの発音と人の発話はどう区別されるのか、という批判である。この批判に対してセラーズは人の発話が文脈や実践的推論ネットワークを形成していることによりおうむの発音から区別されるとしている。

二つ目は、言語的行動主義は黙考をどう扱うのか、という批判である。この批判に対して、黙考は発話への短期間の直近の傾向性を持つことであると応答している。

三つ目は、非言語的な思考を言語的行動主義はどう説明するのか、という批判である。先の批判への応答でも述べた「発話への傾向性」は言語的とは限らないとしている。

それから、Rottschaeferが1987年に提出した批判が三つある。①発話が有意味なのは、それが思考を表現しているからではないか。次に、②規則の上で行為する能力は内的概念的思考を含んでいるのではないか。最後に、③パターンに支配された振る舞いとは具体的にどのようなものか。これらは思考の意味は言語の意味に依存するというセラーズの主張に対して向けられている。

まず、①発話が有意味なのはそれが思考を表現しているからではないか。この批判に対する応答は、有意味な発話の有意味性はパターンに支配された振る舞いに基づいて構成されているというものである。

次に、②規則の上で行為する為の能力は概念的活動、内的概念的思考を含んでいるのではないか。こ

の批判に対する応答は、存在の順序において先立つ動物的表象体系を前提していることは認めるが、知ることの順序においてパターンに支配された行動が先立つとし、高度な内的思考能力は発話を前提しているというものである。

最後に、③言葉の意味はパターン化された振る舞いにより与えられることを認めるとしても、その振る舞いとはどのようなものを明らかにする必要があるのではないか。この批判に対する応答は、振る舞いの有意味性はパターンに支配された振る舞いと「ought to be rule」から導かれるのだ、というものである。

本稿の結論

以上の分析を踏まえると、セラーズは子供の言語習得をモデルに、心的概念の習得と内在的理解を考察していると解釈できる。そして、言語的行動主義のポイントは以下の4つに集約できる。

1. 言語的行動主義の基本的主張は、発話が思考であり、主体は発話への傾向性をもつとしている。
2. 発話の前提にある言語の獲得については、条件付け学習に基づいて、客観的事物に関する言説を身につけた後で、主観的事物に関する言説が可能となる、としている。
3. 心と心概念を理解する為に、それらの社会的役割、概念の使用が社会から個人へ移植される筋を論じている。
4. 私秘性や一人称権威は心に先天的に付与されている性質ではなく、言語実践に参入することで後天的に獲得される性質である。

一つ目が言語的行動主義の基本的主張である。声に出して考えることが思考の基本であるとしている。

二つ目は、言語的行動主義では言語体系に属する心的なものを個人が内在化する過程を重視することを表している。

三つ目から、言語的行動主義は個人の心から心を考えるのではなく、社会から個人の心を考えていることを示している。すなわち、心を理解するには個人を見るだけでは不十分であり社会的規範や他者との関係も考慮に入れなければならないことが導かれる。つまり、心を理解するには因果の空間だけを見るのでは不十分であり、理由の空間における実践も考慮しなければならない。こうしてセラーズの心の哲学は因果の空間と理由の空間を両立させている。

最後の四つ目から、私秘性や一人称権威は心独自の領域なるものを形成しているから成立しているような性質ではなく、言語実践への参入により成立する性質である。こうすることで言語的行動主義は一般的に理解されている行動主義の特徴を共有しつつも、私秘性や一人称権威が表す日常的な心の理解を両立させている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、心の哲学において独自の立場を提示している W セラーズの「言語的行動主義」の内実を明らかにすることを目的としている。その際に重要な問題となるのは、「自分の心は自分が一番よく知っている」という一人称権威がいかにして成立しうるのである。というのも、一般的に行動主義は自分も他人も同じように観察できる行動をもとに心的概念を捉えるので、自分の心のあり方について当人に特権性

を認める一人称権威とは折り合いが悪いからである。

本論文は二部構成（第一部（一章から三章）、第二部（四章から五章））となっており、まず第一章においてセラーズの主著「経験論と心の哲学」（1956）で展開される「ジョーンズの神話」のなかでの一人称権威の説明には実は埋めるべき議論の空白部分があることが示される。過能氏はこの空白を埋めるために、1961-2年の間にセラーズが教え子のカスタネダと交わした往復書簡に着目し、第二章ではこの書簡の解釈をもとに「思考」における一人称権威の成立条件を明らかにする。具体的には、思考-メタ思考の条件付けの結合の確立、及び、「自己」についての概念的枠組みの形成がその条件となり、前者は因果の空間に、後者は理由の空間に自分の思考を位置づけることを可能にする。そして、自らの思考がこの二つの領域に属することで、思考は単に行動を説明するための理論的对象以上のものとなり、思考に対する一人称権威が成立することになる。

続く第三章では、概念的な思考とは異なる非概念的な感覚の一人称権威がいかにして成立しうるのかを解明している。セラーズは感覚印象を主体内部に生起するものであり、物理的对象をモデルとしたレプリカとして導入するが、それはあくまでも自他の行為を説明する理論的な対象に留まっている。それに対して過能氏は、感覚印象に対する一人称権威が成立する為には、一つの知覚に対して複数の現れが生じるような経験を通じて行為と切り離された感覚印象の自己帰属を行えるようになること、自分に生じている「この感じ」を感覚と類比的な知覚的概念を応用して報告できるようになることなどが必要であることを明らかにした。

第二部では、上記の議論を踏まえてセラーズの言語的行動主義がどのような立場であるのかを明らかにしている。第四章では、1971年の講演録「知識の構造」等の文献解釈を中心に、言語的行動主義の基本的主張とその主張の前提にある言語獲得に関する主張を解明し、通常の行動主義と異なる言語的行動主義の主張を、思考と発話の不可分性として明らかにしている。続く第五章では、これまで言語的行動主義に対して向けられてきたさまざまな批判に対してセラーズがどのように答えうるのかを考察することで、言語的行動主義が個人の心から出発するのではなく、社会的規範や他者との実践的な関係のなかで心を理解する立場である点を明らかにしている。

本論文は、セラーズの心の哲学におけるミッシングリンクであり続けてきた一人称権威の成立過程について、「経験論と心の哲学」以外の文献の調査や解釈に基づいた合理的な再構成を行っており、セラーズ研究において重要な意義をもつものだといえる。また、これまで心的概念を理由の空間のうちに位置づける反自然主義的なセラーズ像が主流であったのに対して、自然的な因果の空間が果たす役割を強調する本論文は、従来解釈とは異なる新たなセラーズの側面を描き出すことに成功している。個別の論証や説明の妥当性に関しては若干の疑義が残されてはいるものの、以上示してきたような本研究の独自性と学術的な重要性に鑑みて、本論文を博士論文に値するものと判断した。

氏 名	米倉 悠平
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第文12号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	第一階の道徳的な言語的实践の正当性をめぐるメタ倫理学的研究—道徳的 錯誤論に対する道徳的構築主義に基づく応答—
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 秋葉 剛史 （副査）教授 山田 圭一 教授 川瀬 貴之

論 文 内 容 の 要 旨

私たちは時折、道徳的判断を下したり、ある道徳的判断に関して疑いを持ったりする。私たちは道徳的問題について考えをめぐらせたり、議論を通じてそうした問題を探究したりする。あるいは私たちは、何らかの道徳的判断に基づいて他人や自分自身を道徳的に称賛したり非難したり責任を帰属させたりする。また私たちは、自分に非があったことを認め謝罪をしたり、それを許したり許さなかったりする。これら、総じて第一階において道徳を語るときに私たちが参与している実践を、本稿では第一階の道徳的な言語的实践と呼ぼう。そうした実践は私たちにとってきわめて重要である。私たちはできる限りそうした実践を保持すべき理由を持つだろう。というのも、それらなくしては私たちは一つの同じ世界に暮らすことが難しいように思われるからである。

しかしながら、私たちが行う第一階の道徳的な言語的实践の正当性を強く脅かす一つのメタ倫理学上の立場が知られている。道徳的錯誤論（moral error theory）である。錯誤論によれば、私たちが行う通常の道徳的主張はどれも真でない。もし道徳的主張がどれも真でないならば、私たちの第一階の道徳的な言語的实践はどれも系統的に一種の錯誤に陥っており、正当性を欠くことになるように思われる。なぜなら、たとえば約束を反故にすることへの非難という実践は、「約束を守るべきだ」といった何らかの道徳的主張を背景としてのみ、そしてそうした主張が真であるときにのみ正当に行われうるだろうからである。称賛や責任帰属の実践も同様である。また議論を通じた探究という実践も、道徳的主張がどれも真でないときには正当性を欠くことになるだろう。なぜなら一般に、真理という目掛けるべき眼目を原理的に欠く探究は正当でないように思われるからである。道徳的判断に関する疑いでさえ、道徳的主張がどれも真でないときには正当性を欠くことになるだろう。なぜなら、何かについて疑いを持つことは、それが真ではないかもしれないと思うこととして理解できるが、それがそもそも真ではありえないとわかっているときには私たちはそれが単に「真ではない」と思うのであって、それが「真であるかもしれない」とか「真ではないかもしれない」という思考を行うことは通常ないからである。何かが単に真ではないと思うとき、行なわれていることはそれについての疑いではないだろう。このように、第一階の道徳的な言語的实践は何であれ、その正当性のために、関連する道徳的主張の真理を必要とするように思われる。すると、もし道徳的主張がどれも真でないならば、私たちの第一階の道徳的な言語的实践はどれも正当性を欠くことになるように思われる。錯誤論の脅威はこうしてきわめて重大なものである。それは私たちが時に行う第一階の道徳的な言語的实践の全体を強く脅かすのである。錯誤論とそれを支える議論の説得力と影響力からして、私たちはもはやこれを無視して済ませることができるようには思われない。

そこで本稿の最大の目的は、錯誤論を支えようとする最良と思われる論証から、私たちが第一階の道徳的な言語的实践に参与する正当性を擁護することである。そうした実践の中でもとりわけ、道徳的問題をめぐる行われてきた、また今後も行われるだろう多くの倫理学的探究——第一階の規範的または応用的倫理学の研究——について、そうした活動を行うことの正当性を裏づけてくれる理論的基盤を提供することが重要である。本稿の試みが成功しているとするれば、私たちの行う道徳的探究はけっして錯誤として難じられるべきではない。

ただし本稿は、錯誤論に対する反駁にのみ費やされるのではない。錯誤論に対する応答は本稿の後半部において行われるが、それに先立つ本稿前半部においては私はむしろ、錯誤論の論証の最良の形を模索し、錯誤論の論証の説得力の源泉について従来より進んだ理解を与えた上で、それを主要な反論から擁護する。こうした議論が成功すれば錯誤論は、少なくとも容易には退けることのできない強力な議論を伴った立場としてみなされることになる。私は本稿第一部を通じて（とくに第二章と第三章において）、錯誤論者の肩を持つような仕方でも議論を進める。この作業を行うのは、錯誤論の議論を批判的に検討し、道徳を語ることの正当性を錯誤論の脅威から免れさせるためである。というのは、何らかの立場についてその論証の最良と思われる定式化を行ったり、重要な想定反論に対する説得的応答が可能となる仕方を確かめたりしておくことは、その立場に関する批判的考察が意義を持つために不可欠だと私は信じるからである。

錯誤論はJ・L・マッキーが初めて明示的に提出して以来、メタ倫理学において影響力を持ち、その支持者、批判者による論争を呼んできた。錯誤論に関するそうした議論の中で、道徳的反実在論に分類される立場の一つである道徳的構築主義が、非自然主義的な道徳的実在論とは異なり奇妙な存在者を措定しないことから、錯誤論に対する一定の応答能力を、とりわけマッキーが「奇妙さからの論証」と呼ぶ、錯誤論を支える議論に対する応答能力を持つことはしばしば示唆されてきた。

しかし構築主義は多くの場合、道徳を奇妙なものとはみなさずに済む代わりに、道徳を私たちの心の働きによる「構築物」とみなすことから、その構築の素材をどう考えるにせよ構築主義によれば道徳は私たちの心の働きに依存したものだということになる。たとえば錯誤論者のR・ジョイスは構築主義について、そのどのような形態も道徳を私たちの態度に依存させるように思われるから、道徳的規範や価値に、私たちがそれらを気にかけるかどうかということにかかわらず私たちに遵守を求める力が染み付いているということを構築主義は取り入れ損なうのだという趣旨のことを述べている。すると構築主義は多くの場合、本稿において何度も言及されることになる、道徳が持つ不可避的權威を説明することが一見難しいという問題を抱えることになる。

本稿において私が行う提案はまさにその点に関して異議を唱えるものであり、従来に見られない議論を含んでいる。というのは、詳しくは本稿第四章において述べるが、私は道徳の普遍性と不可避的權威を説明するための選択肢を、道徳的事実が非自然的であることと態度から独立であることとに区別した上で、このうち後者の選択肢を取りつつ、構築の素材を私たちの実践理性の働きだと考えることによって次の議論を提案するからである。それは(i)道徳を私たちの実践理性という心の働きに依存するものと理解することによって道徳的事実が非自然的であるという主張を手放すが、それにもかかわらず(ii)構築主義を採用し、その上で構築主義が道徳の態度独立性を取り入れることができるのだと示すことによって、構築主義が道徳の(普遍性と)不可避的權威を説明することができるということを示そうと試みる議論である。こうした狭い道を進む議論は、少なくとも明示的、本格的には従来展開されてこなかった。本稿の議論はこの点で独自の貢献を試みるものとして位置づけられる。本稿の意義は、錯誤論に対する応答を構築主義に基づくという方針の下で展開する点、そしてその際、上記のような従来明示的には展開されてこなかった道筋での議論を提案する点にある。

本稿の議論全体を短く述べるとすれば次である。一方で私たちがメタ倫理学理論として非自然主義的な道徳的实在論を取るときには道徳的錯誤論は成立し、それは私たちの第一階の道徳的な言語的实践の正当性に対する重大な脅威となるが、他方で私たちがメタ倫理学理論として道徳的構築主義を取るときには錯誤論は成立しない。そして、構築主義は反实在論的理論であるにもかかわらず、私たちが実践理性という心の働きの着目することにより構築主義のヒュームの形態ではなくカント的形態を選択するときには、私たちは道徳的事実の普遍性と不可避的権威を十全な仕方において説明し取り入れることができる。

本稿は二部構成である。第一部では錯誤論を支える論証の最良の形態、すなわち最も反駁することの難しい形態を模索し、特定した上で、それを主要な反論から擁護する。第二部ではそうして得られた錯誤論の最良と思われる論証に対する応答を行い、その応答のための議論に関して想定される重要な反論に対する再度の応答を行う。

本稿は以下のように進む。

第一部では錯誤論を支える論証の最良の形態、すなわち最も反駁することの難しい形態を模索し、特定した上で、それを主要な反論から擁護することが目指される。第一部は第一章、第二章、第三章からなる。

第一章では、錯誤論にとって重要な背景となる標準的な道徳的实在論の描像を確認し、本稿第二章以降の考察を行う準備を整える。私は第一階の道徳的な言語的实践に参加するとき私たちが明示的にであれ暗黙裡にであれ把握し受け入れている一連の見解（本稿において道徳内的見解と呼ばれる）を見た上で（第一節）、標準的な道徳的实在論の描像がどのようなものであるかを確認し、それが道徳内的見解と適合的であるという点で一定の直観的訴求力を持つことを確かめる（第二節）。

第二章では、錯誤論を支える論証を最良と思われる仕方、つまり最も反駁の難しい形となるよう構成することを目指す。そのために私は、まず論証の一般図式を特定した上で（第一節）、錯誤論をめぐる議論の出発点となった「奇妙さからの論証」を提示する J・L・マッキーのテキストについて、J・オルソンによって与えられた四通りの解釈と、それらの結果として得られる四通りの論証を批判的に検討し（第二節～第五節）、第四の論証を改良する形で代替案となる一つの論証を提示する（第五節）。この論証においては、道徳的事実が私たちの存在論から排除されるべきなのは、それらがもしあるとすれば自然的なものの因果的閉包性という否定しがたい原理に抵触するからだとは私は論じる。

第三章では、第二章において最終的に得られた錯誤論の論証と、「道徳的主張はどれも真でない」という錯誤論のテーゼとに関して想定される六つの重要な反論を批判的に検討し、それらが錯誤論を退けるに至らないことを確かめる。一つ目は、道徳が不可避的権威を持つということへの私たちの不可欠のコミットメントを疑うことを通じて、道徳的主張を行うことが〈道徳的事実が存在し、それらは非自然的である〉というテーゼへの不可欠のコミットメントを持つことを否定する反論である（第一節）。二つ目は、メタ倫理学上の非認知主義と呼ばれる立場に基づき、道徳的主張を行うことが〈道徳的事実が存在する〉というテーゼへの不可欠のコミットメントを持つことを否定する反論である（第二節）。三つ目は、自然的なものの因果的閉包性の原理との関連において、道徳的事実の存在を主張する反論である（第三節）。四つ目は、メタ倫理学上の静寂主義と呼ばれる立場に基づき、〈非自然的でありながら規範的であるものは、自然的なものの因果的閉包性に抵触することから、存在しないと考えられるべきである〉というテーゼを拒む、もしくは認める必要がないと考える反論である（第四節）。五つ目は、ムーアの論証と呼ばれる形を持つ議論に基づき、少なくとも一つの道徳的主張は真であると主張する（すなわち錯誤論の否定を主張する）反論である（第五節）。六つ目は、道徳的主張の否定に関わる問題を提起し、錯誤論者であっても道徳的主張の一部が真であることを認めざるをえないのだと考える反論である（第六節）。

第二部では錯誤論の最良と思われる論証に対する応答を行うことと、その応答のための議論に関して想

定される重要な反論に対する再度の説得的応答を行うことが目指される。第二部は第四章、第五章、第六章からなる。

第四章では、錯誤論の最良と思われる論証に対する応答を、カント的構築主義と呼ばれるメタ倫理学理論に基づいて行う。重要となるのは、道德の普遍性と不可避的権威を説明するための選択肢を、道德的事実が非自然的であることと態度から独立であることとに区別した上で、このうち後者の選択肢を取りつつ（第一節）、道德の態度独立性を説明することのできるメタ倫理学理論として道德的構築主義を与えることである（第三節、第四節）。この議論においては、私たちに実践理性と呼ばれるべき——意思決定や選択を司る——心の働きが備わるということがとりわけ鍵となる役割を果たす。また私は、錯誤論の「改良された論証」への対応を行う（第二節）。加えて私は、構築主義の中でもそのヒュームの形態ではなく、カント的と呼ばれる形態を採用すべきであることを論じる（第三節）。最後に私は、カント的構築主義のテーゼに現れる「見地」、「手続き」がどのようなものだと考えられるべきかの例を与える（第四節）。

第五章では、カント的構築主義において私たちが道德的知識を獲得する過程を詳細に描いた。その探究過程は二つの段階からなると理解される。第一段階は、ある程度抽象的で一般的な道德的原理が得られるまでの過程である。具体的な例としてはJ・ロールズの提案する契約論的思考と、C・M・コースガードの提案する超越論的論証という二つが与えられ、本章においてはとりわけ後者が展開される（第一節、第二節）。第二段階は、そうして得られた道德的原理と矛盾しないようにという制約の内部で行われる制約された探究過程である。具体的な例としては、第一段階において得られた道德的原理以外の規範的主張を用いずに行われる推論の過程によって、より具体的、個別的、実質的な道德的主張を得ることを目指す探究過程と、第一段階で得られた道德的原理を、第二段階の手続きに課せられる外せない制約として捉えつつ、その制約内において反省的均衡の方法によってより具体的、個別的、実質的な道德的主張を得ることを目指す探究過程という二つが与えられ、本章においてはとりわけ後者が展開される（第三節）。最後に私は、カント的構築主義の詳述が済んだこの段階で、この理論が本稿第一章第一節において例示される道德内的見解のすべてを取り入れることができることを確かめ、またその一連の確認が錯誤論の論証の成否に関して持つ含意をも見る（第四節）。

第六章では、第四章と第五章において見た錯誤論への応答のための議論に対して想定される五つの重要な反論に対する応答を行う。一つ目は、錯誤論の「改良された論証」を提示した上で、その前提の一つである理由内在主義を支える議論を与えつつ、その結論の否定である「道德的主張の一部は真である」という命題の否定しがたさを進化論的に暴露するという反論である（第一節、第二節）。二つ目は、道德的構築主義を取る場合には真理の多元論を併せて採用する必要があるところ、真理の多元論は維持しがたい立場だという反論である（第三節）。三つ目は、ヒュームの構築主義であってもカント的構築主義と同様、道德的事実の態度独立性を説明できるのだとする反論である（第四節）。四つ目は、何であれカント的構築主義における手続きが、一義的な出力を持たず、むしろ出力を持たない、あるいは矛盾する複数の出力を持ってしまう可能性を懸念する反論である（第五節）。五つ目は、カント的構築主義は道德的真理の頑強性を捉えきれないのではないかという反論である（第六節）。

論文審査の結果の要旨

本論文は、道德的な問題について考えたり、道德的判断を下したりといった私たちの日常的な道德実践の正当性をめぐる研究である。これらの道德実践は、私たちが日ごろ行っている責任帰

属や意志決定などの基礎として大きな重要性をもっているが、こうした実践の正当性を強く脅かすものとして、「道徳的錯誤論」という立場が知られている。この立場によれば、私たちが下す道徳的判断は実はすべて偽であり、それゆえ、真である道徳的判断の存在を前提に行われている私たちの日常的な道徳実践は正当性を欠いている。本論文は、この道徳的錯誤論からの挑戦が正確にはどのようなものであるのかを明らかにした上で、「道徳的構築主義」という立場に立ってその挑戦に応答することを試みるものである。

本論文は二部構成である。第一部（第一章から第三章）は、道徳的錯誤論の基本主張と支持論拠を明確化した上で、この立場に対する従来の応答が十分でないことを示す。第一章では、錯誤論の議論の背景となる標準的な道徳的実在論の描像が確認され、第二章では、錯誤論を支えるための論証のなかで最良の（つまり最も反駁が難しい）形態が定式化される。第三章では、前章で得られた錯誤論の支持論証およびその結論に対して想定される六つの重要な反論が批判的に検討され、それらが錯誤論を退けるには至らないことが示される。

第二部（第四章から第六章）は、第一部で定式化された錯誤論の挑戦に対して道徳的構築主義の立場からの応答を提示し、その応答に対して想定される反論に対して再度応答する。第四章では、道徳的構築主義の概要が示され、特にカント的構築主義と呼ばれる立場が錯誤論の挑戦に対する最も有効な応答を与えうることが論じられる。第五章では、カント的構築主義において私たちが道徳的知識を獲得する過程がどのように描かれるかが詳説される。第六章では、第四章と第五章において提示された錯誤論への応答に対して想定される五つの重要な反論が取り上げられ、それぞれに対する応答が行われる。

本論文は、先行研究の綿密かつ網羅的な調査の上で作成され、論理構成の緻密さや言語表現の明晰さなどの点でも際立った、全体として非常に完成度の高い論文である。またその内容面に関しては、特に独創性の高い点として次の二つを挙げることができる。第一に、従来の研究では（頻繁に論じられながらも）十分な明確化が与えられずにいた道徳的錯誤論そのものに対して正確な定式化を与えたことは、メタ倫理学研究全体に対する固有の貢献として評価できる。とりわけ、オルソンによる近年の錯誤論解釈をさらに改良しその理解を前進させていることの学術的意義は大きい。第二に、道徳的錯誤論への応答に際して、道徳的構築主義の発想を独自の仕方でも精緻化し、そのポテンシャルを最大限活かす立場としてカント的構築主義を描き出したことも独創性の高い点である。道徳的構築主義をめぐる従来の研究では、主にそのヒュームの形態が注目を集めてきたが、本論文では、錯誤論への応答の鍵となる「道徳的事実の我々からの独立性」というポイントが、ヒュームの構築主義においてよりもむしろカント的構築主義においてよりよく確保されるということの理路が明確に示されており、独自の説得的な論証を提示することに成功している。構築主義のより具体的な場面で応用可能性、たとえば道徳領域だけでなく法領域への展開可能性など、今後さらに取り組むべき課題についての指摘もあったが、以上で示してきたような本研究の独自性と学術的意義を鑑みて、本論文を博士論文に値するものと判断した。

氏 名	施 詩懷
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第文13号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	近代中国における日本語教育と翻訳事業—上海東文学社の活動を中心に— (主査) 教授 山田 賢
論 文 審 査 委 員	(副査) 教授 内山 直樹 教授 見城 悌治 准教授 檜皮 瑞樹

論 文 内 容 の 要 旨

日清戦争以降、中国の知識人は、明治維新により西洋文明を吸収した日本を介して、西洋の先進的な技術および知識を学ぶべきであると提唱した。それには日本語翻訳人材が必要になるため、日本語専門学校である東文学堂が中国各地に設立された。1898年に成立した上海東文学社は、中国国内最初の東文学堂として、翻訳者の養成や日本書の翻訳において優れた成果を収めた。

これまでの研究は主に上海東文学社の成立過程や、関わった人物たちの活動を取り上げて考証を行ったものである。しかし、上海東文学社本体の事業に関わる学生の募集、日本人教習の雇用や運営資金などについては不明な部分が残されている。また、上海東文学社が養成した翻訳者の業績に関しては、先駆的と評価されているが、訳本を具体的に検討する研究は少なかった。

そこで本論文は、上海東文学社の日本語教育と翻訳の実態を解明するための基礎的な資料として、翻訳者たちの翻訳成果を総合的に検証する。さらに、上海東文学社の翻訳者の訳本について、その翻訳内容にまで立ち入った考察を行うことを通して、伝統文化に深く影響される知識人である翻訳者が、いかに伝来した学問を翻訳したのかについて考察し、時代の激変に向き合う知識人の思想の一端を明らかにする。

本論文の構成は以下の通りである。

第一章では、上海東文学社の理念と規範を示す「東文学社社章」について考察を行い、あわせて主要関係者たちの年譜、自伝、書簡などを照合しつつ、設立動機、資金運営、学生の翻訳活動などの面から上海東文学社の実像を総合的に考証した。

上海東文学社は中国国内で最初に設立された日本語専門学校でありながら、「農学予科」としての構想も反映されている。創設者たちの人的ネットワークを活用して成立した小規模な学校であり、初期には管理者の変動や資金不足などの問題を抱えており、開校時間はわずか二年半であった。早い段階で設立されたため、授業計画や授業の構成が大きく変化し、最初の授業は専ら日本語であったが、二年目から数学、物理などの近代的基礎教育の一般科目が加えられ、近代的な基礎知識を有する翻訳者の育成を目的とした。

上海東文学社の活動は、終始短期間での翻訳者養成や農学書の翻訳を中心とするものであった。教科書も数多く翻訳したが、その中には農学関係の教科書が含まれている。訳本の選択から見れば、社会に衝撃を与える政治思想の導入より、近代的基礎教育の知識、あるいは新技術をもたらす「実学」を選択する傾向があった。

第二章では、上海東文学社の一員である樊炳清が翻訳した日本書の書誌情報を整理したうえで、特に

『東洋史要』（上海東文学社、1899年）と桑原隲蔵著『中等東洋史』（大日本図書、1898年）の原文との比較を通して、樊炳清の訳本の特徴や、その翻訳の背後にある翻訳者の意図及び志向について検討した。

樊訳『東洋史要』の訳文と原文を比較すると、樊の訳文は原文との一致度は高く、原文に対しての加筆はあまりしていないが、訳文の細部を調整しているケースは少なくない。訳文の細部を調整したケースには、主として、①省略、②ある表現の変更、③修飾語の追加、の三種類がある。

また、『東洋史要』訳文の同時代史の叙述の書き換えは注目に値する。西洋に関する叙述の部分では、樊は清朝政府の視線から、清朝政府の受動的な立場や行動の正当性を表し、清朝の統治者及び当時の清朝政府に関わる原文の表現を修飾している。この点については、特に阿片戦争の節での、外部の侵略者と内部の反乱者に関する描写の翻訳に反映されている。

第三章では、小川銀次郎著『西洋史要』（金港堂、1898年）の原本や漢訳本の書誌情報を整理したうえで、『西洋史要』の原文と樊炳清・薩端訳『西洋史要』（金粟齋、1901年）の訳文との比較を行い、訳文の調整や加筆した部分から、翻訳者の世界観及び政治観について考察した。

翻訳者は、『天演論』などの社会進化論著作の影響を受けたため、競争的世界観を持ち、中国が国際競争に負けて侵略される危機感を抱いた。「東方は多難の時である」と不安に思い、国際動向に強く関心を持っていた。こうした競争的な世界の中に存続するには、明治日本の選択を真似して、西洋文明を取り入れ、政治や改革を行う必要性を認識した。

また、翻訳者は中国を近代的国民国家として独立することを望んでいる。こうした国家の成立は専制からの「民権」の解放が欠かせない。「民智」を持つ国民の育成こそ、「民権」を広げる。翻訳者は、「専制」は「民智」と「民権」の発展を抑えることや、「民智」と「民権」の関連性を認識した。『西洋史要』は歴史教科書ではあるが、政治変革を述べる部分が多く、さらに翻訳者の書き換えを経て、政治思想を広げる媒介となり、翻訳者自身の政治理念や改革への差し迫った要望を表している。

第四章では、樊炳清が商務印書館に入職してから編纂した書籍、また雑誌に発表した文章の情報をまとめ、樊が編集した『哲学辞典』（上海商務印書館、1926年）及び『東方雑誌』に掲載した「進化与進歩」（1918年）の一文を中心にして、新文化運動時期の樊の東西文化認識について考察した。

樊編『哲学辞典』は、朝永三十郎編『哲学辞典』（宝文館、1905年）及び同文館編『哲学大辞書』（同文館、1912年）を参考した。彼の西洋哲学知識の受容は日本側の資料の影響を受けている。なお、『哲学辞典』の内容から、樊はかなり倫理学の素養を持ち、西洋倫理観と儒教倫理観、さらに東西の学問の違いに深く関心を持っていたことがわかる。その関心は樊の学問的な趣味だけではなく、1910年代から知識人たちが東西文明問題に向けた関心や論争とも関わっていると思われる。

樊の「進化与進歩」の一文は、進化論ないし東西文明についての再検討である。樊は「進化」が「進歩」をもたらす観点に異議を唱え、中国従来の一治一乱の循環史観の合理性を論証した。また、「進化」とは「直進」して「向上」するものではなく、「循環」するものであると主張しながら、西洋文明がもはや行き詰まっている状態や変革の必然性、儒教を代表とする中国文明が二千年間存続した合理性を説明している。

本論で明らかにしたことは、以下のように整理できる。

樊炳清を代表とする清末の知識人について言えば、戊戌の政変から、辛亥革命、新文化運動などの変革を経て、彼らの内面世界は常に変動している。それらの変動は、訳文や文章の中に反映されている。

『東洋史要』について、桑原の原著は中国側の史料が多く用いられており、中国の伝統的な史書によく出てくる尊卑関係を表す言葉や「春秋の筆法」も使われている。桑原は意識的にこうした表現を中国史の叙述の中では避けている一方、日本に関する叙述の中には活用し、細部から「日本」を強調している。一方、訳文から見ると、叙述の「主役」は中国であり、さらに同時代史の叙述の中心は清朝政府である。儒

教的教養が浸透した翻訳者は、中国を桑原の東洋史の枠組みの中の一員として認めつつも、「春秋の筆法」で表されている原文の日本中心的な秩序意識を認めず、「無礼」な原文の表現や、従来の秩序における「不適切」な記述を書き換えたのである。

『東洋史要』と比べると、後に翻訳された『西洋史要』の訳文はより調整や加筆が多いことがわかる。それらの調整や加筆は、翻訳者の世界観や政治観の一端を表している。『西洋史要』の訳文では、「民」という語が頻繁に登場し、「民」は「暴虐」な「専制」の被害者として描かれていると同時に、国家における民の主体性を強調している。また、翻訳者は、政治権力を特権階級から民に与える改革は民の意志であり、民が参政意識を持つ政治主体であると認識している。一方、民と対立する特権階級は暴政の共犯者や改革の抵抗者であり、私欲を満足するため権力を操るだけである。特権階級と民との二項対立の図式が、『西洋史要』の訳文を貫いている。

1901年に出版された『西洋史要』の訳文で示した、西洋文明の成果を取り入れる必要性への強い呼びかけと違い、1918年の時点の樊の文章には新文化運動の勃興で現れた西洋文化への熱狂的な追従・模倣の風潮に対する憂慮が溢れている。樊の「進化与進歩」の一文は、進化論についての再検討である。こうした広く受けられている進化論についての再検討は、西洋文化からの衝撃を受ける際に、歴史観や世界観の再構築する試みであり、東西文化を「調和」する実践でもあった。それを通して、樊は「古を軽蔑し、今を崇拜する惑」及び「時代の惑」の二つの「惑」を打破しようとする。即ち「進歩」のない世界観を構築することを通して、「古」と言われる中国文明と「新」と言われる西洋文明の間の優劣の差を解消することである。

補論一では、上海東文学社の社章を掲載した『東亜学会雑誌』や、漢学者を中心とした東亜学会の活動について考察し、日清戦争後の漢学者の動向と中国認識、またそれと当時中国の教育・翻訳事業との関連性について検討した。洋学との葛藤の中で、漢学をいかに「復興」するは、明治期の漢学者にとって重要な課題の一つであった。1896年に成立した東亜学会は帝国大学文科大学の漢学者を中心にして、「漢学復興」を目的とした。その機関誌である『東亜学会雑誌』は、1897年と1898年の2年にわたって計15回発行された。

東亜学会の活動期間中に、洋学にも接した漢学者たちは、漢学と「新学問」がどのように共存するのかという問題を念頭に置き、漢学の進むべき道を模索した。そこで、漢学者たちは、「漢学」という概念を再検討し、従来の経学としての漢学を見直し、系統性を持つ、科学的・合理的な漢学研究への改革を求めている。

『東亜学会雑誌』の「彙報」「雑録」コラムの記事の中国に関する記事から、漢学者たちは、中国への蔑視する感情を抱えながらも、中国における改革の実現は確信し、先覚者としての日本は中国を導く責任を持つことを認識していたことがわかる。「東亜連合」による文化普及を求める漢学者たちは、中国の教育や政治改革に深く関心を持っていた。

補論二では、翻訳文学を取り上げ、伝統社会から近代社会へと移り変わる過程において、政治・文化改革を求める知識人の思考の一端を示す。具体的には、『佳人之奇遇』を代表とする政治小説の翻訳や、夏目漱石小説の漢訳本、特に崔万秋が訳した『草枕』（真美善書店、1929年）を中心にして、清末から民国前期の新文化運動期間まで、日本語から訳出された小説の特徴や位置付けを明らかにし、さらに政治・文化改革を求める知識人の関心や思考、「西洋化」を求める近代中国における翻訳文学の役割について検討した。

文学の変革は思想変革に影響を与える重要な一環と考えられる。特に清末以降、中国は激動の時期に入り、「小説界革命」から「新文化運動」まで、翻訳作品についても、選択された題材から訳文の翻訳形式

まで、様々な変化が発生した。『佳人之奇遇』を代表とする政治小説の翻訳は、民衆啓蒙や政治改革の宣伝手段として取り入れられ、清末期の政治小説創作や小説の改革運動「小説界革命」の源流となった。

1920～1930年代の漱石小説の翻訳について言えば、『草枕』と「余裕のある小説」という創作理論は中国文化との関連性において注目された。漱石翻訳、特に『草枕』と「余裕のある小説」の文学理論から見ると、新文化運動時期の小説翻訳は「小説界革命」時期に比べて、「反抗精神」にも注目し、「東西文明」の位置付けなどの検討を含め、さらに「文学」や「文明」について考えを深めた。『草枕』の訳本の選択や評論の中には、当時一部の知識人における、自国の文化状況に対する思考、中国社会はどうすべきなのかという関心、さらに東西文明の位置付けについての再検討、にも含まれているのであり、単に西洋文化を高く評価する「小説界革命」時期とは大きく異なっていた。

論文審査の結果の要旨

施詩懷氏の論文は、清末の上海に成立した上海東文学社の活動を中心に、近代中国における日本語翻訳人材の育成と日本語著書の翻訳について考証したものである。

清末には国外の知識を学ぶために、中国各地で外国語学習と外国語文献翻訳の機運が高まっていた。そして上海東文学社は、学ぶべき外国語として日本語（「東文」）を選択し、19世紀末から20世紀初頭にかけて熱心な翻訳活動を行っていた。このような上海東文学社の活動は、夙に知られていたが、日本・中国などにおける先行研究では、上海東文学社は主に中国における日本語教育史の一齣として取り上げられてきた。それに対して施氏は、上海東文学社の日本語教育の主要な目的の一つが、優秀な翻訳者の養成にあったことに注目し、上海東文学社によって翻訳された日本語書籍の全体像を鳥瞰的に検討するとともに、上海東文学社で教育を受けて、同学社の代表的な翻訳者として活動した樊炳清が従事した具体的な翻訳内容について、日本語原文との対比にまで立ち入った検討を行った。これらの実証作業によって、上海東文学社の実像、さらにはここに集った知識人たちの世界像にまで考察を進めたのは、本論文の大きな成果であると評価できるだろう。

施氏によって整理されたデータによれば、初期上海東文学社において日本語学習者が翻訳した日本語書籍は、教科書・教育関係書籍と農学書に集中している。これらのデータと関連する証言などから、施氏は、上海東文学社においては、最新の政治思想の導入よりも、伝統的な知的基盤に立脚しつつ、基礎教育の向上や農業生産に直結する「実学」の発展が目指されていたと結論づける。

一方、具体的な翻訳者の営みや翻訳内容の検討については、樊炳清と、彼の翻訳した桑原隲蔵原著になる『東洋史要』、及び小川銀次郎原著の『西洋史要』の訳文の検討が行われた。それによれば、『東洋史要』の翻訳は比較的原文に忠実であるものの、桑原隲蔵による日本中心的な秩序の叙述については、これを周到に修正し、清朝への軽視を補正する言い回しが採用されていることが明らかにされた。一方、『西洋史要』の翻訳においては、かなりの加筆が行われていた。それらの加筆部分では、国家における「民」の主体性と、「民智」を持つ国民の育成がより強く強調されているのだが、施氏はこうした翻訳者、樊炳清の世界観は、『清議報』を経由して梁啓超の論説に影響された可能性が高いとする。そしてこうした翻訳から見て取れる樊炳清の姿勢は、伝統的な教養に立脚しながら、「民智」を向上させていこうとする漸進的な改革への志向であったと位置付けられる。実際、1910年代新文化運動期には、樊炳清は論説の中で、直線的な「進化」発展という世界像に異論を唱え、伝統的な循環史観への回帰を表明する。

こうして明らかにされた上海東文学社、樊炳清の軌跡は、伝統の否定を唱えた時代の先端的な運動から

見れば不徹底なものに見えるのだが、ただ、伝統的な知の基盤の上に、翻訳を通して国外の有用な知を接合しようとした中国知識人たちの思潮もまた、同時代の注視すべき動向であり、施氏の研究は改めてこうした動向に光を当てたという点においても高く評価される。

以上のように施氏の学位請求論文は、丹念な実証作業によって、近代中国における日本語教育と日本語文献翻訳研究に新生面を拓くものであり、十分な学術的価値を有するものであると審査委員全員が判断し、合格と判定した。

氏 名	内津 マリノ
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第文14号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	日本の植民地統治と台湾社会—保甲制度に注目して—
論 文 審 査 委 員	（主査）教授 山田 賢 （副査）教授 内山 直樹 教授 見城 悌治 准教授 檜皮 瑞樹

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の問題意識

本研究は、保甲制度を参照軸に据えて、日本の台湾植民地統治の暴力性を改めて考察するものである。保甲制度の特徴は次の三点である。一点目は、保甲條例施行規則（府令第84号）の第1條に「甲は大凡十戸、保は大凡十甲を以て編成するを例とす」、第2條に「保に保正、甲に甲長を置く」とあるとおり、被統治者を組織化して「甲長」「保正」を通じて警察（派出所）と連結したこと。二点目は、保甲條例の第2條に「保及甲の人民にして各連座の責任を有せしめ其連座者を罰金若は科料に処することを得」とある通り、「連座の責任」（連帯責任）を前提とした治安維持制度であったこと。そして三点目は、保甲條例の第1條に「旧慣を参酌し保甲の制を設け地方の安寧を保持せしむ」とあるとおり、本制度が台湾の「旧慣」とされたことである。

結論から述べると、保甲制度とは、統治者と被統治者の間の不均衡な力関係を前提とした植民地社会だからこそ成立した「創られた伝統」¹であり、その成立の背景においても、運用上においても、常に植民地という場の持つ暴力性と無関係ではあり得ない制度であった。

では、具体的に保甲制度はどのような意図をもって制定され、どのような問題を内包しているのか。さらには、保甲制度が植民地台湾社会で運用されるにあたり、統治者と被統治者の間ではどのような軋轢が生じ、それは植民地という場の性質をどのように反映しているのか。保甲制度を通じて、植民地統治の暴力性を検討することが本研究の目的である。

本論

第1章 清代台湾の地方社会—植民地台湾史研究の前提として

第1章では、主に淡新檔案²を用いて、清律に見える「保甲」は、清末台湾の地方社会で機能していなかったこと、また、淡新檔案に頻出する「総理」という肩書を持つ人々の働きを検討して、地方社会における彼らの役割や存在意義を明らかにした。

台湾は大規模な武力蜂起が頻発していた地域であり、生業を持たない人々が大量に台湾へ移住することによる治安問題を憂慮した清朝は、他の地域と同様に、保甲を敷いて治安維持を図ろうとした。しかしながら、保甲は定住社会を前提とした治安維持組織であったため、人口の流動性が高い清代の台湾において完全な実施は困難であった。

ただし、保甲が実施されなかったことは、台湾の地方統治は全て地方社会内部の自治に委ねられていた

ということを意味しない。淡新檔案には「総理」という肩書を持つ人々が頻出し、本研究ではかれらの仕事の性質に注目して分析した。戴炎輝は、清末台湾の地方自治機能を高く評価する立場から「総理は地方自治団体の首席として自治を執り行い、自治事務の責任者であった」とし、官が地方に派遣した「地保」以外に、総理という役職を求めた理由の一つとして「地方にいる総理の名望を利用して、街庄民を信従させる」³ ためであると指摘している。しかし、本研究では異なる立場をとっている。総理の就任過程では当該地域の住民の推薦が重視され、地方官庁からは官許が与えられている。しかしながら、具体的な案件における総理の役割を分析すると、かれらの職務は職権の行使として行いうるほど、住民に対して強制力を持つものではなかった。清代の台湾は人口の流動性が高かったため、地方社会における自治の機能も確固たるものとして成立していなかった。そのため、総理に求められた役割は、地方社会で官の介入が必要とされた時に、官と民の間を公正に取り持つ「窓口」であり、総理はあくまでも地方社会の需要に基づいて創設される役割であった。

第2章 植民地台湾における旧慣調査と保甲制度

第2章では前章の指摘を踏まえ、主に総督府檔案⁴に依拠して、「旧慣」ではなかった保甲が、保甲條例の制定によって制度上「旧慣」とであると明文化され、1900年以降に本格化する旧慣調査によって、総督府が「旧慣」とした保甲について、「学術的」な説明が与えられていくことを明らかにする。本章の狙いは、植民地統治下の法令制定及び学術調査が孕む植民地性について改めて検討し、保甲を台湾の「旧慣」とであるとする定義そのものの問題性について考察することである。

総督府は保甲條例の立案当初から、保甲を台湾の「旧慣」として意識していたが、保甲條例の第1條の冒頭に「旧慣を参酌し」の文言が追加されたことによって、保甲は法令上、台湾の「旧慣」であることが明文化された。保甲制度は「旧慣」として創造された保甲を参酌して成立した、二重の意味の「創られた伝統」である。台湾社会において異質な存在である保甲制度は、1898年の施行当初から総督府の期待通りには運用されなかったが、総督府や警察は、原因を台湾人の性格的な「欠陥」に求めた。ここに、統治者と被統治者の間の不均衡な力関係を前提とした、植民地社会の特質を見ることができる。

さらに、臨時台湾旧慣調査会による報告書では、淵源が周代にあること、連帯責任で治安維持にあたる組織であること、清朝の官紀頹廢により有名無実化することなどが、保甲の定義として付与された。旧慣調査報告書の記述は、保甲條例で明文化された「旧慣」としての保甲に「学術的」な説明を与えたが、この一連の過程は統治者の側のみで完結するものであった。よって、旧慣調査報告書の記述は植民地統治の産物として検討されるべき言説であったが、これ以降、旧慣調査報告書における保甲の定義が辞書的に引用されていくために、総督府の「旧慣」認識そのものの成否や問題性が検討されることがなくなってしまった。

第3章 保甲制度の運用の実態とその特質

第3章では、保甲制度の運用（予算の策定・役員の任選）に係る規則と実態の乖離を、総督府檔案のほか、『水竹居主人日記』⁵等の日記資料や『台湾民報』⁶等の雑誌資料に基づいて明らかにした。保甲條例施行規則第9条に「保甲及壮丁団に要する費用は部内人民の負担とす」とあるように、保甲の運営費は管轄区域内の人民（ただし台湾人のみ）が拠出する「保甲費」によって賄われていた。規則上では、保甲会議が意思決定機関と位置付けられており、予算、褒賞や過怠処分を議定する権限が与えられていた。しかしながら、実態は、警察が予算や支出先をあらかじめ決定している場合が多かった。保甲制度の構成員は台湾人であるにもかかわらず、保甲制度の運用にかかる予算の策定に、保甲会議の積極的な参与は必要とされていなかったのである。

また、保甲制度における役員の「選挙」では、警察が候補者に対して経歴調査を行っていた。経歴調査書で候補者の人格描写に使用される語句を分析すると、保甲制度における役員には、警察に対して「温順」な人物が理想とされていたことがわかる。これは、淡新檔案中の「稟」「保結状」が、「為人誠実」な人物を総理の理想としていたことと対照的である。さらに、経歴調査の結果、警察が就任を拒否することもあり、保甲制度における役員には、地方社会のボトムアップ的な需要が看過されていたといえる。保甲制度と清代の台湾社会に存在した慣行との間に齟齬が生まれた理由は、そもそも保甲制度が、総督府による「旧慣」認識に基づいて成立した制度であったことによる。一方向的な認識の押し付けによって成立し、本質的に台湾人の積極的な参与を得られずとも問題なく運用される制度を、台湾の「旧慣」として維持せしめる背景には、統治者側の言説に正当性が担保される植民地という場の特殊性がある。

第4章 保甲制度の一側面—公衆衛生政策・伝染病対策の視点から

第4章では、保甲制度を基礎に展開した公衆衛生政策・伝染病対策を軸に、『台湾民報』や『台湾日日新報』⁷等の新聞資料に依拠して、保甲制度の運用に係る実態の一側面を検討した。先行研究では、植民地台湾における公衆衛生政策・伝染病対策は、保甲制度を基礎に成立したことで大きな効果を挙げたとし、同時に、本質的に介入主義的な性質を持つ公衆衛生政策・伝染病対策の展開を通じて、総督府は植民地社会に権力を浸透させたと指摘されている⁸。

では実態として、植民地台湾において公衆衛生政策・伝染病対策はどのように行われ、保甲制度はどのように機能したのか。伝染病予防法、マラリア防遏法、大清潔法と保甲制度を関連付けた総督府は、警察の指示・監督のもと、相互監視によって自発的に公衆衛生・伝染病対策が進むことを期待した。しかし、公衆衛生政策の一環である大清潔法における保甲制度の意義は、情報伝達（掃除実施日の伝達など）や、警察による連帯責任処分の単位にすぎなかった。また、伝染病対策においても、保甲制度の相互監視は機能せず、むしろ台湾人による患者の隠匿事件は後を絶たなかった。総督府が保甲制度に自治性を期待する根拠は、「旧慣」としての保甲が自治的な治安維持制度であったことによるが、「旧慣」としての保甲は総督府が創造したものであって、総督府の「旧慣」認識に基づいて成立した保甲制度は、台湾社会にとって異質な存在であった。よって、保甲制度は上から圧力が働いた時、上から下への方向にのみ機能し、公衆衛生政策・伝染病対策における保甲制度の役割も、トップダウン式の情報伝達程度にとどまったのである。

第5章 日本の台湾植民地統治と保甲制度

第5章では、総督府が保甲制度に抱いた理想と現実がどのように乖離しているか、そのような乖離はなぜ生じたかを、総督府檔案や警察の雑誌資料などを用いて分析した。自治的な治安維持制度である保甲を、台湾の「旧慣」と断定した総督府は、それを参酌して保甲制度を創造した。総督府は、保甲制度の相互監視による治安維持機能に固執したが、その背景には、保甲制度が「旧慣」に立脚しているという制度上の成り立ちと同時に、歴代王朝では不振に終わった漢民族古来の「良法」を、清朝に代わって統治者となった総督府が「正しく」実施するという矜持を見ることができる。

しかしながら、保甲制度は1900年中頃から行政の補助的機関としての性格を強めていく。これは総督府の歓迎するところではなく、あくまでも保甲制度は治安維持制度であることを強調したが、保甲制度はこの後も変容し続けることとなった。保甲制度が、総督府の本来期待する治安維持制度としての機能よりも、行政補助機関的な性格を強めていく背景には、保甲制度が総督府の一方向的な認識に立脚した「創られた伝統」であり、台湾社会にとって異質な存在であるという成り立ちがある。第3章で確認したように、保甲制度の運用には必ずしも台湾人の積極的な参与は必要とされておらず、トップダウン式に圧力が

働く方向にのみ機能する構造であった。よって、自治的な治安維持制度よりも、むしろトップダウン的な指示命令系統である行政補助機関が、性質上親和的であった。「旧慣」を参酌して制定した保甲制度に総督府が期待した役割は、そもそもの保甲制度の成り立ちゆえに、実現するはずがないものであった。相互監視を強制する力としての連座も、本来であれば台湾人が自ら実施するべきものであったが、現実には警察の処分としての連座であり、台湾人によって実施されたものではなかった。これを受けて、総督府や警察は、保甲制度が「他動的」である原因を、台湾人の性格的な「欠陥」に求めた。保甲制度が自治的に運用されない理由は、そもそも保甲制度が総督府の認識する「旧慣」に立脚して成立した制度であり、保甲制度が台湾社会にとって異質な存在であったからだという認識は、当然ながら生まれる余地がなかった。

その一方で、保甲制度が自治的な治安維持制度として成立していることに注目した知識人は、保甲制度を批判しつつも、「選挙」という方法を通じて自治的団体へ変革させる希望を抱いていた。よって、知識人とは保甲制度を通じた協力関係（「植民地公共性」）を成立させる可能性があったが、植民地権力がそれを拒否した。結局、保甲制度には知識人との間ですら「植民地公共性」を成立させることができなかった。

総督府が「保甲制度の精神」とまで述べた「連座を前提とした相互監視による治安維持」は機能しなかった。それは、保甲制度が総督府の一方的な認識に立脚した台湾社会において異質な制度であったことによる。台湾の「旧慣」を参酌した制度として成立した保甲制度は、警察という暴力装置に接続されたにもかかわらず、統治者によってトップダウン式に、一方向的に利用されるしかない制度であった。

結論

保甲制度は、その存在自体が総督府による認識を元に成立した「創られた伝統」であり、認識の成否や相手の合意とは無関係に、一方向的な断定が成立する植民地という場所だからこそ許容される暴力であった。総督府によって「旧慣」と断定された保甲に基づいて成立した保甲制度は、台湾社会において異質な存在であった。台湾人は保甲制度を「旧慣」として強要され、そのために、保甲制度の実態は、自治的な治安維持制度という総督府が抱いた理想と大きく乖離した。台湾人が保甲制度に参加しない理由を、総督府や警察は台湾人の性格的な「欠陥」に求めた。しかし、保甲制度の構造は、本質的に台湾人の同意を得ずとも機能するものであった。よって、保甲制度は保甲費や労働力の徴収、情報伝達といった、トップダウン的な圧力が働く方向にのみ機能した。台湾の「旧慣」を参酌した制度として成立し、構成員は台湾人であるにもかかわらず、本質的に台湾人の参与や同意は必要とされていない。このような制度を、台湾の「旧慣」を参酌した制度として維持せしめる点に、統治者側に正当性が付与される植民地という場所の特殊性がある。それゆえに、総督府が住民間の自治的な相互監視による治安維持制度としての保甲制度を重視したとしても、台湾社会において本質的に異質な制度は、統治者によって一方向的に運用されるしかない制度であった。

本研究は、保甲制度がトップダウン的に運用されたことを問題視しているのではない。また、保甲制度を通じてなされた様々な暴力は当然批判されるべきであるが、本研究はそれ自体に重点を置くものではない。保甲制度を通じてなされた暴力以前に、「保甲制度そのもの」が、認識の一方的な押し付けをもとに成立しており、その認識の成否や相手方の同意とは無関係の、一方向的な断定を許容する場が、統治者と被統治者の不均衡な力関係を基本的な構図とした植民地である。

本研究が明らかにしたように、植民地台湾において最も被統治者の生活に近い存在であった保甲制度は、総督府の一方向的な断定に基づいて成立した「創られた伝統」であり、上から圧力が働く方向にしか機能しない制度であった。保甲制度が被統治者の同意とは無関係に約 50 年もの長きにわたり維持された背景には、統治者側に常に正当性が担保される植民地という場があり、保甲制度は植民地統治の暴力性を

象徴する制度であったといえる。

¹ 「創られた伝統」という言葉は（エリック・ホブズボウム、テレンス・レンジャー編、前川啓治・梶原景昭他訳『創られた伝統』紀伊國屋書店、1992年）を参考にしている。しかしながら、本研究では、国民国家の形成過程における民族の伝統の創出というよりは、文字通りに、ある制度や慣習が「伝統」として「発見」され、定義される過程を指している。エリック・ホブズボウム編の前掲書では、特に第6章（テレンス・レンジャー著、中林伸浩・亀井哲也訳「植民地下のアフリカにおける創り出された伝統」）の論文を参照した。

² 淡新檔案とは、清代に現在の宜蘭、台北、桃園、新竹、苗栗、台中にあたる台湾北西部を管轄した地方官庁（淡水庁）に残されていた文書の総称である。台湾大学図書館のデータベース「台湾歴史數位圖書館」によりインターネット上で閲覧が可能。本研究では、同データベースにおいて公開されているものを使用した。

（台湾歴史數位圖書館：<https://thdl.ntu.edu.tw/THDL/RetrieveDocs.php>【最終確認：2024/9/29】）。

³ 戴炎輝『清代台灣的鄉治』聯經出版、1979年、21頁

⁴ 國史館台灣文獻館所蔵。本研究では同館のデータベース（國史館台灣文獻館文獻檔案查詢系統）で公開されているものを使用した。

（國史館台灣文獻館檔案查詢系統：<https://onlinearchives.th.gov.tw/index.php?act=Archive/index>【最終確認：2024/9/29】）。

⁵ 『水竹居主人日記』とは1899年から1918年まで台中県の南坑で保正を務めた張麗俊（1868-1941）の日記。全27冊（1918年から1920年分が1冊となっている。）。中央研究院臺灣史研究所のデータベース「台湾日記知識庫」にて閲覧可能。本研究では、同データベースにおいて公開されているものを使用した。

（台湾日記知識庫：<https://taco.ith.sinica.edu.tw/tdk/%E9%A6%96%E9%A0%81>【最終確認：2024/05/25】）。

⁶ 東京の台湾留學生の団体「新民会」（1920年結成）は、機関誌『台湾青年』を東京で刊行していたが、1922年に『台湾』と改名し、1923年に『台湾民報』と改名した。1925年から週刊になり、1927年からは台湾での発行が許可された。1929年には『台湾新民報』と改名する。記事は日本語、もしくは中国語白話文で書かれ、総督府の御用新聞である『台湾日日新報』とは異なる立場を取り続けていた。しかし、日中関係の泥沼化に伴い、総督府の政策によって1937年から漢文欄が廃止され、1944年には総督府の他の日刊紙と合併して『台湾新報』となった。

⁷ 台湾総督府が経費を補助し、『台南新報』、『台湾新聞』とともに、総督府の「御用新聞」と呼ばれた。

⁸ 下記の諸研究を参照。

范燕秋「日據前期台灣之公共衛生：以防疫為中心之研究（1895-1920）」台湾師範大學碩士論文、1994年。

飯島渉『マラリアと帝国：植民地医学と東アジアの広域秩序』東京大学出版会、2005年。

脇村孝平「アノフェレス・ファクターとヒューマン・ファクター：植民統治下のマラリア防遏：インドと台湾」見市雅俊ほか編『疾病・開発・帝国医療：アジアにおける病氣と医療の歴史学』東京大学出版会、2001年。

洪秋芬「日據初期臺灣的保甲制度(1895-1903)」『中央研究院近代史研究所集刊』21、1992年。

王學新『日治時期台灣保甲制度之研究』國史館台灣文獻館、2009年。

論文審査の結果の要旨

内津マリノ氏の論文は、近代日本の台湾植民地統治の実態を、1898年から1945年まで植民地台湾の地域社会において施行されていた治安維持制度—「保甲」制度の解明を通して明らかにしたものである。

従来の研究史においては、この保甲制度について、（1）台湾社会の伝統に立脚しつつ、旧来の慣行（「旧慣」）に基づいた制度として施行されたこと、（2）植民地政府の諸政策、たとえば公衆衛生政策などを地域社会に浸透させるにあたって、こうした保甲制度が有効に機能したこと、などが論じられてきた。しか

し内津氏は、現地の文書館所蔵史料を博搜し、こうした旧来の定説を丁寧に再検討していく。その成果は細やかな実証も含めて多岐にわたっているが、とりわけ本論文の優れた新規性は以下の2点である。

第一は、清朝統治下の台湾における保甲制度と、日本植民地統治期の保甲制度との間の断絶、ないし不連続性を実証的に明らかにしたことである。氏は、清朝統治下の地方行政文書（淡新檔案）の解読を通して、流動性の高い移住民社会であった台湾において保甲制度の実施が困難を極めたこと、清朝の台湾統治は、公正剛直な地域名望家を「総理」として選任し、官庁と地域社会を媒介せしめることによって維持されており、定住者の社会を前提とした保甲制度はほとんど機能していなかったことを明らかにする。一方、日本の植民地統治においては、近世から日本でも流通していた漢籍官箴書（行政指南書）を通して知られていた保甲制度を、中国社会の伝統的制度（「旧慣」）として発見し、それが台湾において機能していなかったのは、清朝統治の頹廃と被統治者たる台湾漢民族の不実起因すると見做し、地域社会に限らず保甲制度の網をかけようとしたのである。しかし、かかる日本植民地統治期の保甲制度とは、内津氏によれば、伝統的「旧慣」ではなく、地域社会に闖入した異物に他ならなかった。

第二は、新出史料を利用しつつ、植民地台湾における保甲制度運用の実態を明らかにしたことである。とりわけ、1) 地域住民から徴収される「保甲費」の使途が、住民による「保甲会議」ではなく、地方官庁や警察によってあらかじめ決定されていたこと、2) 保甲役職員の選出にあたっては警察による経歴・人格等の調査が行われたが、好ましい人物類型として「温順」など、植民地政府の方針に従順であることが求められたこと、3) 警察制度と一体的に運用される保甲制度は地域住民から警戒され、保甲を利用した公衆衛生の浸透が困難を極めたこと—保甲・警察に察知されないように、地域内部では伝染病患者の意図的な隠匿がしばしば行われていた—等を、一次文献から復元的に実証したことはこの論文における新たな到達点であると言えるだろう。

もちろん、保甲制度自体は、空間軸の比較という観点から見れば、満洲国や占領地上海などでも実施されていたし、時間軸という観点からは台湾国民党政府の初期においても復活している。すなわち、氏自身が最後に課題として掲げているように、今後はそれらとの比較の中で、植民地期台湾の保甲制度を改めて位置付ける必要があるわけだが、前提として氏の研究は、日本植民地統治期の保甲制度の研究を一段高い水準に引き上げたと評価できる。

以上のように内津氏の学位請求論文は、新史料の発掘とその利用に基づく精緻な実証によって、台湾植民地史研究に新生面を拓くものであり、十分な学術的価値を有するものであると審査委員全員が判断し、合格と判定した。

氏 名	茅野 正雄
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博甲第文15号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	日本語主題文の情報構造と機能
論 文 審 査 委 員	（主査）教授 鎌田 浩二 （副査）教授 吉野 文 教授 田口 善久 准教授 鈴木 彩香

論 文 内 容 の 要 旨

日本語の主題文（Topic-Comment Structure）は、「＜主題＞ハ＜題述＞」という形式で、「語られる対象」である主題と「その対象に関する叙述」である題述に係助詞ハを用いて連結した構造をもつ構文である。本論文は、主題文を構成する主題、係助詞ハ、題述およびそれらが連結された場合のそれぞれにつき情報構造と機能を解明する試みである。

主題文については既に多くの考察がなされているが、円滑かつ正確なコミュニケーションへの寄与という観点から主題文を分析した考察は、管見の限りではほとんどないようである。本論文ではできる限り実例に基づき、主題、ハ、題述のそれぞれが単独、および連結された場合に示す情報構造と機能を、語用論、認知文法的な観点も交えて考察した。

主題は、単独文における場合、談話内における場合、コミュニケーション上の要請に応える場合と様々な相をもつ。

単独文における主題の分析により、主題には、ついて性（aboutness）に基づき、語られる対象を直接指示する「ツイテ性主題」と、領域設定機能に基づき、対象が成立する範囲や領域を指示する「領域設定主題」の二種があることを明らかにした。そして、この二種がともに主題と呼ばれる所以は、両者の根底に共通して枠組み設定機能があることを主張した。枠組みは、伝達方法まで含めて情報を包括的に規定する概念であり、主題の選択は焦点位置の決定や態の決定などと同様に文の枠組みを定めることに他ならないのである。なお主題は、ついて性に基づき規定される場合が多いが、他の言語においても主題に領域設定機能を認める考察があることを確認した。

談話内における主題については、まず談話につき本論文では、談話は問いと答えの連続で構成されるという議論下の疑問（Question under Discussion, QUD）の立場に立つことを示した。さらに主題には前文により想定される問いの内、選択された問いを潜伏させることができるとの見方もとり入れた。主題は、問いと答えという形で枠組み設定を行っているとも言える訳である。またそのような問いは前文までの文脈を受けて想定されるのであり、主題は前文の主題を継承したり展開させたりしながら、答えである焦点に対する前提を形成し、談話としての結束を図っているのである。なお、話題を転換するには、一般的には、存在表現や出来表現などの無題文によりまず新規話題を導入しなければならないとされるが、主題は、一般常識的な知識を用いるなど様々な方略により話題転換や談話冒頭などにも用いられることを指摘した。なお、談話内での主題には、節を名詞句化した主題や前文を主題として捉え二文で一主題文を構成するような場合もあるが、いずれも文が主題となっているので話題の展開や新規話題の導入がしやすく

なることを示した。中でも節をノにより名詞句化した主題をもつ主題文は、従来分裂文あるいは強調構文として考察されてきた構文を含むが、これらは焦点を後件に置くために前提となる要素を名詞句化して主題としたものであり、通常的主題文と同様の情報構造をもつ、主題文の一類型に過ぎないことを主張した。

コミュニケーションという観点からの考察には、主題の題述からの独立性の高さと文頭への配置の意義を考察のポイントとした。

独立性については、統語面から見ると、生成文法では主題の生成に関し、主題化（Topicalization）などの移動操作により文頭に生起するとの見方と、補文標識句（CP）の領域に語用論的要素が現れる階層があり、主題もその階層の一要素であるとするカートグラフィの考え方などがあるが、いずれの場合も、主題が生起する位置が文の単位とされる時制要素句（TP）や屈折要素句（IP）の外側であることに注目すべきであることを述べた。さらに統語面以外でも主題を題述からの独立性の高い要素と見る見方は、間投詞的な主題の存在、呼びかけと主題の近似性などが議論されていることにも触れた。

一方、文頭への配置については、主題は、話者、聴者が共通に認識できる対象をとり上げ、会話の成立に不可欠とされる共同注意の形成に寄与しているのを確認した。さらに聴者は話者の発話内容をある程度予測しながら発話を理解しているとの見解を参照し、主題は文頭近辺に配置され、枠組み設定機能を発揮することにより聴者の内容理解促進に寄与しているのを示した。

以上のことから主題が文の命題的意味の構築からは独立した要素として語用論的な機能を果たしており、コミュニケーションの円滑化に寄与しているのを示した。

係助詞ハについては、上述のような機能が主題である名詞句により発揮されるのを受け、主題に後接して、主題により枠組みが設定されていることの告知、およびハ以降の叙述が当該枠組み内で成立する叙述であることの予告を行う機能を担っていることを主張した。ハには提題以外にも、対比、否定、テ形への付加、数量への付加、譲歩的条件提示などの多様な用法があるが、それらの全てに通底する本質的な機能として前述の告知と予告があることを明らかにした。

題述は、その中に主題を再提示できることから、基底では題述部分だけで文として完結しているとも言え、本論文ではそれを基底文と仮称した。基底文は述語項構造を完備し、叙述する事態を意味論的に文として構築した、主題化や焦点化などの語用論的要請に基づく操作を加える前の、言わば文の原型のようなものである。

基底文は、時間軸上の位置、事象の捉え方（存在か所有か）、表現の種類（叙述的な説明か対象の特定か）を基準として次の五類八種に分類した。すなわち、行為・変化の表現、状態・属性の表現、特定する表現、存在の表現、対象をガ格で表す表現の五類であり、さらに対象をガ格で表す表現には下位分類として、存在の意味を内包する表現、所有の意味を内包する表現、用法や語彙により格構造が変わる表現の三種を設けた。そして類型により格構造が異なることを例文を用いて示した。

なお、多重ガ格文は、主体や対象を表示する標準的なガ格とは異なるガ格（「機能性ガ格」と仮称）を含む文であるが、機能性ガ格である格成分を主題に変えた主題文と共通の基底文を持つと見られることを指摘した。すなわち、基底文中のある成分が主題化されれば主題文が形成され、同じ成分が強調を受け機能性ガ格が付与されれば多重ガ格文が形成されるのである。ただし、主題とできる成分の範囲はほぼすべての格成分に及ぶが、許容度の高い多重ガ格文を形成できる成分は主体を修飾するノ格成分か場所を表すニ格成分の二種に限定される。

主題と基底文の連結については、主題文が、主題と基底文を連結し重複部分を潜在化させた上で表出されたものであることを主張した。

さらに、主題は、ほぼすべての格成分を主題とすることが可能であるが、格成分がノ格の連体修飾成分

を伴う場合にそのノ格成分の主題化には用法により制限が生じることを指摘した。すなわちノ格名詞句による連体修飾には、被修飾名詞の成立範囲・領域を限定する限定用法と、被修飾名詞に叙述的に情報を付加する叙述用法がある。限定用法は、主題の領域設定機能と近似しており、ノ格名詞句を分離して単独で主題とすることが可能である。一方、叙述用法は、元の意味を保持したままでノ格名詞句だけを分離して主題とすることはできず、分離した場合は限定用法としての解釈しか許容されなくなる。また限定用法は、連体修飾部分と被修飾部分の解釈が「限定する範囲・領域」と「限定される対象」に限られるが、叙述用法は場面に応じた各種の内容を内在させることにより語用論的な拡張が可能であることも示した。

さらに、上述の基底文の表現の類型や連体修飾の用法の違いなどは構文の成立にとって重要な要件となることを、ハガ構文、ウナギ文、カキ料理構文により明らかにした。各構文につき、先行研究で構文が成立しにくいとされる例をとり上げ、その要因が連体修飾の用法の違いや基底文における表現類型の違いにより説明できることを示した。すなわち、ハガ構文は、主題化される連体修飾要素が限定用法であることが成立の要件となる。ウナギ文は、特定する表現であるが、特定する側面や範囲を限定する語句が、場面からの類推が容易なため潜在化したものと捉えられ、場面に応じた様々な解釈が可能となっている。カキ料理構文は、文全体が特定する表現であることと、主題化する述語名詞句の連体修飾要素が限定用法の名詞句であることが成立の要件である。

以上の考察から、日本語の主題文は、枠組み設定により発話内容を予告する機能を担う主題部分と、整った述語項構造により情報の正確性を担保する役割を負う題述部分とを連結した情報構造をもち、コミュニケーションの円滑性と情報伝達の正確性の両面に資する、機能性に富んだ構文と言えることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は、「＜主題＞ハ＜題述＞」という形式で表現される日本語の主題文の情報構造と機能を包括的に扱ったものである。日本語の主題文が、発話内容を予告する機能を担う主題部分と、整った述語項構造により情報の正確性を担保する役割を負う題述部分とを連結した情報構造をもち、コミュニケーションの円滑性への寄与と情報伝達の正確性の両面を兼ね備えた構文であることを、多くの実例を用いて実証的に明らかにしている。

本論文は8章から成る。まず第1章で研究目的と論文の構成を述べる。第2章では単独文における主題の機能を考察する。主題には、「ツイテ性主題」と「領域設定主題」の二種があり、この二種には伝達情報を構築する共通の「枠組み設定機能」があると主張する。さらに、日本語に限らず他の言語においても「ツイテ性主題」だけでなく「領域設定主題」も存在することを論じる。第3章では談話における主題文の機能を扱う。談話を「問い」と「答え」の連続で構成されるものと捉え、主題は前文により想定された「問い」の内、選択された「問い」が潜伏しているとし、前文の主題を継承したり展開しながら、「答え」である焦点に対する前提を形成し、談話としての結束を図っていると主張する。第4章では主題が、題述から独立性の高い要素であることを統語面および機能面から示し、さらに文頭に配置されるということを手掛かりに共同注意の形成や発話内容の予告を通じてコミュニケーションの円滑化に寄与していると主張する。第5章では係助詞ハの機能を考察する。ハの機能が、前接要素により枠組み設定がなされていることの告知、およびそれ以降の叙述が当該枠組み内で成立する叙述であることの予告の二点にあることを主張する。さらにハの提題以外の多様な用法についてもそれらが上記二つの本質的機能の個別的な現われであることを明らかにする。第6章では題述について考察する。題述は主題の再提示が可能なことから、題述の基底

には述語項構造を完備した完結した文として機能できる原型的な文があると主張し、これを「基底文」と仮称している。基底文は、時間軸上の位置、事象の捉え方、表現の種類を基準として五つの類型に分類され、類型により項構造が異なることを示す。合わせて多重ガ格文と呼ばれる、ガ格が重複して出現する構文についても考察し、多重ガ格文と主題文は同一の基底文から派生したものであり、操作の違いにより一方は多重ガ格文として顕現し、他方は主題文として顕現すると主張する。第 7 章は主題と題述の連結に関連する考察を行う。まず連体修飾の用法の違いと所有者外置と呼ばれる現象について論じる。特に連体修飾の限定用法と叙述用法の違いは主題化にも大きく影響することを主題のパターン別に検証する。さらに「ハガ構文」、「ウナギ文」、「カキ料理構文」を取り上げ、構文の成立に基底文の表現の違いや連体修飾の用法の違いなどが影響を与えると主張する。第 8 章は本論文のまとめとなっている。

本論文は、多数の実例に基づき日本語主題文の機能を実証的に解明している。また、主題文についての先行研究は多く存在するが、先行研究には見られない「円滑かつ正確なコミュニケーションへの寄与」という観点から主題文を分析している。この点に本論文の新規性を認めることができる。さらに、主題の機能に関して上述の二種の主題を提案する点に本論文の独創性を認めることができる。本論文は、従前の研究では明確にされてこなかった多くの点を示しており、日本語学および一般言語学へ大きな貢献をなすことが期待される。以上のことから、審査委員会は全会一致で本論文が博士学位論文に値するものと判断した。

氏 名	阪口 諒
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人公博乙第文3号
学位記授与の日付	令和7年3月23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	樺太アイヌ語における人称と数の標示に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教授 田口 義久 （副査）教授 鎌田 浩二 准教授 鈴木 綾香 （委員）名誉教授 中川 裕 札幌学院大学教授 奥田 統己

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、樺太アイヌ語東海岸方言を対象に、人称との関わりを中心に動詞の数標示および名詞の数標示についてその機能の解明を試みたものである。第1章では樺太アイヌ語の概況、研究史と研究の背景について概観し、第2章では樺太アイヌ語文法の概説を行った。

本論文の議論の中心的位置を占めているのは、第3章から第8章である。第3章では、後の章での分析を行ううえでも必要となる東海岸方言における人称と数に関して記述を行った。指示対象の数（すなわち、意味）を指すものと、語形（または単語と接辞・接語のまとまり）を指すものを峻別する必要性について指摘し、その区別を行ったうえで、人称接辞の体系を明らかにした。アイヌ語では主語の人称を標示する主格人称接辞と、目的語の人称を標示する目的格人称接辞が存在するが、その両者の組み合わせである主格・目的格人称接辞（方言間での差異が大きい）について検討を行い、樺太アイヌ語では、発話行為参与者である1、2人称の相互作用が行われるとき、2人称の複数性は-(y)an という人称接尾辞によって標示され、《1人称》を意味しうる4人称（1～3人称ではない人称という意味で4人称というラベルを用いる）の時には接頭辞 *eci-*によって複数性が標示されることを明らかにした。1、2人称が組み合わせられる場合、主格・目的格人称接辞に複数標識 {AHCI} (/ahci~hci~ci/)（以下、AHCI）が付加された例は確認できなかったが、それは人称接辞によって複数性が標示されているからではないかと推測される。

第4章では、人称指示と関わるものとして *utara* という名詞について議論を行った。*utara* は通常、修飾されることで「～する人々」を意味するが、樺太アイヌ語には「単独で現れる *utara*」(佐藤 1987)の存在が知られている。この *utara* の用例を詳細に検討することで、総称的に「人々」を意味する用法・前方照応的に（他称詞として）「彼ら」を意味する用法のほかに、自称詞として「我々」、対称詞として「あなた方」を意味する用法があることを指摘した。単独で現れる *utara* は複数の有性物を指示し、人称代名詞に準ずる形式と認められるものであるが、主語に用いられた場合、述語に複数標識が付かないという傾向がみられる（佐藤 1987）。その意味の解明については次の第5章で行う。

第5章では動詞における数標示として複数標識 AHCI を扱った。複数標識 AHCI は、第7章、第8章で扱う動詞の単数形と複数形（単数形／複数形派生接尾辞は語根に付加される）と異なり、人称形に付加されるので、接語として認められる。また、複数標識 AHCI は意味的に多様な動詞に付加されて用いられる生産的な形式であり、自動詞、（単）他動詞、複他動詞、コピュラ動詞のいずれにも付加される。単複の区別のある動詞に後置する場合も多い。本論文ではこれを参与者数を表すものとして扱う。聞き取

りに基づく樺太アイヌ語の人称接辞の調査結果である服部（1961）を整理し直すことで、AHCi が（単）他動詞の被動者、複他動詞の間接目的語項、つまり一次目的語（primary object）の複数性を示すことを指摘する。丹菊（2012）では複数標識 AHCi は動作主との一致が基本で、目的語の数との一致はあくまで結果的なものであるとの分析を示しているが、一次目的語との一致という仮説を基に、本論文の資料の用例を見直すことで、複数標識 AHCi は基本的には人間である一次目的語の複数性を示すが、1, 2 人称の相互作用の場合のように、人称接辞によって数が明確に示される場合（4 人称の場合は語形と意味にずれが生じるのでこの限りではない）、複数標識 AHCi は用いられないことを指摘した。アイヌ語の動詞には、動詞が必須要素としてとる項の数が厳密に決まっているという特徴があり、これらの項を人称接辞が充足することが可能であるが、人称標示は主語と一次目的語の 2 項までしか許容されない。3 人称の場合もゼロ標示が行われていると考え、複数標識 AHCi はそれら 1～4 人称の主格あるいは（主格・）目的格人称接辞に複数の意味を加えているとみなすことができる。

続く第 6 章では歴史的に動詞複数標識 AHCi と関係があると推定される名詞複数標識 {AHCIN} (/hcin~cin/)（以下、AHCIN）を扱う。名詞の複数標識については、歴史的に周辺の諸言語（ウイльта語やニヴフ語など）との接触によって、動詞から使用域が拡張したものと思われるが、拡張の際に、ただ、複数標識を後置するという点だけでなく、AHCIN の使用が動詞と同じく人称形、つまり派生や屈折に関して閉じた類に限定されている。樺太アイヌ語では *-utara* という使用域に限定のない接尾辞（人称形でなくても付加される）と使用域が限定された複数標識 AHCIN という接語を対照することで、両者の意味について考察を加えた。調査の結果、人称形に付加される AHCIN は前節要素の同質複数（累加複数）を表し、*-utara* は同質複数だけでなく、近似複数（連想複数）を表すことを明らかにした。

第 7 章と第 8 章では、動詞の単数形と複数形について扱った。第 7 章では自動詞における数標示を対象とした。動詞の単数形と複数形に関して、樺太では、北海道と比べて単複の区別を持つ動詞そのものの数が少ないが、自動詞の場合、単数形と複数形の区別を持つのは、移動、姿勢、存在のような場所の意味を含むものであることが多く、複数形は主語の複数性を示すとされる。樺太アイヌ語では、文法上複数である人称接辞が単数の指示対象を示す場合がしばしばあるが、1, 2 人称の場合は、人称接辞の文法上の単複に応じて、自動詞の単複が交替し、実際の主語の指示対象とは必ずしも一致しない。3 人称の場合になると、意味に応じて単複が使い分けられるが、その主語の特徴という観点から検討を行うと、主語の指示対象が通常ある程度まとまった数量で扱われるか明確な輪郭を持たないもので、ひとまとまりのものと認識されるようなものでは単数形が用いられ、主語の指示対象がまとまりの中の構成員の個性に着目しているような場合だと自動詞複数形が用いられている可能性を指摘した。

第 8 章では、他動詞における数標示を対象とした。まず、典型的な他動詞の複数形である *-pa* による派生形について扱い、*-pa* による派生を行う他動詞の数は「出来事の数」（田村 1988: 19）を表すことを樺太アイヌ語の用例によって確認した。語幹交替型の *uk / uyna* 「取る」に関しては出来事の数を表すというよりは、移動物の数を標示していると考えられる。同じ出来事を描写するのでも、単数形で表したり、複数形で表したりする場合があります。指示対象の数そのものによって単複が交替するのではなく、自動詞の場合と同じく、対象をどう認識しているかによって交替しているのではないかと考えられる。その後、単複の区別を持つ自動詞から派生された他動詞について検討を行った。*hotarika / roski* 「立てる」（*hotari / roski* 「立つ」の使役形）のように目的語の数（つまり、もとの動詞の主語）に従って単複が交替するとみられるものもあれば、*asinke / asiste* (*asin / *asip* 「外へ出る」の使役形）のように、語形は確認できても、目的語《移動物》（もとの動詞の主語）の単複との明瞭な区別の見いだせないものもある。例が多くないため、派生形における単複の使い分けには不明点が数多く残されているが、人間が目的語（もとの動詞の主語）である場合、動詞の単複の区別は明瞭でないにもかかわらず、複数標識 AHCi が付加され

ていることから、目的語の複数性は複数標識 AHCI で標示されているのではないかと推測される。第5章では、複数標識 AHCI が一次目的語の複数性を示すことを指摘したが、人間などの有性物の複数性は複数標識 AHCI で標示されてしまうため、単複の区別のある自動詞の派生の場合でも、単数形と複数形の区別が明瞭になされなくなった可能性を述べた。

また、複他動詞についても扱ったが、アイヌ語では、単他動詞の目的語《被動者》と複他動詞の間接目的語《移動物》などが目的格人称接辞で標示される二次目的語構造を持つ言語と見ることができる。単他動詞で目的語に人間などが来る場合、複数標識 AHCI が現われることは第5章で指摘したが、複他動詞の場合は間接目的語が複数の場合に複数標識が標示されるようであり、やはり一次目的語の複数性を標示していると考えられる。複他動詞は大部分が使役形だが、この場合、主語と間接目的語の人称が標示される。佐藤（2023: 39）は、アイヌ語の使役表現について、アイヌ語には3人称人称接辞の存在が仮定されるが、人称標示が2項までしか許容されないアイヌ語の動詞においては、既に人称接辞が2つ標示されていれば、それ以上標示する余地がなくなるので「彼が私にお前を殺させる」のような表現が見当たらないとしている。この佐藤の指摘と同じく、樺太アイヌ語の資料でも、「私が私をお前に見せる」、「私がお前たちに彼女らを連れ添わせる」あるいは「私たちがお前たちに彼を殺させる」というような使役表現が見られないのは、すでに1人称と2人称によって人称標示が満たされているため、人称標示で実現できないからではないかと思われる。また、間接目的語が複数の場合でも、人称接辞ですでに目的格の複数性が明示されており複数性を複数標識 AHCI によって追加で標示する必要がない場合には、複数性を複数標識 AHCI は用いられない。複数の人間が直接目的語である場合に、その複数性を標示する複数標識 AHCI の使用が見られないのは、直接目的語項の人称標示が許容されないため、人称接辞を修飾することで複数性を明示する AHCI が付加できないからであろうと推測される。

以上、本論文では、人称標示との関わりを中心に、樺太アイヌ語東海岸方言の数標示について検討を行った。本論文は、主格・目的格人称接辞を実例に基づいて、人称接辞の体系を明らかにしただけでなく、複数標識 AHCI、人称詞としても用いられる *utara* についても人称代名詞・人称接辞を補完するものとして扱い、人称指示体系についての包括的な研究と位置付けられる。とりわけ、3人称の主格人称接辞および目的格人称接辞としてのゼロ形態素と、複数標識との関わりに注目し、複数標識 AHCI が直接目的語ではなく、目的格人称接辞と同じく一次目的語（単他動詞目的語、複他動詞間接目的語）と結びつくこと、複数標識 AHCI は人称接辞を修飾することで複数性を追加している可能性があることを指摘したことは、アイヌ語の文構造、動詞の構造を明らかにするうえでも重要な知見であろうと思われる。北海道アイヌ語と諸方言との差異、および周辺言語との関係についての議論は本論文の主要なテーマではないため、必要最小限の言及に留めたが、複数標識については、隣接していたウイльта語、ニヴフ語との影響関係がかねてから指摘されているように、言語接触の観点からも無視することはできない。本論文では、戦後のアイヌ語研究において、樺太アイヌ語＝ライチシカ方言だったなかで、相対的に不明点の多かった東海岸方言における人称体系、複数標識を実例に基づいて記述できたことは、アイヌ語研究並びに周辺のニヴフ語、ウイльта語をはじめとするツングース系の言語の研究においても一定の意義があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、樺太アイヌ語東海岸方言（以下樺太アイヌ語と略す）の人称と数の標示に関する総合的研究である。アイヌ語は、北海道、樺太、千島のアイヌ語に分類されるが、本論文の研究対象は、樺太でかつ

て話されていたアイヌ語であり、特に東海岸の方言に焦点を置いている。アイヌ語の研究は北海道のアイヌ語が中心的位置を占めてきた経緯があり、樺太、とりわけ東海岸地域のアイヌ語には記述文法書がないなど、これまで十分な研究が行われてこなかった。本論文は、そのような空白を埋める研究と位置付けられる。第1章では樺太アイヌ語の概況、研究史と研究の背景について概観が行われ、第2章では樺太アイヌ語文法全体の概説が述べられる。本論文の中心は、第3章から第8章である。第3章は、人称接辞の体系を明らかにすることを主眼とする。特に、主格人称接辞と目的格人称接辞の組み合わせである主格・目的格人称接辞について、発話行為参与者である1、2人称の相互作用が行われるとき、2人称の複数性は-(y)an という人称接尾辞によって標示され、4人称(1～3人称ではない人称という意味で4人称と呼ぶ)という形式が意味的に1人称すなわち「話し手」を指す場合には、接頭辞 eci-によって複数性が標示されることを明らかにした。第4章は、人称指示と関係する名詞 utara についての研究の成果が述べられる。utara は通常、修飾節をとまって「～する人々」を意味するが、単独で現れる utara もあり、その用例を詳細に検討することで、総称的な「人々」の意味以外に、他称詞「彼ら」、自称詞「我々」、対称詞「あなた方」を意味する用法があることを指摘した。次の第5章は、動詞における数標示として現れる複数標識 AHCI の研究である。本論文は、AHCI を人称形に付加される接語と認定し、多様な動詞(自動詞、単他動詞、複他動詞、コピュラ動詞)に付加されうる生産的な形式であることを指摘した。さらに、聞き取りに基づく先行研究を整理し直すことで、AHCI が単他動詞の被動者、複他動詞の間接目的語項、つまり一次目的語(primary object)の複数性を示すことを指摘している。続く第6章は、名詞複数標識 AHCIN を -utara と対照して研究した成果である。-utara が人称形でなくても接辞するのに対して、AHCIN が人称形に限定されること、-utara が同質複数だけでなく、近似複数(連想複数 associative plural)を表すのに対して、AHCIN は前節要素の同質複数(累加複数 additive plural)を限定して表すことを明らかにした。第7章は自動詞における数標示について検討する。1、2人称の場合は、人称接辞の文法上の単複に応じて、自動詞の単複が交替し、実際の主語の指示対象とは必ずしも一致しないが、3人称の場合に着目すると、意味に応じて単複が使い分けられ、主語の指示対象が複数のものでも、ひとまとまりのものと認識されるものには単数形が用いられ、指示対象の構成員の個性性に着目している場合は複数形が用いられている可能性を指摘した。第8章では、他動詞における数標示を研究する。数標示については自動詞の場合同様、対象に対する認識が重要であることを指摘する。また、自動詞から派生された他動詞について検討し、人間が目的語である場合、複数標識 AHCI が付加されて複数性が標示されていると見なせること、その場合の複数性は複数標識 AHCI で標示されるため、動詞の単数形と複数形の区別が明瞭になされなくなった可能性を述べている。本論文は、その手法において、先行研究の十全な調査のみならず、安定したアイヌ語能力を駆使した、言語資料についての詳細な検討に基づくもので、各章の結論の信頼性は非常に高いと考えられる。本論文は、樺太アイヌ語の人称指示体系・数標示体系についての総合的な研究として、数多くの新知見を明らかにしており、これまで十分な研究がなされてこなかった地域のアイヌ語の研究というだけではなく、アイヌ語の文法研究全体に対する大きな貢献をなしえたものであると高く評価される。以上のことから、審査委員会は全会一致で本論文が博士学位論文に値するものと判断した。

氏 名	山崎 和
学位（専攻分野）	博士（文学）
学 位 記 番 号	千大院人博甲第文56号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	一九九〇年前後の日本における越境体験者の文学に関する総合的研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教授 兼岡 理恵 （副査）教授 柴 佳世乃 教授 兒玉 香奈子 准教授 小林 洋介 実践女子大学教授 大原祐治

論 文 内 容 の 要 旨

本博士論文は、日本の一九九〇年前後における「越境体験者」による文学作品を取り上げ、〈越境文学〉あるいは〈日本語文学〉という枠組みを問い直す試みである。一九九〇年前後の「日本語」や「日本文学」の自明性を解体することを期待された「越境体験者」による文学作品を取り上げ、「日本文学」という中心に対する周縁を指す呼称として用いられる〈越境文学〉あるいは〈日本語文学〉という枠組みを取り直しながら、改めてテキストの分析を行った。

十九世紀以来の、民族を基盤とする「国民」からなる〈国民国家〉は、「正統」を形成し、同時に「正統」に対する「異端」を創出した。〈国民国家〉によって形成された境界線は、それぞれの境界線内部に対する言語的・文化的均質化を強いるイデオロギーを存立根拠とし、それゆえに均質化の枠から外れた「異端」を自ら生成することとなったのである。ベネディクト・アンダーソンが「国民とはイメージとして心に描かれた想像の政治共同体」であり「ひとりひとりの心の中には、共同の聖餐のイメージが生きている」と述べたように、「正統」の想像は、同時に「異端」の創出を意味した¹。

その一方で、グローバリゼーションの加速による国際的なヒト・モノ・カネ・情報の移動が激化したのも、二〇世紀以降の歴史が物語っていることである。異質性を抱えるヒト・モノ・カネ・情報が、〈国民国家〉によって形成された境界を越え、そのたびに境界の存立根拠を揺るがしたのである。

〈国民国家〉は「正統／異端」の境界を生成し、境界を創造・想像することで、境を越えるという〈越境〉行為を可能とした。本質的に〈越境〉とは、何かを「正統」なものとするイデオロギーによって恣意的に生み出された二元論を前提として起こる現象なのである。だからこそ、膨大な数のヒト・モノ・カネ・情報の国際的な移動による〈越境〉は、「正統」なるものを規定する〈国民国家〉によって創造・想像された境界線に対して揺さぶりをかけるのである。

一九八〇年代以降の日本において、プラザ合意を契機として生じたバブル景気による日本企業や日本人の海外進出によって、各種メディア上で「国際化」が謳われた。この日本の「国際化」言説は、「ナショナリズム的色彩が濃厚」であり「経済・政治的意味に文化的意味が加えられ」「日本の伝統に立脚する日本人のアイデンティティの確立を強く目指し²」たものであった。このような「国際化」言説の混迷具合に表れているように、〈国民国家〉が形成する境界に揺らぎが生じていたのが、この時期の日本の言説空間だったのである。そして、このような時代状況に呼応する形で、日本において〈国民国家〉とその構成員である「国民」の共通感覚を形成する役割の一端を担った「国語」や「国民文学」といった神話の解体

を期待される文学群が登場し始めたのが、一九九〇年前後である。そして、これらの文学群が、〈越境文学〉あるいは〈日本語文学〉と呼称された。

このような〈越境文学〉あるいは〈日本語文学〉という枠組みは、現在、「日本文学」ではないものとして、「日本文学」という中心に対する周縁を指す鍵語として使われている。「日本文学」という中心によって創出される周縁の文学に対する呼称なのである。〈日本語文学〉について論じた中根隆行³や小森陽一⁴は一九九〇年代と〈日本語文学〉について、ポストコロニアリズム批評の影響により、「日本」—「日本人」—「日本語」—「日本文化」という〈四位一体〉の構造への疑義が呈され、それを支えるような同時代状況が連続的に発生し、さらにはそういった同時代上状況を後押しするような作家・作品が登場したとしている。

しかし、〈日本語文学〉という語はそもそも行為遂行的に「在日朝鮮人文学」の作家として活動した金石範が、「在日朝鮮人文学」を「日本文学」から差異化するために用いた政治的提言であった⁵。そこに、一九八〇年代以降に興隆したポストコロニアリズム批評による植民地下台湾や朝鮮の文学研究が合流することで、アカデミックな専門用語として再構築されたのである。そしてその後に、中根や小森が指摘するような一九九〇年前後に登場した「日本語」や「日本文学」の自明性を解体するような文学が、〈日本語文学〉として括られるようになったことにより、〈日本語文学〉の射程は広範になり、定義が曖昧なまま拡散したのである。この点において、一九九〇年前後の〈日本語文学〉研究の動向を後押しするような作家・作品を評価する言葉として〈日本語文学〉という語が用いられていたという事実に対し、疑義を呈する必要が生じてくるのである。

本博士論文における問題意識の肝はここにある。本論文の第一章から第五章にかけて取り上げるのは、まさに前述の一九九〇年前後に活躍した作家の作品である。本博士論文で取り上げる作家に共通しているのは、「日本」の国境を越えた外で生活していたという明確な〈越境〉体験が、〈文学場〉において周知の事実となっていた「越境体験者」であるということである。〈越境〉とは、広義に捉えれば国家、人種、言語、階級、性差など様々なカテゴリーの境界線において想定できる出来事であり、差異の表象として立ち現れるものである。本博士論文で取り扱う「越境体験者」は、こういった広義の〈越境〉ではなく、具体的には国境を越えた体験、端的に言えば海外体験を有する者のことを指す。もちろん、留学程度の体験ではなく、他なる文化を体験し差異を内面化していると期待できる水準を想定している。つまり、分かりやすい差異——「日本」と「日本」以外の国との文化的差異——を表象することが期待される作家を「越境体験者」としている。

このような「越境体験者」の分かりやすい差異は、分かりやすく商品的価値につながった。アンダーソンが、商品としての出版物の発展という出版資本主義のもと均質化された出版語が、〈国民国家〉という想像の共同体の形成に寄与したと論じたように⁶、「越境体験者」の文学は商品的価値があったからこそ、〈国民国家〉という想像の共同体への批評性を獲得していると評価された。このことを明確にするために、本博士論文の第一章から第五章で取り上げる作品の書き手である五人の「越境体験者」は、〈越境〉体験が明らかなだけでなく、「正統」なる「日本文学」の書き手に対し、分かりやすい差異を有する者を選択している。

第一章では野中柊「ヨモギ・アイス」を取り上げた。「ヨモギ・アイス」は、作家・野中柊の経歴を踏まえば、〈越境文学〉や〈日本語文学〉といった「ジャンル」に認知されるような作品だったが、〈若い〉〈女性〉という記号性をもった作家による「軽い文体」の作品だったために、〈越境文学〉や〈日本語文学〉として扱われることはなかった。〈越境文学〉や〈日本語文学〉と規定されるには、〈高尚〉な「文学」としての「真面目」さが必要であり、「正統」なる「日本文学」という保守的価値観が前提とな

っていたことを確認した。これは「正統」なる「日本文学」という〈ハビトゥス〉によって〈日本語文学〉の射程が規定されていたことを意味する。〈越境文学〉や〈日本語文学〉が、「正統」なる「日本文学」という中心によって規定される周縁として、「日本文学」という「神話」の再生産に寄与していたのである。

第二章では、〈日本語文学〉の作家として活動を行い、そのように評価された作家・リービ英雄の『星条旗の聞こえない部屋』を取り上げた。「正統」な〈日本語文学〉であるリービ英雄『星条旗の聞こえない部屋』は、アジア系ではない「外国人」が日本語で小説を書くという行為遂行性によって生じる批評性に注目され、作家の主体性を、作家論的に読み込む対象として扱われた。アジア系ではない「外国人」による日本語の小説という稀少性は、「日本文学」の「正統」性を逆説的に支えていたと言えるだろう。

〈越境文学〉や〈日本語文学〉という枠組みは、このような稀少性を積極的に読み込むことで成立しており、それによって本来テキストに内包されていた批評性は、稀少性という煌びやかなベールによって覆い隠されていたのである。

第三章から第五章では、一九九〇年代初頭に〈越境文学〉や〈日本語文学〉が商品的価値をもった原因である、「国際化」という同時代状況に対する批評性をもった三人の作家の作品を取り上げた。〈越境文学〉や〈日本語文学〉が興隆した契機が、ポストコロニアリズム批評の興隆だけでなく、「国際化」という同時代状況によって商品的価値を獲得していたことも要因となっていた。そのような同時代状況に対して、〈越境文学〉や〈日本語文学〉とされた作家やその作品が批評性を獲得していたことを論じた。

具体的には、第三章では李良枝『由熙』を、第四章では多和田葉子『アルファベットの傷口』／『文字移植』を、第五章では水村美苗『私小説 from left to right』を取り上げた。これらの作品に共通しているのは、日本語とそれ以外の言語の言語間の問題を主題としている点である。これらの作品は、日本語とそれ以外の言語に対して真摯に向き合うことで成立しており、その意味において、日本語に対してもそれ以外の言語に対しても、不誠実な「国際化」という同時代の価値観に対し批評性を発揮していたのである。

最後に、補論として水村美苗『私小説』に強い影響を受けたアメリカ文化研究者であり作家の吉原真里による「半自伝的「私小説」」、『不機嫌な英語たち』を取り上げた。第五章で取り上げた『私小説』刊行から約三〇年が経ち、グローバリゼーションが加速し越境体験自体が珍しくなくなった現代において、トランスナショナルな存在が「日本人」としてのアイデンティティを表現した文学を、どのように捉えられるかの検討を行った。

『不機嫌な英語たち』は、トランスナショナルな生活を送る「真里」のアイデンティティの二重性が形式的に表現され、そのうえで「日本人」としてのアイデンティティに重きが置かれていることが内容面において表現されたテキストだった。「日本近代文学」の歴史の「継承」を試みた『私小説』は、「固有の文化」＝「日本近代文学」を脱領域化し、私的領域において「日本近代文学」を継承する試みであったが、『私小説』のオマージュである『不機嫌な英語たち』は、私的領域として分裂し接合された「日本近代文学」という文化に連なるものとなっていた。『不機嫌な英語たち』において、「日本文学」は脱中心化され、周縁とされた〈日本語文学〉＝『私小説』こそが中心化されるという転倒が生じ、周縁としての〈日本語文学〉という枠組みは形骸化されていた。少なくとも、一九九〇年前後の「日本語」や「日本文学」の自明性を解体するような文学に対し使われた意味合いでの〈日本語文学〉は、一時代的なものとして、その役割を十分に果たしたのである。

また、補論の末尾において、このような現状に対し「日本文学」 - 〈日本語文学〉という中心 - 周縁に対する次の段階として、何かしらの枠の再設定が考えられないかとしたうえで、一国主義的な価値観によ

って〈国民国家〉という単位で区切られた「日本文学」を越え、様々な人や言語、文化、経済などが混じり合って、他文化、異文化の接点として文化の交差が生じる〈文化的境界域⁷⁾〉において見出される〈日本〉を共通項とした文学という捉え方を提案した。

総括すると、本博士論文はポスト〈日本語文学〉を志向するための助走であった。そのために、〈日本語文学〉という「大きな物語」を解体することに労力を割いた。本博士論文で試みた一九九〇年前後の「越境体験者」たちの文学に関する研究とは、自明なものとなった枠組みが、零れ落ちる何かを捨象するような暴力性を発揮する前に、その更新を志向する作業であった。

¹ ベネディクト・アンダーソン『定本 想像の共同体—ナショナリズムの起源と流行』白石隆・白石さや訳（書籍工房早山、2007.7）

² 朴容九「戦後の日本における国際化の両面性」（『年報人間科学』、1997）

³ 中根隆行「東アジアと日本語文学について考える」（『日本近代文学』、2018.11）

⁴ 小森陽一『〈ゆらぎ〉の日本文学』（日本放送出版協会、1998.9）

⁵ 金石範『ことばの呪縛—「在日朝鮮人文学」と日本語—』（筑摩書房、1972.7）

⁶ アンダーソン・前掲書

⁷ 田中きく代・中井義明・朝治啓三・高橋秀寿編著『境界域からみる西洋世界—文化的ボーダーランドとマージナリティ—』（ミネルヴァ書房、2012.3）

論文審査の結果の要旨

本論文は、「国際化」に関する議論が盛んになされた 1990 年前後の日本において「越境」体験者による文学作品が登場していたことに着目し、近代国民国家の枠組みを自明の前提とする旧来の「日本文学」を相対化するこれらの作品が「日本語文学」という新たな枠組みのもとに検討されてきた歴史的経緯をふまえつつ、今日の文学場（P. ブルデュー）において、これらの作品が書き手の出自や属性に過度に依存した形で布置されている状況について、批判的な検討を行うものである。

論文の構成は以下の通りである。まず序章において「越境文学」および「日本語文学」という用語とその枠組みに関する批判的な検討が行われ、問題の所在が示される。続く第一章では野中柊「ヨモギ・アイス」が取り上げられ、この作品が国際結婚した主人公の海外生活を描く典型的な「越境」経験者の文学であるにもかかわらず、「日本語文学」をめぐる議論の中で重視されてこなかった事実を確認した上で、従来の「日本語文学」論が政治性や芸術性をめぐってなされるとき、その議論がしばしば権威性や男性中心主義的な志向を内包していた可能性が指摘される。第二章ではリービ英雄『星条旗の聞こえない部屋』が取り上げられ、東アジアに駐留する外交官である父親とその息子を描くこの作品が、いわゆる「父殺し」の物語をなぞりつつ、作中で展開される日本語および日本人をめぐる父子の対立が不発に終わる結果、むしろ読者としての日本人こそが批評にさらされていることに気づかされるという、この作品の特異な構造とその批評性について検討が行われている。第三章では李良枝『由熙』が取り上げられ、韓国における留学生活において母語／母国語をめぐる苦悩しつつ、その内面を十全に表出すべきことばを見失う在日韓国人二世を描くこの作品が、発表当時における「日本語の国際化」論、すなわち非ネイティブ話者による日本語表現に対する寛容性をめぐる議論と接合するものであったことが論じられている。第四章では多和田葉子『文字移植』（初出時のタイトルは『アルファベットの傷口』、後に改題）が取り上げられ、アンネ・

ドゥーデンのドイツ語テキストの日本語訳に取り組む主人公を描くこの作品が、「翻訳」という行為の本質的な困難性や不可能性をめぐる問題を浮かび上がらせるものであることがヴァルター・ベンヤミンの翻訳論を参照しつつ確認された上で、それが同時代における「国際化」論に欠けていた視点であったことが指摘される。第五章では水村美苗『私小説 from left to right』が取り上げられ、横書き表記の本文の中で日本語と英語を混淆させ「日本文学」の輪郭を溶融させながら、オーソドックスな「私小説」の枠組みに則った物語内容を展開させるこの作品が、「正統／異端」の二元論を越え、「日本近代文学」を解体しながら継承する試みであったことが論じられている。さらに、直後に置かれた補論では、水村の『私小説』の強い影響下に成立したオマージュ作ともいえるべき吉原真里『不機嫌な英語たち』に注目しつつ、ここまでの各章で取り上げた各作品の発表から約 30 年を経た今日、従来の「日本語文学」という用語と枠組みでは捉えきれない問題領域が浮上しつつあることが指摘される。

インターネットの登場とその後に展開されたグローバル化の歴史を考える上で、その前夜ともいえるべき 1990 年前後の文化事象の中に、今日につながる諸問題の淵源を見出そうとする思考は重要な意味を持つ。この点で、本論文の着想には高い批評性を認めることができる。「日本語文学」に代わる新しい分析概念を確立することの必要性を訴えながら、その具体像を建設的に提示するには至っていないが、今後の研究が向かうべき道筋を指し示してみせたことは評価に値する学術的貢献であり、学位論文にふさわしい成果を挙げたものと評価できる。

氏名	阿部 悟
学位（専攻分野）	博士（学術）
学位記番号	千大院理工博甲第学 23 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	両眼視野闘争時における視覚的意識の形成メカニズム― 先行刺激による変調現象を用いた検討 ―
論文審査委員	（主査） 教授 一川 誠
	（副査） 教授 溝上 陽子
	（外部審査委員） 准教授 大隅 尚広
	（副査） 教授 木村 英司

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、左右眼からの視覚情報を統合して視覚的意識を形成するメカニズムの解明を目的とし、視野闘争の解決様式について検討した。視野闘争とは、左右眼に大きく異なる刺激（闘争刺激）が提示された際に生じる知覚的競合を指し、一方の刺激による他方の刺激の処理の抑制を特徴とする。その抑制は刺激提示眼と刺激属性のそれぞれに基づいて生じることが知られており、本研究では、先行刺激の提示により抑制を変調できることを利用し、検討を進めた。実験 1 では、先行刺激と闘争刺激の視覚属性（色やパターン等）や時間特性を系統的に操作し、眼に基づく抑制と属性に基づく抑制の諸特性を明らかにした。この知見を踏まえて実験 2 と 3 では、両眼間での情報統合の際に、異なる視覚特性がどのように統合されるのかを検討した。その結果、先行刺激による変調効果と知覚的競合の解決が、属性の組み合わせに関して異なる選択性を持つこと、また、先行刺激による変調効果によって、提示された刺激とは異なる様式で色とパターンが結合される色結合エラーが生じうることなどを明らかにした。これらの知見は、左右眼からの視覚情報の統合様式に関して、さらには、意識にのぼらない抑制状態での視覚処理に関して貴重な示唆を与えるものである。また、視野闘争を解決し、視覚的意識を形成するメカニズムの理解に貢献する点で大きな意義がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、左右眼からの視覚情報を統合して視覚的意識を形成するメカニズムの解明を目的とし、視野闘争の解決様式について検討した。視野闘争とは、左右眼に大きく異なる刺激（闘争刺激）が提示された際に生じる知覚的競合を指し、一方の刺激による他方の刺激の処理の抑制を特徴とする。その抑制は刺激提示眼と刺激属性のそれぞれに基づいて生じることが知られており、本研究では、先行刺激の提示により抑制を変調できることを利用し、検討を進めた。実験 1 では、先行刺激と闘争刺激の視覚属性（色やパターン等）や時間特性を系統的に操作し、眼に基づく抑制と刺激属性に基づく抑制の諸特性を明らかにした。この知見を踏まえて実験 2 と 3 では、両眼間での情報統合の際に、異なる視覚特性がどのように統合されるのかを検討した。その結果、先行刺激による変調効果と知覚的競合の解決が、属性の組み合わせに関して異なる選択性を持つこと、また、先行刺激による変調効果によって、提示された刺激とは異なる様式で色とパターンが結合される色結合エラーが生じうることなどを明らかにした。これらの知見は、左右眼からの視覚情報の統合様式に関して、さらには、意識にのぼらない抑制状態での視覚処理に関して貴重な示唆を与えるものである。また、視野闘争を解決し、視覚的意識を形成するメカニズムの理解への貢献も高く評価できる。

2025 年 02 月 03 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 31 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	王 飛
学位（専攻分野）	博士（学術）
学位記番号	千大院理工博甲第学 24 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Viewing from High-rise Buildings: Effects of Surrounding Architectural Features on Occupants' Subjective Impressions（高層建築からの眺望：周辺建築要素が在室者の心理印象に与える影響）
論文審査委員	（主査） 教授 柳澤 要 （副査） 准教授 鈴木 弘樹 （副査） 准教授 林 立也 （副査） 教授 宗方 淳

論文内容の要旨

多くの都市では高層ビル数が増加している。混雑した都市では近隣の建物がこれらの建物からの窓の景色を遮ることが多く、居住者の心理的健康を害している。この問題に対処するため、本研究では都市部の高層ビルからの窓の景色の影響を分析し、周囲の建築的特徴がどのように肯定的な印象を促進するかに焦点を当てた。検討された 3 つの主要要因は、屋根の種類、計画措置、およびファサードの特徴である。実験 1 では屋根の種類が高層ビルの窓の景色が回復感に与える影響を調査したところ、静けさ、自然、社交、および種の豊富さは、主観的回復感と有意な線形関係を示した。近景の建物の屋根を見た場合、地上階からの眺望は回復感に明らかな影響を及ぼさなかった。上層階から見た場合、緑化された屋上は平らな屋根、傾斜屋根、または芝生屋根よりも回復効果が高くなった。実験 2 では高層住宅の窓からの眺望中の構成要素と圧迫感の関係を VR 実験で調べた。その結果、建物の配置をずらし建物の間隔を広げ、周囲に木々があると、圧迫感が大幅に軽減された。非線形回帰モデルにより階高と圧迫感の認識の関係を予測した。空と木の比率を増やすと圧迫感が軽減したが、前景の建物を増やすと圧迫感が増し、背景の建物を増やすと圧迫感が軽減した。実験 3 では対面する建物の形状や窓の割合が圧迫感及ぼす影響を調べた。階の高さは圧迫感と非線形の関係があった。さらに、空の比率を高め、可視建物の比率を下げると、圧迫感が軽減された。以上の結果は、研究者にとって貴重な理論的洞察を提供し、心理的幸福を促進する環境の創出を目指す都市計画者には実用的な知見と考えられる。

論文審査の結果の要旨

人々の多くが都市に集中して生活することが一般化した現代では高層化された集合住宅が都市居住の一般的な形であるが、都市生活者のメンタルヘルスの維持には住宅からの眺望が好ましい事も重要である。そこで、本研究は高層建築物が建ち並ぶ密集した都市の眺望が居住者の心理に及ぼす影響を三つの実験によって検証したものである。実験 1 はインターネットアンケートにより周囲の建物の屋上デザインが観察する人の回復感に及ぼす影響を 394 名の評価結果から検討し、高層階からの眺望では周囲建物の屋上が積極的に緑化してあると回復効果が他のデザインより高いという結果を得た。実験 2 と実験 3 では VR 装置を用いた被験者評価実験により眺望の圧迫感を検証した。実験 2 では周囲の建物群の配置や建物周りの緑化を操作した CG 映像を 3 つの階から観察させたところ、建物群がずれて配置され建物間の距離が広く周囲が緑化された条件で圧迫感が大幅に減少した。実験 3 では周囲の建物自体のデザインを操作した眺望を提示し、視野内の空の比率を高めて建物の比率を下げることで圧迫感が軽減される結果を得た。更に二つの実験結

果からは圧迫感評価を予測するモデルも構築した。以上の結果はいずれも統制された実験条件や要因の水
準の範疇のものという制限がある旨を最終提出版では補足することを求められたが、実際の都市計画や集
合住宅設計には有用な学術的価値があるものと認められた。

2025 年 01 月 10 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 07 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	呉 承根
学位（専攻分野）	博士（学術）
学位記番号	千大院理工博甲第学 25 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	The Comparison Case Study of Entertainment Districts:Times Square, Middletown Manhattan and Asakusa, Taito Ward, Tokyo Metropolitan Since Inceptive Points（歓楽街の比較事例研究：インセプティブ・ポイント以降のミドルタウン・マンハッタンのタイムズ・スクエアと東京都台東区浅草）
論文審査委員	（主査） 教授 高橋 徹 （副査） 教授 柳澤 要 （副査） 教授 村木 美貴 （副査） 准教授 松浦 健治郎 （副査） 准教授 岡田 哲史

論文内容の要旨

本研究は、大都市の歓楽街に着眼し、インセプティブ・ポイント以降の都市開発において生起した衝突や闘争等の対抗運動についてハイデカーの実存主義的思想に依拠する社会学的アプローチの手法に基づき、社会の共通の利益のために地域を発展させるべく社会的葛藤の解決策を提供し開発の方向性を示すことにある。研究対象としては、タイムズ・スクエアと浅草という対照的な歓楽街が選定された。第 1 章では、社会的葛藤を伴う開発を研究することの正当性、研究の社会的意義、研究方法について論が展開された。第 2 章では、タイムズ・スクエアの先進的な開発と評価について論が展開された。第 3 章では、浅草リバイバルの保守的な発展と成功について論が展開された。第 4 章では、人間の尊厳を尊重する両地区の社会的葛藤について論が展開された。そして第 5 章では、社会的要因、政治、経済、宗教など総合的な視点から研究のモデル化を行いそれに基づく議論が展開された。本研究は、インセプティブ・ポイント以降の両地区の発展に見られる社会的葛藤は、最も望ましい結果を得るために両地区の葛藤を調整し、人間性豊かな都市開発を達成するために必要なコミュニケーションのツールであると結論づけた。本研究の社会的意義としては、都市にコミットする建築家や社会活動家に対し、地域発展のために人々の意見を尊重し倫理的社会的コンセンサスを得ながら開発を進めるための参考資料を提供するうえで貢献できるものと考えている。

論文審査の結果の要旨

呉承根氏の博士論文本審査は令和 1 月 23 日に実施された。本論の内容は、歓楽街であるタイムズ・スクエア（TS）と浅草について、論者が定義する Inceptive Point（IP）以降の人文的活動の観点から分析考察する比較研究であり、論文は以下の 5 つの章立てにより構成されていた。1 章では本論文の仮説と IP の時間軸を示し社会的葛藤に係る研究の方法論の解説：2 章では TS における開発が社会的主体を尊重した先進的な模範事例であったことの分析と考察：3 章では浅草における開発が浅草寺や市民団体と連携して都市特性を維持した保守的な模範事例であったことの分析と考察：4 章では社会変化や都市成長に対応した社会活動の推進によって人間の尊厳こそ尊重されるべきであるという出張を巡る説明：そして 5 章では TS と浅草の人間活動について、各々の社会問題、政治、経済、宗教の観点から比較検討により分析と考察

を行い、都市の成長過程にとって社会的葛藤が人間性豊かな開発を促すとともに合意形成を得るためのコミュニケーション活動を誘発することを示した。本研究では、人文学的観点から都市を分析する方法論を提示し、自ら定義した IP 以降の社会の葛藤や都市の階層変化について、テキストマイニングや現地調査を実施して、その有効性を証明しており、審査員から出されたいくつかの質問と意見を最終論文に反映させることを条件に、建築設計学的に価値あるものと判定された。

2025 年 01 月 23 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 23 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	李 敏
学位（専攻分野）	博士（学術）
学位記番号	千大院理工博甲第学 26 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	中国江蘇省南京市余村における潘氏祠堂の文化的特質の再認識に基づく地域活性化
論文審査委員	（主査） 教授 寺内 文雄
	（副査） 教授 佐藤 公信
	（副査） 教授 溝上 陽子
	（副査） 教授 植田 憲

論 文 内 容 の 要 旨

本研究で取り上げる「祠堂」とは、中国において宗族の祖先や社会に多大な貢献をした人物を祭祀するための建造物である。本研究は、中国江蘇省南京市の近郊の余村に残された潘氏一族の祠堂である「潘氏祠堂」を取り上げ、文献調査・現地調査に基づき、同祠堂の文化的特質を明確化するとともに、得られた知見に基づき、当該地域における今後の内発的な地域活性化に向けた指針を導出することを目的としたものである。本論文では、序章において同祠堂に関する生活文化の課題を考察した上で、第二章においては、同祠堂の建造当初の内部構成や使用された材・装飾文様などの再現に基づきその空間特質を、また、第三章においては、日常生活と非日常生活における同祠堂の使い方の把握に基づき空間演出をそれぞれ明確化している。さらに、第四章では同祠堂の建造過程と儀式の記録を通じて当時の地域の各種資源の利用方法とその技術を明らかにし、また、第五章では「潘氏祠規」を取り上げ、宗族文化における規範の内容を把握している。終章では、上記で明らかにした知見に基づき、当該地域における今後の内発的な地域活性化に向けた指針ならびに具体的方策を導出している。提出された論文に対して、令和 6 年 11 月 13 日に予備審査会を開催して上記論文に関する発表ならびに内容に関する質疑応答を行った。その結果、記載内容に若干の加筆・修正が必要であるものの、総じて、本研究においては、中国江蘇省南京市余村における潘氏祠堂の文化的特質が明確化されるとともに、今後の当該地域の内発的な発展に資する指針ならびに具体的方策が導出されており、一定程度の学術的価値を有していることが認められた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究で取り上げた「祠堂」とは、中国において宗族の祖先や社会に多大な貢献をした人物を祭祀するための建造物である。本研究は、中国江蘇省南京市の近郊の余村に残された潘氏一族の祠堂である「潘氏祠堂」を取り上げ、文献調査・現地調査に基づき、同祠堂の文化的特質を明確化するとともに、得られた知見に基づき、当該地域における今後の内発的な地域活性化に向けた指針を導出することを目的としたものである。本論文では、序章において同祠堂に関する生活文化の課題を考察するとともに、中国の他地域の祠堂との比較をした上で、第二章において、同祠堂の建造当初の内部構成や使用された材・装飾文様などの再現に基づきその空間特質を、また、第三章においては、日常生活と非日常生活における同祠堂の使い方の把握に基づき空間演出をそれぞれ明確化している。さらに、第四章では同祠堂の建造過程と儀式の記録を通じて当時の地域の各種資源の利用方法とその技術を明らかにし、また、第五章では「潘氏祠規」を取り上げ、宗族文化における規範の内容を把握している。終章では、上記で明らかにした知見に基づき、当該地域における今後の内発的な地域活性化に向けた指針ならびに具体的方策を導出している。提出さ

れた論文においては、総じて、中国江蘇省南京市余村における潘氏祠堂の文化的特質が明確化されるとともに、今後の当該地域の内発的な地域活性化に資する指針ならびに具体的方策が導出されており、一定程度の学術的価値を有していることが認められた。

2025 年 01 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 01 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	根本 裕介
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 72 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Regulator of the Hesse cubic curves and hypergeometric functions (Hesse 3 次曲線のレギュレーターと超幾何関数)
論文審査委員	(主査) 教授 西田 康二
	(副査) 教授 大坪 紀之
	(副査) 教授 岡田 靖則
	(副査) 准教授 小寺 諒介
	(副査) 准教授 松田 茂樹

論 文 内 容 の 要 旨

数論幾何学では、代数体上定義された代数多様体、より一般にモチーフの L 関数の特殊値（整数点での値）を幾何学的に解釈するという研究が古くから行われている。その最たる例の一つとしてベイリンソン予想がある。ベイリンソン予想は L 関数の特殊値とレギュレーターという幾何学的な不変量を結びつける予想であるが、レギュレーターが具体的に計算されている例は多くなく、したがってベイリンソン予想が成り立つ例はほとんど知られていない。そこで、本論文では、Hesse 3 次曲線という楕円曲線族に着目し、そのレギュレーターを具体的な関数で記述することで、ベイリンソン予想を数値的に検証した。具体的には、Hesse 3 次曲線のモチーフ的コホモロジーの元を具体的に構成し、これらの元が rank 4 の部分群を定めることを証明した。また、これらの元のレギュレーター像が一般超幾何関数および 2 変数超幾何関数を用いて記述できることを証明した。応用として、構成したモチーフ的コホモロジーの元が整部分に入るための必要十分条件を与え、この条件のもとで、ベイリンソン予想の数値計算例を数多く与えた。また、マラー測度と L 関数の特殊値に関する先行研究と組み合わせることで、いくつかの場合にベイリンソン予想が成り立つことを証明した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

数論幾何学の主要なテーマの一つに、代数体上の代数多様体の L 関数の整数点における特殊値の研究がある。これは古典的な解析的類数公式の一般化であり、楕円曲線に対する Birch-Swinnerton-Dyer 予想を端緒として発展し、現在では Beilinson 予想および Bloch-加藤予想として一般的に定式化されている。しかしながら、予想が正しいことが知られている例はいまだに非常に少ない。根本氏は本論文で、Hesse 楕円曲線族の場合に Beilinson 予想を研究した。氏はこの楕円曲線のモチーフ的コホモロジー（代数的 K 群）に具体的な元を構成し、その非消滅を証明した。さらにこれらの元が整数環上のモデルからくるための必要十分条件を求めた。根本氏は、上記のモチーフ的コホモロジーの元のレギュレーター写像による像を計算し、一般化された超幾何関数の特殊値を用いて記述した。その値と L 関数の特殊値を計算機を用いて比較し、Beilinson 予想が数値的に成り立つ具体例を多く発見した。さらに、マラー測度と L 関数の特殊値に関する先行研究との比較により、いくつかの場合に Beilinson 予想が厳密に成り立つことを証明した。以上の結果は数論幾何学の発展に寄与するものであり、博士論文として十分な価値を有するものであると認められる。

2024 年 01 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2024 年 01 月 27 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	蔡 穎
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 73 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Detectability of transboundary air pollution pathway variations associated with climate change using anthropogenic aerosols（人為起源エアロゾルを用いた気候変動に伴う越境大気汚染経路変動の検出可能性）
論文審査委員	（主査） 教授 市井 和仁 （副査） 准教授 本郷 千春 （副査） 准教授 齋藤 尚子 （副査） 助教 楊 偉 （副査） 教授 入江 仁士

論文内容の要旨

人類の存続可能性までも脅かしている気候変動の影響の正確な検出が急務となっている。気候変動の進行に伴い越境大気汚染経路が変動すると考えられる。しかしながら、そのことを示す観測的証拠は限られている。本研究では、気候変動に伴う越境大気汚染経路の長期変化を捉えるために、人為起源エアロゾルをトレーサーとみなす斬新な視点で長期のエアロゾル衛星観測データを解析した。解析するにあたり、エアロゾルの大発生源の中国の風下域である太平洋域に着目した。そのうえで、中国からのエミッションの影響を相殺するために、AOD データを中国沿岸域の AOD で規格化した新しいメトリクス（RAOD）を導出した。RAOD の経度分布は東に向かって指数関数的に減少することを明らかにした。また、RAOD の季節変動は大気輸送場の季節変動とよく対応した。これらの結果から、人為起源エアロゾルをトレーサーとみなすことで大気輸送場の変動を検出できることを明らかにした。さらには、中国沿岸域から真東に運ばれる越境大気汚染経路の距離が短くなる長期傾向を見出した。これは気候変動の進行に伴い、越境大気汚染経路が北にわずかにシフトしたことで説明される。気候変動に伴う越境大気汚染経路の変動の検出可能性を高めるために、さらなる継続的な長期のエアロゾル衛星観測とそれに基づいて導出される RAOD の利用を提案した。

論文審査の結果の要旨

人類の存続可能性までも脅かしている気候変動の影響の正確な検出が急務となっている。気候変動の進行に伴い越境大気汚染経路が変動すると考えられる。しかしながら、そのことを示す観測的証拠は限られている。本研究では、気候変動に伴う越境大気汚染経路の長期変化を捉えるために、人為起源エアロゾルをトレーサーとみなす斬新な視点で長期のエアロゾル衛星観測データを解析した。解析するにあたり、エアロゾルの大発生源の中国の風下域である太平洋域に着目した。そのうえで、中国からのエミッションの影響を相殺するために、AOD データを中国沿岸域の AOD で規格化した新しいメトリクス（RAOD）を導出した。RAOD の経度分布は東に向かって指数関数的に減少することを明らかにした。また、RAOD の季節変動は大気輸送場の季節変動とよく対応した。これらの結果から、人為起源エアロゾルをトレーサーとみなすことで大気輸送場の変動を検出できることを明らかにした。さらには、中国沿岸域から真東に運ばれる越境大気汚染経路の距離が短くなる長期傾向を見出した。これは気候変動の進行に伴い、越境大気汚染経路が

北にわずかにシフトしたことで説明される。気候変動に伴う越境大気汚染経路の変動の検出可能性を高めるために、さらなる継続的な長期のエアロゾル衛星観測とそれに基づいて導出される RAOD の利用を提案した。上記のように、本研究は当該研究分野への高い学術的価値が含まれていることが認められた。

2025 年 01 月 22 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 20 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	正木 寛之
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 74 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Velocity field evaluation in the solar convection layer by machine learning and numerical simulation（機械学習と数値シミュレーションによる太陽対流層の速度場推定）
論文審査委員	（主査） 教授 久徳 浩太郎 （副査） 准教授 松本 洋介 （副査） 教授 北畑 裕之 （外部審査委員） 教授 今田 晋亮 （審査協力者） 教授 堀田 英之

論文内容の要旨

In this study, a neural network was developed to estimate the horizontal velocity field at the solar surface from snapshots of solar intensity, line-of-sight velocity fields, and line-of-sight magnetic fields by combining machine learning and numerical simulations. Various phenomena related to turbulence and magnetic fields occur at the solar surface, and it is known that they also affect the Earth's environment. Therefore, observing solar surface phenomena and estimating physical quantities have attracted much attention, leading to many high-precision observations. However, some physical quantities are difficult to observe, hindering our understanding of the solar surface. On the other hand, numerical simulations have become more accurate each year due to advances in computer performance and the development of new computational methods. Many simulations have been conducted to replicate solar conditions, successfully reproducing phenomena occurring in the Sun. In this study, we performed a numerical simulation replicating the solar convection zone and used the data obtained as training data for the neural network, developing an algorithm to acquire horizontal velocity fields at the surface and rising velocity fields inside the Sun, which are difficult to observe. The correlation coefficient between the estimated values using the developed network and the simulation data was approximately 0.9 for the surface velocity field, indicating high predictive performance. For the internal velocity field, even at depths of about 10 Mm, large-scale structures were evaluated with a correlation coefficient of over 0.5. The performance of these networks was validated by comparing them with Local Correlation Tracking (LCT) existing surface horizontal velocity estimation methods, and helioseismology that is the methods for estimating internal structures, using observational data.

論文審査の結果の要旨

太陽内部から表面は、乱流的な熱対流で埋め尽くされており、エネルギー輸送、運動量輸送、磁場生成、大気加熱など多くの太陽・恒星物理学の難問と密接に関わっている。太陽は、我々の最も近くにある恒星であり、長年にわたり詳細な観測が行われてきているが、熱対流の三次元的な構造を明らかにすることは

容易ではない。特に太陽内部は、どのような光を用いても見通せないために、速度場を測定することには多くの困難が伴う。現在では、日震学と呼ばれる音波を用いた導出方法が広く使われているが、長時間・高頻度の大規模データを用いて、得られるのが平均的な流れ場のみとなってしまうことが問題点として指摘されている。そこで、正木氏は数値シミュレーション、機械学習、観測を有機的に組み合わせて、太陽の熱対流の構造を調査する方法を開発・実行した。太陽表面付近を包括する大規模な数値シミュレーションを実施した上で、それをニューラルネットワークに学習させて、太陽内部の流れ場を推定する方法を開発した。数値シミュレーションデータを用いて入念に妥当性を検証したのちに、実際の観測データにもこの手法を適用している。時間平均した流れ場では、日震学の結果と調和的な解析を実現できている。正木氏の手法では、ある特定の時刻の流れ場も推定できるために、日震学と比べてもその優位性は高い。今後、太陽活動の源泉となるような黒点出現予測にもつながる意義の高い研究である。

2025 年 01 月 20 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 31 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	荒谷 優基	
学位（専攻分野）	博士（理学）	
学位記番号	千大院理工博甲第理 75 号	
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日	
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	合流する弾性管内振動流の同期現象における同期モード転移の数値解析	
論文審査委員	（主査）	教授 山田 泰裕
	（副査）	准教授 松本 洋介
	（外部審査委員）	教授 郡 宏
	（副査）	教授 北畑 裕之

論文内容の要旨

自励的に振動する素子の集団において、互いに相互作用することによって振動のタイミングを揃える同期現象が広く観察されている。同期現象を定量的に取り扱う際にそれぞれの振動のタイミングを表す位相を用いた解析が広く行われてきた。弱結合では同期現象を位相だけで議論できるが、強結合では位相だけでなく振幅も考慮する必要がある。多変数性や縮約方程式の複雑さ、振幅の定義の難しさなどから、特に強結合での同期現象に関する未解決問題が多く存在する。本研究では結合強度が変化する系における同期現象の理解を目的として研究を行った。取り扱った系は弾性管の中を流体が流れた際に流れと変形の共同によって起こる振動流である。合流する弾性管内振動流において見られる同期現象について、二次元流体数値計算を行った。この系ではパラメータとして変形領域と合流地点の間の距離を変えることができる。その結果、同時に変形する同相同期と交互に変形する逆相同期が観察された。距離に依存して安定な同期モードが変化し、距離が小さいとき同相のみが安定、中程度のとき同相と逆相が双安定、距離が大きいときは同相のみが安定であった。距離が大きいほうでの転移では、結合強度が小さいため位相方程式で議論することができ、位相結合関数を推定することで結合強度の距離依存性を明らかにした。距離が小さいほうでの転移では結合強度が強く、位相と振幅の両方を考慮できる縮約方程式で議論する必要がある。そこで結合スチュアート・ランダウ方程式を縮約方程式に採用し、パラメータ推定を行うことで結合強度の距離依存性を明らかにした。また得られた結合強度を用いてフロケ指数を測定した結果、振幅を考慮する必要性の有無がフロケ指数の縮退と関連していることがわかった。これらの結果は強結合における同期現象の理解だけでなく、解析方法の指針も提供するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

非平衡系においてみられる振動現象はハミルトン系での振動と異なり、エネルギーの流入、散逸を必要とする。このような振動子系は非線形振動子と呼ばれその挙動や振動子間の相互作用について研究が盛んに行われてきた。このような振動子では振幅は時間的に早く緩和することが多いため、その振動子の状態を位相のみでとらえて振動子間の相互作用を議論する位相記述が頻繁に用いられる。近年は現象の観察から得られる時系列データを用いて振動子の位相や振動子間の相互作用様式を推定する研究が盛んに行われている。しかし、位相記述は相互作用が十分に弱いときには成り立つが、相互作用が強くなると別の自由度も考慮する必要があるため用いることができないことが知られている。そこで、荒谷氏は、弾性管内を流れる流体の系において、一定流量での流れが不安定化して振動的になる現象に着目し、その振動流の相互作用について研究を進めた。まず、弾性管内での振動流を弾性体と流体の発展方程式をもとに格子ボ

ルツマン法による数値計算で再現し、二本の弾性管内を流れる振動流を相互作用させることで振動流の位相差が固定される同期現象を見出した。そして、相互作用の強さによる位相差ダイナミクスの変化を分岐理論の観点から議論した。次に、相互作用が強い場合でもその本質的な相互作用のメカニズムを記述できる位相記述を超えた方程式系を採用し、振動流の結合系の数値計算から得られる時系列データをもとに方程式系の係数を推定する方法を提案した。 荒谷氏の研究成果は、これまでの同期現象の研究ではほとんど扱われてこなかった強い相互作用を含む振動子系のダイナミクスを普遍的に理解するために重要な知見を与えるものである。

2025 年 01 月 23 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 17 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	鵜殿 美奈
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 76 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	強相関電子系と量子スピン系における準粒子の強外場応答についての理論解析
論文審査委員	（主査） 教授 音 賢一 （副査） 教授 山田 泰裕 （副査） 准教授 深澤英人 （副査） 教授 佐藤 正寛 （外部審査委員） 主任研究員 柚木清司

論文内容の要旨

固体中の強相関電子系では電子間相互作用が物性を支配し、一体近似で記述できる半導体や金属よりも多様な外場応答が期待される。また、近年、レーザーをはじめとする高強度外場を固体系に印加する実験が盛んに行われている。そこで本研究では、固体中の強相関量子多体系特有の準粒子に着目し、その強外場応答に現れる新物性を理論的に解明することを目指した。1 次元強相関電子系と 2 次元量子スピン系に注目して研究を遂行した。1 次元強相関電子系における強静電場応答の解析では、1 次元量子系の熱力学極限を扱うことができる iTEBD 法を用い、特徴的なエキシトン(励起子)をもつ 1 次元拡張 Hubbard 模型の光学伝導度を計算した。その結果、平衡状態で連続的な光学伝導度のスペクトルが、静電場下において離散化され、Wannier-Stark はしごが形成されることを明らかにした。さらにサイト間相互作用により励起子が存在する場合は、電場によって 2 つの分裂した励起子準位が生じ、電場強度に比例したエネルギー準位シフト(Stark シフト)が起こることを示した。これらは強相関電子系特有の電場応答であり、半導体系とは対照的な特性である。2 次元量子スピン系での非線形光学応答の研究では、特徴的な準粒子(トリプロン、トリプロン分子)をもつ Shastry-Sutherland(SS)模型における THz レーザー駆動ダイナミクスを、厳密対角化法に基づく時間発展の計算から、解析した。SS 模型の様々な量子相における磁化と電気分極の高次高調波スペクトルを詳しく解析した。数値計算結果と動的対称性に基づく議論から、これらのスペクトル形状がレーザーの偏極、観測量、系の対称性などによって確定することを解明した。これより、高次高調波スペクトルから、量子スピン系の各相の対称性や準粒子についての貴重な情報を得られることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

光物性分野において、主なレーザー照射対象は半導体や金属であった。しかし、近年、トポロジカル物質、強相関電子物質、磁性体、誘電体など多彩な物質の光学応答が精力的に研究されている。特に、強相関電子系や磁性体(スピン系)は、静的物性を微視的に理解することも一般に難問であり、そのレーザー駆動現象は理論的に挑戦的な対象である。鵜殿氏は、数値解析法を応用し(1)強相関電子系の強電場応答と(2)量子スピン系のテラヘルツ(THz)レーザー応答について理論研究を実行した。(1)の研究では、典型的な強相関系である 1 次元のモット絶縁体相に着目し、1 次元ハバード模型に強い静電場を印加した際の物性について、1 次元量子多体系で強力な数値解析法を用いて研究を遂行した。半導体やその超格子系では、静電場により準位分裂(Wannier-Stark はしご構造)が現れることが良く知られていたが、1 次元モット絶縁体で

も類似の分裂が起こることを明らかにした。さらに、モット絶縁体におけるエキシトン励起の電場による準位分裂も数値的に発見し解明した。(2)の研究では、フラストレート磁性体の代表例の 1 つである Shastry-Sutherland(SS)モデルにおける THz レーザー応答を厳密対角化法に基づき解析した。その結果、SS 磁性体で現れる多彩な磁気秩序や特徴的な準粒子(トリプロン、トリプロン分子)についての情報を THz レーザーによる高調波スペクトルから得られることを明らかにした。これらは、理論的解析の難しい強相関系における光物性科学の新しい知見を提供する重要な結果と言える。発表と審査員からの質疑への回答はともに博士号に値する内容であった。予備審査で審査員から出されていた課題についても適切な回答が与えられた。

2025 年 01 月 16 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。2025 年 01 月 15 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	金賀 穂
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 77 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	グラフェンにおける非線形光学応答の制御と操作についての理論解析
論文審査委員	(主査) 教授 山田 泰裕 (副査) 教授 音 賢一 (副査) 教授 佐藤 正寛 (外部審査委員) 教授 望月維人 (副査) 准教授 北原 鉄平

論文内容の要旨

対称性は、固体電子系の光学応答において非常に重要な役割を果たす。特に、光起電力効果や偶数次の高次高調波発生は空間反転対称性によって禁止されることが広く知られており、これまでの研究で偶数次応答を観測する際、主に空間反転非対称な物質に焦点が当てられてきた。一方で、複数の外場を用いて反転対称な系の光学応答を制御する手法も注目されており、そのような方法を利用すれば、原理的には、物質の対称性に関わらず、望ましい応答を引き出すことが期待できる。反転対称性から禁止される光学応答を引き出すための有望な戦略として、(i) DC 電流(電場)と単色レーザーの印加、あるいは(ii) 2 色レーザーの印加が考えられる。本論文では両方のケースに焦点を当て、グラフェンにおけるレーザーパルス駆動の非線形光学応答スペクトルの制御法と操作法を理論的に検討する。一般に多電子系のレーザー駆動ダイナミクスを精密に解析することは容易ではないが、グラフェン模型に対する波数分解された量子マスター方程式を数値的に解くことで、実験で避けられない散逸効果を考慮しながら、摂動的な弱いレーザー領域から非摂動的な強いレーザー領域まで、広範なパラメータ範囲におけるダイナミクスを包括的に調査した。その結果、動的対称性に基づく選択則により、外場の性質を調整することで高次高調波スペクトルを制御できることを示した。また、外場の強度、周波数、楕円率、位相などの調整可能なパラメータを変化させることで、高次高調波スペクトルや光電流の特徴的な変化を捉えた。これらの結果は、複数の外場による広範なレーザー強度領域における反転対称な系の光学応答の定量的な制御の可能性を示しており、新たな光デバイスの開発や材料科学の進展に貢献するものである。

論文審査の結果の要旨

近年、レーザー技術やナノサイエンスの発展により、高強度レーザーを固体に照射し、線形応答を超えた非線形光学応答を観測する実験が盛んに行われている。その中で高次高調波発生(HHG)は典型的な非線形応答の 1 つと言える。HHG とは、振動数 ω のレーザーを物質に照射し、物質と光の相互作用を介して、 ω の整数倍の振動数のレーザーの混成波が生成される現象を指す。ゼロ次の応答は、光による電流の生成(光整流)に対応する。固体電子系の HHG では、反転対称性がある場合、偶数次の放射波発生が禁止されることが知られている。この発生を強制的に生み出す方法として、(1)系に電流(静電場)を印加し反転対称性を破る、(2)レーザーに空間構造を加えることで反転対称性を壊す、という戦略が考えられる。(1)については実験理論の先行研究があるが、ほぼすべての理論研究は摂動論に基づいており、低次の応答のみが解析されている。(2)のレーザー実験は以前から行われているが、それによる HHG の定量的な知見はまだ整備され

ておらず、また理論研究も開始されたばかりと言える。このような中で、金賀氏は、(1) (2)両方の設定において、グラフェンの非線形光学応答に焦点を当て、量子マスター方程式の数値解析法を発展させて、定量的な予言を得ている。(1)の設定では、量子マスター方程式とボルツマン方程式をうまく融合し、高次の高調波まで解析し、電流により偶数次の HHG の有無や強度を制御できることを示した。(2)では、2つの異なる周波数の混成波をグラフェンに照射することで、HHG の有無、光電流の強度や向きを操作できることを示した。これらは、光物性科学の基礎学理に貢献する重要な成果と言える。審査会での発表と審査員からの質疑への回答はともに博士号に値する内容であった。予備審査で審査員から出されていた課題についても適切な回答が与えられた。

2025 年 01 月 22 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 21 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	TAKAWANE SMITA DNYANDEO
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 78 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Evaluation of Superior Carbon Dioxide Adsorption and Catalytic Performances on Nanotitanates and Metal Organic Frameworks at Moderate Temperatures (中温でのナノチタン系酸化物と有機金属錯体の優れた二酸化炭素吸着触媒性評価)
論文審査委員	(主査) 教授 加納 博文 (副査) 教授 勝田 正一 (副査) 教授 泉 康雄 (副査) 准教授 大場 友則

論文内容の要旨

人為的に発生された地球温暖化ガスの最たるものとして、二酸化炭素の濃度上昇は世界中で問題となっており、二酸化炭素削減技術開発は喫緊の課題となっている。二酸化炭素削減技術には二酸化炭素回収・貯蔵技術と二酸化炭素回収・有効利用技術の大きく 2 種の方法が提案されているが、二酸化炭素回収・有効利用技術は、二酸化炭素を有価物に変換することができる技術であり、その場処理技術となる。その中で、二酸化炭素を熱エネルギーを用いることで吸着分解することは廃熱の有効利用の観点でも極めて重要である。そのため、本論文では、二酸化炭素を中温で分解することのできる触媒の模索と二酸化炭素の分解性能評価の検討を行った。二酸化炭素変換触媒としてチタン酸バリウムや有機金属錯体を用いた室温から 700 K での二酸化炭素の吸着・還元を試みた。チタン酸バリウムを用いることで、700 K で二酸化炭素を吸着分解することが可能となることが示され、低圧よりも 5 気圧以上の圧力にすることで、二酸化炭素還元が促進され、グラフェン・グラファイト様の炭素化合物が生成することが示唆された。また、有機金属錯体を用いることでも、二酸化炭素の強い吸着および還元が見込まれ、特に鉄系の有機金属錯体で二酸化炭素還元性を有することが示された。これらの研究により、二酸化炭素熱還元触媒の開発が促進されることが推測される。

論文審査の結果の要旨

人為的に発生された地球温暖化ガスの最たるものとして、二酸化炭素の濃度上昇は世界中で問題となっており、二酸化炭素削減技術開発は喫緊の課題となっている。二酸化炭素削減技術には二酸化炭素回収・貯蔵技術と二酸化炭素回収・有効利用技術の大きく 2 種の方法が提案されているが、二酸化炭素回収・有効利用技術は、二酸化炭素を有価物に変換することができる技術であり、その場処理技術となる。その中で、二酸化炭素を熱エネルギーを用いることで吸着分解することは廃熱の有効利用の観点でも極めて重要である。そのため、本論文では、二酸化炭素を中温で分解することのできる触媒の模索と二酸化炭素の分解性能評価の検討を行った。二酸化炭素変換触媒としてチタン酸バリウムや有機金属錯体を用いた室温から 700 K での二酸化炭素の吸着・還元を試みた。チタン酸バリウムを用いることで、700 K で二酸化炭素を吸着分解することが可能となることが示され、低圧よりも 5 気圧以上の圧力にすることで、二酸化炭素還元が促進され、グラフェン・グラファイト様の炭素化合物が生成することが示唆された。また、有機金属錯体を用いることでも、二酸化炭素の強い吸着および還元が見込まれ、特に鉄系の有機金属錯体で二酸化炭

素還元性を有することが示された。これらの研究は著名な国際誌に報告され、二酸化炭素熱還元触媒の開発において重要である。

2025 年 01 月 15 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 06 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	KOYAKKAT MAHAROOF
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 79 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Studies on Liquid Properties and Intermolecular Dynamics of Functional Liquid Materials（機能性液体材料の物性と分子間ダイナミクスに関する研究）
論文審査委員	（主査） 教授 加納 博文 （副査） 教授 泉 康雄 （副査） 教授 勝田 正一 （副査） 教授 城田 秀明 （外部審査委員） 教授 木村 佳文

論文内容の要旨

本研究では、深共晶溶媒、水和イオン液体といった機能性液体材料の液体物性と分子間ダイナミクスに関する検討を行った。典型的な深共晶溶媒であるリラインについては、fs-RIKES と新規に作製したピコ秒光カー効果分光 (ps-OKES) で分子間ダイナミクスの温度依存性を検討した。温度の上昇に伴い、約 0.01cm^{-1} の集団的な構造緩和によるバンドはレッドシフトが、約 100cm^{-1} の分子間振動バンドについてはブルーシフトが確認された。これらの結果は深共晶溶媒における分子間ダイナミクスの温度依存性に関する初めての報告である。1:3 のモル比から成るリチウム塩とアミドから成る深共晶溶媒についての研究については、塩のホスト分子となるアミドについて、アセトアミド、プロパナミド、N-メチルアセトアミド、ブチラミド、尿素について、分子間振動と配向ダイナミクスについて fs-RIKES と ps-OKES で検討した。アミドの分子間振動バンドのピークはプロパナアミドとブチラミドの深共晶溶媒で尿素とアセトアミドの深共晶溶媒のものに比べて低振動数であった。この結果は、ビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミドアニオンの分子内振動バンドと表面張力の結果と相関があることが示された。その他に、ヨウ素を用いた高導電性深共晶溶媒の導電性、水和イオン液体の分子間ダイナミクスに関する研究も行った。

論文審査の結果の要旨

本研究は、2 種類の時間分解光カー効果分光法により液体材料であるイオン液体および深共晶溶媒の分子間振動と配向ダイナミクスを詳細に調べたものである。液体・溶液の分子間振動は約 200cm^{-1} 以下の低振動数領域に現れる。この振動数領域のスペクトルが得られる手法は非常に限られており、希少価値が高い。タンパクの保持溶媒として注目される水和イオン液体については、分子間振動の水分量依存性を検討した。臭化物アニオンとリン酸二水素アニオンの二種類の異なる水素結合特性を示すアニオンの違いを検討し、カオトロピックな臭化物アニオンの水和イオン液体では分子間振動バンドの振動数が水にほとんど依存しないのに対し、コスモトロピックなリン酸二水素アニオンのものは水分量の増加に伴い低振動数側にシフトすることを見出した。塩化コリンと尿素の 1:2 混合物から成る深共晶溶媒の分子間振動バンドの温度依存性については、既報のイオン液体の分子間振動バンドの温度依存性と比べ、高くなることを明らかにした。詳細なスペクトル線形解析の結果等から、水素結合相互作用がこの高い温度依存性に影響していると結論した。また上記以外にも、リチウム塩とアミド分子から成る深共晶溶媒の分子間ダイナミクスにおけるアミド分子種の影響の検討およびヨウ素を使った高導電性深共晶溶媒の物性に関する研究

も行った。これらの研究は、溶液化学分野、物理化学分野における新しい知見となるものである。

2025 年 01 月 25 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 15 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	石井 壮佑
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博甲第理 80 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Speciation and genome evolution in the highly selfing fern genus <i>Sceptridium</i> (Ophioglossaceae) (高自殖性シダ植物であるオオハナワラビ属（ハナヤスリ科）における種分化とゲノム進化)
論文審査委員	(主査) 教授 村上 正志 (副査) 教授 伊藤 光二 (副査) 教授 綿野 泰行 (副査) 准教授 高橋 佑磨 (副査) 准教授 朝川 毅守

論文内容の要旨

Gametophytic selfing is a unique mating pattern found in homosporous ferns and monoecious bryophytes, both of which have potentially hermaphroditic gametophytes. Because the sperm and egg from the same gametophyte are genetically identical, a single event of gametophytic selfing results in a sporophyte that is homozygous at all loci, making it the “ultimate” selfing mechanism. This study examines how such “ultimate” selfing may have influenced the evolution of homosporous ferns by analyzing aspects such as intraspecific variation, allopolyploid and homoploid hybrid speciation, and the accumulation of deleterious mutations. The study focuses on the genus *Sceptridium* (Ophioglossaceae), an ideal group due to its common occurrence of gametophytic selfing, unlike typical outcrossing diploid ferns. Analyses using plastid and nuclear DNA markers reveal the origins of ancestral diploid and tetraploid species of hexaploid *S. japonicum* and *S. atrovirens*. Nuclear DNA markers and genome-wide SNPs obtained using MIG-seq suggest multiple cases where frequent gametophytic selfing maintains morphologically distinct forms within species. Transcriptome and MIG-seq data also indicate a speciation event through reticulate evolution without polyploidization. This may represent autogamous allohomoploidy, as proposed in 1980 for Cyatheaceae. Finally, we found a negative correlation between inbreeding coefficients (FIS) and levels of deleterious mutation accumulation across populations, suggesting that gametophytic selfing may help purge deleterious mutations.

論文審査の結果の要旨

配偶体自殖とは、同じ配偶体内での自家受精のことで、同形孢子性シダ植物と雌雄同株のコケ植物に特有な交配パターンである。同じ配偶体からの精子と卵子は遺伝的に同一であるため、1 回の受精で全ての遺伝子座がホモ接合の孢子体ができる、“究極”の自殖である。本論文は、同形孢子性シダ植物の中でも高自殖性である事が知られている、ハナヤスリ科オオハナワラビ属植物を対象としている。この属における、種内変異（第一章、第二章）、異質倍数体種分化（第二章）、同倍数体交雑種分化（第三章）、ゲノムでの有害突然変異の蓄積（第四章）など様々な側面を分析することで、この“究極”の自殖が同形孢子性シダ植物の進化にどのように影響したかを議論している。特に興味深い知見は、アイズハナワラビという未記載

種がフユノハナワラビとエゾフユノハナワラビの交雑起源でありながら、配偶体自殖によって同じ倍数性レベルで固定して種分化したと結論づけた点で、1980 年にヘゴ科で提案された autogamous allohomoploidy の初めての確証例だと思われる。また、トランスクリプトームデータによって、自殖レベル（近交係数 FIS）と集団全体の有害変異の蓄積レベルの間に負の相関関係があることを発見した。これは、配偶体自殖が有害変異の除去に有効であることを示唆しており、重要な知見である。

2025 年 02 月 05 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 06 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	小宮山 裕太郎
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 194 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Research on Load-Independent Design for High-Frequency Resonant Inverters and Rectifiers（高周波共振形インバータおよび整流器における負荷非依存設計に関する研究）
論文審査委員	（主査） 教授 塩田 茂雄 （副査） 准教授 NGUYEN KIEN （副査） 教授 関屋 大雄 （副査） 教授 佐藤 之彦 （外部審査委員） 教授 魏 秀欽

論文内容の要旨

本論文では高周波インバータ、電力発振器、同期整流器において負荷非依存設計技術に関する提案を行う。まず、負荷非依存逆 E 級インバータおよび負荷非依存 $\Phi 3$ 級インバータを提案する。負荷非依存インバータにおける共通の特性として、負荷非依存動作を達成するためには、新たな共振構造を持つ必要があることが解析的に明らかにされる。本成果はゼロ電流スイッチング動作において一定出力電流を達成する最初の負荷非依存インバータである。次に、負荷非依存 E 級発振器および負荷非依存逆 E 級発振器を提案している。発振器において負荷非依存動作を実現するためには、発振のための位相条件およびインバータにおける負荷非依存条件を同時に満足する必要がある。本研究では、負荷非依存一定出力電流インバータおよび共振キャパシタフィードバック回路を組み合わせることにより負荷非依存発振器を実現する。提案する発振器は、ゲート電圧も負荷非依存となるため、負荷に依らず安定した発振を実現する。最後に、負荷非依存 E 級同期整流器を提案する。ここでは、発振器と整流器の時間反転双対性を利用することにより、負荷非依存 E 級同期整流器の設計に成功している。提案する整流器は、同期整流のための追加のデバイスや整流トランジスタを駆動するドライバ回路が不要となり、無線電力伝送システムの受電回路応用に適している。すべての提案回路について実器実験によって妥当性の検証を行った。

論文審査の結果の要旨

本論文では負荷非依存（Load Independent :LI）技術をキーテクノロジーとして、高周波インバータ、電力発振器、同期整流器に対する LI 設計を提案している。まず、LI-逆 E 級インバータおよび LI- $\Phi 3$ 級インバータを提案している。LI インバータを実現するためには、従来のインバータに対して新たな共振構造を持つ必要性を解析的に明らかにしている。LI-逆 E 級インバータはゼロ電流スイッチング動作において一定出力電流を達成する最初のインバータとして、その新規性、有効性が認められる。次に、LI-E 級発振器および LI-逆 E 級発振器を提案している。発振器における LI 動作の実現には、発振のための位相条件および LI 条件を同時に満足する必要がある。本研究では、LI 一定出力電流インバータおよび共振キャパシタフィードバック回路を組み合わせることによりこの課題を解決し、LI 発振器の設計論を構築している。LI 発振器は本論文ではじめて提案されたものであり、高い新規性が認められる。最後に、LI-E 級同期整流器を提案している。発振器と整流器の時間反転双対性を利用することにより、LI 同期整流器が設計できることを明らかにしている。提案する整流器は、同期整流のための追加のデバイスが不要であり、無線電力伝送シス

テムの受電回路などへの応用が期待される。以上のすべての提案回路について、実器実験による妥当性が確認されている。

2025 年 01 月 22 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 21 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	三橋 怜
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 195 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	宇宙ライダーと多方向観測イメージャを用いた全球高精度森林バイオマス推定
論文審査委員	（主査） 教授 市井 和仁 （副査） 教授 入江 仁士 （副査） 助教 楊 偉 （副査） 准教授 本多 嘉明

論文内容の要旨

現在問題になっている気候変動を予測するための気候モデルについて、炭素循環の理解不足が不確実性の要因となっており、特に全球にわたる陸域森林バイオマス（AGB）の変化の把握が課題となっている。全球にわたる AGB 推定は様々な機関や研究により実施されてきているが、時系列変化が追える AGB マップは現在存在しない。このような課題に対し、本論文では空間的に離散的な観測である一方高 AGB も信号飽和せず観測できる宇宙ライダーを、光学センサの多方向観測により面的な森林体積に関係がある指標（PVI）を観測できる GCOM-C/SGLI の教師データとして複合利用し時系列な高精度 AGB マップの作製を目的とする。本論文は全 5 章で構成される。1 章には前述の研究に関する全体的な背景や目的について記載する。2 章に教師データとして現在運用されている宇宙ライダー GEDI の AGB 推定値が適用できるかを現地調査や航空機ライダーを用いた評価の結果を示す。特に GEDI の観測データには観測座標や波形解析の不確実性が存在するため、シミュレータを用いた観測座標補正や深層学習を用いた波形解析手法の開発を行った。3 章では既存の GCOM-C/SGLI の AGB アルゴリズムに使用する既存の全球土地被覆の改良や PVI を観測値ではなく kernel-driven BRDF モデルを用いて仮想的な観測条件による推定値で導出した値で導出した場合の効果を検証した。4 章では 2 章および 3 章を踏まえて作成した全球 AGB マップの評価を、特に AGB の変化に注目して実施した。これらの結果を踏まえ 5 章にて総合的な結論としてまとめた。

論文審査の結果の要旨

現在、顕在化しつつある気候変動に対処するために気候システムの理解が急務である。気候システムを理解する上で炭素循環の陸上植生炭素吸収量の誤差が特に大きいことが課題となっている。この課題に対し、全球の地上部バイオマス（AGB）を多方向観測イメージャ（GCOM-C/SGLI）と宇宙ライダー（GEDI）の複合利用により高精度で推定することが本研究の目標である。全球スケールの AGB 推定の精度を高める上で最大の問題点は、地上調査情報の著しい偏在と調査手法の不統一（精度が揃わない）にあり、本研究では GEDI の利用により、全球において均一な分布と同一手法計測で、この問題を克服するという独創的な着眼点を持った。国内での地上調査結果と GEDI 位置情報の補正手法により、GEDI による AGB 情報が GHG インベントリーの国際標準である航空ライダー測量の結果と同等以上のポテンシャルを有することを示した。また、GEDI のオリジナルプロダクトの地盤高を波形分析（深層学習）によって補正するという新たな手法を提案し、さらにそれを改良し、国内外の異なる植生において先述の地上調査で確認した結果と同程度の精度で AGB を計測できること明らかにした。以上を以て GEDI による AGB 情報が全球 AGB 推定において教師データや検証データになりうることを明らかにした。2020 年の GCOM-C/SGLI で得られる植生の体積と関係がある

PVI (Plant Volume Index) と GEDI の AGB 情報を用いて、従来の MODIS による PFT (Plant function type) 7 クラスを基にして新たに AGB を考慮した 51 クラスの土地被覆分類を作成し、GEDI の AGB 情報を教師データとして全球 AGB マップの作成に成功した。作成した全球 AGB マップと欧州宇宙機関が作成した全球 AGB マップ (ESA CCI Biomass) の精度比較を 2019 年の GEDI AGB 情報により検証した。本研究の全球 AGB マップの MAPE が 14.36% に対し、ESA CCI Biomass の MAPE は 102.3% と、本研究の精度が極めて高いことが分かった。また、2027 年から観測開始予定である日本の宇宙ライダー MOLI による検証を経て長期にわたる高精度全球 AGB データセットの構築をもって炭素循環解明への貢献が期待される。上記のように、本研究は当該研究分野への高い学術的価値が含まれていることが認められた。

2025 年 01 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。2025 年 01 月 30 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	劉 治彦
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 196 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Diurnal Land Surface Temperature Observation Using Polar Orbit Satellites and an Application to Ecosystem Respiration in Arctic and Pan-arctic Regions（北極及び環北極域における極軌道衛星を用いた地表面温度の日内観測と生態系呼吸への応用）
論文審査委員	（主査） 教授 樋口 篤志 （副査） 教授 入江 仁士 （副査） 助教 楊 偉 （副査） 教授 市井 和仁

論文内容の要旨

The Arctic and Pan-arctic regions are currently undergoing unprecedented environmental transformations. The Arctic amplification, as well as the consequent permafrost thawing, and more severe and frequent heatwave and wildfire were changing and threatening the ecosystem of these regions. Thus, temperature monitoring is of great importance to understand the temperature changing and ecosystem response. With the development of satellite observation technology for decades, it provided an effective approach of monitoring land surface temperature (LST) over the Arctic and Pan-arctic regions, for monitoring and understanding these phenomena continuously over a wide area and at fine spatial resolutions. In this study, a novel method that synthesizes LSTs from multiple low Earth orbit (LEO) satellites was developed for constructing a high temporal resolution LST. To achieve the high observation frequency, Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer (MODIS) on Terra and Aqua, and Visible Infrared Imaging Radiometer Suite (VIIRS) on Suomi National Polar-orbiting Partnership (SNPP) with their original swath data were used. Also, the newly launched platform - Medium Resolution Spectral Imager Low-light (MERSI-LL) on Fengyun 3E (FY-3E) that was expected to capture the observations at dawn and dusk time, was included. The combination of MODIS and VIIRS constructed the quasi-hourly LST for regions above 70° N latitude, and the addition of FY-3E extended coverage down to 60° N. As the invalid of LST products in 2022 for MERSI-LL FY-3E, a temperature and emissivity separation (TES) approach was applied for retrieving the LST, which was constructed and validated as RMSE at approximately 2 K for vegetated surfaces and 4 K for barren surfaces. Finally, the quasi-hourly LST was integrated as the calculation input of daily mean LST. These developments improved the estimation of ecosystem respiration (Rs), where the input of the quasi-hourly based daily mean LST can deal with the Rs.

論文審査の結果の要旨

地表面温度は、リモートセンシングによって計測できる重要なパラメータであり、日内変動が把握できれば、陸面における温度情報のみならず、植生の生育状況の早期把握など様々な用途が期待される。これま

で、低中緯度地域では、静止衛星により地表面温度の日内変動が把握できるが、高緯度域は静止衛星による観測がなく地表面温度の詳細な日内変動の把握がされていなかった。本研究では、北極域では極軌道衛星搭載センサの観測幅のオーバーラップが大きいことと、異なる時間に観測される複数のセンサデータの複合利用に着目して、北半球高緯度地域における地表面温度の高頻度観測データを構築し、そのデータを用いた地表面環境モニタリングを試みた。まず、Terra, Aqua 衛星搭載 MODIS センサ、Suomi-NPP 衛星搭載 VIIRS センサの地表面温度データを組み合わせることで北緯 70 度付近では一日に 23 回など観測頻度の格段な向上を確認し、異なるセンサ間でのバイアスも小さいことを確認した。次に夜明けや日暮れ時間にデータが少ないことを確認し、それら時間を中心に観測する FY-3E 衛星搭載 MERSI-LL センサデータをさらに適用したところ、さらなる観測頻度の向上と空白域の短い地表面温度を構築することができた。これらデータセットを生態系呼吸量の推定に適用し、従来のモデル比較して再現性が向上することを確認した。本研究は上記のように当該研究分野の中で高い学術価値が含まれることを認められた。

2025 年 01 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 27 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	MUHAMMAD HAMKA IBRAHIM
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 197 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Detection of Archeological Structures using Microwave Remote Sensing（マイクロ波リモートセンシングによる考古学的建造物の検出）
論文審査委員	（主査） 教授 入江 仁士
	（副査） 教授 市井 和仁
	（副査） 教授 SRI SUMANTYO J. T.
	（副査） 准教授 齊藤 一幸
	（副査） 准教授 齋藤 尚子

論 文 内 容 の 要 旨

近年、インドネシア政府はスマトラ島、ボルネオ島、ジャワ島などの密林に相次いで発見された考古学的建造物の研究に注目して、古代インドネシアの歴史学の研究強化に力をいれている。一方、人工衛星搭載の L バンド合成開口レーダ (SAR) またはマイクロ波リモートセンサは、植生と地表面を透過し、広範囲の観測領域を効果的に解析できる。特に、偏波合成開口レーダ (PolSAR) による散乱解析をすると、考古学的な建造物とその周囲の植生と表面からの主散乱成分はそれぞれ 2 回散乱 (Pd)、体積散乱 (Pv)、表面散乱 (Ps) に成分分離ができる。本研究では、密林内の考古学的な建造物の視認性を高めるために、建造物の周囲領域の Ps および Pv の全体的な散乱に対する Pd の割合である DoS および DoV の記述子を提案した。そして、ALOS-2/PALSAR-2 の全偏波 SAR 画像を使用して、この記述子はインドネシア・スマトラ島の密林にあるムアロジャンビ寺院群の解析に活用した。さらに、この解析結果を検証するために、電波無響室内にてスケールモデル（縮尺 1:100）の散乱実験をした。スケールモデルと PolSAR 画像の解析結果はほぼ一致した。さらに、エントロピー解析結果より、植生地域では従来の Pd 散乱解析に対して記述子 DoV の解析結果は最大 204%を示し、密林内の建造物の視認性を高めた。将来、この DoS および DoV の記述子は世界各地の遺跡保存と歴史学の研究に貢献できると期待する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、インドネシア政府はスマトラ島、ボルネオ島、ジャワ島などの密林に相次いで発見された考古学的建造物の研究に注目して、古代インドネシアの歴史学の研究強化に力をいれている。一方、人工衛星搭載の L バンド合成開口レーダ (SAR) またはマイクロ波リモートセンサは、植生と地表面を透過し、広範囲の観測領域を効果的に解析できる。特に、偏波合成開口レーダ (PolSAR) による散乱解析をすると、考古学的な建造物とその周囲の植生と表面からの主散乱成分はそれぞれ 2 回散乱 (Pd)、体積散乱 (Pv)、表面散乱 (Ps) に成分分離ができる。本研究では、密林内の考古学的な建造物の視認性を高めるために、建造物の周囲領域の Ps および Pv の全体的な散乱に対する Pd の割合である DoS および DoV の記述子を提案した。そして、ALOS-2/PALSAR-2 の全偏波 SAR 画像を使用して、この記述子をインドネシア・スマトラ島の密林にあるムアロジャンビ寺院群の解析に活用した。さらに、この解析結果を検証するために、電波無響室内にてスケールモデル（縮尺 1:100）の散乱実験をした。スケールモデルと PolSAR 画像の解析結果はほぼ一致した。将来、この DoS および DoV の記述子は世界各地の遺跡保存と歴史学の研究に貢献できると期待する。審査の結果、本研究で提案した記述子は博士の学位に値する十分な新規性を有し、博士論文全体の論理性も妥

当であったため、本論文が学位の水準を満たすものと結論づけた。

2025 年 01 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 30 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	張 北辰
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 198 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	A Hyper-temporal Monitoring of Terrestrial Evapotranspiration using a third-generation Geostationary Satellite, Himawari-8（第三世代静止地球観測衛星ひまわり 8 号を用いた陸域蒸発散量の高時間分解能モニタリング）
論文審査委員	（主査） 教授 樋口 篤志 （副査） 教授 小槻 峻司 （副査） 助教 楊 偉 （副査） 教授 市井 和仁

論文内容の要旨

Evapotranspiration (ET) is an important process whereby water is transferred from the Earth surface to the atmosphere, holding significant importance within plant ecosystems. It not only reflects the response of plants to environmental stress, but also serves as an indicator of environmental changes. Remote sensing provides direct observational data for estimating regional ET. In order to catch abnormal changes in time, high-frequency ET monitoring is crucial. In recent years, geostationary satellites have the ability to monitor terrestrial regions. This study aims to explore abnormal changes in the high-frequency ET capture environment based on Japan's Himawari-8 geostationary satellite. First, basic data for estimating ET are prepared and validated. Notably, the evaluation of land surface reflectance for geostationary satellites in mid-latitude regions has been enhanced by proposing a novel approach using forward/backward observations from low Earth orbit satellites (e.g., Terra/MISR). Then, the diurnal variation of ET over the Asia-Pacific region was estimated by the Priestley-Taylor Jet Propulsion Laboratory (PT-JPL) model and verified across 34 eddy covariance (EC) sites. Data from geostationary satellites to improve estimates of diurnal variations in ET were analyzed. Moreover, the estimated ET is comparable to three other satellite-based ET products at daily and 8-day scales across 19 energy balance-corrected sites. Finally, using the extreme heatwave event in 2019 as a case study, the capability of the estimated ET data to capture environmental changes in regional and temporal distributions was examined.

論文審査の結果の要旨

日本の静止気象衛星ひまわり 8/9 号は第 3 世代の静止気象衛星であり、10 分に 1 回の高い観測頻度、可視域・近赤外域における複数の観測波長帯、中程度の空間分解能(1-2km 程度)を持つセンサが搭載され、陸域生態系モニタリングを推進させる新たな観測データとして期待されている。蒸発散は、水が地表から大気へと移動する重要なプロセスであり、植物など陸域生態系において重要な意味を持つ。特に、静止衛星を適用すれば、データの速報性や高い観測頻度により、植生の成長に対する環境ストレスの早期検出に役立つと期待できる。本研究では、ひまわり 8 号の陸面観測データを用いて 30 分毎程度の高頻度の蒸発散量を

推定することと、その入力として用いるひまわり 8 号から推定された地表面反射率の検証手法の開発の 2 点を研究目的とした。まず地表面反射率の検証において、従来は MODIS センサなど極軌道衛星搭載センサとの相互比較により行われていたが、観測条件を一致する必要があることから低緯度域に限定されていた。本研究では、前方・後方観測をもつセンサ(Terra 衛星搭載 MISR センサ)を使うことにより、中緯度についても検証を可能にした。次に、蒸発散量の推定については、PT-JPL モデルを適用し、ひまわりの観測域であるアジア・太平洋域 31 サイトのタワーフラックス観測サイトで検証した。蒸発散量の日内変動の推定を改善するために、静止衛星からのデータの利点を明らかにした。本研究は、上記のように当該研究分野への高い学術価値が含まれることが認められた。

2025 年 01 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。2025 年 01 月 29 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	李 夢禹
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 199 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Improving remote estimation of global vegetation phenology based on GCOM-C/SGLI satellite data and a modified logistic function (GCOM-C/SGLI 衛星データと新ロジスティック関数に基づいた全球植生フェノロジーの推定の高度化)
論文審査委員	(主査) 教授 市井 和仁 (副査) 教授 樋口 篤志 (副査) 教授 入江 仁士 (副査) 助教 楊 偉

論文内容の要旨

Vegetation phenology not only describes the life cycle events of periodic plants during the growing season but also acts as an indicator of biological responses to climate change. Satellite monitoring of vegetation phenology can capture the spatial patterns of vegetation dynamics at global scales. However, the existing satellite products of global vegetation phenology still show uncertainties in estimating phenological metrics, especially for dormancy onset. The Second-Generation Global Imager (SGLI) onboard the satellite Global Change Observation Mission-Climate (GCOM-C) that launched in 2017 provides a new opportunity to improve the estimation of global vegetation phenology with a spatial resolution of 250 m. In this study, the SGLI land surface reflectance data were first evaluated for estimating the green-up and dormancy dates for different vegetation types. Then, a modified logistical function was proposed to further improve the estimation of autumn phenology based on a relative threshold method, in which a snow-free vegetation index (i.e., the normalized difference greenness index, NDGI) was adopted. The validation results show that there are significant agreements between the trajectories of the SGLI-based NDGI and the near-surface green color coordinate index (GCC) at the PhenoCam sites with different vegetation types. The SGLI-based estimation of the green-up dates slightly outperformed that of the existing MODIS and VIIRS phenology products. In contrast, the estimation of the dormancy dates based on the SGLI data yielded much higher accuracies than the MODIS and VIIRS products. Consequently, the GCOM-C/SGLI data have been applied to estimate global vegetation phenology during 2018 to 2023, and the spatiotemporal variations have been analyzed based on the generated estimates. Based on these results, this study demonstrated the applicability of GCOM-C/SGLI data and the newly proposed method for monitoring global vegetation phenology over long-term.

論文審査の結果の要旨

植生フェノロジーは植物のライフサイクルを記述するだけでなく、気候変動に対する陸域生態系の生物学的反応も示す。衛星観測は植生フェノロジーの時空間変動を全球規模で捉える唯一の手段であるが、その

推定には依然大きな不確実性が存在する。2017 年に JAXA が打ち上げた多波長光学放射計 (SGLI) は GCOM-C 衛星に搭載されるセンサであり、250m の空間分解能で全球植生フェノロジー推定精度の向上が期待できる。本研究は SGLI の陸表面反射率データを用い、植生フェノロジーを推定するための新たなロジスティック関数を提案した。検証の結果、様々な陸域生態系に位置する PhenoCam および PEN サイトにおける SGLI データから算出した植生指数の時系列と地表面計測の緑度座標指数 (GCC) の時系列の間には良い一致が見られ、SGLI の植生フェノロジー推定への適用可能性が示された。新たに提案したロジスティック関数を用いて推定した SGLI 緑化時期 (Green-up onset date) は、既存の MODIS・VIIRS のフェノロジープロダクトと比べ平均二乗誤差 (RMSE) で 17 日から 11 日に、決定係数 (R^2) は 0.77 から 0.9 にそれぞれ改善した。加えて、SGLI から推定した休眠開始時期 (Dormancy onset date) は、MODIS・VIIRS よりはるかに高い精度が得られ、RMSE は 23 日から 14 日、 R^2 は 0.6 から 0.81 にそれぞれ改善した。さらに、2018 年から 2023 年までの SGLI データを用いた全球植生フェノロジーの衛星プロダクトを作成し、フェノロジーの年々変動を明らかにした。上記のように、本研究は当該研究分野への高い学術的価値が含まれていることが認められた。

2025 年 01 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。2025 年 01 月 27 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	田澤 紘子
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 200 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	被災した農村集落の持続可能性を支える共同空間管理に関する研究
論文審査委員	（主査） 教授 植田 憲 （副査） 教授 安森 亮雄 （外部審査委員） 教授 齋藤 雪彦 （副査） 准教授 森永 良丙

論文内容の要旨

東日本大震災で被災した仙台市沿岸部の現地再建エリアにおいては、農村集落が存続しており、その要因として、集落運営に必要不可欠であり、地域コミュニティの維持に寄与してきた共同空間（ローカル・コモンズ）の管理（ローカル・ルール）の存在があると考えた。そこで本研究では、地域住民へのヒアリングによる被災前後の実態把握やアクション・リサーチの検証をとおして、被災した農村集落の持続可能性を支える要因としての共同空間管理のあり方を明らかにすることを目的とした。その結果、被災前のように共同空間管理が地域コミュニティの維持に寄与しない集落がある一方、被災前の「共同空間管理によって地域コミュニティが形成された」という経験知を活かして、「地域コミュニティを再形成するために共同空間を管理する」と再定義して活動する集落も確認された。後者においては、住民が現状に合わせて主体的にローカル・ルールを更新・発展させたことで、ローカル・コモンズの再構築のみならず、新たな形成もみられ、それは集落に内在するレジリエンスが発揮された成果と捉えることができる。そして、この共同空間管理の再定義・再構築に関わる一連の取り組みは、農村集落の持続可能性に寄与する要素（環境・文化・社会）を内包していることから、被災した農村集落のレジリエンスの原動力となるのは、被災前の地域コミュニティの経験知がつくり上げたローカル・ルールとローカル・コモンズの存在であることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

2011 年 3 月に発生した東日本大震災によって、宮城県仙台市沿岸部も津波による甚大な被害を受けた。災害危険区域に指定された沿岸部の世帯は、安全な内陸部へ住居を移転している。一方、災害危険区域の指定から外れたものの深刻な浸水被害にあった現地再建エリア、特に農村集落においては大規模な農業の復旧が進められたが、地域コミュニティの再構築は当事者に委ねられた。このような背景のもと、本研究は被災した農村集落の共同空間管理に着目して、地域コミュニティの持続可能性とレジリエンス（速やかに回復できるしなやかな強靱さ）に資する知見を得ることを目的としている。第 2 章では、仙台市沿岸部の農村集落 7 地区について震災前後の居住・農業実態を把握したうえで、「生産空間」と「生活空間」の 2 つの共同空間の管理形態の変容を考察している。第 3 章・第 4 章では、居住者全員参加型の三本塚地区の共同空間管理の特性と、震災後にみられた新たな管理形態が発生した過程を考察している。第 5 章・第 6 章では、居住者が 9 割以上減少した井土地区の共同空間管理の特性と、多岐にわたるイベント等による地域づくり活動が発生した過程を考察している。以上の考察を通して、被災した農村集落のレジリエンスが発揮されるのは、被災前の地域コミュニティの経験知がつくりあげた集落独自の共同空間（ローカル・

コモンズ)の管理作法(ローカル・ルール)の存在とそれらの再定義であることを本研究は明らかにした。将来も起きることが予想される大規模な災害において、農村集落の復興に一定の指針を与えているといえる。

2025 年 01 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 27 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	齋木 匠
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 201 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	階層と相互学習を導入した信号機間・自動運転車における多目的最適化 ～スマートシティにおける円滑な交通流実現に向けて～
論文審査委員	（主査） 教授 塩田 茂雄 （副査） 教授 川本 一彦 （副査） 教授 小坪 成一 （審査協力者） 准教授 石井 雄隆 （副査） 教授 荒井 幸代

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、交通流円滑化の手段の一つとして、信号機制御問題を対象とする。都市全体の交通最適化には多くの情報を考慮する必要があるが、現在一般的なルールベース手法には限界がある。深層強化学習は環境モデルなしに制御方策を生成できるため注目されているが、全ての交差点を一度に制御することは困難である。これに対して、従来は一般に、各交差点の制御法をベースとして、近傍の交差点の制御の一貫性を担保するための同士で協調する分散制御が用いられてきた。しかし、交差点近傍のデータのみを用いた連携には限界がある。そこで、本論文では、広域交通の連携と局所的な交通円滑化を両立するために、階層構造を導入した信号機間の協調メカニズム、および、自動運転の実用化を踏まえ、信号機と自動運転車との連携による交通システムの最適化手段として、双方の「相互学習」の枠組みを提案する。提案法では、局所的な交通制御方策の網羅性を保証しながら、全体連携を実現する新しい交通信号制御手法であり、この有効性については計算機実験によって検証している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、交通システムの知能化技術の一つとして、信号機制御の方法を提案している。具体的には、交差点の信号機制御、および、信号機間の連携による協調的な制御の実現によって、従来の定周期制御や、経験的なルールに基づいた制御方式に比べて、高い性能を示すことを計算機シミュレーションに基づく実験によって検証している。大規模な交通ネットワークにおける信号機の現示制御は、交通流円滑化に大きな影響を与えるにもかかわらず、知能化技術は進んでいない。その理由として、大規模な問題空間や、交通流の変化を表現する数理モデルの構築の困難が挙げられる。この課題に対して、本研究では、適切なサイズの問題空間に分割し、それらを調整するための階層構造の導入、また、それらの間に生じる競合問題を解消するための多目的最適化手法の導入によって解決している。また、階層性、多目的性の導入では、数理モデルが不要な強化学習を用いることによって、動的な交通挙動への適応を可能にしている。局所的な交通制御方策の合理性を保証しながら、全体連携を実現する新たな交通信号制御手法であること、また、スマートシティへの発展段階に応じて適用できる技術であることが示されている。

2025 年 01 月 08 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 24 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	金子 晃大
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 202 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	磁性ナノインクの光渦レーザー誘起前方転写
論文審査委員	（主査） 教授 宮前 孝行
	（副査） 教授 津田 哲哉
	（副査） 教授 尾松 孝茂
	（副査） 教授 宮本 克彦

論文内容の要旨

近年、印刷技術の進展に伴い、ノズルを用いた非接触印刷技術であるインクジェット方式が様々な分野で利用されている。しかし、ノズルの目詰まり、吐出できるインクの制約、などの問題があり、新たな印刷方式の提案が求められている。レーザー誘起前方転写 (Laser induced forward transfer, LIFT) は、基板の背面からレーザーを照射することでインク材料（ドナーと呼ぶ）を転写するノズルフリーの非接触印刷技術である。しかし、基本的にドナーの飛翔制御ができないため、ドナーと印刷基板（レシーバーと呼ぶ）間の距離を大きくすると、空間分解能が著しく劣化する。この問題点を克服するため、近年、レーザー光源に光渦を用いた光渦レーザー誘起前方転写 (Optical vortex laser induced forward transfer, OV-LIFT) が提案された。OV-LIFT では、光渦の有する軌道角運動量がドナーの自転運動を誘導するため、安定した直線飛翔が長距離維持できる。本研究では、インクジェット方式では印刷が困難な磁気ナノインクを OV-LIFT でガラス基板に印刷した。印刷されたドットの中央部には、磁気ナノ粒子が熔融凝集した「磁気コア」が形成されていることを発見した。また、磁気コアがスピネル構造を持つ単結晶であることも実験的に明らかにした。このような磁気コアが形成されるメカニズムを解明するため、OV-LIFT によって吐出される磁性ナノインクの液滴飛翔を高速カメラで観測するとともに、キャビテーション過程でブリスト内部に発生する内圧を解析した。OV-LIFT によるナノ微粒子の結晶化現象は、従来の印刷技術では不可能であった微結晶の 2 次元あるいは 3 次元構造化を可能にする。

論文審査の結果の要旨

ノズルを使用しないレーザー前方転写法は、多様な物質を非接触で印刷・転写できる手法として注目を集めている。その光源に光渦を用いた光渦レーザー前方転写法は、従来のレーザー前方転写法に比べ、長い作動距離が取れる、印刷物の空間分解能や印字位置精度が高い、などの優れた特徴を示す。本研究では、秘匿印刷や IC タグなどで使用される磁性ナノインクを光渦レーザー前方転写法で直接印刷を可能にした。印字されたインクは、光渦が誘導する光圧・マランゴニ圧・キャビテーション圧の複合効果により、昇温加圧されることでフェライト（スピナル型）単結晶となることを発見した。さらにその結晶の直径は、照射した光渦の集光径の 1/6 以下であり、高い超解像性を示す。本論文では、さらに、結晶化現象が起こる実験条件を詳細に検討し、光渦が誘導する様々な圧力の中でキャビテーション圧が最も現象に寄与していることを突き止めた。印刷したインクが微小単結晶化するという報告例はない。この結晶化現象は、磁性インクのみならず、多様なナノインクで起こる可能性があり、今後の微結晶育成・印刷技術として大きく発展する可能性がある。APL Materials, Applied Physics A に学術論文 2 編、JSAP-Optica Symposium に

において1件を筆頭著者で発表している。学位公聴会（審査員を除く出席者2名）を令和7年1月31日に実施した。また、剽窃盗用チェック（令和7年1月31日実施）を行い、問題なしと判断した。

2025年01月31日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025年01月28日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	小澤 竜輝
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 203 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Improved Photophysical Properties in DNA/Ru(bpy) ₃ ²⁺ Hybrid Film-based Electrochemiluminescent Device via Interaction Between DNA/Ru(bpy) ₃ ²⁺ and Electrolyte Additives (DNA/Ru(bpy) ₃ ²⁺ 及び電解液添加材料の相互作用による DNA/Ru(bpy) ₃ ²⁺ 複合膜系電気化学発光素子の光物理特性向上)
論文審査委員	(主査) 教授 中村 一希 (副査) 教授 津田 哲哉 (副査) 准教授 大川 祐輔 (副査) 教授 小林 範久

論文内容の要旨

光機能性材料を用いた発光デバイスは次世代ディスプレイや光通信技術等の基盤となり得ることから、多くの研究者の注目を集めている。特に電気化学発光（ECL）は、発光性化合物の電気化学的な励起状態形成に基づく発光現象であり、電極選択性や形状の自由度の高さから、軽量かつ柔軟性の高い自発光デバイスへの応用が期待されている。我々はこれまで、橙色発光材料の Ru(bpy)₃²⁺を DNA との多様な結合モードを介して電極上に固定化し、DNA/Ru(bpy)₃²⁺複合膜を用いた ECL 素子を構築した。その結果、複合膜上に形成される DNA/Ru(bpy)₃²⁺複合体からなる凝集構造が微小電極として機能することにより、電気二重層の充電が高速化し、それに起因して課題であった ECL 応答速度の大幅な向上を実現した。しかしデバイス応用に向けては依然として輝度及び ECL 寿命に課題があり、また多色発光の実現も必要不可欠である。本研究ではまず、DNA/Ru(bpy)₃²⁺複合膜を用いた ECL 素子の電解液に Ru(bpy)₃²⁺を導入し、高速応答 ECL の光物理特性向上を目指した。その結果、凝集部 Ru(bpy)₃²⁺の電解液への溶解抑制及び凝集部における反応電荷量の増加に起因して、ECL 強度・寿命が大幅に向上した。さらに多色発光への応用に向け、光の三原色の観点から青色発光への展開を目指した。青色発現には高いエネルギーを要するため、ECL 寿命の観点から低エネルギーで効率的に発現させることが必要不可欠である。そこで DNA/Ru(bpy)₃²⁺複合膜を用いた ECL 素子の電解液に青色発光材料の 9, 10-diphenylanthracene (DPA) を導入し、この素子中において DNA/Ru(bpy)₃²⁺及び DPA 間での三重項-三重項消滅アップコンバージョン発現を試みた。低エネルギー励起で高エネルギー光を生み出すこの現象により、青色 ECL の寿命及び応答速度向上を目指した。その結果、従来の DPA 単体素子では得られなかった低電圧駆動で、青色を示す DPA 由来の発光を発現させることが可能となった。さらにその DPA 由来の発光は、50 μs 以下という非常に高速な応答でも発現し、その ECL 寿命も従来の DPA 単体素子と比較して大幅に向上することが明らかとなった。以上の研究により、DNA/Ru(bpy)₃²⁺と電解液中の発光材料の相互作用による ECL 素子の光物理特性向上を達成し、耐久性の高い高速応答多色 ECL 素子の確立に向けた指針を示した。

論文審査の結果の要旨

光機能性材料を用いた発光デバイスは次世代ディスプレイや光通信技術等の基盤となり得ることから、多くの研究者の注目を集めている。特に電気化学発光（ECL）は、発光性化合物の電気化学的な励起状態形

成に基づく発光現象であり、電極選択性や形状の自由度の高さから、軽量かつ柔軟性の高い自発光デバイスへの応用が期待されている。論文提出者らはこれまで、橙色発光材料の $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ を DNA との多様な結合モードを介して電極上に固定化し、DNA/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 複合膜を用いた ECL 素子を構築した。その結果、複合膜上に形成される DNA/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 複合体からなる凝集構造が微小電極として機能することにより、電気二重層の充電が高速化し、それに起因して課題であった ECL 応答速度の大幅な向上を実現した。しかしデバイス応用に向けては依然として輝度及び ECL 寿命に課題があり、また多色発光の実現も必要不可欠である。本研究ではまず、DNA/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 複合膜を用いた ECL 素子の電解液に $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ を導入し、高速応答 ECL の光物理特性向上を目指した。その結果、凝集部 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ の電解液への溶解抑制及び凝集部における反応電荷量の増加に起因して、ECL 強度・寿命が大幅に向上した。さらに多色発光への応用に向け、光の三原色の観点から青色発光への展開を目指した。青色発現には高いエネルギーを要するため、ECL 寿命の観点から低エネルギーで効率的に発現させることが必要不可欠である。そこで DNA/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 複合膜を用いた ECL 素子の電解液に青色発光材料の 9, 10-diphenylanthracene (DPA) を導入し、この素子中において DNA/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 及び DPA 間での三重項-三重項消滅アップコンバージョン発現を試みた。低エネルギー励起で高エネルギー光を生み出すこの現象により、青色 ECL の寿命及び応答速度向上を目指した。その結果、従来の DPA 単体素子では得られなかった低電圧駆動で、青色を示す DPA 由来の発光を発現させることが可能となった。さらにその DPA 由来の発光は、50 μs 以下という非常に高速な応答でも発現し、その ECL 寿命も従来の DPA 単体素子と比較して大幅に向上することが明らかとなった。以上の研究により、DNA/ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ と電解液中の発光材料の相互作用による ECL 素子の光物理特性向上を達成し、耐久性の高い高速応答多色 ECL 素子の確立に向けた指針を示した。

2025 年 02 月 06 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 04 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	大久保 洸祐		
学位（専攻分野）	博士（工学）		
学位記番号	千大院理工博甲第工 204 号		
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	高時空間分解能化低コヒーレンスドップラーライダーの開発および粉塵エアロゾル・風観測と解析		
論文審査委員	（主査）	教授	石井 久夫
	（副査）	教授	宮前 孝行
	（副査）	教授	入江 仁士
	（副査）	准教授	椎名 達雄

論文内容の要旨

風場を可視化することは風やエアロゾルの挙動や空間分布を理解するのに必要不可欠である。特に地上近くの風場は大気汚染物質を運ぶことや、積乱雲生成における熱や水蒸気を上空に運ぶ担い手となり、人の生活圏や環境に与える影響は大きい。風場にはその場を乱さずに測定するドップラーライダーが有用であるが、既存型は上空大気計測用で時空間分解能が低い。地表近くの大気は上空に比べ、時空間スケールが小さく高時空間分解能が求められる。本研究では高時空間分解能を有する低コヒーレンスドップラーライダー（LCDL）を開発し、性能評価および粉塵挙動や風観測を行った。LCDL の光出力は約 1W、コヒーレンス長 1m である。速度情報は 5ms の信号を $5\mu s$ に切り出して FFT 解析を行い 1000 回の平均で求める。研究では低層大気挙動に追従できるよう DFB-LD バルク素子とピッグテール型 DFB-LD を検討した。検討した光源でライダー構成をとり、回転体を対象に測定すると、ピッグテール型はバルク型に比べ、SN 比が 30dB 向上した。バルク型光源を用いた双頭型 LCDL では粉塵を対象に、挙動観測を行った。サンプル（小麦粉、炭酸カルシウム、砂塵）の飛散状況によって LCDL で計測するドップラーの速度幅に違いが見られた。粉塵の舞い方をシミュレーションし、飛散したサンプルから得たドップラーエコーによる速度幅を用いて粒径分布を算出すると、顕微鏡で得られた粒径分布と一致した。ピッグテール型光源を用いた同軸型 LCDL では風を対象に、1m の風洞を用いて観測を行った。0～10 m/s の風速範囲で同時計測した風速計と良い線形の一致を示した。

論文審査の結果の要旨

風場を可視化することは風やエアロゾルの挙動や空間分布を理解するのに必要不可欠である。特に地上近くの風場は大気汚染物質を運ぶことや、積乱雲生成における熱や水蒸気を上空に運ぶ役割を担い、人の生活圏や環境に与える影響は大きい。風場計測にはその場を乱さずに測定するドップラーライダーが有用であるが、既存型は上空大気計測用で時空間分解能が低い。地表近くの大気は上空に比べ、時空間スケールが小さく高時空間分解能が求められる。本研究では高時空間分解能を有する低コヒーレンスドップラーライダー（LCDL）を開発し、性能評価および粉塵挙動や風観測を行った。LCDL の光出力は約 1W、コヒーレンス長 1m である。研究では低層大気挙動に追従できるよう DFB-LD バルク素子とピッグテール型 DFB-LD を検討した。検討した光源でライダー構成をとり、回転体を対象に測定すると、ピッグテール型はバルク型に比べ、SN 比が 30dB 向上した。バルク型光源を用いた双頭型 LCDL では粉塵を対象に、挙動観測を行った。サンプル（小麦粉、炭酸カルシウム、砂塵）の飛散状況によって LCDL で計測するドップラーの速度幅に違いが見られた。粉塵の舞い方をシミュレーションし、飛散したサンプルから得たドップラーエコーによる

速度幅を用いて粒径分布を算出すると、顕微鏡で得られた粒径分布と一致した。ピッグテール型光源を用いた同軸型 LCDL では風を対象に、1m の風洞を用いて観測を行った。0～10 m/s の風速範囲で同時計測した風速計と良い線形の一致を示した。以上の結果は、低層大気風場計測の新しい手法を提案するものであり、環境計測、社会システム工学、安全システムの分野において高い学術的な価値があると認められた。

2025 年 01 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 30 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	森本 和紀
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 205 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	産業領域への展開に向けた駆動中の有機発光ダイオード積層界面における和周波発生分光による電荷挙動解析手法の開発
論文審査委員	（主査） 教授 石井 久夫 （副査） 特任教授 深川 弘彦 （副査） 教授 宮前 孝行 （副査） 教授 吉田 弘幸 （副査） 准教授 酒井 正俊

論文内容の要旨

現在上市されている有機発光ダイオード(OLED)の性能向上、特性解析には、実際に用いられている構成の素子を用いた電荷挙動の非破壊解析が必要となる。これには和周波発生(SFG)分光が有効であるが、実際の素子解析に適用していく上での課題を抽出し、解析技術の信頼性を高める上で、以下の2点に関して技術開発を試みた。・トップエミッション(TE)有機発光ダイオード(OLED)への和周波発生(SFG)測定適用検討 TE OLED の SFG 測定では、9 nm 厚の半透過半反射金属電極を損傷させずに透過させたプローブレザーを使用して SFG 光を検出する必要がある。観測された SFG 振幅強度は印加電圧に対して線形性を示しており、SFG 発生界面への電荷注入による電界誘起効果によって増強された事を示している。さらに TE OLED の SFG 効率は、同一バッチで作製したボトムエミッション(BE)OLED のそれよりも大幅に高くなったが、これは、TE OLED 固有の構造であるアノード電極とカソードの半透過半反射電極間の光の多重反射に由来することを突き止めた。・OLED における潜在的横方向リーク電流(LLC)の検出高解像度の OLED ディスプレイでは、画素間の LLC による画質劣化が度々発生する。本研究では、LLC により隣接画素に形成される電位が OLED の発光閾値電圧を下回る条件での電圧印加画素とその隣接画素における潜在的 LLC を電界誘起二重共鳴 SFG 測定による検出を試みた。LLC が発生しない OLED では、印加電圧に応じた SFG 出力変化が電圧印加画素でのみ確認され、隣接画素では確認されなかった。しかし、LLC が発生する OLED では、LLC により形成される電位に応じて隣接画素での SFG 出力の変化が観察され、発光閾値以下での LLC 検出に SFG 分光が十分に適用できることを実証した。

論文審査の結果の要旨

有機発光ダイオード(OLED)の性能向上、特性解析には実構成の素子による電荷挙動の非破壊解析が必要となる。このためには界面における電荷挙動を直接評価できる和周波発生(SFG)分光が有効であるが、実際の素子解析に適用していく上での課題を抽出し、解析技術の信頼性を高める上で、申請者は、トップエミッション型 OLED(TE OLED)への適用、および横方向リーク電流(LLC)検出の2点に着目して技術開発を試みた内容について、2025 年 1 月 24 日に博士論文公聴会を開催し、審査を行った。TE OLED の SFG 測定では、9 nm 厚の金属電極を損傷させずに透過させたプローブレザーを使用しての SFG の測定条件のブラッシュアップを進めた。観測された SFG 強度は印加電圧に対して線形性を示し、界面への電荷注入による NPD 界面での電荷蓄積による電界誘起効果で増強された事を示しており、TE OLED での非破壊分析が十分に可能であることを実証した。申請者は、さらに TE OLED 固有の構造であるアノード電極と半透過電極間の光

の多重反射の定量的解析を行い、TE OLED の SFG 効率が増強することを突き止めた。高解像度の OLED ディスプレイでは、画素間の LLC による画質劣化が問題となる。申請者は、LLC により隣接画素に形成される電位が OLED の発光閾値電圧を下回る条件での潜在的 LLC を電界誘起二重共鳴 SFG 測定により検出を試み、シミュレーションの結果と比較を行った。その結果、LLC が発生する OLED では、LLC により形成される電位に応じて隣接画素での SFG 出力の変化が観察され、発光閾値以下での LLC 検出に SFG 分光が十分に適用でき、LLC についての理論的な生成過程と SFG を適用した際の信号の起源について考察した。以上の結果は、産業分野における課題解決のために SFG 分光が十分に有用であることを学術的な見地から考察・実証し、物質科学分野に有用なものと判断された。また英語論文や国際学会の実績から、英語能力も十分であると判定した。

2025 年 01 月 24 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 20 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	曹 榮
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 206 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Preparation, Photophysical and Electrochemical Properties of Eu(III) Complex-Smectite Hybrid Material (Eu(III)錯体-スメクタイト複合材料の調製と光物理および電気化学特性)
論文審査委員	(主査) 教授 中村 一希 (副査) 特任教授 三好 莊介 (副査) 准教授 大川 祐輔 (副査) 教授 小林 範久

論 文 内 容 の 要 旨

Eu(III) complexes with red luminescence have promising potential in photo-functional materials such as light-emitting diodes, sensors and bioimaging. The development of luminescent hybrid materials incorporating Eu(III) complexes into a matrix have been conducted to enhance emission properties and photochemical stabilities of Eu(III) complexes alone. Smectite, a type of clay, with high ion exchange capacity and excellent stability, serves as an excellent matrix for various applications. However, the research on photophysical properties of Eu(III) complexes hybridized with clay is not very comprehensive. In this research, an efficient luminescent hybrid materials were prepared by hybridizing the Eu(III) complex with smectite. In this hybrid solution system, the Eu(III) complex exhibited high emission intensity (>1.4 times) and improved quantum efficiency interacted with smectite. After studying the photophysical properties of the Eu(III) complex-smectite hybrid material, its electrofluorochromic (EFC) properties were investigated via the changes in emission properties induced by electrochemical redox reactions. EFC device based on Eu(III) complexes have sparked significant scientific interest. The smectite was used to immobilize a luminescent Eu(III) complex and an electrochromic viologen derivative (HV^{2+}) on an electrode to construct a novel display device. The red emission from Eu(III) complex was observed in the bleached state of HV^{2+} . The electrochemically colored HV^{+} species (cyan color) quenched the red emission of the Eu(III) complex by applying voltage. This emission intensity change was achieved via both energy transfer from the excited state of Eu(III) complex to the reduced state of HV^{+} and reabsorption of the luminescence by the colored HV^{+} species. This modulation of electrically controlled emission and coloration in clay matrix offers the possibility for the advanced electrochemical display devices.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

赤色発光を示す Eu(III)錯体は、発光ダイオード、センサー、バイオイメーキングなどの光機能材料において広い可能性を有する。特に Eu(III)錯体をマトリクスに組み込んだ発光複合材料の開発は Eu(III)錯体の発光特性と光化学安定性を高めるために精力的に行われてきた。粘土の一種であるスメクタイトは高いイオン交換容量と優れた安定性を備え、さまざまな用途に優れたマトリクスとして機能するが、粘土と複

合した Eu(III) 錯体の光物理特性に関する研究はあまり行われていない。本研究では、Eu(III) 錯体をスメクタイトと複合することで効率的な発光複合材料を調製した。この複合体溶液系では Eu(III) 錯体は高い発光強度 (> 1.4 倍) を示し、スメクタイトと相互作用して量子効率が向上した。Eu(III) 錯体-スメクタイト複合材料の光物理特性を評価したのち、電気化学酸化還元反応によって引き起こされる発光特性の変化、すなわちエレクトロフルオロクロミズム(EFC) 特性を検討した。Eu(III) 錯体を用いた EFC デバイスはセキュリティや表示の分野において大きな関心を持たれており、ここではスメクタイトを使用して、発光 Eu(III) 錯体とビオロゲン誘導体 (HV^{2+}) を電極上に固定、新しい表示デバイスを構築した。 HV^{2+} 消色状態では Eu(III) 錯体からの赤色発光が観察されたが、電圧印加により電気化学的に生成した HV^{+} (シアン色) 状態は Eu(III) 錯体の赤色発光を消光した。この発光強度の変化は、Eu(III) 錯体の励起状態から HV^{+} の還元状態へのエネルギー移動と、着色された HV^{+} 種による発光の再吸収の両方によると考えられる。本研究で得られた粘土複合体内での電氣的な発光と発色の変調は新たな電気化学表示素子への可能性を示した。

2025 年 02 月 06 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 05 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	田村 理人	
学位（専攻分野）	博士（工学）	
学位記番号	千大院理工博甲第工 207 号	
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日	
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	光の準粒子による物質操作	
論文審査委員	（主査）	教授 青木 伸之
	（副査）	教授 音 賢一
	（副査）	教授 中村 一希
	（副査）	教授 森田 健
	（副査）	教授 尾松 孝茂

論文内容の要旨

近年、スキルミオンやホプフィオンなどのスピンの準粒子は物性物理学や高密度磁気メモリなど、科学から工学の幅広い分野で注目を集めている。一方、ストークスベクトルをスピンの代わりに見立てた光の準粒子、光スキルミオンや光ホプフィオンが提案された。光スキルミオンとは、偏光状態を表す 3 次元ポアンカレ球を 2 次元平面に投影した偏光の渦構造である。また、光ホプフィオンとは、ストークスベクトルに時間位相を加えた 4 次元の光パラメータを 3 次元空間に投影した偏光の 3 次元渦構造である。さて、現在、光の準粒子は、物質中に渦構造を生成・消滅・輸送する新しい光として期待されているが、光の準粒子で、直接、物質を操作した研究報告例はほとんどない。本研究では、光の準粒子が有する偏光の渦構造を物質に直接転写し、光の準粒子を物質の構造として可視化することを目指した。偏光感受性を持つアゾポリマーをモデル物質として取り上げ、光スキルミオンを集光照射し、その偏光構造を表面レリーフとして可視化した。得られたレリーフは、偏光のドメインに相当するサブ波長スケールのリップル構造を持つこと、光スキルミオン特有の捩じれた波面構造が表面レリーフの高さ情報として記録できること、を実証した。さらに、光ホプフィオンのホップファイバーの結び目 (Knot) をアゾポリマーの表面レリーフとして可視化することにも成功した。これらは光の準粒子による新たな物質操作の可能性を示唆するものである。これらの実験結果を近軸近似における光散乱力から理論計算し、実験事実の妥当性を検証した。

論文審査の結果の要旨

スピンを円偏光に置き換えることで現れるストークスベクトルが描く不均一でかつトポロジカルな空間構造を有する光の準粒子は、超解像顕微鏡、量子光学、光マニピュレーション、光計測、レーザ微細加工など、数多くの分野で応用が期待されている。また、光の準粒子の潜在能力を活用して新たな応用を開拓するには、光の準粒子と物質の相互作用を探究することが必要不可欠である。しかしながら、光の準粒子は、発生そのものが実験的に実証されたばかりで、物質との相互作用を言及する研究はいまだ報告されていない。本論文では、光の準粒子である光スキルミオン・光ホプフィオンの偏光構造を強い光感受性を示すアゾポリマー薄膜に直接転写することを着想した。アゾポリマー表面に記録された表面レリーフは偏光ドメインによるサブミクロンスケールのリップル状レリーフと光スキルミオンのメビウスの輪状の波面による半月状レリーフの二重構造からなり、光スキルミオンの直接転写を反映している。また、光ホプフィオンによる表面レリーフは、偏光の結び目構造に由来する 3 次元的な結び目が観測できる。これらの結果は、光の準粒子の物質への直接転写を示すものであり、光と物質の新たな相互作用の可能性、例えば、光に

よるスキルミオン構造の生成消去、を示唆するものである。APL Photonics, ACS Photonics に学術論文 2 編、CLEO をはじめとする国際会議 12 件を筆頭著者で発表している。また、CLEO-PR の Best Student Award をはじめ 5 件の受賞がある。学位公聴会（審査員を除く出席者 7 名）を令和 7 年 1 月 20 日に実施した。また、剽窃盗用チェック（令和 7 年 1 月 20 日実施）を行い、問題なしと判断した。

2025 年 01 月 20 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。2025 年 01 月 20 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	宇治 駿
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 208 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Improvement of the Coloration Characteristics in Silver Deposition-Based Multicolor Electrochromic Device via Precise Morphology Control of Plasmonic Silver Nanoparticles (プラズモニック銀ナノ粒子の精密形態制御による銀析出型マルチカラーエレクトロクロミックデバイスの発色特性の向上)
論文審査委員	(主査) 教授 津田 哲哉 (副査) 特任教授 三好 荘介 (副査) 准教授 柴 史之 (副査) 教授 中村 一希 (副査) 教授 小林 範久

論文内容の要旨

物質の光学特性を、電気や光、熱などの外部刺激によって可逆的に制御する種々のクロモジェニック技術の中で、電気化学的な酸化還元反応を利用した光学素子がエレクトロクロミック (EC) デバイスである。特に銀の電解析出による光学状態の変化を主な EC 反応として利用する銀電解析出型 EC デバイスでは、析出形態に応じた多様な光学状態を単一素子中で発現可能である。これは、銀ナノ粒子がその形態に応じた波長領域に局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) 帯を誘起するためであり、この波長の光が電着した銀粒子に吸収されることに由来する。銀ナノ粒子の LSPR 帯を任意の波長帯で誘起し、光学状態を自在に発現させるためには、電極上に生成する銀粒子の面密度、粒子の成長方向や成長速度などを制御することが重要である。しかし、従来の研究では、銀 EC 素子の駆動機構やナノ粒子析出形態制御に関する体系的な知見が不十分であった。本研究では、高強度・高彩度な素子発色実現のため、印加電位や流束等の電解析出条件が銀粒子層形成に与える影響を精査するとともに、添加剤を利用した電析形態制御論を確立した。具体的には、銀還元の前電位及び銀イオンの拡散に支配される粒子成長過程を解析し、銀層の平滑性に影響を与える条件を明らかにした。さらに、銀ナノ粒子の結晶面に吸着し、過度な成長を抑制する粒子保護剤を添加することで、特異的な形態を有する銀ナノ粒子の電解析出を可能とし、強度・彩度が大幅に向上した新奇発色を実現した。加えて、暗視野検鏡法とハイパースペクトルイメージングを組み合わせ、銀粒子の LSPR 散乱光に対するマイクロその場観察法を確立、単一銀ナノ粒子レベルの光学測定を達成した。これにより、素子駆動の機構解明と銀粒子の精緻な光学状態制御が実現し、より高精細な発色を得るための素子駆動法を解明した。以上より、銀析出型 EC デバイスの発色特性向上を目的として、さまざまな観点から析出粒子形態に関する精密な制御方法論を俯瞰的かつ体系的に整理し、光学デバイスとしての実用的な応用を視野に入れた新奇マルチカラー EC デバイスを構築した。

論文審査の結果の要旨

物質の光学特性を、電気や光、熱などの外部刺激によって可逆的に制御する種々のクロモジェニック技術の中で、電気化学的な酸化還元反応を利用した光学素子がエレクトロクロミック (EC) デバイスである。特に銀の電解析出による光学状態の変化を主な EC 反応として利用する銀電解析出型 EC デバイスでは、析

出形態に応じた多様な光学状態を単一素子中で発現可能である。これは、銀ナノ粒子がその形態に応じた波長領域に局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) 帯を誘起するためであり、この波長の光が電着した銀粒子に吸収されることに由来する。銀ナノ粒子の LSPR 帯を任意の波長帯で誘起し、光学状態を自在に発現させるためには、電極上に生成する銀粒子の面密度、粒子の成長方向や成長速度などを制御することが重要である。しかし、従来の研究では、銀 EC 素子の駆動機構やナノ粒子析出形態制御に関する体系的な知見が不十分であった。本研究では、高明度・高彩度な素子発色実現のため、印加電位や流束等の電解析出条件が銀粒子層形成に与える影響を精査するとともに、添加剤を利用した電析形態制御論を確立した。具体的には、銀還元の前電位及び銀イオンの拡散に支配される粒子成長過程を解析し、銀層の平滑性に影響を与える条件を明らかにした。さらに、銀ナノ粒子の結晶面に吸着し、過度な成長を抑制する粒子保護剤を添加することで、特異的形態を有する銀ナノ粒子の電解析出を可能とし、明度・彩度が大幅に向上した新奇発色を実現した。加えて、暗視野検鏡法とハイパースペクトルイメージングを組み合わせ、銀粒子の LSPR 散乱光に対するミクロその場観察法を確立、単一銀ナノ粒子レベルの光学測定を達成した。これにより、素子駆動の機構解明と銀粒子の精緻な光学状態制御が実現し、より高精細な発色を得るための素子駆動法を確立した。以上より、銀析出型 EC デバイスの発色特性向上を目的として、さまざまな観点から析出粒子形態に関する精密な制御方法論を俯瞰的かつ体系的に整理し、光学デバイスとしての実用的な応用を視野に入れた新奇マルチカラー EC デバイスを構築した。

2025 年 02 月 06 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 04 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	玉木 健太
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 209 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Creation of Photoresponsive Out-of-equilibrium Supramolecular Assemblies（光応答性非平衡超分子集合体の創成）
論文審査委員	（主査） 教授 桑折 道済 （副査） 教授 岸川 圭希 （副査） 教授 三野 孝 （副査） 教授 上川 直文 （副査） 教授 矢貝 史樹

論文内容の要旨

アゾベンゼンは trans-cis 光異性化に伴い会合能を大きく変化させるため、多くの人工分子集合体において離合集散の制御に利用されている。しかし、集合状態を保ちながら構造・物性を動的に変化させる、あるいは複数の集合状態間を光スイッチできる系は、ほとんど報告がない。本論文では、同一の基本骨格を有する三種類のアゾベンゼン含有自己集合分子を利用し、このようなユニークな光応答を示す超分子システムを開発した。エーテル結合で連結したビフェニル-アゾベンゼン π 共役コアを有するバルビツール酸誘導体は、まるでタンパク質のアミロイド線維形成のように自発的に鎖間で凝集して結晶化する、湾曲構造を有する一次元分子集合体（超分子ポリマー）を形成した。この系におけるアゾベンゼンの光異性化は、主鎖のアンフォールディングを誘起し、鎖内フォールディングと鎖間凝集の競合を可能にした。一方、エステル結合で連結した分子は、周期的に湾曲方向が反転した波状構造を有する超分子ポリマーを形成した。この系では、アゾベンゼンの光異性化により、主鎖の波状構造が維持されたまま基板への吸着に対する安定性が低下した。さらに、上記エーテル連結分子のビフェニル部位をベンゼンに置換した分子は、全く異なる水素結合様式により結晶性のナノシートを形成した。このナノシートへの光照射は、その光強度に依存して、可溶性の超分子ポリマーとアスペクト比が異なるナノシートという、異なる非平衡状態を実現した。本論文で示された光による集合状態の制御は、「光により自発的構造変化を制御することが可能な光非平衡系の構築」へと展開し、新たな機能性材料の創成に貢献すると期待される。

論文審査の結果の要旨

自然界の物質や生体内の分子システムは熱力学平衡状態になく、外部と常にエネルギーのやり取りをしながら非平衡状態を保っており、この現象が熱力学的観点からは説明できない構造の形成や生命の維持に必須である。本研究は、そのような非平衡系を、水素結合性分子が示す多形現象を基軸として光により構築することを目的としている。バルビツール酸と長鎖アルキル鎖を導入したアゾベンゼン誘導体が複数合成され、それらはいずれも超分子多形を形成することが原子間力顕微鏡や溶液 X 線散乱、さらに単結晶 X 線回折等で明らかにされた。分子内にエステル基を有する誘導体は、前例のない波状ファイバーを形成し、紫外光照射によって主鎖の機械的安定性が変化した。ビフェニルユニットを有する誘導体は、準安定なコイル状ファイバーを形成し、時間発展的に主鎖が解けて結晶化した。さらに紫外光照射によって時間発展性を加速できることが明らかにされた。ベンゼンユニットを有する誘導体は、結晶性のナノシートを形成した。ナノシートへの紫外光照射は、光強度に依存して可溶性の超分子ポリマーとアスペクト比が異なる

ナノシートという、異なる非平衡状態を実現した。本論文で議論されている光による非平衡状態の制御は、従来の熱力学制御では実現が困難であった、より自然界や生体組織に近い環境適応型機能材料の開発に大きく貢献すると期待される。また、研究成果は既に学術論文 2 報として発表されており、国際会議での口頭およびポスター発表もされている。

2025 年 01 月 30 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 14 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	田中 駿乃介	
学位（専攻分野）	博士（工学）	
学位記番号	千大院理工博甲第工 210 号	
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日	
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	水素発生反応を活性化させる貴金属電極の界面構造に関する研究	
論文審査委員	（主査）	教授 一國 伸之
	（副査）	教授 佐藤 智司
	（副査）	教授 松野 泰也
	（副査）	教授 星 永宏
	（副査）	教授 中村 将志

論文内容の要旨

現在水素生成には化石燃料の改質が主であるが、再生可能エネルギー由来の水電解装置を用いることでクリーンな水素生成を実現することが可能となる。アルカリ水電解(AWE)は律速反応となる酸素発生反応の過電圧が酸性より低いという利点を持つが、水素発生反応(HER)は酸性より過電圧が高い。AWE では卑金属触媒を用いることが可能となるが、活性および耐久性は貴金属のほうが高いため、少量でも高活性な貴金属触媒が求められる。本研究では、化学耐久性の高い貴金属の中でも HER 活性の低い Au および高い Pt を用いて、表面構造及び界面構造が HER 活性に与える影響を評価した。初めに Au と Ni を表面合金にした時の酸性中での HER 活性およびその表面構造を評価した。特定の電位を印加することで HER が向上することが明らかになった。最大活性における表面構造を評価した結果、Au のような水素との親和性の低い触媒は配位数の少ないサイトが有利に働くことを示した。次に、アルカリ中 Pt 触媒の界面構造における HER 活性の評価をした。反応場となる電気二重層(EDL)内に存在するカチオンや疎水性カチオンが反応物である水の構造を制御することで HER 活性を向上させることが明らかとなった。カチオン種で活性化具合が異なり、表面 X 線回折から EDL にアクセス可能な水が異なることが示唆された。親水性有機物を EDL に導入することで水のアクセスを制御し、HER 活性を向上させることを明らかとした。触媒の表面構造及び界面構造を制御する技術は、反応に最適な場の形成を可能とする。

論文審査の結果の要旨

水電解水素製造の水素極において Pt 電極は高い電気化学活性を示す。Pt は高コストであり埋蔵量も限られているため Pt 代替触媒の開発や Pt 使用量の削減が求められている。本研究では、水素発生反応(HER)の高活性化を目指して、HER 高活性な Au 合金電極表面の解析および Pt 電極界面に形成される電気二重層内のイオンや有機物の水和構造に着目した研究を実施した。Au 合金電極については、Au 単結晶基板に AuNi 合金層を作製し、電気化学的な酸化還元により酸性溶液中の HER 活性を向上させた。表面 X 線回折と X 線光電子分光から、酸化還元により合金層の Ni が溶出し、表面に露出した低配位数の Au 原子が HER 活性サイトであると結論づけた。また、Pt 単結晶電極を用いて種々の陽イオンを含むアルカリ溶液中において HER 活性を評価したところ、LiOH 溶液中の Pt(110)が高活性であった。新規に開発した電気化学セルを用いた表面 X 線回折から、Pt 表面に高密度な水分子の吸着層を観測した。界面近傍の Li⁺が水素発生反応の反応物である水分子の供給を促進することを明らかにした。さらに Pt 電極に種々の Purine 誘導体を修飾し HER 活性を評価したところ、Purine 修飾した Pt(110)電極が高活性を示した。表面 X 線回折および赤

外分光から Purine 吸着層の空隙に反応物となる水分子が入り込み HER が進行することを明らかにした。以上のように HER を活性化する界面構造を解明し、表面電気化学分野の発展に大きく貢献できる成果である。本研究の成果は学術論文（3 報）、国際会議（1 件）として発表している。

2025 年 01 月 20 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 14 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	王 晶
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 211 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Adsorptive removal of nitrate and phosphate ions from aqueous solution with nitrogen-doped carbonaceous materials（窒素ドーピング炭素材料による水溶液中からの硝酸・リン酸イオンの吸着除去）
論文審査委員	（主査） 教授 佐藤 智司 （副査） 教授 中村 将志 （副査） 教授 山田 真澄 （副査） 准教授 天野 佳正 （副査） 教授 町田 基

論文内容の要旨

Nitrate and phosphate ions are widely present in water systems around the world. Such water pollution not only leads to eutrophication but also poses health risks to humans. This study aimed to develop efficient carbonaceous adsorbents to address this type of water pollution. Nitrogen-doped surface modification method was applied during the preparation of the adsorbents to enhance the adsorption capacities for nitrate and phosphate ions. Firstly, the adsorption performance of the developed glucose-based adsorbent for nitrate ions was studied in detail using both batch adsorption and fixed-bed column adsorption modes. The results showed that the maximum adsorption capacity (X_m) predicted by the Langmuir isotherm model was 1.58 mmol/g at pH 3.0, indicating excellent adsorption performance. It also exhibited significant adsorption efficiency in the fixed-bed column adsorption mode. Subsequently, the adsorption performance of the glucose-based adsorbent for phosphate ions was investigated. It demonstrated high adsorption capacity (Q_e) for phosphate ions in acidic solution ($\text{pH} < 4.5$), overcoming the limitation of commercial anion exchange resin HP555 which cannot be used effectively in acidic environment. Finally, the transition of the preparation materials for the glucose-based adsorbent from dual nitrogen sources to a single nitrogen source was successfully achieved, while also reducing the required preparation temperature by 100° C. Meanwhile, the Q_e for nitrate adsorption reached as high as 0.76 mmol/g in a solution at pH 5.0.

論文審査の結果の要旨

工業的アンモニア合成の成功以来、食糧増産に伴い温帯域の国々を中心に過剰な施肥による窒素（アンモニアから亜硝酸・硝酸イオンへ転化，リンと共に代表的栄養塩の一種）が環境中に放出され，湖沼や沿岸域の栄養塩による汚染を招いている。硝酸・リン酸は水への溶解性が高いため，各国の湖沼や地下水で検出されるようになってしまっている。硝酸・リン酸イオンを水中で捕捉する方法として吸着は有効な手段である。特に活性炭（AC）などの炭素系吸着剤は浄水場などで有機汚染物質の除去に広く用いられ耐酸・アルカリ性や耐熱性にも優れるが，硝酸・リン酸イオン（陰イオン）の吸着量が少ないのが難点である。本研究ではこれら陰イオンの吸着容量を向上させるために単糖類であるグルコースにメラミンや尿素

を添加して塩化亜鉛で化学賦活することにより窒素ドープ炭素の調製を試み、常に正電荷に帯電していて陰イオン吸着に有利な第4級窒素（N-Q）を導入した。これまでのN-Q導入では800℃以上の加熱により炭素上のピリジン窒素（N-6）などをN-Qに熱平衡シフトさせていたが、今回の実験系では500℃前後の比較的低い処理温度で十分量のN-Qが生成することを見出した。その結果、硝酸イオン吸着では広範囲のpH範囲で0.5 mmol/g以上の安定した吸着量を示し、リン酸イオン吸着では陰イオン交換樹脂に近い吸着容量を示した。研究結果については、既に学術論文2報と国際会議による口頭発表1件として公表済である。

2025年01月08日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025年01月07日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	仙田 貴滉	
学位（専攻分野）	博士（工学）	
学位記番号	千大院理工博甲第工 212 号	
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日	
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	PAN 系・ピッチ系炭素繊維の構造解析法の研究	
論文審査委員	（主査）	教授 町田 基
	（副査）	教授 三野 孝
	（副査）	教授 中村 将志
	（副査）	教授 佐藤 智司
	（副査）	准教授 山田 泰弘

論 文 内 容 の 要 旨

炭素繊維は、軽量で引張強度や弾性率に優れており、航空機や構造補強材など多くの用途に使用されている。しかし、その製造プロセスは、耐炎化（不融化）、炭素化、黒鉛化等で構成されており、炭素繊維の構造は非常に複雑で、まだ不明確な部分が多い。そこで本研究では 2 種類の炭素繊維（ポリアクリロニトリル（PAN）系とピッチ系）に関して構造解析を行い、PAN 系炭素繊維についてはラマン分光分析による新規解析法を開発した。また、ピッチ系炭素繊維については原料のピッチに含まれるモデル構造として各種多環芳香族化合物（PAH）を用いて、構造変化を追跡し、工程ごとの構造変化を追跡することで詳細な構造解析を行った。PAN 系炭素繊維の構造解析では、励起波長依存性と差分スペクトルを用いることで、これまで曖昧であった黒鉛の C=C 振動に由来する G や D' バンド、欠陥に由来する D バンドを精度よく分離し、炭化温度に対する各バンドのピーク強度やピーク位置、半値幅などの変化をより詳細に解析することが可能となった。ピッチ系炭素繊維の構造解析では、不融化と炭素化過程を分けて、それぞれの反応を解析した。その結果、酸化後の PAHs の合成スペクトルと、不融化後のピッチのスペクトルは概ね一致しており、本手法による解析の妥当性が示された。また、酸化された PAHs からはキノンが生成し、キノンを起点にエーテル結合が形成され、架橋構造が発達し、炭素繊維の構造が生成することを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

炭素繊維は、軽量で引張強度や弾性率に優れており、航空機や構造補強材など多くの用途に使用されている。しかし、その製造プロセスは、耐炎化（不融化）、炭素化、黒鉛化等で構成されており、炭素繊維の構造は非常に複雑で、まだ不明確な部分が多い。そこで本研究では 2 種類の炭素繊維（ポリアクリロニトリル（PAN）系とピッチ系）に関して新規解析法の開発と詳細な構造解析を行った。PAN 系においては 4 種類の励起波長と差分スペクトルを用いることで、これまで曖昧であったラマンスペクトルの各バンドのピーク強度やピーク位置、半値幅などを精度よく解析可能となった。また、ピッチ系炭素繊維については原料に含まれる各種多環芳香族化合物（PAH）をモデル構造として用い、炭素化から黒鉛化に至る工程ごとの構造変化を追跡して詳細に構造を解析した。その結果、酸化された PAH からはキノンが生成し、キノンを起点にエーテル結合が形成され、架橋構造が発達し、炭素繊維の構造が生成することを明らかにした。本研究成果は既に学術論文 2 報と国際会議による口頭発表 2 件として発表している。

2025 年 01 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 30 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	堀 有音		
学位（専攻分野）	博士（工学）		
学位記番号	千大院理工博甲第工 213 号		
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日		
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	高機能 3 次元細胞培養を実現するスポンジ状ハイドロゲル作製法の開発		
論文審査委員	（主査）	教授	桑折 道済
	（副査）	教授	谷口 竜王
	（副査）	教授	上川 直文
	（副査）	教授	山田 真澄

論文内容の要旨

ヒトを含む動物細胞を 3 次元的に組織化して培養することで、細胞がもつ本来の機能を生体外においても発揮させることができ、薬剤の評価や再生医療に応用できるものと期待されている。ハイドロゲルを用いた 3 次元細胞培養系は広く用いられているが、実際の生体組織と同程度の密度で細胞を培養すると、酸素や栄養素の供給が不足するという問題が生じる。また、ハイドロゲルに培養液を流通させるための連続的な空隙を形成することや、位置を制御しながら複数種の細胞を導入することは、通常は困難であった。本研究では、これらの問題を解決するためのアプローチとして、内部に連通した微小な空隙を高密度に形成したスポンジ状ハイドロゲルを作製するための新規手法を開発することを目的とした。そのために、「共連続な水性 2 相分散系」という相分離現象を利用した手法、および、「細胞サイズのファイバー状の犠牲材料」を用いた手法をそれぞれ開発した。光架橋性ゼラチンをハイドロゲルの材料として用い、操作条件や材料形態を制御することで、得られるスポンジ状ハイドロゲルの内部形態を制御した。ヒト培養肝細胞を用いた培養と評価を行い、細胞の増殖性や機能が向上することを確認した。また、複数種の細胞の共培養や、灌流培養などの高機能培養系を実証した。以上の結果から、これらの手法は生体外において細胞を高度に培養するための生体組織工学技術として有用であることを示した。

論文審査の結果の要旨

ハイドロゲルを用いた動物細胞の 3 次元細胞培養系は広く用いられているが、実際の生体組織と同程度の密度で細胞を培養すると、酸素や栄養素の供給が不足するという問題が生じる。また、ハイドロゲルに培養液を流通させるための連続的な空隙を形成することや、位置を制御しながら複数種の細胞を導入することは、通常は困難であった。本研究では、これらの問題を解決するためのアプローチとして、内部に連通した微小な空隙を高密度に形成したスポンジ状ハイドロゲルを作製するための新規手法を開発することを目的とした。そのために、「共連続な水性 2 相分散系」という相分離現象を利用した手法、および、「細胞サイズのファイバー状の犠牲材料」を用いた手法をそれぞれ開発した。光架橋性ゼラチンをハイドロゲルの材料として用い、操作条件や材料形態を制御することで、得られるスポンジ状ハイドロゲルの内部形態を制御した。ヒト培養肝細胞を用いた培養と評価を行い、細胞の増殖性や機能が向上することを確認した。また、複数種の細胞の共培養や、灌流培養などの高機能培養系を実証した。以上の結果から、これらの手法は生体外において細胞を高度に培養するための生体組織工学技術として有用であることを示した。本研究の成果は、学術論文 2 報および国際会議における発表 1 件として公表されている。

2025 年 01 月 28 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 22 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	何 景美
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 214 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	都市公有地におけるアーバンファーマーミングを促進する手法と効果に関する研究
論文審査委員	（主査） 教授 柳澤 要
	（副査） 教授 安森 亮雄
	（外部審査委員） 教授 武田史朗
	（副査） 准教授 松浦 健治郎

論 文 内 容 の 要 旨

人口減少時代に突入した我が国では、都市部に空き家や空き地が増加しつつある。その対策として都市部の空きスペースを利用して行われる都市型農業であるアーバンファーマーミングが注目されている。土地の所有形態は民有地と公有地に分けられるが、アーバンファーマーミングは市民農園などとして主に民有地に作られることが多く、公有地の事例は少ない。本研究では公有地でアーバンファーマーミングを促進するための手法と効果を明らかにすることを目的とする。研究の対象は、1) プライベートな性格を持つ公有地の例として大阪市の公営住宅のバルコニーに設置された花台、2) パブリックな性格を持つ公有地の例として東京都渋谷区玉川上水旧水路緑道に設置された仮設 FARM、3) パブリックな性格を持つ公有地と民有地にまたがっている例として千葉市の西千葉学園通り沿いに設置された西千葉アーバンファーマーミング、の3箇所である。明らかになったのは、1) 公有地の一部をアーバンファーマーミングとして活用することに対して地域住民は好意的であること、2) 公営住宅のバルコニーに設置された花台はアーバンファーマーミングを促進する効果があること、3) ICT などのデジタル技術はアーバンファーマーミングを運営する市民のコミュニティ形成に寄与していること、4) 専門家の助言を得ることでスムーズなアーバンファーマーミングの運営が可能であること、5) アーバンファーマーミングの運営スタッフの関心はゴミ問題などからコミュニティの促進に深化していること、である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、公有地のアーバンファーマーミングを実現するための3つの課題に対して、公有地のプライベート属性・パブリック属性、公有地と民有地の間という3つの異なる事例を対象として、対応手法と効果を明らかにした研究である。都市部にグリーンインフラを導入する際の切り口としてアーバンファーマーミングが注目されているが、アーバンファーマーミングは市民農園などのように民有地に多く設置されており、公園や道路などの公有地でアーバンファーマーミングを展開するには公共性などが求められるため、実現性に課題があり、何さんはその点に着目した。分析の結果、1) 「地域住民・事業者・行政との合意形成」という課題に対しては、実施前に住民アンケート調査により地域住民の意向を確認し、関係者に向けた事前協議を行うことで円滑に合意形成を図ることが可能であること、2) 「栽培の誘導や支援不足」という課題に対しては、バルコニーに「花台」を設置することで栽培を誘導でき、ICT 技術を活用することで農作業の効率化や情報共有が可能となり、農の専門家の支援を受けることが有効であること、3) 「地域活性化と連携促進の課題」という課題に対しては、アーバンファーマーミングの活動を通して、参加者はコミュニティ形成に関心を寄せる傾向にあること、などを明らかにしている。委員から出された意見を踏まえて論文を修正するこ

とを条件として、我が国の公有地の一部をアーバンファーミングとして活用する上で有用な学術的価値があると認められた。

2025 年 02 月 03 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 02 月 03 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	YAN LU
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 215 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Exploring Design Strategies to Promote Social Participation in Online Groups (オンライングループにおける社会参加を促すためのデザイン戦略の探索)
論文審査委員	(主査) 教授 樋口 孝之 (副査) 教授 劉 康志 (副査) 教授 渡邊 誠 (副査) 教授 小野 健太

論 文 内 容 の 要 旨

The large scale of group chat participation leads to diverse needs and calls for more dynamic and integrated usage strategies. This study clarifies the dynamic relationships in online interactions by classifying user roles and behaviors and proposes a design strategy based on the S-O-R (Stimulus-Organism-Response) framework, offering a reference for social platform researchers. This dissertation begins with a categorization approach. First, preferences and case studies across different roles are analyzed based on three roles and four behaviors. A pre-experimental discussion then explores key factors in online group chats. Following this, the S-O-R theoretical framework is used to construct a participation model that explains how environmental stimuli in group chats affect user emotions and engagement. A design strategy based on the S-O-R framework is proposed, and a corresponding model is constructed to test its effectiveness and coherence. In conclusion, this study identifies experience imbalances in group chats, reveals the influence of environmental factors on mood and engagement, and underscores the critical role of organisms in these interactions.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、近年コミュニケーションの場として様々な場面で活用されているグループチャットに着目し、グループチャットの信頼性、ユーザーのエンゲージメントを高めるためのデザイン戦略について明らかにすることを目的としている。まず、ユーザーの役割と行動について、S-O-R (Stimulus-Organism-Response) フレームワークを用い、3つの役割 (Performer、Interactor、Observer) と4つの行動 (Shaping Behavior、Co-acting Behavior、Seeking Behavior、Isolated Behavior) に分類を行った。続いて、S-O-R 理論フレームワークを用いて、グループチャットにおける環境刺激がユーザーの感情やエンゲージメントにどのように影響するかを説明する参加モデルの構築を行った。得られたモデルに基づきデザイン戦略を策定し、具体的なインタフェースデザインに落とし込み、それらについてアンケート調査を実施し、それぞれの戦略の有効性について明らかにした。その結果、グループチャットにおける経験の不均衡を特定し、環境要因が気分とエンゲージメントに与える影響を明らかにした。本審査会において、上記論文に関する発表ならびに内容に関する質疑応答を行った。その結果、記載内容に若干の加筆・修正が必要であるものの、総じて、本研究においては、オンライングループにおける社会参加を促すためのデザイン戦略について指

針ならびに具体的方策が導出されており、一定程度の学術的価値を有していることが認められた。

2025 年 01 月 22 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 22 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	李 梁
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 216 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Driving Towards the Future of Mobility: A Study of In-Vehicle Display Preference Across Simulated and Virtual Platform (シミュレーションおよび仮想プラットフォームにおける車載ディスプレイの好みの研究：モビリティの未来に向けて)
論文審査委員	(主査) 教授 寺内 文雄
	(副査) 教授 劉 康志
	(副査) 教授 渡邊 誠
	(副査) 教授 小野 健太

論文内容の要旨

With the advancement of vehicle automation and the rise of multi-screen in-vehicle displays, this study investigates user preferences for display configurations across different levels of automation, using both driving simulators and virtual reality. In manual driving conditions, simulated driving experiments identified a preference for windshield-projected Head-Up Displays (HUD) due to their efficiency in reaction times. In highly automated driving scenarios, virtual reality head-mounted displays were used to explore preferences during non-driving-related tasks (NDRTs). The analysis revealed a strong preference for configurations combining portrait displays with windshield HUD (W-HUD), enhancing visual immersion. A user-participatory design approach was applied, enabling users to customize display layouts for comfort and experience. This research emphasizes the need for tailored display configurations to avoid distractions and enhance immersion, providing valuable insights into the design of in-vehicle displays across varying automation levels.

論文審査の結果の要旨

本研究は、自動運転技術の進化により、車内マルチスクリーンディスプレイが普及する中、異なる自動運転レベルにおいて、ドライブシミュレーターとバーチャルリアリティを用いることにより、ディスプレイ構成に対するユーザーの好みについて明らかにしたものである。最初にVR空間内に運転環境を構築し、異なるディスプレイ構成下で、シミュレーション運転実験を実施した。その結果、マニュアル運転の条件下では、反応時間の効率性からフロントガラス投影型ヘッドアップディスプレイ（HUD）が好まれること明らかにした。次に、運転以外のタスク（NDRT）の好みを調査するために、被験者がインタラクティブにディスプレイの位置、大きさを変えられるシミュレーションモデルを構築し、シミュレーション運転実験を実施した。その結果、視覚的な没入感を向上させる縦型ディスプレイとフロントガラス HUD（W-HUD）を組み合わせた構成が強く好まれること、また注意が散漫になることを避け没入感を向上させるために、カスタマイズされたディスプレイ構成の必要性について明らかにした。本審査会において、上記論文に関する発表ならびに内容に関する質疑応答を行った。その結果、記載内容に若干の加筆・修正が必要であるものの、総じて、本研究においては、自動化レベルの異なる車載ディスプレイの設計について指針なら

びに具体的方策が導出されており、一定程度の学術的価値を有していることが認められた。

2025 年 01 月 22 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 22 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	王 冬月
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 217 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Turbulent drag reduction using dolphin-inspired ultrasonic skin microvibrations (イルカを規範としたマイクロ超音波壁面振動による乱流抵抗低減)
論文審査委員	(主査) 教授 坪田 健一 (副査) 教授 羽石 秀昭 (副査) 准教授 太田 匡則 (副査) 准教授 中田 敏是 (副査) 教授 劉 浩

論文内容の要旨

壁摩擦抵抗は、航空機等のエネルギー損失の主な原因であり様々な乱流制御方法が研究されてきたが、革新的な乱流抵抗低減法がないのは現状である。一方イルカを規範とした流体抵抗低減に関する流体制御の研究が長い間行われてきた。本研究では、イルカ皮膚表面の超音波振動を規範とした壁面マイクロ振動波 (LMUW: Longitudinal Micro-Ultrasonic Wave) によって乱流摩擦抵抗を大幅に低減・消滅することができるのかという仮説を立て、LES、RANS シミュレーションを用いて、壁乱流境界層の能動的制御、摩擦抵抗乃至全抵抗の低減の研究を包括的に実施した。レイノルズ数 1.24×10^6 の開水路モデルにおいて、下流・上流進行波と定在波の運動モードにおいて、乱流境界層低層の粘性 sublayer では壁法線方向の乱流動態が顕著に変化することにより速度勾配が減少することが確認された結果、壁面摩擦抵抗が大幅に低下または消失することが確認された。さらに動的壁面境界層の理論モデル (Dynamic Stokes Boundary Layer) を導き出した。このモデルは速度のフーリエ級数展開に基づき、壁面乱流の機序と摩擦抵抗低減メカニズムの解明に適用した結果、上流進行波が 100% の摩擦抵抗低減を可能にし、下流進行波が摩擦抵抗と圧力抵抗のトレードオフを解消して 100% の総抵抗低減を達成できた。また、航空機翼 (NACA0012) の抗力低減による空力性能の向上を目指して LMUW を適用したことで、迎角 $0 \sim 10$ 度に亘って全抗力が最大 90% 減少し、7.5 $\circ$ では揚抗比が 10 倍以上改善されることができた。これは、航空機の空力設計に革新的な抗力低減、性能向上の戦略をもたらすことが期待される。さらにイルカ遊泳に関するグレイのパラドクスの解明にもつながる。

論文審査の結果の要旨

壁摩擦抵抗は、航空機等のエネルギー損失の主な原因であり様々な乱流制御方法が研究されてきたが、革新的な乱流抵抗低減法がないのは現状である。一方イルカを規範とした流体抵抗低減に関する流体制御の研究が長い間行われてきた。本研究では、イルカ皮膚表面の超音波振動を規範とした壁面マイクロ振動波 (LMUW: Longitudinal Micro-Ultrasonic Wave) によって乱流摩擦抵抗を大幅に低減・消滅することができるのかという仮説を立て、LES、RANS シミュレーションを用いて、壁乱流境界層の能動的制御、摩擦抵抗乃至全抵抗の低減の研究を包括的に実施した。レイノルズ数 1.24×10^6 の開水路モデルにおいて、下流・上流進行波と定在波の運動モードにおいて、乱流境界層低層の粘性 sublayer では壁法線方向の乱流動態が顕著に変化することにより速度勾配が減少することが確認された結果、壁面摩擦抵抗が大幅に低下または

消失することが確認された。さらに動的壁面境界層の理論モデル(Dynamic Stokes Boundary Layer)を導き出した。このモデルは速度のフーリエ級数展開に基づき、壁面乱流の機序と摩擦抵抗低減メカニズムの解明に適用した結果、上流進行波が 100%の摩擦抵抗低減を可能にし、下流進行波が摩擦抵抗と圧力抵抗のトレードオフを解消して 100%の総抵抗低減を達成できた。また、航空機翼(NACA0012)の抗力低減による空力性能の向上を目指して LMUW を適用したことで、迎角 0~10 度に亘って全抗力が最大 90%減少し、7.5 度では揚抗比が 10 倍以上改善されることができた。これは、航空機の空力設計に革新的な抗力低減及び性能向上、さらにイルカ遊泳に関するグレイのパラドックスの解明が期待できる、学術的な新規性や価値が高いものと認められる。

2025 年 01 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 31 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	WU DANDAN
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 218 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Prediction of Cardiovascular Diseases Based on Pulse Wave Signals via Artificial Intelligence Methods（人工知能方法を用いた脈拍信号による心疾患予測）
論文審査委員	（主査） 教授 坪田 健一 （副査） 教授 羽石 秀昭 （副査） 准教授 太田 匡則 （副査） 准教授 中田 敏是 （副査） 教授 劉 浩

論文内容の要旨

本論文では、脈波信号と人工知能（AI）手法を組み合わせたアプローチを、心血管疾患（CVD）の予測・診断及び管理に応用することを目標とする。CVD は世界で最も多くの死亡原因となる疾患であり、特に心不全（HF）は世界的公衆衛生上の大きな脅威である。本研究では、脈波信号の解析により、HF 患者の潜在的なサブグループを特定し、これらのサブグループ内での脈波形の特徴の重要度比を定量化し、左心室肥大（LVE）を同定することで、より精密な診断および管理戦略を提供し、患者の転帰と生活の質の向上を目指す。具体的には、K-means++アルゴリズムを導入して HF 患者の脈波時系列データの非教師ありクラスタリングを行い、二つの患者サブグループを特定した。これにより、年齢、心拍数、駆出時間の面でグループ間に有意な違いがあることが明らかになった。さらに、脈波形の特徴の重要度を定量化し、脈波信号を用いた HF 患者の層別管理に関する予備的なエビデンスを提供した。また、脈波信号を通じて HF 患者の LVE を識別するための機械学習（ML）ベースの戦略を提案した。ML による識別には、データセットの二値分類に加重ランダムフォレストモデルを使用し、左心室の拡張期径指標を回帰により直接推定するために、密結合型畳み込みネットワークを用いた。検証結果により、提案した ML 手法が高性能尚且つ効果的な分類と回帰を達成し、HF 患者における LVE の識別を可能にすることが示された。これにより、心室リモデリングの診断および介入のための効果的かつ堅牢なツールが提供可能となる。本論文は、CVD の診断および管理における AI 手法の臨床的価値と応用の可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

本論文では、脈波信号と人工知能（AI）手法を組み合わせたアプローチを、心血管疾患（CVD）の予測・診断及び管理に応用することを目標とする。CVD は世界で最も多くの死亡原因となる疾患であり、特に心不全（HF）は世界的公衆衛生上の大きな脅威である。本研究では、脈波信号の解析により、HF 患者の潜在的なサブグループを特定し、これらのサブグループ内での脈波形の特徴の重要度比を定量化し、左心室肥大（LVE）を同定することで、より精密な診断および管理戦略を提供し、患者の転帰と生活の質の向上を目指す。具体的には、K-means++アルゴリズムを導入して HF 患者の脈波時系列データの非教師ありクラスタリングを行い、二つの患者サブグループを特定した。これにより、年齢、心拍数、駆出時間の面でグループ間に有意な違いがあることが明らかになった。さらに、脈波形の特徴の重要度を定量化し、脈波信号を用いた HF 患者の層別管理に関する予備的なエビデンスを提供した。また、脈波信号を通じて HF 患者の LVE

を識別するための機械学習（ML）ベースの戦略を提案した。ML による識別には、データセットの二値分類に加重ランダムフォレストモデルを使用し、左心室の拡張期径指標を回帰により直接推定するために、密結合型畳み込みネットワークを用いた。検証結果により、提案した ML 手法が高性能尚且つ効果的な分類と回帰を達成し、HF 患者における LVE の識別を可能にすることが示された。これにより、心室リモデリングの診断および介入のための効果的かつ堅牢なツールが提供可能となる。本論文は、CVD の診断および管理における AI 手法の臨床的価値と応用の可能性を示唆した。

2025 年 01 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 02 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	野村 卓矢
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 219 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	燃焼室分割による予混合圧縮着火燃焼の多段化に関する研究
論文審査委員	（主査） 教授 田中 学
	（副査） 教授 窪山 達也
	（副査） 特任教授 森川 弘二
	（副査） 教授 森吉 泰生
	（副査） 教授 森田 健

論文内容の要旨

予混合圧縮着火（以下、HCCI）燃焼は、火炎伝播の限界を超えた希薄予混合気の自己着火による燃焼が行われるため、スモークや窒素酸化物（NO_x）の排出が非常に少ない。また、圧縮比をディーゼル機関並に高くできるため高い熱効率が期待できる。しかし、短期間で燃焼が完結し、とりわけ高負荷では急激な燃焼によって高い圧力上昇率によるノッキングが生じ、運転範囲が低負荷に制限される。そこで、本研究では燃焼室を大小二つに分割することにより、多段（二段）の燃焼を実現することで、燃焼期間の適度な長期化と急激な燃焼が抑制を図る新たな HCCI 燃焼を提案する。本研究では、HCCI 燃焼の更なる高負荷運転および熱効率向上の可能性および本燃焼方式の有用性を実験的、理論的に明らかにした。

論文審査の結果の要旨

予混合圧縮着火（以下、HCCI）燃焼は、火炎伝播の限界を超えた希薄予混合気の自己着火による燃焼が行われるため、スモークや窒素酸化物（NO_x）の排出が非常に少ない。また、圧縮比をディーゼル機関並に高くできるため高い熱効率が期待できる。しかし、短期間で燃焼が完結し、とりわけ高負荷では急激な燃焼によって高い圧力上昇率によるノッキング等が生じ、運転範囲が低負荷に制限される。そこで、本研究では燃焼室を大小二つに分割することにより、多段の燃焼を実現することで、燃焼期間の適度な長期化と急激な燃焼の抑制を図る新たな HCCI 燃焼方式を提案した。最初に実験により、本コンセプトが実現できることを明らかにした。次いで、現象のシミュレーションを行い、シミュレーション手法の妥当性を評価した。最終的に、数値シミュレーションによる異なる燃焼室形状や燃料を使って、熱発生率（燃焼振動）、熱効率や窒素酸化物の生成量を予測した。この結果、HCCI 燃焼の更なる高負荷運転および熱効率向上の可能性および本燃焼方式の有用性を理論的に明らかにした。

2025 年 01 月 16 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 16 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	山岸 雅人
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 220 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	3D-BOS 法による大気圏再突入カプセル模型周りの密度場計測と背景の非平行投影を用いた BOS 法による高空間分解能計測
論文審査委員	（主査） 教授 劉 浩
	（副査） 教授 田中 学
	（副査） 教授 松坂 壮太
	（副査） 准教授 太田 匡則

論 文 内 容 の 要 旨

本研究ではまず、背景設置型シュリーレン法（Background Oriented schlieren 法，以下 BOS 法と記す）を用いて大気圏再突入カプセル模型（以下 Hayabusa カプセル模型）周りの三次元密度場計測を行った。弾道飛行装置内を超音速で自由飛行する模型を計測する為、11 台のデジタルカメラとランダムドットパターンの背景画像を用いた独自の計測系を構築し撮影を行った。BOS 法では、計測される模型はデフォーカスの影響で輪郭がぼやけており、模型の背景には輝度勾配の大きいランダムドットパターンが写っている。そこで、実験で撮影された画像の輝度情報から模型の三次元的な位置と姿勢を検出するあらたな手法を導入した。また Computed Tomography（CT）の原理を用いた三次元再構成を通じて三次元密度分布を取得した。同手法により、世界で初めて超音速で自由飛行する Hayabusa カプセル模型周りの非定常密度場計測に成功した。また、BOS 法では模型だけでなく、流れ場もデフォーカスの影響を受けている一方で、空間分解能が測定結果に与える影響については十分に明らかにされていなかった。そこで、空間分解能の影響が大きく表れる小規模な流れ場への BOS 法の適用を目指し、背景画像の非平行投影を用いた BOS 法を提案した。本手法は空間分解能を高める為、撮影系の絞りを小さくし、かつ背景画像と計測対象を一般的な BOS 法では実現できない距離まで近づけることが可能である。空間分解能の影響を調査する為、独自のリファレンスオブジェクトと水中を伝播する集束超音波を計測した。その結果から、BOS 法における空間分解能の影響はその空間分解能に対応する連続波の単純移動平均で説明できることを確認した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究ではまず、背景設置型シュリーレン法（Background Oriented schlieren 法，以下 BOS 法と記す）を用いて大気圏再突入カプセル模型（以下 Hayabusa カプセル模型）周りの三次元密度場計測を行った。弾道飛行装置内を超音速で自由飛行する模型を計測する為、11 台のデジタルカメラとランダムドットパターンの背景画像を用いた独自の計測系を構築し撮影を行った。BOS 法では、計測される模型はデフォーカスの影響で輪郭がぼやけており、模型の背景には輝度勾配の大きいランダムドットパターンが写っている。そこで、実験で撮影された画像の輝度情報から模型の三次元的な位置と姿勢を検出するあらたな手法を導入した。また Computed Tomography（CT）の原理を用いた三次元再構成を通じて三次元密度分布を取得した。同手法により、世界で初めて超音速で自由飛行する Hayabusa カプセル模型周りの非定常密度場計測に成功した。また、BOS 法では模型だけでなく、流れ場もデフォーカスの影響を受けている一方で、空間分解能が測定結果に与える影響については十分に明らかにされていなかった。そこで、空間分解能の影響が大きく表れる小規模な流れ場への BOS 法の適用を目指し、背景画像の非平行投影を用いた BOS 法を提案した。

本手法は空間分解能を高める為、撮影系の絞りを小さくし、かつ背景画像と計測対象を一般的な BOS 法では実現できない距離まで近づけることが可能である。空間分解能の影響を調査する為、独自のリファレンスオブジェクトと水中を伝播する集束超音波を計測した。その結果から、BOS 法における空間分解能の影響はその空間分解能に対応する連続波の単純移動平均で説明できることを確認した。令和 7 年 2 月 6 日に本審査委員会を開催し、提出された論文の内容と説明を受けた後、質疑および討論を行い、本研究による成果は工学的に有用であるものと認められた。

2025 年 02 月 06 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 02 月 03 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	ARBARIYANTO MAHMUD WICAKSONO
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 221 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Development of Albumin and γ -Globulin Concentrations Quantification by Multivariate Regression based on Gaussian Admittance Relaxation Time Distribution (mgARTD) (多変量回帰型ガウシアン・アドミタンス緩和時間分布(mgARTD)によるアルブミン・ γ グロブリン濃度定量法の開発)
論文審査委員	(主査) 教授 塩田 茂雄 (副査) 准教授 太田 匡則 (副査) 教授 羽石 秀昭 (副査) 教授 武居 昌宏

論文内容の要旨

The development of albumin and γ -globulin concentrations quantification by multivariate regression based on Gaussian admittance relaxation time distribution (mgARTD) provides a novel method for monitoring lymphedema. This revolutionary system consists of three incremental stages. First, the aRTD method provides an empirical method to correlate electrical spectroscopy measurement results to protein concentration. The peaks of aRTD at $\tau_{P1} > 10$ ms show a positive to protein concentration c and at $\tau_{P2} \approx 1$ μ s provides additional correlation, which decreases with c_{Alb} increase and linearly increases with c_{Glo} increase. Second, the albumin and γ -globulin concentrations are quantified under fluctuating sodium electrolyte concentration by multivariate regression based on admittance relaxation time distribution (mARTD). The mARTD formulates $P = Ac + \Xi$ (P : peak matrix of distribution function magnitude τ_P and frequency τ_P , c : concentration matrix of albumin c_{Alb} , γ -globulin c_{Glo} , and sodium electrolyte c_{Na} , A : coefficient matrix of a multivariate regression model, and Ξ : error matrix). The mARTD method quantifies c_{Alb} , c_{Glo} , and c_{Na} in SAT with an absolute error of 20.17%, 25.67%, and 5.13%, respectively. Third, Gauss method improves the fitting and quantification accuracy of mARTD. Overall, the mgARTD method shows very high potential as a lymphedema monitoring tool, which offers a safe, low-cost, and easy-to-use method.

論文審査の結果の要旨

生体脂肪組織内のアルブミンと γ グロブリン濃度の非侵襲な定量化は、浮腫などの疾患のモニタリングする上で極めて重要である。本研究は、従来電気化学分野で多く用いられていたインピーダンス基準の緩和時間分布（IRTD）に対して、脂肪組織に適用するために三つの新しい手法を考案し、定量化を試みたことに特徴がある。具体的には、①脂肪組織の電氣的等価回路を鑑み、より高感度のアドミタンス基準の緩和時間分布（ARTD）を世界で初めて発案したこと、次に、②ARTD に多変量回帰を取り入れた mARTD に発展させたこと、さらに、③ARTD 式の積分内 γ 関数に対して、従来の非線形関数の線形結合の代わりに、ガウス分布を導入した多変量回帰型緩和時間分布（mgARTD）にまで応用したことである。本研究は 3 つの主なパ

ートから構成されている。第一に、ファントムを用いて新規に提案した ARTD を試行し、第一緩和時間 ($\tau_{P1} > 10\text{ms}$) の大きさは、タンパク質濃度 c に対して正の相関を示し、第二緩和時間 ($\tau_{P2} \approx 1\mu\text{s}$) は、アルブミン濃度増加とともに減少し、 γ グロブリン濃度増加とともに増加する傾向を明らかにした。第二に、mARTD の多変量回帰式、すなわち、 $P = Ac + \Xi$ (P : 分布関数のピーク行列、 c : タンパク質と電解質の濃度行列、 A : 係数行列、 Ξ : 誤差行列) により、ファントム内の電解質ナトリウム濃度変動下でアルブミン、 γ グロブリン、イオン濃度を 20.17%、25.67%、5.13% の誤差で定量化した。第三に、係数行列 A を学習し、各濃度を 16.67%、9.22%、8.53% の誤差まで向上させた。本手法は非侵襲的な生体モニタリングの手法として将来的に高い可能性を示した。

2025 年 02 月 07 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 22 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	WAITHERA MILKA WAMBUI
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 222 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Development of Early-stage Malaria Treatment and Diagnosis by Hybrid Drugs & Electrical Impedance Spectroscopy（ハイブリッド薬剤と電気インピーダンス分光法による早期マラリア治療薬と診断法の開発）
論文審査委員	（主査） 教授 谷口 竜王 （副査） 准教授 菅原 路子 （外部審査委員） 教授 折田 純久 （副査） 教授 武居 昌宏

論文内容の要旨

Approximately 249 million cases and 608, 000 deaths of malaria were reported in malaria-endemic countries in 2022. The sub-Saharan African region accounted for 90% of the cases. Alternative drugs and accurate early-stage malaria diagnosis techniques are essential to guarantee appropriate and timely initiation of treatment interventions. Conventional light microscopy and molecular techniques such as real-time polymerase chain reaction (PCR) can quantify malaria-infected red blood cells (iRBCs) but are time-consuming and require high technical expertise to ensure accurate diagnosis. Previously, the electrical impedance spectroscopy (EIS) technique has attracted much interest in biomedical research for diagnostic purposes. This study had three originalities. First, the antimalarial efficacy of a novel compound, artesunate-3-chloro-4-(chlorophenoxy)aniline (ATSA) was determined. Second, artemether-resistant (AMR) parasites were selected by gradually increasing the drug dosage. Finally, red blood cells (RBCs) infected with *P. falciparum* were quantified by EIS and the relaxation time distribution (DRT) analysis.

論文審査の結果の要旨

現在、マラリア患者は約 2 億 4900 万人で、サハラ以南のアフリカ地域が 90%を占める。早期治療介入には、効果的な治療薬と簡易的な早期診断技術が不可欠である。従来までの治療薬はアルテメテルおよびその誘導体が一般的ではあるが、耐性により効果が低減している。一方、従来の早期診断技術は、光学顕微鏡検査やポリメラーゼ連鎖反応（PCR）が一般的ではあるが、多くの時間とコストがかかり、専門知識が必要であった。そこで、本研究は、新規マラリア治療薬として、新規化合物であるアルテスネート-3-クロロ-4(4-クロロフェノキシ)アニリン（ATSA）を提案し、マウスマラリア原虫 (*P. Berghei* ANKA)、ルメファントリン耐性マラリア原虫、ピペラキン耐性マラリア原虫に感染したマウスに投与した。その抗マラリア効果(寄生虫抑制率)は、従来薬のアルテスネート(ATS)と比較して、それぞれ 3 種類のマラリア原虫に対して、43.7%、30.6%、24.4%の向上が認められた。また、アルテメテル耐性マラリア原虫に対して、薬剤投与量を徐々に増加させることにより、マラリア原虫 50%を殺傷する薬剤投与量 ED50 を調べたところ、マラリア感染後 30 日で 0.61、210 日で 12 mg/kg であった。一方、簡易的な早期診断技術として電気インピーダンス分光法（EIS）における緩和時間分布（DRT）を用いて、熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) に感染

した赤血球（RBC）の体積量 P を定量化した。その結果、 P と DRT の γ 関数の最大値 $\gamma_{\max}$ との関係は、 $\gamma_{\max} = -0.0002P + 0.0123$ （相関係数 $R^2 = 0.94$ ）以上で定式化された。以上の新規なマラリア治療薬と簡易的な早期マラリア診断技術は、マラリア治療介入のための重要な手段となり得る。

2025 年 02 月 04 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 17 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	松原 翔平
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 223 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Study on microwave catheter system for denervation（除神経用マイクロ波カテーテルシステムに関する研究）
論文審査委員	（主査） 教授 兪 文偉
	（副査） 准教授 高橋 応明
	（副査） 教授 SRI SUMANTYO J. T.
	（副査） 准教授 齊藤 一幸

論 文 内 容 の 要 旨

降圧薬に代わる新しい高血圧の治療法として、経血管腎除神経(Renal denervation: RDN)が注目されている。RDN は、腎動脈周囲にある交感神経系を血管内からアブレーションし、不活化することで降圧効果を得る。焼灼に用いられるエネルギーとして最も一般的なものは高周波(Radio frequency: RF)電流である。しかしながら、RF は焼灼領域が狭いことから神経を不活化できる割合が低いことが指摘されている。そこで我々は RF より広く深い焼灼範囲を持つマイクロ波を採用し、RDN 用カテーテルに応用することを検討した。本論文では、らせん構造を持つカテーテルと同軸スロットアンテナを設計した。アンテナはシミュレーションにより反射係数を最適化して寸法を決定した。試作したカテーテルを用いて In vitro 実験を行い、シミュレーションの妥当性を検証した。In vivo 実験では、ブタの腎動脈において、血管に大きな損傷を与えることなく周囲組織の広い範囲をアブレーションすることに成功し、腎ノルエピネフリン濃度が低下したことを確認した。さらに、マイクロ波ジェネレータに組み込むための新しい反射係数推定手法についても提案し、少ないサンプル数の反射振幅と位相を測定するだけで、複数の反射体の距離と反射係数を一度に推定することを可能にした。以上より、マイクロ波 RDN システムの開発要素であるカテーテル、アンテナ、およびジェネレータに関する技術的課題をそれぞれ解決し、新たなマイクロ波 RDN デバイスとして有用であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

降圧薬に代わる新しい高血圧の治療法として、経血管腎除神経(Renal denervation: RDN)が注目されている。RDN は、腎動脈周囲にある交感神経系を血管内からアブレーションし、不活化することで降圧効果を得る。焼灼に用いられるエネルギーとして最も一般的なものは高周波(Radio frequency: RF)電流である。しかしながら、RF は焼灼領域が狭いことから神経を不活化できる割合が低いことが指摘されている。そこで本研究では、RF より広く深い焼灼範囲を持つマイクロ波を採用し、RDN 用カテーテルに応用することを検討した。本論文では、らせん構造を持つカテーテルと同軸スロットアンテナを設計し、さらに、これらを試作して in vitro 実験を行った。この実験では、ブタの腎動脈において、血管に大きな損傷を与えることなく周囲組織の広い範囲をアブレーションすることに成功し、腎ノルエピネフリン濃度が低下したことを確認した。さらに、マイクロ波ジェネレータに組み込むための新しい反射係数推定手法についても提案し、少ないサンプル数の反射振幅と位相を測定するだけで、複数の反射体の距離と反射係数を一度に推定することを可能にした。以上より、マイクロ波 RDN システムの開発要素であるカテーテル、アンテナ、およびジェネレータに関する技術的課題をそれぞれ解決し、これらが新たなマイクロ波 RDN デバイスとし

て有用であることを示した。また、これらの技術要素は、高血圧治療以外のアブレーション技術にも応用可能であると考えられる。

2025 年 01 月 16 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 14 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	周 星宇
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 224 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	A Study on Evaluation of Respiratory Diaphragm Motion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease using MR and CT Images (MR および CT 画像を用いた慢性閉塞性肺疾患における呼吸性横隔膜運動の評価に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 中口 俊哉 (副査) 教授 劉 浩 (副査) 教授 俞 文偉 (副査) 教授 羽石 秀昭

論文内容の要旨

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by airflow limitation and breathing difficulties, often due to prolonged exposure to toxic substances or smoking. This study aims to conduct a comprehensive multi-modal evaluation of respiratory diaphragm motion in COPD patients using both magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). Diaphragm profiles were extracted from sagittal MRI series using a deep-learning-based segmentation method, and motion trajectories were generated via image registration. Low attenuation volume (LAV) data from re-sliced sagittal CT images were calculated for four lung regions. Diaphragm motion asynchronization was assessed using the normalized correlation coefficient (NCC), and correlations between diaphragm motion and regional LAV% were analyzed. Results showed that COPD patients had significant diaphragm motion asynchronization and reduced motion amplitude compared to normal subjects. The mean NCC for vertical diaphragm motion was notably lower in severe COPD patients (0.77) compared to normal subjects (0.96). A strong correlation (regression coefficient: 0.78) was observed between diaphragm motion and LAV% in the lower lung regions. Multivariate analysis further highlighted greater motion limitations in patients with severe COPD. This multi-modal approach provides valuable insights into respiratory mechanics, supporting improved diagnosis and treatment planning for COPD patients.

論文審査の結果の要旨

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は気流制限や呼吸困難を特徴とした疾患である。本研究の目的は、COPD 患者における横隔膜の運動を磁気共鳴画像法（MRI）およびコンピュータ断層撮影（CT）を用いて多面的に評価する技術を確立することである。まず MRI の解析では、矢状面での時系列画像から横隔膜形状を深層学習に基づく方法で抽出し、さらにその画像群から横隔膜の上下動を求めた。特に上下方向の全体的な振幅と、横隔膜上の任意の 2 点間での上下動の同期性を調べた。後者は正規化相互相関（NCC）を用いて評価した。一方 CT の解析では、MR 画像の矢状面に対応する CT 画像において、肺組織の損傷に対応する X 線低吸収領域に注目し、上下前後の 4 つの領域に分けてその体積率（LAV%）を算出した。結果として、COPD 患者は健康者と比較して横隔膜運動の振幅が小さく、非同期性が有意に高いことが示された。また、MRI と CT を組

み合わせた解析では、NCC を目的変数、肺下部の前後 2 領域での LAV%を説明変数とした重回帰分析を行ったところ、強い相関（回帰係数：0.78）が観察された。これはガスの流出入の肺内位置依存性を MRI と CT の両面から裏付ける結果として注目される。この多面的アプローチは、呼吸機能のメカニズムに対する貴重な洞察を提供し、COPD 患者の診断および治療計画の改善に貢献することが期待される。

2025 年 01 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。
2025 年 01 月 31 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	李 哲
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 225 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Quantitative Evaluation of Multi-Camera System and Multi-Modal Data Fusion in Medical Injection Training（医療注射訓練における多カメラシステムとマルチモーダルデータ融合の定量的評価）
論文審査委員	（主査） 教授 俞 文偉 （副査） 教授 羽石 秀昭 （外部審査委員） 教授 折田 純久 （副査） 教授 中口 俊哉 （審査協力者） 准教授 野村 行弘

論文内容の要旨

Accurate, objective assessment of medical injection skills is essential for developing competent healthcare professionals. Traditional training methods rely heavily on subjective evaluations, often lacking the precision needed for thorough skill development. This thesis proposes an approach combining multi-camera systems with multi-modal data fusion techniques to enable objective injection training assessment. Using a hardware system integrated with the YOLOv7 algorithm, this research achieves automatic puncture timing detection. Analysis of 126 training videos showed a mean puncture time of 2.264 seconds with a mean identification error of 0.330 seconds. Statistical tests showed no significant difference ($p=0.25$, $\alpha=0.05$) between the system's results and ground truth, confirming reliability and accuracy. Additionally, a non-contact hand motion tracking system based on MediaPipe Hand technology was developed. This four-camera setup captures and analyzes 3D hand movements, addressing occlusion with confidence distances and validated against a high-precision VICON system. The system achieved an average error of 3.88 ± 3.86 mm in inter-joint lengths, 10.65° in joint angles, 9.24 mm in finger positioning, and 4.15 mm in fingertip distance, offering a cost-effective alternative to traditional systems. To enhance evaluation further, a multi-modal fusion network was developed to combine 3D hand movement data with 2D image features, refined through a multi-head self-attention mechanism for improved accuracy. Evaluated by physicians using OSATS-GRS criteria, the fusion model achieved an accuracy of 0.7238, F1-score of 0.7060, precision of 0.7339, recall of 0.7238, and AUC of 0.8343. This thesis demonstrates that integrating these advanced methods provides a scalable, reliable solution for objectively evaluating medical injection training, establishing a foundation for more effective skill development in medical education.

論文審査の結果の要旨

医療従事者の育成には、医療行為のスキルを正確かつ客観的に評価することが不可欠である。従来のトレーニング方法は指導医による主観的な評価に依存しており、客観性が不足している。本論文では、客観的な注射トレーニング評価を可能にするために、マルチカメラシステムとマルチモーダル融合モデルを組み

合わせた手法を提案した。カメラシステムと YOLOv7 アルゴリズムを使用することで自動穿刺タイミング検出を実現した。126 本のトレーニング映像を分析した結果、平均穿刺時間は 2.264 秒、平均識別誤差は 0.330 秒であった。本システムの出力値と参照値との間に統計的な差違は認められず、信頼性と正確性が確認された。次に、MediaPipe Hand に基づく非接触型の手の動き追跡システムを開発した。4 台のカメラで撮影した手の動きを分析し、信頼距離に基づく最適なカメラ組合せをフレーム単位で決定するアルゴリズムを提案した。この手法は関節間の長さで平均誤差 3.88mm、関節角度で 10.65° 、指の位置で 9.24 mm、指先距離で 4.15 mm の精度を達成し、従来のシステムに代わる費用対効果の高い選択肢を提供した。さらに、機械学習による技量評価を実現するためマルチモーダル融合モデルを提案し、時間情報と手の動きデータを組み合わせ、マルチヘッド自己注意メカニズムによって精度を向上させた。技量評価の基準とされている OSATS-GRS スコアの予測精度を評価したところ、この融合モデルは、精度 0.724、F1 スコア 0.706、適合率 0.734、再現率 0.724、AUC 0.834 を達成した。一連の研究成果により、注射トレーニングの記録・解析・フィードバックの改善に寄与することが確認され、学位論文の価値を認めた。

2025 年 01 月 31 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。2025 年 01 月 31 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	THEE EI KHAING SHWE
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 226 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Analysis of the phonon energy transport in the heterostructures of GaInN and GaN (GaInN と GaN のヘテロ構造におけるフォノンエネルギー輸送の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 森田 健 (副査) 准教授 酒井 正俊 (副査) 教授 音 賢一 (副査) 教授 石谷 善博

論 文 内 容 の 要 旨

III 族窒化物半導体は、高周波および高出力の電子デバイスや可視から紫外域の発光デバイスに広く使用されている。これらのデバイスの動作特性は、フォノン生成による熱エネルギーによって低下し、デバイスのエネルギー損失にもつながる。これらの問題解決のためにはフォノンエネルギーをデバイスの活性層から除去する必要がある。この研究では GaInN/GaN ヘテロ構造におけるフォノン輸送プロセスの分析を行った結果を述べている。初めに、ラマン分光法イメージング法を用いて、サブマイクロメートルの分解能をもって局所的電子密度、フォトルミネッセンス強度および温度上昇を測定して、発熱と発光効率のマイクロイメージングを可能とした。次に、GaInN/GaN ヘテロ界面におけるフォノン輸送の重要な要因を取得した結果を述べている。ここでは、2 レーザを用いた特殊な計測システムをラマン散乱イメージングに導入して解析を行っている。325nm レーザによる GaInN 層の加熱を行い、532 nm レーザーによって下層の GaN 薄膜の温度上昇を観測している。InN モル比 9 % の GaInN と InN モル比が段階的に (0~17%) 変化する GaInN 層をもつ二つの試料を対象としている。横方向フォノン輸送は、325 nm 加熱レーザーの照射位置から 532 nm プローブレザーを走査することによって得ている。界面を横切るフォノン輸送は、これらのレーザーを同じ位置に照射して分析されている。結論として、E2(high)モードの界面における連続性がヘテロ界面でのフォノンエネルギー輸送に関する重要な要素であることが分かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

高周波・高出力の電子デバイスや可視から紫外域の発光デバイスに広く利用が求められている III 族窒化物半導体では、フォノン生成による熱エネルギーによって動作特性が低下し、さらなる熱損失の悪循環が起こっている。この問題解決のためにはデバイス活性層からのフォノンエネルギーの除去が必要であり、ヘテロ界面でのフォノン輸送や電子-フォノンの相互作用のイメージング技術が求められる。本論文は、加熱と計測の二つのレーザーを用いたラマン散乱イメージングシステムを導入してマイクロ LED への応用が期待される GaInN/GaN ヘテロ構造におけるラマン散乱イメージング解析の開拓について述べている。論文では、サブマイクロメートルの分解能をもって局所的電子密度、フォトルミネッセンスおよび温度上昇を測定し、発光効率と発熱の局所解析が同時に可能であることを述べている。次に、GaInN/GaN ヘテロ界面におけるフォノン輸送において特定種のフォノンモードのエネルギー連続性が必要であることを述べている。発熱時にまず生成される縦光学フォノンから空間輸送が可能な音響フォノンへの変換過程を考慮して、熱制御を支配する界面を介したエネルギー輸送に必要な条件として、これらのフォノンモードの中間経由モ

ードが界面で連続性をもつことを示している。本結果はこれまで解決方針が得られていなかった多層膜界面でのエネルギー輸送に関する重要な知見を示し、工学的価値が高いものと思われる。

2025 年 01 月 29 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 29 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	地崎 匡哉
学位（専攻分野）	博士（工学）
学位記番号	千大院理工博甲第工 227 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Unravelling the Exciton Dynamics of Wide-Bandgap Semiconductors by Integrating Phonon, Electron, and Radiation Systems (フォノン, 電子, 輻射系の統合によるワイドバンドギャップ半導体中の励起子ダイナミクスの解明)
論文審査委員	(主査) 教授 森田 健 (副査) 准教授 酒井 正俊 (副査) 教授 KRUEGER PETER (副査) 教授 石谷 善博

論文内容の要旨

本論文では、ワイドバンドギャップ半導体のバルク材料および量子井戸構造における励起子放射効率を決定するメカニズムを熱・電子・輻射過程を統合した解析モデルを構築して調べた結果を述べている。ここでは、励起子の水素原子状主量子数状態を区別し、縦光学 (LO) フォノン衝突、縦音響フォノン衝突、電子衝突、輻射過程の様々な遷移プロセスを取り入れた一種の複雑系の解析を行っている。それぞれの素過程について必要に応じて遷移速度係数の定式化を独自に行い、3 次元および 2 次元のそれぞれについて速度方程式による解析が示されている。その結果、バルク GaN や AlGaIn の放射寿命では実験解析で示されてきた様々なタイプの温度依存性を極低温から室温まで統合して解釈できることを初めて示している。量子井戸構造では、AlN/GaN/AlN 構造における 1 分子層 GaN 量子井戸の 2 次元極限の状態までのモデルにより解析結果を示している。電子・正孔有効質量の状態遷移確率への影響など幾つかの重要な物理過程について慎重に調査した結果、量子井戸幅が厚いものに比べて 1 分子層構造では井戸部に局在する LO フォノンによる励起子状態の励起確率が大きくなる一方、運動量の励起子基底状態への輸送速度が抑えられることなど発光速度を支配する主要特性が明らかにされている。

論文審査の結果の要旨

本論文では、ワイドバンドギャップ半導体のバルク材料および量子井戸構造における励起子放射効率を決定するメカニズムを熱・電子・輻射過程を統合した解析モデルを構築して調べた結果を述べている。ここでは、励起子の水素原子状主量子数状態を区別し、縦光学 (LO) フォノン衝突、縦音響フォノン衝突、電子衝突、輻射過程の様々な遷移プロセスを取り入れた一種の複雑系の解析を行っている。それぞれの素過程について必要に応じて遷移速度係数の定式化を独自に行い、3 次元および 2 次元への拡張のそれぞれについて速度方程式による解析が示されている。その結果、バルク GaN や AlGaIn の放射寿命では実験解析で示されてきた様々なタイプの温度依存性を極低温から室温まで統合して解釈できることを初めて示している。量子井戸構造では、AlN/GaN/AlN 構造における 1 分子層 GaN 量子井戸の 2 次元極限の状態までのモデルによる解析結果を示している。2 次元状態での特殊な幾つかの重要な物理過程について慎重に調査し、量子井戸幅が厚いものに比べて 1 分子層構造では井戸部に局在する LO フォノンによる励起子状態の励起確率が大きくなる一方、運動量の励起子基底状態への輸送速度が抑えられることなど発光速度を支配する主要特性が明らかにされている。特に運動量の状態間輸送に関する知見は、デバイスの発光効率に対して

重要と考えられるにも関わらず従来解析が極めて不十分であったが，本研究でその解析手法が示されたと
言える。以上，本論文には基礎科学および発光デバイスへの応用上重要な知見が示されている。

2025 年 01 月 29 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 29 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏名	藤井 瑠唯
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	千大院理工博乙第理8号
学位記授与の日付	令和7年3月23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	Regulatory Dynamics of Sch9 in Response to Cytosolic Acidification: From Spatial Reconfiguration to Cellular Adaptation to Stresses（細胞質酸性化に応答した Sch9 の調節動態：空間的再構成からストレスに対する細胞適応まで）
論文審査委員	（主査） 教授 伊藤 光二 （副査） 教授 板倉 英祐 （副査） 准教授 阿部 洋志 （副査） 教授 松浦 彰

論文内容の要旨

細胞内外の条件に応答した細胞代謝の制御は、細胞の生存に不可欠である。出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* では、Sch9 は target of rapamycin complex 1 (TORC1) の基質として確立されており、代謝経路とストレス応答を制御している。Sch9 は PI(3, 5)P₂ との結合により液胞膜上に濃縮され、この局在は TORC1 依存的なリン酸化に必須である。これまでの研究で、グルコース飢餓や酸化ストレスが Sch9 の液胞膜からの解離を引き起こすことが示されている。しかし、Sch9 の局在が変化する根本的なメカニズムと生理的意義については、まだ解明が必要である。本研究では、細胞質 pH が Sch9 局在化の制御因子であることを明らかにした。細胞質酸性化を誘導する複数のストレス条件下で、Sch9 が液胞膜から一貫して剥離することを観察した。さらに、Sch9 と PI(3, 5)P₂ の親和性が pH 依存的であることを *in vitro* で確認した。この pH 依存的な Sch9 の局在転換は、TORC1-Sch9 経路の選択的制御と関連している。細胞質酸性化に応答して Sch9 の液胞膜からの解離が阻害されると、ストレス応答遺伝子の発現誘導が欠損し、酢酸ストレスに対する適応応答が遅延した。これらの知見は、Sch9 の局在を適切に制御することが、代謝のリプログラミングに不可欠であることを示している。

論文審査の結果の要旨

細胞内外の条件に応答した細胞代謝の制御は、細胞の生存に不可欠である。出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* では、Sch9 は target of rapamycin complex 1 (TORC1) の基質として確立されており、代謝経路とストレス応答を制御している。Sch9 は PI(3, 5)P₂ との結合により液胞膜上に濃縮され、この局在は TORC1 依存的なリン酸化に必須である。これまでの研究で、グルコース飢餓や酸化ストレスが Sch9 の液胞膜からの解離を引き起こすことが示されている。しかし、Sch9 の局在が変化する根本的なメカニズムと生理的意義については、まだ解明が必要である。本研究では、細胞質 pH が Sch9 局在化の制御因子であることを明らかにした。細胞質酸性化を誘導する複数のストレス条件下で、Sch9 が液胞膜から一貫して剥離することを観察した。さらに、Sch9 と PI(3, 5)P₂ の親和性が pH 依存的であることを *in vitro* で確認した。この pH 依存的な Sch9 の局在転換は、TORC1-Sch9 経路の選択的制御と関連している。細胞質酸性化に応答して Sch9 の液胞膜からの解離が阻害されると、ストレス応答遺伝子の発現誘導が欠損し、酢酸ストレスに対する適応応答が遅延した。これらの知見は、Sch9 の局在を適切に制御することが、代謝のリプログラミングに不可欠であることを示している。本研究は、細胞質 pH 変化のセンサーとしての Sch9 の機能に新た

な知見を与えるもので、細胞のストレス応答の分子機構の解明に貢献する成果として高く評価される。

2025 年 01 月 15 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 01 月 10 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏 名	南 宏
学位（専攻分野）	博 士（農学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農159号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	A Study of the Commuting Behavior of Vacant House Owners in Mountainous Areas 中山間地域における空き家所有者の通い行動に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 秋田 典子 （副査）教 授 齋藤 雪彦 教 授 柳井 重人 准教授 霜田 亮祐

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、空き家所有者の通い行動について、福島県下郷町、会津坂下町において研究したものである。既往研究では、空き家管理や活用という観点からの研究は散見されるが、「空き家所有者の帰省行動が地域社会の持続へ寄与する」との視点を持つ研究はほとんどなく、過疎地域・被災地域における関係人口による地域社会の持続が議論になる中で、社会的に意義があり、時宜を得た研究であると考えられる。

自治体を通じた空き家所有者へのアンケート調査を中心に、自治体担当者や住民へのヒアリングを重ね複合的分析を行った。その結果、①財産管理だけでなく、帰省時のレクリエーション的行動が帰省の動機づけとなっていること、②墓参・財産管理など個人的行動だけではなく、地域での個人的つきあいや地域社会活動への参加の実態を定量的に明らかにしたこと、③空き家所有者を仮想的に地域住民と仮定して、その住民に占める割合を試算したところ、人口、空間管理、地域のつきあいなどで地域社会の中で一定の役割を果たすこと、④両地域での比較分析の結果、帰省行動の差異が、地理的、地形的、経済的、文化的条件に規定されることなどを明らかにした。

つまり、首都圏から3時間圏内の中山間地域において、空き家所有者は、地域社会の持続に一定の寄与をしていることを実証的、定量的に示すことができ、今後の空き家、移住等の地方創生関連施策に資する基礎資料となりうる先駆的研究であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は空き家所有者の通い行動について研究したものである。本論文は令和7年1月9日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。令和7年1月23日に公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の直後と令和7年2月28日に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。具体的には、空き家所有者の帰省行動の詳細を明らかにしたこと、特に財産管理だけではなく帰省時のレクリエーション的行動が動機づけとなっていること、地域でのつきあいや地域活動参加の実態を明らかにし、両地域の比較分析を行ったことである。これらは新たな知見として高く評価できる。しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において、1)引用文献、出典、英文の修正、2)調査対象地域の説明に関する補足、3)空き家管理の動機付けに関する記述の付加などの課

題が指摘された。これらの課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても英語での発表能力をもつことを確認した（International Conference 2019 on Spatial Planning and Sustainable Development, 2019 にて英語で発表）。さらに、本論文の内容に関する論文が〔日本建築学会第 18 回住宅系研究報告会（2023）、第 18 巻 P41-50〕、〔住総研研究論文集・実践研究報告集 50 巻（2024）P269-279〕に公表されており、特に後者の研究においては申請者が自ら調査の実施と結果の分析作業を行っており極めて高い貢献があったことを確認している。

氏 名	王 婉晴
学位（専攻分野）	博 士（農学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農160号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	山間地域における高齢世帯の持続性と地域外家族による生活支援
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 木下 剛
	（副査）准教授 齋藤 雪彦 教 授 竹内 智子
	准教授 章 俊華

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は福島県下郷町と群馬県南牧村2地域を対象に、在住高齢世帯の生活構造と地域外家族（転出世帯）による生活支援を分析したものである。既往研究では在住高齢世帯の生活構造の分析や地域外家族による生活支援を別個に分析したものが散見されるが、双方の関係性を分析・考察したものはほとんどなく、学術的に独自性を有し、関係人口による地域社会の維持が議論になる中で、社会的意義を持つ時宜を得た研究と考えられる。

両自治体への在住高齢世帯へのアンケートを中心に、自治体や住民代表者へのヒアリングを付加するなど多層的な調査を行った。その結果、在住高齢者の生活構造（買い物・通院パターン）と地域外家族の生活支援パターンを分析し、その相関をみると、①要介護度が高いなど生活支援を必要とする層では、地域外家族の高頻度な支援を受けている層と、地域外家族の生活支援をほとんど受けていない層に2極化しており、後者の存在を問題提起し、その割合を定量的に示し、②同時に、地域外家族の生活支援を含む帰省行動を両地域で比較することにより、地理的、地形的、経済的、文化的条件に帰省行動が規定されており、その定量的な差異等を示すことができた。

つまり、大都市から3時間圏内の比較的交通条件の良い山間地域においては地域外家族の生活支援により、かろうじて地域社会が維持されていることを実証的に示し、今後の地方創生や地域政策の基礎資料となりうる研究と考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は高齢者世帯の生活構造と地域外家族の生活支援について研究したものである。本論文は令和7年1月9日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和7年1月29日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の直後と令和7年2月28日に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。高齢者世帯の生活構造と地域外家族の生活支援を複合的に分析した点、地域外家族の帰省状況、支援状況と高齢世帯の買い物・通院などの外出行動の関係性を、対象地間で比較分析した点である。

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において以下の課題が明らかとなった。具体的なデータに基づいていない考察が散見される、予備審査での修正点の修正内容が明示されていないなどの指摘があった。

この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても試験の結果、その（英語）の能力をもつことを確認した（2019 International Conference of Asia-Pacific Planning Societies, pp. 86-98 にて英語で発表した）。さらに、本論文の内容に関する論文が「Sustainability, 2024, 16(23), 10547」および「Sustainability, 2025, 17(5), 2142」に公表されていることを確認した。

氏 名	吉田 達也
学位（専攻分野）	博 士（農学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農161号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	捕食者の痕跡に対するナミハダニの状況依存的反応に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 野村 昌史
	（副査）准教授 長 泰行 教 授 宍戸 雅宏
	准教授 梅木 清

論 文 内 容 の 要 旨

被食者は、捕食者の痕跡などを用いて捕食リスクを評価し、その形態や行動を変化させる対捕食者反応を示す場合がある。こうした被食者の対捕食者反応は、コストを伴い、被食者の個体群サイズに負の影響を及ぼすとされる。被食者の動態を予測するため、被食者の対捕食者反応の状況依存性を明らかにすることが重要である。本研究では、材料に、被食者ナミハダニ *Tetranychus urticae*（以下、ハダニ）とその捕食者チリカブリダニ *Phytoseiulus persimilis*（以下、チリ）、ミヤコカブリダニ *Neoseiulus californicus*（以下、ミヤコ）を用い、カブリダニの痕跡に対するハダニの産卵場所選択が、植物微細構造トライコーム、捕食者の空腹状態、ギルド内捕食によって受ける影響を検証した。その結果、トライコーム密度の高いインゲン初生葉裏にチリの痕跡が多く残っても、ハダニは依然としてその葉裏への産卵を好むことが分かった。また、ハダニは、ハダニ卵への捕食圧が高い空腹のチリ、ミヤコの痕跡が残る葉片を避けて産卵した。さらに、ハダニは、ミヤコの痕跡が残る葉片とギルド内捕食が生じたチリとミヤコの痕跡がともに残る葉片を、同程度避けて産卵した。カブリダニの痕跡に対するハダニの産卵場所選択は、必ずしも捕食リスクを反映しているわけではなく、ハダニの動態の予測にはその不一致を生む要因の考慮が重要であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は農業の重要害虫であるナミハダニが捕食性天敵であるカブリダニ類から受ける非消費的効果の状況依存性について研究したものである。本論文は令和7年1月9日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和7年1月30日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究（または論文）は以下の点が学術論文として評価できる。天敵が植物上に不均一に残す痕跡がナミハダニを生存に不利な部位へと移動させること、ナミハダニの捕食回避行動が天敵の絶食によって弱まること、天敵種間で生じる捕食がナミハダニの産卵選好性を変化させることを示した点である。

発表会の質疑応答を経た審査会において、総合考察に本論文で得た成果にも基づいた害虫防除への提言を盛り込むことが課題として挙げられた。この点に対しては修正が軽微であ

り、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および英語についても試験の結果、その能力をもつことを確認した。国際昆虫学会にて英語で発表、英語で論文を2報執筆した。さらに、本論文の内容に関する論文が [Experimental & Applied Acarology, 2024, 93(1), 155-167] に1報公表され、[Applied Entomology & Zoology]に1報受理されていることを確認した。

氏 名	朱 泓静
学位（専攻分野）	博 士（農学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農162号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Studies on the co-infection, pathogenicity, and host resistance mechanisms of soil-borne viruses in barley and wheat ムギ類における土壌伝染性ウイルスの共感染、病原性、抵抗性遺伝子機能に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 井川 智子 (副査) 准教授 佐々 英徳 教 授 菊池 真司 准教授 華岡 光正 准教授 南川 舞 (外部審査委員) 鳥取大学准教授 佐久間 俊

論 文 内 容 の 要 旨

Furovirus and Bymovirus are economically significant viral pathogens that pose severe threats to barley (*Hordeum vulgare*), wheat (*Triticum* spp.), and other Triticeae species worldwide. Both Furovirus and Bymovirus are transmitted by the widespread protozoan *Polymyxa graminis*. However, there are few reports on the characteristics of virus multiplication and the resistance mechanism in plants growing in virus-contaminated soil.

First, the differences in Japanese soil-borne wheat mosaic virus (JSBWMV) and Barley yellow mosaic virus (BaYMV) multiplication characteristics under co-infection conditions were investigated in barley. The time series of virus analysis of virus multiplication showed that JSBWMV infection in roots precedes BaYMV infection by two weeks, while the movement from roots to leaves occurred nearly simultaneously for both viruses. Histological analysis detected both viruses in barley root, leaf sheath, and leaf blade sections, with slight differences in localization.

Further investigation of the response to these viruses in barley pan-genome accessions, provides access to previously hidden genetic variation for genetic studies and breeding. It was also confirmed that JSBWMV could only infect Norin 61 among the wheat pan-genome accessions, while BaYMV couldn't infect any of them, suggesting host defense against BaYMV in wheat.

BaYMV strains in Japan are differentiated and currently classified into types I to V based on the susceptibility of barley cultivars.

In this study, the key viral genome factors that affect the resistance mechanism of the *rym3* gene was investigated. By comparing viral genome sequences, the key mutation sites in the virus-binding protein VPg was identified.

論文審査の結果の要旨

本論文はムギ類の土壌伝染性ウイルス増殖の特徴と抵抗性遺伝子機能について研究したものである。本論文は令和7年1月8日に提出され、その後上記6名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。令和7年1月28日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は、以下の点が学術論文として評価できる。複数のウイルスが共感染した際の知見は多くないが、本研究ではJSBWMVとBaYMVが共感染した際のそれぞれのウイルスの増殖の動態を明らかにした。次に、BaYMV抵抗性遺伝子rym3を打破する新規のウイルス系統を見出し、抵抗性打破に重要と思われる遺伝子の変異を特定した。また、WYMV抵抗性遺伝子Ym2の自然変異とコムギのウイルス応答との関係を解析した。

提出された論文には体裁に関する軽微な指摘があったが短期間で修正可能であり、修正の上で学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および外国語についても、国際学会において英語で発表しており、投稿論文も英語で執筆していることから、英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文がGenes (2024) 15 (6) 697に筆頭著者論文として掲載されている。またもう一報の筆頭著者論文は、Physiologia Plantarum (2024) 176: e1454に掲載されている。

氏 名	PITTI RIVERA EDUARDO ALBERTO		
学位（専攻分野）	博 士（農学）		
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農163号		
学位記授与の日付	令和7年3月31日		
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	Study of bacteria that facilitate the effect of anaerobic soil disinfection at low temperatures and their bactericidal mechanism 低温での土壤還元消毒効果を促進する細菌とその殺菌機構の研究		
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授	宇佐見 俊行	
	（副査）教 授	穴戸 雅宏	教 授 野村 昌史
	教 授	天知 誠吾	

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、新規の土壤消毒法である土壤還元消毒法（ASD）について、青枯病菌を供試病原菌として、低温で消毒効果が得られるように ASD の改良を研究したものである。一連の ASD 実験の結果、旭市の土壌は、20℃でも青枯病菌に対してより ASD 効果があることが判明したため、本土壌から分離された嫌気性細菌 22 菌株を用いて ASD を繰り返し、最終的に 3 菌株を選抜した。それらは全て *Paenibacillus* 属細菌と同定し、青枯病菌の成長抑制作用を認めた。さらに、圃場試験でも、これら 3 菌株の混合接種によって青枯病菌の生存数が減少することを確認した。本論文は令和 6 年 10 月 24 日に提出され、その後、上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和 6 年 11 月 15 日に予備審査会を開催し、論文発表と質疑応答を行い、以下の審査結果を得た。

本研究は、以下の点が学術論文として評価できる。*Paenibacillus* 属菌によって、低温での ASD 効果が促進される発見は新規性があり、博士論文としての評価でき、また、その応用により、本消毒法がより有効に社会実装されることが期待できる。しかし、*Paenibacillus* 菌の殺菌性土壤金属イオンに対する耐性についての考察を加えることが課題として指摘された。

上記課題は、期限内に修正可能であり、博士論文として審査を進めることが適当であると結論した。また、本論文の内容に関する論文が *Journal of General Plant Pathology* 誌（2024 年 90 刊 344-352 頁）に公表され、さらに続報（2 報目）を執筆中であることを確認した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は新規の土壤消毒法である土壤還元消毒法（ASD）について、青枯病菌を供試病原菌として、低温で消毒効果が得られるように ASD の改良を研究したものである。本論文は令和 7 年 1 月 8 日に提出され、その後上記 4 名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和 7 年 1 月 31 日に公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。一連の Screening 実験により選抜された *Paenibacillus* 属 3 菌株によって、低温での ASD 効果が促進される発見は新規性があり、博

士論文としての評価でき、また、その応用により、本消毒法がより有効に社会実装されることが期待できる。

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において以下の課題が明らかとなった。

Paenibacillus 菌の低温における殺菌効果に青枯病菌に対する拮抗性についても、その作用機構の考察も加えることが課題として指摘された。この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および、外国語についても英語での学会発表が2回あることから英語によるコミュニケーション能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が *Journal of General Plant Pathology* 誌（2024 年）90 巻、344-352 頁に公表されていること、および、2 報目が同誌に 2025 年 1 月 28 日付で受理されていることを確認した。

氏 名	汪 琳
学位（専攻分野）	博 士（農学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農164号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	INVESTIGATION OF CHANGES IN COOKED RICE ATTRIBUTES BY ADDING VARIOUS MANIPULATIONS AND SUPPLEMENTS 各種操作や物質の添加による米飯の特性変化の調査
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 江頭 祐嘉合 （副査）教 授 小川 幸春 准教授 彦坂 晶子 准教授 深野 祐也

論 文 内 容 の 要 旨

This study investigated the physicochemical modifications of cooked rice caused by adding various supplements with various manipulations. Firstly, rapeseed oil, dried chili pepper, and mustard powder were added into cooked rice. The physicochemical and digestive properties were examined by applying multiple analysis techniques and how they affected cooked rice quality, including starch digestibility. All samples adding supplements showed an increase in surface firmness (0.77–0.95 N) and a decrease in thickness (2.23–2.35 mm) and surface adhesiveness (1.43–7.22 N). Cooked rice adding rapeseed oil showed the opposite trend for the overall firmness against others and retard the starch hydrolysis rate. That could be considered due to its reinforced structure and the presence of a lipid layer, which inhibits the penetration of enzymes as physical barriers. A decrease in hydrolysis rate was also observed in the samples adding dried chili pepper and mustard powders. This might be attributed to the effects of inhibiting enzymes by releasing substances. The content of resistant starch (RS) and slowly digested starch (SDS) was increased in all samples by adding supplements. These results suggested the formation of amylose-guest molecule complexes, potentially enhancing functional starch. Lipid has crucial applications for improving the quality of starchy products. Herein, the influence of lipid modification and thermal treatment on the physicochemical properties and starch digestibility of cooked rice prepared with varied addition manipulations was investigated. Rice bran oil (RO) and medium chain triglyceride (MCT) oil manipulations were performed either before (RO_BC, MO_BC) or after (RO_AC, MO_AC) cooking. Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC–MS) was applied to determine the fatty acid (FA) profiles. Nutritional quality was analyzed by quantifying total phenolics, atherogenic (AI), and thrombogenic (TI) indices. All complexes exhibited higher surface firmness, a soft core, and less adhesive. FTIR spectrum demonstrated that the guest chemistry component affected some of the dense structural attributes of V-amylose. The kinetic constant (k) was in the range between 0.47 and 0.86 min^{–1} wherein before mode presented a higher value. The lowest glucose release was observed in the RO_BC sample, whereas the highest complexing index (CI) was observed in the RO_AC sample,

indicating that the dense molecular configuration of complexes that could resist enzymatic digestion was more critical than the quantity of complex formation. Despite the damage caused by mass and heat transfer, physical barrier, intact granule forms, and strengthened dense structure were the central contributors affecting the digestion characteristics of lipid-starch complexes.

論文審査の結果の要旨

本論文は、コメの炊飯過程および炊飯後の米飯への油脂類およびスパイス類の添加が糖質消化性に及ぼす影響について研究したものである。本論文は令和7年1月9日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和7年1月24日に公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。

- 1) ワサビやトウガラシなどのスパイスが米飯の糖質消化性に関与することを解明した点
- 2) 油脂の添加やそのタイミングが糖質消化性に関与することを解明した点
- 3) 糖質消化性変化の原因としてデンプンの分子構造変化が関わっていることを解明した点

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において下記の点が課題として指摘された。

- a) 油脂の種類や、ワサビ、トウガラシによる糖質消化性抑制効果のメカニズムについての考察が不足している点
- b) 実験試料や炊飯などの反復条件を明確にするとともに実験結果の解釈にそれらを加える必要がある点

これらの課題に対する修正は軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。

以上より申請者が博士（農学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および国際学術誌に英文論文が掲載されていることを通じて英語力をもつことも確認した。また本論文の内容に関する論文が Food Research International, 186, 114381, 2024

(<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114381>) および Scientific Reports, 14:24606, 1-12, 2024 (<https://doi.org/10.1038/s41598-024-75847-7>) として公表されていることを確認した。

氏 名	齋藤 洸太			
学位（専攻分野）	博 士（農学）			
学 位 記 番 号	千大院園博甲第農165号			
学位記授与の日付	令和7年3月31日			
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
学 位 論 文 題 目	光学シミュレーションと進化計算を利用した植物工場の照明設計最適化			
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授	彦坂 晶子		
	（副査）教 授	後藤 英司	教 授	松岡 延浩
	教 授	小川 幸春	准教授	淨閑 正史

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では光学シミュレーションと進化計算を用いた照明設計の最適化手法（照明設計適化）の妥当性検証を行った。続いて、照明設計最適化を用いて植物工場の照明設計時にどの設計の要素が光合成速度や電気エネルギー利用効率（EUE）に影響を与えるかを調査した。

第2章では、照明設計最適化で求まる照明設計を再現してコマツナを栽培し、照明設計最適化における目的関数（個体群光合成速度、個体光合成速度の均一性、EUE）に応じて、コマツナの乾物重やその均一性、EUE が変化するかを調査した。その結果、両者の間には相関があり、最適化された照明設計の中から栽培方針に応じて照明設計が選択可能であると示唆された。

第3章では、照明器具の配置や光量子束、反射板の設置方法、栽植密度などの最適化を行った。その結果、照明器具の総光量子束や栽培装置端の照明器具の配置、LAI が主に目的関数に影響を与えており、照明設計時にはこれらに注目すべきと考えられた。

第4章では、上方照射が個体群の光合成速度に与える影響の調査および、上方照射を行う栽培装置における上方照射の配光や栽植密度の最適化を行った。その結果、上方照射により個体群の光合成速度が8-13%増加することが示唆された。配光や栽植密度の最適化について、株あたりの受光量やPPFDのばらつき、照明率には、配光よりも栽植密度が大きな影響を与えていた。

以上より、照明設計最適化により、栽培の方針に応じてどの設計の要素に注目して照明設計すべきかを判断可能であると示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は光学シミュレーションと進化計算を利用した植物工場の照明設計最適化について研究したものである。本論文は令和7年1月8日に提出され、その後上記5名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和7年1月30日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究では、光学シミュレーションと進化計算を用いた照明設計の最適化手法（照明設計

適化)に取り組んだ。照明設計最適化を用いて植物工場の照明設計時にどの設計の要素が光合成速度や電気エネルギー利用効率 (EUE) に影響を与えるかを解析した。2 章では、コマツナを栽培し、最適化された照明設計の中から栽培方針に応じて照明設計が選択可能であることを示した。3 章では、照明器具の配置や光量子束、反射板の設置方法、栽植密度などの最適化を行った。4 章では、下方照射と上方照射の配光や栽植密度の最適化を行った。これらの結果から、照明設計最適化の手法は、栽培の方針に応じてどの設計の要素に注目して照明設計すべきかを提案でき、生育に適する光環境の評価が可能であることを示した。

以上より申請者が博士 (農学) の学位に値する専門分野における能力を有すること、および外国語についても、国際学会にて英語で 2 件の発表、英語で論文を 3 報執筆しており英語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が第 1 著者として *Frontiers in Plant Science*, 14:1111338, 2023 と *Acta Horticulturae*. 受理 (2024 年 11 月 11 日) されていることを確認した。

氏 名	矢作 岳
学位（専攻分野）	博 士（ランドスケープ学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第ラ14号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	三次元点群データを活用した日本庭園植栽における動的空間特性の 検出と記譜に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 加藤 顕 （副査）教 授 章 俊華 教 授 武田 史朗 准教授 竹内 智子 （外部審査委員） 東京大学大学院工学系研究科教授 三谷 徹

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、日本庭園の変動が特徴的な植栽空間における動的な空間特性に着目し、森林研究の計測・解析手法を最適化することで、透かし変化を対象とした年期の動的空間特性と枝葉のゆらぎを対象とした短期の動的空間特性の検出を試み、その特徴を明らかにした。さらに、庭園空間の物理的な範囲以外の空所に点群データを生成し、鑑賞者の感覚的な視覚効果による属性を付与することで、動的空間特性の記譜を試みた。研究対象は、京都南禅寺大寧軒で透かしの変化を解析し、同じく京都の渉成園内の丹楓溪でゆらぎの解析を行った。透かし変化では、1 m³を最小単位とした抽象的な図を作成し、外周延長の変化に着目した水平階層分布により植栽全体の空間構造の変化を解析した。さらに、視点場からの距離がデータ化される 360° パノラマ図を作成し、視点からの遠近を考慮した視距離変化の効果を解析した。ゆらぎについては、同一箇所でも3回の時間差で計測し、ボクセル化により整列、重ね合わせることで、重複の不一致点を「ゆらぎ」と定義し、検出した。その後、1 m³内のゆらぎ点群の数をもとに強度を区分し、その分布の特徴を解析した。結果、透かし変化では、外縁部の複雑性を高め、樹木群全体で1mの層規模で階層のある空間を形成していることが明らかになった。また、視距離変化では、3つの特徴的な型に分類でき、植栽配置と透かしの関係を考察した。ゆらぎについては、高さ1.5-2.5mの園路沿いや樹木の頂部に大きなゆらぎ強度が分布している等、水平分布の特徴が明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、3次元点群データをの解析技術を応用発展させ、これまで記述が困難であった日本庭園の植栽環境を、その動的特性の面から評価する新規性の高い研究である。論文は令和7年1月6日に提出され、その後上記5名の審査委員により、内容および構成等の観点から慎重に審査された。令和7年1月20日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答、および審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は、庭園研究にふさわしい点群データ解析手法を新たに開発していること、庭園空間を剪定や季節変化に加え風による揺らぎまで含めた動的な特性から評価する手法を確立したこと、さらには、植栽そのものではなくその空隙部分の評価を行う視点を提示していることから、学術論文として価値が高いと評価された。

予備審査からの質疑にも本審査では十分に応えたものとなっており、内容的にも発展性が期待できる研究である。研究としての価値や発展性が高かったため、本論文とは別に本審査における質疑応答の内容から研究発展のため、今後の研究展開についての回答書を追加で文面として提出を求め、審査委員全員が提出された回答書の記載内容を承認した。

以上より申請者が博士（ランドスケープ学）の学位に値する専門分野における学識と技術力を有すること、および外国語についても、英語論文提出や発表などによりその能力を確認した。さらに、本研究に関する論文が、ランドスケープ研究第 84 巻 5 号頁 531-534、ランドスケープ研究第 85 巻 5 号頁 517-120、Journal of Environmental Information Science, Vol.2023, No.2, p.21-31 に査読受理されていることも確認した。

氏 名	林 雨炫
学位（専攻分野）	博 士（ランドスケープ学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第ラ15号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	The Application of Digitalization in Urban Public Green Spaces: A Case Study of Zoos 都市公共緑地におけるデジタル技術の応用：動物園を対象とした研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木下 剛 (副査) 教 授 霜田 亮祐 教 授 章 俊華 教 授 加藤 顕

論 文 内 容 の 要 旨

This research focuses on the application of digital technologies to improve the management and ecological performance of urban public green spaces, specifically zoos. The study examines three major Japanese zoos—Ueno Zoo, Kyoto Zoo, and Tama Zoo—due to their diverse environmental and climatic conditions. It explores how zoos, as a unique type of urban park, play a vital role in urban ecosystems by mitigating the urban heat island effect, enhancing biodiversity, and improving air quality. The study highlights the need for advanced digital tools in zoo landscape management, addressing the limitations of traditional Geographic Information Systems (GIS). By utilizing digital models and environmental analysis tools like Grasshopper and its plugins (e.g., Ladybug, Butterfly), the study simulates critical environmental factors such as sunlight, wind conditions, and thermal comfort. These simulations provide a data-driven approach for optimizing zoo design and enhancing visitor experience. Additionally, the research integrates quantitative and qualitative evaluation methods such as the Analytic Hierarchy Process (AHP) and Fuzzy Comprehensive Evaluation Method (FCEM) to assess the effectiveness of digital platforms in zoo management.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は都市部の公共緑地、特に動物園の管理と生態学的パフォーマンスを向上させるためのデジタル技術の活用について研究したものである。本論文は令和7年1月9日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。令和7年1月27日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。本研究は都市環境にある動物園の生態的役割とデジタル技術の応用を結びつけることに新規性があり、都市緑地管理に新たな視点を提供し、将来のスマートシティにおける動物園の可能性を示唆している点が評価される。

しかし、発表会の質疑応答を経た審査会において以下の課題が明らかとなった。①研究内容や分析方法の新規性を明確に記述すること。②動物の本来の生息地と動物園環境の比較でポジティブな評価のみでは

なく、ネガティブな評価も含め、屋外環境での動物飼育の評価を加筆修正すること。③動物園環境を Green Infrastructure として、人間のみならず動物の視点からの課題や重要性を検討することなどが挙げられた。この課題に対しては修正が軽微であり、修正確認を行い、学位論文に値すると判断した。以上より申請者が博士（ランドスケープ学）の学位に値する専門分野における学識を有すること、および中国人留学生として、外国語についても国際学会 SPSPD2023（Kanazawa University）で発表、英語で論文を2報執筆したことからも、その英語、日本語の能力をもつことを確認した。さらに、本論文の内容に関する論文が Land, 12, Article 1. 1/2023、Land, 12, Article 9. 9/2023 に公表されていることを確認した。

氏 名	劉 坤
学位（専攻分野）	博 士（ランドスケープ学）
学 位 記 番 号	千大院園博甲第ラ16号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	A Study on the Characteristics and Preservation of Gardens' Space in the Pingjiang Ancient City, Suzhou, China from the Ming to the Republic of China Period 明代から中華民国期までの中国蘇州平江古城における庭園空間の特性と保存に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武田 史朗 (副査) 教 授 章 俊華 准教授 竹内 智子 准教授 加藤 顕

論 文 内 容 の 要 旨

Chinese classical gardens are a vital part of China's cultural heritage, with Suzhou's Pingjiang ancient city exemplifying this art form. However, rapid urbanisation has posed critical challenges to preservation, highlighting the need for scientifically-based approaches that ensure sustainable protection within modern urban development.

This study systematically analyses the spatial characteristics and evolution of gardens in Pingjiang from the Ming Dynasty to the Republic of China, offering preservation recommendations. The objectives include: (1) examining global research trends in garden heritage conservation and the uniqueness of Suzhou studies; (2) exploring internal spatial characteristics and influencing factors; (3) assessing external distribution patterns and their influencing factors. Initially, bibliometric and visualisation tools were used to review studies from 2004 to 2024. Global research showed a marked rise, with digital technology, sustainable management, and integrated approaches emerging as key themes. Conversely, Suzhou studies focused more on isolated design elements, lacking comprehensive spatial analysis, which provided a theoretical foundation for subsequent research. Focusing on 27 representative gardens, space syntax and statistical methods revealed significant differences in internal characteristics like building density and spatial integration, reflecting owners' social status and cultural tastes, thus guiding categorised conservation. GIS analysis showed garden distribution evolving from dispersed in the Ming period to centralised in the Qing, and multi-centred by the Republic of China, influenced by factors such as water networks, religious sites, and economic hubs. This change mirrored shifts in Suzhou's social structure and urban functions.

Based on these findings, differentiated preservation measures and digital monitoring methods are proposed. The study emphasises integrating garden conservation with the surrounding environment through holistic urban planning. In conclusion, this study enhances understanding of Pingjiang gardens' spatial characteristics, providing scientific guidance for heritage preservation and offering reference points for conservation in other contexts.

論文審査の結果の要旨

本論文は明代から中華民国期までの中国蘇州平江古都における庭園空間の特性と保存に関する研究である。本論文は令和7年01月06日に提出され、その後上記4名の審査委員により論文の内容および構成等の観点から慎重に審査された。

令和7年01月20日に、公開論文発表会を開催し、論文の発表と論文内容に関する質疑応答を行った。発表会の後に審査会を開催し、以下の結果を得た。

本研究は以下の点が学術論文として評価できる。①2004～2024年の研究を文献計量学と可視化ツールでレビューし、庭園遺産保存に関する世界的研究動向と蘇州研究の独自性を検証したこと。②庭園内部の空間構造や特徴とその影響要因を探ったこと。③庭園外部の分布パターンと変化要因を明らかにしたこと。

上記の評価を踏まえつつ、第2章ではクラスター分析の結果の再確認をする必要があること、第3章では都市水系と庭園の関連性の視点により、保存方法及び実現するための対策や経済的な影響要因に関する記述を加えることなどが求められた。この課題に対する修正作業は軽微であり、修正結果の確認を経て、本論文は学位論文に値すると判断された。

以上により申請者が博士（ランドスケープ学）の学位に値する専門分野における学識と技術力を有することを確認した。また、本研究の内容に関する論文が、以下、2報の国際ジャーナル（Heritage Science と Journal of Asian Architecture and Building Engineering）に公表されていることが確認できた。外国語についても、予備審査会と本審査会の論文発表および質疑応答はすべて英語で行ったため、外国語の能力を確認した。

氏名	永登 大和
学位（専攻分野）	博士（学術）
学位記番号	千大院融博甲第学 23 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	社会的注意に関する認知的基盤の解明—社会的手がかりが視覚的注意に及ぼす影響に関する検討—
論文審査委員	（主査） 教授 木村 英司 （副査） 教授 一川 誠 （副査） 准教授 牛谷 智一 （外部審査委員） 准教授 大隅尚広 （副査） 教授 溝上 陽子

論文内容の要旨

本研究は、視線や指差しなどの社会的手がかりによって喚起された視覚的注意（社会的注意）の特性やその基礎にある過程について解明することを目的とした。視覚的注意の空間的、時間的特性に関する 2 つの研究が行われた。研究 1 では、社会的手がかりである視線刺激や指差し刺激によって喚起された視覚的注意と、非社会的手がかりである矢印によって喚起された視覚的注意との空間的特性の違いが検討された。その結果、矢印によって喚起された注意はオブジェクト単位での視覚情報処理の促進を可能にするのに対し、視線手がかりによって喚起された注意は手がかりに近接した領域のみ視覚情報処理を促進することが見出された。研究 2 では、社会的手がかりによって喚起された視覚的注意の時間特性を解明するため、手がかり刺激と標的刺激の提示の間の時間間隔（SOA）に複数の段階を設け、視覚的注意による視覚情報処理の促進と、その処理における刺激文脈の効果が調べられた。その結果、手がかり刺激と標的刺激の間の SOA によって変動すること、視線手がかり独自に文脈要因の影響を受けること、視線刺激と指差し刺激との間でも注意の効果が異なることが見出された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、視線や指差しなどの社会的手がかりによって喚起された視覚的注意（社会的注意）の基礎にある過程について解明することを目的とした。視覚的注意の空間的、文脈的特性に関する 2 つの研究が行われた。研究 1 では、社会的手がかりである視線刺激や指差し刺激によって喚起された視覚的注意と、非社会的手がかりである矢印によって喚起された視覚的注意との空間的特性の違いが検討された。その結果、指差しと矢印によって喚起された注意はオブジェクト単位での視覚情報処理の促進を可能にするのに対し、視線手がかりによって喚起された注意は手がかりに近接した領域の視覚情報処理のみを促進することが見出された。研究 2 では、手がかり刺激と標的刺激の提示開始間時間差（SOA）に複数の段階を設け、視覚的注意による視覚情報処理の促進と、その処理における刺激文脈の効果が調べられた。その結果、比較的簡単な標的検出課題において、視線手がかりでのみ文脈による反応の遅延が認められた。この視線手がかりに限定的な文脈効果は、比較的困難な標的弁別課題では失われ、手がかりと標的の一致効果も視線手がかりでのみ失われた。本研究については、視線や指差しなどの社会手がかりによって喚起された視覚的注意に関して、その空間的、時間的特性や文脈要因によって受ける影響を明らかにし、社会的注意の特性への理解を深めた点が主要な貢献として高く評価できる。

2025 年 02 月 03 日に公開論文発表会・本審査委員会を開催し、論文発表、質疑応答及び審査が行われた。

2025 年 02 月 02 日に本論文に関して剽窃チェックを行い、問題がないことを確認した。

氏 名	井田 茉莉子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2210 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	MAGI-2 regulates the organization of podocyte actin cytoskeleton through its interaction with α -actinin-4 and synaptopodin (MAGI-2 のポドサイトにおける α -アクチニン-4 およびシナプトポジンを経た細胞骨格制御機構の解明)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平 原 潔 (副査) 教 授 中 島 裕 史 教 授 安 西 尚 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）は、隣接細胞間にスリット膜と呼ばれる足突起の噛み合わせ構造を形成することで、尿産生における最終濾過障壁として機能する。これまで、腎臓疾患において、ポドサイト障害によりアクチン細胞骨格の再構成を伴った足突起の消失が起り、これが尿中への蛋白漏出、ひいては病態の進行に重要であることが知られていたが、このアクチン骨格の再編制御機構の詳細は不明であった。本研究では足場蛋白の一つ membrane-associated guanylate kinase inverted 2 (MAGI-2)に着目し、そのアクチン骨格制御における役割を解明し、新規治療標的としての可能性を明らかにすることを目的とした。

【方法】遺伝子改変マウスを用いて、成体のマウスポドサイト特異的に MAGI-2 をノックアウトし、ポドサイトにおけるアクチン骨格の局在変化を観察した。さらに、培養細胞を用いて、免疫沈降実験による MAGI-2 とアクチン骨格の構成要素である α -actinin-4 と synaptopodin との結合ドメインの同定、共発現による細胞内局在変化の解析を行った。

【結果・考察】ポドサイトにおける MAGI-2 欠失により本来足突起の中心部に存在するアクチン線維束が基底膜直上に移動し、MAGI-2 が細胞骨格再編に寄与していることが明らかとなった。また、免疫沈降法により MAGI-2 が synaptopodin および α -actinin-4 と複合体を形成すること、培養ポドサイトにおいて、アクチン骨格の細胞間接触面への局在変化を誘導することが明らかになった。すなわち、MAGI-2 は、これまで知られていたスリット膜構成蛋白の足場蛋白としての役割に加え、アクチン線維関連蛋白と結合してポドサイトの細胞骨格再編において重要な働きを示すことが初めて明らかになった。

【結論】MAGI-2 は synaptopodin、 α -actinin-4 に直接結合してアクチン線維の細胞内局在を制御し、ポドサイトのアクチン骨格再編において重要な役割を果たす。すなわち MAGI-2 はポドサイトの足突起消失を防ぎ、糸球体硬化の進展を抑制する新規治療標的となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

腎疾患において、ポドサイト障害によりアクチン骨格の再構成を伴う足突起の消失が起こり、蛋白尿と病態進行に関与するが、その制御機構の詳細は未だ不明である。本研究では、足場蛋白 MAGI-2 に注目し、そのアクチン骨格制御における役割を明らかにした。成体マウスのポドサイト特異的に MAGI-2 をノックアウトし、アクチン骨格の局在変化を観察した。また、培養細胞を用いてアクチン関連蛋白である α -actinin-4 と synaptopodin の MAGI-2 の有無による結合様式と局在変化を解析した。MAGI-2 欠失によりマウスポドサイトのアクチン線維束が基底膜直上に移動し、MAGI-2 が細胞骨格再編に寄与することが明らかとなった。また、MAGI-2 がアクチン骨格蛋白との複合体形成を介してその細胞内局在変化を誘導することも確認された。本研究は MAGI-2 がアクチン骨格の再構成を通じた足突起消失の新たな上流制御因子の 1 つであり、スリット膜とアクチン細胞骨格を包括的に制御することを初めて示した研究であり、価値ある業績と認められた。

氏 名	柿栖 将人
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2211 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Increased curvature of posterior pole in eyes with retinitis pigmentosa（網膜色素変性症眼の後極の曲率増加について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 花澤 豊行 （副査）教 授 清水 栄司 准教授 菅原 岳史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 This study aimed to determine whether there is a significant change in eyeball curvature in eyes with retinitis pigmentosa (RP).

【方法】 The medical records of 35 eyes of 18 patients with RP and age- and axial-length-matched controls were reviewed. The curvature of the posterior pole was determined by approximating a second-order polynomial equation based on the optical coherence tomography (OCT) images. Associations among eyeball curvature, refractive error, and axial length were investigated.

【結果・考察】 The average age of patients with RP was 65.1 ± 13.8 years, and the average axial length of the eye was 23.90 mm. The curvature of the posterior eyeball was steeper in eyes with RP ($p = 0.020$), and the choroid was thinner in eyes with RP ($p < 0.01$). The curvature of eyes with RP significantly correlated with refractive error ($p = 0.006$, $r = -0.46$) and axial length ($p = 0.004$, $r = -0.48$).

【結論】 The significant correlation between eyeball curvature and axial length suggests that myopia affects eyeball shape even in eyes with RP. However, the curvature remained steep in the eyes with RP after matching for age and axial length. A thinner choroid was observed in eyes with RP and may play a role in the steeper posterior eyeball.

論文審査の結果の要旨

本研究は網膜色素変性症患者の眼球の曲率について、年齢と眼軸長を対照群と比較し後ろ向き研究で行った。網膜色素変性症群では屈折度数および眼軸長と有意に相関していた。また、網膜色素変性症群の眼では対象群よりも後眼極の曲率が急峻であり、脈絡膜は薄いことを明らかにした。本論文は、眼球の曲率と眼軸長の間に有意な相関関係があることから、近視は網膜色素変性症眼でも眼球の形状に影響を及ぼしていることが示唆された。しかし、年齢と眼軸長を一致させた後でも網膜色素変性症眼の曲率は急峻なままだった。網膜色素変性症眼では脈絡膜が薄くなっており、これが後極の急峻さに影響している可能性がある。後部ブドウ腫や強度近視の患者の目には、網膜色素上皮萎縮が起こる。これらの変化は徐々に進行するが、網膜色素上皮萎縮の眼では、後部ブドウ腫や脈絡膜の菲薄化によって網膜が損傷される可能性がある。網膜厚は網膜色素変性症群と対照眼で同程度であった。この所見は、中心窩周囲の網膜損傷が脈絡膜機能不全によって直接引き起こされる可能性を認め、価値ある業績と認められた。

氏 名	宮内 清司
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2212 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Deletion of IL-22 binding protein increases gut permeability and mortality in sepsis (敗血症において IL-22 結合蛋白の欠損は腸管透過性と死亡率を増加させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平原 潔 (副査) 教 授 中島 裕史 教 授 松原 久裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

腸管は敗血症の進行に極めて重要な役割を果たしている。IL-22 は腸管の恒常性を維持することが知られており、その活性は IL-22 結合タンパク質 (IL-22BP) によって制御されている。敗血症における IL-22 と IL-22BP の役割を明らかにする。

【方法】

野生型 (WT) マウスを用いて敗血症モデルにおける IL-22, IL-22BP の動態を確認し、IL-22 産生を欠損させた IL-22K0 (IL22^{-/-}) マウスおよび IL-22BP 産生を欠損させた IL-22RA2K0 (IL22ra2^{-/-}) マウスを用いて敗血症における生存率、腸管透過性について評価を行い、IL22ra2^{-/-}マウスについてはさらに敗血症導入後 24 時間時点の腸管タイトジャンクション (TJ) タンパク、腸管サイトカイン、血清サイトカイン、腸管組織、糞便内の細菌量・細菌叢の解析を行なった。

【結果・考察】

WT マウスへの敗血症の導入は IL-22, IL-22BP の産生を有意に増加させた。IL22^{-/-}マウスに敗血症を導入しても生存率・腸管透過性に WT マウスとの差は見られなかった。IL22ra2^{-/-}マウスに敗血症を導入すると生存率は WT マウスと比較して有意に低下し (15% vs 60%)、腸管透過性も野生型と比較して有意に亢進していた。IL22ra2^{-/-}マウスは WT マウスに比べ TJ タンパクは Claudin-4 の亢進、Claudin-15 の減弱が見られた。腸管サイトカインでは IL-10 の亢進が見られたが血清サイトカインには有意差は見られなかった。腸管組織も WT マウスと比較して有意差は確認されなかった。糞便内の細菌量は野生型と有意差はなかったが、敗血症導入後の腸管細菌叢の変化に有意差が見られた。

IL22ra2^{-/-}マウスの敗血症導入での生存率低下・腸管透過性の亢進について、TJ タンパクの変化、腸管局所の炎症、腸管細菌叢の変化、IL-22BP 自体の保護作用の影響が仮説として考えられる。

【結論】

IL22ra2^{-/-}マウスは敗血症において生存率の低下と腸管透過性の亢進を引き起こした。IL-22BP は敗血症において生体保護的な役割を持つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

まず敗血症における腸管の重要性、IL-22・IL22BP の機能について説明があったあと研究内容の発表が進められた。

IL22^{-/-}マウスに敗血症を導入しても生存率・腸管透過性に WT マウスとの差は見られなかった。一方で IL22ra2^{-/-}マウスに敗血症を導入すると一部の経路で腸管透過性の亢進がみられ、生存率も有意に低下するとの報告があり、IL-22BP の生体における重要性が示唆された。TJ タンパクでは Claudin-4 の亢進、Claudin-15 の低下が報告された。これは腸管透過性との結論と一致しない結果であった。腸内細菌叢について報告があり、IL22ra2^{-/-}マウスで敗血症導入前後細菌叢の変化に有意さがあり、この細菌叢の変化について評価するため糞便注入による実験を行っていた。しかし、予想に反して IL22ra2^{-/-}マウスの腸管細菌叢の毒性が低いという報告だった。考察では IL-22 に関連する疾患から仮説を立て、IL22BP が生体保護する機序を検討していた。質疑応答では今後の研究展開についての議論が行われた。本論文は、敗血症における IL-22BP の重要性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	ZHANG JINGTING
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2213 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Exosome-derived miR-148a-3p protect against tumor proliferation and metastasis of esophageal squamous carcinoma (エクソソーム由来 miR-148a-3p は食道扁平上皮癌の増殖と転移を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金田 篤志 (副査) 教 授 鶴澤 一弘 教 授 鈴木 秀海

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is one of the most malignant cancers in the world, which seriously affects the survival and quality of life of patients. Abnormal expression of microRNAs plays an important role in the occurrence and development of cancer, while exosomes usually act as the transmission of intercellular substances (including miRNAs). The objective of this study was to investigate the relationship between the expression of exosomal miR-148a and ESCC.

【方法】 Real Time-quantitative Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) was used to evaluate the expression level of miR-148a. cell counting kit-8(CCK-8) and transwell assays are used to detect the proliferation and invasion of cancer cells. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate of ESCC patients.

【結果・考察】 The survival rate of ESCC patients was significantly separated by the expression level of exosomal miR-148a, and the overall survival time of patients with high expression of exosomal miR-148a was significantly higher than that of the group with low expression. In the cell function test, the expression of miR-148a in ESCC cell lines was significantly lower than that in normal cell lines. Overexpression of miR-148a significantly reduced the proliferation, migration and invasion of cancer cells compared with the control group.

【結論】 Conclusions: miR-148a can inhibit the proliferation, migration, and invasion of cancer cells, and patients with high expression of exosome miR-148a in ESCC patients have a longer survival, suggesting that exosome miR-148a can inhibit cancer progression, and may be used as an indicator for the diagnosis and prognosis of ESCC

論文審査の結果の要旨

エクソソーム RNA が腫瘍微小環境の構築に関与し癌の進行に影響を及ぼすことは広く知られる。本研究では、エクソソームから分泌される miR-148a-3p が食道扁平上皮癌に及ぼす影響を明らかにすることを目的に、臨床病理学的因子との相関および *in vitro* 細胞実験を遂行した。食道扁平上皮癌症例の血清中エクソソーム miR-148a-3p の発現レベルを測定し、発現レベルに応じて症例を高発現群と低発現群に分け生存率を比較した。高発現群の全生存率は低発現群と比較して有意に良好であった。術前治療を受けた食道扁平上皮癌患者の癌特異生存率（CSS）も、エクソソーム miR-148a-3p レベルが高い群で高い傾向にあった。一方でエクソソーム miR-148a-3p の高発現は、cN ステージングなど有害事象とも負の相関関係にあった。*in vitro* 実験では、癌細胞における miR-148a-3p の機能解析を行い、miR-148a-3p により癌細胞の増殖、浸潤、転移が阻害され得ることが認められた。以上より本論文は、miR-148a-3p は食道扁平上皮癌症例の血清中エクソソームでの高発現と *in vitro* 癌細胞株における機能解析により、良好な予後との相関や腫瘍阻害効果を明らかにした論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	永井 達也
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2214 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Leveraging large-scale deep learning models for diagnosis and visual outcome prediction in patients with retinitis pigmentosa (網膜色素変性患者の診断と視力予後予測における大規模深層学習の活用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中島 裕史 (副査) 教 授 樋口 佳則 教 授 山口 淳

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】網膜色素変性（RP）は進行性の網膜変性疾患であり、確立した治療法がない難病である。RP 患者において視機能の予後を予測することは、ロービジョンケア介入のタイミングや患者自身のライフプランにおいて非常に重要である。本研究は、眼底写真を用いた既存の人工知能（AI）アルゴリズムに基づいた RP の視力予後予測モデルの開発及び RP の視機能と視力予後に影響する画像特徴を抽出し、解析することを目的とした。

【方法】千葉大学医学部附属病院に受診歴のある RP 患者の診療録を後方視的に調べ、眼底画像と視力検査結果が揃った症例を抽出した。眼底画像をもとにした既存のディープラーニングモデルを用いて RP の診断確率を算出した。また、この AI モデルを用いて、眼底写真撮影から 5 年間のうちに小数視力 0.3 を下回るような視力低下があるかどうか視力予後を推定した。

【結果・考察】252 例の RP 患者 494 眼を診断解析に含めた。4 つのディープラーニングアルゴリズムを適用した結果、EfficientNetB4 が最も診断精度が高く、AUC は 0.94 であった。RP の診断確率は男性に比べて女性で有意に高かった ($P<0.01$)。このモデルによる RP の診断精度は視力が良好な症例では優れていたが、視力が非常に不良な症例では診断が困難であった。700 日後までに視力が 0.3 を下回るかという予後の予測では、男女とも十分な精度で推定された。RP の診断に重要な画像特徴は、予後の推定に重要な画像特徴とは異なっていた。

【結論】眼底画像に基づく AI による RP の診断モデルの性能はこれまでに報告されたものと同等であった。視力予後予測モデルは、視力 0.3 を下回る視力低下を示した RP 症例を正確に検出した。今後、本モデルを用いた予後予測が RP 患者のロービジョンケアに貢献できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

網膜色素変性（RP）は進行性の網膜変性疾患であり、確立した治療法がない難病である。本研究は、眼底写真を用いた既存の人工知能（AI）アルゴリズムに基づく RP の視力予後予測モデルの開発を目的とした。千葉大学医学部附属病院に受診歴のある RP 患者の診療録を後方視的に調べ、眼底画像と視力検査結果が揃った症例を抽出した。眼底写真をもとにした既存のディープラーニングモデルを用いて RP の診断確率を算出した。また、この AI モデルを用いて、眼底写真撮影後に小数視力 0.3 を下回るような視力低下があるかどうか、視力予後を推定した。

252 例の RP 患者 494 眼を診断解析に含めたところ、AUC は 0.94 であった。このモデルによる RP の診断精度は視力が良好な症例では優れていたが、視力が非常に不良な症例では診断が困難であった。700 日後までに視力が 0.3 を下回るかという予後の予測では、男女とも十分な精度で推定された。本論文は、今後 AI モデルを用いた予後予測が RP 患者のロービジョンケア、社会資源の利用に貢献できる可能性を示唆し、価値ある業績と認められた。

氏 名	西 井 開
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2215 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Identifying biomarkers for the lung cancer progression through immunological analysis of tumor-infiltrating and draining lymph node lymphocytes（腫瘍及び所属リンパ節リンパ球の免疫学的解析による肺癌進展に関連するバイオマーカーの探索）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 木村 元子 （副査）教 授 菱木 知郎 教 授 鈴木 秀海

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】 免疫チェックポイント阻害剤の進歩にもかかわらず、肺癌においては治療効果の個人差や予測バイオマーカーの不足といった課題が依然として存在する。本研究では、肺癌患者の腫瘍微小環境および腫瘍ドレナージリンパ節（TDLNs）における CD103 の役割を調査した。

【方法】 肺癌患者の手術中に腫瘍および TDLNs のサンプルを採取した。採取した手術検体から得られた腫瘍浸潤リンパ球（TILs）、TDLN リンパ球、末梢血単核細胞（PBMCs）に対してフローサイトメトリーおよび t-SNE 解析を実施した。

【結果・考察】 7 例の肺癌患者（中央値年齢 70 歳、男性 71%、リンパ節転移 29%）を対象に解析を行った。CD103 の発現は CD8+ TILs で顕著であり、CD4+細胞、制御性 T 細胞（Treg）、ナチュラルキラー細胞では有意な発現は観察されなかった。サイトカイン解析では、CD103+終末分化型（PD-1^{high}TCF-1-TIM3+CD8+）T 細胞において IFN- γ のレベルが高く、Granzyme B のレベルは安定しており、TGF- β のレベルが低い傾向が認められた。CD103 の高発現はサイトカイン産生の増加と相関しており、抗腫瘍免疫における潜在的な役割が示唆された。さらに、TILs 中の CD3+ T 細胞に占める Treg および PD-1+CD8+ T 細胞の割合は、癌の再発と有意に関連していた。これらの結果は、TILs や TDLNs の免疫細胞構成が腫瘍再発の予測バイオマーカーとして有用である可能性を示唆した。

【結論】 肺癌腫瘍微小環境内の CD8+ T 細胞における CD103 分子の発現は注目に値する。また癌の再発予測に腫瘍局所のみならず TDLNs 内の免疫学的環境を比較検討することが重要となる可能性を見出した。

論文審査の結果の要旨

本研究では、肺癌患者の腫瘍微小環境（TME）および腫瘍ドレナージリンパ節（TDLN）における免疫細胞の構成比率を解析し、予後予測に資する新たなバイオマーカーの探索を目的とした。手術により採取した腫瘍組織、TDLN、末梢血単核細胞（PBMC）を対象に、フローサイトメトリー解析および t-SNE 解析を実施した。特に、CD103 陽性 CD8+ T 細胞に着目し、その発現および機能を詳細に検討した。解析対象の 7 例において、CD103 陽性細胞は腫瘍浸潤リンパ球（TILs）の CD8+ T 細胞で顕著な発現を示し、CD4+ T 細胞や制御性 T 細胞（Treg）では有意な発現が見られなかった。さらに、CD103 陽性終末分化型 T 細胞は、IFN- γ の産生が増加し、TGF- β の産生が低下することが明らかとなり、抗腫瘍免疫における機能的優位性が示唆された。また、Treg や PD-1+CD8+ T 細胞の割合が高い症例で再発リスクが有意に高いことが確認された。本研究は、TIL と TDLN 両方の免疫細胞構成比率を検討することが腫瘍再発の予測バイオマーカーを探索する上で重要であるという新たな知見を提供した。今後、より大規模なコホートでの検証や機能解析を通じて、肺癌治療における個別化医療の発展に貢献することが期待される。

氏 名	鈴木 友里
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2216 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Transcriptome Analysis of Fibroblasts in Hypoxia-Induced Vascular Remodeling: Functional Roles of CD26/DPP4（低酸素誘発性肺血管リモデリングにおける線維芽細胞のトランスクリプトーム解析：CD26/DPP4 の機能的役割）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 濱田 洋通 （副査）教 授 猪爪 隆史 教 授 安西 尚彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】慢性低酸素曝露による肺高血圧症では肺血管外膜に活性化した線維芽細胞が出現し、中膜平滑筋の増殖に関連する。CD26/dipeptidyl peptidase-4（DPP4）は種々の肺疾患の病態形成において重要な役割を果たすことが先行研究で示唆されているが、低酸素性肺高血圧症における肺線維芽細胞での役割は不明である。本研究は肺線維芽細胞に着目し、低酸素性肺高血圧症における CD26/DPP4 の機能的役割を解明することを目的とした。

【方法】Dpp4 欠損マウスおよび野生型 C57BL/6 マウスを 10%濃度の低酸素下で 4 週間飼育（低酸素性肺高血圧症モデル）または通常酸素下で飼育し、肺循環動態および組織学的な評価を行った。次にトランスクリプトーム解析により、培養ヒト肺線維芽細胞（HLFs）における siRNA による DPP4 ノックダウンおよび 1%濃度の低酸素への曝露の影響を評価した。

【結果・考察】低酸素性肺高血圧症モデルマウスにおける右室収縮期圧上昇および肺血管中膜肥厚の程度は Dpp4 欠損マウスで有意に増悪し、CD26/DPP4 が低酸素性肺高血圧症の病態形成に抑制的な役割を担うことが示唆された。また、低酸素下で培養されたヒト肺線維芽細胞では DPP4 ノックダウンによって TGFB2、TGFB3、TGFA の発現亢進を認め、CD26/DPP4 は TGFβ シグナル伝達経路を介して、低酸素下における線維芽細胞の活性化を抑制することが示唆された。

【結論】CD26/DPP4 は低酸素下における肺線維芽細胞の活性化に抑制的な役割を果たし、慢性低酸素に関連した肺高血圧症の潜在的な治療標的となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

低酸素性肺高血圧症の成立において、肺血管外膜の線維芽細胞の活性化は中膜平滑筋の増殖に関連することが報告されている。一方、多機能蛋白質である CD26/DPP4 は様々な呼吸器疾患の成立に役割を果たすことが先行研究により明らかとなっているが、低酸素性肺高血圧症における役割については不明な点が多い。本研究は低酸素性肺高血圧症の成立において CD26/DPP4 が果たす役割の解明を目的とし、*Dpp4* 欠損マウスおよび siRNA により *DPP4* をノックダウンさせた培養細胞を用いた検討を行った。

Dpp4 欠損マウスを用いて低酸素性肺高血圧症モデルを作成した結果、*Dpp4* 欠損により低酸素性肺高血圧症が重症化し、さらに肺血管中膜肥厚の程度もより高度となることが示された。また、培養ヒト肺線維芽細胞のトランスクリプトーム解析の結果から、低酸素環境下の肺線維芽細胞において CD26/DPP4 は TGF β シグナル伝達経路を介し、線維芽細胞の活性化に抑制的な役割を果たすことが示唆された。

本論文は、CD26/DPP4 が低酸素性肺高血圧症の成立において肺線維芽細胞活性化の制御に関与し、慢性低酸素に関連した肺高血圧症の治療標的となる可能性があることを示唆する価値ある業績と認められた。

氏 名	船山 真一郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2217 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Pathological elucidation of intractable skin ulcers mediated by mesenchymal stem cells derived from Werner syndrome iPS cells（早老症ウェルナー症候群 iPS 細胞由来間葉系幹細胞を介した難治性皮膚潰瘍の病態解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 三木 隆司 （副査）教 授 三川 信之 准教授 高山 直也

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】早老症ウェルナー症候群(WS)に特徴的な難治性皮膚潰瘍は高頻度に下肢切断に至るものの発症機序は未解明である。近年、間葉系幹細胞(MSC)を用いた皮膚潰瘍の再生医療が注目されており、我々は、WS 由来 MSC の創傷治療における有用性を検討し、その病態を解明することを本研究の目的とした。

【方法】健常者及び WS 患者から iPS 細胞を樹立後、MSC へと分化(iMSC)させ、難治性皮膚潰瘍モデルマウスの創傷周囲に注射することで治癒効果を検討した。iMSC 培養上清で血管新生因子のプロテオミクスを行い、有意差の見られた分子に関してその後の検討を行った。また、健常者及び WS 患者の尿検体を用いて、同様の解析を行った。

【結果・考察】健常 iMSC 投与群(健常群)に比し WS-iMSC 投与群(WS 群)では有意に創傷治癒が遅延し、皮膚切片の血管量が有意に減少していた。iMSC 培養上清プロテオミクスでは、WS 群の VEGF 含有量が低下しており、VEGF のデコイレセプターFLT1 のスプライシングバリエントである可溶性 FLT1(sFLT1)が増加していた。背景にスプライシングファクター(SF)の異常が考えられたため、主要な SF として知られる hnRNPA1 の強制発現を WS-iMSC において行ったところ、sFLT1 の発現が有意に低下した。また、共免疫沈降では hnRNPA1 蛋白と FLT1 pre-mRNA の結合が示唆され、hnRNPA1 が FLT1 遺伝子のスプライシングに関与すると考えられた。さらに、sFLT1 を強制発現した健常 iMSC 投与群、及び hnRNPA1 を発現抑制した健常 iMSC 投与群ではマウスの創傷治癒が有意に遅延した。最後に、尿中 sFLT1 濃度は、健常高齢者および WS 患者で有意に高く、sFLT1 と一般老化の関連が示唆された。

【結論】WS-iMSC における創傷治療効果の減弱は、hnRNPA1 発現低下による sFLT1 スプライシングの増加に起因し、更に興味深いことに、sFLT1 は一般老化のバイオマーカーとして有用である可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

早老症ウェルナー症候群 (WS) では、特徴的な症候として難治性皮膚潰瘍が頻発するため、治療法の確立が急務となっている。本研究では、WS において間葉系組織の障害が多く見られることから、間葉系幹細胞 (MSC) を用いた治療に着目し、健常者および WS 患者 iPS 細胞由来 MSC (iMSC) が創傷治癒に及ぼす効果とそのメカニズムの解析がなされた。健常および WS-iMSC を難治性皮膚潰瘍モデルマウスの創傷周囲に注射したところ、WS-iMSC では創傷治癒能が低下していることが明らかになった。また、WS-iMSC では VEGF のデコイ受容体である可溶性 FLT1 (sFLT1) の発現が上昇しており、sFLT1 を過剰発現させた健常 iMSC では創傷治癒能が低下していた。更に、mRNA 結合蛋白質である hnRNPA1 蛋白質が FLT1 pre-mRNA との結合能を有しており、hnRNPA1 を過剰発現させた WS-iMSC では sFLT1 の発現が抑制された。これらの結果から、sFLT1 の発現上昇が創傷治癒能低下の原因になりうるものと hnRNPA1 がその直接的制御を行なっていることが示された。本論文は、iMSC による創傷治癒能が WS-iMSC では低下しており、その機序として、sFLT1 とその直接的制御因子の hnRNPA1 が関与していることを示した価値ある業績と認められた。

氏 名	三神 功亮
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2218 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Analysis of overactive bladder symptom score improvement in lower urinary tract symptom patients during behavioral therapy while using the smartphone application 'USAP0'. (「USAP0」を使用した行動療法中の下部尿路症状患者における過活動膀胱症状スコアの改善の分析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 桑原 聡 (副査) 教 授 甲賀 かをり 教 授 川上 英良

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

下部尿路症状（LUTS）改善のため本邦の LUTS ガイドラインによると治療の第一選択としては行動療法が推奨されている。しかし、外来受診時の指導のみでは患者の行動変容が起きづらく、十分な効果を得られないことがある。本研究では、モバイルアプリケーションを用いた持続的な介入による蓄尿症状の変化を評価することを目的としている。

【方法】

モバイルアプリケーション「ユーサポ」を使用したユーザーを対象に、持続的な介入による過活動膀胱症状スコア（OABSS）の変化を評価した。

食事記録を 3 日以上記録、かつ食事記録の前後で OABSS を記録している患者を対象とした。

【結果・考察】

本研究には、139 名の患者が含まれた。ユーサポ使用前、使用後の OABSS はそれぞれ 2.03 ± 2.42 点、 2.25 ± 2.826 点であり、有意差を認めなかった ($p=0.2194$)。OABSS が 1 点以上改善した群は、非改善群に比べて、年齢 ($p=0.055$) が統計学的傾向を認め、蓄尿症状の重症度が統計学的有意差を認めた ($P<0.0001$)。

【結論】

本研究では、ユーサポの導入により使用前、使用後の OABSS に統計学的な変化は認めなかった。しかし、高齢者や重症度によってはユーサポが有効な可能性のあることを認識することができた。

論文審査の結果の要旨

本邦で下部尿路症状の患者数は高齢化に伴い増加傾向である。その中でも過活動膀胱は、Quality of life (QOL) を大きく低下させるだけでなく、生命予後の低下にもつながると報告されている。今後も本邦では高齢化が続く見通しとなっており患者数が今後も増加すると思われるが、治療にあたりポリファーマシーや治療にあたる医療従事者の減少などの問題も指摘されている。

本研究は、外来診療における過活動膀胱に対する行動療法を補うため、Personal Health Record (PHR) を実臨床において活用できるかを明らかにすることを目的としている。PHR の有効性を示すことができれば上記問題の簡潔につながるのではないかと仮定した。具体的には、下部尿路症状を主訴とした患者に対して PHR を用いた行動療法の強化を行い、実際に過活動膀胱症状スコアの改善につながるかどうかを後ろ向きに検討行った。

結果として、ユーサポの導入により使用前、使用後の OABSS に統計学的な変化は認めなかったが、高齢者や重症度によってはユーサポが有効な可能性のあることを認識することを示した。

泌尿器科領域におけるデジタルセラピューティクスに関する研究は本邦で初めての研究となっており、価値ある業績と認められた。

氏 名	永 瀧 優 樹
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2219 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Evaluation of the efficacy of early decompression for moderate spinal cord injury under chronic compression: a study in rats（脊髄圧迫を背景に持つ中等度脊髄損傷モデルラットに対する早期除圧術の有効性の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐 粧 孝 久 （副査）教 授 樋 口 佳 則 教 授 折 田 純 久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

本研究は、脊髄画像異常を伴わない中等度脊髄損傷（SCIWORA）において、即時および遅延手術的除圧が機能回復および組織学的所見に与える影響を検討することを目的とした。特に、加齢による脊柱管狭窄を有する患者における最適な手術時期の臨床的議論に貢献することを目指した。

【方法】

18 匹の Sprague-Dawley ラットを対象に、吸水性ポリマーシートを用いて 8 週間の慢性的な脊髄圧迫モデルを作成した後、100 kdyn の圧挫損傷を C4-5 レベルで加えた。ラットを非除圧群 (n=6) 即時除圧群 (n=6) 1 週間遅延除圧群 (n=6) の 3 群に無作為に分けた。評価項目として、Basso, Beattie, Bresnahan Locomotor Rating Scale、Forelimb Locomotor scale、Von Frey テストを行った。また、組織学的評価として、Luxol Fast Blue 染色による空洞・髄鞘面積評価、TUNEL 染色によるアポトーシス細胞数測定、免疫組織染色によるニューロン数測定を実施した。

【結果・考察】

行動評価では、28 日間の観察期間を通じて全ての群で類似した機能低下と部分的回復を示し、除圧の有無やタイミングによる有意差は認められなかった ($p>0.05$)。組織学的評価では、除圧群において非除圧群と比較し髄鞘脱落の傾向が軽減されたものの、有意な差には至らなかった。また、TUNEL 陽性細胞数および NeuN 陽性ニューロン数にも群間差は認められなかった。

【結論】

本研究の SCIWORA モデルにおいて、即時または遅延除圧のいずれも、非除圧に対して有意な機能回復効果を示さなかった。髄鞘脱落軽減の傾向は見られたものの、行動改善には至らず、除圧手術単独の治療効果は限定的である可能性が示唆された。今後は、補助療法の開発や長期観察による研究が求められる。

論文審査の結果の要旨

本研究は非骨傷性頸髄損傷を模した、脊髄慢性圧迫病変ラットモデルへの脊髄損傷後の早期除圧効果の有無を検討したものである。先行研究では軽症モデル(75kdyn での圧挫損傷)に対する早期除圧術により行動学的評価、組織学的評価の改善が報告されているが、本研究は中等症モデル(100kdyn での圧挫損傷)での検討である。8 週齢の雌性、SD ラットを使用し、数週間かけて緩徐膨隆を示す吸水性ポリマーシートを頸椎椎弓下、硬膜外腔に挿入し脊髄慢性圧迫モデルを作成し、8 週間後に脊髄損傷を加えた。これらを 3 群に分け直後除圧群、待機的(1 週間後)除圧群、非除圧群に分け、さらに 4 週間行動学的評価を行った後灌流固定し、組織学的評価を行った。結果であるが、行動学的評価、組織学的評価ともに 3 群間に有意差は認めなかった。しかし、Luxol Fast Blue による脱髄面積評価では早期除圧、待機的除圧群で脱髄が少ない傾向がみられた。これらは中等症の非骨傷性頸髄損傷に対する除圧術の有効性が限定的であることを示唆しており、先行研究との差異は初期重症度の違いによるものと考えられた。本研究の結果は非骨傷性頸髄損傷患者の予後予測や治療方針の選択に有用であり、価値ある業績と認められた。

氏 名	大山 湧平
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2220 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Serum protease 3 antineutrophil cytoplasmic antibody as a biomarker for mesalazine intolerance in ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎におけるメサラジン不耐のバイオマーカーとしての血清プロテアーゼ 3 抗好中球細胞質抗体)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原 久裕 (副査) 教 授 菱木 知郎 教 授 中島 裕史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

メサラジン製剤は潰瘍性大腸炎（UC）の治療に不可欠な薬剤である。メサラジン不耐と UC の症状は類似しており、メサラジン不耐の有病率が増加していることから、メサラジン不耐と UC の増悪を鑑別できるバイオマーカーが必要とされている。本研究の目的は、UC 患者におけるメサラジン不耐を同定するためのプロテイナーゼ 3 抗好中球細胞質抗体（PR3-ANCA）の有用性を評価することである。

【方法】

この単一施設のレトロスペクティブ研究では、血清 PR3-ANCA が測定された UC 患者を対象とし、メサラジン不耐群と非不耐群の患者間で血清 PR3-ANCA 値を比較した。これらの患者を識別するためのマーカーの予測能を解析した。

【結果・考察】

血清 PR3-ANCA 値が測定された 406 例の UC 患者のうち、68 例（17%）がメサラジン不耐であった。PR3-ANCA 値は、不耐群の方が非不耐群よりも有意に高かった [4.5U/mL (0.8-26.2U/mL) 対 1.5U/mL (0.0-8.5U/mL)、 $P=0.001$]。メサラジン不耐群の UC 患者と臨床的に活動性の高い UC 患者との鑑別における PR3-ANCA の予測能に関する ROC 曲線下面積は、0.755 (95%信頼区間: 0.634-0.876、カットオフ値: 15.05U/mL、感度: 0.625、特異度: 0.813) であった。さまざまな臨床因子を用いた多変量ロジスティック回帰分析により、血清 PR3-ANCA > 15.0U/mL はメサラジン不耐の独立した危険因子であることが明らかになった (オッズ比: 8.25、95%信頼区間: 2.52-27.02、 $P<0.001$)。

【結論】

血清 PR3-ANCA は、メサラジン不耐の UC 患者を同定する有用なマーカーとなりうる。

論文審査の結果の要旨

潰瘍性大腸炎（UC）において、メサラジン製剤は治療に不可欠な薬剤である。近年メサラジン不耐の有病率が増加しているが、メサラジン不耐と UC 増悪の症状は類似しており、それらを鑑別できるバイオマーカーが必要である。本研究では、UC 患者におけるメサラジン不耐を同定するためのプロテイナーゼ 3 抗好中球細胞質抗体（PR3-ANCA）の有用性を評価した。当院で血清 PR3-ANCA が測定された UC 患者を対象とし、メサラジン不耐群と非不耐群の血清 PR3-ANCA 値を比較した。さらに、これらの患者を識別するマーカーの予測可能性を解析した。血清 PR3-ANCA が測定された UC 患者 406 人のうち、68 人（17%）がメサラジン不耐であった。PR3-ANCA 値は、不耐群が非不耐群よりも有意に高かった。メサラジン不耐群と臨床的に活動性の高い UC 患者との鑑別における PR3-ANCA の予測能に関する ROC 曲線解析では、カットオフ値:15.05U/mL とすると、感度 62.5%、特異度 81.3%であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、血清 PR3-ANCA > 15.0U/mL はメサラジン不耐の独立した危険因子であった。このことから、血清 PR3-ANCA は、メサラジン不耐の UC 患者を同定する有用なマーカーとなりうると思われ、メサラジン不耐と UC 増悪の鑑別を可能にする価値ある業績と認められた。

氏 名	高崎 敦史
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2221 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Insulin action in the brain works with that in the adipose tissue to maintain blood glucose (脳へのインスリン作用は、脂肪へのインスリン作用と協働して血糖値を保つ)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 三木 隆司 (副査) 教 授 櫻井 健一 准教授 殿城 亜矢子

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】インスリンは肝臓の糖産生を抑制し、筋肉や脂肪組織のブドウ糖取り込みを促進することで血糖を調節するホルモンであるが、血糖の調節にどの臓器がどれほど重要なのかは未解明である。脳、肝臓、脂肪のインスリン受容体発現を低下させて耐糖能の変化をみることで、インスリンの血糖低下作用にどのように多臓器が関連しているかを明らかにすることが目的である。

【方法】脳のインスリン受容体（IR）発現を先天的に低下させた状態で、脂肪の IR 発現を後天的に低下させることができる Adipoq-Cre ERT2 / Nes Cre / IR flox homo マウスを交配によって得た。このマウスに Adenovirus Cre を投与することで、肝臓の IR 発現を低下させることが出来る。また、タモキシフェンを投与することで脂肪の IR 発現を低下させることができる。脳、肝臓、脂肪の 3 つの臓器の IR 発現をそれぞれ低下させ、空腹時血糖値がどのように変化するかを確認し、高インスリン正常血糖クランプ法を施行した。

【結果・考察】脳と脂肪の IR 発現を同時に低下させると、脂肪単独では血糖値の上昇がみられないタモキシフェン投与開始後 4 日目で、空腹時血糖値 300mg/dL 以上の高血糖をきたすことが判明した。脳と脂肪の IR 発現を低下させたマウスでは、著明な高インスリン血症を認め、インスリン抵抗性主体の糖尿病を発症したと考えられた。組織での糖取り込みの低下は脂肪組織単独での IR 発現低下マウスと同等であった。それに対して、インスリンの肝糖新生抑制能の低下は明らかであり、インスリン抵抗性の主因と考えられた。

【結論】脳へのインスリン作用は、脂肪組織へのインスリン作用と協働して血糖値を保っていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

インスリンは肝臓の糖産生を抑制し、筋肉や脂肪組織のブドウ糖取り込みを促進することで血糖を調節するホルモンであるが、どの臓器のインスリン作用が血糖の調節にどれだけ寄与しているのかは不明である。本研究の目的は、脂肪、脳のインスリン受容体(以下 IR)の発現を低下させることで、脂肪と脳へのインスリン作用が血糖低下にどれほど寄与するかを明らかにすることである。脳で先天的に、脂肪で後天的に IR の発現を低下させる(以下脳・脂肪 KO 群)と、脂肪単独で IR 発現を低下させる(以下脂肪 KO 群)よりも早期かつ著明に血糖値が上昇し、空腹時血糖値が 300mg/dL 台となった。脳・脂肪 KO 群では脂肪 KO 群と比較し、血中インスリン濃度が 30 倍高値であり、インスリン抵抗性主体の糖尿病を発症していると考えられた。脂肪 KO 群と比較し脳・脂肪 KO 群でインスリンの肝産生抑制率が低下していたことから、脳のインスリン作用が、間接的に肝糖産生抑制に強く寄与していることが示唆された。本論文は脳のインスリン作用がこれまで考えられていたよりも血糖値の恒常性を保つ上で重要であることを示した、価値ある業績と考えられた。

氏 名	山尾 恭生
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2222 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Machine-learning model for predicting oliguria incritically ill patients (重症患者の乏尿予測のための機械学習モデルについて)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 浅沼 克彦 (副査) 教 授 長谷川 麻衣子 教 授 川上 英良 Asst Prof. Leonard Wee

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

急性腎障害（AKI）の重要な兆候である乏尿を予測する機械学習アルゴリズムの開発と評価を行うこと。

【方法】

本研究は 2010 年から 2019 年の間に集中治療室（ICU）に入院した 9,241 人の患者のデータを後ろ向きに分析した。乏尿は尿量 0.5 mL/kg/h 未満と定義した。モデル開発には、LightGBM アルゴリズムを使用し、1,018 個の変数から臨床的に関連性の高い 28 個の変数を慎重に選択した。ICU 滞在中の任意の時点から 6 時間後および 72 時間後の乏尿発生を予測するモデルを開発した。モデルの有効性評価には、AUC、感度、特異度、交差検証を含む複数の評価指標を使用した。また、Shapley additive explanation (SHAP) 分析を実施し、乏尿予測に重要な変数の特定とランク付けを行った。

【結果・考察】

予測モデルは高い精度を示し、6 時間後の予測で AUC = 0.964 (95%信頼区間 : 0.963-0.965)、72 時間後の予測で AUC = 0.916 (95%信頼区間 : 0.914-0.918) を達成した。重要な予測変数が特定され、変数を減らしてもモデルの高い精度は維持された。

【結論】

本研究では、重症患者の乏尿発症を高い精度 (AUC >0.96) で予測できる機械学習モデルの開発に成功した。このモデルにより、AKI の早期発見と介入が可能となる可能性があるが、臨床実装前には多施設での外部検証が必要である。特定された予測変数は、AKI の病態生理学的な洞察を提供し今後の研究の指針となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は、重症患者における乏尿（急性腎障害の徴候）を予測する機械学習アルゴリズムの開発と評価を目的とした後ろ向きコホート研究である。2010年から2019年のICU入室患者の電子カルテデータを使用し、乏尿は体重1kgあたり1時間の尿量が0.5mL未満と定義した。機械学習モデルとしてLight Gradient Boosting Machineを使用し、28の臨床関連変数から予測を行った。

対象となった9,241人のうち、6時間以上の乏尿を呈した患者は27.4%、ICU滞在中に急性腎障害を発症した患者は30.2%であった。6時間後の乏尿発症予測のアルゴリズムのAUCは0.964（95%信頼区間：0.963-0.965）、72時間後の予測では0.916（95%信頼区間：0.914-0.918）であった。SHAP解析により、尿量、SOFAスコア、血清クレアチニン、酸素分圧、FDP、インターロイキン-6が重要な予測因子として同定された。サブグループ解析では、男性（AUC 0.965）が女性（AUC 0.946）と比較して予測精度が高く、年齢による差は小さかった（65歳以下：AUC 0.958、66歳以上：AUC 0.962）。フロセミド投与群（AUC 0.953）は非投与群（AUC 0.966）と比較して予測精度が低く、特に長期予測で差が顕著となった。

本研究は、機械学習アルゴリズムがICU患者の乏尿発症を高精度に予測可能であることを示し、急性腎障害の早期診断と最適な管理に貢献する可能性を示唆した価値ある業績と認められた。

氏 名	石川 菜摘子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2223 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Increased number of dispatches in emergency medical services correlates to response time extension (救急医療サービスにおける救急出動件数増加はレスポンスタイム延伸に関連する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 樋口 佳則 (副査) 教 授 小林 欣夫 教 授 松原 久裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】日本の救急医療サービスにおいては通常現場から最も近い救急隊が出動するが、現場から最も近い救急隊が出動中の場合、離れた場所にいる救急隊が出動する。このことから、救急出動件数の増加は救急要請から現場到着までの時間であるレスポンスタイム延長や救急車走行距離の増加につながると考えた。本研究では、出動件数増加とレスポンスタイム延長の相関関係を明らかにした。また、出動件数に応じた救急車の再配置によるレスポンスタイム短縮の可能性についてシミュレーションを行った。

【方法】本研究は後方視的観察研究であり、千葉県千葉市で 2021 年 5 月 1 日から 6 月 25 日までに救急搬送された患者のデータを使用し、合計 7,915 件を対象とした。スピアマンの順位相関検定を用いて、出動件数とレスポンスタイムの延長、出動件数と救急車走行距離の相関を分析した。ヒートマップを作成し、出動件数と救急事案の発生分布を可視化し、最も出動件数の少ない救急隊を最も出動件数の多い救急隊に再配置するシミュレーションを行った。

【結果・考察】全出動におけるレスポンスタイムの中央値は 9 分であったが、レスポンスタイム延長症例では 12 分であった。出動件数増加とレスポンスタイム延長 ($r=0.94$ 、 $P<0.0001$)、出動件数増加と救急車走行距離 ($r=0.95$ 、 $P<0.0001$) の間には有意な正の相関があった。再配置シミュレーションでは、レスポンスタイムの平均値は 13 分 30 秒から 12 分 11 秒へと有意に短縮した ($P<0.0001$)。

【結論】出動件数が増加すると、レスポンスタイム延長症例と救急車走行距離が大幅に増加した。出動件数の格差に注目した再配置シミュレーションでは、レスポンスタイムは短縮した。出動件数増加はレスポンスタイム延長に影響するが、最適な救急隊配置はレスポンスタイムを改善する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

救急出動件数の急増は医療資源をひっ迫させ、特に救急医療サービスに影響を及ぼす。レスポンスタイムは救急要請から現場到着までの時間であり、患者の転帰と関連することが報告されている。本研究では、出動件数を増やすとレスポンスタイムと救急車走行距離が延長するという仮説を検証した。また、救急車の再配置シミュレーションを行い、出動件数に基づく救急車配置の最適化が、レスポンスタイムを短縮できるかどうかを検証した。千葉県千葉市で2021年5月1日から6月25日までに救急搬送された患者のデータを使用し、合計7,915件を対象とした。出動件数とレスポンスタイム延長、出動件数と救急車走行距離の増加との間には、それぞれ正の相関があった。また、再配置シミュレーションを行った結果、レスポンスタイムの有意な短縮を認めた。本論文では、出動件数の増加はレスポンスタイム延長および救急車走行距離増加と有意な相関関係があることを示し、出動件数に注目した戦略的な救急配置によってレスポンスタイムが短縮する可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏 名	丸山 隼太郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2224 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Performance of retrieval-augmented generation enhanced GPT-4o and GPT-3.5turbo on Japanese orthopedic specialist exams（検索拡張生成を用いた大規模言語モデルの日本整形外科専門医試験における成績評価）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐 粧 孝久 （副査）教 授 樋口 佳則 教 授 折田 純久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】大規模言語モデル(LLM)は一般的な医療分野での応用可能性を示してきたが、専門的な医療分野での有効性は十分に検証されていない。Retrieval-Augmented Generation (RAG) 技術の統合は、幻覚(hallucination)を減らし、専門的情報へのアクセスを向上させることでモデルの精度を高める可能性がある。本研究では、GPT-3.5 Turbo と GPT-4o を用いて 2024 年度整形外科専門医試験での性能を評価し、RAG 技術が LLM の現在の能力と医療利用に必要な精度の差を埋めることができるか検証した。

【方法】「整形外科学標準教科書」を用いて専門データベースを作成し、GPT-3.5 Turbo と GPT-4o について、RAG を使用した場合と使用しない場合の性能評価を行った。テキストベースと画像ベースの問題を含む試験問題を、原文のまま日本語で入力して評価を行った。RAG 使用時の性能に影響を与える主要因子を特定するためにエラー分析を実施した。

【結果・考察】GPT-3.5 Turbo は RAG を使用しても正答率は 29%で有意な改善を認めなかった。GPT-4o は RAG により 62%から 72%に改善したものの、統計的有意差は認められなかった。エラー分析により、GPT-4o + RAG のエラーは主にデータベース情報の不足と画像解釈に起因し、GPT-3.5 Turbo + RAG は情報活用と画像解釈に主な課題があることが明らかとなった。

【結論】RAG 技術は GPT-4o の性能を大幅に向上させ、複雑な医療分野での精度向上に寄与することが示された。しかし、GPT-3.5 Turbo では推論能力の不足により効果が限定的であった。今後の研究では、専門分野での LLM の精度向上のため、データベース構造と検索手法の改善に焦点を当てる必要がある。

論文審査の結果の要旨

大規模言語モデルは一般的な医療分野での応用可能性を示してきたが、より専門的な医療分野での有効性は十分に検証されていない。Retrieval-Augmented Generation (RAG) 技術は、幻覚 (hallucination) を減らし、専門的情報へのアクセスを向上させることでモデルの精度を高める可能性がある。本研究では、GPT-3.5 Turbo と GPT-4o を用いて 2024 年度整形外科専門医試験での性能を評価し、RAG 技術が医療利用に必要な精度を高めることができるか検証した。「標準整形外科」を用いて専門データベースを作成し、GPT-3.5 Turbo と GPT-4o について、RAG を使用した場合と使用しない場合での性能評価を行った。プロンプトは原文のまま日本語で入力した。RAG 使用時の性能に影響を与える主要因子を特定するためにエラー分析を実施した。結果であるが GPT-3.5 Turbo は RAG を使用しても正答率は 29% で有意な改善を認めなかった。GPT-4o は RAG により 62% から 72% に改善したものの、統計的有意差は認められなかった。エラー分析により、GPT-4o + RAG のエラーは主にデータベース情報の不足と画像解釈に起因し、GPT-3.5 Turbo + RAG は情報活用に主な課題があることが明らかとなった。本研究は RAG 技術が GPT-4o の性能を大幅に向上させ、高い正確性が求められる医療分野での精度向上に寄与することを示したものであり、価値ある業績として認められた。

氏 名	樋口 晃士
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2225 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Computed tomography angiography assessment of Adamkiewicz artery with sublingual Nitroglycerin administration（コンピュータ断層撮影におけるニトログリセリン舌下投与による Adamkiewicz 動脈の描出能の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小林 欣夫 （副査）教 授 鈴木 秀海 教 授 安西 尚彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】本研究では、ニトログリセリン投与によって造影 CT において Adamkiewicz 動脈の描出能が向上するかを検討した。

【方法】腹部大動脈瘤治療前造影 CT（ニトログリセリン投与あり）と腹部大動脈瘤治療後造影 CT（ニトログリセリン投与なし）を施行した 33 例について Adamkiewicz 動脈の描出についてスコアリングと血管径の計測を 2 名の放射線科医で行った。

【結果・考察】

Adamkiewicz 動脈描出のスコア、血管径ともにニトログリセリン投与例で向上した。計測者間の一致率も良好であった。これはニトログリセリンの血管拡張作用が Adamkiewicz 動脈にも作用したためと考えられる。

【結論】ニトログリセリン投与により Adamkiewicz 動脈描出能が向上した。

論文審査の結果の要旨

Adamkiewicz 動脈(以下 AKA)は脊髄尾側の 3 分の 1 を栄養する動脈である。大動脈手術やステントグラフト内挿術で AKA の血流が途絶えると対麻痺のリスクがあるため、合併症を回避するために術前に AKA を同定する必要がある。本研究においてはニトログリセリン(以下ニトロ)の血管拡張作用により造影 CT で AKA の描出能が向上するかを調査した。当院では腹部大動脈瘤治療前に冠動脈評価のためニトロを投与した冠動脈造影 CT が撮像されている。これと腹部大動脈治療後のニトロが投与されずに撮像された造影 CT での AKA の描出を比較した。2 名の放射線科医により評価したところ、視覚的、定量的いずれもニトロ投与した造影 CT での AKA 描出能の向上を認めた。これはニトロの血管拡張作用が AKA にも作用したためと考えられた。造影 CT における AKA 描出については複数の報告があるがニトロ投与に焦点を当てた研究は初めてである。過去の報告とは異なり同一患者間での評価が行われていることが本研究の優れている点である。本研究によりニトロ投与による造影 CT が大動脈瘤治療における合併症回避の一助になり得ることが示された。

氏 名	喬 昱銘
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2226 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Intercellular mitochondria transfer system for assessing the functional difference of mitochondrial DNA variants in human tumor cells (細胞間ミトコンドリア移行システムを用いたミトコンドリア DNA 変異型が腫瘍細胞の性状に及ぼす影響の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金田 篤志 (副査) 教 授 大塚 将之 教 授 田中 知明

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ヒトがん細胞には多様なミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異型が存在するが、これらが腫瘍細胞の性状に与える影響は未だ明らかではない。mtDNA 変異型が酸化的リン酸化 (OXPHOS) を低下させる病因性であるのか、また腫瘍細胞の浸潤性や抗がん剤感受性などの表現型に影響を及ぼすのかを解析するために、細胞外小胞やトンネルナノチューブを介した細胞間ミトコンドリア移行現象に注目した簡便な方法を開発し、これらの事項を明らかにすることを目的とする。

【方法】種々のがん細胞（ミトコンドリアドナー）を mtDNA 欠失がん細胞（ $\rho 0$ 細胞）と共培養した後、選択培地中で培養することにより、細胞核は $\rho 0$ 細胞由来、mtDNA はドナーがん細胞由来の細胞株（ $\rho 0$ mtDonorco 細胞）のみを得た。樹立した細胞株の細胞核が $\rho 0$ 細胞由来であり、mtDNA がドナーがん細胞由来であることをそれぞれ STR 解析と Sanger シーケンスで確認した。これらの $\rho 0$ mtDonorco 細胞を用いて、酸素消費量を細胞外フラックスアナライザー、mtROS 産生を MitoSOX 染色、mtDNA コピー数を qPCR、浸潤能をマトリゲルインベーションアッセイ、抗がん剤感受性を WST アッセイを用いて調べた。

【結果・考察】様々なヒトがん細胞株および患者由来オルガノイドを用いて $\rho 0$ mtDonorco 細胞を樹立し、個々の mtDNA 変異体が OXPHOS、mtROS 産生、mtDNA コピー数、浸潤能、抗がん剤感受性に異なる影響を与えることが判った。また、OXPHOS 活性、mtROS 産生や mtDNA コピー数の変化と浸潤能や抗がん剤感受性の変化には相関がないことが判った。さらに、オルガノイドを用いた解析から、mtDNA 変異体の解析が腫瘍内不均一性の解明に使えることも判った。

【結論】本研究の方法を用いて、個々の mtDNA 変異体が腫瘍細胞の表現型に与える影響を包括的に解析することが可能になり、個々の mtDNA 変異体が腫瘍細胞の表現型にそれぞれ異なる影響を与えることが明らかになった。さらに、腫瘍内不均一性の一端を、核ゲノムの解析だけでなく、mtDNA 変異体の観点から解析できることが示された。

論文審査の結果の要旨

ヒトがん細胞には多様なミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異型が存在するが、これらが腫瘍細胞の性状に与える影響は未だ十分に解明されていない。本研究では mtDNA 変異型が腫瘍細胞の表現型に及ぼす影響を解析することを目的に、細胞間ミトコンドリア移行現象に注目した簡便な解析手法の開発を行った。様々なヒトがん細胞株および患者由来オルガノイド(ミトコンドリアドナー)を mtDNA 欠失がん細胞($\rho 0$ 細胞)と共培養し、選択培地中で培養することにより、 $\rho 0$ 細胞由来の細胞核とドナー細胞由来の mtDNA をもつ細胞株($\rho 0$ mtDonorco 細胞)を得た。 $\rho 0$ mtDonorco 細胞を用いて、個々の mtDNA 変異体が OXPHOS、mtROS 産生、mtDNA コピー数、浸潤能、抗がん剤感受性に異なる影響を与えることを示した。また本研究の方法を用いて、個々の mtDNA 変異体が腫瘍細胞の表現型に与える影響を包括的に解析することが可能になり、さらに、腫瘍内不均一性の一端を、核ゲノムの解析だけでなく mtDNA 変異体の観点から解析可能であることが示された。以上より本論文は、個々の mtDNA 変異体が腫瘍細胞の表現型にそれぞれ異なる影響を与えることが明らかにした論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	山本 晃之
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2227 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Analysis of the time-course change of acute-phase energy metabolism in critically ill patients using untargeted metabolomics (網羅的 metabolomics を用いた重症患者における急性期エネルギー代謝の経時的変化の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 安西 尚彦 (副査) 教 授 櫻井 健一 准教授 松下 一之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】集中治療を要する重症患者では、その重症度と病期に応じてエネルギー代謝が動的に変化すると考えられている。より良い転帰を得るためには、代謝状態に合わせて栄養療法を最適化することが推奨されているが、その代謝変化の機序は依然として不明である。本研究では、網羅的メタボロミクスを用いて重症患者における急性期エネルギー代謝の経時的変化と関連する主要な代謝物や代謝経路、臨床パラメータを明らかにすることを目的とした。

【方法】千葉大学医学部附属病院 ICU に入室した 20 歳以上かつ 7 日間以上の人工呼吸が必要と予想される患者を対象とし、前向き症例集積研究を実施した。ICU 入室後 48 時間以内にデータ収集を開始し、day 1 から day 7 までの連日の残血清を検体として、液体クロマトグラフィー/質量分析法による網羅的メタボロミクスを施行した。統計解析には、主成分分析や（直交）部分的最小二乗判別分析、パスウェイ分析を用いた。

【結果・考察】2021 年 7 月から 2022 年 9 月までの研究期間中に登録された 10 例を解析した。網羅的メタボロミクスにより計 123 種類の代謝物がアノテーションされた。ガラクトン酸、オルニチン、L-アルギニンがエネルギー代謝の経時的変化に大きく関与しており、パスウェイ解析ではアルギニン生合成経路の変化が示され、酸化ストレスの経時的な低下や、異化から同化への代謝変化を反映していると考えられた。サブグループ解析では、敗血症患者と非敗血症患者では代謝動態が明確に異なることが示され、クレアチンリン酸、尿酸、クレアチニンが重要なマーカーであった。特に敗血症患者では、代謝物と SOFA スコアの経時的変化には強い相関関係を認めた。

【結論】網羅的メタボロミクスを用いて急性期エネルギー代謝の経時的変化と強く関連する代謝物および代謝経路を明らかにした。さらに、特定の病態生理に応じて栄養療法を最適化できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

集中治療を要する重症患者では、その重症度と病期に応じてエネルギー代謝が動的に変化すると考えられているが、その機序は解明されていない。本研究では、重症患者の急性期エネルギー代謝の経時的変化を明らかにすることを目的に、網羅的 metabolomics を用いて経時的に変化する主要な代謝物や代謝経路の検討が行われた。千葉大学医学部附属病院集中治療室に入室した成人重症患者 10 例を対象とし、急性期 7 日間分の残血清を用いて網羅的 metabolomics を行った。その結果、123 種類の代謝物がアノテーションされ、ガラクトン酸やオルニチン、L-アルギニン、アルギニン生合成経路がエネルギー代謝の経時的変化に大きく関与していることを明らかにした。また、病態生理による代謝物の変化を検討するために敗血症患者と非敗血症患者を比較し、クレアチンリン酸や尿酸、クレアチニンが重要なマーカーとなることを示した。さらに、エネルギー代謝の変化を臨床的指標の変化で代用できる可能性についても検討し、特に敗血症患者では代謝物と SOFA スコアの経時的変化には強い相関関係があることを示した。本論文は、重症患者の急性期エネルギー代謝の経時的変化を明らかにするとともに、特定の病態生理に応じて栄養療法を最適化できる可能性について示唆し、価値ある業績と認められた。

氏 名	頼 笑疑
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2228 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	ATR inhibition synergizes with alkylating PI polyamide targeting MYCN by suppressing DNA repair in MYCN-amplified neuroblastoma (ATR 阻害は MYCN 増幅神経芽腫において DNA 修復を抑制することにより MYCN を標的とするアルキル化 PI ポリアミドと相乗効果を示す)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菱木 知郎 (副査) 教 授 金田 篤志 准教授 星野 忠次

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】MYCN 遺伝子の増幅は悪性神経芽腫の主要な発がん因子である。その撲滅を目的として我々が以前に開発した MYCN 選択的アルキル化ピロールイミダゾールポリアミド化合物 (CCC-002) は、MYCN 増幅陽性神経芽腫細胞における DNA 損傷応答 (DDR) を著しく促進する。本研究では DDR 阻害剤である ATR 阻害剤が CCC-002 と相乗的に作用し、DNA 修復関連遺伝子群の発現抑制を介して抗腫瘍効果示すことを明らかにした。

【方法】MYCN 増幅陽性神経芽腫細胞株を用いて、CCC-002 と複数の DDR 阻害剤との併用効果について検討した。細胞生存率および DNA 損傷の程度を調べることにより、薬剤の最適の組み合わせを絞り込んだ。この併用効果をさらに in vivo で検証するために、神経芽腫由来 SK-N-BE (2) 移植腫瘍モデルを構築し、腫瘍抑制効果について検討した。また、MYCN 遺伝子特異的な DNA 損傷および細胞死誘導に対する影響を in vivo FISH および IHC 染色により解析した。ATR の関与について明らかにするため、siRNA を用いたノックダウン実験を行った。さらに、マイクロアレイ解析および ChIP-qPCR 法を実施して、網羅的遺伝子発現解析および MYCN 遺伝子領域における DNA 損傷の蓄積の評価を行った。

【結果・考察】DDR 阻害剤の中でも特に ATR 阻害剤が CCC-002 による DNA 損傷を増強し、抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。興味深いことに MYCN 増幅陽性神経芽腫細胞の中でも特に PARP 阻害剤に抵抗性を示す細胞において、ATR 阻害剤が CCC-002 との併用により効果的に細胞増殖を抑制した。網羅的な遺伝子発現解析から、CCC-002 と ATR 阻害剤の併用が DNA 損傷修復機構に関連する遺伝子発現を抑制することが明らかとなり、そのことが MYCN 遺伝子領域における DDR タンパク質蓄積の原因となることが示唆された。

【結論】DDR 阻害剤のうち ATR 阻害剤が DNA 修復機構の抑制を介して MYCN 標的ポリアミドの抗腫瘍効果を増強することが明らかとなった。本研究の結果は、悪性神経芽腫において標的化が困難な増幅 MYCN 遺伝子に対する画期的な新規治療法開発につながるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

神経芽腫において MYCN 遺伝子の増幅は、悪性度に関連する最も重要な予後因子であり、重要な治療標的である。本研究では、MYCN 遺伝子を標的とした治療法を開発することを目的に、以前に報告した MYCN 遺伝子配列を選択的にアルキル化するピロール-イミダゾールポリアミド化合物 (CCC-002) と DNA 損傷応答 (DDR) 阻害剤との併用効果が検討された。MYCN 遺伝子増幅陽性神経芽腫細胞において種々の DDR 阻害剤を用いた結果、特に ATR 阻害剤が CCC-002 との相乗効果を示し、担癌モデルマウスにおいて CCC-002 の抗腫瘍効果を増強することを見出した。網羅的な遺伝子発現解析の結果、DNA 修復機構関連遺伝子の発現が ATR 阻害剤との併用により抑制されることが示され、ATR 阻害剤が CCC-002 による MYCN 遺伝子領域における DNA 損傷を蓄積させることが明らかとなった。本論文は、悪性度の高い MYCN 遺伝子増幅陽性の神経芽腫に対する治療法を開発する上で、ATR 阻害剤との併用による治療法開発戦略を示した価値のある業績と認められた。

氏 名	矢野 郁明
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2229 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Japanese youth athletes' mental health and psychological resilience during the COVID-19 pandemic A cross-sectional study (COVID-19 パンデミック中の日本の高校生アスリートのメンタルヘルスと心理的レジリエンスに関する横断研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 五十嵐 禎人 (副査) 教 授 金原 信久 准教授 大島 拓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】本研究の目的は、COVID-19 パンデミック期間における、日本の高校生アスリートのメンタルヘルスと心理的レジリエンスの状態を明らかにすること、および当該対象者らの人口統計学的要因とメンタルヘルスの状態との関連を検討することである。

【方法】2021 年 3 月、無記名式オンラインアンケート調査を実施した。対象者は単一の高等学校の生徒から募集し、全国レベルのスポーツ競技者（NCs）、地域レベルのスポーツ競技者（LCs）、運動部所属以外の生徒（OTs）の 3 群に分けた。これにより、パンデミック関連のストレスに影響を与える、3 群間の環境条件による交絡を調整した。質問項目は人口統計学的属性や、COVID-19 の検査歴、罹患歴、家族歴等とした。抑うつや不安等の自記式心理評価尺度は、Kessler 6 (K6)、Patient Health Questionnaire (PHQ-9)、Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)、およびレジリエンス尺度を用いた。3 群間のスコアの差異や、各項目間の相関関係について、共変量を調整した探索的統計解析を実施した。

【結果・考察】対象者 1,022 人（女性 51.3%）のうち、NCs 群が 22.3%、LCs 群が 38.6%、OTs 群が 39.0%であった。NCs 群は、LCs 群および OTs 群と比較して、K6、PHQ-9、GAD-7 のスコアが有意に低い（抑うつや不安が少ない）一方、レジリエンス尺度のスコアが有意に高い（ストレス耐性が高い）ことが示された。レジリエンス尺度のスコアは K6、PHQ-9、GAD-7 の各スコアと有意な負の相関を示した。女性、文化部所属、屋内スポーツ競技の各属性は、各心理評価尺度における抑うつや不安のリスクと関連していた。一方、COVID-19 関連の項目は、いずれの心理評価尺度とも関連がなかった。

【結論】本研究により、COVID-19 パンデミック期間において、全国レベルの高校生アスリートは他の生徒よりも良好なメンタルヘルスの状態を保っていたことが明らかとなり、さらに心理的レジリエンスが高校生のメンタルヘルスの改善に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、COVID-19 パンデミック中における日本の高校生アスリートのメンタルヘルスと心理的レジリエンスの状態、および人口統計学的要因とメンタルヘルスとの関連を明らかにすることを目的とした。2021年3月、単一の高等学校の全校生徒を対象に、人口統計学的属性、自記式心理評価尺度（K6、PHQ-9、GAD-7、レジリエンス尺度）を質問項目とする無記名式オンラインアンケート調査を実施した。有効回答者 1,022 人（女性 51.3%）を、全国レベルのスポーツ競技者（NCs）22.3%、地域レベルのスポーツ競技者（LCs）38.6%、運動部以外の生徒（OTs）39.0%の3群に分類し、3群間のスコアの差異や、各項目間の相関関係について、共変量を調整した探索的統計解析を実施した。その結果、NCs は他の群と比較して K6、PHQ-9、GAD-7 のスコアが有意に低く、より良好な精神的健康状態を示した。さらに、レジリエンス尺度は K6、PHQ-9、GAD-7 と負の相関を示し、心理的レジリエンスが青少年のメンタルヘルスの保護因子となっている可能性が示唆された。また、女性、文化部、屋内スポーツは、メンタルヘルス悪化のリスクファクターとして特定された。本研究は、今後の高校生アスリートおよび青少年のメンタルヘルス悪化の予防や介入に道筋を与える価値ある業績と認められた。

氏 名	黒岩 良太
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2230 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Motor cortical excitability in dominant and non-dominant limbs: a transcranial magnetic stimulation study（利き側と非利き側における運動皮質興奮性：経頭蓋磁気刺激法による研究）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 清水 栄司 （副査）教 授 樋口 佳則 教 授 山口 淳

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

閾値追跡経頭蓋磁気刺激法（Threshold tracking transcranial magnetic stimulation; TT-TMS）は、運動皮質興奮性を評価する有用な診断ツールとして認識されつつあり、健常者と比較して筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の興奮性の亢進が示されている。しかし、健常者における四肢の利き側による皮質興奮性の影響については、あまり検討されていない。本研究は、健常者の利き側および非利き側の上肢および下肢における運動皮質機能の違いを調査し、ALS 診断に適用する際の基盤的な皮質興奮性のデータを確立することを目的とした。

【方法】

健常者 28 名（男性 13 名、平均年齢 35 歳）を対象に、単発刺激 TMS および二連発刺激 TT-TMS を用いて、利き側および非利き側の母指外転筋（APB）および前脛骨筋（TA）における運動皮質機能を検討した。

【結果・考察】

単発刺激 TMS および二連発刺激 TT-TMS の指標において、利き側と非利き側の間に有意差は認められなかった。一方で、上肢筋（APB）と下肢筋（TA）の間に有意差が認められた。さらに、短潜時皮質内抑制（SICI）の変動性は上肢よりも下肢で大きいことが示された。安静時運動閾値は、上肢および下肢の SICI および皮質内促通と関連していた。

【結論】

本研究の結果より、健常者の運動皮質興奮性は利き側と非利き側で類似しており、ALS 患者において TMS を実施するには、いずれの側でも評価可能であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

閾値追跡法経頭蓋磁気刺激は、運動皮質興奮性を評価し、筋萎縮性側索硬化症の診断ツールとして有用性が示されている。しかし、閾値追跡法経頭蓋磁気刺激で測定する際に、利き側が及ぼす影響については、様々な報告があるものの、統一した結論には至っていない。本研究では、健常者の利き側および非利き側における運動皮質機能の差異を明らかにすることを目的とした。健常者 28 名を対象に、閾値追跡法経頭蓋磁気刺激を用いて、利き側および非利き側の母指外転筋および前脛骨筋から記録した短潜時皮質内抑制と皮質内促進の解析がなされた。結果は、運動皮質興奮性の指標である短潜時皮質内抑制と皮質内促進において、利き側と非利き側の間に有意差は認められなかった。本研究の結果より、健常者の運動皮質興奮性は利き側と非利き側で類似していることを示しており、筋萎縮性側索硬化症患者において閾値追跡法経頭蓋磁気刺激を実施する際には、いずれの側でも評価可能であることが示唆された。本論文は、健常者における閾値追跡法経頭蓋磁気刺激法を用いて皮質興奮性の利き側の差異を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	渡慶次 壮一郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2231 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Comparison of effects of intra-articular diclofenac etalhyaluronate and hyaluronic acid in a moniodoacetate rat osteoarthritis model（MIA ラット変形性膝関節症モデルにおける diclofenac etalhyaluronate とヒアルロン酸関節内投与による有効性の比較検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐粧 孝久 （副査）教 授 山口 淳 教 授 折田 純久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Diclofenac Etalhyaluronate Sodium (DF-HA)は、変形性関節症(OA) に対しヒアルロン酸(HA) の効果に加えジクロフェナク(DF) の徐放作用による長期鎮痛効果を示すとされる新規鎮痛薬である。Moniodoacetate(MIA) を用いたラット膝 OA モデルの先行研究では DF-HA 関節内投与が OA 変化へ影響を及ぼさず疼痛抑制効果を有する可能性が示唆されたが、Control 群がなく HA 関節内単独投与した場合との差は不明であった。本研究では DF-HA と HA 関節内投与の疼痛抑制効果及び OA 変化の比較検討を行った。

【方法】6 週齢雄性 Sprague-Dawley ラットの右膝関節内に MIA 2.0mg+生食 50 μ l を注射し、MIA 投与後 4 週で DF-HA 0.5mg を右膝関節内に投与した群を DF-HA 群、HA 0.5mg を投与した群を HA 群、vehicle 50 μ l を投与した群を vehicle 群とした。さらに MIA 投与時と投与後 4 週に生食 50 μ l のみを投与した Control 群の計 4 群を用いた(各 n=8)。MIA 投与後 1 週~8 週まで von Frey assay による疼痛行動評価を行い、隔週で Computed tomography(CT) を撮影し Larsen score にて OA 変化を評価した。7 週で fluorogold(FG) を右膝関節に投与し、8 週でサクリ、灌流固定後、右膝関節の H-E 染色、サフラニン O 染色を用い Osteoarthritis Research Society International(ORASI) score で関節軟骨を、免疫組織化学染色にて脊髄後角の単位面積あたり ionized calcium binding adapter molecule-1(Iba-1) 陽性 microglia の割合、dorsal root ganglion(DRG) 中の FG 陽性細胞中 FG+calcitonin gene-related peptide (CGRP) 標識細胞の割合を評価した。また右膝滑膜における tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-6 (IL-6) の mRNA 発現量を PCR で評価した。

【結果・考察】DF-HA 投与群は von Frey assay にて HA 群、vehicle 群に比し有意な後肢皮膚疼痛過敏の改善を認めた。脊髄後角 Iba-1 陽性 microglia の割合は vehicle より有意に減少し、DRG における %FG+CGRP/FG は vehicle、HA より有意に減少した。PCR では TNF- α は他 3 群より有意に低値で、IL-6 は vehicle より有意に低値だった。ORASI score は MIA 投与群間に差はなかったが、Larsen score では 6、8 週時点で DF-HA、HA は vehicle と比して有意に低値だった。(P<0.05)

【結論】DF-HA は HA と同等の関節保護効果を有しかつ HA に比し有意な炎症性疼痛改善効果を持つことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Diclofenac Etalhyaluronate Sodium (DF-HA)は近年上市された変形性膝関節症 (Osteoarthritis: OA) に対する薬剤である。関節内に直接投与することでDiclofenac が徐放され疼痛抑制効果を示すと同時にヒアルロン酸 (Hyaluronic acid: HA)による関節保護効果があるとされている。先行研究ではラット膝 OA モデルにおける DF-HA 関節内投与が疼痛抑制効果を有するものの、OA 変化には影響を及ぼさないことが示唆された。しかし先行研究では Control 群とすべき HA 関節内単独投与群(HA 群)が調べられていないという欠点があった。そこで本研究では HA 群を設定し疼痛改善効果、OA 変化の比較検討を行った。疼痛評価のため Von Fey assay、免疫染色での DRG 中の FG+CGRP 陽性率、脊髄後角の単位面積当たりの Iba-1 陽性細胞率、リアルタイム PCR で膝滑膜組織のサイトカインを半定量評価した。OA 変化に関しては CT 画像を用いた Larsen score および組織染色にて評価した。結果であるが、HA 群と比較して DF-HA 群は Von Frey assay では投与後 6-8 週で有意に疼痛改善が見られ、リアルタイム PCR では $\text{TNF-}\alpha$ が低値、免疫染色では FG+CGRP 陽性率が有意に低下していた。OA 変化に関しては、Larsen score に有意差はなく HA と同等の関節保護作用を示した。本研究では DF-HA が OA に対し HA 単独投与よりも疼痛改善効果のあることとその機序の一端を示した研究であり、価値ある業績として認められた。

氏 名	高橋 彩月
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2232 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Characteristics of factors contributing to follow-up for suspected delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection（大腸内視鏡的粘膜下層剥離術後出血疑い症例に対する経過観察可能因子の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 松原 久裕 （副査）教 授 中田 孝明 教 授 小林 欣夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】後出血は大腸内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）に関連する主な偶発症の一つである。術後の血便やヘモグロビン（Hb）の低下を認めた際、後出血を疑って内視鏡検査を行うべきか、経過観察できるのか判断に悩む症例は少なくない。本研究は、大腸 ESD 後出血が疑われる症例に対し、止血治療を不要とした経過観察可能な症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】2009 年から 2022 年に当科で結腸直腸腫瘍に対し ESD もしくは hybrid ESD を施行し、術後血便もしくは術前後の Hb 2g/dL 以上の低下を認めた症例を後出血疑い症例として抽出した。後出血疑い症例を、止血を必要とした後出血群と、止血が不要であった経過観察群に分類し、2 群を統計学的に検討した。

【結果・考察】対象期間に大腸 ESD を施行した症例は 583 症例 603 病変であり、後出血疑い症例は 141 症例 141 病変だった。そのうち後出血群は 31 症例 31 病変、経過観察群は 110 症例 110 病変だった。多変量 Logistic 回帰分析の結果、後出血疑い症例において、「出血期間が 1 日以下」または「出血開始日が 3 日以内」は経過観察群に寄与する因子だった。上記の理由として、血便量が少なく自然止血される症例は出血期間が短くなると考察した。ESD 後早期の血便は ESD 処置時の出血の名残を観察している可能性があること、後出血は腸管の蠕動や癒痕の血管新生を原因とするため、真の後出血が生じるには少なからず時間を要する可能性があることが考えられた。また、「術後 Hb 2g/dL 以上の低下」単独で止血が必要な症例はなかった。後出血ではなく周術期の希釈性貧血を反映し、術後の Hb 低下を認めている可能性が示唆された。

【結論】大腸 ESD 後出血が疑われる症例において、出血期間が 1 日以下または出血開始日が 3 日以内は止血術を不要とし、経過観察できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

実臨床において、大腸内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後の血便や貧血を認めた際、後出血を疑い内視鏡検査を行うか、経過観察すべきか判断に悩む症例は少なくない。本研究は、経過観察可能な大腸 ESD 後出血が疑われる症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的として、後方視的に大腸 ESD 後出血疑い症例を後出血群と経過観察群に分類し、2 群を統計学的に検討した。多変量 Logistic 回帰分析の結果、後出血疑い症例において、「出血期間が 1 日以下」または「出血開始日が 3 日以内」は経過観察群に寄与する因子だった。上記の理由として、血便量が少なく自然止血される症例は出血期間が短くなると考察した。ESD 後早期の血便は ESD 処置時の出血の名残を観察している可能性があること、後出血は腸管の蠕動や癒痕の血管新生を原因とするため、真の後出血が生じるには少なからず時間を要する可能性があることが考えられた。また、「術後 Hb 2g/dL 以上の低下」単独で止血が必要な症例はなく、周術期の希釈性貧血を反映していると考えられた。本研究は、大腸 ESD 後出血が疑われる症例において経過観察できうる因子を検討した、価値ある業績と認められた。

氏 名	柏木 佑介
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2233 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Early Prediction of Diabetic Macular Edema Onset with Machine Learning Survival Analysis using Annual Health Checkup Data（機械学習を用いた糖尿病患者における糖尿病黄斑浮腫発症の早期予測）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小林 欣夫 （副査）教 授 馬場 隆之 教 授 小野 啓 Asst Prof. Leonard Wee

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】糖尿病性黄斑浮腫(DME)は糖尿病患者において、視力低下、失明をきたす疾患である。治療費が高額であり、医療経済に与える影響が大きい。発症リスク因子は高血圧や糖尿病性網膜症、脂質異常症などが挙げられているが、不明な点も多い。

しかしながら DME を早期に予測できれば、早期介入による予防を行うことが可能となる。そこで DME 発症ハイリスクな集団を識別可能とする要因検索を志した。

【方法】発症以前の併存疾患を評価するため、診療科横断的に長期間にわかる診療情報が得られるデータベースである JMDC Claims Databases を用いた。診療として国際疾病分類第 10 版(ICD-10)を使用し、黄斑浮腫の診断がある疾患群とマッチングした対照群を抽出した。Random Survival Forest (RSF)を用いて、リスクスコアを算出し、発症の精度を評価したところ c-index は 0.68 であった。SSlogis モデルにより、risk の高さで患者を 3 群に分けた。それぞれの群で重要な因子を検討した。

【結果・考察】高リスク群では、尿蛋白と尿糖が非常に重要であった。ALT や γ -GT などの肝機能関連の血液検査も高い順位にあった。中リスク群では、DKD が特徴的に重要であり、近視性乱視や遠視性乱視などの眼疾患が重要な予測因子として浮上した一方、尿蛋白はそれほど重要ではなかった。潜在リスク群は、20 歳以降の体重変化の重要性が高かった。血中ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値は潜在リスク群のみ DME 発症の危険因子として同定された。年齢はすべてのサブグループにおいて重要な予測因子であった。

【結論】レセプトデータベースを用いた機械学習の解析において新規のリスク因子を発見した。

論文審査の結果の要旨

In the study on diabetic macular edema and type2 DM patients
the candidate investigated type2 DM patients using one of the machine learning method random
survival forest
in order to clarify risk factors of diabetic macular edema in type2 DM patients
We approve this study suggesting that diabetic macular edema patients divide 3 groups, risk
factors were different among the three groups is academically meaningful and significant.

氏 名	張 家祺
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2234 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Dendritic cell depleted mice develop the autoimmune biliary disease that serologically and pathogenically models human primary biliary cholangitis（樹状細胞欠損マウスを用いた原発性胆汁性胆管炎モデルマウスの構築と解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 大塚 将之 （副査）教 授 松原 久裕 教 授 本橋 新一郎 Prof. Omid Akbari

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は自己免疫機序により肝内胆管が慢性進行性に破壊され胆汁うっ滞を呈し肝硬変へと至る疾患である。現在、世界的に PBC のいくつかのモデルマウスが構築されているが、様々な病態を完全にモデル化できていない。樹状細胞 (DC) を遺伝的に欠損させる Itg-cre/DTA (ID) マウスモデルでは、免疫寛容が破綻し全身性に自己免疫障害を自然発症とする。ID マウスの胆管周囲炎症の免疫動態を明らかにして、PBC 病態と比較することでそのモデルマウスとしての適性を検証する。これにより、PBC の病態解明とその治療開発へと発展させる。

【方法】

ID マウスモデルで、肝組織の免疫染色 (HE 染色も含む) および FACS を用いて評価した。IFN- γ 産生能は細胞内染色により CD4+T 細胞分画における解析した。肝組織を使って胆管炎に Th1 関するサイトカインの遺伝子発現は、定量的 RT-PCR を用いて解析した。ELISA で血清抗ミトコンドリア抗体や分泌型 IFN- γ の測定を行った。

【結果・考察】

ID モデルマウスは、自己抗体である AMA が出現し、肝障害の指標として ALT も上昇した。肝組織の免疫染色で胆管と門脈の周囲に好中球、マクロファージ、CD4+T リンパ球、CD8+T リンパ球による炎症を発症した。胆管炎の程度は、週齢とともに増加し、10 週頃から 20 週頃まで強い胆管炎を生じ、36 週から一部の胆管の消失が確認できた。加えて、FACS により肝組織内の白血球において好中球やマクロファージが増加し、リンパ球の CD4/CD8 比も増えることがわかった。Th1 依存性サイトカインの発現が亢進することが qPCR により明らかになった。さらに、CD4+T リンパ球から IFN- γ 産生能は高いことになった。血清実験では、ID マウスからの血清を腹腔注射すると 10 日にヒト PBC の病理学的特徴が誘発され、血清中に胆管上皮を標的とする抗体が存在するで自己抗体の病原性の可能性を示している。

【結論】樹状細胞が欠損したマウスは、ヒトの PBC に似た血清学および病理学的変化を示し、DC の機能不全が免疫応答の異常に影響を及ぼし、CD4⁺ T 細胞の活性化と自己抗体の産生を促進することを示唆している。T 細胞を介する免疫応答と自己抗体を介するメカニズムが、PBC の発症メカニズムにおいて重要な役割を果たす。

論文審査の結果の要旨

原発性胆汁性胆管炎（PBC）は自己免疫を基盤とする慢性肝疾患であり、肝内胆管の破壊と胆汁うっ滞を特徴とする。本研究では、樹状細胞（DC）が欠損した Itg-cre/DTA（ID）マウスモデルを用い、PBC 病態のモデルとしての適性を検討した。特に、ID マウスの血清を用いた腹腔注射実験に着目し、その病原性を評価した。

免疫染色および FACS 解析により、ID マウスでは門脈周囲における炎症性細胞浸潤が認められ、特に CD4⁺T 細胞が優勢であった。また、qPCR 解析で Th1 関連サイトカイン（IFN- γ 、IL-2、TNF- α ）の発現が亢進していることが明らかになった。注目すべきは、ID マウスの血清を野生型マウスに腹腔注射した実験であり、10 日後に門脈周囲でヒト PBC に類似した炎症性細胞浸潤が観察された。この浸潤は主に CD4⁺T 細胞によるものであり、同時に胆管上皮を標的とする自己抗体の存在が確認された。この結果は、ID マウス血清に含まれる自己抗体が病原性を持つ可能性を示している。

以上の結果から、ID マウスは PBC の血清学的および病理学的特徴を再現可能であり、特に DC 欠損による免疫応答の異常と自己抗体を介したメカニズムが重要な役割を果たしていると考えられる。本研究は PBC の発症メカニズムの解明と治療法の開発に新たな知見を提供するものである。

氏 名	由佐 城太郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2235 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Evaluating Air Leakage from Staple Line Reinforcements in Anatomical Pulmonary Resection (AIRSTOP): A prospective randomized controlled trial(解剖学的肺切除におけるステープルライン補強材の気漏制御機能を評価する単施設ランダム化比較試験)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菱木 知郎 (副査) 教 授 鈴木 拓児 教 授 花岡 英紀

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】解剖学的肺切除において術後の遷延性気漏は主要な合併症である。気漏は肺気腫など背景肺の脆弱性など患者要因に加え、自動縫合器による切離肺近傍の胸膜損傷、自動縫合器の打針穴からの気漏など手術操作により生じることが報告されている。術後気漏の多くは術中から遷延し、胸腔ドレーンの留置期間、入院期間の延長につながる。吸収性組織補強材が貼付された自動縫合器で肺組織を切離縫合することで自動縫合器による肺切離に由来する気漏を減少させることが期待されている。本試験では、吸収性組織補強材を貼付した自動縫合器を用いて肺切除を行い、術中の気漏制御を評価することを目的とした。

【方法】解剖学的肺切除を予定する患者 120 名を対象とし単施設前向き無作為ランダム化比較試験を行った。性別、予定術式（肺葉切除、区域切除）を割付因子として、吸収性組織補強材を貼付した自動縫合器を使用し肺切離を行う群(A 群)と従来の自動縫合器を使用し肺切離を行う (B 群) 2 群に割付けを行った。主要評価項目は術中気漏の内、自動縫合器に関連する気漏の有無、副評価項目は手術時間、気漏修復に要する時間、胸腔ドレーンの留置期間、術後遷延性肺漏の有無を評価した。

【結果・考察】120 例の登録から中止症例を除く 111 例の患者 (A 群 56 例、B 群 55 例) を対象とした。術中気漏の発生率は群間で有意差はなかったが(A 群 42. 9%、B 群 60. 0% $p=0. 0708$)、自動縫合器関連の気漏は A 群で有意に少なかった(A 群 8. 9%、B 群 38. 2% $p=0. 0003$)。術後に難治性気漏と判断され追加治療を要した患者は A 群で 3 例、B 群で 5 例の計 8 例であり、その内 7 例は術中から遷延する気漏であった。自動縫合器関連による有害事象、不具合は認めなかった。

【結論】解剖学的肺切除において吸収性組織補強材を貼付した自動縫合器を使用することで、自動縫合器関連の術中気漏が減少した。術中気漏の減少により術後遷延性気漏の減少が期待できる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、解剖学的肺切除における術後遷延性気漏の低減を目的とし、吸収性組織補強材付き自動縫合器の有効性を検討した単施設前向き無作為ランダム化比較試験である。肺気腫などの背景肺の脆弱性に加え、自動縫合器による切離肺近傍の胸膜損傷や打針穴からの気漏が術中気漏の要因として報告されている。本試験では、解剖学的肺切除を予定する 120 名を対象とし、吸収性組織補強材付き自動縫合器を用いる群（A 群）と従来の自動縫合器を用いる群（B 群）に無作為に割り付け、術中気漏の発生率を比較した。

解析対象となった 111 例（A 群 56 例、B 群 55 例）のうち、自動縫合器関連の気漏発生率は A 群で有意に低く（A 群 8.9%、B 群 38.2%、 $p=0.0003$ ）、吸収性組織補強材付き自動縫合器の有効性が示唆された。これにより、術中気漏の低減が術後遷延性気漏の抑制に寄与する可能性が示された。

本研究は、吸収性組織補強材付き自動縫合器の臨床的有用性を明確に示しており、解剖学的肺切除における術後合併症の軽減に貢献する可能性がある。今後、多施設でのさらなる検討が望まれる。

氏 名	江藤 愛子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2236 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Videoconference-Based Cognitive Behavioral Therapy for Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial（成人の注意欠如多動症に対するビデオ会議システムを用いた認知行動療法：評価者盲検化ランダム化比較試験）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 桑原 聡 （副査）教 授 山口 淳 准教授 新津 富央

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】注意欠如多動症（ADHD）は、不注意、多動性、衝動性を特徴とする神経発達症である。薬物療法が継続できない患者や、薬物療法後も症状が残存する患者がおり、薬物療法を補完する治療法の必要性が高まっている。COVID-19 をきっかけに、治療へのアクセス向上を目的としてビデオ会議システムを用いた認知行動療法（videoconference-based Cognitive Behavioral Therapy; vCBT）が注目されている。本研究では、成人の ADHD 患者に対する vCBT の有効性を通常診療（treatment-as-usual; TAU）と比較し、評価者を盲検化したランダム化比較試験にて評価することを目的とした。

【方法】ADHD をもつ 18～65 歳の参加者 30 名を vCBT 群と TAU 群にランダムに割り付けた。主要評価項目として、ADHD Rating Scale-IV による ADHD 症状評価を用いた。副次的評価項目として、自己報告による ADHD 症状、生活の質、機能障害の程度、うつ、不安、自尊心を評価した。

【結果・考察】すべての参加者が薬物療法を受けており、薬物治療後も ADHD 症状が残存する患者であった。vCBT 群（n=15）の参加者は、TAU 群と比較して ADHD-RS-IV の総合得点が有意に減少した（vCBT : -9.02 vs. TAU : 0.84、 $p=0.0007$ 、効果量=-1.46）。また、自己報告による不注意、多動性、衝動性、生活の質、仕事・学校での機能障害の程度においても、vCBT 群に有意な改善が認められた。重大な有害事象は報告されなかった。

【結論】本研究は、ビデオ会議を用いた認知行動療法が成人の ADHD に対する効果的かつアクセスしやすい介入法であり、特に ADHD 中核症状の軽減や、生活の質、機能障害の改善において効果を示すことを明らかにした。薬物療法後も症状が残る患者に対して、vCBT は重要な補完的治療法となり得ることが示された。

論文審査の結果の要旨

注意欠如多動症（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder：ADHD）は、不注意、多動性、衝動性といった特徴を持つ神経発達症である。本研究では、成人の ADHD へのビデオ会議システムを用いた認知行動療法（Videoconference-Based Cognitive Behavioral Therapy：vCBT）の有効性を明らかにすることを目的に、通常診療群と比較したランダム化比較試験がなされた。自閉スペクトラム症の合併がなく、薬物療法を受けてもなお症状が残る 30 名の成人 ADHD 患者を、通常診療群と通常診療に 12 回の vCBT を上乗せする群のどちらかにランダムに割り付けた。主要評価は、12 週時点でベースラインからの盲検化された評価者が評定した ADHD 症状評価尺度（ADHD-RS-IV）の変化量とした。その結果、vCBT 群は通常診療群に比べ、ADHD 症状評価尺度の有意に良い改善を示した。同様に、副次評価の、自己報告による不注意、多動・衝動性、生活の質、職場または学校での機能障害においても有意に良い改善が見られた。本論文は、成人 ADHD に対する vCBT の有効性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	松山 尚樹
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2237 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The effect of TWEAK/Fn14 axis on tumor progression in the tumor microenvironment of colorectal liver metastases（大腸癌肝転移の腫瘍微小環境における TWEAK/Fn14 axis の腫瘍進展に及ぼす影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 金田 篤志 （副査）教 授 松原 久裕 教 授 鈴木 秀海

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】大腸癌の転移メカニズムは多くの研究により解明されてきた。一方で、大腸癌肝転移巣（CRLM）における腫瘍進展が更なる転移や予後に与える影響は明らかでない。今回、CRLM の Histopathological growth patterns (HGP) のうち予後不良な replacement growth pattern (rHGP) の腫瘍進展メカニズムを明らかにする目的のなかで、rHGP で活性化されうる TWEAK/Fn14 axis の CRLM での役割を検討した。

【方法】CRLM に対し初回肝切除を施行した 129 例を対象とした。HE 染色で HGP と tumor budding (TB) と poorly differentiated clusters (PDCs) を評価。さらに免疫染色で CRLM における TWEAK/Fn14 発現と臨床予後との関連、さらに tumor microenvironment や EMT との関連を評価した。また大腸癌細胞株を用いて TWEAK/Fn14 axis の機能解析を行った。

【結果・考察】rHGP を伴う CRLM は肝切除後に予後不良で、EMT した TB や PDCs を認め、さらに immunosuppressive な微小環境にあった。TWEAK/Fn14 発現は rHGP で有意に多く認められた。TWEAK は CRLM の腫瘍辺縁の免疫細胞や間質に、Th17 cell や M2 macrophage 浸潤と相関をもって発現した。また Fn14 は TWEAK を取り囲む腫瘍細胞に発現した。これらは rHGP の周囲環境で cytokine の TWEAK が腫瘍細胞の Fn14 受容体に作用する可能性を示唆した。TWEAK と Fn14 が高発現する症例は肝切除後の肝外転移が多く予後不良で、TB や PDCs を有意に多く認めた。これらは CRLM での TWEAK/Fn14 発現が浸潤能と転移能に関与し予後不良に寄与した可能性を示唆した。大腸癌細胞株への recombinant TWEAK (rTWEAK) 付加で細胞走化性と浸潤能が増加し、Fn14 antagonist (ITEM-4) の付加でこれらは抑制された。また rTWEAK の付加で細胞内の NF κ B p65 がリン酸化され、Snail と vimentin 発現が上昇した。これらは TWEAK が Fn14 を介して NF κ B 経路を亢進し、EMT により細胞浸潤能を増強する可能性を示唆した。

【結論】rHGP を伴う CRLM で TWEAK/Fn14 axis は EMT を惹起し細胞浸潤能と転移能を増強し、患者予後を悪化した可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

大腸癌において、肝転移巣（CRLM）の Histopathological growth patterns（HGP）のうち replacement growth pattern（rHGP）が予後不良であることが知られる。rHGP で活性化され得る TWEAK/Fn14 axis の CRLM での役割および腫瘍進展メカニズムを明らかにすることを目的に本研究を行った。CRLM に対し初回肝切除を施行した 129 例を対象に、HE 染色で HGP、tumor budding（TB）、poorly differentiated clusters（PDCs）を評価し、免疫染色で CRLM における TWEAK/Fn14 発現と予後との関連、さらに腫瘍微小環境や EMT との関連を評価した。また大腸癌細胞株を用いて TWEAK/Fn14 axis の機能解析を行った。rHGP を伴う CRLM は肝切除後に予後不良で、EMT を呈した TB や PDCs を認めた。TWEAK/Fn14 発現は rHGP で有意に多く認められた。TWEAK は CRLM の腫瘍辺縁の免疫細胞や間質に、Th17 cell や M2 macrophage 浸潤と相関して発現した。また Fn14 は TWEAK を取り囲む腫瘍細胞に発現した。これらは rHGP の周囲環境で cytokine の TWEAK が腫瘍細胞の Fn14 受容体に作用する可能性を示唆した。TWEAK と Fn14 が高発現する症例は肝切除後の肝外転移が多く予後不良で、TB や PDCs を有意に多く認めた。これらは CRLM での TWEAK/Fn14 発現が浸潤能と転移能に関与し予後不良に寄与した可能性を示唆した。大腸癌細胞株は TWEAK 蛋白に曝露すると細胞走化性と浸潤能増加を示し、Fn14 拮抗剤の投与で抑制された。また TWEAK 曝露で細胞内の NF κ B p65 がリン酸化され、Snail と Vimentin 発現が上昇した。これらは TWEAK が Fn14 を介して NF κ B 経路を亢進し、EMT により細胞浸潤能を増強する可能性を示唆した。rHGP を伴う CRLM で TWEAK/Fn14 axis は EMT を惹起し細胞浸潤能と転移能を増強し、患者予後を悪化した可能性が示唆された。以上より本論文は、CRLM における rHGP の特徴と TWEAK/FN14 axis が CRLM に及ぼす影響を明らかにした論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	奥山 晃平
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2238 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Bone union-promoting effect of romosozumab in an ovariectomized rat posterolateral lumbar fusion model（ラット卵巣摘出(OVX)腰椎後側方固定術(PLF)モデルにおける Romosozumab 投与による骨癒合促進効果に関する検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐粧 孝久 （副査）教 授 山口 淳 教 授 折田 純久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】当教室より雄性ラット腰椎後側方固定術(PLF)モデルを用い、Romosozumab 投与で骨癒合促進が得られることを報告した。今回、先行研究の Limitation である (1)骨粗鬆症モデルが未使用なこと、(2)臨床用量と比較し高用量であることに関し追加検証を行うことを目的とした。具体的には、(1)骨粗鬆症モデルとして確立されているラット卵巣摘出(OVX)モデルの使用、(2)臨床用量と同等の投与量での検討を行った。

【方法】8 週齢の雌性 SD ラット(n=30)を用い、OVX 施行後に PLF モデルを作成した。体重で群間調整し、Control 群(C 群):10 匹、1/10 Romosozumab 群(1/10 R 群):10 匹、および 1.0 Romosozumab 群(1.0 R 群)(先行研究と同用量):10 匹に群分けした。C 群には生理食塩水を、1/10 R 群には Evenity® (2.5mg/kg)を、1.0 R 群には Evenity® (25mg/kg)を術後 8 週まで週 2 回皮下注射した。画像評価は術後 8 週に CT で各群における椎間関節および横突起間の骨癒合率と骨癒合部の体積を計測した。組織学的評価は術後 8 週に屠殺し、Hematoxylin Eosin 染色を行い、顕微鏡にて骨癒合部総面積に占める骨梁面積の割合を算出した。統計解析として一元配置分散分析を用い算出し、有意水準は 5%未満とした。

【結果・考察】術後 8 週の骨癒合率(%)は、C 群 73.8 ± 7.4 に比し、R 群[1/10 R 群 85.8 ± 7.9 、1.0 R 群 84.2 ± 10.6]で有意に高く、骨癒合部の平均体積(mm^3)は C 群 415.3 ± 21.2 に比し、R 群[1/10 R 群 497.3 ± 21.6 、1.0 R 群 487.7 ± 29.0]で有意に大きかった($P < 0.05$)。組織学的評価でも、骨梁の平均面積割合(%)は C 群 34.7 に比し、R 群[1/10 R 群 51.0、1.0 R 群 51.3]で有意に高かった($P < 0.05$)。一方、R 群間ではどの結果においても有意差は認められなかった($P > 0.05$)。R 群は有意に CT での骨癒合率が良好で、骨癒合部体積も大きかった。組織学的にも R 群は有意に骨癒合部での骨梁面積の割合が高かった。加えて、1/10 量でも同様の結果が得られた。

【結論】骨粗鬆症モデルにおいて、実臨床と同等量の Romosozumab 投与でも骨移植部の骨癒合を促進する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は先行研究で報告されている雄性ラット腰椎後側方固定術モデルへの Romosozumab 投与での骨癒合促進効果について、先行研究の Limitation であった(1)骨粗鬆症モデルではなかったこと、および(2)臨床用量と比較し高用量(約 17 倍)であったこと、について、OVX ラット(骨粗鬆症ラット) 腰椎後側方固定術(Postero-lateral fusion: PLF)モデルを用い、PLF 術後からの Romosozumab 投与で骨癒合が促進され得るかを先行研究同等量群(実臨床 17 倍)と 1/10 量群(実臨床 1.7 倍)、生食群の 3 群で比較検討を行い、CT 画像での骨癒合率、骨癒合部の体積計測、組織評価として骨梁面積割合の評価を行った。Romosozumab 使用群では、2 種の投与量のいずれにおいても有意に骨癒合率が高く、骨癒合部体積の増大が見られ、組織学的にも有意に骨癒合部の骨梁面積の割合は高い事が示された。本研究では先行研究同等量の 1/10 量、すなわち骨粗鬆症に対し臨床的に使用される量に近い投与量において骨癒合促進効果があることが明らかになった。これは骨粗鬆症患者の脊椎術後で問題となる骨癒合不全や implant failure などの合併症が危惧される症例に対し使用することで、術後合併症を低減し得る可能性を示唆しており、価値ある業績と認められた。

氏 名	鈴木 耕輔
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2239 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Association between mental health social worker staffing in psychiatric emergency wards and readmission outcomes: A nationwide survey in Japan（精神科救急病棟における精神保健福祉士等の人員配置と治療アウトカムとの関連-全国実態調査-）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 金原 信久 （副査）教 授 五十嵐 禎人 教 授 諏訪園 靖

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】日本の精神医療制度は、施設中心から地域中心の治療へと移行している。精神保健福祉士（MHSW）は、入院患者の退院支援において、地域支援機関との連携や住宅・就労支援の調整を行い、長期入院の防止と円滑な地域移行に重要な役割を果たしている一方、業務過剰が指摘されている。精神科救急病棟は、急性期患者に対し短期集中治療と早期退院を目指す高規格病棟である。本研究は、全国の精神科救急病棟を有する医療施設を対象に、平均在院日数や地域生活日数などの治療アウトカムに着目し、臨床成績を改善するケアモデルの提案を目的として全国調査を実施した。

【方法】精神科救急病棟を有する全国の 179 施設を対象に、郵送により質問紙調査を実施した。調査内容には、施設の概要、職員の配置状況および担当患者数、提供されているサービス、治療の選択肢などが含まれる。主要評価項目は平均在院日数、地域生活日数などの治療アウトカムとした。収集したデータに対して、相関分析および重回帰分析を実施し、これらのデータと治療アウトカムとの関連を検討した。

【結果・考察】82 施設からデータを収集し（回答率 45.8%）、平均入院日数は 64.7 日、地域生活日数は 327.9 日であった。地域生活日数は、国が定めた目標値である 316 日を上回った。また、MHSW の担当患者数は、平均在院日数と正の相関（ $\beta=0.31$, $p=0.009$ ）を示し、地域生活日数と負の相関（ $\beta=-0.28$, $p=0.027$ ）を示した。回帰直線の分析から、MHSW の担当患者数を 20 人に制限すると、平均在院日数は 67.0 日、地域生活日数は 323.8 日という臨床的に実践可能で妥当な水準になることが示唆された。

【結論】MHSW の担当患者数が多いことが、治療アウトカムの悪化と関連していることが明らかとなった。特に、MHSW の担当患者数を 20 人以下に抑えることが、入院期間の短縮と地域社会への円滑な移行を促進するための有効なケアモデルとなり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

日本の精神医療は、施設中心から地域中心の治療への移行が進む中、新規長期入院の防止と地域移行・地域定着の促進が重要課題となっている。本研究は、全国精神科救急病棟を有する医療施設を対象に、平均在院日数や地域生活日数などの治療アウトカムに着目し、臨床成績を改善するケアモデルの提案を目的として全国調査を実施した。全国 179 施設の精神科救急病棟を対象に、郵送による質問紙調査を実施し、82 施設（回答率 45.8%）からデータを収集した。平均入院日数は 64.7 日、地域生活日数は 327.9 日であった。MHSW 担当患者数は平均在院日数と正の相関を示し、地域生活日数と負の相関を示した。さらに、担当患者数を 20 人以下に制限することで、平均在院日数 67.0 日、地域生活日数 323.8 日という臨床的に妥当な水準が達成可能であることが明らかになった。本論文は、新規長期入院を予防し地域移行・地域定着を促進するために MHSW の担当患者人数を適正化する必要性を明らかにし、理想的な診療モデルを提示した価値ある業績と認められた。

氏 名	西原 彩佳
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2240 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Elucidation of a new pathological mechanism of POEMS syndrometargeting platelets and megakaryocytes（血小板・巨核球を標的とした新たな POEMS 症候群病態メカニズムの解明）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 本橋 新一郎 （副査）教 授 桑原 聡 准教授 高山 直也

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 POEMS 症候群は異常形質細胞のクローン性増殖を基盤として多彩な全身症状をきたす稀少疾患であり、その病態形成には VEGF を中心とした複数のサイトカインの過剰産生が関与していると考えられている。先行研究で疾患特異的な VEGF が血小板に蓄積されている可能性が示唆されているが、VEGF 産生細胞をはじめとした本疾患の病態メカニズムは解明されていない。本研究は、形質細胞疾患である POEMS 症候群における血小板・巨核球の機能を評価し、これらの細胞が種々のサイトカインの過剰産生を介して病態形成に寄与している可能性について検証することを目的とした。

【方法】患者末梢血から精製した血小板に対して RNA sequencing および質量分析を実施した。血小板の活性化を P-selectin を標的とした全血 flow cytometry にて評価した。血小板における各種サイトカインの蓄積を VEGF ELISA および cytokine assay により評価した。骨髓巨核球における VEGF 産生を骨髓生検検体における VEGFA mRNA in situ hybridization (ISH) により評価した。

【結果・考察】 RNA sequencing において、POEMS 症候群では血小板の遺伝子プロファイルが健常人と異なり血小板の活性化に関連する遺伝子群が高発現していた。患者血小板では P-selectin の発現が亢進していた。質量分析では、患者血小板の蛋白プロファイルが健常人と異なりリボソームを構成する蛋白および翻訳に関連する蛋白が高発現していた。ELISA および cytokine assay において、患者血小板には VEGF および IL-8 が高濃度に蓄積されていた。ISH では患者巨核球における VEGFA 遺伝子発現の亢進が示された。

【結論】形質細胞疾患である POEMS 症候群において、血小板・巨核球が疾患特異的な VEGF 産生細胞の一つであることが示された。さらに、POEMS 症候群では血小板が活性化しており、血小板における蛋白合成能が亢進している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

POEMS 症候群は異常形質細胞のクローン性増殖を基盤として多彩な全身症状をきたす稀少疾患である。病態形成に VEGF を中心とした複数のサイトカインの過剰産生が関与していると考えられており、疾患特異的な VEGF の血小板における蓄積が示唆されているが、VEGF 産生細胞をはじめとした本疾患の病態メカニズムは解明されていない。本研究は POEMS 症候群における血小板、巨核球の機能解析を実施し、疾患特異的な VEGF 産生細胞の同定ならびに本疾患の病態メカニズムの解明を目的とした。まず、POEMS 症候群における血小板、巨核球の機能解析として精製血小板に対する RNA シーケンス、質量分析、および P-selectin を標的とした全血フローサイトメリーを実施し、本疾患では血小板が活性化し蛋白合成が亢進していることを明らかとした。また、精製血小板に対する VEGF ELISA、サイトカインアッセイにより、患者血小板における VEGF および IL-8 の蓄積を示した。さらに、骨髓生検標本に対する VEGFA mRNA in situ hybridization により患者巨核球における VEGFA 遺伝子発現の亢進を明らかとした。本研究は形質細胞腫瘍である POEMS 症候群において血小板、巨核球が疾患特異的な VEGF 産生細胞の一つであることを明らかとした価値ある業績と認められた。

氏 名	江藤 亮太郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2241 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Inhibition of C5a-C5aR1 axis suppresses tumor progression by enhancing antitumor immunity and chemotherapeutic effect inpancreaticductaladenocarcinoma (C5a-C5aR1 axis 阻害は抗腫瘍免疫と抗癌剤効果の増強により膵癌進展を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金田 篤志 (副査) 教 授 池原 譲 教 授 松原 久裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】さまざまな癌種において、補体因子と腫瘍進展の関連が注目され、補体系が腫瘍細胞の増殖やTumor microenvironment (TME)における腫瘍免疫に影響を及ぼすことが報告されている。膵癌組織における C5a とその受容体である C5aR1 と C5aR2 によって形成される C5a-C5aR1/2 axis の機能解析と治療応用の検討を目的とした。

【方法】根治切除を施行した膵癌切除標本を用いて、C5a、C5aR1、C5aR2 発現を免疫染色にて評価。C5a と C5aR1、C5aR2 の細胞質での高発現群をそれぞれ High C5a-C5aR1/2 cytoplasmic (c-)axis と定義し、腫瘍周囲の間質での高発現群を High C5a-C5aR1 stromal (s-)axis とし解析。In vitro 実験ではヒト、マウス膵癌細胞を用いて、C5aR1siRNA、C5aR1shRNA による C5aR1 発現の knockdown 後の細胞増殖能、apoptosis assay、および gemcitabine(Gem)細胞毒性 assay を行った。さらに選択的 C5aR1 阻害薬である CCX168 を用いて、同様の assay を行った。In vivo 実験ではマウス膵癌細胞をマウスの膵被膜下に orthotopic transplantation し、膵癌マウスモデルの作成し、preclinical study として C5aR1 の機能解析を行った。

【結果・考察】膵癌患者において、High C5a-C5aR1 c-axis 群は有意に予後不良であった。一方、High C5a-C5aR2 c-axis 群は有意に予後良好であった。C5aR1knockdown または CCX168 投与で、細胞増殖が有意に抑制された。また、C5aR1knockdown により、PI3K/AKT/mTOR 経路を阻害し、Gem の感受性を高め、腫瘍細胞の早期 apoptosis を増加させた。High C5a-C5aR1 s-axis 群では TME 内の CD11b+ Myeloid-derived suppressor cell (MDSCs) 数が増加し、CD8+ T cells 数の減少を認め、膵癌の TME に影響を与える可能性が示唆された。Preclinical study では、CCX168 と Gem+nab-PTX (GnP) の併用投与では、CCX168 または GnP 単独投与群より腫瘍体積が有意に減少した。CCX168 で治療したすべてのグループにおいて、CD8+ T cell 数が有意に増加し、CD11b+ MDSC 数の明らかな減少が見られた。

【結論】Gem と C5aR1 阻害剤の併用により、腫瘍免疫微小環境内で膵癌細胞と間質の両方に作用し、抗がん剤の殺細胞効果と抗腫瘍免疫を増強させることで腫瘍増殖を抑制する可能性が示唆された。今後の膵癌に対する complement-based immunomodulation therapy の開発が期待される。

論文審査の結果の要旨

さまざまな癌種において、補体因子と腫瘍進展の関連が注目され、補体系が腫瘍細胞の増殖や Tumor microenvironment (TME)における腫瘍免疫に影響を及ぼすことが報告されている。膵癌組織における C5a とその受容体である C5aR1 と C5aR2 によって形成される C5a-C5aR1/2 axis の機能解析と治療応用の検討を目的とした。根治切除を施行した膵癌切除標本を用いて、C5a、C5aR1、C5aR2 発現を免疫染色にて評価。C5a と C5aR1、C5aR2 の細胞質での高発現群をそれぞれ High C5a-C5aR1/2 cytoplasmic (c-)axis と定義し、腫瘍周囲の間質での高発現群を High C5a-C5aR1 stromal (s-)axis とし解析。In vitro 実験ではヒト、マウス膵癌細胞を用いて、C5aR1siRNA、C5aR1shRNA による C5aR1 発現の knockdown 後の細胞増殖能、apoptosis assay、および gemcitabine(Gem)細胞毒性 assay を行った。さらに選択的 C5aR1 阻害薬である CCX168 を用いて、同様の assay を行った。In vivo 実験ではマウス膵癌細胞をマウスの膵被膜下に orthotopic transplantation し、膵癌マウスモデルの作成し、preclinical study として C5aR1 の機能解析を行った。膵癌患者において、High C5a-C5aR1 c-axis 群は有意に予後不良であった。一方、High C5a-C5aR2 c-axis 群は有意に予後良好であった。C5aR1knockdown または CCX168 投与で、細胞増殖が有意に抑制された。また、C5aR1knockdown により、PI3K/AKT/mTOR 経路を阻害し、Gem の感受性を高め、腫瘍細胞の早期 apoptosis を増加させた。High C5a-C5aR1 s-axis 群では TME 内の CD11b+ Myeloid-derived suppressor cell (MDSCs) 数が増加し、CD8+ T cells 数の減少を認め、膵癌の TME に影響を与える可能性が示唆された。Preclinical study では、CCX168 と Gem+nab-PTX (GnP) の併用投与では、CCX168 または GnP 単独投与群より腫瘍体積が有意に減少した。CCX168 で治療したすべてのグループにおいて、CD8+ T cell 数が有意に増加し、CD11b+ MDSC 数の明らかな減少が見られた。Gem と C5aR1 阻害剤の併用により、腫瘍免疫微小環境内で膵癌細胞と間質の両方に作用し、抗がん剤の殺細胞効果と抗腫瘍免疫を増強させることで腫瘍増殖を抑制する可能性が示唆された。今後の膵癌に対する complement-based immunomodulation therapy の開発が期待される。

氏 名	寧 萌
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2242 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Non-catalytic role of SETD1A promotes gastric cancer cell proliferation through the E2F4-TAF6 axis in cell cycle (SETD1A の非触媒的役割は、細胞周期における E2F4-TAF6 軸を介して胃がん細胞の増殖を促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 本橋 新一郎 (副査) 教 授 池田 純一郎 准教授 高山 直也

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

SETD1A is a member of the KMT2 histone H3K4 methyltransferase family of mammalian proteins. Aberrant expression of SETD1A is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer (GC). However, the roles of SETD1A's catalytic and non-catalytic domains in GC remain unclear. We aim to understand the functional roles of SETD1A and underlying mechanisms in GC.

【方法】

Using three GC cell lines from independent molecular subtypes, we performed competitive growth assay, EdU staining or Annexin V staining to analyze cell proliferation, cell cycle or apoptosis. Rescue experiment, RNA-seq and CRISPR screen were used to identify downstream of SETD1A. ChIP-seq were performed to investigate the effect in transcriptional regulation. Immunohistochemistry was also performed to evaluate the expression of SETD1A and a downstream target in GC tissue. The public database was used to analyze mRNA expression in clinical GC tissues.

【結果・考察】

We found that the non-catalytic FLOS domain, rather than the catalytic domain, of SETD1A is dispensable for GC cell proliferation. E2F target gene, TAF6, is identified as a downstream of SETD1A-dependent transcriptional elongation. We demonstrated that an essential role of TAF6 for GC cell proliferation. Both SETD1A and TAF6 were required for G1/S cell cycle progression in GC cells. SETD1A cooperatively regulated TAF6 expression via the cell cycle-related transcription factor E2F4.

【結論】

Our study revealed that the function of the non-catalytic domain of SETD1A is crucial for cell cycle and regulation of the expression of the general transcription factor TAF6 in GC. These findings will provide an insight into a therapeutic opportunity for patients with GC or other cancers.

論文審査の結果の要旨

SETD1A は、ヒストン H3K4 メチルトランスフェラーゼファミリー KMT2 の 1 つである。SETD1A の異常な高発現は胃癌患者における予後不良と関連することが知られる。本研究は、SETD1A の触媒性ドメインおよび非触媒性ドメインの、胃癌増殖における役割を明らかにすることを目的として行われた。3 つの独立した胃癌分子サブタイプを呈する胃癌細胞株に対して SETD1A をノックアウトしたところ、E2F ターゲット遺伝子の発現低下を認めた。プール型 CRISPR スクリーニングおよび cDNA レスキュー実験により、SETD1A の触媒性ドメインではなく非触媒性ドメインである FLOS ドメインの機能の下流として TAF6 が作用することが同定され、TAF6 が胃癌細胞増殖に重要であり、SETD1A と TAF6 が共に胃癌細胞の G1/S 細胞周期進行に必要であることが同定された。また胃癌臨床検体においては、E2F4 の mRNA 発現は SETD1A および TAF6 の両者と高い相関を示した。E2F4 は TAF6 の発現をサポートする一方で、SETD1A の発現には関与しないことが確認された。E2F4 は、SETD1A の共調節因子として TAF6 の発現調節に関与していることが示唆された。以上より本論文は、SETD1A の非触媒性 FLOS ドメインおよびその下流経路が胃癌における細胞周期進行に重要であることを明らかにした論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	吉井 祥子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2243 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Human induced pluripotent stem cell-derived three-dimensional in vitro myelination in microfluidic device (マイクロ流体デバイスを用いたヒト多能性幹細胞由来の 3 次元 invitro 髄鞘形成)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 桑原 聡 (副査) 教 授 山口 淳 准教授 高山 直也

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】中枢神経系では、オリゴデンドロサイトがニューロン軸索を多層性に包み込み、髄鞘を形成する。髄鞘の構造は非常に複雑であり、その発生・機能に関する知見は限られている。健康なヒト脳組織の入手は困難で生体での研究に限界があることから、ヒト細胞由来の堅牢な in vitro 髄鞘モデル構築は極めて重要である。

【方法】ヒト多能性幹細胞 (hiPSC) からニューロン及びオリゴデンドロサイトスフェロイドを分化誘導し、生成したスフェロイドをマイクロ流体デバイス内で共培養することで、3 次元髄鞘モデルを構築した。更に、Dravet 症候群患者由来 iPSC をこのモデルに適用し、疾患由来 iPSC における髄鞘形成を評価した。

【結果・考察】ニューロンスフェロイドから伸長した軸索が、デバイスのマイクロ流路内で軸索束を形成し、オリゴデンドロサイト前駆細胞はこの軸索に沿って移動しながら分化・成熟した。免疫染色法、リアルタイム定量 PCR 解析で確認したオリゴデンドロサイト特異的マーカーの発現様式は、ヒト脳発生を模倣していた。共培養 30～45 日目には軸索に巻き付く円筒状のオリゴデンドロサイトが観察でき、このオリゴデンドロサイトは髄鞘マーカー (Myelin basic protein; MBP) 陽性であった。透過電子顕微鏡 (TEM) では多層性の膜構造が確認され、堅牢な髄鞘形成が示された。一方、Dravet 症候群患者 iPSC から生成した髄鞘モデルでは MBP 陽性オリゴデンドロサイトは観察されたが、TEM で髄鞘構造は検出できなかった。超解像画像では MBP 陽性オリゴデンドロサイトとニューロン軸索が同一平面上にないことが明らかとなり、髄鞘形成異常が示唆された。

【結論】ヒト髄鞘発生を模倣した hiPSC 由来の 3 次元 in vitro 髄鞘モデルを開発した。マイクロ流体デバイスを用いることにより、1 方向に整列した有髄神経線維を生成できた。このモデルは、髄鞘研究のための有望なプラットフォームとなり得る。

論文審査の結果の要旨

中枢神経系では、オリゴデンドロサイトが神経細胞の軸索を多層性に包み込み、髄鞘を形成している。健康なヒト脳組織の入手は困難であり、かつ動物モデルのヒトへの適用には限界があるため、ヒトの髄鞘発生や髄鞘障害の病態生理は未解明である。本研究では、再現性・汎用性のある *in vitro* ヒト髄鞘形成モデルの確立を目指し、ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) 由来の 3 次元髄鞘オルガノイドの開発が行われた。hiPSC からそれぞれニューロン及びオリゴデンドロサイトスフェロイドを分化誘導したのち、マイクロ流体デバイス内で共培養を行い、ヒト髄鞘オルガノイドが生成された。この髄鞘オルガノイドは、マイクロ流路内で一方向に整列した有髄神経線維をもっており、従来のオルガノイドやスフェロイドと比較して、その後の観察や評価に適していた。また、疾患モデルとしての有用性を検討するため、Dravet 症候群患者 iPSC を髄鞘形成モデルに適用した。Dravet 症候群 iPSC 由来の髄鞘オルガノイドでは、オリゴデンドロサイトが神経細胞と接触せず正常な髄鞘構造が構築されなかったことから、髄鞘形成過程の異常が示唆された。本研究は、ヒト髄鞘研究を促進する新たな 3 次元 *in vitro* 髄鞘形成モデルを開発した価値のある業績と認められた。

氏 名	池水 結輝
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2244 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Pre-CBT Resting-State Connectivity and 斬 iteMatter Integrity in OCD Remission: A Multimodal MRI Study (治療前の安静時脳機能待合および白質微細構造が、強迫症に対する認 知行動療法の寛解に与える影磐)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 桑原 聡 (副査) 教 授 山口 淳 准教授 新津 富央

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

強迫症は 1-3%の有病率で認知行動療法は有効だが、寛解率は個人差が大きい。治療前の安静時脳機能結合や白質線維の微小構造を評価することで得られる機能的・形態的ネットワークと、認知行動療法による治療成績を検討することで、治療反応性予測に関連する因子を探索することを目的とした。

【方法】

33 人の認知行動療法を受けた強迫症患者を対象に、治療前に撮像した安静時機能的 MRI を基に機能的結合性を、拡散テンソル画像を基に白質繊維束の拡散性を評価した。強迫症症状評価尺度であるエールブラウン強迫観念・強迫行為尺度(Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Y-BOCS)において、治療後に 12 点以下を寛解群、治療後も 13 点以上である被験者を非寛解群と設定した。年齢・性別・治療前の Y-BOCS を共変量とした。

【結果・考察】

寛解群・非寛解群の群間比較において、寛解群の方が後頭皮質間の機能的結合性が亢進していた (height threshold: $p < 0.001$ uncorrected and cluster threshold: $p < 0.05$ cluster-size FDR corrected for multiple comparisons)。白質線維束については共分散分析を行い、多重比較補正には堪えられないものの、右上縦束における Axial Diffusivity 値に有意差が認められた。

【結論】

後頭皮質における機能的結合性及び白質線維の一つである右上縦束は視覚情報処理との関連が示唆される。治療前の機能的結合性及び白質線維の微小構造の評価は、認知行動療法後における強迫症状の寛解を予測するバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

強迫症における認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy: CBT)前の安静時脳機能結合と白質線維の微小構造を評価することで得られる機能的・形態的ネットワークと、CBT の治療成績との関連を検討し、寛解に関連する因子の同定が目的である。CBT を受けた強迫症患者 33 名を対象に、CBT 前に撮像した安静時機能的 MRI から算出した機能的結合性を、拡散テンソル画像から算出した白質線維束の拡散性を評価した。エールブラウン強迫観念・強迫行為尺度の強迫症重症度評価において、治療後に 12 点以下を寛解群、13 点以上である患者を非寛解群と設定した。寛解群・非寛解群の群間比較で、寛解群の方が後頭皮質間の機能的結合性が亢進していた。白質線維束について共分散分析を行い、多重比較検定において有意差（ボンフェローニ法, $p < 0.00029762$ ）は検出されなかったものの、右上縦束における Axial Diffusivity の減少が認められた。後頭皮質における機能的結合性及び白質線維の一つである右上縦束の変化から、CBT による強迫症治療の成否は視覚情報処理との関連が示唆された。本論文は、CBT 前の機能的結合性及び白質線維の微小構造の評価により、強迫症状の寛解を予測するバイオマーカーとなり得ると示した価値ある業績と認められた。

氏 名	張 博実
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2245 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	JMJD6 autoantibodies as a potential biomarker for inflammation-related diseases (JMJD6 自己抗体は炎症関連疾患の潜在的なバイオマーカーとして機能する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 安西 尚彦 (副査) 教 授 本橋 新一郎 教 授 濱田 洋通

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Inflammation is closely associated with cerebrovascular diseases, cardiovascular diseases, diabetes, and cancers, and it is accompanied by the development of autoantibodies in the early stage of inflammation-related diseases. Hence, it is meaningful to discover novel antibody biomarkers targeting inflammation-related diseases.

【方法】In this study, Jumonji C-domain-containing 6 (JMJD6) was identified by the serological identification of antigens through recombinant cDNA expression cloning. In particular, JMJD6 is an antigen recognized in serum IgG from patients with unstable angina pectoris (a cardiovascular disease). Then, the serum antibody levels were examined using an amplified luminescent proximity homogeneous assay-linked immunosorbent assay and a purified recombinant JMJD6 protein as an antigen. We observed elevated levels of serum an-ti-JMJD6 antibodies (s-JMJD6-Abs) in patients with inflammation-related diseases such as is-chemic stroke, acute myocardial infarction (AMI), diabetes mellitus (DM), and cancers (including esophageal cancer, EC; gastric cancer; lung cancer; and mammary cancer), compared with the levels in healthy donors.

【結果・考察】The s-JMJD6-Ab levels were closely associated with some inflammation indicators, such as C-reactive protein and intima-media thickness (an atherosclerosis index). A better postoperative survival status of patients with EC was observed in the JMJD6-Ab-positive group than in the negative group. An immunohistochemical analysis showed that JMJD6 was highly expressed in the inflamed mucosa of esophageal tissues, esophageal carcinoma tissues, and atherosclerotic plaques.

【結論】JMJD6 autoantibodies may reflect inflammation, thereby serving as a potential biomarker for diagnosing specific inflammation-related diseases, including stroke, AMI, DM, and cancers, and for prediction of the prognosis in patients with EC.

論文審査の結果の要旨

JmjC ドメイン含有蛋白質は、蛋白質ヒドロキシラーゼやデメチラーゼとして作用してヒストンメチル化やスプライシングを制御することで、遺伝子発現制御に中心的役割を果たす。本研究では、リコンビナント cDNA 発現クローニングを用いた血清学的抗原同定により、不安定狭心症患者の血清 IgG により認識される抗原として Jumonji domain-containing 6 (JMJD6) を選別した。次に、精製されたリコンビナント JMJD6 タンパク質を用いて、増幅型ルミネッセンス近接均質アッセイ (AlphaLISA) で血清抗体レベルを測定した結果、脳梗塞や急性心筋梗塞、糖尿病、及び消化器癌の患者で血清抗 JMJD6 抗体 (s-JMJD6-Abs) レベルが健康な対照群と比較して有意に上昇していることを発見した。また、s-JMJD6-Abs レベルは C 反応性タンパク質 (CRP) や内中膜肥厚 (動脈硬化指標) などの炎症マーカーと有意な関連性を示すことを見出した。さらに、食道癌患者において、JMJD6 抗体陽性群は術後の生存率が陰性群よりも良好であることを観察した。免疫組織化学解析では、食道組織の炎症粘膜、食道癌組織、そして動脈硬化性プラークにおいて JMJD6 タンパク質の高発現を確認した。以上のことから、JMJD6 自己抗体は炎症を反映し、脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病、消化器癌などの炎症関連疾患の診断や、特に食道癌患者の予後予測において有用なバイオマーカーとなり得ると結論した。本論文は、炎症関連疾患における新たな抗体バイオマーカーの発見であり、価値ある研究と認められた。

氏 名	吉武 美紀
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2246 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Neurologists' current practice and difficulties in delivering diagnosis of neurodegenerative disorders(神経変性疾患の病名告知における医師の実践と課題)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水 栄司 (副査) 教 授 樋口 佳則 教 授 山口 淳

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

筋萎縮性側索硬化症（ALS; Amyotrophic lateral sclerosis）は現状で根治不可能であると同時に、近年は疾患修飾薬の開発が目覚ましく、その病名告知においては、患者に対して、延命治療と共に最新治療に関する十分な情報提供を行うことが重要である。しかし、アジア・オセアニアは医療格差や宗教的多様性が際立つ地域であり、本研究では、同地域において、これらの格差が ALS 告知の実践と医師の課題意識に与える影響の解明を目的とした。

【方法】

アジア・オセアニアで ALS 告知を行う医師を対象に、ALS 告知ガイドラインの達成度と課題意識、信仰する宗教や臨床経験を尋ねるオンライン質問紙を 4 言語で作成し、アジア・環太平洋 ALS 研究コンソーシアム（PACTALS; The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS）、JaCALS（Japanese Consortium for ALS Research）の所属医師を中心に配布した。ガイドライン各項目の達成度を従属変数、各国の医療水準指標および医師の宗教を説明変数とし、重回帰分析を行なった。課題意識に関する自由記述回答について主題分析を行なった。

【結果・考察】

10 カ国・424 名の医師から有効回答を得た。重回帰分析の結果、医療水準指標の高さは ALS 告知ガイドライン達成度の高さを予測し、イスラム教およびキリスト教の医師は、延命措置拒否について説明する頻度の高さを予測した。ALS 告知訓練の経験を持つ医師は 13%に留まり、時間的制約や共感的苦痛により、85%が ALS 告知を困難と評価し、40%の医師が告知における有効なストレス対策を持たないと回答した。

【結論】

医療水準と宗教の違いは ALS 告知の実践に影響をもたらす。各国の状況に応用できる国際 ALS 告知ガイドラインの策定が望まれる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、筋萎縮性側索硬化症（ALS; Amyotrophic lateral sclerosis）の病名告知について、医療水準格差や宗教的多様性が顕著なアジア・オセアニアの医師の実践状況と課題意識を検討するため、アジア・環太平洋 ALS 研究コンソーシアムの 10 カ国・424 名の医師からのオンライン質問紙調査の回答を、ALS 告知ガイドラインの達成度を従属変数、各国の医療水準指標、医師の宗教を説明変数とし、重回帰分析を行った。その結果、医療水準指標の高さは ALS 告知ガイドライン達成度の高さを予測し、イスラム教およびキリスト教の医師は、延命措置拒否について説明する頻度の高さを予測した。また、ALS 告知訓練の経験を持つ医師は 13%に留まり、時間的制約や共感的苦痛により、85%が ALS 告知を困難と評価し、40%の医師が告知における有効なストレス対策がないと感じていることを明らかにした。本研究は、世界初の ALS 告知に関する国際調査であり、医療水準と宗教の違いが ALS 告知の実践に影響をもたらすことを明らかにし、各国に ALS 告知ガイドラインの策定の必要性を提示し、国際的議論の開拓的役割を果たす価値ある業績と認められた。

氏 名	堀尾 亮輔
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2247 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Risk factors for clinical relapse in patients with ulcerative colitis who are in clinical remission but with endoscopic activity (臨床的寛解だが内視鏡的活動性を有する潰瘍性大腸炎患者における臨床的再燃の危険因子についての検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原 久裕 (副査) 教 授 中島 裕史 教 授 菱木 知郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】従来、潰瘍性大腸炎（UC）の治療戦略は臨床的寛解を目指していたが、近年、粘膜治癒の達成が臨床的再燃のリスクを低減することが後ろ向きに示されてきていることから、粘膜治癒が長期的な治療目標として提案されている。しかし、臨床的寛解にあるものの、粘膜治癒が達成されていない UC 患者の治療戦略は明確ではない。本研究の目的は、臨床的寛解で内視鏡的活動性を有する患者における臨床的再燃のリスク因子を明らかにすることである。

【方法】本研究は、下部消化管内視鏡検査（CS）を受け、臨床的寛解だが内視鏡的活動性を有する UC 患者を対象とした単施設後ろ向き研究である。CS 後 2 年以内に再発した患者と再発しなかった患者の特徴を比較した。臨床的再燃に寄与するリスク因子を特定するために、コックス比例ハザード回帰モデルを使用した。最近の腹部症状の悪化は、医療記録の記載に基づき、臨床的寛解の範疇での約 1 か月以内の便回数の増加および/または腹痛の増加と定義した。

【結果・考察】本研究では、Mayo 内視鏡サブスコア（MES）が 1 以上の臨床的寛解患者 142 人を対象とし、観察期間中に 33 人（23%）が再発した。最近の腹部症状の悪化は、臨床的再燃の有意なリスク因子であり（ハザード比[HR] : 3.02、95%信頼区間[CI] : 1.34-6.84）、特に MES が 2 の患者で顕著だった（HR : 5.16、95%CI : 1.48-18.04）。一方で、MES が 1 の患者ではリスク因子は特定されなかった。CS 直後の治療介入の有無は、臨床的再燃に有意な影響を与えなかった。

【結論】臨床的寛解だが内視鏡的活動性を有する UC 患者において、最近の腹部症状の悪化は臨床的再燃の有意なリスク因子だった。定義上、臨床的寛解にある患者であっても、症状について十分に問診を行うべきであり、内視鏡的活動性を伴う臨床的寛解患者に対しては、治療介入を慎重に検討すべきである。

論文審査の結果の要旨

従来、潰瘍性大腸炎（UC）の治療では臨床的寛解が目指されていたが、近年、粘膜治癒の達成が臨床的再燃のリスクを低減することが後ろ向きに報告されており、粘膜治癒が長期的な治療目標として提案されている。しかし、臨床的寛解だが粘膜治癒でない UC 患者の治療戦略は明らかではない。本研究では、臨床的寛解で内視鏡的活動性を有する患者における臨床的再燃のリスク因子が評価された。下部消化管内視鏡検査（CS）を受け、臨床的寛解だが内視鏡的活動性を有する UC 患者のうち、Mayo 内視鏡サブスコア（MES）が 1 以上だった臨床的寛解患者 142 人を対象とし、再燃群と非再燃群の 2 群に分けて臨床的再燃のリスク因子について検討された。臨床的再燃の有意なリスク因子として唯一同定されたのは最近の腹部症状の悪化であり、特に MES が 2 の患者で顕著だった。一方で、MES が 1 の患者ではリスク因子は特定されなかった。CS 直後の治療介入の有無は、臨床的再燃に有意な影響は与えなかった。臨床的寛解だが内視鏡的活動性を有する UC 患者において、最近の腹部症状の悪化は臨床的再燃の有意なリスク因子であり、定義上臨床的寛解であっても内視鏡的活動性を伴う場合は、症状について十分に問診を行った上で、治療介入を慎重に検討すべきであることを示した価値ある業績と認められた。

氏 名	白谷 悠貴
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2248 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of decompression surgery and Erythropoietin combination on a rat model of compressive myelopathy（ラット圧迫性脊髄症モデルに対する除圧術とエリスロポエチン併用効果の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐 粧 孝久 （副査）教 授 樋口 佳則 教 授 折田 純久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】臨床において、脊髄症に対する治療は現在、除圧術を中心とした手術が行われている。確立された治療法であるが、時に神経症状の改善が不十分なこともあり、有効な補助療法は確立されていない。エリスロポエチン製剤（以下 EP0）は造血効果を有する薬剤であるが、神経保護作用や再髄鞘化作用など、神経系への効果も注目を集めている。本研究の目的は、ラット圧迫性脊髄症モデルを用いて除圧手術に EP0 投与を併用する効果を検討することである。

【方法】8 週齢雌 SD ラットを用い、C4/5 椎弓下に水膨張性シート（3×5×0.7mm）を挿入し脊髄慢性圧迫モデルを作成した。シート挿入後、毎週行動評価を行ない（BBB score, Grid runway test）、シート挿入から 4 週から 8 週の間に BBB score が 13 点以下になった個体を脊髄症発症個体とした。脊髄症発症個体は、脊柱管占拠率を算出するために micro CT を撮影した後に、擬似手術と生食皮下投与を行うコントロール群、椎弓切除とシート除去による脊髄の除圧と生食投与を行う除圧群、除圧と EP0 皮下投与を行う除圧・EP0 併用群の 3 群に分けてそれぞれ介入を行い、脊髄症発症から 8 週間の行動評価を行った。8 週の行動評価後、各個体から脊髄を摘出して LFB 染色、免疫組織染色（MBP, GAP-43, NF）を行った。

【結果・考察】3 群間で脊髄症発症時点の脊柱管占拠率に有意差は認めなかった。介入後 8 週時の BBB score はそれぞれ 11.7（±0.8）、13.4（±1.0）、14.1（±1.4）であり、除圧・EP0 併用群はコントロール群より有意に高かった（ $p<0.05$ ）。組織学的には LFB 染色、MBP、GAP-43 陽性面積率において除圧・EP0 併用群とコントロール群との間に有意差を認めた（ $p<0.05$ ）。EP0 投与併用により皮質脊髄路における軸索の再髄鞘化を促進したことが、介入開始後 8 週時点での行動評価における改善に寄与した可能性がある。

【結論】ラット圧迫性脊髄症モデルにおいて除圧術と EP0 併用は運動機能の回復と再髄鞘化促進に有効であった。

論文審査の結果の要旨

エリスロポエチン (erythropoietin; EPO) の神経系への作用、特に再髄鞘化促進作用に注目し、ラット圧迫性脊髄症モデルを用いて除圧手術との併用効果を検討した本研究は、慢性圧迫性脊髄症治療における補助療法の新たな可能性を示すものである。このモデルは、吸水性膨張シートを頸椎の椎弓下に挿入し、シートが徐々に膨張して脊髄の圧迫が進行することで、緩やかに前後肢の機能低下が生じるものである。同モデルラットのうち、脊髄症を発症した個体をコントロール群、除圧群、除圧+EPO 群の 3 群に分けて実験を行い、行動評価および組織学的解析を行った。除圧+EPO 群では、行動学的評価である BBB score (Basso, Beattie, and Bresnahan locomotor rating scale) の改善が認められた。組織学的評価では、除圧+EPO 群がコントロール群に対して、LFB (Luxol Fast Blue) 染色および免疫組織染色の MBP (Myelin Basic Protein) において、皮質脊髄路の陽性面積率の有意な改善を示し、再髄鞘化促進効果が示唆された。これらの結果は、EPO が神経系に寄与し、運動機能の回復を助けていることを示している。本研究は、除圧術に EPO 投与を併用することが慢性圧迫性脊髄症治療において有望な補助療法となる可能性を示し、臨床応用への基盤を提供する意義深い成果であると評価される。

氏 名	高山 明日香
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2249 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Human monogenic SLE reveals a novel regulatory mechanism of TLR7 activation underlying autoimmunity (SLE 患者の遺伝学的解析から同定された新規 TLR7 機能獲得変異とその活性化機構)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平原 潔 (副査) 教 授 浅沼 克彦 教 授 木村 元子

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】全身性エリテマトーデス(SLE)は遺伝的要因と環境的要因により引き起こされる多因子疾患だが、単一遺伝子変異により引き起こされる monogenic SLE の存在も明らかとなってきた。本研究では幼少期発症重症 SLE 患者において TLR7 新規ミスセンス変異 V825M を同定したため、その機能解析および TLR7 活性化の制御機構の解明を目的とした。

【方法】幼少期発症重症 SLE 患者家系の Whole-exome sequencing を行い、TLR7 新規ミスセンス変異 V825M を同定した。Site directed mutagenesis により TLR7 V825M 発現ベクターを作成し、培養細胞に過剰発現させる系で NF- κ B reporter assay を行い、本変異のリガンド刺激に対する活性を評価した。また、同様の遺伝子変異をノックインしたマウスを作成し、そのマウスの細胞を用いた解析も行った。

【結果・考察】本変異は NF- κ B reporter assay において、野生型や既報の機能獲得変異よりも強い活性を示した。また、ノックインマウスは強い SLE 様炎症を自然発症した。SLE を自然発症する TLR7 機能獲得変異はすでに知られている。既報の変異はリガンド認識部位に存在し、リガンド感受性の増大により TLR7 応答が増加するが、本変異はリガンド結合領域外に存在し、異なる機序の存在が推定された。TLR7 825V は UNC93B1 との会合部位近傍に位置していることから UNC93B1 との相互作用を検討したところ、リガンド刺激後の TLR7-UNC93B1 結合が野生型よりも低下しており、メカニズムの一端と考えられた。

【結論】

TLR7 V825M は SLE を起こす新規 TLR7 機能獲得変異である。本変異の機能解析から TLR7-UNC93B1 軸による自己免疫疾患の原因となる新たな TLR7 活性制御メカニズムの存在が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

これまで免疫研究の中心は特定の遺伝子を欠損させたモデル動物の表現型を解析することでその機能や応答を解析する reverse genetics approach であったが、近年は網羅的遺伝子解析技術の発展から、疾患・症状を起こしている患者の遺伝子を解析し、変異を同定する forward genetics approach も可能となった。本研究は遺伝的要因により免疫疾患を起こしていると思われる患者のコホートを樹立し、同コホートにおける幼少期発症重症 SLE 患者より TLR7 新規ミスセンス変異 V825M を同定した。近年、同様の研究手法による TLR7 の機能獲得変異による SLE も報告されており、既報に則って NF- κ B レポーターアッセイ等の実験手段を用いて本変異が機能獲得変異であることを示した。また、同変異をマウスにノックインしたところ SLE 様の全身炎症を自然発症し、新しい SLE モデルマウスの樹立に成功した。

TLR7 V825M は野生型や既報の機能獲得変異よりも強力な NF- κ B 活性を呈していることや、広範なリガンドに反応すること、LRR-CT ドメインという未報告の場所に存在する変異であることから既報とは異なった機序で機能獲得に至っていると推定された。そこで、TLR7 825V は UNC93B1 との会合部位近傍に位置していることに注目し UNC93B1 との相互作用を検討したところ、リガンド刺激後の TLR7-UNC93B1 結合が野生型よりも低下していることを発見した。

本論文は、SLE 患者から新規の病原性 TLR7 機能獲得変異を同定し、TLR7-UNC93B1 軸による新たな TLR7 活性制御メカニズムの存在を示した。また新しい SLE モデルマウスも樹立しており、価値ある業績と認められた。

氏 名	青木 薫子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2250 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Correlation between the J-MACS, HeartMate3, and J-HeartMate risk scores and their prognostic impact in Japanese patients with heart failure: a retrospective study (日本人の心不全患者における J-MACS リスクスコア、HeartMate3 リスクスコア、J-HeartMate リスクスコアの相関と予後への影響：後ろ向き研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鈴木 秀海 (副査) 教 授 松宮 護郎 教 授 大塚 将之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】重症心不全患者に対する植込型左室補助人工心臓(LVAD)治療は確立されている。LVAD 植込後のリスク推定のため、既存の J-HeartMate risk score (J-HMRS)、HeartMate3 risk score (HM3RS)に加え、日本人のコホートを基に J-MACS risk score (J-MACS-RS)が開発された。日本人の LVAD 適応を検討する上で、各リスクスコアの相関性、J-MACS-RS が高リスクとなる患者の特徴や、LVAD 装着を行わない場合の生命予後を理解することは重要であるが、それらについての報告はなく、本研究で検証することを目的とした。

【方法】千葉大学医学部附属病院に入院し、心エコー図検査および右心カテーテル検査を受けた心不全患者 269 名について各リスクスコアを算出し、相関関係を解析した。J-MACS-RS は高リスクであるが、J-HMRS と HM3RS は低・中リスクである患者群をそれぞれ LMJ-HMHJ-MACS、LMHM3HJ-MACS 群とし、いずれも低・中リスクの患者群 (LMJ-HMLMJ-MACS、LMHM3LMJ-MACS)とそれぞれ比較した。各リスクスコアと 3 年生存率の関連性を Kaplan-Meier 法および ROC 曲線により解析した。

【結果・考察】J-MACS-RS は、J-HMRS および HM3RS と良好に相関した (それぞれ $r = 0.66$ 、 $r = 0.65$)。LMJ-HMHJ-MACS 群は LMJ-HMLMJ-MACS 群と比較して高齢で虚血性心疾患・開心術歴を有する患者の割合が多かった。LMJ-HMHJ-MACS、LMHM3HJ-MACS 群はいずれも、LMJ-HMLMJ-MACS、LMHM3LMJ-MACS 群と比較して血清クレアチニン値と中心静脈圧/肺動脈楔入圧比が高値であった。いずれのリスクスコアも LVAD 装着を行わない心不全患者の 3 年生存率を有意に層別化した。ROC 曲線における AUC は、J-HMRS 0.78、HM3RS 0.73、J-MACS-RS 0.68 であった。

【結論】J-MACS-RS は、J-HMRS および HM3RS と良好な相関を示した。3 つのリスクスコアは、LVAD 治療を行わない場合においても、日本人心不全患者の 3 年生存率を予測することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

重症心不全患者に対する植込型左室補助人工心臓(LVAD)治療は確立されている。LVAD 植込後のリスク推定のため、既存の J-HeartMate risk score (J-HMRS)、HeartMate3 risk score (HM3RS)に加え、日本人のコホートを基に J-MACS risk score (J-MACS-RS)が開発された。本研究では各リスクスコアの相関性、J-MACS-RS が高リスクとなる患者の特徴や、LVAD 装着を行わない場合の生命予後を検証した。心不全患者 269 名について各リスクスコアを算出し、相関関係を解析した。J-MACS-RS は高リスクであるが J-HMRS と HM3RS は低・中リスクである患者群と、いずれも低・中リスクの患者群をそれぞれ比較した。各リスクスコアごとに 3 年生存率を解析した。

J-MACS-RS は、J-HMRS および HM3RS と良好に相関した。J-HMRS と比較して J-MACS-RS のみ高リスクの群では高齢で虚血性心疾患・開心術歴を有する患者の割合が多かった。また J-HMRS または HM3RS と比較して J-MACS-RS のみ高リスクの群では血清クレアチニン値と中心静脈圧/肺動脈楔入圧比が高値であった。いずれのリスクスコアも LVAD 装着を行わない心不全患者の 3 年生存率を有意に層別化した。ROC 曲線における AUC は、J-HMRS 0.78、HM3RS 0.73、J-MACS-RS 0.68 であった。本論文は、J-MACS-RS が J-HMRS および HM3RS と良好に相関し、3 つのリスクスコアは LVAD 治療を行わない場合においても、日本人心不全患者の 3 年生存率を層別化可能であることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	佐久間 典子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2251 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Serum Stratifin measurement is useful for evaluating disease severity and outcomes in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease: a retrospective study（血清ストラティフィン値は、間質性肺疾患の急性増悪患者の疾患重症度と転帰を評価するのに有用である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中島 裕史 （副査）教 授 浅沼 克彦 教 授 平原 潔

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】間質性肺炎急性増悪は非常に予後不良な病態であるが、診断や予後予測に特異的に使用できるバイオマーカーはいまだ臨床応用されていない。ストラティフィン(SFN)は、p53 経路を介して細胞分裂周期やアポトーシスに関連しているとされるタンパク質で、DAD pattern を呈した薬剤性肺障害において血清中の SFN 濃度が高値となることが報告されている。本研究では同様に DAD pattern を呈する間質性肺炎急性増悪患者において、血清 SFN 濃度と急性増悪の発症および予後との関連を認めるかについて検討した。

【方法】2013 年から 2021 年の間に当院を受診した病勢が安定している患者（CS-ILD）32 名、急性増悪を発症し入院した患者（AE-ILD）22 名において、患者背景、臨床所見、血清中 SFN 濃度について Mann-Whitney U 検定を用いて比較検討を行った。また、90 日生存群と死亡群、1 年生存群と死亡群の 2 群に分け、それぞれ ROC 曲線を用いてカットオフ値を求めた上で、Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定を用いて予後との関連について検討した。

【結果・考察】安定期と増悪期の比較では、増悪期において血清中 SFN 値が有意に高値であった ($p < 0.001$)。また 90 日生存群と死亡群、1 年生存群と死亡群に分け比較を行うと、それぞれ 90 日死亡群、1 年死亡群において血清中 SFN 値は有意に高値であった ($p = 0.011$, $p < 0.001$)。血清 SFN 値について ROC 曲線を用いて 90 日生存、1 年生存においてカットオフ値を算出した結果、ともに 6.6 ng/mL であった。カットオフ値より高値群、低値群に分け Log-rank 検定を行うと、SFN 高値群の方が有意に予後不良であった ($p = 0.0017$, $p < 0.001$)。

【結論】血清 SFN 値が高値であることは、間質性肺炎急性増悪の病態を反映し、その程度が予後とも関連していることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

間質性肺炎急性増悪は予後不良な病態であるが、診断や予後予測に特異的に使用できるバイオマーカーは臨床応用されていない。ストラテフィン(SFN)は扁平上皮で当初発現が同定され、アポトーシスの促進に関わる働きをもつタンパク質であるが、DAD pattern を呈する薬剤性肺障害において、血清 SFN 値が有意に上昇することが報告されている。本研究では間質性肺炎の病態が安定している患者 32 名、増悪を呈した患者 22 名において血清 SFN 値を比較した。安定期と増悪期の比較では、増悪期において血清中 SFN 値が有意に高値であった。また 90 日生存群と死亡群、1 年生存群と死亡群に分け比較を行うと、それぞれ 90 日死亡群、1 年死亡群において血清中 SFN 値は有意に高値であった。血清 SFN 値について ROC 曲線を用いて 90 日生存、1 年生存においてカットオフ値を算出し、カットオフ値より高値群、低値群に分け Log-rank 検定を行うと、SFN 高値群の方が有意に予後不良であった。これらの結果より、血清 SFN 値が高値であることは、間質性肺炎急性増悪の病態を反映し、その程度が予後とも関連していることが示唆された。

氏 名	後藤 千尋
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2252 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The Impact of Endoscopic Artificial Intelligence Devices in Comprehensive Health Check-ups for Upper Gastrointestinal Endoscopy Examinations (総合健診における上部消化管内視鏡検査に内視鏡用人工知能機器が与える影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原 久裕 (副査) 教 授 宇野 隆 教 授 尾内 善広

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】内視鏡技術は進歩しているが上部消化管(UGI)のがん、特に胃がん(GC)や食道扁平上皮がん(ESCC)の早期発見は依然として困難です。本研究は、内視鏡補助人工知能(AI)システム(EW10-EG01)ががん検出率(CDR)向上に与える臨床的効果を、実臨床の場で評価することを目的としました。

【方法】2021年4月から2024年3月までに大宮市クリニックの任意型検診で上部消化管内視鏡検査を受けた受診者を対象としました。AI未使用群(2021年4月～2023年3月)とAI使用群(2023年4月～2024年3月)で比較を行い、CDR、生検率、および生検の陽性的中率(PPV)を評価しました。選択バイアスを最小化するために傾向スコアマッチング(PSM)を使用しました。

【結果・考察】総計49,980名が対象となり、うち43名が癌(GCおよびESCC)と診断されました。傾向スコアマッチング後、17,662組のペアが分析されました。AI群ではGCのCDRが有意に高く(0.10% vs. 0.05%、 $P < 0.05$)、生検率はわずかに増加しましたが、生検の陽性的中率は倍以上に向上しました(4.47% vs. 2.20%、 $P < 0.05$)。AIシステムは特に小さなGC病変(≤ 10 mm)の検出において有効でした。また、経験の浅い内視鏡医がAI支援の恩恵をより多く受けることが示されました。

AI支援内視鏡は、特に小さな病変の検出においてGCの検出率を有意に向上させ、生検率の過剰な増加を伴うことなく機能する可能性が示されました。

【結論】このシステムは、内視鏡トレーニングが限られた地域や病院でのがん検出を支援するための有用なツールとなる可能性があります。

論文審査の結果の要旨

内視鏡技術は進歩しているが上部消化管のがん、特に胃がんや食道扁平上皮がんの早期発見は依然として困難である。問題解決の方策の一つとして内視鏡補助人工知能（AI）システムがある。本研究では実臨床における内視鏡補助 AI ががん検出率向上に与える臨床的効果を評価することを目的に解析がなされた。研究協力機関において、任意型検診で上部消化管内視鏡検査を受けた受診者を対象とし、AI 未使用群と AI 使用群で比較を行い、がん検出率、生検率、および生検の陽性的中率（PPV）が評価された。選択バイアスを最小化するために傾向スコアマッチングが使用された。AI 群では胃癌の CDR が有意に高く、生検率はわずかに増加したものの、生検の陽性的中率は倍以上に向上した。AI システムは特に小さな胃がん病変（ ≤ 10 mm）の検出において有効であった。また、経験の浅い内視鏡医が AI 支援の恩恵をより多く受けることが示された。本論文は AI 支援内視鏡の、実臨床での有用性について明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	園部 侑里
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2253 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Dupilumab modulates the function of type II IL-4 receptor-expressing myeloid cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis (好酸球性副鼻腔炎においてデュピルマブはⅡ型 IL-4 受容体陽性の骨髓系細胞の機能を調節する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 元子 (副査) 教 授 中島 裕史 教 授 田中 知明

論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】好酸球性副鼻腔炎(eCRS)はポリープ形成を伴う難治性の慢性副鼻腔炎である。従来の治療法で効果不十分な eCRS 患者に対して近年、生物学的製剤であるデュピルマブ（抗 IL-4/13 受容体抗体）が適応となった。これまでデュピルマブによる症状改善や血中の変化については報告されているが、ポリープ中の変化に関する詳細な報告は存在しない。そこで、本研究ではポリープ中の細胞の数や遺伝子発現に対するデュピルマブの影響の解明を目的とした。

【方法】デュピルマブ投与前および投与開始後 8 週目の eCRS 患者の鼻ポリープを採取し、免疫染色や白血球細胞集団のシングルセル RNA-seq を行った。

【結果・考察】デュピルマブ投与後、eCRS 患者の臨床所見および症状の改善が確認された。また、デュピルマブの影響は細胞種ごとに異なることが観察された。B 細胞では、機能に変化は認められなかったが、細胞数の減少が観察されたため、デュピルマブが B 細胞の発生を抑制し、液性免疫の低下をもたらしている可能性が示唆された。Th2 細胞では細胞数および機能の変化が乏しく、Th2 細胞の残存がデュピルマブ投与中止後の再燃に関与している可能性が考えられた。骨髓系細胞では遺伝子発現が顕著に変化しており、中でも cDC において ALOX15 の発現低下が観察された。また、in vitro での解析より、ALOX15 の発現低下が好酸球リクルートに働くケモカインを発現低下させることが示唆された。最後に、各細胞集団の IL-4/13 受容体の発現パターンと細胞数および遺伝子発現の解析から、Ⅱ型 IL-4 受容体の発現量が高いほど質的な変化が大きいことが明らかとなった。

【結論】ポリープ中の細胞では、主に発現する IL-4/13 受容体のタイプが細胞種ごとに異なっており、その受容体タイプに応じてデュピルマブの影響が異なることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

好酸球性副鼻腔炎はポリープ形成を伴う難治性慢性副鼻腔炎であり、従来の治療で効果不十分な患者には、生物学的製剤デュピルマブ（抗 IL-4/13 受容体抗体）が用いられ、臨床所見と症状の改善が確認されている。本研究では、デュピルマブ投与前後の鼻ポリープを解析することで、デュピルマブの影響を細胞レベルで評価した。B 細胞では、機能に変化は認められないものの細胞数の減少が観察されたことから、デュピルマブが B 細胞の発生を抑制し、液性免疫の低下をもたらしている可能性が示唆された。Th2 細胞では、細胞数および機能の変化が乏しく、Th2 細胞の残存がデュピルマブ投与中止後の再燃に関与している可能性が考えられた。骨髄系細胞では、遺伝子発現が顕著に変化しており、なかでも cDC において ALOX15 の発現低下が観察された。また、*in vitro* での解析より、ALOX15 の発現低下が好酸球リクルートに働くケモカインを発現低下させることが示唆された。最後に、各細胞集団の IL-4/13 受容体の発現パターンと細胞数および遺伝子発現の解析から、II 型 IL-4 受容体の発現量が高いほど遺伝子発現の変化が大きいことを明らかにした。本論文は、デュピルマブ投与による好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ中の各種細胞の詳細な変化を初めて明らかにした点で、価値のある研究であると認められた。

氏 名	勝又 萌
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2254 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Peptidylarginine deiminase 4 deficiency improves elastase-induced neutrophil extracellular traps and emphysema in mouse lung（ペプチジルアルギニンデイミナーゼ 4 欠損はマウス肺におけるエラスターゼ誘導性好中球細胞外トラップ及び肺気腫を改善する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 安西 尚彦 （副査）教 授 鈴木 秀海 教 授 猪爪 隆史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Neutrophil extracellular traps (NETs)は、感染や組織損傷に応答した好中球が細胞内の DNA やヒストンを顆粒球タンパク質とともに細胞外に放出する現象であり、ペプチジルアルギニンデイミナーゼ 4 (PAD4) は NETs 形成に中心的役割を果たす。過剰な NETs の存在が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を含む呼吸器疾患で報告されているが、その役割は不明である。本研究では、PAD4 遺伝子欠損 (PAD4-KO) マウスを用いて PAD4 制御による NETs および肺気腫形成に対する抑制効果を検証した。

【方法】野生型マウス (Wt) および PAD4-KO マウス (KO) にエラスターゼ (ELS) を気管内投与し、肺気腫モデルを作成した。対照群には PBS を投与した。day 1 ならびに day 14 において、気管支肺泡洗浄液 (BALF)、肺組織の病理組織学的検討を行い、全肺 RNA シーケンスを解析した。

【結果・考察】Wt および KO マウスにおいて、day 1 ならびに day14 における BALF 中の総細胞数や分画に差は認められなかった。day 1 の肺組織蛍光免疫染色では、ELS 投与 Wt 群で顕著に NETs 形成を認めたが、KO 群では有意に抑制された。また、day 14 の肺組織において ELS 投与 Wt 群では肺気腫の形成が顕著にみられ、肺胞上皮細胞や血管内皮細胞のアポトーシスの増悪も認めたが、KO 群ではその程度が著明に改善した。また、全肺 RNA シーケンス解析の結果、KO 群では day 1 と day 14 とともに Wt 群と比較して多数の発現変動遺伝子が同定され、COPD 病態に関連する Gene Ontology や pathway が変動することが明らかになった。以上より、PAD4 が NETs 形成や COPD 病態に関与する可能性が示唆された。

【結論】PAD4 欠損によりマウス肺におけるエラスターゼ誘導性 NETs および気腫が改善する。PAD4 制御は、COPD の新規治療標的となる可能性が示唆される。

論文審査の結果の要旨

Neutrophil extracellular traps (NETs)は、好中球が放出する DNA や細胞外タンパクを含んだ網目状の構造物である。過剰な NETs の存在が慢性閉塞性肺疾患 (COPD)を含む呼吸器疾患で報告されているが、その役割は不明である。ペプチジルアルギニンデイミナーゼ 4 (PAD4)は NETs 形成に中心的役割を果たすことが知られており、本研究では、野生型マウス (Wt)および PAD4 遺伝子欠損マウス (KO)にエラスターゼ (ELS)を気管内投与して肺気腫モデルを作成し、NETs および肺気腫形成に対する抑制効果を検証した。Wt および KO マウスにおいて、day 1 ならびに day14 における気管支肺泡洗浄液中の総細胞数や分画に差は認められなかった。day 1 の肺組織蛍光免疫染色では、Wt 群で顕著に NETs 形成を認めたが、KO 群では有意に抑制された。また、day 14 の肺組織において Wt 群では肺気腫の形成と肺胞上皮細胞や血管内皮細胞のアポトーシスの増悪も認めたが、KO 群ではその程度が著明に改善した。また、全肺 RNA シーケンス解析の結果、KO 群では day 1 と day 14 とともに Wt 群と比較して多数の発現変動遺伝子が同定され、COPD 病態に関連した Gene Ontology や pathway が変動することが明らかになった。以上より、PAD-KO により NETs ならびに肺気腫の形成を抑制することが示唆された。本研究は PAD4 制御が、COPD の新規治療標的となる可能性を示唆する価値ある業績と考えられる。

氏 名	小島 亮人
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2255 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	A study on characteristics of multi-regional clinical trials conducted in Asia, focusing on Japan's participation and small/medium companies-sponsored trials (アジアで実施された国際共同試験への日本の参加及び中小企業の参画に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 安西 尚彦 (副査) 教 授 本橋 新一郎 教 授 花岡 英紀

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】国際共同治験（multi-regional clinical trial: MRCT）に日本が参加できていないことが日本でのドラッグロスにつながる懸念の 1 つとされているが、MRCT への日本の参加状況は十分に検討されていない。アジア（東アジア又は東南アジア）で実施された MRCT を対象に、その特徴並びに日本及びアジア諸国・地域の参加状況を調査し、日本での医薬品開発の更なる推進に必要な方策を明らかにすることを目的とした。

【方法】Clinical Trial.gov のデータを用いて、2013 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日にアジアで実施された MRCT のデータを解析した。

【結果・考察】アジアで実施された MRCT への日本の参加は限られていた。特に、米国を中心とした中小企業が実施した MRCT への参加が少なく、参加率は 15～16%であった。さらに、そのうち早期臨床相の MRCT への参加率は 10%未満であった。中小企業が実施した MRCT の対象疾患を調査した結果、腫瘍を対象とした MRCT への日本の参加率が比較的高かったものの、その参加率は後期臨床相で約 22%であった。一方、感染症、ワクチン、視覚系疾患、及び精神・行動・神経発達障害を対象とした MRCT には、日本は参加していない、もしくは参加が少なかった。中小企業による MRCT への参加状況を、日本と各アジア諸国・地域で比較した結果、日本の参加はシンガポール、韓国、台湾等の他のアジア諸国・地域よりも少なかった。

【結論】本研究の結果から、アジアで実施された中小企業による MRCT への日本の参加は限られており、今後日本でのドラッグロスにつながる可能性が懸念された。MRCT への日本の参加を増やし、新薬を日本の患者に継続的に提供するため、日本とアジア地域の連携強化と並行して、医薬品規制及び治験環境の継続的改善、市場の魅力を含めた総合的な取り組みが必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、海外で使われている治療薬が、日本で使用できない状態であるドラッグロスが問題になりつつある。本研究は、日本での医薬品開発の推進に必要な方策を明らかにすることを目的として、2013年から2022年にアジアで実施された国際共同試験のデータを用い、アジア諸国・地域で実施された国際共同試験の特徴及びそれら試験への日本の参加状況を調査した。調査結果より、日本は、米国を中心とした中小企業による国際共同試験への参加が少なく、そのうち早期臨床相の試験への参加率が低いことが明らかとなった。また、中小企業による国際共同試験の対象疾患を調査した結果、腫瘍を対象とした試験への日本の参加は比較的多い一方、感染症、ワクチン、視覚系疾患、及び精神・行動・神経発達障害を対象とした試験への参加は少なかった。さらに、中小企業による国際共同試験への参加状況を、日本と各アジア諸国・地域で比較した結果、日本の参加は、シンガポール、韓国、台湾等の他のアジア諸国・地域よりも少なかったことが明らかとなった。

本論文は、中小企業による国際共同試験への日本の参加が少ないことが今後のドラッグロスにつながる可能性を示唆するとともに、中小企業による国際共同試験への日本の参加を増やす方策を考察し、日本での医薬品開発をさらに推進していく上で価値ある業績と認められた。

氏 名	京都 敬祐
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2256 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The ROR γ t ligand-binding domain confers distinct pathogenicity of IL-17A-producing cells in the skin and CNS (ROR γ t リガンド結合ドメインは、皮膚と中枢神経系における IL-17A 産生細胞の異なる病原性をもたらす)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 元子 (副査) 教 授 古関 明彦 教 授 本橋 新一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

レチノイドオーファン受容体の一種である ROR γ t は様々な免疫応答に関与する。その機能は自己免疫疾患誘導性 Th17 細胞の分化制御、炎症性サイトカイン IL-17A 産生細胞の機能制御、胸腺 T 細胞の発生制御など多岐にわたる。また、最近発表者らは、ROR γ t に結合し、転写活性化能を制御する特異的脂質を同定した。しかし、ROR γ t が如何にして脂質リガンドを認識しているかは依然として不明である。そこで本研究では、Ligand Binding Domain (LBD) 配列が ROR γ t の多様な生体応答に対して、どのような影響を与えているか？LBD 配列に一アミノ酸置換を導入した点変異マウスを作成して、生体での新たな機能/役割の解明を目的とする。

【方法】

- ・LBD に点変異を有する ROR γ t の in vitro 機能スクリーニング
- ・ROR γ t-LBD 点変異マウスの機能解析：Th17 細胞分化/胸腺 T 細胞発生
- ・ROR γ t 発現細胞が制御する自己免疫疾患の病態解析

【結果・考察】

始めに、ROR γ t-LBD に一アミノ酸置換を導入することで、タンパク質の発現・細胞内局在に影響を与えずに ROR γ t 機能を障害する点変異(A304I)を同定した。この点変異マウスは、Th17 細胞の機能/脂質リガンドへの結合/胸腺 T 細胞の発生に異常が生じることを見出した。また、次世代シーケンス解析(RNA-seq/ChIP-seq)から LBD に点変異を導入することで、ROR γ t 制御遺伝子 (Il17a、Ccr6 など) への結合・発現制御が著しく減弱することがわかった。さらに、ROR γ t-LBD 点変異マウスでは乾癬様皮膚炎の顕著な改善が認められた。一方で、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は改善されなかった。その一因として、ROR γ t-LBD 点変異マウスの中枢神経では、IL-17A 産生細胞の顕著な低下と同時に、炎症性サイトカイン IFN γ /GM-CSF 産生細胞が増大することが明らかになった。実際に、IFN γ /GM-CSF の中和抗体投与は、ROR γ t-LBD 点変異マウスでの EAE 病態を改善した。

【結論】

ROR γ t の Ligand 結合ドメインは、Th17 細胞分化プログラム/胸腺 T 細胞の発生に必須である。また、ROR γ t-LBD が自己免疫疾患の病態形成において、皮膚と中枢神経系の間で異なる制御を担っていることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

ROR γ t は Th17 細胞のマスター転写因子であり、DNA 結合ドメイン、リガンド結合ドメイン (LBD)、ヒンジドメインから構成されている。本研究では、ROR γ t-LBD の機能的意義を解明することを目的に、ROR γ t が制御する免疫応答および自己免疫疾患病態の解析が実施された。ROR γ t-LBD の 304 番目のアミノ酸置換は in vivo/in vitro Th17 細胞の分化や胸腺 T 細胞発生に障害を示した。また、病態生理学的解析から、ROR γ tA304I マウスは乾癬病態を抑制したが、実験的自己免疫性脳炎 (EAE) 病態の改善は見られなかった。EAE においては IL-17A 産生の低下と代償的な IFN γ の増大が見られ、単一細胞遺伝子発現解析からも病原性 Th1 様 Th17 細胞の存在を示唆しており、これが EAE 病態形成に起因すると考えられた。実際に中和抗体の投与によって有意に病態を抑制できることも示された。本論文は、ROR γ t の LBD のアラニン 304 残基が胸腺 T 細胞発生と $\gamma\delta$ T17 および Th17 細胞の生成に不可欠であることを示した。さらに、乾癬と EAE の病態形成は異なるメカニズムで進行することを示し、病態および ROR γ t 発現細胞間における LBD の選択的な制御の違いを明らかとした価値ある業績と認められる。

氏 名	川目 千晶
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2257 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Enhancing auscultation skills: The impact of lung sound visualization on medical students（肺音の視覚化が医学生の聴診技術・呼吸器診療へ与える影響 聴診技術の向上をもたらすか）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 鈴木 秀海 （副査）教 授 猪狩 英俊 教 授 菱木 知郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】聴診は簡便かつ重要な臨床情報を得ることができる身体診察である。現在、肺音聴診に関する多くの教材が存在し、肺音を視覚化した研究や教材もあるが、肺音を視覚化したことによる教育ツールとしての効果はいまだ検証されていない。本研究では、肺音の視覚化を用いた聴診教育が医学生の聴診技術に影響を及ぼすかを評価する。

【方法】対象は 2022 年 11 月から 2023 年 7 月の間に千葉大学医学部附属病院呼吸器内科で 4 週間のクリニカル・クラークシップ（CC）に参加した 63 人の医学生である。対象は全期間視覚化群（n=31）と半期間視覚化群（n=32）の 2 群に分けられ、CC 初日に両群に肺音の分類、各聴診所見の機序やそれらを聴取しうる疾患などを含む講義を行った。加えて全期間視覚化群には CC 初日に、半期間視覚化群には中間テスト後に簡単な図を用いた肺音の視覚化を紹介した。したがって全期間視覚化群では 4 週間、半期間視覚化群では CC 後半の 2 週間にわたり視覚化を用いて各自、外来・病棟実習において肺聴診の経験を重ねた。4 週間の CC においてシミュレーターを用いた肺聴診テストを計 3 回（開始時、中間テスト、終了時テスト）実施した。さらに、CC 開始時と終了時に肺聴診に関するアンケートを実施した。

【結果・考察】聴診テストの開始時から中間テストの得点増加は、全期間視覚化群で有意に高かった（中央値：全期間視覚化群+2.4；半期間視覚化群+0.5； $p=0.018$ ）。開始時から終了時テストの得点増加は、両群間に有意差はなかった（中央値：全期間視覚化群+3.6；半期間視覚化群+2.3； $p=0.060$ ）。またアンケートの回答から、医学生の肺音の視覚化に対する受け入れは良好であった。聴診所見が視覚化を通して符号化されることにより記憶としての定着が強化され、加えて自己省察や指導医からのフィードバックがより行いやすくなったことが示唆された。

【結論】肺音聴診教育に視覚化を組み入れることにより、医学生の聴診技術が向上する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

聴診は簡便かつ重要な臨床情報を得ることができる身体診察である。現在、肺音聴診に関する多くの教材が存在し、肺音を視覚化した研究や教材もあるが、肺音を視覚化することによる教育ツールとしての効果はいまだ検証されていない。本研究では、肺音の視覚化を用いた聴診教育が医学生の聴診技術に影響を及ぼすかを評価した。当院当科で4週間の臨床・クラークシップ（CC）に参加した63人の医学生を対象として全期間視覚化群と半期間視覚化群の2群に分け、肺聴診テスト・アンケートを実施して、視覚化を用いた聴診教育の効果を検証した。聴診テストの結果から2週間の視覚化により聴診能力の向上が得られ、また2週間の視覚化は4週間の視覚化に劣らない可能性が示唆された。さらにアンケートの回答から、医学生の肺音の視覚化に対する受け入れは良好であった。聴診所見が視覚化を通して符号化されることにより記憶としての定着が強化され、加えて自己省察や指導医からのフィードバックがより行いやすくなったことが示唆された。本研究は、肺音聴診教育に視覚化を組み入れることにより、医学生の聴診技術が向上する可能性があることを明らかにした価値ある業績として認められた。

氏 名	田村 潤
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2258 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Psychological stress exacerbates murine arthritis through the activation of synovial fibroblasts in an IL-6 dependent manner (精神的ストレスは滑膜線維芽細胞における IL-6 シグナル依存的に関節炎を増悪させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平原 潔 (副査) 教 授 浅沼 克彦 教 授 木村 元子

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】精神的ストレスは関節リウマチ(RA)の発症や疾患活動性に関連することが報告されているが、ヒトに対する介入実験が困難なこと、適切な動物モデルが存在しないことから、その詳細なメカニズムは不明である。本研究は、精神的ストレスによる関節炎再燃を評価する系を樹立し、その背景にある分子生物学的機序の解明を目的とした。

【方法】抗原誘導性関節炎惹起後、寛解状態となったマウスに 4 時間の身体拘束を 3 日間行う精神的ストレス(TR)を負荷するモデルを考案し、臨床・病理スコアで評価した。本モデルを用いて各種の介入実験を行い、TR による関節炎増悪に関連する経路を検証した。滑膜組織を 1 細胞 RNA シーケンス解析に供し、精神的ストレスによる IL-6 産生に応答する細胞を検証した。滑膜線維芽細胞を IL-6 刺激し、ケモカイン産生を測定した。TR による関節炎増悪におけるケモカイン受容体阻害薬の効果を検討した。

【結果】TR によって寛解状態の関節に炎症細胞浸潤を伴う関節腫脹が観察された。TR による関節炎再燃は、麻酔鎮静、交感神経遮断、褐色脂肪組織(BAT)切除により減弱した。抗 IL-6 受容体抗体は TR による関節炎再燃を抑制し、TR の代わりに IL-6 を静脈注射したマウスでも関節炎が再燃したことから、IL-6 依存的な機構の存在が示唆された。1 細胞 RNA シーケンス解析により IL-6 受容体は主に FAP 陽性滑膜線維芽細胞が発現していること、同細胞はケモカイン産生能が高く、免疫細胞を遊走させる機能を持つことが示唆された。マウス滑膜線維芽細胞は IL-6 刺激によって CXCL1 産生が上昇した。CXCL1 の受容体である CXCR2 の阻害薬は TR による関節炎を減弱させた。

【結論】精神的ストレスは交感神経系-BAT 経路を活性化し、BAT 由来の IL-6 が滑膜線維芽細胞からのケモカイン産生を誘導することで関節炎を再燃させる。

論文審査の結果の要旨

精神的ストレスは関節リウマチの発症や疾患活動性に関連することが報告されているが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、精神的ストレスによる関節炎再燃を評価する実験系を樹立し、その背景にある分子生物学的機序の解明を目的とした。抗原誘導性関節炎惹起後、寛解状態となったマウスに 4 時間の身体拘束を 3 日間行う精神的ストレス (TR) を負荷するモデルを考案した。TR によって寛解状態の関節に炎症細胞浸潤を伴う関節腫脹が観察された。TR による関節炎再燃は、麻酔鎮静、交感神経遮断、褐色脂肪組織 (BAT) 切除により減弱した。抗 IL-6 受容体抗体にて関節炎は抑制され、IL-6 を静注したマウスでも関節炎が再燃したことから、IL-6 依存的な機構が示唆された。1 細胞 RNA シークエンス解析により IL-6 受容体は主に FAP 陽性滑膜線維芽細胞に発現していること、同細胞はケモカイン産生により免疫細胞を遊走させることが示唆された。マウス滑膜線維芽細胞は IL-6 刺激によって CXCL1 産生が上昇した。CXCL1 の受容体である CXCR2 の阻害薬は TR による関節炎を減弱させた。精神的ストレスは交感神経系-BAT 経路を活性化し、BAT 由来の IL-6 が滑膜線維芽細胞からのケモカイン産生を誘導することで関節炎を再燃させると考えられた。本論文は、関節炎の精神的ストレスによる再燃についての新規メカニズムを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	今 井 俊
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2259 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Artificial intelligence-based model for predicting pulmonary arterial hypertension on chest x-ray images（人工知能を用いて胸部 X 線写真から肺動脈性肺高血圧症を予測する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 小 林 欣 夫 （副査）教 授 宇 野 隆 教 授 濱 田 洋 通

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は重篤な疾患であるが、特異的な症状がなくしばしば診断の遅れから 5 年生存率の低下につながっている。そのため、非専門医であっても PAH 患者を早期に発見することができれば予後の改善につながる可能性がある。そこで健康診断等でも日常的によく撮影される胸部 X 線（CXR）写真を用いて、PAH を予測するコンピュータ診断支援システムの開発と検証を行った。

【方法】

2003 年 1 月から 2020 年 12 月の間に千葉大学医学部附属病院を受診した PAH 患者の CXR 写真 259 枚と対照患者の CXR 写真 260 枚を学習データとテストデータに分割し、4 分割交差検証での深層学習と PAH 診断能の検証を行った。また、同じテストデータを用いて PAH 診療に携わる医師 9 名の診断能との比較を行った。

【結果・考察】

開発したアルゴリズムの PAH 診断に関する受信者動作特性曲線の曲線下面積（AUC）は 0.988、Accuracy は 0.95 と高い正確度を達成した。また医師との比較では、PAH を診断するための CXR 写真の注目部位に大きな差はないと考えられたが、診断能は医師と比較して優れていた。今回の研究では PAH のみを対象としたが、慢性血栓塞栓性肺高血圧症や、心肥大のような PAH に類似した画像所見をもつ疾患も含め、多様な臨床現場からデータを収集し学習を行うことにより、さらに診断精度を上げることができると考える。

【結論】

本研究では CXR 写真を用いて PAH が疑われる患者を抽出するアルゴリズムを開発し、限られた集団ではあるが高い精度を達成することができた。

論文審査の結果の要旨

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は稀ではあるが進行性の難病であり、診断・治療の遅れから自覚症状の重篤化や生存率の低下につながっている。本疾患には特異的な症状はないが、早期診断のためにはクリニックレベルで PAH を疑うことが重要となると考えられた。そこで、非専門医による PAH 診断の補助を目的として、人工知能を用いて胸部 X 線写真から PAH を予測するコンピュータ診断支援システムの開発と検証が行われた。開発されたアルゴリズムの PAH 診断に関する受信者動作特性曲線の曲線下面積（AUC）は高い精度を達成しており、また PAH 診療に携わる専門医の診断能との比較が行われたが、診断能は専門医と比較して有意に優れていることがわかった。今後はさらに多様な症例を人工知能に学習させることにより診断精度を上げることができると考えられる。また、結節影や間質性肺炎を検出するプログラムと組み合わせることにより、人工知能が健診の胸部 X 線写真の一次読影を担える可能性がある。本研究では人工知能を活用して PAH を予測するコンピュータ診断支援システムを開発し、PAH の早期診断につながる可能性のある価値ある業績として認められた。

氏 名	上條 秀樹
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2260 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Optimal position of tendon transfer in reverse shoulder arthroplasty with L'Episcopo for better rotation range of motion (L'Episcopo 法併用リバース型人工肩関節置換術における良好な回旋可動域獲得のための腱移行の至適位置の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐 粧 孝久 (副査) 教 授 樋 口 佳則 教 授 折 田 純久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

L'Episcopo 法を併用したによるリバース型人工肩関節置換術（RSA）は、外旋筋群を含む広範囲腱板断裂症例では外旋可動域獲得のために、リバース型人工肩関節置換術（RSA）に L'Episcopo 変法を併用することが有用とされる。しかし、腱移行の位置によっては内旋制限を引き起こすことが問題であり、至適位置は不明である。本研究の目的は、新鮮凍結死体を用いて L'Episcopo 変法を併用した RSA における腱移行の至適位置の検討を行うことである。

【方法】

4 名 8 肩の新鮮凍結死体で広範囲腱板断裂モデルを作成し L'Episcopo 変法併用 RSA を施行した。広背筋および大円筋を共に上腕骨後方に回し、結節間溝から関節内方向に 225 度、270 度、315 度の位置に小円筋下端高位（TM 高位）および広背筋附着部中央の高位（LD 高位）に分け、計 6 か所に腱移行を行った。また、それぞれの筋に重りをつけて筋方向に力が働くようにし、トルクレンチを用いて下垂位での内外旋角度を比較した。

【結果】

外旋可動域は、225 度、270 度、315 度それぞれについて TML 高位では 24 ± 8 , 31 ± 14 , 38 ± 12 , LD 高位では 12 ± 13 , 22 ± 18 , 33 ± 17 であり、TM 高位の 270 度および 315 度の位置と LD 高位の 315 度の位置が、LD 高位の 225 度の位置に対して有意に外旋が優れていた。一方で内旋可動域は TM 高位では 33 ± 11 , 29 ± 8 , 19 ± 8 , LD 高位では 41 ± 7 , 33 ± 11 , 21 ± 7 であり、TM 高位と LD 高位の 315 度の位置が、LD 高位の 225 度の位置に対して有意に内旋低下を認めた。

【結論】

結節間溝より 270 度の小円筋下端の高位は外旋が有意に優れており、かつ内旋制限を起こさず良好な回旋可動域を得る腱移行の至適位置と考えられた。

論文審査の結果の要旨

外旋筋群を含む広範囲腱板断裂症例では、リバーズ型人工肩関節置換術(RSA)に腱移行術であるL'Episcopo変法を併用することが有用とされる。しかし、肩関節内外旋の良好な可動域が獲得できるための腱移行の至適位置は不明である。本研究の目的は、新鮮凍結屍体を用いてL'Episcopo変法を併用したRSAにおける腱移行の至適位置の検討を行うことである。4体8肩の新鮮凍結屍体を用い、結節間溝から関節内方向に225度、270度、315度の位置に小円筋下端高位(TM高位)または広背筋付着部中央の高位(LD高位)に分け、計6か所に腱移行を行いトルクレンチを用いて内外旋角度を比較した。外旋可動域はTM高位の270度および315度の位置とLD高位の315度の位置が、LD高位の225度の位置に対して有意に外旋が優れていた。一方で内旋可動域はTM高位とLD高位の315度の位置が、LD高位の225度の位置に対して有意に内旋低下を認めた。

結節間溝より270度の小円筋下端の高位は外旋が有意に優れており、かつ内旋制限を起こさず良好な回旋可動域を得る腱移行の至適位置と考えられた。本論文はL'Episcopo変法における腱移行の至適位置を明らかにした価値ある業績と考えられた。

氏 名	小暮 禎祥
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2261 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Investigation of treatment for metabolic dysfunction associated steatotic liver disease focusing on polyamine metabolism (ポリアミン代謝に着目した代謝機能障害関連脂肪性肝疾患治療法の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大塚 将之 (副査) 教 授 安西 尚彦 教 授 田中 知明

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD）の患者数は世界的に増加の一途を辿っている一方、疾患のメカニズムは十分に解明されておらず、治療の選択肢は未だ限定的である。プトレッシン、スペルミジン、スペルミンなどのポリアミンに着目した MASLD の研究は数少ない。我々はポリアミン代謝、特にポリアミン酸化と MASLD との関連について調べた。

【方法】本研究では、食餌介入後 4 週で重度の脂肪性肝炎を発症し、12 週で線維化に至る KK-Ay/MASLD モデルマウスを用いた。コントロールおよび KK-Ay/MASLD マウスの肝組織を用いメタボローム解析を行った。KK-Ay/MASLD マウスに対しスペルミンオキシダーゼ（spermine oxidase; SMOX）阻害薬 MDL72527 を投与し、肝重量、肝脂質蓄積、肝臓における炎症および線維化に対する影響を評価した。

【結果】メタボローム解析の結果、KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、ポリアミン代謝に関連する経路が有意に亢進していた。KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、スペルミン酸化の副産物であるアルデヒドの量も増加していた。SMOX 阻害薬 MDL72527 の投与により、KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、肝重量の減少、肝腫大の改善、de novo 脂肪酸合成関連遺伝子発現レベルの減少が見られた。一方、肝障害は改善せず、炎症や線維化に関連する遺伝子発現には影響がなかった。

【結論】KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、ポリアミン代謝、特にポリアミン酸化とアセチル化が活性化していた。ポリアミン酸化を抑制することで、KK-Ay/MASLD マウスの肝臓における肝腫大の改善、de novo 脂肪酸合成の抑制が見られた。

論文審査の結果の要旨

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD) の患者数は世界的に増加の一途を辿っている一方、疾患のメカニズムは十分に解明されておらず、治療の選択肢は未だ限定的である。プトレッシン、スペルミジン、スペルミンなどのポリアミンに着目した MASLD の研究は数少ない。本研究はポリアミン代謝、特にポリアミン酸化と MASLD との関連について調べたものである。食餌介入後 4 週で重度の脂肪性肝炎を発症し、12 週で線維化に至る KK-Ay/MASLD モデルマウスが使用された。コントロールおよび KK-Ay/MASLD マウスの肝組織を用いメタボローム解析が施行された。KK-Ay/MASLD マウスに対しスペルミンオキシダーゼ (spermine oxidase; SMOX) 阻害薬 MDL72527 を投与し、肝重量、肝脂質蓄積、肝臓における炎症および線維化に対する影響の評価がなされた。メタボローム解析の結果、KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、ポリアミン代謝に関連する経路が有意に亢進していた。KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、スペルミン酸化の副産物であるアルデヒドの量も増加していた。SMOX 阻害薬 MDL72527 の投与により、KK-Ay/MASLD マウスの肝臓では、肝重量の減少、肝腫大の改善、de novo 脂肪酸合成関連遺伝子発現レベルの減少が見られた。一方、肝障害は改善せず、炎症や線維化に関連する遺伝子発現には影響がなかった。KK-Ay/MASLD マウスの肝臓で、ポリアミン代謝、特にポリアミン酸化とアセチル化が活性化していたことが示された。投薬によるポリアミン酸化阻害は、肝臓の脂質代謝に影響を与えうることが示された。本論文は、未だ病態が不明瞭な MASLD の病態に、ポリアミン代謝異常が関連していることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	松沢 優香里
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2262 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	FRACTURE MRI: evaluation of imaging capability in hand tendon visualization using healthy volunteer MRI（手指腱描出には FRACTURE MRI が優れている -描出能と診断能に関する検討-
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 折田 純久 （副査）教 授 三川 信之 教 授 佐粧 孝久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】腱損傷や手指腱の破格について、従来の画像診断方法は有用だが伸筋腱などの正確な把握が困難であった。我々は、骨描出に優れる FRACTURE は腱の描出にも優れるのではと考えた。また FRACTURE の VR 画像を作成し、手指腱損傷の評価に利用してきた。だが FRACTURE の腱描出に関する過去の報告はない。健康者 MRI 画像を用いて、手関節腱描出における FRACTURE の描出能を検証することを目的とした。

【方法】健康者ボランティア 10 名を対象とし、FRACTURE, PD-VISTA, T2WI を撮影した。FRACTURE に関しては骨並びに屈筋腱、伸筋腱が描出された VR 像を作成した。整形外科医と放射線科医が読影し、腱断面の描出能を 5 段階(0~4)でスコアリングした。VR 像についても 3 段階(0~2)で評価した。また腱断面積の測定と CNR を算出することで、各撮影条件の腱描出能を定量的にも評価した。そして多重比較法ボンフェローニ補正および対応のある t 検定を用いて検定した。

【結果・考察】腱断面のスコアリングの平均値は FRACTURE 3.30, PD-VISTA 3.09, T2WI 2.60 であり、それぞれ有意差を認めた。VR のスコアリングの平均値は 1.8 だった。腱断面積は FRACTURE, PD-VISTA, T2WI の順に小さく、それぞれ有意差を認めた。CNR は筋と腱の比較においては、FRACTURE は PD-VISTA より高値であり有意差を認めた。これらより FRACTURE は、すでに描出能の高さが示されている PD-VISTA, T2WI と比較して、少なくとも同等以上の腱描出能をもつことが示唆された。また FRACTURE の VR 像も腱を明瞭に描出可能であると示唆され、3 次元的理解により術野をイメージしやすい点など実臨床での汎用性が高いと考える。

【結論】FRACTURE は手指腱の描出に非常に優れているため、損傷部位や破格なども術前に正確に把握でき、手外科領域の臨床治療において有用である。

論文審査の結果の要旨

本研究は、骨描出に優れる MRI シーケンス FRACTURE が手指腱の描出にも優れると仮定し、健常者ボランティアの MRI を用いて FRACTURE の腱描出能の高さを検証する目的で行われた。撮影は FRACTURE(VR 像も作成),PD-VISTA,T2WI で行われ、定性的評価および定量的評価により検証されている。定性的評価は整形外科医と放射線科医によるスコアリングが行われた(腱横断像は 5 段階, VR 像は 3 段階)。定量的評価は腱断面積の測定と CNR の算出により行われた。腱横断像のスコアリングの平均値は FRACTURE, PD-VISTA, T2WI の順に高く、有意差が認められた。腱断面積は FRACTURE, PD-VISTA, T2WI の順に小さく、CNR に関しては、筋と腱の比較では PD-VISTA より FRACTURE が高値で有意差が認められた。これらの結果より FRACTURE は、PD-VISTA, T2WI といった過去に描出能の高さが示されている撮像方法と同等あるいはそれ以上の腱描出能であると示された。また FRACTURE VR 像も、スコアリングの平均値 1.8 (0~2)と良好と考えられ、術前に術野の状態を正確に把握できるなど利便性は高いものと期待される。本論文は、FRACTURE の手指腱の描出能の高さと手外科領域の臨床治療における有用性を示しており、価値ある業績と認められた。

氏 名	齊藤 将太
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2263 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Possible involvement of central nesfatin-1 neurons in xenin-induced feeding suppression in rats（ラットにおける xenin 誘導性食思不振は中枢性 nesfatin-1 ニューロンが関与する可能性がある）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 山口 淳 （副査）教 授 浅沼 克彦 教 授 伊藤 晃成

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】視床下部には様々な摂食関連ペプチドが存在し、互いにネットワークを形成して摂食行動を制御している。Xenin は 25 個のアミノ酸からなるペプチドであり、齧歯類においては、中枢および末梢に投与された xenin は摂食量を減少させる。Nesfatin-1 は 82 個のアミノ酸からなる摂食抑制ペプチドとして同定され、齧歯類においては、中枢および末梢に投与された nesfatin-1 は摂食量を減少させる。Nesfatin-1 は多くの神経ペプチドと共局在しているが nesfatin-1 と xenin の摂食調整機構における機能的な関連性は未だ明らかになっていない。そこで、本研究では、xenin のラット脳室内投与における中枢性 nesfatin-1 ニューロンの活性化とその活性化による摂食行動の変化を検討した。

【方法】成熟雄性 Wistar ラットに xenin を脳室内投与し、その 90 分後にパラホルムアルデヒドによる灌流固定を行い、脳を摘出した。薄切片作成後に、神経活動マーカーとして用いられる抗 Fos 抗体および抗 nesfatin-1 抗体による免疫組織化学的染色法を用いて、nesfatin-1 ニューロンの活性化について検討した。次に成熟雄性 Wistar ラットに nesfatin-1 の発現を抑制する antisense DNA を脳室内へ前投与し、その後 xenin を脳室内投与し、摂食量及び飲水量を測定した。

【結果・考察】免疫組織化学的染色において、摂食を調整する室傍核、弓状核、外側野の他にも視索上核、扁桃中心核、青斑核、最後野および弧束核の nesfatin-1 免疫陽性細胞における Fos タンパクの発現が、有意に増加した。行動実験においては、投与 1 時間後において antisense DNA の前投与により xenin による摂食抑制作用は有意に減弱したが、飲水量に差はなかった。

【結論】以上よりラットの脳室内に投与した xenin は中枢性 nesfatin-1 ニューロンを活性化することにより、摂食抑制作用が引き起こされることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Xenin は 25 個のアミノ酸からなるペプチドであり、齧歯類においては、中枢および末梢に投与された xenin は摂食量を減少させる。Nesfatin-1 は 82 個のアミノ酸からなる摂食抑制ペプチドとして同定され、齧歯類において中枢および末梢に投与された nesfatin-1 は摂食量を減少させる。Nesfatin-1 は多くの神経ペプチドと共局在しているが nesfatin-1 と xenin の摂食調整機構における機能的な関連性は未だ明らかになっていない。本研究では、xenin のラット脳室内投与における中枢性 nesfatin-1 ニューロンの活性化とその活性化による摂食行動の変化を検討したものである。成熟雄性 Wistar ラットに xenin を脳室内投与し、免疫組織化学的染色法により、摂食を調整する神経核群の nesfatin-1 免疫陽性細胞における神経活動マーカー Fos タンパクの発現が有意に増加することを示している。行動実験においては、投与 1 時間後において antisense DNA の前投与により xenin による摂食抑制作用は有意に減弱することから、ラットの脳室内に投与した xenin は、中枢性 nesfatin-1 ニューロンを活性化することにより摂食抑制作用を引き起こすことを示している。以上より、本論文はラットにおける xenin 誘導性食思不振には中枢性 nesfatin-1 ニューロンが関与する可能性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	大谷 智子
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2264 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The usefulness of autonomic items in the new diagnostic criteria for multiple system atrophy（多系統萎縮症の新診断基準における自律神経項目の有用性）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 清水 栄司 （副査）教 授 樋口 佳則 教 授 山口 淳

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】多系統萎縮症（MSA）の新しい診断基準が 2022 年に運動障害学会（MDS）により提案され、その中で神経原性起立性低血圧(OH)は収縮期/拡張期血圧が 20/10mmHg 以上の低下と定義され、これまでの Gilman 診断基準よりも緩和される代わりに神経原生であることが求められるようになった。本研究では、新診断基準の OH 基準の感度を検証し、シヌクレイノパチー（パーキンソン病[PD]、レビー小体型認知症[DLB]、純粋自律神経失調症[PAF]）における OH の程度とパターンを比較することを目的とした。

【方法】Gilman 診断基準で probable MSA と診断された MSA (n=107)、PD (n=223)、DLB (n=89)、PAF (n=32) についてカルテをレビューした。OH 基準は、MDS 基準では「clinically probable MSA」、Gilman 基準では「probable MSA」で評価した。また、ヘッドアップチルト後の収縮期血圧の「overshoot」のデータも評価した。

【結果・考察】MSA では、Gilman 診断基準で 39.3%、MDS 診断基準で 64.5%に神経原性 OH が検出され、感度の向上を認めた ($p<0.001$)。一方、MDS 診断基準では、PD (39.0%)、DLB (67.4%)、PAF (87.5%) にも OH が検出された。「overshoot」は MSA (6.5%)、PD (12.6% ; MSA に対して $p=0.097$)、DLB (21.3% ; $p=0.002$)、PAF (28.1% ; $p<0.001$) で認められた。

【結論】MDS 診断基準は Gilman 診断基準よりも神経原性 OH を高感度に検出した。OH は PD、DLB、PAF でも高頻度に認められたが、MSA では他のシヌクレイノパチーと比較して「overshoot」の頻度が低かった。これは MSA における自律神経の節後障害が乏しいことを反映し、MSA の診断を支持する点となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

多系統萎縮症 (MSA) は、多彩な神経症状を呈する難治性の神経変性疾患である。突然死が多い疾患であり、早期診断の重要性が高いが、これまでの Gilman 診断基準では感度が不十分であると指摘されている。そのため、2022 年に新しい診断基準である MDS 診断基準が提唱された。本研究は、新診断基準の OH 基準の感度を検証し、他のシヌクレイノパチーにおける OH の程度とパターンを比較することを目的とした。MSA では、Gilman 診断基準で 39.3%、MDS 診断基準で 64.5%に OH が検出され、感度の向上を認めた。一方、PD・DLB でも MDS 診断基準は Gilman 診断基準よりも OH を高感度に検出した。新診断基準では、他のシヌクレイノパチーとの鑑別が不十分である可能性が考えられたが、MSA では他のシヌクレイノパチーと比較して「overshoot」の頻度が低かった。これは MSA における自律神経の節後障害が乏しいことを反映し、節後障害が主体である PD・DLB・PAF との鑑別に有用である可能性が示唆された。本研究は、MSA の新診断基準の自律神経基準の有用性と問題点を明らかにしつつ、問題点の改善点を示唆する価値ある業績と認められた。

氏 名	廣砂 琢也
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2265 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The new endoscopic continuous suturing allows endoscopic full-thickness resection to be performed more safely and reliably in ex vivo porcine model（新しい内視鏡的連続縫合法は、生体外豚モデルにおいて、内視鏡的全層切除術をより安全かつ確実にを行うことを可能にする）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 大塚 将之 （副査）教 授 鈴木 秀海 教 授 池原 譲

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

内視鏡的全層切除術(Endoscopic full thickness resection: EFTR)は、軟性内視鏡のみで消化管を切除・縫合する低侵襲な治療法である。縫合には主にクリップ法、purse-string suture (PSS)法、OTSC (over-the-scope clip)法が用いられるが、確立された方法はない。内視鏡的手縫い縫合(endoscopic hand-suturing: EHS)法の新しい手技である「支持縫合を用いた内視鏡的全層連続縫合(endoscopic full-thickness continuous suturing with stay suture: EFT-CSS)法」を、EHS用持針器であるSutuArtを用いて基本性能および安全性を評価する。

【方法】

EFT-CSS法では、縫合針としてV-loc180を10cmで切断し、両端を結紮し中央に結び目を作成した両端針を使用し、全層連続縫合した。1. 引張強度試験；直径3cmの円状欠損を有するブタ胃標本を、クリップ法、PSS法、OTSC法、EFT-CSS法で、それぞれ3回ずつ閉鎖し、牽引機を用いて最大張力を比較した。2. 耐圧試験；豚胃に直径3cmの円状欠損を作成し、OTSC法とEFT-CSS法でそれぞれ3回ずつ閉鎖後、水槽内で加圧し、エアリーク時の圧力を比較した。3. 安全性試験；SutuArtを用いて、直径3cmの円状欠損を有する腸管モデルを、全層閉鎖のEHS法とEFT-CSS法でアルミ板に3回ずつ縫合し、(1)アルミ板の傷の面積、(2)縫合時間、(3)内翻の完遂を検証した。

【結果・考察】

1. 平均最大張力は、 3.69 ± 0.25 (クリップ法)、 5.86 ± 0.31 (PSS法)、 19.93 ± 2.25 (OTSC法)、 30.57 ± 8.90 (EFT-CSS法) N(ニュートン)であった。2. 平均漏出圧(OTSC法 / EFT-CSS法)は、それぞれ 30.00 ± 5.00 / 54.67 ± 7.23 mmHgであった。3. (1) 平均瘻痕面積(EHS法 / EFT-CSS法)は、 37.40 ± 9.20 / 14.43 ± 9.15 mm²であった。(2) 平均縫合時間(EHS法 / EFT-CSS法)は、 34.78 ± 1.47 / 35.06 ± 2.43 分であった。

【結論】

EFT-CSS法は、強度と安全性の面で既存の閉鎖法よりも優れている。

論文審査の結果の要旨

経口軟性内視鏡のみで切除・閉鎖を完結させ、超低侵襲手術をめざす「内視鏡的粘膜下層剥離術 (EFTR)」が世界的に注目され、国内でも限られた施設で試行されている(先進医療 A)。切除は既存の EMR や ESD で可能だが、閉鎖は確実とされる方法が未だない。上里らが提唱する「支持縫合を用いた内視鏡的全層連続縫合 : EFT-CSS」法は、2 本の V-loc180 の糸をそれぞれ 10cm の長さに切離後、両端を結紮し中央に結び目を作った両端針を使用することで、創を内翻させ安全に全層連続縫合を可能とされるが、腸管モデルで行われていない。今回、生体外豚モデルを使用し EFT-CSS 法の有用性を検証された。実験①では既存の閉鎖法と比較し、EFT-CSS 法の引張強度が高いことが示された。実験②では、実験①で強かった OTSC 法と EFT-CSS 法を比較し、EFT-CSS 法の耐圧性が高いことが示された。実験③では、既存の片端針での全層連続縫合法と EFT-CSS 法を比較し、EFT-CSS 法の方が縫合時間・精度はほぼ同等で臓器外損傷が少ないことが示された。本論文は、EFT-CSS 法が既存の閉鎖法と比較し基本性能(引張強度・耐圧性)および安全性の面で優れていることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	飯田 真一郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2266 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The characteristics of adipose tissue in CT predict a poor prognosis for patients with gastric cancer (CT における脂肪組織の特性は胃癌患者の予後不良を予測する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大塚 将之 (副査) 教 授 菱木 知郎 教 授 池原 譲

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

体組成が治療成績に及ぼす影響に関して多くの報告が見られるが、胃癌患者における術前皮下脂肪 CT 値に関する報告は乏しい。皮下脂肪 CT 値が予後に与える影響を臨床学的因子と比較、検討した。

【方法】

千葉大学医学部附属病院食道胃腸外科において 2016 年 6 月から 2020 年 12 月に施行された胃癌手術症例より胃切除症例 230 症例を後方視的に解析した。骨格筋指数(SMI)、骨格筋 CT 値(SM-R)、皮下脂肪指数(SATI)、皮下脂肪 CT 値(SAT-R)、内臓脂肪指数(VATI)、内臓脂肪 CT 値(VAT-R)を術前 CT 画像より既報に沿って測定した。SMI、SATI、VATI は既報、SAT-R、VAT-R は 3 年生存をアウトカムとする ROC 解析より設定、その他の臨床病理学的因子、全生存(OS)および無再発生存(RFS)と解析した。

【結果・考察】

SAT-R を除き SMI、SM-R、SATI、VATI、VAT-R の値で性別による統計学的優位差を認めた。SMI、SM-R、SATI、SAT-R、VAT-R において高値・低値の 2 群間で OS に有意な差を認めた。SAT-R による 2 群比較の結果、高 SAT-R 群では年齢が高値($p=0.003$)であり、BMI、リンパ球数、Hb、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、アルブミン、トリグリセリドが低値 ($p<0.001$, <0.001 , 0.027 , 0.032 , <0.001 , 0.001 , and <0.001)であった。単変量解析では年齢 ≥ 75 歳、アルブミン <3.5 g/dl、pStage $\geq$ II、低 SMI、高 SAT-R が OS の有意な予測因子($p=0.006$, 0.048 , <0.001 , <0.001 , and 0.003)であり、年齢 ≥ 75 歳、アルブミン <3.5 g/dl、CEA ≥ 4.8 ng/ml、pStage $\geq$ II、低 SMI、高 SAT-R が RFS の有意な予測因子($p<0.001$, 0.024 , 0.038 , <0.001 , 0.011 , and 0.014)であった、COX 比例ハザードモデルによる多変量解析では pStage $\geq$ II、低 SMI、高 SAT-R が OS の独立した予後不良因子($p<0.001$, 0.007 , 0.037)であり、年齢 ≥ 75 歳、CEA ≥ 4.8 ng/ml、pStage $\geq$ II、低 SMI が RFS の独立した予後不良因子($p=0.026$, 0.048 , <0.001 , 0.023)であった。

【結論】

胃癌術前 CT における高 SAT-R は術後生存の独立予後不良因子である。

論文審査の結果の要旨

体組成が治療成績に及ぼす影響に関して多くの報告が見られるが、胃癌患者における術前皮下脂肪 CT 値と予後の関連は報告されていない。本研究では胃癌切除症例 230 症例を対象に術前 CT における骨格筋、皮下脂肪、内臓脂肪の面積および CT 値を測定し予後と検討、また皮下脂肪 CT 値 (SAT-R) に関しては高低 2 群での臨床病理学的因子との検討が行われた。また白色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞が胃癌細胞株へ与える影響に関しても検討が行われた。

骨格筋指数・CT 値の低値群、皮下脂肪指数の低値群、皮下脂肪・内臓脂肪 CT 値の高値群で全生存は有意に不良であった。また SAT-R の高低による 2 群比較では、高 SAT-R 群では年齢が高値 ($p=0.003$) であり、BMI、リンパ球数、Hb、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、アルブミン、トリグリセリドが低値 ($p<0.001$, <0.001 , 0.027 , 0.032 , <0.001 , 0.001 , and <0.001) であった。3 年生存に対する単変量解析では年齢 ≥ 75 歳、アルブミン <3.5 g/dl、pStage $\geq$ II、低 SMI、高 SAT-R が OS の有意な予測因子 ($p=0.006$, 0.048 , <0.001 , <0.001 , and 0.003) であり、COX 比例ハザードモデルによる多変量解析では pStage $\geq$ II、低 SMI、高 SAT-R が OS の独立した予後不良因子 ($p<0.001$, 0.007 , 0.037) であった。

本論文は胃癌患者における術前皮下脂肪 CT 値高値が術後生存の独立予後不良因子であることを示した価値ある業績と認められた。

氏 名	佐藤 駿介
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2267 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Loss of YAF2 function promotes colorectal cancer tumor progression through downregulation of E-cadherin expression (YAF 2 の機能喪失は、E-cadherin の発現低下を介して結腸直腸癌の腫瘍進展を促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 池田 純一郎 (副査) 教 授 松原 久裕 教 授 鈴木 秀海

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】YY1-Associated Factor 2 (YAF2) は、ポリコーム群蛋白の構成要素として転写制御とエピジェネティックな遺伝子制御に関わっている。結腸直腸癌での YAF2 の役割は明らかになっておらず、本研究では YAF2 発現の意義と腫瘍制御メカニズムの解明を目的とした。

【方法】当院で切除を施行した結腸直腸癌 143 例、結腸直腸癌原発巣とその肝転移巣のいずれも切除を施行したペア症例 70 例の切除検体を用い、YAF2 発現を免疫組織化学染色によって評価し、臨床病理学的因子、予後との相関を検討した。

in vitro 実験では大腸癌細胞株を用いて YAF2 をノックダウンし、細胞遊走、走化性、浸潤および増殖に与える影響を評価した。その後、RNA シーケンスおよびウエスタンブロット解析を実施し、YAF2 の下流ターゲットを同定した。

【結果・考察】143 例の結腸直腸癌症例中、100 例 (70.0%) が YAF2 発現陽性、43 例 (30.0%) が YAF2 発現陰性であった。YAF2 発現陰性は T 因子、遠隔転移、切除不能再発と有意に相関し、Overall survival、Time to surgical failure、Disease free survival が有意に短縮した。多変量解析では YAF2 発現陰性が OS の独立した予後不良因子であった。

70 例のペア症例の検討では、52 例 (74.3%) が原発巣での YAF2 発現陽性、18 例 (25.7%) が YAF2 発現陰性であった。ペア症例でも同様に結腸直腸癌原発巣での YAF2 発現陰性が OS の独立した予後不良因子であることが明らかになった。一方で、肝転移巣での YAF2 発現の有無と予後の相関はみられなかった。

in vitro 実験では、YAF2 ノックダウンが大腸癌細胞の遊走、走化性、および浸潤を促進することが示された。RNA シーケンスおよび Pathway 解析を行い、YAF2 ノックダウンが細胞接着因子である E-cadherin と ZO-1 の発現抑制を介して、Adherens junction と Tight junction の下方制御に関与していることが示唆された。ウエスタンブロット解析では、YAF ノックダウンにより E-cadherin と ZO-1 のタンパク発現量が低下したことが示された。

【結論】YAF2 発現は、結腸直腸癌の深達度、遠隔転移と有意に相関し、YAF2 発現陰性は、全生存期間における独立した予後不良因子であった。YAF2 が E-cadherin や ZO-1 の発現調節を介し腫瘍制御を行っている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

YAF2 (YY1-Associated Factor 2) は、ポリコーム群蛋白の構成要素として転写制御とエピジェネティックな遺伝子制御に関わっている。大腸癌での YAF2 の役割は明らかになっておらず、本研究では YAF2 発現の意義と腫瘍制御メカニズムの解明を目的として大腸癌臨床検体の原発巣、転移巣、および大腸癌細胞株を用いて解析を行った。

大腸癌検体を用いて、YAF2 発現を免疫組織化学染色によって評価すると、YAF2 発現陰性は T 因子、遠隔転移、切除不能再発と有意に相関し、OS (Overall survival)、Time to surgical failure、Disease free survival が有意に短縮していた。同一患者での大腸癌原発巣と肝転移巣をペアにした症例群の検討では、原発巣の YAF2 発現陰性が OS の独立した予後不良因子であることが示された。

in vitro では、大腸癌細胞株を用いて YAF2 のノックダウンが細胞遊走能、走化性能、浸潤能を亢進させることが示された。さらに RNA シーケンスおよびウエスタンブロット解析を実施し、YAF2 ノックダウンが細胞接着因子である E-cadherin と ZO-1 の発現低下を介して、Adherens junction と Tight junction のダウンレギュレーションに関与していることが示唆された。

以上より本論文は、大腸癌において YAF2 発現陰性が OS の予後不良因子であり、YAF2 が E-cadherin や ZO-1 の発現調節を介し腫瘍制御を行っている可能性を示唆した論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	北條 篤志
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2268 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Investigating Optimal Osteotomy Angles for Kienbock's and Preiser's Disease: Stress Changes in the Lunate and Scaphoid Bones Due to Closing Radial Wedge Osteotomy Using Finite Element Analysis (キーンバック病とプライザー病における最適な骨切り角度の検討・有限要素解析を用いた橈骨閉鎖楔状骨切り術による月状骨と舟状骨の応力変化)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 折田 純久 (副査) 教 授 三川 信之 教 授 佐粧 孝久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Kienböck 病と Preiser 病に対する治療の一つに橈骨骨切りによる除圧術が存在する。その一つである橈骨楔状骨切り術（CRWO）は、臨床的有効性は報告されているが最適な骨切り角度は一定の見解がない。有限要素解析（FEA）を用いて、CRWO における骨切り角度の違いが舟状骨と月状骨に与える力学的影響を評価し、Kienböck 病と Preiser 病に対する最適な骨切り角度を明らかにすることを目的とした。

【方法】

新鮮凍結屍体 8 肢（男性 5 名、女性 3 名、平均年齢 89.4 歳）を対象とした。手関節中間位と尺屈位（5 度、10 度、15 度、20 度）で CT を撮像し、骨切り角度に応じて手根骨配列変化を反映した検体特異的 CT-FEA モデルを作成した。中手骨先端に 102N 相当の並進荷重をかけた。骨切り術前を基準として舟状骨、月状骨、三角骨における相当応力と最小主応力の平均の変化率について解析を行った。また舟状骨を 3 領域（近位部、体部、遠位部）、月状骨を 2 領域（橈側、尺側）に分割し、最小主応力と相当応力の分布を評価した。

【結果・考察】

20 度の骨切りにより、月状骨の最小主応力は有意に減少し（-29.86%、 $p = 0.047$ ）、舟状骨でも減少傾向を示した（-9.18%）。舟状骨は 5 度では応力上昇がみられるが、10 度以上では角度の増加に比例して応力は減少した。骨切り角度の増加に伴い、舟状骨では近位部への、月状骨では橈側への応力分布の変化が観察された。三角骨では 5-10 度で軽度の応力上昇（+8.55-9.07%）を示したが、20 度では減少した。

【結論】

手根骨配列を考慮した FEA 骨切りモデルによる評価で、月状骨に対する骨切り角度は 10 度-20 度が望ましいと考えられた。舟状骨については 20 度の骨切りが推奨されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は手根骨の無腐性壊死である Kienböck 病と Preiser 病に対する治療法として用いられる橈骨楔状骨切り術 (CRWO) について、最適な骨切り角度を明らかにすることを目的とした研究である。新鮮凍結屍体 8 肢を用いて、手関節の異なる角度 (中間位および 5-20 度の尺屈位) における CT 画像から検体特異的な有限要素解析 (FEA) モデルを作成し、骨切り角度が舟状骨と月状骨に与える力学的影響を詳細に検討した。その結果、20 度の骨切りにより月状骨の最小主応力が有意に減少し (約 30%)、舟状骨でも減少傾向 (約 9%) を示すことを明らかにした。また、骨切り角度の増加に伴い、舟状骨では近位部への、月状骨では橈側への応力分布の変化が生じることを示した。本論文は手根骨配列を考慮した FEA 骨切りモデルによる評価から、月状骨に対しては 10-20 度、舟状骨に対しては 20 度の骨切り角度が望ましいことを示唆し、これまで経験的に行われてきた CRWO の最適な手術手技の確立に寄与する価値ある業績と認められた。

氏 名	林 佑紀
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2269 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Role of Sox4 in IL-10-producing lung regulatory T cells（肺 IL-10 産生制御性 T 細胞における Sox4 の役割）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 平原 潔 （副査）教 授 浅沼 克彦 教 授 木村 元子

論 文 内 容 の 要 旨

【Purpose】 The anti-inflammatory cytokine IL-10 produced by regulatory T (Treg) cells is crucial for regulating allergic airway inflammation. However, the mechanisms of Treg-specific IL-10 modulation remain unclear. In this research, a re-analysis of public RNA-sequence data identified Sox4 as the only transcription factor that is down-regulated in IL-10-producing Treg cells compared to both IL-10-non-producing Treg cells and IL-10-producing CD4+ T cells. This study aimed to elucidate the function of Sox4 in Treg cells and its impact on IL-10 production and type 2 inflammation.

【Methods】 1) Treg cell-specific Sox4-deficient (Sox4-cKO) and -hetero (Sox4-cHet) mice were utilized to investigate a house dust mite-induced asthma (HDM asthma) model. 2) Mixed bone marrow chimeric mice were analyzed to compare IL-10 production and transcription factor expression between Sox4-cKO and wild-type Treg cells within the same HDM asthma environment. 3) The molecular mechanisms underlying IL-10 suppression by Sox4 were examined through the overexpression of Sox4 and other transcription factors in Treg cells or 293T cells.

【Results・Discussion】 1) Sox4-cKO mice exhibited a reduction in pulmonary eosinophils and Th2 cells compared to Sox4-cHet mice during HDM asthma. 2) In mixed bone marrow chimeric mice, Sox4-cKO Treg cells demonstrated enhanced IL-10 production alongside increased expression of c-Maf and GATA3 compared to wild-type Treg cells, suggesting that Sox4 intrinsically suppresses these transcription factors and IL-10 production. 3) The suppression of IL-10 in Treg cells by Sox4 was restored through the enforced expression of c-Maf, but not GATA3. While Sox4 did not significantly alter Maf mRNA levels, it degraded c-Maf proteins in induced Treg cells via the proteasome pathway, depending on its C-terminal domain. Furthermore, Sox4 physically interacted with c-Maf independently of its C-terminal domain, facilitating its degradation through a ubiquitin-proteasome pathway in 293T cells.

【Conclusion】 Sox4 expressed in Treg cells promotes the degradation of c-Maf via the proteasome through its C-terminal domain and exacerbates allergic airway inflammation by suppressing the c-Maf-IL-10 axis.

論文審査の結果の要旨

The anti-inflammatory cytokine IL-10 produced by regulatory T (Treg) cells is crucial for regulating allergic airway inflammation. In this study, Sox4 was identified as a candidate transcription factor involved in IL-10 regulation in Treg cells. To elucidate the function of Sox4 in Treg cells and its impact on IL-10 production and type 2 inflammation, the analyses on house dust mite-induced asthma (HDM asthma) model using Treg cell-specific Sox4 deficient (Sox4-cKO) mice and in vitro analyses on the IL-10 regulatory mechanisms by Sox4 were conducted. Sox4-cKO mice exhibited a reduction in pulmonary eosinophils and Th2 cells compared to Sox4-hetero mice during HDM asthma. Sox4-cKO Treg cells demonstrated enhanced IL-10 production alongside increased expression of c-Maf and GATA3 compared to wild-type Treg cells in the same asthmatic environment of bone marrow chimeric mice, suggesting that Sox4 intrinsically suppresses these transcription factors and IL-10 production. Further in vitro analyses revealed that IL-10 regulation by Sox4 is c-Maf-dependent and that the C-terminal domain of Sox4 promotes ubiquitination and proteasomal degradation of the c-Maf protein. He approved this study that identified the Sox4-c-Maf-IL-10 axis as a novel regulatory mechanism of IL-10 production in Treg cells and elucidated its molecular mechanism in detail is academically meaningful and significant.

氏 名	山中 崇寛
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2270 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effect of nintedanib via eosinophils for chronic lung allograft dysfunction in murine orthotopic lung transplantation (マウス同所性肺移植における慢性移植肺機能不全に対する好酸球を介したニンテダニブの効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松宮 護郎 (副査) 教 授 鈴木 拓児 教 授 平原 潔

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

慢性肺移植片機能不全（chronic lung allograft dysfunction: CLAD）は、肺移植後の予後不良の原因である。CLAD の発症には複数の免疫学的および生理学的障害が関与しており、これまで CLAD に対する効果的な治療法は確立していない。本研究では CLAD を発症した移植肺が最終的に気道と肺の線維化を引き起こすことに着目し、抗線維化薬であるニンテダニブによって気道と肺の線維化を予防し、CLAD が制御可能であるかを検証することを目的とした。

【方法】

マウス CLAD モデルとして、B6D2F1（H-2b/d）をドナーマウス、DBA/2（H-2d）をレシピエントマウスとし同所性左片肺移植を行った。抗線維化薬ニンテダニブは移植後から 60mg/kg/day の経口投与を行い、移植後 28 日目に犠牲死し、肺を摘出した。ニンテダニブ投与群と非投与群での移植肺の病理組織学的所見、コラーゲンアッセイによるコラーゲン含有量、フローサイトメトリーでの細胞割合を比較した。

【結果・考察】

ニンテダニブを投与したマウスは、未投与のマウスに比べて病理組織学的に CLAD の改善が見られ、コラーゲン含有量も少なかった。また、ニンテダニブを投与したマウスでは肺内好酸球のみが増多していた。そこで好酸球を抑制するためにニンテダニブと抗 IL-5 抗体（1mg/kg/week）を投与したマウスを作成したところ、病理組織学的な CLAD の悪化とコラーゲンの増量が見られた。このことからニンテダニブの CLAD 抑制効果に好酸球が関与していることが示唆された。

【結論】

ニンテダニブはマウス同所性肺移植において CLAD の抑制効果を示し、その効果には好酸球が深く関与していた。

論文審査の結果の要旨

慢性肺移植片機能不全 (chronic lung allograft dysfunction: CLAD) は、肺移植後の予後不良の原因であり、有効な治療法は確立していない。本研究では CLAD の発症後に最終的に気道と肺の線維化が起きることに着目し、抗線維化薬であるニンテダニブによる CLAD の制御効果について検討した。マウス CLAD モデルとして、B6D2F1 (H-2b/d) をドナーマウス、DBA/2 (H-2d) をレシピエントマウスとし同所性左片肺移植を行った。抗線維化薬ニンテダニブは移植後から 60mg/kg/day の経口投与を行い、移植後 28 日目に犠牲死し、肺を摘出した。その結果ニンテダニブを投与したマウスは、未投与のマウスに比べて病理組織学的に CLAD の改善が見られ、コラーゲン含有量も少なかった。また、ニンテダニブを投与したマウスでは肺内好酸球のみが増多していた。そこで好酸球を抑制するためにニンテダニブと抗 IL-5 抗体 (1mg/kg/week) を投与したマウスを作成したところ、病理組織学的な CLAD の悪化とコラーゲンの増量が見られた。このことからニンテダニブの CLAD 抑制効果に好酸球が関与していることが示唆された。本論文は、慢性移植肺機能不全に対するニンテダニブの効果とその有効性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	野本 堯
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2271 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Mechanical effects of wrist position on the wrist joint: a finite element analysis（手関節肢位が手関節に与える力学的影響について - 有限要素解析による検討-）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 折田 純久 （副査）教 授 三川 信之 教 授 佐粧 孝久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】有限要素解析を用いて、掌背屈、橈尺屈の手関節角度の変化が応力分布にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。

【方法】新鮮凍結屍体 8 体から 8 上肢を得て、上腕中央以遠を CT 撮影した。掌背屈と橈尺屈における把握動作を模擬するために、屈曲 30° から伸展 30° までの 5 肢位と橈屈 15° から尺屈 20° までの 8 肢位を撮影し、有限要素法モデルを作成した。各肢位での橈骨遠位端、尺骨頭、近位手根骨列における応力分布（相当応力、最小主応力、最大主応力）を評価した。

【結果・考察】

掌背屈モデルでは、応力分布は掌背屈に伴い多彩な変化をしていた。橈骨遠位端においては、掌屈位では背側に圧縮応力が加わったことで中央に引張応力が加わり、背屈位では掌側に圧縮応力が加わり中央に引張応力が加わったことが推測された。その引張応力が相当応力の増加に寄与していた。引張応力はセンサーで検出困難なことを考慮すると橈骨手根関節には過去の報告以上に負荷がかかっていると思われた。月状骨においては橈骨と接触する部位に応力集中し、舟状骨は異なる応力分布を示した。掌背屈によって舟状骨の応力の平均値は変化しなかったが、背屈 15, 30° で舟状骨腰部に圧縮応力が集中しており、背屈によって腰部骨折を引き起こす過去の報告を裏付ける結果となった。橈尺屈モデルでは、橈骨遠位端よりも月状骨、三角骨、尺骨頭の応力分布の変化が大きかった。月状骨、三角骨、尺骨頭の相当応力と最小主応力は橈屈に伴い応力が集中した。応力の平均値の比較した結果からもこの傾向が裏付けられた。橈屈時には月状骨が尺側に偏位し、月状骨が尺骨頭に接触することで圧縮応力が増加したと考えられた。

【結論】

有限要素法解析により、手関節の角度の変化に伴う応力分布の変化が明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、手関節の掌背屈および橈尺屈における角度変化が関節内の応力分布に与える影響を、有限要素解析を用いて明らかにすることを目的とした。新鮮凍結屍体 8 体から 8 上肢を得て、それぞれ掌屈 30° から背屈 30° までの 5 肢位と橈屈 15° から尺屈 20° までの 8 肢位（計 13 肢位）を撮影し、有限要素法モデルを作成した。把握動作を模擬するために中手骨の長軸方向に荷重をかけ、各部位の応力分布を評価した。掌背屈モデルでは、橈骨遠位端において掌屈時には背側に、背屈時には掌側に圧縮応力が加わり、それぞれ中央部に引張応力が生じることが示された。この引張応力はセンサーでの検出が困難であり、橈骨手根関節への負荷は従来報告より大きいことが示唆された。また、背屈 15 度および 30 度において舟状骨腰部に圧縮応力が集中する現象が確認され、背屈による腰部骨折の発生機序を裏付ける結果が得られた。橈尺屈モデルでは、月状骨、尺骨頭において顕著な応力分布の変化が観察された。橈屈時には月状骨の尺側偏位により尺骨頭との接触が生じ、圧縮応力が増加することが明らかとなった。本研究は、手関節の角度変化に伴う応力分布の解析により、臨床的に重要な知見を提供した価値ある業績と認められた。

氏 名	園田 至人
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2272 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	FOSL2-Ly6D signaling: A novel factor for poor prognosis by promoting tumor progression and enhancing cancer chemoresistance in ICC (肝胆膵領域癌における Ly6D を介した腫瘍進展促進機序・抗癌剤耐性増強機序の解明および治療応用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金田 篤志 (副査) 教 授 菱木 知郎 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】肝内胆管癌（ICC）は、その進行性と化学療法に伴う有害事象により、治療の選択肢が限られる。Ly6D は複数の癌で腫瘍進行を促進することが知られているが、ICC における Ly6D の関与は解明されていない。また、FOSL2-Ly6D シグナルに関する報告は少なく、これを標的とした治療法は開発されていない。本研究は ICC における Ly6D 発現の意義および新規治療標的因子としての可能性を解明することを目的とした。

【方法】Ly6D とその関連因子の発現、化学抵抗性を高める ABC 輸送体の発現を 126 名の ICC 切除標本を用いて免疫染色評価、蛍光免疫染色により評価し、ICC 細胞株を用いて蛍光免疫染色、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリーにより評価した。

【結果・考察】ICC 切除標本では正常肝組織に比べ Ly6D 発現は増加していた。ICC における Ly6D 高発現は腫瘍組織低分化および血行性転移と関連し、多変量解析では Ly6D は独立した術後予後不良因子であった。また、Ly6D 高発現は既報の炎症性マーカーと幹細胞マーカーの発現と相関していた。In vitro の実験では Ly6D ノックダウンにより炎症性カスケードや癌幹細胞能の抑制を示し、ICC 細胞の成長が抑制された。FOSL2 によって構成される AP-1 の抑制は、Ly6D 発現を抑制し、炎症性カスケード、癌幹細胞能、細胞成長を抑制した。また、Ly6D と ABCB1 は ICC 細胞で共局在しており、Ly6D のノックダウンにより細胞表面の ABCB1 発現が低下した。Ly6D の阻害は炎症性カスケード、化学療法抵抗性、癌幹細胞能を低下させることから、肝内胆管癌に対する有用な治療標的因子であると考えられた。

【結論】肝内胆管癌において FOSL2-Ly6D シグナルは、腫瘍進展を促進する予後不良因子であり、同シグナルを標的とした新規治療の有用性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

肝内胆管癌はその進行の速さから治療法の選択肢が限られている疾患である。Ly6D は複数の癌で腫瘍の進行を促進することが知られるが、肝内胆管癌におけるその役割は未解明である。本研究は、肝内胆管癌切除標本に免疫染色を行い、Ly6D の発現を評価している。肝内胆管癌組織における Ly6D の発現は正常肝組織に比べ有意に高く、再発後の耐薬性、腫瘍組織の低分化、血行性転移と関連していた。同時に Ly6D は独立した術後の不良予後因子であることも示された。加えて、Ly6D をノックダウンした肝内胆管癌細胞株では炎症カスケードや癌幹細胞能が抑制され、癌細胞の増殖も抑制した。加えて、Ly6D が薬剤耐性に関与する ABCB1 と共局在していることが確認され、ノックダウンにより ABCB1 の発現が低下した。これにより Ly6D は新たなバイオマーカーおよび治療標的としての可能性が示唆された。以上より本論文は、Ly6D が肝内胆管癌において発現上昇し細胞増殖や術後予後不良に関連する因子であり、その阻害が細胞増殖や化学療法抵抗性の低下に寄与し得ることを明らかにした論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	寺川 寛朗
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2273 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Analgesic effects and arthritic changes following intra-articular injection of diclofenac etalhyaluronate in rats with hip osteoarthritis of different stages（異なる病期の変形性股関節症ラットモデルにおける diclofenac etalhyaluronate の鎮痛効果と関節症性変化）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 折田 純久 （副査）教 授 宇野 隆 教 授 佐粧 孝久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】diclofenac etalhyaluronate (DF-HA)の末期変形性股関節症 (OA)における除痛効果とその機序、更に投与後の関節症性変化の進行については明らかにされていない。本研究の目的は異なる用量の Mono-Iodoacetate (MIA)の股関節内投与により進行期と末期股関節 OA モデルを作成し、病期の異なる OA における DF-HA の鎮痛効果と脊髄後角のマクログリア数の変化、DF-HA 投与後の関節症性変化を明らかにすることである。

【方法】6 週齢の雄性 SD ラットの右股関節に直視下に MIA0.5mg または 2.0mg を投与し、それぞれ MIA0.5mg 群（進行期 OA 群）と MIA2.0mg 群（末期 OA 群）を作成した。モデル作成 4 週後、再度直視下に DF-HA0.25mg または生食 25 μ L を投与した。MIA 投与後 4 週まで毎週 von Frey 試験を用い、機械刺激への疼痛閾値を評価した。MIA 投与後 2 週間ごとに股関節 μ CT を撮像し、Larsen grade を用いて放射線学的評価を行った。DF-HA 投与後、アレルギー反応および投与後 4 週間の体重変化を記録した。MIA 投与 8 週後に全ラットを屠殺し、右股関節の股関節組織評価を行い、OARSI (Osteoarthritis Research Society International) score で評価した。脊髄後角組織に対してマクログリアのマーカーである Iba1 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、Iba1 陽性マクログリア細胞数の測定を行った。

【結果・考察】von Frey 試験では MIA0.5mg 投与群、2.0mg 投与群ともに有意に疼痛閾値の低下を認めた。両群ともに DF-HA 投与により有意に疼痛閾値が改善した。脊髄後角における Iba1 陽性マクログリア数は MIA0.5mg 投与群、2.0mg 投与群とも有意な増加を認め、2.0mg 投与群でより有意に顕著であった。MIA0.5mg 投与群、2.0mg 投与群とも DF-HA 投与により Iba1 陽性マクログリア数の有意な減少を認めた。MIA2.0mg 投与群は MIA0.5mg 投与群と比較し、Larsen grade, OARSI score が有意に高値であった。一方で、DF-HA の投与の有無によって Larsen grade, OARSI score に有意差はなかった。DF-HA 投与後のアレルギー反応や体重減少した個体はなかった。

【結論】DF-HA は進行期、末期 OA とともに脊髄後角におけるマクログリアの数を減少させ、除痛効果を認めた。一方で、投与後の関節症性変化の進行は認めなかった。これらの知見は、進行期および末期の変形性股関節症に対する保存的治療法としての DF-HA の関節内投与の有用性を示唆する。

論文審査の結果の要旨

本研究は異なる用量の Mono-Iodoacetate (MIA) の股関節内投与により進行期と末期変形性股関節症 (OA) モデルを作成し、病期の異なる OA における diclofenac etalhyaluronate (DF-HA) の鎮痛効果と脊髄後角のマイクログリア数の変化、DF-HA 投与後の関節症性変化を検討した。6 週齢雄性 SD ラットの右股関節に直視下に MIA0.5mg または 2.0mg を投与し、それぞれ MIA0.5mg 群 (進行期 OA 群) と MIA2.0mg 群 (末期 OA 群) を作成した。モデル作成 4 週後、再度直視下に DF-HA0.25mg または生食 25 μ L を投与した。行動学的評価として von Frey 試験を行い、MIA0.5mg 群、2.0mg 群ともに有意に疼痛閾値の低下を認め、両群ともに DF-HA 投与後有意に疼痛閾値が改善した。脊髄後角組織に対して Iba-1 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、MIA0.5mg 群、2.0mg 群とも Iba-1 陽性マイクログリア数の有意な増加を認め、DF-HA 投与により有意に減少した。股関節 μ CT を撮像し、Larsen grade を用いて放射線学的評価を行い、右股関節の股関節組織評価を OARSI (Osteoarthritis Research Society International) score を用いて行なった。MIA2.0mg 群は MIA0.5mg 群より Larsen grade, OARSI score が有意に高値であったが、DF-HA の投与の有無によって Larsen grade, OARSI score に有意差はなかった。本論文は DF-HA が進行期、末期 OA ともに、関節症性変化の抑制は認めないものの脊髄後角におけるマイクログリアの数を減少させ、除痛効果を示すことを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	山田 奈々
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2274 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Gene Expression Analysis of CD4 T Cells in Autoimmune Pancreatitis: Treatment-Related Expression Profiles（自己免疫性膵炎における CD4 T 細胞の遺伝子発現解析：治療関連の発現プロファイル）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中島 裕史 （副査）教 授 大塚 将之 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】自己免疫性膵炎（AIP）は、血清 IgG4 の上昇や膵実質の線維化、膵への炎症細胞浸潤を特徴とする稀な炎症性疾患である。プレドニゾロン（PSL）は効果的に寛解を誘導するが、治療後の再発率は 50% と高いままである。本研究の目的は、AIP の免疫動態と PSL 治療の臨床的意義に関する新たな知見を提供することである。

【方法】活動期の AIP 患者（aAIP、n=8）、寛解期の AIP 患者（tAIP、n=14）、および健常対照群（HC、n=23）の末梢血から CD4+ T 細胞を分離した。RNA シークエンシングにより発現変動のある遺伝子を同定し（DEG）、比較解析により PSL 応答性遺伝子を決定した。免疫関連の機能に関しては Gene Ontology 解析にて行った。

【結果】aAIP と HC の比較にて 1,248 個の発現変動遺伝子が同定され、うち 611 個では発現が上昇、637 個は発現が低下していた。aAIP と tAIP でも比較を行い、最終的に PSL 応答遺伝子 416 個が抽出され、これらは「白血球遊走」（CXCL1、CXCL8）や「サイトカイン産生」（IL-12A、IFNG）に関与していた。FOXP3、S100A9、CXCR3、CCL4 を含む PSL 非応答遺伝子 832 個は、慢性炎症や持続的な免疫活性に関連していた。GO 解析の結果、急性炎症を標的とする PSL 応答遺伝子と、免疫調節異常や再発リスクに寄与する非応答遺伝子が明らかになった。

【考察】PSL は IL-12A や IFNG のような急性炎症関連遺伝子を効果的に抑制した。しかしながら、FOXP3、S100A9、CXCR3、CCL4 などの非反応性遺伝子における持続的な活性は、慢性的な免疫活性化と再発に寄与するメカニズムを示唆している。

【結論】本研究は、CXCR3 や CCL4 などの PSL 反応性遺伝子と非反応性遺伝子を、AIP における再発予測のための潜在的なバイオマーカーとして同定した。

論文審査の結果の要旨

自己免疫性膵炎（AIP）は IgG4 関連疾患の 1 つとされ、T 細胞を中心とした病態解明が進んではいるが詳細はまだ明らかになっていない。治療としては経口ステロイド（PSL）が著効するが、臨床的な寛解が得られた後で PSL を減量すると高率で再燃する。本研究では、AIP の病態と PSL 治療による病態改善の解明を目的に、PSL 投与前の活動期 AIP 患者、寛解維持期 AIP 患者、健常人各々の末梢血の CD4⁺ T 細胞の RNA 解析がなされた。階層的クラスタリングでは AIP と健常人の発現プロファイルは群別化されたが、活動期と寛解維持期のプロファイルは混在しており、PSL は AIP の免疫動態を完全には正常化していないことが分かった。続いて活動期 AIP と健常人で発現変動を認めた 1248 遺伝子を、寛解維持期 AIP と活動期 AIP で比較すると、PSL に反応した遺伝子 416 と反応しない遺伝子 832 が抽出された。これらの遺伝子それぞれに対して GO 解析を行うと、免疫に関連した GO term が多く認められ、それぞれに特徴的な遺伝子群が抽出された。本論文は、これらの遺伝子をさらに詳細に検討することで、AIP 寛解のめやすとなるバイオマーカーの発見や、完全寛解を達成するための新規治療の創出につながることを示した価値ある業績と認められた。

氏 名	戸ヶ崎 賢太郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2275 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Impact of the course of the segment 4 hepatic artery on proximal ductal margin status in right hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma（肝門部領域胆管癌に対する右肝切除における中肝動脈の走行経路が肝側胆管断端に及ぼす影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 宇野 隆 （副査）教 授 松原 久裕 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】肝門部領域胆管癌に対する右肝切除において、中肝動脈の走行経路と肝側胆管断端の関係は不明である。本研究の目的は、肝門部領域胆管癌に対して右肝切除を施行した症例において、中肝動脈の走行経路に応じた肝側胆管断端の状態を比較することである。

【方法】2006 年 1 月から 2021 年 8 月までに当院で肝門部領域胆管癌に対して右肝切除を施行した症例を後方視的に検討した。中肝動脈の走行経路は門脈左枝臍部との位置関係から R-UP 型と L-UP 型に分類した。中肝動脈が門脈左枝臍部の右尾側を走行するものを R-UP 型、中肝動脈が門脈左枝臍部の左頭側を走行、もしくは中肝動脈を 2 本認め門脈左枝臍部の両側を走行するものを L-UP 型と定義した。右肝切除後の肝側胆管断端の癌陰性率を両群で比較検討した。

【結果・考察】全 102 症例中、R-UP 型は 72 例（70.5%）、L-UP 型は 30 例（29.5%）であった。肝側胆管断端の癌陰性率は、L-UP 型（27/30、90.0%）では R-UP 型（51/72、70.8%）より有意に高かった（ $p=0.04$ ）。多変量解析では、Bismuth-Corlette 分類 II 型および IIIa 型（リスク比 4.13、95%信頼区間 1.52-11.5、 $p=0.005$ ）と L-UP 型（リスク比 4.03、95%信頼区間 1.18-18.8、 $p=0.04$ ）は、肝門部領域胆管癌に対する右肝切除における肝側胆管断端の癌陰性化の独立した予測因子であった。

【結論】肝門部領域胆管癌に対する右肝切除において、中肝動脈の走行経路は L-UP 型が R-UP 型よりも肝側胆管断端の癌陰性化に解剖学的に有利であった。

論文審査の結果の要旨

肝門部領域胆管癌に対する右肝切除において、肝側胆管は門脈左枝臍部の右側で切離されるが、中肝動脈が門脈左枝臍部の右側を走行する症例では肝側胆管断端の癌陰性化に影響を及ぼす可能性がある。本研究は、肝門部領域胆管癌に対して右肝切除を施行した症例を対象として後方視的に検討を行い、MDCTを用いて中肝動脈の走行経路を門脈左枝臍部との位置関係から、中肝動脈が門脈左枝臍部の右尾側を走行するものを R-UP 型、中肝動脈が門脈左枝臍部の左頭側を走行、もしくは中肝動脈を 2 本認め門脈左枝臍部の両側を走行するものを L-UP 型と分類し、肝側胆管断端の癌陰性率を両群で比較検討した。肝側胆管断端の癌陰性率は、L-UP 型では R-UP 型より有意に高く、さらに多変量解析では、L-UP 型が肝門部領域胆管癌に対する右肝切除における肝側胆管断端の癌陰性化の独立した予測因子であることを明らかにした。本論文は、中肝動脈の解剖変異が肝門部領域胆管癌に対する右肝切除における R0 切除に影響を及ぼすことを示した価値ある業績と認められた。

氏 名	間宮 幸代
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2276 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Usefulness of novel image-enhanced endoscopy for predicting maintenance of clinical remission in ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎の寛解維持予測における新規画像強調内視鏡検査の有用性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原 久裕 (副査) 教 授 菱木 知郎 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】潰瘍性大腸炎（UC）の内視鏡的評価法として、Mayo endoscopic subscore（MES）やulcerative colitis endoscopic index of severity（UCEIS）が用いられることが多いが、その評価能は十分ではない。近年、UCの内視鏡評価において、texture and color enhancement imaging（TXI）やred dichromatic imaging（RDI）といった新規画像強調内視鏡の有用性が報告されている。本研究ではMES、UCEISとの相関、および再燃予測に関して、UCにおけるTXI、RDIの有用性を評価した。

【方法】本研究は前向き観察研究である。臨床的寛解に至っているUC患者のうち、TXI、RDIでの評価を含めた大腸内視鏡検査を行い、3カ月以上の経過観察を行った105人を対象とした。TXIとRDIは、既報に基づいたスコアリングを用いて評価した。TXI・RDIでのスコアについて、MES、UCEISでのスコアリング、便中カルプロテクチン値、およびGeboes scoreを用いた組織学的所見との関連について評価を行い、さらにTXI、RDIのスコアごとの患者の臨床的再燃率を解析した。

【結果・考察】

TXI、RDIスコアはともに、MES、UCEISと有意に相関（ともに $p < 0.001$ ）し、さらに便中カルプロテクチン値、組織学的所見のスコアであるGeboes scoreとも相関（ $p = 0.015$, $p = 0.006$ ）を認めた。Geboes scoreでは、粘膜固有層への好中球浸潤を評価するgrade 2B subscoreが、各内視鏡スコアリングと最も強い相関を認めた。RDIスコア3-4は、その後の再燃と有意に相関を認めた（hazard ratio 3.56, 95% confidence interval 1.13-11.24）が、TXIスコアでのスコアリングは有意に再燃を予測することはできなかった。

【結論】RDIを用いた評価は、UCの予後予測に有用で簡便な内視鏡評価法となりうる。

論文審査の結果の要旨

潰瘍性大腸炎（UC）の内視鏡的評価法として、Mayo endoscopic subscore（MES）やulcerative colitis endoscopic index of severity（UCEIS）が用いられることが多いが、その評価能は十分ではない。近年、UCの内視鏡評価において、texture and color enhancement imaging（TXI）やred dichromatic imaging（RDI）といった新規画像強調内視鏡の有用性が報告されている。本研究ではMES、UCEISとの相関、および再燃予測に関して、UCにおけるTXI、RDIの有用性を評価した。

本研究は臨床的寛解に至り3カ月以上の経過観察を行ったUC患者105人を対象とした。TXIとRDIは、既報に基づくスコアリングを用い、MES、UCEISでのスコア、便中カルプロテクチン値、およびGeboes scoreを用いた組織学的所見との検討を行い、臨床的再燃率を解析した。TXI、RDIスコアはともに、MES、UCEISと有意に相関し、便中カルプロテクチン値、Geboes scoreとも相関を認めた。Geboes scoreでは、粘膜固有層への好中球浸潤を評価するgrade 2B subscoreが、各内視鏡スコアリングと最も強い相関を認めた。RDIスコア3-4は再燃と有意に相関を認めた（HR 3.56, 95% CI 1.13-11.24）が、TXIスコアでは再燃を予測することはできなかった。RDIを用いた本知見はUCの予後予測に有用な内視鏡評価法に寄与する極めて意義のある、価値のある業績と認められた。

氏 名	青木 秀平
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2277 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Extra-cellular volume fraction analysis on cardiac CT is useful for predicting the prognosis of hypertrophic cardiomyopathy（心臓 CT による Extra-Cellular Volume 解析は肥大型心筋症の予後予測に有用である）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 浅沼 克彦 （副査）教 授 猪狩 英俊 教 授 花澤 豊行

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

心臓 CT による左室 Extra-cellular volume (LV-ECV)解析の、肥大型心筋症(HCM)患者の予後評価における有用性を検討すること。

【方法】

2009 年 1 月から 2021 年 12 月に心臓 CT を施行した HCM 患者のうち、ECV 解析に必要な単純相・遅延相撮影を行い、少なくとも 1 ヶ月以上フォローアップされている症例を対象とした。対象患者において CT 撮影後の有害心象（心臓死、致死的不整脈、心不全による入院）と LV-ECV の関係を後方視的に調べた。

【結果・考察】

対象患者は 102 例で平均 66 歳、男性が 67 例(66%)だった。有害心象を認めた群(15 例)では、認めなかった群(87 例)より左室 ECV 率、左房径、左室収縮末期径、拡張相 HCM の頻度が有意に高く、左室駆出率(LVEF)が有意に低かった。LV-ECV と LVEF について多変量 COX 比例ハザード解析を行ったところ、どちらも独立した予後予測指標であった。LV-ECV における受信者動作特性解析では最適閾値は 37.6%で、感度 73%、特異度 78%、ROC 曲線下面積 0.79 だった。LV-ECV 37.6%を基準に患者を 2 群に分けて生存時間解析を行ったところ、高 ECV 群(30 例)は、低 ECV 群(72 例)に比べて有意に有害心象を多くきたしていた($P<0.001$)。

LV-ECV は、左室全体の心筋線維化マーカーである。標準手法である磁気共鳴画像(MRI)を用いた LV-ECV は予後予測への有用性が報告されているが、MRI は利用可能性が低い問題があった。本研究では、より制限の少ない CT を用いた LV-ECV も予後予測に有用であることを示し、有効な代替法となる可能性を示した。

【結論】

CT を用いた LV-ECV 解析は HCM 患者の予後予測に有用である。

論文審査の結果の要旨

肥大型心筋症(HCM)患者の予後評価において、心臓CTによる左室 Extra-cellular volume (LV-ECV)解析の有用性を検証することを目的とした研究である。本研究では ECV 解析に必要な単純相・遅延相撮影を含む心臓 CT を行い、少なくとも 1 ヶ月以上フォローアップされた HCM 患者 102 例を後方視的に解析した。結果、有害心象(心臓死、致死的不整脈、心不全による入院)が生じた群は LV-ECV の上昇や左室駆出率(LVEF)の有意な低下があり、多変量解析では LV-ECV および LVEF がいずれも独立した予後予測指標であることが示された。さらに、LV-ECV の最適閾値は 37.6%で、感度 73%、特異度 78%、ROC 曲線下面積 0.79 と良好な診断能が示された。生存時間解析では、高 ECV 群では低 ECV 群に比べて有害心象が有意に多かった。左室心筋評価は MRI が標準とされる一方、より制限が少なく利便性の高い CT を用いた LV-ECV 解析が HCM 患者の予後予測に有用である可能性が示された。今後の臨床応用へとつながる価値ある業績と認められる。

氏 名	工藤 渉
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2278 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Identification of HNF1A and its downstream genes as pivotal factors in hepatoblastoma development（肝芽腫の進展に寄与する HNF1A およびその下流遺伝子の同定）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 眞鍋 一郎 （副査）教 授 金田 篤志 教 授 大塚 将之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】肝芽腫の発生及び悪性度の規定因子としてエピゲノム異常が重要であることが示唆されているが、その全容は未解明である。本研究は、肝芽腫におけるエピゲノム異常を解明し、新規治療標的を同定することを目的とした。

【方法】肝芽腫細胞株（HUH6、HepG2）に対するヒストン修飾解析を ChIP-seq、遺伝子発現を RNA-seq を用いて解析した。正常肝組織のデータは公共データより取得した。標的遺伝子の発現抑制は siRNA によるノックダウン、CRISPR-Cas9 システムによるノックアウトを用いた。HNF1A 結合領域の解析は ChIP-seq を施行した。シスプラチンの薬剤感受性試験を WST-8 を用いて施行した。

【結果・考察】HUH6、HepG2 に対する H3K27ac と H3K4me3 の ChIP-seq の結果を正常肝組織と比較し、肝芽腫特異的な活性化プロモーター領域を同定した。活性化プロモーター領域に結合し得る転写因子を Motif 解析により推定し、正常肝組織と比較し肝芽腫細胞株で最も発現が高い遺伝子として HNF1A を同定した。siRNA を用いて HNF1A をノックダウンすると、両肝芽腫細胞株の増殖が抑制された。HepG2 において、CRISPR-Cas9 により HNF1A をノックアウトし RNA-seq を施行した。426 遺伝子が有意に発現低下し、パスウェイ解析では Metabolism、Cell cycle 関連の遺伝子が濃縮していた。HNF1A に対する ChIP-seq を行い、ゲノム上の結合領域を同定した。HNF1A がプロモーター領域に結合し、かつ HNF1A ノックアウトで遺伝子発現が低下した遺伝子を、臨床検体での発現変動、シスプラチンの感受性データを用いてスクリーニングし、DDC が治療標的候補として抽出された。siRNA により DDC をノックダウンすると、両肝芽腫細胞株のシスプラチン感受性が増加した。

【結論】HNF1A は肝芽腫細胞の増殖に重要な転写因子であり、細胞周期関連および代謝関連遺伝子の発現を制御していた。HNF1A およびその下流遺伝子は肝芽腫の新規治療標的となり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

肝芽腫の発生及び悪性度の規定因子としてエピゲノム異常が重要であることが示唆されているが、その全容は未解明である。本研究では、肝芽腫におけるエピゲノム変化を同定し、新規治療標的を探索することを目的に、肝芽腫細胞株のゲノムワイドなヒストン修飾ならびにトランスクリプトームの統合解析を行った。その結果、転写因子 HNF1A が重要であることが示唆された。HNF1A の発現抑制により肝芽腫細胞株の細胞増殖は抑制され、パスウェイ解析では HNF1 欠損により代謝、細胞周期関連遺伝子が増加することが示された。HNF1A の標的遺伝子を同定するため、HNF1A の結合領域を ChIP-seq により解析し、HNF1A がプロモーター領域に結合し、かつ HNF1A ノックアウトで遺伝子発現が低下した遺伝子に関して、臨床検体での発現変動、シスプラチンの感受性データを用いて絞り込み、DDC を治療標的候補として同定した。siRNA により DDC をノックダウンすると、両肝芽腫細胞株のシスプラチン感受性が増加した。本論文は、肝芽腫におけるエピゲノム状態を特徴付ける転写因子として HNF1A を同定し、その機能および下流遺伝子を解明するとともに、治療への応用可能性を示した価値ある業績と評価された。

氏 名	森下 弘基
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2279 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	High expression of SIRT1 in tissues is associated with poor prognosis and resistance to chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma（食道扁平上皮癌における組織内 SIRT1 高発現は予後不良と化学放射線療法抵抗性に関連する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 市川 智彦 （副査）教 授 菱木 知郎 教 授 安西 尚彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】加齢および長寿に対する社会的関心の高まる中、長寿遺伝子である SIRT への注目が集まっている。ヒトにおいて SIRT は SIRT1 から SIRT7 の 7 種類存在し、SIRT1 は核内に局在し、広範な生理機能の調節に関与している。食道扁平上皮癌(ESCC)では、組織での SIRT1 高発現は癌の進行および予後不良と関連することが知られている。しかし、血清 SIRT1 濃度と組織発現の関係、さらには予後との関連は報告されていない。また、SIRT1 と放射線化学療法(CRT)との直接的な関連も報告されていない。本研究は、SIRT1 血清濃度と組織発現および予後との関連を検討し、さらに SIRT1 発現と CRT 抵抗性との関連を解明することを目的とした。さらに、SIRT1 発現抑制が CRT 感受性に与える影響も検討した。

【方法】血清 SIRT1 濃度と組織発現の関連を解明するため、術前未治療の ESCC 患者 38 例を対象とした。組織発現は免疫染色で評価し、血清濃度は ELISA キットを用いて測定し、両者の関連性を解析した。CRT 抵抗性との関連を解明するため、CRT 施行後に根治切除を行った 73 例の ESCC 患者を対象とした。治療前生検組織での SIRT1 発現を評価し、手術検体における CRT 治療効果と比較した。また、ESCC 細胞株(TE5 および TE10)において SIRT1 発現を siRNA により抑制し、その後、シスプラチン投与または放射線照射を行い、生存率への影響を評価した。

【結果】組織内の SIRT1 高発現は腫瘍深達度($p=0.020$)および予後不良($p=0.041$)と有意に相関した。血清 SIRT1 濃度も腫瘍深達度と有意に相関し($p=0.012$)、高い血清濃度は予後不良の傾向を示した($p=0.069$)。一方で、血清濃度と組織内発現の間には有意な相関は認められなかった。SIRT1 高発現は CRT 抵抗性に関連し($p=0.046$)、多変量解析において独立した CRT 抵抗性予測因子であることが示された(Odds ratio = 0.163; 95%CI: 0.031-0.866, $p=0.033$)。細胞株において、SIRT1 発現抑制は有意に増殖能を抑制し、CRT 感受性を増強させた。

【結論】SIRT1 高発現は予後不良および CRT 抵抗性の独立した予測因子である可能性が示唆された。また SIRT1 発現抑制は CRT 感受性を増強させた。

論文審査の結果の要旨

食道扁平上皮癌(ESCC)では、長寿遺伝子である SIRT1 組織内高発現は癌の進行および予後不良と相関することが知られている。しかし、血清 SIRT1 濃度と組織発現の関係、さらには予後との関連は報告されていない。また、SIRT1 と放射線化学療法(CRT)との直接的な関連も報告されていない。本研究では、SIRT1 血清濃度と組織発現および予後との関連が検討され、また SIRT1 発現と CRT 抵抗性との関連についても解析がなされた。さらに、SIRT1 発現抑制が CRT 感受性に与える影響についても検討がなされた。具体的な方法として、術前未治療の ESCC 患者を対象とし、SIRT1 の組織発現と血清濃度の関連性が解析された。また CRT 施行後に根治切除を行った患者を対象とし、治療前生検組織での SIRT1 発現と手術検体における CRT 治療効果が比較された。さらに、ESCC 細胞株(TE5 および TE10)において SIRT1 発現を siRNA により抑制し、CRT への影響が評価された。これらの解析により、組織内の SIRT1 高発現は腫瘍深達度($p=0.020$)および予後不良($p=0.041$)と有意に相関していることが示された。血清 SIRT1 濃度も腫瘍深達度と有意に相関し($p=0.012$)、高い血清濃度は予後不良の傾向が示された($p=0.069$)。一方で、血清濃度と組織内発現との間には有意な相関は認められなかった。以上のことから、SIRT1 高発現は CRT 抵抗性と関連し($p=0.046$)、細胞株において、SIRT1 発現抑制は有意に増殖能を抑制し、CRT 感受性を増強させることが明らかとなった。本論文は、SIRT1 高発現は予後不良および CRT 抵抗性の独立した予測因子である可能性を明らかにし、また SIRT1 発現抑制は CRT 感受性を増強させることを証明した価値ある業績と認められた。

氏 名	杉原 地平
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2280 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Phase III study comparing nasal pressure monitoring with capnography during invasive endoscopic procedure under sedation with propofol: a single center, randomized parallel-group trial (プロポフォールを用いた鎮静下侵襲的内視鏡処置における鼻内圧モニターとカプノグラフィの単施設・第三相無作為化比較試験)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松原 久裕 (副査) 教 授 大塚 将之 教 授 鈴木 拓児

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】侵襲的内視鏡処置における鎮静では時に呼吸抑制が起こるため呼吸動態の監視が必須であり、カプノグラフィの使用が推奨されている。一方、睡眠時無呼吸症候群の診断に用いる鼻内圧モニターは閉塞性換気障害が判定できるため鎮静下内視鏡処置でも呼吸異常の検出に有効な可能性がある。その有用性についてカプノグラフィに対する非劣性を示すための無作為化比較試験を第 3 相試験として行った。

【方法】ERCP・EUS-FNA・ESD・DBE を予定された患者から 224 人を抽出し、性別・BMI・処置内容を調整因子としてカプノグラフィ群と鼻内圧モニター群に 112 症例ずつ無作為に割付した。症例数は非劣性マージンを 15%として設定した。処置中はプロポフォールとフェンタニルを持続静注して鎮静を行った。症例毎に割付に従ったデバイスを用いて呼吸動態を監視し、呼吸波形の異常を伴って SpO₂ が 95%を下回った場合・SpO₂ が 90%を下回った場合に気道確保や酸素増量などの介入を行った。鎮静中に SpO₂ が 90%を下回る低酸素血症が発生した症例の割合を主要評価項目とし、各々の群内の比率の差について検定した。

【結果・考察】鎮静中の低酸素血症発生症例数はカプノグラフィ群では 109 例中 47 例（43.1%）、鼻内圧モニター群では 107 例中 38 例（35.5%）であり、両群間の差の 95%信頼区間下限は-5.4 と非劣性マージンを上回った。また、無呼吸の検知数は鼻内圧モニター群が有意に上回ったが、false alarm（3 分間以上無呼吸が続いても低酸素血症を来さない事象）の発生数は両群間に有意差は認めなかった。

【結論】鎮静下侵襲的内視鏡処置における呼吸動態のモニタリングの有用性について、鼻内圧呼吸モニターのカプノグラフィに対する非劣性が示された。

論文審査の結果の要旨

鎮静下侵襲的内視鏡処置においては呼吸抑制や低酸素血症を来すことがあるため、呼吸動態の持続的なモニタリングを行うよう推奨されている。これに用いる機器はカプノグラフィが標準治療とされているが、新規に開発された鼻内圧モニターには呼吸異常の原因を判別でき、二酸化炭素送気の影響を受けない利点がある。本研究では鎮静下侵襲的内視鏡処置における鼻内圧モニターの有効性がカプノグラフィに対して非劣性であることを示すための第三相・無作為化並行群間比較試験を行った。プロポフォールとフェンタニルを用いて鎮静を行う ERCP/EUS-FNA/ESD/DBE の施行患者 224 人を呼吸モニタリングにカプノグラフィを用いる群と鼻内圧モニターを用いる群に均等に割付け、呼吸波形と経皮的酸素飽和度〈SpO₂〉を参照して処置中の呼吸管理を行った。鎮静中に SpO₂ が 90%以下に下がる低酸素血症の発生率の両群間における差を Z 検定すると、その 95%信頼区間の下限は -5.4 であり、非劣性マージンを上回ったため、鼻内圧モニターの非劣性が示された。本論文は鼻内圧モニターがカプノグラフィと並ぶ鎮静下侵襲的内視鏡処置における呼吸モニタリングの標準機器となりうることを示唆する価値ある業績と認められた。

氏 名	本吉 究
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2281 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Development of a more efficient proliferation method of invariant Natural Killer T cells for efficient adoptive immunotherapy（有効な養子免疫療法の開発に向けた iNKT 細胞増殖技術の開発）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 木村 元子 （副査）教 授 平原 潔 教 授 小野寺 淳

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

悪性腫瘍に対する免疫療法として、invariant Natural Killer T 細胞（iNKT 細胞）を用いた養子免疫療法が期待されている。しかし担癌患者での末梢血 iNKT 細胞数の減少や、腫瘍の有する免疫抑制作用から、ex vivo で iNKT 細胞を十分に増殖させることが困難なことが多い(Clin Cancer Res 2006, Clin Immunol 2011)。一方で、抗腫瘍免疫に有利な iNKT 細胞を in vivo で維持するために重要なサイトカインが報告された(J Immunol 2018)。また過去の報告で、種々の細胞で培養中に血漿を添加すると増殖能が向上することが報告されている (Front Bioeng Biotechnol 2017)。そこで本研究では iNKT 細胞の増殖技術として、サイトカインや血漿などを用いた簡便で効率的な細胞培養法を確立することを目的とする。

【方法】

ヒト血漿を iNKT 細胞培養時に添加し、増殖能やサイトカイン産生能や細胞傷害活性、細胞表面抗原や遺伝子発現に与える影響を解析した。

【結果・考察】

iNKT 細胞の培養時に、適切な濃度の自己血漿を添加することにより、細胞増殖能が最大約 3 倍程度増強することを見出した。一方で血漿添加した iNKT 細胞は、TNF- α や IFN- γ などのサイトカイン産生能や白血病細胞に対する細胞傷害活性などのエフェクター機能が低下することを明らかにした。

iNKT 細胞の表面マーカー解析の結果、CD62L の発現向上及び CD69 の低下を認めた。また遺伝子発現解析の結果、細胞増殖に関わるシグナル経路の亢進や外部刺激に関わるシグナル経路の抑制が認め、in vitro の結果を支持する傾向を示した。以上の結果より血漿を添加することで、iNKT 細胞に Central memory 様分化を促していることが示唆された。

【結論】

血漿は iNKT 細胞に Central memory 様分化を促し、増殖能を向上させることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Invariant Natural Killer T (iNKT) 細胞は抗腫瘍効果を有し、養子免疫療法を用いた臨床試験で特定のがんに対する治療効果が示されている。しかし、ドナーによって iNKT 細胞の増殖能に差があり、より効率的な増殖方法の確立が求められている。本研究では、iNKT 細胞の効率的な増殖を誘導する新規培養技術の確立を目的とした研究がなされた。具体的には、ヒト血漿が iNKT 細胞の増殖能および細胞機能に与える影響を検討し、ヒト血漿を添加した iNKT 細胞の増殖能を評価した結果、約 3 倍の向上が認められた。増殖に伴う iNKT 細胞の細胞表面マーカーの変化を解析したところ、血漿を添加することで CD62L の発現が亢進するとともに、疲弊マーカーの発現抑制が確認された。遺伝子発現解析の結果、細胞増殖経路の亢進、アポトーシスや外部刺激に対する応答に関連する経路の抑制が確認され、Central memory 様分化に関わる転写因子の発現亢進が認められた。

以上の結果から、ヒト血漿が iNKT 細胞の Central memory 様分化を促進することで、増殖能を向上させることが示唆された。本研究は、ヒト血漿による iNKT 細胞の増殖能向上メカニズムの一端を明らかにし、新規増殖技術の可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏 名	北山 仁久
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2282 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Multimodal neuroimaging related to cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive function in Alzheimer's disease (アルツハイマー病における脳脊髄液バイオマーカーと認知機能に関する包括的脳画像研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水 栄司 (副査) 教 授 樋口 佳則 教 授 山口 淳

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】アルツハイマー病 (AD) の病態は、アミロイド β やタウ蛋白が脳内に蓄積することが特徴である。脳脊髄液バイオマーカーや脳画像所見は AD の診断に有用だが、それぞれの関係や症状との関連は不明である。本研究は、AD 患者における髄液バイオマーカー（髄液アミロイド β とリン酸化タウ）、画像所見（脳血流、灰白質容積、大脳白質病変）、および、認知機能の関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】髄液アミロイド β 42 値により AD と確定診断された 60 名を対象とした。領域ごとの脳血流、灰白質容積、大脳白質病変を説明変数とし、部分的最小二乗回帰分析により髄液バイオマーカー及び Mini-Mental State Examination と関連する画像変化を特定した。有意な画像所見、髄液バイオマーカー、Mini-Mental State Examination を用い、共分散構造解析により因果関係を検討した。

【結果・考察】

脳血流低下や脳萎縮は、髄液アミロイド β 42 値ともリン酸化タウ値とも関連しなかったが、認知機能低下に関連した。最小二乗回帰では、リン酸化タウ上昇と前部帯状回血流増加に関連が示唆されたが、共分散構造解析で有意な関係性は見いだせなかった。これは、髄液リン酸化タウ値が脳内タウ病変を反映していないことが関係していると考えられる。脳血流低下や脳萎縮に代表される神経変性は、アミロイド病理とは独立して進行し、認知機能低下に影響すると考えられる。一方、大脳白質病変の増加は、髄液アミロイド β 42 の減少、および、認知機能低下と関連していた。したがって、AD における大脳白質病変は、アミロイド病態を反映した所見であり、認知機能低下を引き起こすと考えられる。

【結論】

髄液アミロイド β 42 値が低い AD 患者では、大脳白質病変が多い傾向があり、より認知機能が低いと考えられる。

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病 (AD) は、アミロイド β ($A\beta$) およびリン酸化タウ (pTau) の脳内蓄積を特徴とし、結果として神経原線維変化を引き起こす疾患である。本研究では、AD 患者における脳血流、灰白質容積、白質病変といった画像変化、髄液 $A\beta$ および pTau といったバイオマーカー、さらに Mini-Mental State Examination (MMSE) による認知機能の関連性を検討した。部分最小二乗回帰分析を用いて有意な変数を抽出し、共分散構造解析により因果関係を明らかにした。

その結果、髄液 $A\beta_{42}$ の低下は白質病変の増加と有意に関連し、白質病変が特定の脳領域における認知機能低下に寄与していることが示された。また、 $A\beta$ の減少が脳血流や灰白質容積を介さずに、白質病変を通じて認知機能低下を引き起こす可能性が高いと考えられた。

本論文は、髄液検査により AD の病理を確認し、同じ AD 患者であっても髄液 $A\beta$ 値が低いほど白質病変が進行することを示唆し、AD が脳血管系に及ぼす影響を推測可能で、また、白質病変が近年保険収載された抗アミロイド β 抗体薬の重要な副作用であるアミロイド関連脳画像異常と関連することから、AD 治療の適正使用および効果的な治療戦略の構築に寄与する価値ある業績と認められた。

氏 名	遠山 翔大
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2283 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Investigation of carcinogenic risk in pancreaticobiliary maljunction using molecular profiling（分子プロファイリングを用いた膵・胆管合流異常における発癌リスクの検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 菱木 知郎 （副査）教 授 大塚 将之 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

膵・胆管合流異常（PBM）は先天的な異常で、胆道癌（BTC）のリスクが高いことで知られている。膵酵素が胆管内に逆流することで慢性的な炎症が起こり、発癌に寄与しているとされている。一方で、PBM 患者における遺伝子的な背景はまだ十分に解明されていない。本研究は PBM 患者における遺伝子プロファイルを明らかにすることを目的とした。

【方法】

PBM 患者 9 人（BTC を伴う 4 人と BTC を伴わない 5 人）と PBM のない BTC 患者 8 人を対象に調査を行った。レーザーキャプチャーマイクロダイセクションを用いて、癌、異形成、過形成、正常組織といった異なる組織領域を分離した。その後、次世代シーケンシングで 60 の癌関連遺伝子を解析し、組織タイプや患者グループ間で遺伝子変異を比較した。

【結果・考察】

PBM with BTC 例では、TP53、ARID2、APC といった特徴的な癌遺伝子変異が見つかった。異形成や過形成の組織では、多段階の発癌過程を示す異なる変異プロファイルが見られた。一方、BTC を発症していない PBM 患者では変異はほとんど見られず、悪性への変化がほとんど進んでいないことが示唆された。

【結論】

この研究は、PBM 患者の胆管組織における遺伝子変異の空間的および時間的な不均一性を明らかにし、多段階的な発がん過程の存在が示唆された。本研究の知見は、PBM 患者における発がんリスクの層別化や予防的介入のタイミングを検討するための重要な基盤となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

膵・胆管合流異常 (Pancreaticobiliary maljunction; PBM) は膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性異常で、膵液の胆道逆流により胆道内に慢性炎症を惹起し、胆道癌 (Biliary tract cancer; BTC) の高リスク因子として知られるが、遺伝子的背景は十分に解明されていない。本研究では、PBM 患者 9 人 (BTC を伴う患者 4 人、予防的切除患者 5 人) および PBM のない BTC 患者 8 人を対象に、FFPE 検体から癌、異形成、過形成、正常組織をそれぞれレーザーキャプチャーマイクロダイセクションで分離し、次世代シーケンシングにより 60 の癌関連遺伝子を解析した。BTC を伴う PBM 患者では TP53、ARID2、APC などの特徴的な癌遺伝子変異が見つかり、多段階的な発癌過程を示す異なる変異プロファイルが観察された。一方、BTC を発症していない予防的切除を行った PBM 患者では背景粘膜に遺伝子変異がほとんど認められず、悪性化への変化がほとんど進んでいない可能性が示唆された。本研究は、PBM 患者の胆管組織における遺伝子変異の不均一性と発癌過程の多段階性を明らかにし、発癌リスクの層別化や予防的介入の基盤となる知見を提供した価値ある業績と認められた。

氏 名	裴 祥存
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2284 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	LHRH antagonists recover serum testosterone earlier than LHRH agonists (LHRH アンタゴニストは、アゴニストよりも血清テストステロンを早期に回復する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 甲 賀 かをり (副査) 教 授 安 西 尚彦 教 授 池 田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】中高リスク限局性前立腺癌患者に対する内分泌療法併用放射線治療における内分泌療法は去勢域までテストステロン(TST)を低下させることが重要だが、低 TST 血症は心血管イベントや糖尿病のリスクと相関する。しかし治療後の TST の推移に関する報告は限られているため、内分泌療法後の TST 推移および agonist と antagonist による挙動の差異について検討を行った。

【方法】千葉大学医学部附属病院で 2007 年 4 月から 2023 年 2 月までに内分泌併用放射線治療を実施した 131 例を後方視的に検討した。治療前後の患者因子と血清 TST 値を Cox 比例ハザード分析および Kaplan-Meier 曲線で統計解析した。

【結果・考察】多変量解析では initial PSA が 10.92ng/mL 以上、内分泌療法を 360 日以上実施、nadir TST が 19ng/dL 以下、agonist を使用した症例で TST が 50ng/dL までの回復が有意に遅延し、71 歳以上、initial PSA が 10.92ng/mL 以上、内分泌療法を 360 日以上実施した症例での TST が 200ng/dL までの回復が有意に遅延した。agonist : antagonist=2:1 の propensity score matching 実施し、内分泌療法を 360 日以上実施、nadir TST が 19ng/dL 以下、agonist を使用した症例で TST が 50ng/dL までの回復が有意に遅延し、内分泌療法を 360 日以上実施、agonist を使用した症例で TST が 200ng/dL までの回復が有意に遅延した。また、多変量解析で有意差のあった項目を用いてリスク分類を作成したところ、TST>50ng/dL (iPSA≥10.92ng/mL、ADT≥360 日、nadir TST≤19ng/dL、agonist)および 200ng/dL (Age≥71、iPSA≥10.92ng/mL、ADT≥360 日)までの回復について favorable/intermediate/poor risk 群間で有意差をもって TST の回復が遅延した。

【結論】antagonist は agonist よりも早期に血清 TST の回復がみられ、正常範囲までも早く回復する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

限局性前立腺癌に対する放射線治療では、去勢状態を維持するための内分泌療法を4-24ヵ月併用するプロトコルが推奨されるが、前立腺癌における内分泌療法終了後の血清テストステロン（TST）の推移に関しては報告がない。本研究では前立腺癌に対し内分泌療法併用放射線療法を実施した患者の治療終了後血清TSTを経時的に測定し、各臨床因子に関し血清TST早期回復への寄与を解析した。LHRHアンタゴニストを使用した患者ではLHRHアゴニストを使用した患者よりも早期に去勢域（血清TST<50ng/dL）から回復し、2群で傾向スコアマッチングを行うと治療域（血清TST<200ng/dL）から早期回復することを示した。また、中間リスクおよび高リスク群を想定し内分泌療法の実施期間で2群に分割した解析では、内分泌療法が360日未満の群でアンタゴニストを使用すると早期に血清TSTが去勢域から回復することを示した。上記結果を用いて血清TSTが去勢域から早期回復するリスク因子（治療前PSA値、内分泌療法期間、TST最低値、使用薬剤）および治療域から早期回復するリスク分類（年齢、治療前PSA値、内分泌療法期間）を作成し、3群で有意に回復期間が異なることを示した。本論文は、これまで前立腺癌領域で言及されることの少なかった血清TSTの治療薬による挙動の差異を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	竹生 浩人
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2285 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The combination of mirogabalin and diclofenac more strongly suppresses glial cells in a rat model of neuropathic pain（ミロガバリンとジクロフェナクの併用は神経症障害性モデルラットにおいて、グリア細胞をより強く抑制する）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 佐 粧 孝久 （副査）教 授 山 口 淳 教 授 折 田 純久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】神経障害性疼痛治療薬である Ca channel $\alpha 2 \delta$ ligand と侵害受容性疼痛の治療薬である非ステロイド性消炎鎮痛薬(Non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)を併用することで、神経障害性疼痛に対する鎮痛効果が上昇するとの報告が散見されるが、詳しい機序は不明である。今回の研究の目的は、ラットを用いてこの併用による鎮痛作用の機序を解明することである。

【方法】7 週齢、雄性の Wister ラットを用いた。神経障害性疼痛モデルは Chronic constructive injury (CCI) model を用いた。群分けとして Vehicle 群、Sham 群、ジクロフェナク (Dcs) 群、ミロガバリン (Mgb) 群、併用群 (Mix) の 5 群に分け、薬剤投与は CCI 作成後 6 日目 (POD 6) に行った。1 群当たりのラット数は 5 匹とした。CCI 作成時に、逆行性トレーサーである Fluoro-gold を結紮神経近位部に塗布した。行動評価として von Frey filament test (VFT)、Weight bearing test (WBT) を術前、POD6 薬物投与前、POD 7 および POD 14 で行った。免疫組織学的評価として後根神経節 (Dorsal root ganglion: DRG) で Calcitonin related gene peptide (CGRP)、脊髄後角 (Spinal dorsal horn: SDH) で Ionized binding antigen-1 (Iba-1)、Glial fibrillary acidic protein (GFAP) の評価を POD 7 および POD 14 で行った。

【結果・考察】行動評価：VFT では Mix 群で他の群と比較して有意なアロディニアの改善を認めた。WBT では POD 14 において Mix 群および Mgb 群で改善を認めるも、薬剤間での有意な差は認めなかった。組織評価：DRG における CGRP の発現は Mgb 群と Mix 群で有意な低下を認めたが、この 2 群間に差は認めなかった。SDH においては、POD 14 において、Mix 群のみ有意に Iba-1、GFAP の発現が低かった。

これらの結果から、ミロガバリンとジクロフェナクの併用により、グリア細胞の活性をより強く抑制できることがわかった。これにより、より強い鎮痛効果を発揮すると考えられる。

【結論】ミロガバリンとジクロフェナクの併用による鎮痛効果発現の機序の 1 つとして、脊髄後角におけるグリア細胞の抑制が考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では、ミロガバリンとジクロフェナクの併用投与による神経障害性疼痛における鎮痛効果に関する機序の解明を、ラット坐骨神経結紮モデルを用いて行った。そのために併用投与群、各々の薬剤の単独投与群との間でいくつかの比較を行った。その結果、行動評価ではアロディニアは早期に改善するが、荷重をかけるまでには時間がかかり、神経痛の改善と除痛の自覚には時間的乖離があることが示された。次に組織評価においては、後根神経節での CGRP の抑制、つまり一次求心性神経における疼痛情報の伝達の抑制は、ミロガバリンの効果が主であることが示された。その一方で、脊髄後角においては、併用群で、グリア細胞の活性が長期に強力に抑制されていることが分かった。ジクロフェナクによるプロスタグランジンの抑制と、ミロガバリンの一次求心性神経からの神経伝達物質の放出抑制による、異なった経路でグリア細胞を強く、かつ長期的に抑制できたと考えられた。本研究では、臨床において有効である Ca channel $\alpha 2 \delta$ ligand と NSAIDs の併用投与が、神経障害性疼痛に有効であることの 1 機序を明らかにした価値のある業績と認められる。

氏 名	弓田 冨
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2286 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Disease complexity and nodule-specific responses to atezolizumab plus bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma（進行性肝細胞癌に対するアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法における病態の複雑性と結節特異的反応）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 大塚 将之 （副査）教 授 松原 久裕 教 授 甲賀 かをり

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】進行性肝細胞癌は、その臨床像が患者によって大きく異なる特徴を持つ。また、肝臓は免疫反応を抑制する特殊な環境を持つ臓器であることから、肝臓から発生する肝細胞癌は、免疫療法に対して独特な反応パターンを示す。本研究は、進行肝細胞癌に対するアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法における治療反応パターンを、腫瘍の部位や大きさ、予後不良因子との関連から詳細に解析し、より効果的な治療戦略の確立に向けた知見を得ることを目的とした。

【方法】進行肝細胞癌患者 183 例を対象に、517 個の肝内病変と 88 個の肝外病変の治療反応を、系統的な画像評価により解析した。予後不良因子として、肝外転移 (EHM)、脈管侵襲 (MVI)、高 AFP 値 (≥ 400 ng/mL)、大型肝内腫瘍 (≥ 5 cm) に着目し、これらの因子による層別化解析を実施した。個々の腫瘍の反応パターンは、RECISTv1.1 基準に基づいて評価し、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、および腫瘍縮小率の相関関係について解析を行った。

【結果・考察】PFS 中央値は 8.0 ヶ月、OS 中央値は 22.6 ヶ月、奏効率は 19.7%であった。大型肝内腫瘍 (≥ 5 cm) では特徴的な治療反応を認め、完全奏効は得られなかったものの、小型腫瘍と比較して進行までの期間が長く、独特な生物学的挙動を示した。PFS と OS の相関は腫瘍サイズにより異なり（相関係数：大型 0.659 vs 小型 0.483）、臨床試験デザインにおける重要な知見となった。腫瘍の部位による反応パターンの解析では、同一症例内の肝内病変は均一な反応を示し（相関係数 0.682）、MVI を有する腫瘍も関連する血管浸潤部と同様の反応を示した。一方、肝内・肝外病変間の反応相関は弱かった（相関係数 0.474）。予後因子の影響については、EHM は PFS と OS 両方に影響を与え、AFP 高値と大型腫瘍は OS のみに影響した。MVI の存在は生存期間への影響を認めなかった。

【結論】大型肝内腫瘍は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法において、完全奏効は得られないものの長期の安定状態を示す一方で、生存期間は不良という独特な生物学的挙動を示した。この知見は、腫瘍サイズによる PFS と OS の相関性の違いとして臨床試験デザインに重要な示唆を与えるとともに、大型腫瘍に対する局所療法併用の有用性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

進行肝細胞癌は多様性に富む腫瘍であり、免疫複合療法の奏効率が他の癌腫と比較して低いことが報告されている。予後不良群の患者における治療効果の向上は重要な課題であり、患者ごとに異なる予後因子を考慮した治療戦略の構築が求められる。本研究では、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法 (Atez/Bev) の治療効果を最大化するため、予後不良因子ごとの治療反応パターンおよび生存期間への影響を検討することを目的とした。当院の Atez/Bev 療法を受けた進行肝細胞癌患者において、遠隔転移 (EHM)、脈管侵襲 (MVI)、AFP 高値 ($\geq 400\text{ng/mL}$)、肝内大型腫瘍 ($\geq 5\text{cm}$) を予後不良因子として解析した。EHM は有意な予後不良因子であった ($p < 0.05$) が、MVI は明確な影響を示さなかった。肝内大型腫瘍症例では完全寛解例はなく、早期進行群と安定経過群の 2 パターンが確認された。無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) の相関は、大型腫瘍 ($r = 0.659$) と小型腫瘍 ($r = 0.483$) で異なり、特に肝内大型腫瘍症例では PFS と OS の相関に不一致が認められた。本研究の知見は、今後のランダム化試験において肝内腫瘍径を層別化因子として考慮すべきことを示唆するとともに、大型腫瘍における治療反応性の二極化や PFS-OS 相関の腫瘍径依存性の発見により、肝細胞癌における免疫療法の反応性の多様性とその規定因子に関する理解を深める重要な成果が得られた。

氏 名	吉野 裕
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2287 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Prophylactic effects of implantable cardioverter-defibrillators on sudden cardiac death（植込み型除細動器の心臓突然死の 1 次予防効果について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 樋口 佳則 （副査）教 授 清水 栄司 教 授 中田 孝明

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】心臓突然死は、心室頻拍や心室細動などの致死性不整脈によって引き起こされる。植込み型除細動器（ICD）は、心臓突然死の一次予防および二次予防目的として使用されている。本研究では、ICD の一次予防症例における長期的な有効性を評価し、心臓突然死のリスク層別化をすることを目的とした。

【方法】本研究は、2001 年 1 月から 2015 年 12 月までに千葉大学病院で経静脈 ICD 植込み術を受けた連続 369 名の患者を対象とした。チャネル病の存在、ICD 植込み時の左室駆出率（LVEF）40%以上、および他院へ転院した患者は除外した。最終的に 273 名（一次予防群：136 名、二次予防群：137 名）を解析した。主要評価項目は、全死亡および適切な ICD 治療（抗頻拍ペーシングおよびショック治療）の複合とした。観察期間は ICD の電池交換までとし、ICD デバイスの寿命内での治療効果を評価した。

【結果・考察】追跡期間の中央値は 73 か月で、患者の ICD 植え込み時の平均年齢は 60 ± 13 歳、81%が男性であった。Kaplan-Meier 解析では、主要評価項目の複合において一次予防群と二次予防群では有意差は認められなかった（31% vs. 37%、 $p=0.26$ ）。一方、多変量解析では、LVEF が 30%以下であることが一次予防群における主要評価項目の複合の独立した予測因子であった（HR 2.71, 95% CI: 1.04-7.02, $p=0.041$ ）。

【結論】ICD 植込みの心臓突然死一次予防効果の有効性は二次予防と同等であることが示された。また、LVEF が 30%以下の心機能低下は、一次予防症例における適切な ICD 治療や死亡率の重要な予測因子であった。

論文審査の結果の要旨

植込み型除細動器 (ICD; implantable cardioverter-defibrillator) は、致死的不整脈による心臓突然死 (Sudden Cardiac Death: SCD) を予防するための確立した治療法である。SCD の 1 次予防目的の ICD の有用性に関してはさまざまな見解があり、ICD 植込みの適応に関しては、確固たる明確な基準の策定には未だに至っていない。さらに、1 次予防目的での ICD の有用性について、ICD 植込みから交換までの長期間を観察した報告は少ない。本研究では 1 次予防目的に ICD 植込みを施行された患者において、電池交換するまでの長期予後を調査し、適切 ICD 作動及び死亡のリスク因子を検討することを目的とした。SCD の 1 次予防目的で ICD 植込み術を施行された症例を対象とし、主要評価項目を ICD 植込みから電池交換までの適切 ICD 作動及び全死亡の複合として、後ろ向きに解析した。SCD の 1 次予防群と 2 次予防群において、適切 ICD 作動と死亡の発症に有意差は認めなかった。多変量解析の結果では、1 次予防目的で ICD 植込みを施行した患者において、植え込み時の LVEF が 30% 以下であることが適切 ICD 作動と死亡の発症の独立した危険因子であった。

本論文は、1 次予防目的での ICD の有用性について、ICD 植込みから電池交換までの長期間を観察した研究であり、SCD の 1 次予防群と 2 次予防群において、適切 ICD 作動と死亡の発症に有意差は認めなかったことを明確にした点で価値のある報告であると認められた。

氏 名	吉岡 正揮
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2288 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Refractory nature and influences on neural circuits in glioblastoma pathophysiology (膠芽腫の病態生理における 2 つの側面： 難治性と神経回路への影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山口 淳 (副査) 教 授 花澤 豊行 教 授 木村 元子

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】膠芽腫は高悪性度の原発性脳腫瘍であり、その病態生理を理解するには、内因性の治療抵抗性と腫瘍が脳環境に及ぼす影響の 2 つを明らかにする必要がある。標準治療薬であるテモゾロミドは DNA を損傷させて腫瘍細胞にアポトーシスを誘導するが、DNA 修復酵素 O6-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) の存在下では無効となる。これまで、テモゾロミドに対する抵抗性は、手術で切除した腫瘍での MGMT プロモーターのメチル化に基づいて評価されてきた（プロモーターの非メチル化は MGMT の発現を高め、治療抵抗性につながる）。しかし、腫瘍再発に大きな役割を果たす膠芽腫幹細胞において、MGMT プロモーターのメチル化が腫瘍全体と比較してどのように変化しているかは結論が出ていない。本研究では、治療抵抗性を引き起こす内在性因子として、膠芽腫幹細胞における MGMT プロモーターのメチル化を評価した。さらに、膠芽腫の浸潤による神経細胞間の接続性の障害は、認知機能障害や精神症状を引き起こす。腫瘍の浸潤から神経回路を保護する治療法を開発するためには、生体脳内における神経接続性障害を評価する技術が必要となる。単一細胞の神経活動を制御できる 2 光子光遺伝学は、神経接続性を直接的に評価する手法である。そこで我々は、既存の間接的な安静時同期法に代わるものとして、2 光子光遺伝学を用いた神経接続性障害の評価法を開発した。

【方法 1】患者から外科的に切除した腫瘍検体を用いて、膠芽腫幹細胞 (Glioblastoma stem-like cells; GSCs) および分化した膠芽腫幹細胞 (differentiated glioblastoma stem-like cells; dGSCs) を培養した。メチル化特異的リアルタイム PCR 法により、これら 3 種類の腫瘍細胞における MGMT プロモーターのメチル化を測定した。

【結果・考察 1】GSC と dGSC の比較により、MGMT プロモーターのメチル化は腫瘍細胞の分化によって変化しないことが明らかとなった。GSC における MGMT プロモーターのメチル化は外科的摘出検体と類似しており、摘出検体から幹細胞のメチル化の状態を予測できることが示唆された。

【方法 2】アデノ随伴ウイルスを用いて、C1V1 を GCaMP6s 発現トランスジェニックマウスに導入した。光感受性タンパクである C1V1 を発現した個々の神経細胞に光を照射することで、単一神経細胞を活性化できる。GCaMP6s のカルシウムイメージングで計測された標的細胞と周辺細胞の神経活動の相関解析により接続性を評価した。

【結果・考察 2】自発的な神経活動の影響を受ける安静時同期性と比較して、2 光子光遺伝学的手法は神経接続性をより正確かつ直接的に評価できた。この手法を用いて、病態研究が比較的進んでいる低灌流モデルマウスにおける接続性障害を検出することに成功した。膠芽腫モデルは腫瘍を移植させる点で複雑なモデルと言えるが、計測精度が実証されたこの技術は膠芽腫モデルでの神経接続性評価にも活用できる。

【結論】膠芽腫幹細胞における MGMT プロモーターのメチル化の状態は、患者脳内の腫瘍細胞全体を反映し、テモゾロミドに対する内在的な抵抗性に寄与している。テモゾロミド単独では MGMT プロモーターがメチル化されていない膠芽腫幹細胞を制御できないが、MGMT プロモーターのメチル化に基づいた患者個々の治療法は幹細胞にも有効である可能性がある。また、2 光子光遺伝学は生体脳内で神経接続性障害を直接的に評価する手段として有用であり、神経回路の破壊を防ぐ治療法の開発に役立つことが期待される。膠芽腫の腫瘍内外における病態生理への理解を深めるためには、本研究の更なる発展が望まれる。

論文審査の結果の要旨

Understanding the pathophysiology of glioblastoma involves identifying the mechanism of endogenous resistance to treatment and the effects of the tumor on the brain environment. Resistance to temozolomide has been evaluated based on O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation using bulk tumors resected via surgery. This study investigated how MGMT promoter methylation is altered in glioblastoma stem cells compared to whole brain tumors. The candidate demonstrated that MGMT promoter methylation status in stem cells reflected the whole tumor cell population, contributing endogenous chemoresistance in patients with unmethylated MGMT promoters. Furthermore, perturbations in neuronal connectivity due to glioblastoma invasion can cause brain dysfunction. A technique for evaluating impaired neuronal connectivity in the living brain is required to develop treatments that protect neural circuits from tumor invasion. The candidate developed a method to evaluate neural connectivity impairment using two-photon optogenetics. The technique successfully detected neuronal connectivity impairment in hypoperfusion mouse models. The two-photon optogenetics-based technique also can assess neuronal connectivity in the glioblastoma model. This study is an academically meaningful achievement that contributes to a better understanding of the glioblastoma pathophysiology within and around the tumor.

氏 名	勝俣 善夫
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2289 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	The role of IL-5 in small intestinal inflammation in Ncx KO mice (Ncx KO マウスの小腸炎における IL-5 の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中島 裕史 (副査) 教 授 本橋 新一郎 准教授 坂本 明美

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Ncx ノックアウトマウスは、腸管神経細胞の数が増加した腸管神経形成異常症マウスモデルである。Ncx ノックアウトマウスの小腸では、野生型マウスと比較して IL-5 の発現が亢進している。Ncx ノックアウトマウスの小腸における IL-5 の生理学的意義を解析した。

【方法】

IL-5/Ncx ダブルノックアウトマウスを作製した。これらのマウスに、5mg/kg のインドメタシンを 7 日間経口投与して小腸の炎症を誘発し RT-PCR による遺伝子解析、組織学的解析、腸管透過性評価を行った。

【結果・考察】

IL-5/Ncx ダブルノックアウトマウスでは、IL-5 mRNA の発現が消失していた。また FACS 解析では Ncx ノックアウトマウスと比較して、ダブルノックアウトマウスの末梢血中および小腸粘膜固有層内の CCR3 陽性および SiglecF 陽性好酸球数が減少していることが示された。Ncx ノックアウトマウスおよび IL-5/Ncx ダブルノックアウトマウスのインドメタシン誘導小腸炎モデルでは IL-5/Ncx ノックアウトマウスは Ncx ノックアウトマウスと比較して、小腸炎誘導後の生存率が有意に高く、体重減少が少なかった。IL-5 が Ncx ノックアウトマウスの小腸炎を亢進させる因子であることが示唆された。また小腸の E-Cadherin mRNA の発現を解析し腸管透過性に関して調べたところ、Ncx ノックアウトマウスは野生型に比べ有意に発現が低下した。一方 IL-5/Ncx ノックアウトマウスでは Ncx ノックアウトマウスに比べ増加し、野生型の発現と同程度であった。

【結論】

Ncx ノックアウトマウスにおいて、IL-5 が E-カドヘリンの発現を低下させ、腸管透過性を上昇させ、それによりインドメタシン誘発性の小腸炎症を悪化させることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Ncx ノックアウト (KO) マウスは、腸管神経細胞数が増加した腸管神経形成異常症のモデルマウスである。Ncx KO マウスの小腸では腸炎に対する感受性が亢進しており、小腸粘膜内の好酸球、IL-5 の発現が亢進している。本研究では、Ncx KO マウスの小腸炎における IL-5 の生理学的意義を解析した。Ncx KO マウスを background として IL-5 遺伝子を KO し、IL-5/Ncx ダブルノックアウト (DKO) マウスを作製した。Ncx KO および DKO マウスにインドメタシンを経口投与して小腸炎を誘発した。DKO マウスは Ncx KO マウスと比較して、小腸炎誘導後の生存率が有意に高く、体重減少が少なかった。IL-5 が Ncx KO マウスの小腸炎を亢進させる因子であることが示唆された。また小腸の E カドヘリン mRNA の発現を解析し腸管透過性に関して調べたところ、Ncx KO マウスは野生型に比べ有意に発現が低下した。一方 DKO マウスでは Ncx KO マウスに比べ増加し、野生型の発現と同程度であった。以上より Ncx KO マウスにおいて、IL-5 は E カドヘリンの発現を低下させ、腸管透過性を上昇させることでインドメタシン誘発性の小腸炎を悪化させることが示唆された。

氏 名	加藤 洋人
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2290 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Time to castration resistance is associated with overall survival even after acquisition of castration resistance in metastatic prostate cancer（転移性前立腺癌治療における、去勢抵抗性を獲得するまでの時間と去勢抵抗性を獲得してからの生存期間の関係）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 池田 純一郎 （副査）教 授 宇野 隆 教 授 安西 尚彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

最近の臨床試験では、転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者の全生存率（OS）は、腫瘍量または内臓転移の有無で異なり、また層別化されていることが示されている。しかし、低腫瘍量・内臓転移の患者の一部は依然として予後不良である。アンドロゲン受容体シグナル伝達は、去勢抵抗性を獲得した後も、依然として前立腺癌治療の腫瘍な治療ターゲットである。これに関しては、我々は去勢抵抗性獲得後も、治療開始から去勢抵抗性獲得までの時間（TTCR）が mCSPC の予後因子になり得るのではないかと仮説を立てた。本研究の目的は、単一施設の患者における前立腺癌の新たな予後因子、特に去勢抵抗性までの時間を評価することである。

【方法】

2007 年 1 月から 2023 年 12 月までに mCSPC と新たに診断された患者 261 人のデータを遡及的に分析した。

【結果・考察】

OS 中央値は 60.7 か月、TTCR 中央値は 10.7 か月であった。261 人の患者のうち 158 人が去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に至った。CRPC 患者では、TTCR が短いこと、遠隔リンパ節転移があること、パフォーマンス ステータス（PS）スコアが悪いことが OS 短縮と関連していた。腫瘍量に関係なく、TTCR が短いことは OS 短縮と有意に関連していた。さらに、去勢抵抗性獲得後も OS 短縮と関連していた。

【結論】

前立腺癌において去勢抵抗性獲得後もアンドロゲン受容体シグナル伝達が持続する可能性を示した。さらに、TTCR は腫瘍量に関係なく、アンドロゲン受容体シグナル伝達の活性化のバイオマーカーとなり得ると示された。

論文審査の結果の要旨

一般的に、前立腺癌は予後良好な癌であるが、転移性前立腺癌は予後不良であることが知られている。前立腺癌はホルモン感受性があり、転移を有する場合は、初回治療としてホルモン除去療法を行う。しかし、その後、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）となり死亡する。転移性前立腺癌患者の予後因子として、腫瘍量や内臓転移などがあげられるが、低腫瘍量であっても依然として予後不良な場合がある。アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達は、CRPC となっても、なお癌の進展に重要な役割を果たしており、CRPC 治療の主要な治療ターゲットである。CRPC の治療において、AR 経路の依存性を知ることが重要になる。

今回の研究では、2007 年 1 月から 2023 年 12 月までに、当院で転移性前立腺癌と新たに診断された患者 261 人のデータを解析し、治療開始から去勢抵抗性獲得までの時間（Time to CRPC: TTCR）が全生存期間の予後因子として最も強力な因子であり、さらに、TTCR が CRPC から死亡までの期間の予後因子になることを示した。TTCR の短縮に寄与する因子として、遠隔リンパ節転移を有することを示した。TTCR は AR シグナルへの依存性を予測する強力な因子で、CRPC 後の治療においても新規ホルモン療法薬の使用や抗がん剤の使い分けを考慮するのに有用な因子と考えられた。

以上から、本研究は TTCR の予後予測因子としての重要性を示し、価値ある業績と認められた。

氏 名	仲澤 隼人
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2291 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	An Observable Score for Bleeding after Colorectal Endoscopic Mucosal Resection（大腸内視鏡的粘膜切除術後の出血に対する経過観察可能スコア）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 松原 久裕 （副査）教 授 小林 欣夫 教 授 中田 孝明

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

内視鏡的止血を行わない大腸内視鏡的粘膜切除術（EMR）後の血便の管理に関するエビデンスは不十分である。本研究では大腸 EMR 後の血便に対する観察可能なスコアを構築することを目的とした。

【方法】

本後ろ向き研究は、日本の 3 病院を対象とした。研究期間中、大腸 EMR は 3,989 例（11,414 病変）に施行された。EMR 後の血便は 169 例（512 病変）に認められた。このうち 47 例（150 病変）が止血群に分類され、内視鏡的止血術を受けた患者から構成された。残りの 122 例（362 病変）は、止血せずに内視鏡検査を受けた患者、予防的止血を受けた患者、緊急内視鏡検査を受けなかった患者からなる非止血群に分類された。多変量ロジスティック回帰分析により、大腸 EMR 後に観察可能な症例を予測するために重み付けされたポイントが割り当てられ、予測モデルの構築が可能となった。

【結果・考察】

予測モデルは 3 変数（男性、ASA-PS 3 点、直接経口抗凝固薬）で構成された。その定義に従って、大腸 EMR 後の DB について、総スコアを DB を観察可能性が低い群（2 点または 3 点）と DB を観察可能性が高い群（0 点または 1 点）に分類した。その結果、各リスクカテゴリーにおける観察可能症例率はそれぞれ 45.7%、81.8%であった。c 統計量（95%CI）が 0.71（0.63-0.79）であったことから、このモデルは良好な弁別能を示した。

【結論】

このスコアの有用性を検証するためにはさらなる前向き研究が必要であるが、臨床の間では有用であろう。

論文審査の結果の要旨

内視鏡的止血を行わない大腸内視鏡的粘膜切除術 (EMR) 後の血便の管理に関するエビデンスは不十分である。本研究では大腸 EMR 後の血便に対する観察可能なスコアを構築することを目的とした。本邦の 3 病院において 2018 年から 2023 年に大腸 EMR は 3,989 例 (11,414 病変) に施行された。EMR 後の血便 (DB) は 169 例に認められた。このうち内視鏡的止血術を要した 47 例を止血群とした。残りの 122 例を止血せずに内視鏡の未施行、予防的止血を施行、内視鏡検査未施行例からなる症例を非止血群として分類した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて大腸 EMR 後に観察可能な症例を予測するための重み付けにより、男性、ASA-PS 3 点、直接経口抗凝固薬内服の 3 変数による予測モデルを構築した。予測モデルに従い DB を観察可能性が高い群 (0, 1 点) と観察可能性が低い群 (2, 3 点) の 2 群に分類したところ、それぞれ観察可能症例率が 81.8%、45.7%であった。C 統計量 (95%CI) は 0.71 (0.63-0.79) であり良好な弁別能を示した。大腸 EMR 後の血便に対する観察可能なスコアの有用性を示した本研究は実臨床における大腸内視鏡後の観察に関して極めて意義のある、価値ある業績として認められた。

氏 名	川瀬 勝隆
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2292 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	High expression of MHC class I overcomes cancer immunotherapy resistance due to IFN γ signaling pathway defects (MHC クラス 1 の高発現は IFN γ シグナル異常によるがん免疫治療に対する抵抗性を克服する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平原 潔 (副査) 教 授 本橋 新一郎 教 授 猪爪 隆史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】IFN γ は、腫瘍細胞の増殖抑制、ケモカインの産生促進、更に MHC クラス 1 の発現を上昇させることで抗原提示能を増強するなどにより、抗腫瘍免疫応答において重要な役割を担っている。そのため、IFN γ シグナルに異常をきたすと、免疫チェックポイント阻害薬に対して抵抗性を示すようになると考えられていた。しかしながら、実際には IFN γ シグナルに異常をきたしていても、免疫チェックポイント阻害薬が有効な症例が存在しており、詳細な機序は不明であった。そこで本研究では、IFN γ シグナルについて詳細に検討し、この治療抵抗性の機序を解明することを目的とした。

【方法】ヒトおよびマウスの腫瘍細胞株で、IFN γ シグナルの伝達に関与している JAK を CRISPR/Cas9 システムを用いて欠失させることで、JAK 欠損細胞株を作製し、免疫学的な検証を行った。

【結果・考察】マウスの JAK 欠損細胞株の中で免疫チェックポイント阻害薬に対して既報通り抵抗性を示すようになった腫瘍があった一方で、免疫チェックポイント阻害薬が有効であった腫瘍が存在した。この効果の違いについて検証したところ、IFN γ シグナルに依存せずに MHC クラス 1 が高発現している腫瘍は免疫チェックポイント阻害薬が有効であることが示された。そこで、IFN γ シグナルに依存せずに MHC クラス 1 の発現を上昇させる分子を探索する目的で、CRISPR スクリーニングを行ったところ、GNG4 という分子が NF- κ B シグナルを介して MHC クラス 1 の発現に関わっているということを見出した。

【結論】IFN γ シグナルに異常をきたしても MHC クラス 1 が高発現していれば免疫チェックポイント阻害薬が有効である可能性が示された。また、NF- κ B シグナルを活性化させることで、IFN γ シグナルの異常による治療抵抗性を克服できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、様々な癌腫で予後を改善することが示されたが、効果は限定的で一部の症例にしか有効でない。IFN γ シグナルの異常は ICI に対する治療抵抗性のメカニズムの 1 つであるが、IFN γ シグナルに異常をきたしても ICI が有効である症例もあり、詳細な機序は不明であった。

本研究では上記の問題点について、IFN γ シグナルの主な機能である、腫瘍細胞の増殖抑制、MHC-I の発現の増強、ケモカインの産生に着目して、この治療抵抗性の機序を検証した。その結果、MHC-I の発現が IFN γ シグナルに依存している腫瘍細胞では、IFN γ シグナルに異常をきたした際に ICI に治療抵抗性を示すのに対し、IFN γ シグナルに依存せずに MHC-I を高発現している腫瘍細胞では、ICI が有効であることが明らかになった。さらに、CRISPR screening の結果から、NF- κ B シグナルを増強することで IFN γ シグナルに依存せずに MHC-I の発現を上昇させ得ることを申請者は示した。

本論文は、IFN γ シグナルの異常による ICI への治療抵抗性の機序を詳細に解明し、この治療抵抗性を克服する手段を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	越智 敬大
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2293 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Association of intratumoral bacterial abundance with lung cancer prognosis in Chiba University Hospital cohort (千葉大学病院コホートにおける腫瘍内細菌量と肺癌予後との関連性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 濱田 洋通 (副査) 教 授 金田 篤志 教 授 猪狩 英俊

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、癌の予後と腫瘍内細菌叢の関係が注目されている。しかし、肺癌においては、喀痰や気管支洗浄液などの腫瘍外の細菌に焦点を当てた研究が多く、腫瘍内細菌やその予後への影響を調べた研究は限られている。本研究では、肺癌症例を対象に、腫瘍内細菌を正確に定量し、予後への影響を評価することを目的とした。

【方法】2016 年 1 月から 2023 年 12 月に千葉大学医学部附属病院で採取された肺癌組織 507 サンプルから、スチールビーズおよびコランダムビーズを併用するプロトコルで DNA を抽出した。細菌特異的なプライマーを用いて、細菌ゲノム DNA を定量し、臨床病理学的特徴との比較解析を行った。

【結果・考察】391/507 (77.1%) の症例で細菌が検出された。腫瘍内細菌量は肺腺癌患者において、肺扁平上皮癌患者よりも有意に多かった ($P = 1.4 \times 10^{-7}$)。細菌の量に基づいて患者を 3 つのグループ (high/low/very low) に分類し、予後との関係を分析したところ、肺腺癌患者では細菌の量が多いほど無再発生存期間が有意に良好であったが ($P = 0.04$)、全生存期間との相関は認められなかった ($P = 0.3$)。他方、肺扁平上皮癌においては、細菌の量が多いほど、全生存期間 ($P = 0.03$) および無再発生存期間 ($P = 0.02$) が有意に不良であった。菌量の病理別差異は、粘液纖毛防御機能を有する中枢気道に扁平上皮癌が、気流が遅く細菌除去機能が低下している末梢気道に腺癌が好発する局在を反映している可能性がある。腫瘍内細菌数の増加は、特定の菌種の増殖を反映している可能性があり、慢性炎症や免疫抑制を悪化させ、肺癌の予後に影響を及ぼす可能性がある。

【結論】多くの肺癌組織で腫瘍内細菌の存在が確認された。肺腺癌と肺扁平上皮癌において腫瘍内細菌量に有意な差を認めた。腫瘍内細菌量が肺癌の予後に対して影響を与える可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

近年、癌の予後と腫瘍内細菌叢の関係が注目されているが、肺癌領域での研究は限られている。本研究では、腫瘍内細菌量が予後へ与える影響を評価することを目的として、約 500 の肺癌組織中の細菌ゲノム DNA を定量し、臨床病理学的特徴との比較解析を行った。その結果、細菌は 77% の症例で検出された。腫瘍内細菌量は肺腺癌患者において、肺扁平上皮癌患者よりも有意に多かった。予後解析では、肺腺癌患者では菌量が多いほど無再発生存期間が良好であったが、全生存期間との相関は認められなかった。他方、肺扁平上皮癌においては菌量が多いほど全生存期間および無再発生存期間が有意に不良であった。肺扁平上皮癌は粘液や繊毛による防御機能を有する中枢気道に、肺腺癌は気流が遅く細菌除去機能が低下している末梢気道に好発する。菌量が病理型で異なるのは、こうした好発する局在を反映している可能性がある。菌種の不均衡は、慢性炎症や免疫抑制を悪化させ肺癌の予後に影響を及ぼしうるが、腫瘍内細菌量の増加は特定の菌種の増殖を反映している可能性がある。本論文は、肺癌の腫瘍内細菌の多寡が予後に与える影響を明らかにした価値ある業績として認められた。

氏 名	服部 史弥
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2294 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effects of acromioclavicular and coracoclavicular ligament stability on acromioclavicular joint dislocation: insights from a cadaveric study（新鮮凍結屍体を用いた肩鎖関節脱臼モデルにおける肩鎖靱帯, 烏口鎖骨靱帯切除による安定性の検討）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 折田 純久 （副査）教 授 三川 信之 教 授 佐粧 孝久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】肩鎖関節脱臼において、肩鎖靱帯（AC）および烏口鎖骨靱帯（CC）の断裂は鎖骨の上方および後方不安定性を引き起こす。これまでの研究では、CC のみの再建が後方不安定性を残す可能性があることが示されており、AC 再建が後方安定性を向上させることが報告されている。しかし、AC と CC の両方を切除した場合に肩周囲筋を温存した状態での安定性評価は行われていなかった。本研究では、軟部組織を温存した新鮮凍結屍体を用いて肩鎖関節脱臼モデルを作成し、AC および CC 切除による安定性を評価することを目的とした。

【方法】対象は 9 肩（平均年齢 86.6 歳）で、肩峰、鎖骨、三角筋、僧帽筋上部繊維を露出させた。両肩甲骨下端を万力と台座で固定し、滑車を用いて力学試験機と接続した。鎖骨を垂直方向および後方に牽引するため、金属アンカーを鎖骨遠位端から 2cm 内側に刺入し、30N での安定性を正常群、AC 切除群、AC+CC 切除群で比較し、変位量を計測した。

【結果・考察】上方変位量は、正常群で 0mm、AC 切除群で 1.1mm、AC+CC 切除群で 9.6mm であり、正常群と AC 切除群には有意差が見られなかったが、AC+CC 切除群は両群より有意に高かった ($p < 0.001$)。後方変位量は、正常群で 0mm、AC 切除群で 3.2mm、AC+CC 切除群で 9.0mm であり、正常群、AC 切除群、AC+CC 切除群の順に有意に少なかった（それぞれ $p < 0.01$ ）。本研究は、肩甲骨周囲筋を温存した状態で AC および CC 切除の影響を評価した初めての研究であり、後方安定性においては AC と CC が共に重要であることが示された。また、上方安定性においては、CC が主要な安定因子として機能することが考えられた。

【結論】肩鎖関節において、上方安定性では CC が重要であり、後方安定性では AC と CC の両方が重要である。

論文審査の結果の要旨

肩鎖関節脱臼における肩鎖靱帯（AC）と烏口鎖骨靱帯（CC）の断裂により不安定性が生じる。本研究の目的は、軟部組織を温存した新鮮凍結屍体を用いて肩鎖関節脱臼モデルを作成し、AC および CC 切除による安定性を評価することである。

対象は9肩（平均年齢86.6歳）で、鎖骨骨折や変形性肩鎖関節症は除外した。検体の肩峰と鎖骨を露出し、両肩甲骨下端を固定。滑車を用いて力学試験機と接続し、鎖骨の上方および後方への牽引を行い、それぞれの変位量を測定した。

結果は、上方変位量は正常群で0.0mm、AC切除群で1.1mm、AC+CC切除群で9.5mmであり、正常群とAC切除群に有意差はなかったが、AC+CC切除群は両群より有意に大きかった。後方変位量は正常群で0.0mm、AC切除群で3.2mm、AC+CC切除群で9.3mmで、正常群、AC切除群、AC+CC切除群の順に有意に少なかった。

考察として、AC+CC切除時の肩鎖関節安定性を評価した初の研究であり、上方安定性ではCCが重要、後方安定性ではACとCC両方が重要であったと結論付けられる。

本論文は、軟部組織を温存した新鮮凍結屍体を用いて、肩鎖靱帯、烏口鎖骨靱帯切除による肩鎖関節の安定性を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	北原 慎介
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2295 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Prognostic impact of the cross-sectional area of the erector spinae muscle in patients with pleuroparenchymal fibroelastosis (胸膜肺実質線維弾性症患者における脊柱起立筋面積の予後への影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 浅沼 克彦 (副査) 教 授 中島 裕史 教 授 平原 潔

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】特発性間質性肺炎の中で稀な部類とされる胸膜肺実質線維弾性症（PPFE）は一般的に緩徐すると考えられているが、時に比較的早く進行し、日常生活動作（ADL）の低下と筋力低下をもたらす。慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における骨格筋萎縮と筋力低下は、悪液質によって引き起こされる可能性があり、ADL の低下と死亡リスクの上昇に関連している。しかし、骨格筋量と PPFE 患者の予後との関連は不明である。

【方法】PPFE 患者 51 人、特発性肺線維症（IPF）患者 52 人、COPD 患者 62 人を対象に、骨格筋指標である脊柱起立筋断面積（ESMCSA）の臨床的意義と 3 年以内の死亡予測因子をレトロスペクティブに分析した。

【結果・考察】PPFE 患者は IPF 患者や COPD 患者よりも ESMCSA が有意に低く、ESMCSA の低値（22.57cm²未満）は 3 年以内の予後と関連していた（log-rank 検定； $p=0.006$ ）が、体格指数（BMI）の低値は関連を示さなかった。多変量解析の結果、ESMCSA は PPFE 患者の 3 年以内の死亡率の独立した予測因子であった（ハザード比、0.854；95%信頼区間：0.737-0.990， $p=0.036$ ）。ESMCSA の減少が PPFE 患者の予後と関連していた点と PPFE 患者における ESMCSA は 3 年以内の死亡率に有意差があったにもかかわらず、BMI では有意差がなかった点は重要である。

【結論】PPFE 患者において ESMCSA をモニタリングする重要性を示唆し、ESMCSA の評価は、BMI よりも有用な予後指標となりうる。

論文審査の結果の要旨

との関連は不明であり、本研究では PPFE 患者と対象群として特発性肺線維症（IPF）患者、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を、骨格筋の一部である脊柱起立筋横断面積（ESMCSA）との関連性と PPFE 患者の 3 年以内の死亡予測因子を後方視的に分析したものである。PPFE 患者は IPF 患者や COPD 患者よりも ESMCSA が有意に低く、ESMCSA の低値（22.57cm² 未満）は 3 年以内の予後と関連していた（log-rank 検定； $p=0.006$ ）が、体格指数（BMI）の低値は関連を示さなかった。多変量解析の結果、ESMCSA は PPFE 患者の 3 年以内の死亡率の独立した予測因子であった（ハザード比、0.854；95%信頼区間：0.737-0.990、 $p=0.036$ ）。ESMCSA の減少が PPFE 患者の予後と関連していた点と PPFE 患者における ESMCSA は 3 年以内の死亡率に有意差があったにもかかわらず、BMI では有意差がなかった点は重要である。本研究では PPFE 患者において ESMCSA をモニタリングする重要性を示唆し、ESMCSA の評価は、BMI よりも有用な予後指標となりうることを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	岩田 萌
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2296 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Slope of FDG uptake rate can be a prognostic biomarker for esophageal cancer patients who received CRT (FDG 取り込み速度の傾きは CRT を施行した食道癌患者の予後予測バイオマーカーとなる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宇野 隆 (副査) 教 授 花澤 豊行 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

本研究の目的は、化学放射線療法を受けた食道癌患者において、Dynamic whole-body PET/CT (DW-PET/CT) が治療効果を予測できるかどうかを検討することである。

【方法】

治療前に DW-PET/CT を受けた 56 人の食道癌患者を評価した。18F-フルオロデオキシグルコース注入後 60 分から 5 分ごとに取得した 4 枚の DW-PET/CT 画像を用いて、Patlak slope (PS、トレーサー消費絶対率) および Patlak intercept (PI、腫瘍内のトレーサー灌流の程度) を含む主要腫瘍の DW-PET/CT パラメータを算出した。腫瘍の最大標準化取り込み値 (SUVmax) もトレーサー注入 60 分後に測定した。これらの PET 由来パラメータと治療効果との関係を解析した。

【結果・考察】

RECIST 基準によると、治療のレスポnderは 38 例、ノンレスポnderは 18 例であった。レスポnderの腫瘍は、SUVmax、PS、PI がノンレスポnderよりも高値であった（それぞれ $P=0.04$ 、 0.0012 、 0.0018 ）。ROC 曲線では PS と PI は AUC がそれぞれ 0.71 と 0.76 であり、SUVmax の AUC 0.67 と比較し、治療効果を予測するのに良好な結果を示した。また、PS および PI と腫瘍の縮小率は正の相関を示した（それぞれ $P=0.006$ 、 0.03 ）。

【結論】

DW-PET/CT のパラメータを用いて食道癌患者における CRT の治療効果を治療前に予測できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究では化学放射線療法(CRT)前に DW-PET/CT が施行された 56 人の食道癌患者を対象に、代謝速度や灌流に関するパラメータと CRT への反応の相関について評価を行った。FDG 注入後 60 分から 5 分ごとに取得した 4 枚の DW-PET/CT 画像を用い、Patlak slope (PS、トレーサー消費絶対率) および Patlak intercept (PI、腫瘍内のトレーサー灌流の程度) を含む主腫瘍の DW-PET/CT パラメータを算出した。腫瘍の最大標準化取り込み値 (SUVmax) もトレーサー注入 60 分後に測定した。RECIST 基準による CRT の奏効例は 34 例、非奏効例は 16 例であった。奏効例の腫瘍は、SUVmax、PS、PI が非奏効例よりも高値であった (それぞれ $P=0.03$, 0.0004 , 0.001)。ROC 曲線では PS と PI は AUC がそれぞれ 0.76 と 0.79 であり、SUVmax の AUC 0.69 と比較し、治療効果を予測するのに良好な結果を示した。また、PS および PI と腫瘍の縮小率は正の相関を示した (それぞれ $P=0.005$, 0.03)。本研究結果から DW-PET/CT のパラメータを用いて食道癌患者における CRT の治療効果を治療前に予測できる可能性が示唆された。本論文は、食道癌の CRT に対する反応の予測因子を示した価値ある業績と認められた。

氏 名	米屋 貴史
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2297 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Three-dimensional computed tomography-based analysis of the contact area of the Zweymüller short stem using modified Gruen zone classification (modified Gruen zone 分類による 3 次元 CT を用いた short Zweymüller 型ステムの接触領域の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 折田 純久 (副査) 教 授 宇野 隆 教 授 佐粧 孝久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Zweymüller 型ステムはステムの遠位部で固定され長方形の断面を持つセメントレス大腿骨ステムである。人工股関節全置換術（THA）においてショートステム人気が高まっている。Zweymüller 型でショートステムの新しいモデルである MIRFY は適度な外側ウィングとステム長を短縮しており、2019 年に開発された。Gruen の zone 分類はステム長に基づいており、最新のショートステムを評価するには理想的ではない。本研究はショートステムと従来型ステムの固定性を比較し、modified zone 分類の有用性を評価することを目的とした。

【方法】2013 年から 2021 年の間に直接前方アプローチを用いた連続する初回 THA 症例 519 例を対象とした。傾向スコアマッチング後、ショートステムである MIRFY 91 例と従来型の Zweymüller ステムである ProfemurZ 91 例を選別した。術後の 3DCT 画像を用いてステムと大腿骨の接触面積を評価し、術後 2 年目の骨反応を評価した。modified zone 分類は大腿骨の長さを基準とし、大腿骨を 3 つのセクション（大転子先端から小転子中央部、小転子から遠位 5cm、遠位 5cm から 10cm）に分割した。Gruen の zone 分類と modified zone 分類で評価を行った。

【結果・考察】従来の Gruen 分類では MIRFY は zone 2 と 6 では接触が少ない（8.5%対 17.3%、11.6%対 18.3%）が、zone 3 と 5 では接触が多い（26.5%対 21.6%、30.1%対 22.9%）ことが示された。modified zone 分類では MIRFY は近位部の接触が多く、zone 3 および 5（12.5%対 18.3%、13.1%対 19.8%）から zone 2 および 6（22.6%対 19.8%、28.0%対 21.2%）にシフトした。骨反応は MIRFY と従来型ステムとも同様であった。

【結論】MIRFY は従来のステムと比較して近位での接触がより多く認められ、modified zone 分類はショートステムの評価をより正確に行うことができた。

論文審査の結果の要旨

本研究は適度な外側ウィングとステム長を短縮した Zweymüller 型ステム MIRFY と従来型ステム ProfemurZ の固定性を比較し、Gruen の zone 分類と modified zone 分類（大腿骨の長さを基準とし、大腿骨を 3 つのセクションに分割）の有用性を評価することを目的とした。また術後の 3DCT 画像を用いてステムと大腿骨の接触面積を評価し、術後 2 年目の骨反応を評価した。従来の Gruen 分類では MIRFY は zone 2 と 6 では接触が少ない（8.5%対 17.3%、11.6%対 18.3%）が、zone 3 と 5 では接触が多い（26.5%対 21.6%、30.1%対 22.9%）ことが示された。modified zone 分類では MIRFY は近位部の接触が多く、zone 3 および 5（12.5%対 18.3%、13.1%対 19.8%）から zone 2 および 6（22.6%対 19.8%、28.0%対 21.2%）にシフトした。骨反応は MIRFY と従来型ステムとも同様であった。MIRFY は従来のステムと比較して近位での接触がより多く認められ、modified zone 分類はショートステムの評価をより正確に行うことができ、価値ある業績と認められた。

氏 名	比毛 修太郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2298 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Development of predictors of colorectal ESD difficulty by CT-colonography (CT-colonography による大腸 E S D 困難性予測因子の開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宇野 隆 (副査) 教 授 菱木 知郎 教 授 池田 純一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】大腸内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は早期大腸癌の標準治療であるが、粘膜下層の線維化およびそれに付随する muscle-retracting (MR) がある場合、粘膜下層と固有筋層の認識、剥離手技が困難となり、治療成績の低下につながる。また、それを内視鏡治療の前に予測することができないという課題を抱えている。今回我々は粘膜下層の線維化および MR がある場合、腫瘍を含む粘膜と筋層が固定されて拡張不良を引き起こし、CT-colonography (CTC) においての腸管漿膜側の陥凹という所見として現れると仮説を立て、CTC が粘膜下層の線維化および MR の術前評価のモダリティとなるか検討した。

【方法】CTC において腫瘍漿膜面の陥凹を測定し、Depth Of Indentation (DOI) という独自の数値として設定した。DOI を用いて 2 つの検証を行った。検証 1 では治療前に CTC で評価可能であった大腸腫瘍 ESD 症例 47 例において DOI と ESD 中の線維化所見 (F0/1/2) の関連性を検討した。検証 2 では治療前に CTC で評価可能であった術前未治療で深達度が pTis-T1b の大腸癌 43 例において DOI と全層標本での病理学的な粘膜下層の線維化、MR の関連性を検討した。

【結果・考察】検証 1 では F2 となった症例は全体で 5 例認めたが、そのすべてが DOI>0 群であり、統計学的有意差を認めた ($p<0.001$)。検証 2 では病理学的な粘膜下層の線維化は DOI>群、DOI≤0 群の 2 群間に有意差を認めなかった ($p=0.179$)。しかし、病理学的 MR については MR 陽性例全例が DOI>0 群に属しており、統計学的有意差を認めた ($p<0.001$)。

【結論】CTC は MR を予測するモダリティとなり得、ESD 治療前に手術を含めた治療方針の再検討の機会を与える可能性がある。

論文審査の結果の要旨

大腸内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は粘膜下層の線維化および muscle-retracting (MR) による治療成績の低下が報告されているが、それらは治療前には予測できないという課題を抱えている。本研究では CT-colonography (CTC) が粘膜下層の線維化および MR の術前評価のモダリティとなりうるかの検証を目的とした。CTC において腫瘍漿膜面の陥凹を測定し、Depth Of Indentation (DOI) という独自の数値として設定し、その DOI を用いて検討を行った。大腸腫瘍 ESD 症例 47 例において DOI と ESD 中の線維化所見(F0/1/2)の関連性を検討した。F1 については有意差($p=0.3261$)を認めなかったものの、F0 では 32 例中 28 例が $DOI \leq 0$ 群($p=0.0318$)、F2 では 5 例すべてが $DOI > 0$ 群($p < 0.001$)と有意差を認め、DOI と ESD 中の線維化所見の関連性が示唆された。一方で pTis-T1b の大腸癌手術例 43 例において DOI と全層標本での病理学的な粘膜下層の線維化、MR の関連性を検討した。粘膜下層の線維化は DOI との関連性を認めなかったものの、MR については $DOI > 0$ 群で 29 例中 21 例、 $DOI \leq 0$ 群では 14 例中 0 例と有意差($p < 0.001$)を認め、MR と DOI の関連性が示唆された。本論文は CTC が ESD 治療前に MR を予測するモダリティとなる可能性を示した価値ある業績と認められた。

氏 名	橋田 真由美
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2299 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Regulation of the development of augmented tidal volume and associated changes in suprahypoid muscles' activity in mice（マウスの換気量の増大とそれに伴う舌骨上筋群活動の制御について）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 鈴木 拓児 （副査）教 授 本橋 新一郎 教 授 鈴木 秀海

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】揮発性麻酔薬は呼吸を抑制する作用だけでなく、上気道拡大筋の活動を促進することが知られている。マウスでは高濃度のセボフルラン吸入により下顎運動を伴った呼吸回数の少ない、大きい一回換気量の呼吸(gasping)が出現するが、これには舌骨上筋群の活動が大きく関与する。セボフルラン麻酔下の自発呼吸マウスでは、低体温時に同じような一回換気量の大きい呼吸が見られるが、低体温時にセボフルランが舌骨上筋群に及ぼす影響は明らかではない。セボフルラン、ペントバルビタールと低体温がマウスの舌骨上筋群の活動と換気に及ぼす効果について検討した。

【方法】気管挿管した 21 匹のマウスをセボフルラン群、ペントバルビタール群、ペントバルビタール＋セボフルラン群の 3 群(各群 7 匹)に分けた。冷風を送風して平温(36-37℃)から低体温(24-25℃)に体表冷却し、呼吸諸量、舌骨上筋群の筋電図、直腸温、心電図を連続的に計測した。

【結果・考察】ペントバルビタール群では、低体温は一回換気量や舌骨上筋群の活動にほとんど影響を与えなかった。セボフルラン群とペントバルビタール＋セボフルラン群では、低体温が進むにつれて一回換気量と舌骨上筋群の活動は増大した。特にペントバルビタール＋セボフルラン群では、セボフルラン群と比較してより高い体温から舌骨上筋群の活動が増大した。

【結論】

セボフルランは低体温時の換気量の増加と舌骨上筋群活動の増強に重要であることが示された。さらに、セボフルランにペントバルビタールを付加すると舌骨上筋群の活動がさらに増大し、これらは相乗効果を示した。呼吸中枢内でのセボフルランとペントバルビタールの異なる作用が関与している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

下顎運動を伴う一回換気量の大きい喘ぎ呼吸(gasping)は、自己蘇生に関わることが知られている。揮発性麻酔薬は呼吸抑制を引き起こすだけでなく、上気道拡大筋の活動を促進する。マウスでは高濃度のセボフルラン吸入により gasping が出現することが示されているが、これには舌骨上筋群の活動が大きく関与する。また、低温時にセボフルラン麻酔下の自発呼吸マウスでも同様な一回換気量の大きな呼吸が見られる。本研究では低体温と、吸入麻酔薬と静脈麻酔薬がマウスの舌骨上筋群の活動と呼吸にどのように影響を及ぼすかについて検討が行われた。気管挿管されたマウスを吸入麻酔薬セボフルラン投与群、静脈麻酔薬ペントバルビタール投与群、ペントバルビタールとセボフルラン投与群の3群に分け、平温(36-37℃)から重度低体温(24-25℃)まで体表冷却し、呼吸諸量、舌骨上筋群の筋電図を計測して解析を行った。ペントバルビタールは低体温下で一回換気量や舌骨上筋群の活動にほとんど影響を与えなかったが、セボフルランは低体温下でマウスの一回換気量の増大と舌骨上筋群活動の増強に重要な役割を果たした。さらにセボフルランにペントバルビタールを付加するとより軽度の低体温(33-34℃)から舌骨上筋群の活動が増大することが示された。吸入麻酔薬と低体温の相乗効果によって上気道の拡大と換気量が増大することが明らかになったが、静脈麻酔薬を追加することでより高い温度から上気道の拡大と換気量が増大することが示され、自己蘇生や救急・集中治療管理に応用できる可能性が示唆された。

氏 名	安部 香緒里
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2300 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Prognosis of anemic patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention（貧血を伴う心房細動患者における経皮的冠動脈インターベンション後の予後）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中田 孝明 （副査）教 授 松宮 護郎 教 授 宇野 隆

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けた心房細動（AF）患者において、貧血が独立した予後不良因子であるかどうかについては、限られたデータしか存在していません。本研究の目的は、多施設レジストリデータベースを用いて、PCI を受ける心房細動（AF）患者における貧血が臨床転帰に与える影響を評価することです。

【方法】

2015 年 1 月から 2021 年 3 月の間に 15 施設で PCI を受けた心房細動患者が対象です。貧血の分類としては世界保健機関（WHO）と ARC-HBR 基準に基づき Hb 値が 11 g/dL 未満を「中等度/重度の貧血」、男性で 11～12.9 g/dL、女性で 11～11.9 g/dL の場合は「軽度の貧血」と定義しました。1 年以内の全死因死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、脳卒中を含む主要有害心血管イベント（MACE）および重大な出血イベント（BARC 3 または 5）を臨床転帰として、中等度/重度の貧血患者、軽度の貧血患者、および貧血のない患者の間で比較しました。

【結果・考察】

登録された 746 人のうち、119 人（16.0%）が中等度/重度の貧血、168 人（22.5%）が軽度の貧血でした。MACE の発生率は、中等度/重度の貧血群が 22.5%、軽度の貧血群が 11.0%、貧血のない群が 9.1%であり（ログランク検定 $p<0.001$ ）、重大な出血イベントの発生率は、中等度/重度の貧血群が 10.7%、軽度の貧血群が 6.5%、貧血のない群が 2.7%で、中等度/重度の貧血群が最も高い結果でした（ログランク検定 $p<0.001$ ）。

【結論】

PCI を受けた患者において中等度/重度の貧血は、軽度の貧血および貧血のない心房細動患者に比べて、MACE および重大な出血イベントの発生率が有意に高いことと関連していました。

論文審査の結果の要旨

本研究は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けた心房細動（AF）患者において、貧血が独立した予後不良因子であるかどうかについては解析がなされた。方法としては2015年1月から2021年3月の間に15施設でPCIを受けたAF患者を対象とし、貧血の分類としては「中等度/重度の貧血」をHb値が11 g/dL未満、「軽度の貧血」を男性で11～12.9 g/dL、女性で11～11.9 g/dL、「貧血なし」の3群に分類した。主要評価項目としては1年以内の全死因死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、脳卒中を含む主要有害心血管イベント（MACE）および重大な出血イベント（BARC 3または5）とし、3群間で比較した。登録された746人のうち、119人（16.0%）が中等度/重度貧血、168人（22.5%）が軽度貧血であった。MACEの発生率は、中等度/重度貧血群が22.5%、軽度貧血群が11.0%、貧血なし群が9.1%であり（ログランク検定 $p<0.001$ ）、重大な出血イベントの発生率は、中等度/重度貧血群が10.7%、軽度貧血群が6.5%、貧血なし群が2.7%で、中等度/重度の貧血群が最も高い結果であった（ログランク検定 $p<0.001$ ）。本論文ではPCIを受けたAF患者において中等度/重度貧血は、軽度貧血および貧血なしに比べて、MACEおよび重大な出血イベントの発生率が有意に高いことを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	北台 留衣
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2301 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Clinicopathological significance of mesothelin expression and its impact on prognosis in patients with gynecologic carcinosarcoma (婦人科がん肉腫におけるメソテリン発現の臨床病理学的意義と予後への影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 金田 篤志 (副査) 教 授 池原 譲 准教授 碓井 宏和

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】子宮・卵巣がん肉腫は発生頻度が低く、極めて予後不良ながん腫である。いまだ標準治療が確立されておらず、有望な治療法が望まれている。近年、他がん腫でメソテリン（MSLN）を標的とする治療が良好な成績をおさめている。そこで、我々は子宮・卵巣がん肉腫における MSLN の発現およびその予後を明らかにすることで、これらのがん腫においても MSLN 標的治療が応用できる可能性を探索した。さらに、子宮がん肉腫に対しては、近年 HER2 を標的とした治療の有効性が報告されており有望な治療戦略の一つとなっているため、HER2 発現との相関に関しても検討を行った。

【方法】1997 年から 2019 年の間に、国立がん研究センター中央病院で手術を受けた、子宮がん肉腫 119 例と卵巣がん肉腫 9 例で検討を行った。各症例の標本に対して、MSLN（SP74 抗体）および HER2（4A5 抗体）の免疫組織化学染色を実施した。MSLN は H スコアおよび 4 段階のスコアリングシステムで評価を行った。MSLN 陽性は、どの強度でも陽性の細胞が 1 つでも存在する場合と定義し、MSLN 高発現は、腫瘍細胞の 30% 以上で強度が 2+以上である場合と定義した。

【結果・考察】全例で MSLN の発現を認め、子宮がん肉腫の 33.9%、卵巣がん肉腫の 66.8%で高発現を示した。子宮がん肉腫においては、臨床病理学的特徴は MSLN 発現と相関しなかったが、高発現群は低発現群と比較して全生存期間の延長を認めた（HR=0.48、95%CI=0.26-0.89、p=0.016）。HER2 高発現患者は HER2 陰性患者より MSLN 発現が高かったが、MSLN の高発現群と低発現群のいずれにおいても、HER2 発現は全生存期間に影響を及ぼさなかった。

【結論】MSLN 高発現は子宮がん肉腫の良好な予後因子である可能性があり、MSLN 標的治療が、子宮・卵巣がん肉腫でも有効である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

婦人科がん肉腫は予後不良ながん腫であり、いまだ標準治療が確立されておらず、有望な治療法が望まれている。近年、メソテリン（MSLN）を標的とする治療が他の腫瘍に対して良好な成績をおさめている。本研究は、子宮・卵巣がん肉腫における MSLN の発現とその臨床病理学的意義および予後を検討し、これらのがん種における MSLN 標的治療の応用可能性を探索した。1997 年から 2019 年に手術を受けた子宮がん肉腫（UCS）119 例および卵巣がん肉腫（OCS）9 例を対象に、免疫組織化学染色による MSLN 発現および UCS で標的治療の有効性が報告されている HER2 の発現を評価した。その結果、解析対象の全例で MSLN 発現が認められ、UCS の 33.9%、OCS の 66.7%で高発現を示した。UCS において、MSLN 高発現群は低発現群と比較して全生存期間が有意に延長していた。一方、HER2 高発現患者は HER2 陰性患者より MSLN 発現が高かったが、MSLN の高発現群と低発現群のいずれにおいても、HER2 の発現は全生存期間に影響を及ぼさなかった。以上より本論文は、MSLN 高発現が UCS の良好な予後因子である可能性を示し、MSLN 標的治療が有効である可能性を明らかにした論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	竹田 健一郎
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2302 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Mixed-methods education of mechanical ventilation for residents in the era of the COVID-19 pandemic (COVID-19 パンデミック時代における研修医に対する複数手法を組み合わせた人工呼吸管理教育)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 猪狩 英俊 (副査) 教 授 鈴木 秀海 教 授 中田 孝明

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

新型コロナウイルス感染症の流行から人工呼吸管理の需要が高まった。しかし、その教育方法は確立されていない。

【方法】

2022 年 3 月に千葉大学医学部附属病院の臨床研修医を対象に、人工呼吸管理に関する、約 2 時間のハンズオンセミナーを開催した。セミナーの学習目標は、呼吸器感染症のアウトブレイク時を想定した、人工呼吸を含めた基本的な呼吸ケアに関する技能・知識習得と設定した。セミナーは e ラーニングを活用した反転授業を採用し、ハンズオンにおいては簡易的な肺シミュレータによる基礎的なトレーニングとマネキンを用いた実践的なトレーニングを組み合わせた。このハンズオンセミナーの有用性を受講者へのアンケート評価(5 段階リッカート尺度)および多肢選択法による試験の正答率の受講前後での変化量で評価した。

【結果・考察】

14 名の臨床研修医がハンズオンセミナーに参加した。人工呼吸に関する学習意欲は、ハンズオンセミナー受講後、有意に上昇した($p=0.016$)。多肢選択法による試験の正答率も、ハンズオンセミナー後に有意な改善を認めた($p=0.003$)。人工呼吸管理の教育に反転授業を採用した報告は本研究が初である。この方式により、既報と比較してセミナーは大幅に短時間化され、学習効率の向上に寄与した。

【結論】

本ハンズオンセミナーは受講者の人工呼吸に関する学習意欲と知識を、比較的短時間で向上させた。

論文審査の結果の要旨

新型コロナウイルス感染症の流行から人工呼吸管理の需要が高まったが、その教育方法は確立されていない。本研究では人工呼吸管理に関する教育プログラムを新たに開発し、その効果が検証された。2022 年 3 月に千葉大学医学部附属病院の臨床研修医を対象に、人工呼吸管理に関する、約 2 時間のハンズオンセミナーを開催した。セミナーは e ラーニングを活用した反転授業を採用し、ハンズオンにおいては簡易的な肺シミュレータによる基礎的なトレーニングとマネキンを用いた実践的なトレーニングを組み合わせた。このハンズオンセミナーの有用性を受講者へのアンケート評価および多肢選択法による試験の正答率の受講前後での変化量で評価した。14 名の臨床研修医がハンズオンセミナーに参加した。人工呼吸に関する学習意欲は、ハンズオンセミナー受講後、有意に上昇した。多肢選択法による試験の正答率も、ハンズオンセミナー後に有意な改善を認めた。本ハンズオンセミナーは受講者の人工呼吸に関する学習意欲と知識を、比較的短時間で向上させた。本論文は、人工呼吸管理の教育に反転授業やシミュレーション教育を取り入れることにより既報と比較した短時間化・学習効率向上を達成したことから価値ある業績と認められた。

氏 名	中谷 一真
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2303 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Inhibition of OCT4 binding at the MYCN locus induces neuroblastoma cell death accompanied by downregulation of transcripts with high-open reading frame dominance (MYCN 遺伝子座における OCT4 の結合阻害は open reading frame dominance の高い転写産物の発現下降を伴う神経芽腫細胞死を誘導する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田中 知明 (副査) 教 授 菱木 知郎 教 授 大塚 将之

論 文 内 容 の 要 旨

【Purpose】 Amplification of MYCN is observed in high-risk neuroblastomas (NBs) and is associated with a poor prognosis. MYCN expression is directly regulated by multiple transcription factors, including OCT4, MYCN, CTCF, and p53 in NB. Our previous study showed that inhibition of p53 binding at the MYCN locus induces NB cell death. However, it remains unclear whether inhibition of alternative transcription factor induces NB cell death. In this study, we aim to elucidate the critical transcription factor network in MYCN-amplified NB.

【Methods】 We used the CRISPR/deactivated Cas9 (dCas9) technology to specifically inhibit transcription factors from binding to the MYCN locus in the MYCN-amplified NB cell lines CHP134 and IMR32.

【Results・Discussion】 We revealed that the inhibition of OCT4 binding at the MYCN locus, a critical site for the human-specific OCT4-MYCN positive feedback loop, induces caspase-2-mediated cell death in MYCN-amplified NB cell lines CHP134 and IMR32. In both cell lines, the inhibition of OCT4 binding at the MYCN locus reduced MYCN expression, thereby suppressing MYCN-target genes. After inhibition of OCT4 binding, differentially downregulated transcripts were associated with high-open reading frame (ORF) dominance score, which is associated with the translation efficiency of transcripts. These transcripts were enriched in splicing factors, including MYCN-target genes such as HNRNPA1 and PTBP1. Furthermore, transcripts with a high-ORF dominance score were significantly associated with genes whose high expression is associated with a poor prognosis in NB. Because the ORF dominance score correlates with the translation efficiency of transcripts, our findings suggest that MYCN maintains the expression of transcripts with high translation efficiency, contributing to a poor prognosis in NB.

【Conclusion】 In conclusion, the inhibition of OCT4 binding at the MYCN locus resulted in reduced MYCN activity, which in turn led to the downregulation of high-ORF dominance transcripts and subsequently induced caspase-2-mediated cell death in MYCN-amplified NB cells. Therefore, disruption of the OCT4 binding at the MYCN locus may serve as an effective therapeutic strategy for MYCN-amplified NB.

論文審査の結果の要旨

In the study on “Inhibition of OCT4 binding at the MYCN locus induces neuroblastoma cell death accompanied by downregulation of transcripts with high-open reading frame dominance”, the candidate investigated the effects of inhibiting OCT4 binding at the MYCN locus using CRISPR/dCas9 technology to clarify the role of OCT4-mediated regulation of MYCN gene expression. The study revealed that inhibiting OCT4 binding reduces MYCN expression, downregulates high-ORF dominance transcripts, and induces caspase-2-mediated cell death. We approve this study suggesting that targeting OCT4 binding at the MYCN locus as a therapeutic strategy for MYCN-amplified neuroblastoma is academically meaningful and significant.

氏 名	鈴木 紀江
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2304 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Structure analysis aiming to elucidate the compound recognition mechanism of the drug export transporter P-glycoprotein（薬剤排出トランスポーターP 糖タンパク質の化合物認識機構解明を目指したクライオ電子顕微鏡単粒子構造解析）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 金田 篤志 （副査）教 授 浅沼 克彦 教 授 伊藤 晃成

論 文 内 容 の 要 旨

Purpose: P-glycoprotein (P-gp) is known to expel numerous pharmaceutical compounds out of cells, thereby reducing their efficacy. While several structures of drug-bound P-gp have been reported, revealing the general binding modes of inhibitors, many aspects of P-gp's multidrug recognition mechanism remain unclear. Therefore, elucidating the binding modes of various compounds bound to P-gp is expected to enhance our understanding of P-gp's recognition mechanism. This study aims to elucidate the multidrug recognition mechanism by clarifying the binding modes of P-gp inhibitors and substrates to P-gp.

Methods: Human P-gp was expressed and purified using animal cells. P-gp inhibitor Elacridar or P-gp substrate YH-53 was added, and measurements and analyses were conducted using cryo-electron microscopy. The evaluation of the compounds was performed using an ATPase assay.

Results and Discussion: The structure of P-gp bound to the inhibitor Elacridar was determined at a high resolution of 2.54 Å, revealing that three molecules of Elacridar could bind to one molecule of P-gp. Two of these molecules were found to bind at positions that prevent conformational changes in P-gp, thereby elucidating the inhibition mechanism of Elacridar. Additionally, the newly discovered compound-binding region is thought to contribute to P-gp's multidrug recognition. In the structure of P-gp bound to the substrate YH-53, fluctuations in P-gp were observed, and changes in the size of the compound-binding pocket were noted during these fluctuations. It is believed that these fluctuations facilitate the uptake of various compounds. Furthermore, it was suggested that a substructure of YH-53 is crucial for P-gp recognition. When evaluating analogs with modified substructures through ATPase activity measurements, changes in activity were observed. This result indicates that it is possible to propose designs for controlling P-gp substrate recognition based on structural information.

[1] Hamaguchi-Suzuki N, et al. Cryo-EM structure of P-glycoprotein bound to triple elacridar inhibitor molecules. (2024) BBRC. 21;709:149855.

論文審査の結果の要旨

P-糖タンパク質は薬剤を細胞外に排出し、その効果を低下させることが知られている。これまでP-糖タンパク質の構造がいくつか報告され、阻害剤の阻害機序の大枠が明らかになりつつあるものの、P-糖タンパク質の化合物認識メカニズムの詳細は未解明である。本研究は、P-糖タンパク質阻害剤および基質がP-糖タンパク質に結合する様式を明らかにし、化合物認識メカニズムを解明することを目的とした。動物細胞を用いてヒトP-糖タンパク質を発現・精製し、阻害剤 elacridar および基質 YH-53 を加えてクライオ電子顕微鏡で構造解析を行った。1 分子の P-糖タンパク質に対して 3 分子の elacridar が結合し、そのうち 2 分子が P-糖タンパク質の構造変化を防ぐ位置に結合していた。さらに、この構造から新たな化合物結合部位を同定し、P-糖タンパク質の多剤認識機構に寄与していると考えられた。基質 YH-53 との結合構造では、P-糖タンパク質の揺らぎが観察され、化合物結合ポケットのサイズ変化を確認し、さまざまな化合物の輸送を可能にすることに寄与していると考えられた。以上より本論文は、P-糖タンパク質の基質認識メカニズムに関する新たな知見を提供した論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績であると認められた。

氏 名	平瀬 僚
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2305 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Pharmacological impacts of mucopolysaccharide polysulfates in the epidermis involves inhibition of amphiregulin-mediated signals in keratinocytes（表皮に対するムコ多糖ポリ硫酸の薬理学的影響には、ケラチノサイトにおけるアンフィレグリンシグナルの阻害が関与している）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 本橋 新一郎 （副査）教 授 平原 潔 教 授 猪爪 隆史

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ムコ多糖ポリ硫酸(MPS)はアトピー性皮膚炎患者の乾皮症の治療に用いられる保湿剤である。表皮の主成分であるケラチノサイトに対する薬理作用は報告されているものの、その作用機序はまだ明確には解明されていない。本研究では、MPS がケラチノサイトに与える影響の作用機序を解明することを目的とした。

【方法】成人ヒト表皮細胞および三次元培養ケラチノサイトに 24 時間 MPS 処理を施し、得られた mRNA をもとにトランスクリプトーム解析を行った。さらに、注目した分子と共に MPS を 24 時間処理し、代表的な遺伝子の変動を RT-qPCR で評価することで、各分子に対する MPS の阻害作用を検証した。また、成人ヒト表皮細胞のバリア機能の評価のために経表皮電気抵抗値を経時的に測定した。

【結果・考察】MPS 処理はケラチノサイトの分化を促進し、増殖を抑制することが明らかになった。トランスクリプトーム解析により、MPS によって変化した遺伝子のうち、重要な標的として上皮成長因子（EGF）ファミリーに属し、ヘパリン結合ドメインを持つ膜タンパク質であるアンフィレグリン（AREG）に注目した。MPS は、EGF 受容体や他の EGF ファミリーに属する分子ではなく、AREG に対して選択的に阻害作用を示した。さらに、AREG は表皮バリア機能の低下を引き起こす一方で、MPS は AREG の阻害を介してバリア機能の改善に寄与することが示唆された。

【結論】MPS は AREG 阻害を介してバリア機能を調節する可能性があり、皮膚バリアの回復を目的とした治療戦略としての応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究は、表皮におけるムコ多糖ポリ硫酸（MPS）の薬理作用を明らかにすることを目的とし、ケラチノサイトにおけるアンフィレグリン（AREG）を介したシグナル伝達の阻害に着目したものである。表皮は外部からの病原体やアレルゲンを防ぐ重要なバリア機能を持つが、そのバリア機能の破綻はアトピー性皮膚炎（AD）などの皮膚疾患の病態に関与している。本研究では、成人ヒト表皮および3次元培養ケラチノサイトを対象に、MPS処理後のトランスクリプトーム解析を行い、MPSがケラチノサイトの分化を促進し、増殖を抑制することを明らかにした。特に、EGFファミリーに属するAREGがMPSの標的分子として特定され、MPSがAREGを直接阻害することでバリア機能が向上することが示された。さらに、AREGシグナルがケラチノサイトのバリア機能を低下させる一方で、MPSはAREGの阻害を介してバリア機能を改善することが示された。MPSがAREGと特異的に相互作用し、EGFRや他のEGFファミリー分子には影響を与えないことが示唆された。また、MPSがAREG阻害を介してバリア機能を強化するメカニズムが解明された。本論文は、MPSがAREGを介したシグナル伝達を阻害することで表皮バリア機能を向上させるという新規の作用メカニズムを明らかにし、皮膚疾患に対する治療戦略の可能性を示した点で、非常に価値ある業績であると認められた。

氏 名	柳 沼 大 陽
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第医 2306 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Impact of cancer, inflammation, and no standard risk factors in patients with myocardial infarction（心筋梗塞患者における癌、炎症、および標準的心血管リスク因子欠如の影響）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 鈴 木 拓 児 （副査）教 授 松 宮 護 郎 講 師 北 原 秀 喜

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙などの標準的心血管リスク因子（standard modifiable cardiovascular risk factors; SMuRFs）の欠如は、急性心筋梗塞（acute myocardial infarction; AMI）患者の不良な転帰と関連すると報告されている。SMuRFs を有さないにも関わらず AMI を発症する患者群において、癌および慢性全身性炎症性疾患（chronic systemic inflammatory diseases; CSIDs）がその主要な病因である可能性がある。本研究では、AMI における癌、CSIDs、および SMuRFs を有さない患者の臨床的特徴と転帰を評価した。

【方法】本研究では多施設後ろ向きレジストリデータを用いて、経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention; PCI）を受けた AMI 患者 2480 例を評価した。患者は、活動性癌患者群、CSIDs 患者群、SMuRFs 非保有患者群、および SMuRFs 保有患者群の 4 群に分類した。主要評価項目は、入院中および退院後の主要心血管イベント（major adverse cardiovascular events; MACE）と大出血イベントの複合とした。

【結果・考察】対象の 2480 例のうち、104 例（4.2%）が活動性癌患者群、94 例（3.8%）が CSIDs 患者群、120 例（4.8%）が SMuRFs 非保有患者群に分類された。入院期間中、MACE の発生率は SMuRFs 非保有患者群で最も高く、次いで活動性癌患者群、CSIDs 患者群、SMuRFs 保有患者群の順であった（22.5% vs. 15.4% vs. 12.8% vs. 10.2%, $p<0.001$ ）。一方、出血リスクは活動性癌患者群で最も高く、次いで SMuRFs 非保有患者群、CSIDs 患者群、SMuRFs 保有患者群の順であった（15.4% vs. 10.8% vs. 7.5% vs. 4.9%, $p<0.001$ ）。退院後の MACE 発生率（33.3% vs. 22.7% vs. 11.3% vs. 9.2%, $p<0.001$ ）および出血イベントの発生率（8.6% vs. 6.7% vs. 3.8% vs. 2.9%, $p=0.01$ ）は、活動性癌患者群が CSIDs 患者群、SMuRFs 非保有患者群、SMuRFs 保有患者群と比較して有意に高値を示した。

【結論】活動性癌患者、CSIDs 患者、および SMuRFs 非保有患者は、SMuRFs 保有患者と比較して、AMI 発症後の転帰が不良であった。

論文審査の結果の要旨

標準的心血管リスク因子（SMuRFs）を欠く急性心筋梗塞患者は不良な転帰と関連する可能性があり、その背景には癌や慢性全身性炎症性疾患（CSIDs）が関与していると考えられる。本研究では、急性心筋梗塞における癌、CSIDs、および SMuRFs を有さない患者の臨床的特徴と転帰を評価した。本研究では多施設後ろ向きレジストリデータを用いて、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けた急性心筋梗塞患者 2480 例を評価した。患者は、活動性癌患者群、CSIDs 患者群、SMuRFs 非保有患者群、および SMuRFs 保有患者群の 4 群に分類した。主要評価項目は、入院中および退院後の主要心血管イベント（MACE）と大出血イベントの複合とした。入院期間中、MACE の発生率は SMuRFs 非保有患者群で最も高く、次いで活動性癌患者群、CSIDs 患者群、SMuRFs 保有患者群の順であった。一方、出血リスクは活動性癌患者が最も高く、退院後も MACE および出血イベント発生率が他群と比較して有意に高かった。これらの結果から、活動性癌患者、CSIDs 患者、および SMuRFs 非保有患者は、SMuRFs 保有患者と比較して、急性心筋梗塞発症後の転帰が不良であった。本論文は、心筋梗塞患者における癌、炎症、および標準的心血管リスク因子欠如の影響を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	木阪 有美
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 48 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Association between antibiotic exposure during pregnancy and postpartum depressive symptoms: The Japan Environment and Children's Study (妊娠中の抗菌薬使用と産後うつ症状の関係について：エコチル調査)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 清水 栄司 (副査) 教 授 櫻井 健一 教 授 諏訪園 靖

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、産後うつや母子愛着の欠如による児童虐待などが世界的に問題になっており、日本でも、妊産婦の死因で自殺が第一位になるなど、産後うつ対策は急務となっている。一方、過去数十年で抗菌薬の使用が急増している中、両方向性の脳腸相関の存在が明らかになっており、一部の報告では、抗菌薬使用による腸内細菌叢の変化がメンタルヘルスに影響するとされている。本研究では、母親の妊娠前及び妊娠中の抗菌薬の使用が、産後うつの発生と統計学に有意な相関がみられるリスク因子となり得るか、分析・考察を進める。

【方法】本研究は、エコチル調査出生コホート 10 万組の母子を対象とし、産後 6 か月の「産後うつ症状」はエジンバラ産後うつ質問票、妊娠中の「うつ、不安障害」は、K 6 質問票を指標として用い、多重ロジスティック回帰分析およびパス解析分析を実施する。なお、調整変数は母親の年齢、学歴、世帯年収、婚姻、分娩歴、喫煙、飲酒、エネルギー摂取量、妊娠中の解熱鎮痛薬服用、消化器疾患、妊娠中及び分娩時合併症、多胎、低出生体重、新生児の身体異常を用いた。

【結果・考察】103,062 人の母親が登録され、65,272 人のデータを解析に用いた。多重ロジスティック回帰分析の結果、アウトカム分布は、産後 1 ヶ月時点のうつ症状が 12.3%、産後 6 ヶ月時点では、10.1%と、産後 1 ヶ月でより大きい分布が認められた。妊娠中の抗菌薬使用と産後うつ症状（1 ヶ月、6 ヶ月）との関連を調べたところ、6 ヶ月では、関連性が認められたが(OR = 1.13, 95% CI [1.00, 1.26])、K6 スコアを共変数に加えたところ相関は見られなかった。パス解析分析及び媒介分析の結果、産後 1 ヶ月及び 6 ヶ月時点の EPDS 上昇について、抗菌薬使用は直接効果を有さず、K6 スコアに媒介される間接効果が認められた。

【結論】

因果関係は確立されていないものの、妊娠中の抗菌薬使用が産後抑うつ症状（PDS）のリスク要因の一つである可能性が示唆された。そのため、妊娠中に抗菌薬の使用が必要な場合、その医学的な必要性を妨げるものではないが、抑うつの兆候を示す妊婦に対しては、抗菌薬の使用後に医療提供者による観察を行い、将来的に追加の産後フォローアップを検討することで、PDS の発症の予防につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

近年、産後うつによる自殺や母子愛着の欠如による児童虐待は世界的な問題となっている。本研究では、母親の妊娠中の抗菌薬使用および、妊娠中・産後の心理社会的状況と産後のメンタルヘルスの関連を明らかにすることを目的に、出生コホートの母子エコチル調査のデータ解析を行った。

103,062 人の妊娠女性のうち、生児出生した人が 99,202 人で、帝王切開および分娩様式不明、精神疾患既往あり、データ欠損などを除外し、65,272 人のデータを解析に用いた。ロジスティック回帰分析の結果、産後 6 ヶ月でのエジンバラ産後うつ質問票 Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) スコアによる産後うつ症状と妊娠中の抗菌薬内服に関連性が認められた(オッズ比 = 1.13)。また、パス解析の結果、妊娠中の抗菌薬使用と産後 1 ヶ月及び 6 ヶ月時点の EPDS スコア上昇は、妊娠中の精神的苦痛 (Kessler Psychological Distress Scale : K6 スコア) が媒介していることが示された。

本論文は、妊娠中の抗菌薬内服により、産後うつのリスクが上昇したことを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	林 卓哉
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 49 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Benchmark dose of urinary cadmium for assenssing renal tubular and glomerular function in a cadmium-polluted area of Japan (カドミウム汚染地域住民における尿細管および糸球体影響に関する尿中カドミウム濃度のベンチマーク容量)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 尾内 善広 (副査) 教 授 森 千里 教 授 岩瀬 博太郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

更新されたベンチマークドーズ（BMD）アプローチを適用し、腎尿細管および糸球体影響に対する参照尿中カドミウム（U-Cd）値を推定する。

【方法】

Cd 汚染地域在住の男性 30 名、女性 44 名と、Cd 非汚染地域在住の男性 18 名、女性 18 名に対して 30 年前に実施された横断調査について、更新されたハイブリッドアプローチを適用し、クレアチニークリアランス（CrCl）、推定糸球体濾過量（eGFR）、 β 2-ミクログロブリン（ β 2-MG）、および β 2-MG 尿細管再吸収率（%TR β 2-MG）に対する U-Cd の BMD と 95%信頼下限値（BMDL）を推定する。

【結果・考察】

ベンチマーク反応（BMR）を 5%に設定した場合、腎影響マーカーに対する U-Cd の BMDL は、男性で 2.9（eGFR）、1.8（ β 2-MG）、1.8（%TR β 2-MG <95%）、3.6 μ g/g Cr（%TR β 2-MG <90%）、女性で 3.5（CrCl）、2.5（ β 2-MG）、2.6（%TR β 2-MG <95%）、3.9 μ g/g Cr（%TR β 2-MG <90%）と推定された。

【結論】

尿細管影響に対する BMDL は 1.8-3.6 μ g/g Cr、糸球体影響に対する BMDL は 2.9-3.5 μ g/g Cr であり、これらは一般集団の曝露レベルと比較してそれほど高くない。本研究で算出された BMDL は、一般住民や労働者をカドミウム曝露による健康影響から保護するための重要な情報を提供する。

論文審査の結果の要旨

イタイイタイ病は慢性カドミウムばく露による最も重篤な病態であり、長期ばく露により尿細管障害が生じ、次いで糸球体障害、骨影響が生じることが知られている。カドミウムばく露による健康影響のリスク評価として、ベンチマーク用量(BMD)法により尿細管障害についての検討が行われてきているが、糸球体障害についての情報はいまだ明確に評価されてきていない。本研究は、BMD法によりカドミウムばく露による糸球体影響の閾値をBMDLとして評価することを目的としている。また、カドミウムばく露が多かった1980年代の住民の調査結果に対して、あらためてBMD法を応用して再解析された。尿中カドミウム濃度をばく露指標とし、糸球体障害の指標として推算糸球体ろ過量、クレアチニンクリアランス、尿細管障害の指標として尿中 $\beta 2$ マイクログロブリンとその尿細管再吸収率が用いられた。結果として、糸球体障害に対する尿中カドミウム濃度のBMDLは $2.9\text{--}3.5\mu\text{g/gCr}$ であり、尿細管障害に対するBMDL $1.8\text{--}3.9\mu\text{g/gCr}$ と近い値であった。本論文は、一般住民および労働者のカドミウムばく露の低減に関する検討を進展するうえで有用な情報であり、博士論文として価値ある業績であると認められた。

氏 名	鶴岡 裕太
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 50 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Changes in the gut microbiota of Japanese children during the first 3.5 years of life and its association with maternal gut microbiota (日本人の小児における生後 3.5 年間の腸内細菌叢の変化と母親の腸内細菌叢との関連)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 尾内 善広 (副査) 教 授 佐粧 孝久 准教授 中込 敦士

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ヒトの腸内細菌叢は健康と疾病に重要な役割を果たし、乳幼児期はその発達において重要な時期である。腸内細菌叢には地域差がある中、日本人の集団における小児の腸内細菌叢の発達や母児間の関連についての報告は少ない。本研究は生後 3.5 年間の腸内細菌叢の変化および母児腸内細菌叢の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】出生コホート研究である「胎児期に始まる子どもの健康と発達に関する調査（Chiba Study of Mother and Child Health: C-MACH）」に参加した母児 106 組を対象とした。糞便サンプルを母の妊娠前期・後期および児の生後 1・4・10・18 ヶ月、3.5 歳時に収集し、16S rRNA 遺伝子解析により腸内細菌叢の多様性・菌叢構造解析を行った。ディリクレ多項混合分布モデルを用いたクラスター解析を実施した。

【結果・考察】児の腸内細菌叢の α 多様性は年齢とともに有意に増加し、 β 多様性は成人に近似していくことが示されたが、3.5 歳時点で成人である母親とは有意に異なっていた。同様に菌叢構成も年齢とともに変化し、特に離乳の開始～完了に伴い大きな変化を示した。Bifidobacterium 属は生後 1 ヶ月から 3.5 歳まで優勢であり、日本人の乳幼児における保有率は欧米やアジアの一部地域と比較して高かった。これは日本人特有の食習慣、遺伝的要因、文化的習慣の影響が考えられた。クラスター解析では、発達段階を反映した 4 つのクラスターが特定された。母親と 3.5 歳児の腸内細菌叢の類似性は二峰性分布を示し、兄弟の存在がこの類似性を高める可能性が示唆された。既報によると、兄弟の存在は微生物の交換を促進し、腸内細菌叢の多様性を向上させ、健康的な腸内環境の形成に寄与する可能性が示唆されている。

【結論】本研究は、日本人の小児における生後 3.5 歳までの腸内細菌叢の変化を明らかにした。また、母児の腸内細菌叢の類似性が兄弟の存在に影響を受ける可能性を報告した初めての研究である。

論文審査の結果の要旨

近年、腸内細菌叢がヒトの健康維持や疾患発症に深く関与し、その形成過程が乳幼児期において特に重要であるとの認識が広がっている。しかしながら、ヒト腸内細菌叢には地域ごとの特徴がみられるため、日本における上記の関係の理解には日本人集団を対象とした検討が必要である。本研究は、日本人小児の腸内細菌叢が生後 3.5 年間にどのように変化し、母親の腸内細菌叢とどのように関連しているかを解明することを目的として実施された。出生コホート研究である「胎児期に始まる子どもの健康と発達に関する調査」のデータ及び試料を用い、解析が行われた。その結果、年齢とともに乳幼児期の腸内細菌叢の α 多様性は有意に増加し、 β 多様性は成人へと近づいていくことが示された。腸内細菌叢の発達をクラスター解析により検討した結果、年齢に応じた 4 つの発達段階が特定された。また、母親と子どもの腸内細菌叢の類似性についての解析では、兄弟の存在が母子間の類似性を高める要因であることが示唆された。本研究は、日本人小児の腸内細菌叢の発達過程を経時的に追跡し、その形成に家族内要因が与える影響を示した点で重要な意義を持つ。本論文は、日本人の乳幼児期における腸内細菌叢の発達と母親との関連を解明した価値ある業績と認められる。

氏 名	大越 幸太
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 51 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Association between prenatal antibiotic use and allergic diseases in early childhood (妊娠中の抗生物質使用と早期小児期のアレルギー疾患との関連)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 諏訪園 靖 (副査) 教 授 尾内 善広 教 授 櫻井 健一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】小児アレルギー疾患の発症に、早期の生体微生物叢が重要な役割を果たすことが示唆されている。妊娠中の抗生物質の使用は母体の微生物叢や胎児の免疫系発達に影響を与える可能性があるが、小児アレルギー疾患のリスクとの関連は十分に確立されていない。本研究では、妊娠中の抗生物質使用と 3 歳までの小児アレルギー疾患との関連を評価した。

【方法】子どもの健康と環境に関する全国調査に登録された 78,678 組の母子データについて、妊娠中の抗生物質使用と 3 歳までの就学前喘息、喘鳴、アトピー性皮膚炎、湿疹、食物アレルギー、アレルギー性鼻結膜炎、およびいずれかのアレルギー性疾患の発症との関連を、ロジスティック回帰分析により評価した。また、これらの関連に対する抗生物質の使用時期、児の性別、母親のアレルギー性疾患罹患歴の影響を評価した。

【結果・考察】参加した母親の 28.5%が妊娠中に抗生物質を使用していた。妊娠中の抗生物質使用は、3 歳までの子どもの就学前喘息（調整オッズ比[aOR]:1.12, 95%信頼区間[CI]:1.06-1.19）、喘鳴 (aOR:1.11, 95% CI:1.07-1.15)、アレルギー性鼻結膜炎 (aOR:1.10, 95% CI:1.03-1.17)、およびいずれかのアレルギー疾患 (aOR:1.09, 95% CI:1.05-1.14) と関連していた。一方、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、湿疹との関連は見られなかった。また、抗生物質の使用時期、児の性別、母親の罹患歴は結果に影響を示さなかった。本研究結果は、妊娠中の抗生物質使用が小児の呼吸器系アレルギーのリスク増加と関連することを示唆している。本研究の限界には、抗生物質の種類や投与量、期間に関する詳細なデータがないことが挙げられる。

【結論】妊娠中の抗生物質使用が、小児の呼吸器系アレルギーの発症に影響を与える可能性がある。

論文審査の結果の要旨

小児アレルギー疾患の発症には早期の生体微生物叢が重要な役割を果たすことが示唆されており、抗生物質による微生物叢の変化が免疫系の発達に影響を与える可能性が指摘されている。本研究では、妊娠中の抗生物質使用と3歳までの小児アレルギー疾患発症との関連を明らかにすることを目的とし、子どもの健康と環境に関する全国調査に登録された78,678組の母子の出生コホートについて解析が実施された。調査対象となった母親の28.5%が妊娠中に抗生物質を使用しており、ロジスティック回帰分析の結果、抗生物質使用群では就学前喘息(調整オッズ比[aOR]:1.12)、喘鳴(aOR:1.11)、アレルギー性鼻結膜炎(aOR:1.10)、およびいずれかのアレルギー疾患(aOR:1.09)の発症リスクが有意に上昇していた。一方、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、湿疹との関連は認められず、抗生物質の使用時期、児の性別、母親の罹患歴による影響も示されなかった。本論文では妊娠中の抗生物質使用が小児の呼吸器系アレルギー疾患の発症リスクを高めることが明らかとなり、周産期において、適切に抗生物質を使用することの重要性が示されており、価値ある業績と認められた。

氏 名	成田 正見
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 52 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Associations of parental education with children's infectious diseases and their mediating factors: the Japan Environmental Children's Study (JECS) (両親の教育歴と子どもの感染症罹患との関連およびその媒介因子：子どもの健康と環境に関する全国調査)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 尾内 善広 (副査) 教 授 諏訪園 靖 教 授 櫻井 健一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

親の教育的背景は、ワクチン接種やその他の行動を介して子どもの感染症罹患に関与していると推測される。そこで本研究では、両親の教育歴とワクチンで予防可能な疾患（水痘、流行性耳下腺炎（以下耳下腺炎）、インフルエンザ、麻疹、風疹、百日咳）との関連を調べた。

【方法】

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）より、3 歳までのデータの揃った 80,930 人を対象とした。曝露要因を父親母親の教育期間、アウトカムを 2 歳以降 3 歳までの感染症罹患有無として多重二項ロジスティック回帰分析を行った。さらに、ワクチン接種、世帯収入、保育施設利用、家庭内喫煙を媒介変数とするパス解析を行った。

【結果】

ワクチンが任意接種である水痘、耳下腺炎、インフルエンザについては、父親の教育歴が長いほど感染率が低かった。母親の教育歴と子どもの感染との関連は弱かった。感染症罹患はワクチン接種と負の関連、保育園利用・家庭内喫煙と正の関連が見られた。親の教育とワクチン接種の間には、収入を介さない直接効果と収入を介した間接効果との両方が認められた。定期接種の対象である麻疹、風疹、百日咳については、親の教育歴と子どもの感染との関連は見られなかった。

【考察】

母親の教育歴の関連が弱かったのは、教育歴が長いと保育施設の利用が多いため感染率が高く、ワクチン接種等の効果が相殺されたためであった。水痘、耳下腺炎、インフルエンザはいまだ発症率が高いが、ワクチンの定期接種化によって改善する可能性がある。教育歴とワクチン接種の間に収入を介さない効果が認められたことは、費用補助だけではワクチン接種率を十分に上げられない可能性を示している。多様な教育的背景に対応した情報提供や支援が必要と考えられた。

【結論】

親の教育歴は、子どもの水痘、耳下腺炎、インフルエンザ罹患と関連がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は、出生コホート調査のデータを用いて、両親の教育歴とワクチンで予防可能な感染症の2歳以降3歳までの罹患との関連を解析した。ワクチン任意接種対象の水痘、流行性耳下腺炎、インフルエンザは、親の教育歴が長いほど感染症罹患が少なく、父親は母親よりも関連が顕著であった。定期接種対象の麻疹、風疹、百日咳は、ほとんど関連は見られなかった。さらにパス解析を行ったところ、両親の教育歴が長いほど、世帯収入が多く、ワクチン接種率が高く、家庭内喫煙が少ないことを介して、感染症罹患が減少するという関連が認められた。一方、父親の教育歴が長いと、保育施設利用が少ないことを介して感染症が減少するが、母親は逆の関連が見られた。また、両親の教育歴が高いほど高収入でワクチン接種率が高いが、教育歴とワクチン接種には収入を介さない関連も認められた。この結果から、接種率向上のためには、ワクチン接種の費用補助だけでなく、ワクチンの意義理解や不安解消のため、さまざまな教育的背景の親に伝わるような取り組みの必要性が示された。本論文は、幼児の感染症罹患を予防する上での、両親の教育的背景およびそれと関連する因子を明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	坂本 卓弥
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 53 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Clinical outcomes of modified suture buttons for tibial side fixation in anterior cruciateli gamentr econstruction (改良型 suturebutton を用いた前十字靱帯再建術の臨床成績)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 折田 純久 (副査) 教 授 宇野 隆 教 授 大鳥 精司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】膝関節の安定性を回復し、スポーツ活動を再開することは、前十字靱帯再建術（ACLR）の重要な目的である。ACLR 術後の膝の前方安定性の維持は、移植腱の張力に依存している。強固な移植腱固定を達成するために様々なデバイスや技術が使用されており、それぞれの利点と欠点が報告されているが、標準的な方法は確立されていない。本研究では、ACLR 術後 1 年時点に、adjustable suspensory fixator（ASF）と比較して、modified suture button（MSB）の使用が、膝関節の前方安定性および臨床転帰を改善するかどうかを明らかにすることを目的とした。

【方法】本研究では、2016 年 1 月から 2021 年 12 月までの期間に ACLR を受けた 79 人の患者の術後データを後ろ向きに解析した。患者は使用されたインプラントによって、MSB を用いて脛骨側移植腱固定を行ったグループ（n = 30）または ASF を用いたグループ（n = 49）に割り当てられた。術後 1 年後の合併症、膝関節の安定性、患者立脚型評価（PROM）を比較した。術後感染、移植腱断裂、インプラント除去、膝関節前方不安定性（AKL）の発生率をカイ二乗検定で比較し、Forgot Joint Score-12、The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、Lysholm Knee Score をマン・ホイットニー U 検定で比較した。

【結果・考察】MSB および ASF グループにおける移植腱破損率とインプラント抜去率は、それぞれ 3.3% および 4.1%、および 3.6% および 10.2% であった。PROM においては、グループ間に有意な差は認められなかった。術後 AKL の発生率は、MSB グループで 3.6%、ASF グループで 14.9% であったが、MSB グループでの術後 AKL の低下傾向は統計的有意差には達しなかった（ $p = 0.25$ ）。

【結論】ACLR に MSB を使用した場合、1 年後の AKL の発生率は 3% であった。術後の AKL および臨床転帰は、MSB グループと ASF グループで同等であった。低い AKL 率と良好な術後転帰は、ACLR における脛骨側固定の選択肢として MSB の有効性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

本研究では、前十字靱帯再建術（ACLR）の移植腱の脛骨側固定具として Modified Suture Button（MSB）を用いた症例の臨床成績を調査し既存の脛骨側固定具である Adjusted Suspensory Fixator（ASF）と比較した。MSB を用いた症例では、術後 1 年時点で Anterior Knee Laxity（AKL）を認めた症例の割合は 3.6%と低率であった。また、単変量解析の結果、感染症や移植腱の再断裂の発生率、脛骨インプラントの抜去手術の発生率は、ASF を使用した症例と差はなかった。さらに、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、Lysholm Knee Scale、および Forgotten Joint Score-12 の評価も ASF 使用例と同等であった。

多変量解析では、AKL の有無を従属変数、年齢、Body Mass Index、術前の脛骨前方移動距離、待機期間、脛骨側プラントの種類を独立変数としロジスティック回帰分析を行った。その結果、AKL の発生に関連する因子は抽出されなかった。本論文は ACLR における MSB を用いた症例の臨床成績を初めて報告し、MSB の使用が既存の脛骨固定具と同等の臨床成績を低い合併症率で達成することを明らかにした価値ある業績と認められた。

氏 名	伊藤 竜
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 54 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Medial meniscle xtrnsion after anterior crnciatel igamentre constrnction (ACLR) associated withm eniscal repairst nd preoperative extrnsion (ACL 再建術後の内側半月板逸脱は、半月板修復および術前の半月板逸脱 と関連している)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 折田 純久 (副査) 教 授 宇野 隆 教 授 大鳥 精司

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】前十字靱帯断裂は外傷後変形性関節症（PTOA）のリスクだが、前十字靱帯再建術（ACLR）後でも PTOA のリスクは高いままである。一方、内側半月板逸脱（MME）は、PTOA の早期の変化としての徴候である。ACLR 中に実施された半月板処置が MME に与える影響は、特に寄与因子の特定と経時的変化の評価に関して完全には理解されていない。本研究は、ACLR 前後の MME を分析し、術後 MME に影響を与える因子を調査することを目的とした。

【方法】2016 年 1 月から 2021 年 7 月に解剖学的二重束 ACLR を受けた患者を対象とした。MME は、術前および術後 1 年に MRI を使用して測定した。内側半月板（MM）治療は、MM 損傷なし修復なし（no injury/no repair (N/N)）、MM 損傷あり修復なし（injury/no repair (I/N)）、MM 損傷あり修復あり（injury/repair (I/R)）の 3 つのグループに分類した。重回帰分析を使用して ACLR 後の MME に影響を与える因子を調査し、対応のある t 検定を使用して ACLR 前後の MME を比較した。

【結果・考察】133 人の患者が含まれ、そのうち 90 人（男性 37 人、女性 53 人）が分析された。手術時の患者の平均年齢は 27.5 歳だった。N/N、I/N、I/R グループはそれぞれ 41 人、27 人、22 人だった。重回帰分析では、術前 MME ($p<0.001$) と I/R ($p<0.001$) が術後 MME に有意な影響を与え、術前 MME と MM 修復を受けることが術後 MME に関係することがわかった。術後 MME は、全症例（1.16, 1.53 mm ($p<0.01$ ））およびすべての MM 治療群（N/N : 1.02, 1.32 mm ($p<0.01$)、I/N : 1.16, 1.44 mm ($p<0.01$)、I/R : 1.42, 2.05 mm ($p<0.001$ ））において、術前 MME よりも有意に大きく、術後 1 年で MME が大きくなることがわかった。

【結論】術前 MME が大きいことと MM 修復を受けることは、ACLR 後の MME が大きいことと有意に関連していた。ACLR 後の MME は、術前 MME よりも有意に大きかった。

論文審査の結果の要旨

前十字靱帯再建術 (ACLR) は膝の安定性を再獲得するために施行され、良好な術後成績が報告されている。その一方で ACLR 後に高率に外傷後変形性関節症 (PTOA) が発症することが知られている。PTOA を早期に発見することで進行予防が可能となることが考えられる。内側半月板逸脱 (MME) は、早期 PTOA のバイオマーカーである。本研究は、ACLR 前後の MME を分析し、術後 MME に影響を与える因子を明らかにすることを目的として実施された。その結果、半月板損傷・処置の内容によらず術後 MME (1.32-2.05mm) は術前 MME (1.02-1.42mm) と比較して増大することが分かった。また、術前 MME と半月板修復が術後 MME に大きく影響を与えることがわかった。過去の報告でも半月板損傷の有無によらず術後 MME が増大するとされており、現在の ACLR では術後 MME の増大は抑制できないと考えられた。また、術前にすでに MME は健側と比較して増大しているという過去の報告より、ACL 損傷時から MME は増大していくということが考えられた。また、ACLR 損傷では半月板損傷を高率に合併するが、現在の半月板縫合手技では MME という点からは改善の余地があることが考えられた。本研究は、ACLR 前後の MME に影響を与える因子を調査し、手術に改善の余地があることを示した価値ある業績と認められた。

氏 名	陳 昱儒
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬共博甲第医 55 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 3 1 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Does the neighborhood built and social environment reduce long-term care costs for Japanese older people? The JAGES2010-2019 cohort study (近隣の建造環境と社会環境は日本高齢者の介護費を低減するか？)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 尾内 善広 (副査) 准教授 鈴木 規道 准教授 越坂 理也

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

高齢化の進展により、2021 年度から「介護費 11 兆円時代」に突入したため、介護費に影響を与える要因を理解することが重要になっている。これまでの研究では、近隣環境と健康アウトカムとの関連が報告されているが、介護費と近隣環境との関連は不明である。本研究は、多面的な近隣環境と高齢者の介護費との関係を調査する。

【方法】

日本老年学的評価研究のデータを用いて、2010 年から 2019 年にかけて 7 つの日本の自治体で実施され、34,982 人の高齢者を対象とし、コホート研究を行った。8 つの近隣環境（①公園や歩道②魅力的な景色や建物 ③生鮮食料品店 ④立ち寄りやすい施設 ⑤坂や段差⑥交通事故が多い道路 ⑦夜歩くのが危ない場所 ⑧落書きやごみ）と累積介護総費用（円/人月）との関連をマルチレベル混合効果線形回帰で分析した。

【結果・考察】

近隣に生鮮食料品店があると認識している高齢者、夜歩くのが危ない場所があると認識した高齢者は、其々月額 1,367.6 円および 1,383.3 円の介護費が低いことを示した。一方で、立ち寄りやすい施設があると認識した高齢者の介護費は 739.4 円高かった。先行研究により生鮮食料品店へアクセスしやすい高齢者は、野菜や果物、肉や魚などの摂取頻度が多いことが示されているため介護費の抑制に繋がることが考えられる。夜歩くのが危ない場所や立ち寄りやすい施設と介護費との関連について、仮説と異なる結果が見られたため、更なる分析が必要と考えられる。

【結論】

この本研究は、近隣環境と介護費の間に有意な関連があることを明らかにし、高齢社会における介護費の適正化を支援するためのまちづくりの政策に一つのエビデンスを提供の提供ができたと考えられる。

論文審査の結果の要旨

居住区域の近隣環境が、高齢者の様々な健康アウトカムと関連することが国内外における疫学研究により報告され、急速に高齢化が進行している日本において、その知見を活かしたまちづくりを通じた高齢者の疾患発症予防、介護予防に期待が集まっている。本研究は、これまで検討されていない、高齢者の近隣環境と介護費との定量的な関係性を評価したものである。日本老年学的評価研究の2010年から2019年の7市町のコホートデータと同時期の介護レセプトデータを用いて、34,982人の高齢者の累積介護総費用と8つの近隣環境との関連性をマルチレベル混合効果線形回帰分析で調べた。その結果、近隣に生鮮食料品店があると認識する高齢者では累積介護総費用が月平均1367.6円低いことを明らかにした。一方、夜間に歩くのが危険な場所が近隣にある（1383.3円低い）、立ち寄りやすい施設が近隣にある（739.4円高い）など、高齢者の認識と介護費との関連には仮説と逆向きとなったものも認められ、その意義に関しての更なる分析の必要性も示された。仮説の設定、研究デザイン、結果の解釈いずれも科学的に妥当であり、今後の自治体のまちづくりに役立つ知見を見出し、また生鮮食料品店のアクセス改善の具体策の提言も行っており、価値のある業績と認められた。

氏 名	モナム タワチャイ
学位（専攻分野）	博 士（医学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第医 70 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 2 3 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Postmortem computed tomography imaging for forensic identification: age and sex estimation from the ribs and costal cartilage（死後 CT 画像を用いた個人識別：肋骨および肋軟骨からの年齢と性別推定）
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 宇野 隆 （副査）教 授 尾内 善広 准教授 鈴木 崇根

論 文 内 容 の 要 旨

Objective: This study aimed to develop novel, non-invasive methods for estimating age and sex using post-mortem computed tomography (PMCT) images of the chest plate and ribs in a Japanese population. We investigated age estimation based on costal cartilage and sternal ossification patterns, and sex estimation using first and second rib measurements, incorporating machine learning (ML) algorithms.

Method: PMCT scans of 320 individuals were analyzed for age estimation, evaluating five ossification scores related to the sternum, costal cartilages, and rib ends. The sex estimation study involved 201 individuals, with seven measurements taken from each of the first and second ribs. Sex estimation accuracy was assessed using discriminant function analysis (DFA) and ten ML algorithms including logistic regression (LR), Naive Bayes (NB), K-Nearest Neighbors (KNN), decision tree (DT), random forest (RF), support vector machine (SVM), linear discriminant analysis (LDA), quadratic discriminant analysis (QDA), artificial neural network (ANN), and extra tree (ET), with feature selection performed using recursive feature elimination with cross-validation (RFECV).

Results: Ossification of the second to seventh costal cartilages at the sternal end (OS) showed the strongest correlation with age. The optimal composite score for age estimation was calculated by summing the ossification scores for both sides of the OS, the right OF, and the FX. This composite score yielded a coefficient of determination (R^2) of 0.608 and a standard error of estimation (SEE) of 12.44 years for males, and an R^2 of 0.590 and an SEE of 14.65 years for females. In the sex estimation study, ML algorithms, particularly LR, outperformed DFA, achieving an accuracy of 83.6% compared to 79.1% for stepwise DFA. The second rib was found to be more informative for sex estimation than the first.

論文審査の結果の要旨

This thesis explores the use of postmortem computed tomography (PMCT) imaging for forensic identification, specifically focusing on age and sex estimation using the ribs and costal cartilage in a Japanese population.

The research comprised two studies. The first study investigated age estimation using PMCT scans of 320 individuals, evaluating ossification scores related to the sternum, costal cartilages, and rib ends. The second study focused on sex estimation using first and second rib measurements from PMCT scans of 201 individuals, comparing discriminant function analysis (DFA) with ten machine learning (ML) algorithms.

The age estimation study found that ossification of the second to seventh costal cartilages at the sternal end had the strongest correlation with age. The best age estimation model combined this with ossification of the first costal cartilage and fusion of the xiphisternal joint, achieving coefficients of determination (R^2) of 0.608 for men and 0.590 for women. The sex estimation study revealed that the second rib was more informative than the first. Combining measurements from both ribs and utilizing logistic regression (LR) resulted in the highest accuracy (83.6%).

The study concluded that PMCT imaging, coupled with ML algorithms, presents a promising avenue for enhancing age and sex estimation in forensic investigations. The developed methods offer improved accuracy and efficiency compared to traditional approaches, addressing the challenges posed by cases with limited or damaged skeletal remains.

氏 名	菅原 貴子
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬学 55 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 31 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	生薬品質保証を目的としたオミクスデータならびにメタデータの 利用に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 石川 勇人 （副査）教授 畠山 浩人 教授 西田 紀貴

論文内容の要旨

本論文は、生薬品質保証のためのオミクスデータおよびメタデータ活用アプローチを、釣藤鈎と桂皮の例で検証したものである。

序論において著者は、漢方医学が現代医療で重要な役割を果たす一方、多成分系である生薬の品質保証には課題があると説明している。具体的には、日本薬局方による品質の把握には限界があり、成分変動要因も多岐にわたるため、品質が均一な生薬生産は難しい。本課題を解決するために、メタボローム解析と多変量解析の活用が重要であると述べている。

第 1 部では、釣藤鈎の基原植物カギカズラの含有成分における変動要因を明らかにすべく、メタボローム解析を実施した。無菌 *in vitro* 培養系を確立し、無菌植物体の有用性を評価した。さらに、組織部位や生育ステージによる Monoterpenoid indole alkaloids の含量変動を詳細に調査し、生合成に関する基盤情報を示した。

第 2 部では、桂皮の基原植物シナニッケイの含有成分に対する変動要因を明らかにすべく、栽培環境や形態、成分に関するメタデータを用いて多変量解析を行った。主要産地の各データを比較し、栽培環境や形態が cinnamaldehyde の含有量に与える具体的な影響を示した。

著者は、生薬含有成分の変動要因に対処し、原料生薬の生産工程における品質保証のための知見を構築した。オミクスデータおよびメタデータを活用したアプローチは、生薬生産における含有成分の管理に貢献する。この成果は、漢方医学における科学的理解の深化に寄与することが期待される。

論文審査の結果の要旨

本博士論文では、生薬の含有成分に影響を及ぼす内因性および外因性要因に対処し、原料生薬の生産工程において望ましい品質を保証するための含有成分管理に関する知見の構築を目的とし、オミクスデータおよびメタデータを活用したアプローチを提案している。第1部では、「カギカズラ無菌植物体におけるメタボローム解析」を行った。カギカズラの *in vitro* 無菌培養系を確立し、モノテルペンインドールアルカロイドの組織部位および生育ステージによる含量変動を評価した。その結果、これらアルカロイド類の生合成に関する基盤情報を得ることに成功した。第2部では、「シナニッケイに関するメタデータを用いた多変量解析」について述べられている。シナニッケイの栽培、形態、および成分に関するメタデータを取得し、中国の主要産地における形態および成分含量を比較することで、主要な3産地間の識別点を明らかにした。また、主成分の変動要因を検証し、栽培環境や形態データを用いた桂皮の品質管理に関する指標を提案した。我が国において、生薬は法的規制である日本薬局方のもとで管理されているが、医薬品として利用する際にはその特性を理解し、適切に活用する必要がある。生薬成分は天然由来の化合物であり、それらが相互作用することで効果を発揮するため、多成分系であることを踏まえた品質管理が重要である。本研究において実施された、メタボローム解析を通じた生合成研究と、メタデータを用いた多変量解析による成分変動要因の解明は、生薬の生産工程における品質保証、特に含有成分の管理に有益な知見を提供する可能性を示唆した。さらに、オミクスデータの一環としてゲノミクスやトランスクリプトミクスを取り入れることで、基原植物の遺伝的特性を考慮した品質管理が可能となり、より効果的な生薬生産が促進されることが期待される。以上の成果は、博士論文として十分な内容を含むものと判断される。

氏 名	菅谷 修平
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬学 56 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 31 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	食道がん化学療法後の好中球減少症予測モデル構築に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 畠山 浩人 （副査）教授 上原 知也 教授 佐藤 信範

論文内容の要旨

背景

重篤な好中球減少症を事前に予測し重症化を予防することは感染症による生命危機の回避につながる。よって、好中球減少症のリスク因子を用いた簡便な予測ツールを構築することが重要である。

目的

本研究は、食道癌に対する 5-フルオロウラシル/シスプラチン（FP）療法後の好中球減少を予測するための最適なモデルを開発し、当該モデルに基づき視覚的に予測確率を算出可能なノモグラムを作成することを目的とした。

方法

2011 年 1 月から 2021 年 3 月までに千葉大学医学部附属病院で FP 療法を受けた患者 366 名を対象とし、トレーニングコホート（60%）とテストコホート（40%）にランダムに分割した。予測モデルとしてロジスティック回帰（Logistic）、ステップワイズ後のロジスティック回帰（Stepwise）、Lasso、GLMMLasso を用いた。予測性能は、Area under the receiver operating characteristic（AUC）によって評価した。GLMMLasso に基づくノモグラムを作成し、予測確率の精度を Brier スコアで評価した。

結果

化学療法 1～3 サイクルにおいて GLMMLasso の AUC が最も高かった。GLMMLasso で選択された変数と各回帰係数に基づいて、好中球減少を予測するノモグラムを作成した。ノモグラムの Brier スコアが 0.139 となり、良い予測性を示した。

結論

GLMMLasso を用いて高い予測性能を有するモデルを構築し、それに基づいたノモグラムを作成した。ノモグラムにより化学療法後の好中球減少症リスクを視覚的に評価することができ、感染症重篤化予防への貢献が期待される。

論文審査の結果の要旨

化学療法時に発症する有害事象の好中球減少症は生命を脅かす感染症の危険因子で、重度好中球減少症の予測と予防が求められる。食道がんではシスプラチン(CDDP)と5-フルオロウラシル(5-FU)の併用FP療法が複数サイクル行われるため、反復的測定データの変化を含めた解析が必要である。申請者は、オーバーフィッティングが回避可能なLeast absolute shrinkage and selection operator (LASSO)およびLASSOを応用し複数サイクル学習可能な一般化線形混合モデル(GLMMLasso)を用いる、好中球減少に対し多変数の影響を考慮した予測性能の高いモデルを構築し、好中球減少の予測確率を計算可能なノモグラムを作成することを目的とした。

千葉大学病院でFP療法を受けた食道がん患者のデータを用い、Logistic、Stepwise、LASSO、GLMMLassoモデルで構築した好中球発症予測予測精度を受信者動作特性曲線下面積(AUC)で評価した。ノモグラムはGLMMLassoに基づき作成し、確率予測の精度をBrierスコアで評価した。

好中球発症予測精度を示すAUCはGLMMLassoで構築されたモデルで0.90と最も高く、複数サイクルデータが学習可能な本モデルが適していることが示された。好中球減少症発症に影響する因子としてCDDPの投与量、5-FUの投与量、ロイコボリンの使用、性別、コリンエステラーゼ、血小板が抽出され、各回帰係数に基づき好中球減少症を予測するノモグラムが作成された。これによりリスクが視覚化され、臨床診療で重篤な好中球減少症を評価するのに役立つ可能性が示された。

以上より、申請者の学位論文は今後の好中球減少症の重篤化予防への貢献など薬学研究促進に寄与することが期待され、博士(薬学)の学位論文として相応しいものと判断した。

氏 名	飯田 友峰
学位（専攻分野）	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科 141 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 31 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	トリプレックス・デジタル PCR を用いたガンマレトロウイルス ベクター産生細胞のクローン選択における正確で頑健なベクター コピー数測定法の開発
論文審査委員	（主査）教授 森部 久仁一 （副査）講師 畠山 浩人 准教授 山口 憲孝

論文内容の要旨

ガンマレトロウイルスベクター (gRV) は、安定産生細胞株が構築可能なため、CAR-T 細胞療法を含む細胞・遺伝子治療用製品に広く用いられている。適切な安定産生細胞株のクローンを選択するためには、1 細胞あたりのベクターコピー数 (VCN) を評価することが重要である。VCN が過剰になると遺伝子変異のリスクが高まり安全性に懸念があるためである。従来法であるサザンブロットはスループットが低く、定量 PCR は正確性の点で限界がある。本研究では、ドロップレットデジタル PCR (ddPCR) を用いて VCN を正確かつ高スループットに解析する方法を確立した。ddPCR 法の開発にあたり、広く臨床使用されている gRV の共通配列を検出するプライマー・プローブセットを設計した。また、gRV 安定産生細胞株の構築に用いられる代表的なパッケージング細胞株 PG13 の核型解析を行い、比較的安定している 9 番および X 染色体上に存在する Rpp25 と Pgl1 を参照遺伝子として選定し、トリプレックス ddPCR 法を開発した。3 種類のベクター産生細胞を用いた検証により、本方法はサザンブロットと高い一致を示し、正確な VCN の推定が可能であることを確認した。また、複数の参照遺伝子を用いることで、株化細胞のような異数性を示す細胞の参照遺伝子のコピー数変化が検出でき、本方法が頑健であることを示した。本方法は VCN を決定するための正確で高スループットな方法であり、gRV 安定産生細胞株のクローン選択に有用であることを示した。

論文審査の結果の要旨

本研究では、ガンマレトロウイルスベクター産生細胞のクローン選択において求められているベクターコピー数 (VCN) 測定法として、トリプレックス・デジタル PCR (ddPCR) を用いた測定法を開発し、その有効性を明らかにした。VCN は過剰になると遺伝子変異のリスクが高まり安全性に懸念があるが、従来法であるサザンブロットはスループットが低く、定量 PCR は PCR 効率に影響されるため正確な測定が難しい。ddPCR は PCR 効率に影響されることなく、正確かつ高いスループットで VCN を測定できることを本研究で示した。

本研究ではターゲット遺伝子と参照遺伝子の両面から測定法の開発を行った。ターゲット遺伝子については実際の臨床試験で用いられている 2 種類のウイルスベクターに共通する配列をターゲットにすることで広く実用可能な測定法としている。参照遺伝子については、核型解析により安定な遺伝子を選択した上、二つの参照遺伝子を測定するトリプレックス ddPCR 法にすることで、異数性を示す細胞株においても、参照遺伝子の変化を簡便かつハイスループットに検出できるようにしたことが特徴である。

本研究で開発したトリプレックス ddPCR 法は、正確かつスループットの高い VCN 測定を可能とし、従来の方法と比較して、より迅速かつ正確に VCN を測定できるため、研究開発の迅速化や品質管理の向上にも寄与し、安全性の高い遺伝子治療製品の開発によって患者へのリスクの低減に貢献する可能性がある。また、従来あまり考慮されてこなかった異数性について対応した測定法である点に新規性があり、細胞株がバイオ医薬品をはじめとする物質生産に広く用いられていることから、本開発アプローチの今後の応用が期待される。以上の点を総合的に評価し、本研究は新規性、および実用性において優れており、細胞・遺伝子治療分野の発展に貢献する成果であると判断される。したがって、本研究は博士（薬科学）の学位に相応しいものと認めた。

氏 名	金森 大誠
学位（専攻分野）	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科 142 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 31 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	がん細胞における細胞死形態と熱耐性機構の関係性の解明
論文審査委員	（主査）教授 伊藤 素行 （副査）教授 山崎 真巳 准教授 青木 重樹

論文内容の要旨

がんの治療法の一つとして知られる、がん温熱療法は、がん細胞を熱によって細胞死させる治療法である。先行研究において、がん細胞種ごとに異なる熱耐性を有し、一部のがん種は、熱に強いことが報告されている(温熱耐性がん)。しかし、がんがどのように温熱耐性を獲得するのかはわかっていない。

本研究では、熱刺激下において誘導される細胞死の形態をフローサイトメトリーにより用いて解析し、温熱耐性獲得メカニズムとの関係を解析した。温熱耐性がん種として SKOV3、感受性がん種として A2780 を使用した。

熱刺激後の細胞死は、熱刺激直後のネクロシスと後期的アポトーシスが同時に誘導された。さらに SKOV3 においてはこの両方が抑制されていた。

熱刺激後のトランスオミクス解析から、SKOV3 特異的な ATP 産生経路の解糖系からミトコンドリアへのシフトが確認された。代謝適応によってエネルギーストレスに応答し、アポトーシスを抑制していることが示唆された。

熱刺激下における細胞膜の状態の解析によって、熱による膜流動性の亢進がネクロシスを誘導することが示唆された。流動性の亢進を抑制するコレステロール量とネクロシスへの抵抗性は相関した。さらに、SKOV3 からコレステロールを除去することでネクロシス抵抗性を *vitro/vivo* とともに低下させることができた。

熱刺激下において二つの細胞死が独立した制御をうけ、温熱耐性がんがそれぞれに対応する耐性機構を持つことが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

金森大誠氏は、効果的ながん温熱療法の開発を目指し、温熱耐性がん細胞において温熱刺激で誘導される細胞死形態と温熱耐性の関係性の解明を試みた。

第一章では、温熱耐性が熱刺激により誘導される細胞死形態を評価した。その結果、熱ストレス下の早期に誘導される細胞死形態がネクローシス、熱ストレス後に時間経過とともに誘導される細胞死がアポトーシスと時間的に独立した二種類に分類され、温熱耐性細胞において両方の細胞死が抑制されることを見出した。

第二章では、温熱刺激下におけるアポトーシス抑制機構の解明に向けて mRNA、タンパク質、代謝物の変化を網羅的解析を行った。その結果、温熱耐性がんでは解糖系-乳酸発酵経路の抑制とミトコンドリアの活性化による ATP 産生経路の代謝適応が誘導されることを明らかとした。温熱耐性がん細胞は、この代謝適応により熱ストレス応答に必要となる ATP を効率的に産生しアポトーシスを抑制する可能性を示した。

第三章では温熱刺激下で誘導されるネクローシスの耐性機構を解析した。ネクローシスは膜破綻を伴う細胞死であるため、熱刺激下のがん細胞の膜安定性に着目した。温度依存的な膜流動性の上昇によりネクローシス誘導されることを示した。細胞膜の流動性に影響するコレステロール量が多いほど、熱刺激下の膜流動性の上昇が抑制されており、がん細胞のコレステロール量とネクローシス耐性が相関することを明らかとした。この結果に基づいて、コレステロール除去を行うことで、*in vitro*、*in vivo* でがん細胞の熱耐性を抑制させることができた。

以上のような金森大誠氏の研究成果は、がんの温熱耐性についての新たな知見を与えるだけでなく、がん温熱療法の新規治療戦略を提案するものであり、博士論文として相応しいものと考えられた。

氏 名	中嶋 佑太
学位（専攻分野）	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科 143 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 31 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	デカヒドロキノリン環を有するリコボジウムアルカロイド類の 網羅的全合成研究
論文審査委員	（主査）教授 根本 哲宏 （副査）教授 原田 慎吾 准教授 荒井 秀

論文内容の要旨

本研究ではデカヒドロキノリン環を有するリコボジウムアルカロイド類を合成標的とし、当研究室独自で開発した不斉 Diels-Alder 反応を使用して網羅的な全合成を試みた。

第一章では *trans* 縮環したリコボジウムアルカロイド類の全合成を行った。まずセネボジン F の合成は、不斉 Diels-Alder 反応にて得られる環化体 3 段階の化学変換によって *trans* 縮環体を選択的に合成した。その後、4 段階の化学変換によって AB 環フラグメントを調製した。更に別途調製した C 環フラグメントとのカップリングと立体選択的な D 環構築を含む 9 段階の化学変換によってセネボジン F の初の全合成に成功した。また、リコベリン A、リコベリン B、リコベリン C の初の全合成も市販品から計 12 段階で達成することができた。更にヒューペルジン K 及びヒューペルジン M の合成は、*trans* 縮環体に対して速度論支配に基づいた二重結合の還元によって得られる化合物から環状ニトロ形成を含んだ 10 段階の化学変換によって達成した。

第二章では *cis* 型のデカヒドロキノリン環を有したジヒドロリコルシンの全合成研究を行った。AB 環フラグメントは市販品から 8 段階の化学変換によって合成できた。一方の DEF 環フラグメントは立体選択的なエステル基導入を含んだ 10 段階の化学変換によってビスオレフィンを合成した後、分子内閉環メタセシス反応によって歪んだ 7 員環の構築を行い、続く位置選択的な水和反応と酸化によって達成することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文では、独自に開発した不斉 Diels-Alder 反応を用いた、デカヒドロキノリン環を有するリコポジウムアルカロイド類の網羅的な全合成に関して述べられている。最初の標的である四環性天然物セネポジン F の合成では、不斉 Diels-Alder 反応で得られる環化体から、脱ニトロ化および異性化を経て、選択的に *trans* 縮環体を合成した。次に、熱力学的支配に基づく二重結合の還元と、それに続く四段階の化学変換によって、AB 環フラグメントを調製した。さらに、別途調製した C 環フラグメントとのカップリング、および立体選択的な D 環構築を含む九段階の化学変換を経て、セネポジン F の提唱構造の初の全合成に成功した。しかしながら、合成品と天然物の NMR スペクトルは一致しなかった。そこで、今回開発した全合成手法を駆使し、考えられる異性体を合成した。その結果、セネポジン F の真の構造の全合成に成功し、本天然物の構造訂正に至った。さらに、セネポジン F の合成で得られた合成中間体を活用し、同様にリコポジウムアルカロイドであるリコベリン A、リコベリン B、リコベリン C の初の全合成を、それぞれ 12 段階以下で達成した。加えて、ヒューペルジン K およびヒューペルジン M の合成も、速度論支配に基づく二重結合の還元によって得られる中間体を経由し、環状ニトロ形成を含む 10 段階の化学変換により達成した。

上記合成は、研究室独自に開発した不斉反応を鍵工程とし、そこから立体選択的な反応を駆使することで、同一の中間体を経由して網羅的に天然アルカロイドへとアクセス可能としている。非常に独自性の高い方法論を確立したものであり、得られた天然物群は医薬候補化合物としての応用が期待される。以上の成果は、博士論文として十分な内容を含むものと判断される。

氏 名	山西 恭輔
学位（専攻分野）	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博甲第薬科 144 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 31 日
学位記授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	天然物ライブラリーを活用した新規不斉有機触媒モダリティの 探索研究
論文審査委員	（主査）教授 山次 健三 （副査）特任教授 橋本 卓也 准教授 原田 真至

論文内容の要旨

これまでに開発されている有機触媒の中には、キニーネに代表されるシンコナアルカロイド類やスパルテインの様に天然物の骨格を活用した触媒が存在する。天然物の骨格および官能基多様性は不斉有機触媒として大変魅力的である。しかしこれまでの研究では生物活性に関する興味のみが追求され、その触媒能の検証はほとんど行われてこなかった。演者らの研究室は主に植物から単離された 400 種類を超える天然物ライブラリーを保有しており、その中には全合成による供給が可能な天然物も数多く存在する。このライブラリーに、キニーネに続く不斉有機触媒として機能する分子が存在していると確信し、触媒スクリーニングを開始した。

その結果モデル反応として選択した不斉マイケル反応において、ヘミアミナール構造を有するスピラジン A、アミノアルコールを有するガルドネリン、アミナール構造を有するカリカンチンの 3 つの天然物が高いエナンチオ選択性を誘起することを見出した。

そして発見した天然物の中からカリカンチンを選択し、さらに触媒活性を高める検討を行った。その結果、カリカンチンのベンゼン環部にヨウ素を導入した人工合成触媒において、非常に高いエナンチオ選択性で反応が進行することを見出した（96 : 4）。

そして反応機構解析を行うと、カリカンチン型触媒のアミナール構造を中心とした新しい形の水素結合ネットワークによって不斉が誘起されていることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本論文では、天然物を用いた新規不斉有機触媒モダリティの探索研究について述べている。所属研究室の天然物ライブラリーを活用し、不斉反応を触媒する分子の探索を行った結果、ヘミアミナール構造を有する C20-ジテルペノイドアルカロイド「スピラジン A」、アミノアルコール構造を有する *Gardneria* アルカロイド「ガルドネリン」、およびアミナール構造を有する ピロリジノインドリンアルカロイド「カリカンチン」の 3 種の天然物を見出した。これらのアルカロイドはいずれも、不斉マイケル反応において高いエナンチオ選択性を発現することが明らかとなった。さらに、本研究では カリカンチンを中心に研究を展開し、その両エナンチオマーを抽出および合成によって簡便に供給する手法を確立した。その後、(+)-カリカンチンの誘導体化による新規触媒を設計し、エナンチオ選択性の向上を検討した。その結果、C7 位の化学修飾によりエナンチオ選択性が劇的に向上し、最高エナンチオ比 96:4 を記録した。さらに、本触媒を用いた不斉反応の反応遷移状態を計算科学的手法により解析した結果、カリカンチン誘導体のアミナール触媒、基質であるエノール化したオキシインドール、ニトロスチレン、そして添加剤である安息香酸の 4 分子間で非古典的水素結合を含む特異な水素結合ネットワークが形成されることが明らかとなった。総じて、本研究は、天然物にはこれまで未発見の不斉有機触媒モダリティが潜在していることを示唆するものであり、今後、有機合成化学の新たな潮流として展開されうる重要な成果である。

以上の成果は、博士論文として十分な内容を含むものと判断される。

氏 名	新井 健一
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬学 27 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 23 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	栄養・褥瘡領域における薬物療法の安全性向上を指向した研究
論文審査委員	（主査）教授 小椋 康光 （副査）教授 伊藤 晃成 教授 関根 祐子

論文内容の要旨

患者への安全な薬物治療を実践するために、現場における臨床上の課題を解決すべく、栄養・褥瘡領域における薬物療法の安全性向上を目的として調査を行った。

第一章では医薬品である TPN を有益な栄養療法とするために使用実態を客観的に評価した所、適切に投与されている患者が少ないことが判明し、その問題点について整理し、臨床現場へ還元するための一助とすることができた。

第二章では、褥瘡患者が内服する薬剤が褥瘡に与える影響が不明であることから処方薬剤が褥瘡治癒に影響を及ぼす要因となりうるか検討した所、副腎皮質ステロイド薬の投与が褥瘡治癒に影響を与える因子であることが明らかとなった。

第三章では、処方薬剤数が増加することで有害事象発現のリスクが高まる報告は多く、その一つである低栄養は褥瘡の発生や悪化因子となりうることから処方薬剤数が褥瘡の重症度に与える要因となりうるか調査したが、影響はないことが明らかとなった。

一方で、第二、三章より摂取全熱量や体重減少など栄養に関する因子も褥瘡の治癒や重症度に影響していたことより、褥瘡と栄養状態は密接に関連していると考えられ栄養や処方薬剤を含めた患者全体を把握することが褥瘡予防あるいは治癒促進につながるものと考えられた。

本研究から得られた知見を臨床現場で実践することで、栄養・褥瘡領域における患者への安全な薬物療法に寄与することが可能となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

提出された論文「栄養・褥瘡領域における薬物療法の安全性向上を指向した研究」は、「第一章 使用実態からみた TPN の適正使用に関する検討」、「第二章 褥瘡治癒に影響を与えるリスク因子に関する検討～処方薬剤が褥瘡治癒に与える影響」及び「第三章 褥瘡重症度に影響を与える因子に関する研究～処方薬剤数が褥瘡に与える影響～」より構成されており、いずれの章においても、臨床薬学上重要な知見を引き出しており、その結論には独自性並びに新規性が認められた。

従って、主査及び 2 名の副査の全員が、本論文は博士（薬学）の学位を授与するにふさわしい内容であることを認めた。

氏 名	新部 陽子
学位（専攻分野）	博士（薬学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬学 28 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 23 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	救急・集中治療領域患者におけるメロペネムの薬物動態に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 伊藤 晃成 （副査）教授 畠山 浩人 教授 中村 浩之

論文内容の要旨

【背景・目的】

重症患者には病態生理学的変化や体外循環装置の導入など、薬物動態に影響を与える種々の因子が存在する。そのため、重症患者に対するメロペネム (MEPM) の投与方法を設定するためには薬物動態/薬力学 (PK/PD) 理論を活用すべきであると考えられる。

そこで、本研究は臨床現場で重症患者に対する MEPM の適正な治療を実践するために、薬物動態解析により救急・集中治療領域の患者における PK/PD 理論に基づく MEPM の投与方法に関するエビデンスを創出することを目的とした。

【結果・考察】

第 1 章では重症患者における MEPM の母集団薬物動態モデルを構築し、CRP の変動が投与方法に与える影響を示した。第 2 章では CHDF 施行中の重症患者における MEPM の母集団薬物動態を構築し、腎機能に応じた MEPM の至適投与方法を示した。構築した母集団薬物動態モデルにより目標 PK/PD に応じた投与方法の検討が可能となる。第 3 章では OL-HDF 施行患者による MEPM のクリアランスおよび血中濃度低下率を算出し、透析の血液流量条件が MEPM の投与設計の指標となる可能性を示した。

本研究は、救急・集中治療を受ける CHDF 非施行および施行患者、OL-HDF 施行患者に対する MEPM の薬物動態を解析し、PK/PD 理論に基づく MEPM の投与方法を示した。本研究の知見は臨床現場において救急・集中治療を要する重症患者において科学的根拠に基づいた MEPM の個別化投与設計を実践するための一助となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は、重症患者におけるメロペネム (MEPM) の薬物動態を明らかにし、PK/PD 理論に基づく適正な投与法を検討することを目的として行われた。MEPM は広範な抗菌スペクトラムを有し、敗血症などの重症感染症治療に頻用されるが、本邦では固定用量投与が主流であり、個別化投与の実施は進んでいない。日本人重症患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施し、MEPM の最適な投与法を提案するものであり、臨床的意義が極めて高い研究である。第 1 章では、重症患者における MEPM の母集団薬物動態解析を行い、C 反応性蛋白 (CRP) が全身クリアランス (CL) に影響を与えることを示した。シミュレーションにより、CRP 値に応じた至適投与方法を提案し、固定用量では過少投与のリスクがあることを明らかにした。第 2 章では、持続的腎代替療法 (CRRT) 施行中の重症患者を対象とし、MEPM の薬物動態解析を実施した。腎機能指標である eGFR が CL に影響を及ぼすことを示し、CRRT 施行患者における適切な投与設計を提案した。第 3 章では、オンライン血液濾過透析 (OL-HDF) 施行患者における MEPM の薬物動態を解析し、血液流量がクリアランスに影響を与えることを示した。理論値と実測値の比較により、血液流量を基にした投与設計の可能性を示唆し、TDM の有効性を指摘した。本研究の成果は、MEPM の適正投与設計において科学的根拠を提供し、特に救急・集中治療領域における個別化投与の推進に貢献するものである。その意義は大きく、博士の学位に相応しいものであると認められる。

氏 名	今井 佑大
学位（専攻分野）	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	千大院医薬博乙第薬科 12 号
学位記授与の日付	令和 7 年 3 月 23 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	Structure-Based Drug Design による新規ヘパラーゼ-1 阻害剤 の創製研究
論文審査委員	（主査）教授 根本 哲宏 （副査）教授 山次 健三 准教授 原田 真至 准教授 原田 慎吾

論文内容の要旨

ヘパラーゼ-1 (HPSE1)はヘパラン硫酸プロテオグリカンを分解する糖加水分解酵素である。HPSE1 の発現増加はがんや腎疾患との関連が示唆されており HPSE1 阻害剤はそれらの治療薬として期待できるが臨床開発に進んだ HPSE1 阻害剤は多糖類のみで低分子はまだない。そこで低分子の HPSE1 阻害剤の創製研究に着手した。

最初、既知の HPSE1 阻害剤 CRM646-A (1)から誘導体展開したが HPSE1 阻害活性が向上した化合物は得られなかった。そこで他の糖加水分解酵素の阻害剤を探索したところ、既知の GUS β 阻害剤 **29** が弱いながら HPSE1 も阻害することを見出した。次に、X 線結晶構造解析と FMO 計算を基に誘導体展開し、HPSE1 阻害活性が向上した化合物 **50** を創出した。化合物 **50** は他の糖加水分解酵素 GUS β と GBA の阻害活性も示し、副作用が懸念されたため、HPSE1 と GUS β 、GBA の活性部位のアミノ酸残基の比較から化合物 **50** の 6 位ヒドロキシ基をメチル化した化合物 **57** を合成したところ、HPSE1 阻害活性を維持したまま GUS β および GBA の阻害活性を減弱させることに成功した。最後に、合成上の課題であったイミダゾール環構築法を改善した後、化合物 **57** の 6 位メトキシ基をより嵩高いフェネチルオキシ基に変換したところ、HPSE1 阻害活性が向上し、GUS β /GBA 阻害活性が減弱した化合物 **77** を創製した。

論文審査の結果の要旨

ヘパラーゼ-1 (HPSE1)は血管内皮細胞の細胞外マトリックスを構成するヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG)を分解する糖加水分解酵素である。HPSE1 の発現増加はがんの浸潤や転移、ネフローゼ症候群のようなタンパク尿を伴う腎疾患との関連が示唆されており、HPSE1 を阻害する化合物はがんやネフローゼ症候群の治療薬として期待できる。

今井氏は、HPSE1 の活性中心にある Glu225 および Glu343 残基との相互作用を期待して塩基性官能基を持つ糖加水分解酵素阻害剤を探索したところ、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン構造を持つ GUS β 阻害剤 **29**を見出した。化合物 **29** は HPSE1 との X 線結晶構造解析を行うことができたため、その結合部位周辺の相互作用をもとに誘導体展開を行い、HPSE1 阻害活性が向上した化合物 **33** を取得した。化合物 **33** は HPSE1 だけでなく他の糖加水分解酵素 GUS β や GBA も強く阻害するためライソゾーム病関連の副作用の懸念があった。そこで、HPSE1 阻害活性向上および GUS β /GBA 阻害活性減弱を試みた。X 線結晶構造解析と FMO 計算の利用、合成法改善を経て、強い HPSE1 阻害活性と高い GUB β /GBA 選択性を持つ化合物 **77** を創製した。化合物 **77** は、HPSE1 阻害による新規ながんやネフローゼ症候群の治療薬として期待される。

以上の成果は、博士論文として十分な内容を含むものと判断される。

氏 名	酒井 佳織
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看博甲第268号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	幼児期前期にある早産児をもつ親の成長発達の捉えと対処を促す看護支援ガイドの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 中山 登志子 （副査）准教授 佐藤 奈保 教 授 石丸 美奈 講 師 飯野 理恵

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、在胎34週未満の早産児で出生し、明らかな神経学的障害がなく現在幼児期前期にある子どもをもつ親が、子どもの成長発達を捉え対処するために必要な資源を活用して、子どもの成長発達が促進される環境や関わりに向けた対処ができることを目指した、医療施設のフォローアップ外来で活用する看護支援ガイドを開発することである。

研究1：幼児期にある早産児をもつ親の成長発達の捉えと対処の枠組みの作成と幼児期前期にある早産児をもつ親への看護支援の検討

ラザルスのストレスコーピング理論を基に「幼児期にある早産児をもつ親の成長発達の捉えと対処の枠組み」を作成した。母親9名に対する半構造化面接により、子どもの年月齢や成長発達のテーマによる特徴を明らかにし、枠組みを洗練した。成長発達の捉えのテーマは、1歳半以降は認知・社会面にかかわる成長発達が主となり、2歳半～3歳ごろに新たなテーマが出現していた。新たなテーマは、幼児期後期の親の捉えの中心となるが、対処が少ない、問題の解決とならない対処となっていた。枠組みの洗練により、親の対処や子どもの状態、捉えと対処への影響要因の具体が示された。

以上より、3歳以降の集団生活を見越し、幼児期後期も踏まえて予測的に関わる必要性が示され、親の捉えと対処を促す看護支援への示唆を得た。

研究2：幼児期前期にある早産児をもつ親の成長発達の捉えと対処を促す看護支援を実装するための看護支援ガイドの開発

研究1の結果と文献検討を基に、3歳のフォローアップ外来で活用する『幼児期前期にある早産児をもつ親への看護支援ガイド』を作成した。看護師9名、医師2名よりガイドの適切性、実用可能性に関する評価と意見を得て、看護師の経験による支援の差がない方法への修正、多職種や地域との連携に関する内容を加えて洗練した。

本看護支援ガイドをフォローアップ外来で活用することにより、正期産児とは異なる成長発達や発達特性をもつ早産児の親が、医学的データを基に、児の将来の見通しを踏まえて成長発達を捉え、対処する力を強化する支援が可能となる。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、幼児期前期にある早産児をもつ親が、子どもの成長発達を捉え対処するために必要な資源を活用し、子どもの成長発達の促進につながる対処が可能となるための看護支援ガイドを開発することである。研究目的の達成に向け、次の 2 段階を経た。

研究 1: ストレスコーピング理論を基に作成した「幼児期にある早産児をもつ親の成長発達の捉えと対処の枠組み」を、母親 9 名を対象とした面接調査の結果に基づき洗練した。これを通して、親の対処や子どもの状態、捉えと対処への影響要因が明確になり、幼児期後期を見越し予測的に関わる必要性と看護支援への示唆を得た。

研究 2: 研究 1 と文献検討の結果に基づき、3 歳のフォローアップ外来で活用する看護支援ガイドを作成した。作成したガイドの適切性、実用可能性について、看護師 9 名、医師 2 名を対象に評価を行い、その結果を基にガイドを洗練した。

以上のように、本看護支援ガイドは、支援の対象者、提供者の両側面からの情報収集、緻密な分析を通して開発されており、適切な研究方法が用いられている。また、「幼児期にある早産児をもつ親の成長発達の捉えと対処の枠組み」を基盤としており、早産児をもつ親が、子どもの成長発達に伴いそれを捉える視点と対処の過程を提示しているという特徴があり、この点が本研究の新規性である。本支援ガイドは、あらゆる経験年数の看護師が活用可能であり、親が現在、直面している問題だけでなく、将来的な困りごとを見据え、必要な時期の支援の提供に貢献する。今後、実装に向けた課題はあるが、医療的ケアを要しない早産児への支援が限られている中、フォローアップ外来で活用可能な看護支援ガイド開発の社会的意義は大きい。

以上より、本論文を博士（看護学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	江波戸 和子
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看博甲第269号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	うつ病回復期における服薬行動への共同意思決定を促進する外来看護 面接プログラムの開発
論 文 審 査 委 員	ーコンコーダンス理論を活用してー (主査) 教 授 池崎 澄江 (副査) 教 授 田上 美千佳 教 授 石丸 美奈 教 授 眞嶋 朋子

論 文 内 容 の 要 旨

目的

本研究の目的は、地域生活を送るうつ病回復期にある患者の服薬行動について、医師との共同意思決定を促進するための外来看護面接プログラム（以下、プログラムと省略する）の開発と効果の検証である。

本研究は研究Ⅰと研究Ⅱによって構成されている。

【研究Ⅰ】

研究Ⅰ-1では、うつ病をもつ患者の服薬行動に関する困難さと支援のニーズおよび国内外の介入研究について文献レビューを実施し、それらを整理・統合したものにコンコーダンス理論を活用した共同意思決定の枠組みによるプログラム ver.1 を開発した。

研究Ⅰ-2ではプログラム ver.1 の内容の適切性について、専門家5名を対象にインタビューを実施して洗練し、プログラム ver.2 を開発した。

【研究Ⅱ】

研究Ⅱでは、プログラム ver.2 を地域に住むうつ病回復期の研究協力者を対象に、介入群と対照群の2群に分けて準実験デザインで効果を検証した。

研究協力者は介入群13名、対照群12名であった。両群とも前後で意思決定葛藤尺度(DCS)、リカバリー尺度(RAS)を測定した。加えて介入群のみ、プログラム実施後に共同意思決定尺度(SDM-Q-9)を測定した。さらに、看護面接の内容について記述・評価し、プログラム評価インタビューを実施、得られた知見からプログラム ver.3 を開発した。

結論

結果から、本研究で開発したプログラムはうつ病回復期の外来患者の服薬行動への共同意思決定を促進することに有効であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、地域生活を送るうつ病回復期にある患者の服薬行動への共同意思決定を促進する外来看護面接プログラムを開発することである。本研究は、研究

I と研究 II の 2 段階で行われた。

研究 I はプログラムの開発である。まず文献検討により、うつ病患者の服薬行動およびコンコーダンス理論を用いた介入プログラムについて知見を収集したものか

ら、プログラム Ver.1 を考案した。次に内容の適切性について、専門家 5 名にインタビューによって評価を得てプログラムを洗練し、Ver.2 とした。

研究 II はプログラムの実証である。協力が得られた 1 施設（診療所）において、うつ病回復期の協力者計 25 名（プログラム介入群 13 名、対照群 12 名）にて、効果を検証した。介入群において意思決定葛藤尺度が有意に減少し、効果量は 0.58 を示した。実施後のインタビューではプログラムや教材の適切性への評価は概ね高かった一方で、担当看護師との関係構築の重要性が示唆された。これらの結果をもとに、さらに改善した Ver.3 を提示した。

審査では、焦点化した服薬行動への看護実践の内容と個別目標の達成度について質問があり、適切に回答がなされた。本研究は、社会生活を営む回復期のうつ病患者に焦点をあてている点で新規性があり、コンコーダンス理論を活用した学術性の高いものである。

以上より、本論文を博士（看護学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	大倉 瑞代
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看博甲第270号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	2 型糖尿病患者のセルフケア能力向上を目指した持続血糖モニタリング （continuous glucose monitoring : CGM ）を活用する患者教育・支援 プログラムの開発
論 文 審 査 委 員	（主査）准教授 黒田 久美子 （副査）教 授 正木 治恵 教 授 中山 登志子 准教授 錢 淑君 教 授 小野 啓

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、2 型糖尿病患者のセルフケア能力向上を目指した持続血糖モニタリング（CGM ）を活用する患者教育・支援プログラムを開発することである。本研究は3 段階で進めた。

研究 1：患者教育・支援プログラム Ver.1 の作成

インストラクショナルデザインの ADDIE モデルを参考にした。RCT・介入研究の先行研究の検討と CGM を使用した患者体験の質的研究のメタ統合の分析を基に、患者教育・支援プログラム Ver.1 を作成した。

研究 2：患者教育・支援プログラム Ver.1 の妥当性と実用可能性の検討

糖尿病医療チームの医療専門職である看護師、医師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士、臨床検査技師のインタビューから妥当性と実用可能性を検討した。その結果、内容は妥当であった。動機づけの情報を加え、患者の関心に合わせ教育内容や教育順番を調整可能にすることで妥当性が高まり、臨床現場の現状に合わせ介入回数を3～4回にすることで実用可能性が高まることが明らかになった。結果を基に患者教育・支援プログラム Ver.2 を作成した。

研究 3：患者教育・支援プログラム Ver.2 の妥当性の検討

1 回目の介入の終了時点で、患者の視点からの妥当性を検討した。開始時の糖尿病患者のセルフケア能力と自己効力感の測定結果、終了時のプログラム評価のアンケート結果、プログラムに組み込んである患者と看護師の対話の患者の反応をデータとして分析した。その結果、患者の視点からの患者教育・支援プログラム Ver.2 は患者のニーズに合っており妥当であった。

本研究の成果物は、2 型糖尿病患者のセルフケア能力向上を目指した CGM を活用する患者教育・支援プログラム Ver.2 が開発できたことである。本プログラムは、2 型糖尿病患者への患者教育・支援の質の向上に寄与し、QOL の向上に繋がる。今後は、看護師のみでなく他の医療専門職による実用可能性の検討、患者の年代やライフスタイルなどの個別性に合わせ派生し発展していくことが期待できる。

論文審査の結果の要旨

血糖コントロール目標を達成できていない 2 型糖尿病患者は半数以上に及ぶ。本研究の目的は、2 型糖尿病患者のセルフケア能力向上を目指した CGM を活用する患者教育・支援プログラムの開発である。3 段階で研究はすすめられた。

研究 1 では、ADDIE モデルを参考に、介入研究、患者体験の研究論文結果をデータとして、患者教育・支援プログラム Ver.1 を作成した。

研究 2 では、22 名の多職種を対象としたインタビュー調査を通して、プログラム Ver.1 の妥当性と実用可能性を検討し、Ver.2 を作成した。Ver.2 は、CGM 導入前から、使用後の血糖値データの解釈や生活調整までを行う 3～4 回のプログラムとして開発された。動画の視聴とその後の看護師との対話で構成されている。

研究 3 では、50～70 歳代の 9 名のインスリン使用中の 2 型糖尿病患者を対象として、Ver.2 の 1 回目（CGM 導入前の内容）の終了時の段階で、患者の視点からの妥当性を検討した。事前の糖尿病患者のセルフケア能力測定、自己効力感測定、実施中の看護師との対話内容から対象者のニーズを把握した結果、プログラムの内容は患者のニーズに合致しており、実施後の評価アンケートからプログラムの教育目標、教育内容、教授方略、教材は妥当と確認された。

全プログラムの効果検証が今後の課題であり、2 型糖尿病患者を対象とした CGM を活用した患者教育・支援プログラムは少なく、個別の教育プログラムはこれまでにない独自性があり、かつ発展性に期待できる。

以上より、本論文を博士（看護学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	上元 達仁
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看博甲第271号
学位記授与の日付	令和7年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	訪問看護管理者のリーダーシップ行動尺度の開発 (主査) 教 授 酒井 郁子
論 文 審 査 委 員	(副査) 教 授 池崎 澄江 准教授 飯田 貴映子 講 師 雨宮 歩

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、訪問看護スタッフの定着に寄与する訪問看護管理者のリーダーシップの行動を他者評価により測定する尺度を開発することを目的とした。さらに、その尺度を活用してどのようなリーダーシップの行動が組織成果に影響を与えるか、訪問看護スタッフの定着の他の要因を含めたモデルを用いて、探索的に分析することである。本研究は以下の3段階で構成された。

研究Ⅰ：訪問看護管理者のリーダーシップ行動の解明

訪問看護スタッフと管理者の合計20名を対象にインタビュー調査し、質的に分析した結果、訪問看護管理者のリーダーシップ行動は、【心理的安全性】、【人を動かす力】、【感情的知性】、【高度な実践力】、【率先垂範】の5つのカテゴリー、39のサブカテゴリーに分類された。

研究Ⅱ：訪問看護管理者のリーダーシップ行動尺度の開発

回答が得られた訪問看護師577名を対象に、リーダーシップ行動を数量的に測定する尺度の開発を行い、【実行力(Execution Ability)】【感情的知性 (Emotional Intelligence Quotient)】の2因子16項目で構成される訪問看護管理者のリーダーシップ行動尺度(LBS-VNM)を開発した。本尺度は信頼性・妥当性が確認され、訪問看護管理者のリーダーシップを測定可能な有効なツールであることが示された。

研究Ⅲ：訪問看護管理者のリーダーシップと看護スタッフ定着の要因が組織成果に及ぼす影響の検証

研究Ⅱで得られたデータを用いて、リーダーシップと訪問看護スタッフ定着の要因が組織成果に及ぼす影響について検証した。その結果、管理者のリーダーシップが人材定着に影響を与えることに加え、【感情的知性】のリーダーシップがワークエンゲイジメント向上の重要な要因であり、給与満足度が若年層や経験の浅い看護師の就業継続意向に大きく影響を与える可能性が示唆された。また、リーダーシップ得点は経験年数に関連は示さなかったことから、リーダーシップは自然には身につかず、教育や訓練による育成が必要であることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、訪問看護スタッフの人材定着に寄与する訪問看護管理者のリーダーシップ行動の解明および他者評価によるリーダーシップを定量的に測定可能な尺度開発を行うことである。本研究は研究1, 2, 3と段階的に進められた。

研究1では、訪問看護管理者が行っているリーダーシップ行動に関するインタビュー調査を看護管理者、スタッフそれぞれ10名に行い、内容分析を行った。この

結果から39のサブカテゴリーからなる訪問看護におけるリーダーシップ行動が明らかとなった。

研究2では尺度開発の手順に沿って尺度項目の作成、試作版の作成、内容妥当性の検討ののちに予備調査の実施後、予備尺度を作成し、3000名の訪問看護師を対象として本調査を行い、信頼性および妥当性の検証を行った。結果、構造的な妥当性および信頼性が検証され、人材定着に寄与する訪問看護管理者のリーダーシップ行動を測定できる尺度が開発された。

研究3では、本調査で得られたデータを用いて、訪問看護管理者のリーダーシップと看護スタッフ定着の要因が組織成果に及ぼす影響を仮説モデルを用いて検証し、管理者のリーダーシップ行動が看護スタッフの就業継続意向に影響を与える可能性が示唆された。

審査では、尺度の一般化可能性、研究デザインによる限界などについての質問に適切に回答し、必要な修正を加えることができた。

以上より、本論文を博士（看護学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	飛世 真理子
学位（専攻分野）	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	千大院看博乙第26号
学位記授与の日付	令和7年3月23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	医療職者の感染予防行動に対する認識 ー医療環境の微生物・微粒子可視化前後の比較ー (主査) 教 授 中山 登志子
論 文 審 査 委 員	(副査) 准教授 斉藤 しのぶ 教 授 和住 淑子 教 授 大内 基司

論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、医療環境における微生物および微粒子可視化前後の医療職者（Healthcare professionals：HCPs）の感染予防行動に対する認識を明らかにすることである。本研究は3段階で構成した。

【研究 1】 医療環境における HCPs の感染予防行動の認識および困難の実態

HCPs の感染予防行動の認識および困難についてWeb 調査した。1193 名より得られた回答をテキストマイニングを用いて分析し、共起ネットワークのサブグラフを参考にカテゴリ化した。HCPs の感染予防行動の認識は【手を洗う】など 11 カテゴリが明らかとなった。4 割の HCPsが困難ありと回答し、理由は【菌やウイルスが目に見えない】などであった。医療環境の微生物および微粒子の可視化は、HCPs の認識に影響を及ぼす可能性を示した。

【研究 2】 医療環境における微生物・微粒子の可視化実験

A 病院の病室など 9 ヲ所で実験を行った。調査に際し、研究者らは HCPs の動きを再現し現実の医療現場に近い気流を作り出した。その状況下で、落下菌および空中浮遊菌の採取と同時に微粒子可視化システムによる撮影を行った。菌は培養同定し、微粒子は動画画像処理ソフトウェア KM2.0 を用いて解析した。その結果、病原微生物などが検出され、微粒子数と動きを明らかにした。

【研究 3】 実験結果提示後の HCPs の感染予防行動の認識

実験結果に基づき、各HCPs への提示資料を作成しWeb 調査した。研究1 に参加した HCPsのうち 390 名より回答を得た。分析は、研究 1 と同じ方法を用いた。実験結果提示により 185名（47.4%）が感染予防行動の認識に影響を受けた。影響理由の多くは、微生物が存在する医療環境の現実を認識できたことであった。改めて感染予防行動の認識を調査した結果、【自分が感染の媒介者にならない意識をもつ】という当事者意識を持ち、感染予防をつながりのある行動として捉えるよう変化した。

医療環境の微生物および微粒子の可視化は、HCPs が微生物の存在を意識化し、感染予防行動の認識の変化に寄与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

研究目的は、医療環境における微生物・微粒子可視化前後の医療職者（HCPs）の感染予防行動に対する認識を解明することである。本研究は、次の 3 段階を経た。

研究 1：HCPs の感染予防行動の認識および困難を明らかにするため Web 調査を実施し、1193 名の回答をテキストマイニングを用いて分析した。その結果、感染予防行動の認識を表す 11 カテゴリと、【菌やウイルスが目に見えない】などの理由により困難ありと回答した者が 4 割であることが明らかになった。

研究 2：A 病院の病室など 9 カ所で実験し、落下菌および空中浮遊菌の採取と同時に微粒子可視化システムを用いて撮影し、菌の培養同定と微粒子の解析を行った。その結果、病原微生物などが検出され、微粒子数と動きを明らかにした。

研究 3：研究 2 の実験結果に基づき資料を作成し、これを用いて研究 1 に参加した HCPs を対象に Web 調査を実施し、390 名の回答を分析した。その結果、185 名（47.4%）が感染予防行動の認識に影響を受けたと回答し、また、当事者意識を持つといった認識の変化がみられたことが明らかになった。

感染予防を目的とした教育プログラムに行動変容の動機につながる要素を組み込

む必要性が指摘されているものの具体的な介入方法が不明な中、約半数の HCPs の感染予防行動の認識に変化をもたらした「微生物・微粒子の可視化実験結果の提示」

といった方法は、今後、HCPs の感染予防行動の変容につながる教育方略として期待でき、本研究の社会的意義は大きい。一方、提示した実験結果のどのような内容

や方法が HCPs の感染予防行動の認識に影響を及ぼし、これより認識に変化があったと回答した者の割合の解釈について、考察を深めることは課題である。

以上より、本論文を博士（看護学）の学位論文として価値あるものと認める。