



Title	Co-existence of major and minor viral populations from two different origins in patients secondarily infected with dengue virus serotype 2 in Bangkok
Author(s)	Orapim, Puiprom
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59756">https://hdl.handle.net/11094/59756</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	オラビム ブイプロム Orapim Puiprom
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25675 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Co-existence of major and minor viral populations from two different origins in patients secondarily infected with dengue virus serotype 2 in Bangkok. (デングウイルス 2 型に 2 回目に感染したバンコクの患者内で共存して存在している由来の異なるメジャーとマイナーなウイルス集団)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 生田 和良
	(副査) 教 授 松浦 善治 教 授 塩田 達雄

## 論文内容の要旨

## 〔目的(Purpose)〕

Dengue virus (DENV) consists of 4 antigenically related but genetically distinct serotypes, named DENV-1 to DENV-4. The majority of people infected with any DENV serotype progress to be asymptomatic but others may develop a wide spectrum of clinical symptoms, ranging from a mild dengue fever to severe dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome. The mechanisms underlying these differences have been variously hypothesized to involve variation in host factors and/or virus virulence factors. In this study, we examined to identify any sequence variation of DENV populations in individual patients plasma obtained from four patients living in Bangkok who had been secondarily infected with serotype 2 (DENV-2) in 2010.

## 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

**Method:** The plasma-derived RNA was directly subjected to reverse transcriptase (RT)-polymerase chain reaction (PCR) at a region including most of domain III of the envelope (E) protein gene, and the PCR products obtained were subjected to clonal sequencing. A total of 78 sequences obtained in this study were phylogenetically compared, together with 601 sequences of the corresponding E region from a public database.

**Result:** All patients carried viral populations containing 2, 3 or 5 genetic variants that consisted of one major variant plus one or more minor variants. Three among 4 patients carried DENV-2 populations of 2 different origins and showed a major variant from one cluster plus one or more minor components from the other while other one showed major and minor variants from a single cluster. Interestingly, these 2 viral populations were separable also by amino acid substitution, H346Y. Phylogenetic analysis of the E sequences from this study together with 601 corresponding sequences from a public database revealed that most of the sequences from both sources consisted of largely 2 independent lineages that were separable by the same amino acid substitution (i.e., H346Y). In the region studied, there was no other amino acid substitution among the viral sequences from both sources. The viral population with tyrosine at position 346 appears to have evolved from an ancient cluster that has conserved this residue.

## 〔総括(Conclusion)〕

Thus, it can be concluded that DENV belonging to two different genetic lineages were co-circulated in Bangkok in 2010. For

these two genotype clusters there was also a clear difference in H or Y at the deduced amino acid position 346 (i.e., H346Y) that was consistent for our sequences and 601 sequences from the public database. Thus, one among the mixed viral genotypes introduced into human individuals seems to be variably selected as the predominant component of the carried viral population, and it is possible that the dynamics of this process could influence virus evolution and disease severity.

#### 論文審査の結果の要旨

デングウイルスは、抗原性が異なる4つの血清型が存在し、熱帯・亜熱帯地域で蚊媒介性にデング疾患を引き起す。申請者らは、タイのバンコク市内の同じ病院に2010年に入院したデング患者4名（いずれもデングウイルス2型に2回目感染した患者）の血液サンプルを用いて、デングウイルスの遺伝子配列の多様性について検討した。4名の患者サンプル由来RNAからデングウイルスE蛋白質内ドメインIIIを含む領域をPCR増幅し、合計78シーケンスを決定した。その結果、いずれの患者にも2～5種類の遺伝子バリエントの存在が認められた。データベースから得られた、601株の対応領域シーケンスとともに系統樹解析を行ったところ、いずれの患者も大きく2つの由来の異なるデングウイルス2型に感染していることが認められた。特に、この由来の異なるデングウイルス2型は、H346Yのアミノ酸置換で特徴づけられることが明らかになった。これらの解析はデングウイルスの進化や病態の機序を理解するうえで重要な知見であり、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。

## 【142】

氏 名	田 中 英 一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 10 月 16 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	OBJECTIVE AND LONGITUDINAL ASSESSMENT OF DERMATITIS AFTER POSTOPERATIVE ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION USING HIGH-DOSE-RATE INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER TREATED WITH BREAST CONSERVING THERAPY: REDUCTION OF MOISTURE DETERIORATION BY APBI  (高線量率組織内照射を用いた乳房温存術後加速乳房部分照射後の放射線皮膚炎の客観的および経時的評価: 皮膚水分量低下の軽減)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 小川 和彦  (副査) 教授 野口 真三郎 教授 富山 憲幸

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

乳癌における乳房温存療法は乳腺部分切除後に放射線治療をおこなうことが標準的である。標準的外部照射は治療期間が5-6週間と長く、患者の負担となっている。短期照射である加速乳房部分照射(APBI)の一法である高線量率組織内照射を開始した。

放射線皮膚炎は、放射線治療の有害反応のひとつであり、乳腺放射線治療の際にもしばしば発生する。しかし、皮膚反応の程度についての普遍的な客観的指標は存在しない。放射線皮膚炎は視診による主観的な観察で評価されてきた。

本研究の目的は、高線量率組織内照射を用いたAPBI後の放射線皮膚炎を定量化することである。さらに、それを、客観的経時に標準的外部照射後の皮膚炎と比較することである。

## 〔方 法〕

APBI(36Gy/6分割/3日)をおこなった乳癌患者22例において照射前、2週後、1ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に皮膚の色素と潤いを測定した。色彩色素計(spectrophotometer)三刺激値タイプによるa\*(赤緑)、L\*(黑白)、b\*(黄青)値の計測と潤い計(corneometer)による測定をおこなった。同時に、Common Toxicity Criteria, version3(CTCv3)による皮膚炎の評価もおこなった。対照として同時期に標準的外部照射による乳房接線照射をおこなった44例(50-60Gy/25-30分割/5-6週)でも同様の評価をおこなった。

APBIはopen cavity implant法により、乳腺部分切除術直後にアプリケータ留置をおこなった。APBIは術後4-5日で開始し、標準的外部照射は術後中央値70日で開始した。

## 〔成 績〕

APBIによりすべての値が変動した。a\*値は赤化、L\*値は黒化、b\*値は黄化(それぞれp<0.0001)、

潤いは低下(p=.02)の方向に変化した。a\*値、L\*値、b\*値とともに外部照射との比較では、統計学的に有意な差は認めなかった。b\*値の変動は外部照射では認められず、APBIでのこの変化は手術手技が大きく依存していると考えられた。また、APBIでは外部照射に比べ乾燥が軽度(p=0.015)で回復も早かった。CTCv3による評価ではすべての皮膚炎がGrade2以下であった。

## 〔総 括〕

色素および潤いの客観的解析により、APBI後の放射線皮膚炎の定量的評価が可能であった。当スケジュールによるAPBIは、標準的外照射に比べ、皮膚色調に関してはほぼ同等の皮膚炎をもたらし、皮膚乾燥の程度は軽度であった。本法により、従来の視診では評価困難な精細な情報取得が可能である。複数の医師で評価することの必要な多施設共同臨床試験などで用いるのに有用な方法と考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、色素及び潤いの客観的解析により、短期間に治療を行う加速乳房多分割照射における放射線皮膚炎の定量的評価が可能であることを、国内外を通して初めて明らかにした。さらに、最近行われるようになってきた加速乳房多分割照射の放射線皮膚炎の程度を客観的に明らかにした。

具体的には、今回検討を行った乳癌術後症例の全例において赤緑、黑白、黄青による色調変化を色彩色素計で、潤い計により乾燥の程度を客観的に評価することが可能であった。また、加速乳房多分割照射は、標準的外部照射と比較して、皮膚色調に関してはほぼ同等な皮膚炎をもたらし、皮膚乾燥の程度は軽度であることを示した。

今回の検討により、従来の視診では評価困難な放射線皮膚炎に関する精細な情報取得が可能となり、今後複数の医師で評価することが必要である多施設共同臨床試験などへの応用が可能となることが期待される。

以上より、本論文は博士の学位授与に値すると考える。

## 【143】

氏 名	の 野 だ ほ 糸 寿 美
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 3 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 1 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Estradiol and Raloxifene induce the proliferation of osteoblasts through G-protein-coupled receptor GPR30  (エストラジオールおよびラロキシフェンはG蛋白質共役受容体GPR30を介して骨芽細胞を増殖させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 木村 正  (副査) 教授 吉川 秀樹 教授 大蔵 恵一

## 論文内容の要旨

### 〔目的(Purpose)〕

女性の更年期におけるエストロゲンの欠乏は、最も一般的な骨疾患である骨粗鬆症の主要な要因である。欠乏により、骨代謝回転が高まり、骨吸収の亢進が骨形成の亢進を上回ることによって発症する。そのため、骨粗鬆症の治療の一つとして、エストロゲンによるホルモン補充療法やSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）が投与される。G-protein-coupled receptor, GPR30は、G-protein-coupled estrogen receptorと考えられているが、骨におけるGPR30の役割は確定していない。この研究の目的は、骨芽細胞由来のcell lineを用いて、骨芽細胞におけるGPR30の機能的役割を解明することである。

### 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) を発現していないヒト胎児由来骨芽細胞hFOB細胞株および、ER $\alpha$ を恒常に強制発現させたphenotype (hFOB/ER9) を用いて実験を行った。まずhFOB細胞にGPR30が発現しているかを確認した。次にestradiolとSERMの一つであるラロキシフェン (RLX) を投与し、細胞増殖効果をMTS-PMS assayにて検討した。細胞増殖に関する細胞内情報伝達経路として知られているMAPキナーゼ、PI3キナーゼが活性化するかをKinase activation assay、またGPR30のagonist, G-1を用いて検討した。ER(-)のhFOB細胞にGPR30の発現を認め、E2, RLXにより細胞増殖効果を認めた。GPR30のsiRNAによりこの増殖効果は抑制された。またE2, RLXによりERKは活性化され、その活性化はinhibitorであるPD98059により抑制された。骨芽細胞へのE2とRLXによる細胞増殖作用には、ERK pathwayとGPR30を介していることが示唆された。

### 〔総括(Conclusion)〕

エストロゲンやラロキシフェンによるhFOB細胞の増殖は、GPR30が関与する。この増殖効果は、少なくとも一部はMAPキナーゼ活性が関与する。この結果は、骨芽細胞におけるGPR30の新たな役割を示唆し、またエストロゲンやSERMの骨折予防効果についての更なる理解に結びつく可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、骨芽細胞由来の細胞株を用いて、骨芽細胞におけるG-protein-coupled receptor, GPR30の機能的役割を解明するため行った。GPR30は、G-protein-coupled estrogen receptorと考えられているが、この受容体を発現し、estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) を発現していないヒト胎児由来骨芽細胞 hFOB細胞株を用いて実験を行った。この骨芽細胞はER $\alpha$ 陰性であるがGPR30の発現を確認した。またエストロゲン (E2) とSERMの一つであるラロキシフェン (RLX) 添加による細胞増殖効果を認めた。この細胞増殖が少なくとも一部は、GPR30、MAPキナーゼを介していた。エストロゲンの代表的な応答遺伝子であるc-Mycの発現が、E2またはRLXにより増加した。上記のE2, RLXによるMAPキナーゼを介する細胞増殖、c-Mycの発現が、GPR30を介していることをGPR30をsiRNAにてGPR30を抑制することにより確認した。この結果は、骨芽細胞におけるGPR30の新たな役割を示唆し、またエストロゲンやSERMの骨折予防効果についての更なる理解に結びつく可能性があることが考えられた。

以上により、本論文は博士論文として価値あるものと考えられる。

【144】

氏名	三上 章良
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25735 号
学位授与年月日	平成 25 年 1 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Sleep Debt Must be Paid Off: Relationship Between Sleep Loss and Mental Health Among Japanese Workers (睡眠負債は返済しなければならない：日本の労働者における睡眠不全と精神健康との関連性)
論文審査委員	(主査) 教授 杉田 義郎 (副査) 教授 磯 博康 教授 井上 洋一

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

日本人の平均睡眠時間は年々短くなっている、労働者の中で夜間の睡眠が不十分（“sleep loss”：睡眠不全）であったり、睡眠不足の借金（“sleep debt”：睡眠負債）を貯めている人は多い。睡眠負債と精神健康とは密接に関係しているが、短時間睡眠・不眠・睡眠不足といった用語が必ずしも厳密に区別されていない。本研究では、「sleep loss」（睡眠不全）を、「夜間睡眠の量の不足（“insufficient sleep”：睡眠時間の不足）」およびあるいは「夜間睡眠の質の低下（“insomnia”：不眠）」と定義し、「insufficient sleep」によって生じる“sleep debt”（睡眠負債）を「休日の平均睡眠時間と平日の平均睡眠時間の差」として計算し、日本の労働者における睡眠不全と精神健康との関連性を調べることを目的とした。

### 〔方法ならびに成績〕

2005年4月から2007年3月まで、大阪府こころの健康総合センターのストレスドックを受検した873名から「精神科治療中ないしは直接にて精神科治療が必要と判断された人」「無職」および「交代勤務者」を除いた725人（20～65歳、平均年齢43.2歳（男344人：平均年齢44.9歳、女381人：平均年齢41.6歳）を解析の対象とした。ストレスドックでは、睡眠習慣・ライフケイント・対処行動・精神健康調査票（The General Health Questionnaire: GHQ）・睡眠健康調査票・ピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburgh sleep quality index: PSQI）・エプワース眠気尺度（Epworth sleepiness scale: ESS）などの質問票による調査に加えて、血液検査・日中短時間睡眠ポリグラフ検査および臨床心理技術者・精神科医師による面接と自律訓練法の紹介を実施した。PSQIは睡眠の質の評価、ESSは日中の眠気の評価、GHQは精神健康度の評価に使用した。本研究は大阪大学保健センター倫理委員会で承認され、対象者全員からデータの研究使用に関して文書にて同意を得た。

《研究1》「現在の睡眠時間は、あなたにとって十分だと思いますか？」という質問に対して、「不足しており、もう少し眠りたい」と答えた「睡眠不全群（464名）」と「十分である」と答えた「睡眠十分群（136名）」との間で、睡眠習慣や精神健康度などを比較検討した。

結果：725名中の64%が睡眠不全を自覚し、「睡眠十分群（18.8%）」と比較して、睡眠時間は平日休日ともに短く、PSQIおよびESSに加えて、精神健康度が悪く、睡眠負債も高かった。

《研究2》「睡眠不全群」において、その理由を問い合わせ、重複回答した124名を除外した後の340名において、「悩みやストレスで眠れないから（52名）」「体の具合が悪いから（30名）」「趣味などで夜ふかしするから（64名）」「仕

事・通勤で睡眠時間がとれないから（104名）」の4群において、睡眠習慣や精神健康度などを比較検討した。前の2群は「不眠による睡眠不全群」であり、後の2群は「睡眠不足による睡眠不全群」であると考えた。

結果：休日の睡眠時間とESSは4群間で差がなかった。PSQIとGHQは「不眠による睡眠不全群」で悪く、「仕事・通勤で睡眠時間がとれないから」群の睡眠負債は「不眠による睡眠不全群」と比べて有意に高かった。

『研究3』「睡眠不全群：不眠と睡眠不足が混在」と「睡眠十分群」から、PSQI得点が5.5を超えるもの（不眠群）を除外し、309名において「睡眠不足」の特徴を明らかにするため、判別分析を行った。さらに、得られた「睡眠不足」の特徴を持ちながら、「睡眠不全（ここでは睡眠不足）」を自覚しない人の精神健康度を調べた。

結果：判別分析の結果、「睡眠不足」に関わる要因として「平日睡眠時間」「起床困難」「睡眠負債」「睡眠維持困難」「ESS」が明らかになった。「睡眠不足」の特徴がありながら「睡眠不足」を自覚しない人においては、「睡眠不足」の特徴も「睡眠不足」の自覚もない人と比べて、精神健康度が悪い傾向がみられた。

#### 〔総 括〕

短時間睡眠、不眠、睡眠不足は互いに重複する場合もあるが、異なる現象であり、その健康への影響を検討する時には、区別して解析することが必要である。睡眠負債は睡眠不足を客観的に評価できる有用な指標となりうる。メンタルヘルス向上のためには、短時間睡眠や不眠だけではなく睡眠負債に注目することが重要である。

#### 論文審査の結果の要旨

短時間睡眠や不眠が心身の健康を悪化させるとの報告は多いが、睡眠に関する主観と客観的評価は乖離することがある。また、必要な睡眠時間には個人差があり、睡眠時間のみで睡眠不足を評価することは難しい。不眠と睡眠不足は重複しうるが、その対応策は全く異なり、明確に区別しなければいけない。本論文は、不眠および/あるいは睡眠不足を「睡眠不全」と定義し、その理由により不眠と睡眠不足を区別して精神健康との関連を調べた。さらに、睡眠不足の特徴が平日の短時間睡眠・起床困難・睡眠負債（休日と平日の睡眠時間差）などであることを示した。睡眠不足の特徴を持ちながら自覚しない人は、特徴も自覚もない人と比べて精神健康が悪く、睡眠不足を客観的に評価することの重要性が示唆された。短時間睡眠や不眠だけではなく、慢性睡眠不足（睡眠負債）を正確に評価し、その改善を図ることの重要性を新たに報告した点で、本論文は学位に値するものと認める。

【145】

氏 名	齋 藤 俊 輔
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）
学 位 記 番 号	第 25736 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 1 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Myoblast Sheet Can Prevent the Impairment of Cardiac Diastolic Function and Late Remodeling After Left Ventricular Restoration in Ischemic Cardiomyopathy (筋芽細胞シートは虚血性心筋症に対する左室形成後の拡張機能障害およびリモデリングを抑制し得る)
論 文 審 査 委 員 (主査)	教 授 澤 芳樹
(副査)	教 授 小室 一成 教 授 中谷 敏

#### 論文内容の要旨

##### 〔方法(Methods)〕

Eight-week old male Lewis rats were used and rat myocardial infarction model was established 2 weeks after left anterior descending artery (LAD) ligation. They were divided into 3 groups: sham operation (n=15; Group-Sham), LVR by plicating the infarcted area (n=15; Group-LVR) and MS implantation with LVR (n=15; Group-LVR+MS). In Group-LVR and Group-LVR+MS, LVR was done as follow: 3-4 mattress stitches with 7-0 polypropylene sutures were placed just onto the border line between infarcted and intact myocardium, and the infarcted myocardium was excluded. Myoblasts were isolated from the skeletal muscle of the anterior tibialis from 3-week-old male Lewis rats and made into cell sheet using temperature-responsive culture dishes (UpCell®, Cellseed, Tokyo, Japan). In Group-LVR+MS, 5 layers of myoblast sheets were attached directly to the intact myocardium without sutures subsequently to LVR.

##### 〔成績(Results)〕

Two weeks after LAD ligation, severe dilatation of the LV chamber and severe asynergy of the anterior wall were observed in all the rats. After LVR, left ventricular dimension at end-diastole (LVDd) and end-systole (LVDs) significantly decreased and left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly increased in Group-LVR and in Group-LVR+MS 3 days after treatment. Serial echocardiographic study revealed significant LV re-dilatation and decrease of ejection fraction 4 weeks after LVR in Group-LVR. MS implantation combined with LVR prevented those later deteriorations of LV function in Group-LVR+MS. Mitral valve E/A ratio showed significant restrictive pattern after LVR. In Group-LVR, the restrictive pattern progressed even further with time. However, addition of the myoblast sheets implantation attenuated the progression of the restrictive pattern. Four weeks after the operation, a hemodynamic assessment using a pressure-volume loop showed significantly preserved diastolic function in Group-LVR+MS: end-diastolic pressure (LVR vs. LVR+MS:  $9.0 \pm 6.6$  vs.  $2.0 \pm 1.0$  mmHg,  $p < 0.05$ ), the time constant of isovolumic relaxation (LVR vs. LVR+MS:  $19.8 \pm 2.2$  vs.  $14.4 \pm 1.2$  msec,  $p < 0.05$ ), and end-diastolic pressure-volume relationship (LVR vs. LVR+MS  $42 \pm 23$  vs.

13 ± 6, p < 0.05). Histological examination revealed cellular hypertrophy and LV fibrosis were significantly less and vascular density was significantly higher in Group-LVR+MS than in the other 2 groups. RT-PCR demonstrated significantly suppressed expression of transforming growth factor-beta, Smad2, and reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in Group-LVR+MS.

#### 〔総括(Conclusion)〕

MS implantation decreased cardiac fibrosis by suppressing the pro-fibrotic gene expression, and attenuated the impairment of diastolic function and the late remodeling after LVR. It is suggesting that MS implantation may improve long-term outcome of LVR for ischemic heart disease.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は虚血性心疾患に対する左室形成術に筋芽細胞シート移植を併施することで、左室形成術の問題点である左室拡張機能障害と再リモデリングを抑制し得るどうかを検討したものである。

ラット慢性心筋梗塞モデルに対し梗塞部位を縫縮する左室形成術を行うと、術後一時的に左室径・左室駆出率の改善を認めるものの、術後4週間目には左室径の再拡大と駆出率の低下を来たした。一方、左室形成術に筋芽細胞シート移植を併施すると、術後の心機能低下が抑制され、左室拡張機能の改善が示された。筋芽細胞シート併施群では組織学的に血管新生の増加と左室線維化の抑制を認め、組織線維化の因子であるTGF-β、Smad2、RECKの遺伝子発現の抑制を認めた。

ラット心筋梗塞後左室形成術モデルにおいて、筋芽細胞シート移植は組織線維化に関わる遺伝子発現を抑制し組織の線維化を抑制することで拡張機能障害を改善する可能性が示唆された。

本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。

#### 【146】

氏名	いけ 側 均
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 25737 号
学位授与年月日	平成25年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Effects of Exchange Transfusion With Liposome-Encapsulated Hemoglobin on $\dot{V}O_2/\dot{D}O_2$ (酸素代謝から検討したリポゾーム内包化ヘモグロビンによる血液置換効果)
論文審査委員 (主査)	教授 嶋津 岳士
(副査)	教授 澤 芳樹 教授 奥村 明之進

#### 論文内容の要旨

##### 〔目的(Purpose)〕

救急医療の現場において輸血はなくてはならない治療法だが、同時に感染症や血液型不適合などの様々な危険性を併せ持つ。その欠点を補うべく、献血由来の赤血球抽出ヘモグロビン (Hb) をLiposomeに内包した人工赤血球 (Neo Red Cell, NRC) が開発され、代用血液として注目されている。今回我々は、NRCで循環血液量の大半を置換した個体の酸素代謝能を、iv vivoにおいて明らかにすることを目的に本研究を行った。

##### 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

体重2.4～2.8kgの家兎を静脈麻酔、気管切開下に調節呼吸とした。剣状突起下に心嚢を開窓し、バルーンを留置した。血行動態は侵襲的に、心拍出量は熱希釈法で測定し、酸素消費量 ( $\dot{V}O_2$ ) は呼気回収法で求めた。Baseline値を測定した後150秒かけて9ml/kgの血液を脱血、その後150秒かけて、同等量の置換液を静脈内投与し、これを8回繰り返した。用いた置換液により、ヒトアルブミン加NRC ([Hb] = 6.0g/dl,  $P_{50}$  = 45～55mmHg) (NRC群；n=5)、生理食塩水で2倍希釈した自己血 (RBC群；n=5)、ヒトアルブミンのみ (Plasma群；n=4) の3群を作成した。置換開始60、90、120分後に血行動態、血液ガス分析、 $\dot{V}O_2$ 、内転筋組織酸素分圧を測定した。その後段階的に心タンポンナーデを加え、 $\dot{V}O_2$ /運搬量 ( $\dot{D}O_2$ ) 関係をdual-line methodを用いて解析し、個体酸素摂取率が限界に達する $\dot{D}O_2$ 値 ( $\dot{D}O_2$ crit) を求めた。

1) 血液中Hb濃度：血液置換前後で、NRC群は、11.4±0.7 g/dlから5.7±0.5 g/dl、RBC群は、12.1±0.7 g/dlから6.0±1.2 g/dl、Plasma群は11.6±1.3 g/dlから1.5±0.3 g/dlとなった。またNRC群のヘマトクリット値から求めた血液置換率は約86%であった。

2) 血行動態：NRC群の平均動脈圧に血液置換前後で有意な変化は見られなかったが、RBC群では、置換後60、90分後にbaseline値より有意に低下し、90分後ではNRC群と比べても有意に低下した。NRC群、RBC群に心拍数および心係数の有意な変化は見られなかった。Plasma群は、血液置換開始後に進行性の循環不全をきたし120分までに全例死亡した。

3) 全群の動脈血 $P_{O_2}$ は高値に維持され、低酸素血症はみられなかった。NRC群、Plasma群では血液置換開始後から血中乳酸値上昇を伴う代謝性アシドーシスを呈したが、RBC群では有意な変化はなかった。内転筋組織酸素分圧は、いずれの群でも60分後にbaseline値より有意に低下した。NRC群は90、120分後にも60分値と同等の低値を示すが、RBC群は経時的回復を示し、120分後にbaseline値に復した。Plasma群は著しい低値のまま死亡した。

4)  $\dot{V}O_2/\dot{D}O_2$ 関係の解析では、 $\dot{D}O_2$ crit値は、NRC群 (10.4±1.1 ml/min/kg) に対し、RBC群 (9.4±1.1 ml/min/kg) と有意差を認めなかった。また、dual-line methodで得られるsupply-dependent line、supply-independent lineの勾配は両群間に有意差を認めず、同等であった。

##### 〔総括(Conclusion)〕

Hbを含まないと致命的になる血液置換を実施しても、NRCを用いた群は、同等の赤血球Hb濃度のRBC群同様、全例生存した。 $\dot{V}O_2/\dot{D}O_2$ 関係の解析結果から、NRC群の個体としての酸素摂取能は、RBC群と同等であった。他方、NRC群はRBC群より高い平均動脈圧を呈し、またRBC群ではみられない血液置換後に遷延する乳酸アシドーシスが生じ、内転筋組織低酸素を呈した。これらの結果は、NRCが個体酸素代謝の面から有用な人工赤血球として機能することを示す。同時に、骨格筋を含む一部組織において血管攣縮などの機序を通じて組織低酸素を惹起する可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

人工赤血球は、感染を考慮せず血型に無関係であり、安全な輸血医療手段として開発されてきた。現在、ヘモグロビンをリポゾーム膜に内包したカプセル化ヘモグロビンが新基盤となり、脳や心臓などの臓器あるいは局所への酸素運搬が改善されることが動物実験で示されている。しかし個体全体が輸血血液で人れ替わる様な大出血を想定した場合、酸素受給が成り立つかは分からなかった。今回、ウサギを用いた可変式心タンポンナーデモデルを用いて、個体ほぼ全体をNRC（カプセル化ヘモグロビンの一種であるNeo Red Cellを用いた）に置換したウサギ（NRC群）と、同じヘモグロビン濃度になる様に調節したウサギ（RBC群）の酸素消費量・運搬量関係を中心に、酸素代謝能を評価した。NRC

群は若干乳酸アシドーシスを呈するものの、RBC群と同等に酵素運搬量・消費量は維持され、酵素摂取率にも差はなかった。NRCは個体酵素代謝の観点から、十分な酵素運搬体としての機能があると考えられた。この研究は、学位に値する。

【147】

氏名	なかえはるひこ 江 晴 彦
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 25738 号
学位授与年月日	平成25年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Does Splenic Preservation Treatment (Embolization, Splenorrhaphy, and Partial Splenectomy) Improve Immunologic Function and Long-Term Prognosis After Splenic Injury? (外傷性脾損傷に対する脾臓温存療法(塞栓術、脾縫合術、そして脾部分切除術)は免疫能と長期予後を改善するか?)
論文審査委員	(主査) 教授 嶋津 岳士  (副査) 教授 朝野 和典 教授 土岐 祐一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

外傷性脾損傷の治療は永らく脾摘除術が主流であった。1970年代より脾臓の免疫学的機能の重要性と脾摘後重症感染症(OPSI)の危険性が認識されるようになり、今日では脾温存治療(脾塞栓術、脾縫合術、脾部分切除術)が主流となっている。しかし、脾温存治療によって脾摘後重症感染症(OPSI)などの重症感染症が実際に防止されるかの検証はなされていない。そこで、脾温存治療後と脾摘除術後の患者の免疫能の変化および長期予後について多施設共同研究を行い、治療効果を比較検討した。

〔方法〕

全国の7救命救急センターが参加し、各施設で最短5年から最長21年間の外傷性脾損傷(全期間1982年～2005年)計450症例が登録された。そのうち脾温存治療群124例と脾摘群100例を対象とした。該当患者に電話をかけ、予後及び易感染性の有無について調査を行い、さらに了解を得られた患者には採血と腹部CTを実施して、血液生化学検査、各種免疫能、Howell-Jolly小体の有無、肺炎球菌抗体価、残存脾臓体積を測定した。

〔結果〕

予後を調査したのは脾摘群66例、脾温存群34例で、それぞれ平均6.3年、11.5年、(範囲0.6年から19.1年)のフォローアップを行い(それぞれ760患者・年、213患者・年)、いずれにも入院を要する重症感染はなかった。

血液検査を脾摘群(SN)24例、温存群(PT)34例において、腹部CT検査をPT33例において行った。末梢血検査では、白血球数(SN 6880、PT 5830/ $\mu$ L)、リンパ球(SN 2830、PT 2130/ $\mu$ L)、血小板(SN 32.1万、PT 25.5万/ $\mu$ L)といずれも正常範囲内であったが、脾摘群が脾温存群と比べ有意に高値であった。末梢赤血球内に出現するHowell-Jolly小体は脾機能低下時に見られるが、脾摘群では23例中20例(87%)が、脾温存群では32例中1例(3%)が陽性となり、明らかな差を認めた。血液生化学検査ではいすれも正常範囲内であった。

液性免疫ではC3、C4、CH50、IgA、IgMはいすれも正常範囲内で、2群間に有意差はなかった。一方、IgGは両群とも正常範囲内であったが、脾摘群は脾温存群に比べ有意に高値であった。リンパ球分画ではCD3、CD4は共に正常範囲内であったが、脾摘群でCD4が有意に高値であった。CD8、CD4/CD8比には有意差はなかった。CD19は共に正常範囲内であったが、脾摘群が有意に高かった。

脾温存群では33例の脾臓体積を測定し、平均130ml±56ml(48～287ml)であった。この脾臓体積と各種免疫能の指標との相関は認められなかった。

肺炎球菌抗体の14価の血清抗体価(IgG)を測定したところ、いすれの血清型においても2群間に有意差を認めなかった。血清抗体価は型によって様々で、平均抗体価が最も高いのは5型で3.9(SN群)および2.1(PT群) $\mu$ g/mL、最も低いのは4型でそれぞれ0.28、0.21 $\mu$ g/mLであった。各血清抗体価は1.0 $\mu$ g/mL以上で有効とされており、大部分の患者は多くの血清抗体価がこの基準値を下回っていた。全ての患者が基準値を超えていたのは1型のみであった。この基準値を下回った血清抗体型の数は、脾摘群では平均3であったが、脾温存群では平均4であり、脾温存群の方が基準値に満たない抗体型数が多い傾向にあった。

〔総括〕

本研究は外傷性脾損傷患者の長期予後を、治療法別に肺炎球菌抗体血清抗体価および残存脾臓体積の観点から検討した初めての報告である。計973患者・年の予後調査を行ったが脾摘後重症感染症(OPSI)はなかった。

一般的な予測とは反対に、IgM、肺炎球菌抗体血清抗体価を含めて、脾温存群の患者の免疫能は必ずしも脾摘群より良好ではなく、むしろ同等かより低値であった。また、残存脾臓体積と免疫能に相関はなかった。以上より、外傷性脾損傷の治療として脾温存治療を選択すれば、脾摘除術と比較して良好な免疫学的機能が温存されるという結果は得られなかった。すなわち、脾温存治療後においても脾摘後と同様にOPSIに対する予防(ワクチンや抗生物質投与)ならびに易感染性に留意した経過観察が必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

外傷性脾損傷に対する脾摘治療と脾温存治療との影響を比較検討するため、長期予後、免疫能の変化について多施設研究を行った。脾摘群66例、脾温存群34例の計973患者・年についての調査では脾摘後重症感染症(OPSI)はなかった。脾摘群24例、温存群34例に対して血液検査を行い、白血球数、リンパ球数、血小板数は、いすれも正常範囲内であったが脾摘群が有意に高値であった。Howell-Jolly小体陽性率は脾摘群87%、脾温存群3%と、脾温存群にろ過機能の温存が認められた。脾摘後に低下することが定説となっているIgMは両群間に有意差がなく、IgGは脾摘群が有意に高値であったが、いすれも正常範囲内であった。14価の肺炎球菌抗体濃度はいすれも2群間に有意差はなかったが、個人で見ると有効濃度以下の血清抗体型数はむしろ脾温存群に多い傾向があった。脾温存治療は脾損傷に対する第一選択とされているが、Howell-Jolly小体陽性率以外には免疫学的指標の明らかな改善効果がないことを多施設の臨床研究で明らかにしたことは、学位論文に値すると考えられる。

氏 名	木 曽 啓 裕
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 25748 号
学 位 授 与 年 月 日	平成25年2月19日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Novel algorithm for quantitative assessment of left ventricular dyssynchrony with ECG-gated myocardial perfusion SPECT: useful technique for management of cardiac resynchronization therapy (心電図同期心筋血流SPECTを用いた左室収縮協調不全の新たな定量的解析法:心臓再同期療法への有用性について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 畑澤 順 (副査) 教授 富山 憲幸 教授 小室 一成

### 論文内容の要旨

#### [目的(Purpose)]

心臓再同期療法(CRT)は慢性重症心不全に対する治療法として確立しているが、適用を受けた患者の約3割は十分な治療効果が得られていない。そこで、CRTの有効性改善には治療効果予測を反映した適応決定の重要性が認識されるようになり、種々の報告からその予測には左室の収縮協調不全の存在が最も重要な因子の一つとして注目されるようになった。今回、私たちは心電図同期心筋血流SPECTを用いてその左室収縮協調不全を定量的に解析する新たな方法を考案し、実際の症例に適用してその解析法と従来から左室収縮協調不全の評価に用いられている心臓超音波検査の組織ドップラー法との比較を行い、さらにはCRTの治療効果予測や効果判定などの臨床的な有用性について検討した。

#### [方法ならびに成績(Methods/Results)]

方法:33例の慢性重症心不全患者を対象に、CRT植え込み前及び6ヶ月後に<sup>99m</sup>Tc-MIBIを用いた安静時心電図同期心筋血流SPECT(R-R間隔16分割)を施行した。左心機能(収縮末期容積:LVESV・駆出率:LVEF)の計測にはQGS(Quantitative Gated SPECT)ソフトウェアを使用した。左室収縮協調不全の解析アルゴリズムとしてはまず、左室4分割モデル(中隔・前壁・側壁・下壁)を使用し、各領域においてFourier近似を適用した「時間-放射線曲線」を計測した。その「時間-放射線曲線」から、部分容積効果に基づき1心周期あたりの放射線カウントがもっとも高値を示した時相を「収縮末期」と定義し、心電図上のR波から収縮末期までの時間を「収縮末期時間:Time to end-systole (TES)」とした。左室4領域のTESをそれぞれ算出した後に4領域間でのTESの最大時間差を計測し、R-R時間で補正したものをDyssynchrony Index(DI)と定義して左室収縮協調不全の評価指標として用いることとした。また、心臓超音波検査の組織ドップラー法を用いた左室収縮協調不全の指標として心筋局所間の最大収縮期速度到達時間(Time to peak velocity:TPV)の最大時間差( $\Delta$ TPV)を求めた。

結果:33例を対象にした解析結果では、DIはCRT前の左室機能指標と有意な相関関係を示

し(DI vs.LVEF;  $r = 0.57$ ,  $P < 0.0001$ . DI vs. LVESV;  $r = 0.64$ ,  $P < 0.0001$ )、左室機能が低下しているほど左室収縮協調不全が高度であることが示された。さらにCRT後の心機能指標の変化から、LVEFの10%以上の改善もしくはLVESVの10%以上の縮小を認めた症例をCRT有効群(n=18)と定義し、それ以外の無効群(n=15)との間でDIを比較したところ、CRT前のDIは有効群で有意に高値を示し( $25.9 \pm 22.2$  vs.  $10.8 \pm 8.9$ ,  $P = 0.01$ )、左室収縮協調不全が高度な症例ほどCRT治療効果が高いことが示された。さらにCRT後のDIの変化量に関しても有効群では有意なDIの減少が認められ( $25.9 \pm 22.2 \rightarrow 13.6 \pm 10.9$ ,  $P < 0.05$ )、CRTによる左室収縮協調不全の是正が心機能改善に寄与していることも示された。さらに組織ドップラー法による評価指標の $\Delta$ TPVとの比較においても、DIは統計学的に有意な相関を認めた( $r = 0.38$ ,  $P < 0.05$ )。

#### [総括(Conclusion)]

今回、私たちが考案した心電図同期心筋血流SPECTによる左室収縮協調不全の新たな定量的評価法は心臓超音波検査の組織ドップラー法を用いた評価法と同様の傾向を示し、CRTの効果予測並びに効果判定に有用であることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

今回の研究は心筋血流SPECTを用いて、心筋局所の収縮時相のずれ(左室収縮協調不全)を検出し、心臓再同期療法(CRT)の治療効果予測や効果判定に対する有用性を検討したものである。

その原理としては心筋壁の収縮に伴い画像上の心筋濃度(カウント)が増大するという「部分容積効果」を解析して局所収縮時相を同定するもので、その評価指標 Dyssynchrony Index (DI)が提唱されている。なお、この解析は通常検査として施行されたデータから後からでも解析できるという利点がある。

実際の症例を用いた検討では、「DIが高値=左室収縮協調不全の程度が強い」症例ほど、CRT治療の恩恵が得られることも証明された。

また、左室収縮協調不全の計測精度として、従来から用いられている心臓超音波検査:組織ドップラー法と比較しているが、計測値には有意な相関が認められていることから、今後臨床における有用性は広がるものと推察される。

以上のような研究内容から、本研究は学位に値するものと認める。

——博士（保健学）の部——

## 【1】

氏 名	もろ 師 岡 友 紀
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 7 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	生体肝移植ドナーの Quality of Life 尺度の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 梅下 浩司 (副査) 教授 荻野 敏 教授 荒尾 晴恵

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### I. 研究の背景

生体肝移植において、ドナーのQuality of Life (QOL) を評価指標として用いる意義は大きい。これまでの生体肝移植ドナーのQOL評価は、Short Form 36 (SF-36) など包括的尺度を使用することが多く、生体ドナーに特異的な尺度は存在しない。そこで本研究は、生体肝移植ドナーQOL尺度を開発し、信頼性と妥当性を検証することを目的として実施した。

#### II. 研究方法

##### 1. 予備調査

- (1) 対象：大阪府下A大学病院で生体肝提供のため肝部分切除術を受けた退院後のドナーとした。
- (2) データ収集法：個別の半構成的面接を実施した。調査期間は2009年4月～10月であった。
- (3) 倫理的配慮：研究の目的、自由意志による参加や個人情報保護を、文書を用いて説明し署名による同意を得た。大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。
- (4) 分析方法：録音した面接の会話内容を逐語録とし、質的記述的に分析した。

##### 2. 本調査

- (1) 対象：国内5施設で生体肝提供手術を受け術後1か月以上経過したドナー965名を対象とした。
- (2) データ収集法：無記名の自己記入式質問紙調査を郵送法にて実施した。再テスト信頼性を検討する目的で一部の対象に再調査を実施した。調査期間は2011年2月～6月とした。
- (3) 調査内容
  - 1) 生体肝ドナーQOL尺度試作版：予備調査による概念枠組みをもとに独自に質問項目を作成し尺度素案とした。回答は5段階評定とし、数値が高いほどQOLが高くなるよう1～5点に配点した。生体肝ドナーハイ5名に回答を求めるとともに意見聴取を行い、表面妥当性の確認および項目の修正と選別を進めた。最終的に38項目を試作版項目として採用した。
  - 2) SF-36 v2<sup>TM</sup> 日本語版：尺度の併存妥当性確認のため用いた。下位尺度は、身体機能、日常役割機能

(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康、の計8つから構成される。信頼性と妥当性は検証され標準化が終了している。

- (3) 属性および背景：性別と年齢、肝提供手術を行った年、レシピエントとの関係、レシピエントの年齢、レシピエントの状態、に対する回答を求めた。
- (4) 倫理的配慮：研究の趣旨、個人情報保護、参加における自由意思の保障について記した説明文書を同封し、調査票への回答をもって同意が得られたものとした。大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会をはじめ、調査対象施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

#### III. 結果

##### 1. 予備調査

- (1) 参加者の背景：研究参加を打診した20名のうち18名の参加を得た。16名を分析対象とした。
- (2) QOLの構成要素：23のサブカテゴリーから構成される7つのカテゴリーを得た。【傷】【消化器症状による不快感と負担感】【臓器切除や喪失への思い】【手術のダメージ】【理解されにくい不健康感】【費用負担に惹起される移植医療への思い】【意思決定に対する納得感】と命名した。

##### 2. 本調査

- (1) 参加者の背景：回収数は447名（回収率54.5%）、432名を分析対象とした。男性216名（50.0%）、女性210名（48.6%）、平均年齢と標準偏差は $44.1 \pm 12.4$ 歳（19～75歳）、手術年の中央値は2006年（範囲1992年～2011年）であった。ドナーからみたレシピエントの関係は、子122名（28.2%）、親151名（35.0%）、配偶者82名（19.0%）、同胞56名（13.0%）、その他18名（4.2%）であった。レシピエント18歳未満は96名（22.2%）、18歳以上は332名（76.9%）、レシピエント死亡は86名（19.9%）であった。
- (2) 不適切な項目の除外：欠損値が大きい項目、天井効果が著しい項目を除外した。また、重複する内容を測定し尺度の冗長性を高める項目を除外した。
- (3) 妥当性の検証：探索的因子分析にて因子妥当性を検討した。主因子法、プロマックス回転による因子分析を行い、固有値およびスクリーピロットを参考に検討し、最終的に7因子26項目を抽出した。累積寄与率64.2%、因子負荷量は0.3以上であった。各因子は「手術のダメージ」「キズ」「満足感」「負担感」「後遺症」「消化器症状」「周囲の理解」と考えられた。尺度得点間の相関係数を算出したところ因子名の意味する概念と矛盾は認められない有意な相関が得られた。術後の経過年数による変化が想定される下位尺度に関し、対象を手術年により群分けし比較したところ、「手術のダメージ」( $p < .01$ ) および「キズ」( $p < .05$ ) に有意な差が認められ、術後長期群は術後短期群に比較して下位尺度得点が高かった。以上により構成概念妥当性を確認した。また、生体肝ドナーQOLとSF-36、それぞれの下位尺度得点との相関係数を算出したところ、「手術のダメージ」はSF-36の「日常役割機能(身体)」( $r = 0.680$ ) および「体の痛み」( $r = 0.606$ ) との相関が高く、「キズ」はSF-36の「体の痛み」( $r = 0.632$ ) との高い相関が得られた。以上により、SF-36を基準とする併存妥当性が確認できた。
- (4) 信頼性的検証：下位尺度の $\alpha$ 係数を算出したところ、「手術のダメージ」、「キズ」、「満足感」、「後遺症」、「周囲の理解」は0.7～0.8以上の高い値が得られ、内的整合性による信頼性が確認された。しかし第4因子「負担感」は0.670と若干低い値で、第6因子「消化器症状」は0.431となり低い値となった。再テスト法では0.749～0.918の高い相関が得られ、安定性が確認された。
- (5) 仮説の検証：属性や背景因子により下位尺度に差異が認められるか検討した。経過年数、年代、入院期間、レシピエントの年齢や状況による差異が認められた。

#### IV. 考察

##### 1. 生体肝ドナーQOLの概念枠組みの検討

開発したQOL尺度は、予備調査で得られた概念枠組みと若干異なるものの、ほぼ矛盾のない因子構造が得られた。すなわち、質的な分析結果が統計的に支持されたと考えられる。

##### 2. 尺度としての有用性：信頼性と妥当性

開発した生体肝ドナーQOL尺度は、構成概念妥当性、基準関連妥当性はあると考えられた。また、再テストによる安定性、内的整合性もあり信頼性についても確認できた。ただし、下位尺度の「消化器症状」は慎重に結果を解釈するのが良いと考えられる。対象の属性や背景因子による差異においては、仮説と矛盾しない結果が得られた。

##### 3. 研究の限界

「満足感」など精神的要素に関する必要十分な項目の再検討、概念枠組みにおける演繹的分析の併用、評定尺度の再検討、モデル構築など実施し、より洗練した尺度にしていく必要がある。

#### V. 結論

生体肝移植ドナーQOL尺度の開発を行い、26項目7つの下位尺度から成る尺度を構成し妥当性と信頼性を確認した。本尺度により生体肝移植ドナーに特有のQOLの定量的評価が可能と考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は生体肝ドナー特異的QOL尺度を開発し、その信頼性と妥当性を検証したものである。

予備調査は、生体肝ドナー16名に対する個別の半構成的面接結果を質的帰納的に分析し、生体肝ドナーのQOLが7つの概念から構成されることを見出した。本調査では、国内5施設の生体肝ドナーを対象とし無記名自記式質問紙法にて尺度案を郵送調査し、432名の分析結果から7因子26項目を抽出した。探索的因子分析における累積寄与率は64.2%、各項目の因子負荷量は0.3以上で、因子妥当性は十分であった。それぞれの因子を、「手術のダメージ」「キズ」「満足感」「負担感」「後遺症」「消化器症状」「周囲の理解」と命名した。下位尺度得点間の相関係数や術後の経過年数による差異にて構成概念妥当性を検討した後、SF-36の基準関連妥当性を検討し、いずれの妥当性にも問題が認められないことを確認した。また、信頼性については内的整合性および再テスト信頼性から検証し、使用に耐えうる値を得た。開発された尺度は予備調査と矛盾のない因子構造で、質的な分析結果が統計的に支持された。

生体ドナーのQOLを含めた健康管理は世界的な課題になっており、本研究の学術的価値は高いと考えられる。開発された生体肝ドナー特異的尺度は、SF-36には含まれない要素を含み、部分肝切除術の影響を重視するもので、生体肝ドナーに特有の移植手術における主観的評価を測定可能である。尺度開発の過程において方法論上の問題は認められず、再現性は良く保たれ、妥当性における問題も認められない。本尺度を用いることで、生体肝ドナーのQOLの定量的評価をより鋭敏に行うことが可能と考えられる。

今後、この尺度を用いた調査結果の分析を通して、生体肝ドナーのQOL予測式を開発することも可能である。より良いドナー選択のためQOLを適切に予測する必要性は高く、発展的な成果が期待される。また尺度開発の過程で得られた知見は、他の臓器移植における生体ドナーのQOLについても幅広く応用可能であり、移植医療・看護の発展に寄与するものと考えられる。

以上より、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考える。

#### 【2】

氏 名	高木 昭浩
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学 位 記 番 号	第 25677 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
医学系研究科保健学専攻	
学 位 论 文 名	SPECT を用いた脳血流定量法における画質と定量精度の向上に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 村瀬 研也 (副査) 教授 井上 修 教授 石田 隆行

#### 論文内容の要旨

Technetium-99m ethyl cysteinate dimer(以下、<sup>99m</sup>Tc-ECD)を用いた脳血流SPECTは、非侵襲的な脳血流定量解析法としてその有用性が広く認められ、多くの施設で一般臨床に用いられている。さらに、脳血管拡張剤であるAcetazolamide(ACZ)を使用し脳循環予備能を評価することは、脳虚血の重症度診断や脳虚血発作の再発予測、内膜剥離術の適応の決定において重要である。その検査法として、以前我々は、ACZに対する反応性がACZ投与後の時間に依存することを評価するために3回に分割して<sup>99m</sup>Tc-ECDを静注するプロトコールとしてTIME(Triple Injection Method of ECD)法を報告した。このTIME法では、安静時とACZ負荷時(7.5分と20分時)の3回のSPECT撮像を連続して行い、安静時脳血流値とそれぞれ2点のACZ負荷時脳血流値を求め、脳循環予備能を反応時間の違いとともに評価した。このTIME法は<sup>99m</sup>Tc-ECDを3回に分割して静注するため、1回の投与量に制限がある。しかし、収集時間の延長は被験者の負担となり、また検査の精度を劣化させる体動を招くことがある。また、データ解析において煩雑な画像演算と様々な閑心領域(Region of Interest:ROI)の設定などが術者に委ねられており、再現性を含めた精度が問題となっていた。このことから、収集カウントの不足と画像減算による画質劣化の改善およびROI設定の自動化による再現性向上は、非侵襲的脳血流定量を行う上で臨床上極めて重要である。

本論文は、収集カウントの不足と減算による画質劣化の改善、ROI設定の自動化による再現性向上の提案、およびこれらを組み込んだ脳血流定量解析の自動化ソフトウェアであるAQCEL(Automatic Quantitative Cerebral Vascular Reserve Estimation Tool)を開発し、その有効性を検討した結果をまとめたものである。

#### I. SPECTにおける投影データ補間による画質向上(補間処理法)

TIME法は<sup>99m</sup>Tc-ECDを3回に分割して静注するために1回の投与量に制限があり、収集カウントが不足する。収集カウントを増やすためには、投与量を増加させることや、SPECT収集時間の延長が可能となる。しかし、投与量の増加は被曝の増大になること、収集時間の延長は、被験者の負担と検査の精度を劣化させる

体動を招くことがあることに加え、ACZ負荷時間にも影響するため現実的ではない。

一般的にSPECT収集は、頭部全体360度方向を6度間隔にてサンプリング収集が行われている。この場合隣り合う投影データ間の角度データは収集されず、欠落することになる。本研究では、6度などの粗い間隔で得られた投影データに対して、欠落する角度サンプリングの投影データを補間処理により推定し、1度毎360方向の投影データを作成する補間法を考案した。この結果、補間処理後のSPECT画像では、投影データの角度サンプリング数が増えることにより、辺縁の線状偽像(Streak Artifact)やノイズが低減し画質が改善していることが確認できた。収集時間が2倍の投影データから再構成したSPECT画像と比較した結果、画質の指標であるNMSE (Normalized Mean Square Error) 値やRMSU (Root Mean Square Uncertainty) 値は補間処理前のSPECT画像に比べ補間処理後のSPECT画像の方が、収集時間が2倍のSPECT画像により近い値となった。また、補間処理によってコントラストや濃度比は影響を受けないことも確認された。

## II、定量解析における再現性の向上のための設定（標準化Lassen補正法）

非採血の脳血流定量解析として、一般に行われているPatlak plot法がある。この方法では、まず大脳の健常側の平均脳血流値 (mCBF) を算出する。次に、SPECT画像に対してLassen補正式を用いて変換し、局所脳血流値の算出が行われる(以下、Lassen補正法)。Lassen補正法は、Patlak plot法を用いて算出したmCBF値とSPECT画像の健常側参照領域内の平均SPECT (mSPECT) 値を用いて行い、局所の定量SPECT画像が作成される。しかし、従来の方法では、mSPECT値を求めるために参照部スライスの選択と正常側のROI設定が術者に委ねられている。それらの設定には、”あいまいさ”が含まれているため、解析結果にばらつきを生む可能性があることが報告されており、再現性にも問題があるとされていた。

通常SPECT画像は、被検者ごとに形状やスライス数に違いが生じる。近年、SPECT画像の雛形に合わせこむ手法として、SPM(Statistical Parametric Mapping)を使用した解剖学的標準化が行われている。この解剖学的標準化を行った後のSPECT画像は、雛形と同様の形状やスライス数となる。そのSPECT画像に対して、脳血管支配に合わせた12領域の固定ROIを設定し、ROI内のSPECT値を算出する3DSRT(Three-dimensional Stereotactic ROI Template)が開発された。そこで、解剖学的標準化後のSPECT画像に対して、健常側参照領域のスライス選択とROI設定を行う方法(以下、標準化Lassen法)を提案した。この方法を用いることにより、統一した共通のスライスの設定とそれらの範囲に含まれるROI値をそのままmSPECT値として使用したLassen補正法を行うことが可能となった。標準化Lassen法は、術者による設定を必要としないため再現性が担保された。さらに、標準化Lassen法で得られた局所脳血流は、熟練者の設定した従来の方法で得られた局所脳血流値とも近似しており、臨床で使用可能な脳血流定量解析法であると考えられた。

## III、脳血流定量解析の自動化ソフトウェア(AQCEL)の開発

ACZに対する反応性がACZ投与後の時間に依存することを評価するために、<sup>99m</sup>Tc-ECDを3回静注するプロトコール(TIME法)でSPECTデータを収集した場合、安静時、7.5分時、20分時の3つの投影データが存在する。しかし、7.5分時と20分時の投影データは減算処理していないため、投影データ間の演算(減算)が必要となる。そこで、これらの煩雑な減算や定量解析の設定を組み込み自動解析処理が可能なソフトウェア(AQCEL)を開発した。開発したAQCELでは、減算による画質劣化を抑えたOSEM(Ordered Subsets Expectation Maximization)法アルゴリズムを用いて、画像再構成と減算処理を同時に行う。次に、再構成したSPECT画像に対してSPMを使用して解剖学的標準化を行う。さらに、局所脳血流値の算出は、標準化Lassen法を用いる。このAQCELを使用することにより、画像減算およびLassen補正法の処理が完全自動で行えるため、局所の脳血流定

量解析が簡便に行え、また解析結果の再現性も担保できるようになった。

脳循環予備能を評価する検査法であるTIME法においては、①収集カウントの不足、②画像減算による画質劣化、③ROI設定や解析手順の煩雑さ、④再現性の問題、などがあったが、本研究において開発した投影データの補間法と解析を自動化したことにより、再現性を担保した解析結果が提供可能となり脳疾患患者の術前・術後や経過観察において有効であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

Technetium-99m ethyl cysteinate dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD)と脳血管拡張剤であるAcetazolamideを使用した脳血流SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)を用いて脳循環予備能を評価することは、脳虚血の重症度診断や脳虚血発作の再発予測、内膜剥離術の適応の決定等において有用である。本研究は、脳循環予備能を詳細に評価するための脳血流SPECT検査における被験者の拘束時間短縮と検査精度（定量値の再現性や安定性）の向上に関して検討したものである。

従来の脳血流SPECT検査においては、SPECTの収集時間と投与量の制限により、収集されるカウント数が不足し、SPECT画像の画質が劣化する。また、通常の脳血流SPECT検査では、頭部に対して360度方向の投影データを6度の角度サンプリングで収集する。今回、短時間で投影データを収集し、6度間隔の間の欠落する角度の投影データを推定補間処理して再構築することによって画質を向上する方法を提案した。この提案手法により、従来の投与量や収集条件を変更することなく脳血流SPECT画像の画質が向上することを見出している。

脳血流SPECTを用いて局所脳血流量を定量する場合、Lassenの補正法が用いられている。しかし、Lassenの補正法は、解析担当者による閑心領域等の設定を必要とするため、解析担当者の経験等による定量値の違いや再現性が担保出来ない等の問題があった。また、脳血流SPECT画像は、被検者ごとに脳の形状やスライス数に違いが生じるため、標準化は困難であったが、近年、SPECT画像を雛形に合わせこむ手法としてSPM (Statistical Parametric Mapping)を使用した解剖学的標準化が行われるようになった。そこで、この解剖学的標準化を行った後のSPECT画像（標準化SPECT画像）に対してスライス選択や閑心領域の設定を行なう方法（標準化Lassen法）を考案した。考案した方法を用いれば、スライス選択や閑心領域の設定が全症例で同一となり、得られる脳血流定量値の再現性が向上することを見出している。

脳循環予備能を評価するために<sup>99m</sup>Tc-ECDを3回静注する局所脳血流定量法においては、煩雑な画像演算（減算）と3回のLassen補正法の使用が必要であり、解析担当者の大きな負担となっている。そこで、減算に伴う画質劣化を抑えるアルゴリズムを組み込んだ画像再構成法を用いて減算処理と画像再構成を同時にを行い、更にそのSPECT画像に対して標準化Lassen法を適応して、解析を全自动で行う脳血流定量解析自動化ソフトウェアAQCEL(Automatic Quantitative Cerebral Vascular Reserve Estimation Tool)を開発している。

以上のように、本研究は脳循環予備能を評価する脳血流SPECT検査において、被験者の被曝や拘束時間の低減、解析担当者の負担の軽減、脳血流SPECT画像の画質の改善、更に局所脳血流定量値の精度や再現性向上に有効な手法を開発した点で、博士（保健学）の学位授与に値するものである。

## 【3】

氏 名	森 本 明 子
博士の専攻分野の名称	博士 (保健学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 1 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	Impact of smoking on type 2 diabetes mellitus, impaired insulin secretion, and insulin resistance in a Japanese population: The Saku Study (喫煙の糖尿病、インスリン分泌不全、インスリン抵抗性への影響: 佐久研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大野 ゆう子 (副査) 教 授 早川 和生 教 授 三上 洋

## 論 文 内 容 の 要 旨

【 佐久研究 】 佐久研究は、長野県厚生連佐久総合病院の健康診断受診者を対象とした健康診断前向きコホート研究、人間ドック受診者を対象とした人間ドック前向きコホート研究を含む。1990-2005年度までの健康診断のデータを連結し、1990-92年度をベースラインとし、その後14-16年間の糖尿病発症を評価するコホート研究のデータセットを作成した《健康診断前向きコホート研究》。加えて、インスリン分泌不全および抵抗性の評価のため、2006-2010年度の人間ドックのデータを連結した。そして、2006年度をベースラインとし、その後4年間のインスリン分泌不全、抵抗性、糖尿病発症を評価するコホート研究のデータセットを作成した《人間ドック前向きコホート研究》。

【 背景 】 2型糖尿病は重篤な合併症を介して生活の質の低下や医療費増大をもたらす。加えて、我が国の主要な死因の一つである循環器疾患の重要な危険因子であり、2型糖尿病予防のための対策が急務となっている。2型糖尿病発症に影響する要因として、これまでに肥満や高脂肪食摂取など多くの要因が報告されている。これら先行研究で報告されている要因の多くは代謝性因子であるが、日本人の2型糖尿病患者は欧米人の2型糖尿病患者に比べ肥満を伴わない場合も多く、代謝性因子以外の要因についても2型糖尿病発症への影響を評価する必要がある。近年、25編の研究をメタアナリシスした報告により、喫煙は2型糖尿病の発症リスクを上昇させることができ特定された。加えて、2型糖尿病はインスリン分泌不全と抵抗性の2つの機序により発症するため、そのどちらに喫煙が影響しているのかが明らかになればより具体的な糖尿病予防策に繋がる。

【 目的 】 本研究では喫煙の糖尿病発症への影響を評価するため、健康診断前向きコホート研究よりStudy1-3を実施した。加えて、喫煙のインスリン分泌不全および抵抗性への影響を評価するため、人間ドック前向きコホート研究よりStudy4, 5を実施した。

## 【 Study 1 : 喫煙と肥満度の糖尿病発症への影響 】

【 目的 】 健康診断前向きコホート研究より、肥満度が比較的低く、一方で特に男性の喫煙率が高い日本人集団において、喫煙と肥満度の糖尿病発症への影響をリスク比と人口寄与危険度割合 (PAF) により評価した。

【 方法 】 1990-92年度に長野県厚生連佐久総合病院健康管理センターの健康診断を受診した40-69歳の地域住民7160名のうち、糖尿病者などを除外した5872名（男性2070名、女性3802名）を対象に、前向きに2005年度まで追跡した。空腹時血糖値7.0mmol/L (126mg/dl) 以上、随時血糖値11.1mmol/L (200mg/dl) 以上、HbA<sub>1c</sub> 6.5% (国際標準値) 以上、自己申告の糖尿病歴有り1つ以上当時はまる場合を糖尿病発症とした。喫煙状況（非喫煙、禁煙、喫煙）と肥満度（標準体重：BMI 18.5-24.9kg/m<sup>2</sup>、肥満：BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上）により6群に分類し、糖尿病発症へのリスクを年齢などの交絡因子に加え喫煙状況と肥満度の変化を調整したCox回帰分析を用いて算出した。加えて、算出した各群のハザード比より糖尿病発症への人口寄与危険度割合を算出した。

【 結果 】 ベースライン時での喫煙率は男性で45.5%、女性で2.7%であった。肥満者は男性で26.1%、女性で29.5%であった。10.1年間の平均追跡期間 (5911人年) に595名が糖尿病発症となった。男性において、年齢などの交絡因子に加え喫煙状況と肥満度の変化を調整したハザード比 (95%信頼区間) は、標準体重の非喫煙者を基準として、標準体重の喫煙者で3.36 (2.02-5.60)、肥満の喫煙者で3.93 (2.22-6.96) であった。糖尿病発症への人口寄与危険度割合は、喫煙単独が最も高く22.0%、次いで喫煙と肥満で11.2%、肥満単独は2.5%であった。女性において、標準体重の非喫煙者を基準としたハザード比 (95%信頼区間) は、肥満の非喫煙者で1.72 (1.38-2.15) であった。糖尿病発症への人口寄与危険度割合は、肥満単独が最も高く19.0%であった。

【 Study 2 : 肥満度別の禁煙の糖尿病発症への影響 】 Study 1において、男性では禁煙者も糖尿病発症リスクが高かった。そこで、男性において肥満度別の禁煙の糖尿病発症への影響を評価した。その結果、過体重と肥満の男性において、禁煙3年未満の者と3-5年の者は非喫煙者に比べて有意に糖尿病発症リスクが高かった。一方、標準体重の男性では、禁煙3年未満の者、3-5年の者で有意な糖尿病発症リスクは認められなかつた。

【 Study 3 : 喫煙と食事パターンの糖尿病発症への影響 】 健康診断前向きコホート研究より、喫煙と食事パターンの糖尿病発症への影響を評価した。主成分分析の結果、固有値が3.3であった1つの食事パターンを採用し、健康的食事パターンと名付けた。そして、その健康的食事パターン得点により対象者を四分位に分類し、糖尿病発症リスクを算出した。非喫煙者と禁煙者においては、健康的食事パターンは有意に糖尿病発症リスクを減少させた。一方、喫煙者においては、健康的食事パターンは糖尿病リスクの減少に関連していなかった。

## 【 Study 4 : インスリン分泌不全と抵抗性の糖尿病発症への影響 】

【 背景・目的 】 喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性への影響を検討するにあたり、その前に日本人集団におけるインスリン分泌不全と抵抗性の2型糖尿病発症への影響を明らかにする必要がある。欧米では多くの2型糖尿病患者がインスリン抵抗性を伴うが、一方で日本の2型糖尿病患者はインスリン抵抗性を伴わない場合も多い。加えて、日本人は欧米人に比べてインスリン分泌が半分以下であることが報告されており、日本人は2型糖尿病発症へのインスリン分泌不全の影響が大きいことが考えられる。しかしながら、日本において地域住民を対象にインスリン分泌を調査した研究はほとんどない。

【 方法 】 2006年度に長野県厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30-69歳の地域住民4318名のうち、糖尿病者などを除外した3039名を前向きに2010年度まで追跡した。日本糖尿病学会の定義より、インスリン分泌指數51.7pmol/mmol (40 μU/ml) 以下をインスリン分泌不全、HOMA-IR 3.0 pmol\*mmol (2.5 μU\*mg) 以上をインスリン抵抗性と定義した。そして、インスリン分泌不全と抵抗性的糖尿病発症リスクを、交絡因子を調整したCox回帰分析を用いて算出した。加えて、算出したハザード比より糖尿病発症への人口寄与危険度割合を算出した。

【 結果 】 ベースライン時に、インスリン分泌不全単独の者は31.9%、インスリン抵抗性単独の者は4.6%、インスリン分泌不全と抵抗性の者は0.6%であった。また、インスリン分泌不全単独の者は肥満度や腹囲が低かった。4.0年間 (中央値) の追跡期間 (10503人年) に204名が糖尿病を発症した。正常を基準としたハザード比 (95%信頼区間) は、インスリン分泌不全単独で5.26 (3.75-7.38)、インスリン抵抗性単独で4.15 (2.31-7.45)、インスリン分泌不全と抵抗性で13.90 (5.82-33.22) であった。また、糖尿病発症に対する人口寄与危険度割合は、インスリン分泌不全単独が最も高く54.4% (49.3-58.1)、インスリン抵抗性単独で5.6% (4.2-6.4)、インスリン分泌不全と抵抗性で2.7% (2.4-2.9) であった。

## 【 Study 5 : 喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性への影響 】

【 背景・目的 】 実験研究において、喫煙は肺β細胞を破壊することが報告されている。一方、横断研究で喫煙者はインスリン抵抗性がより強いことが報告されている。インスリン分泌不全の糖尿病発症への影響が大きいことが明らかになったが、インスリン分泌不全の危険因子は修正不可能な遺伝素因しか特定されていないと言える。

そこで、インスリン分泌不全と抵抗性を75g経口ドウ糖負荷試験で評価した人間ドック前向きコホート研究より、喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性各々への影響を評価した。

【方法】2006年度に長野県厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30~79歳の男性地域住民3005名のうち、糖尿病者、インスリン分泌不全者、インスリン抵抗性者などを除外した1199名を前向きに2010年度まで追跡した。喫煙状況は喫煙、禁煙、非喫煙に分類した。加えて、喫煙者と非喫煙者は1日の喫煙本数と喫煙年数から算出したパック年（1パックは20本）により、0パック年、0.1~20.0パック年、20.1~30.0パック年、30.1パック年以上に分類した。日本糖尿病学会の定義より、インスリン分泌指数 $51.7 \text{ pmol/mmol}$  ( $40 \mu \text{U}/\text{mg}$ ) 以下をインスリン分泌不全、インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR)  $3.0 \text{ pmol}^{\star}\text{mmol}$  ( $2.5 \mu \text{U}/\text{mg}$ ) 以上をインスリン抵抗性と定義した。そして、喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性リスクを、年齢などの交絡因子に加え喫煙状況と腹囲の変化を調整したCox回帰分析を用いて算出した。

【結果】2.8年間の平均追跡期間（3403人年）に449名がインスリン分泌不全となった。非喫煙者を基準としたインスリン分泌不全へのハザード比（95%信頼区間）は、年齢、家族歴、飲酒、運動、収縮期血圧、中性脂肪、 $\gamma$ -GTP、腹囲、白血球数、喫煙状況の変化、腹囲の変化を調整後、喫煙者で1.95 (1.44~2.63)、禁煙者で1.06 (0.84~1.33) であった。加えて、パック年はインスリン分泌不全のリスクと量反応関係があった（ $P$  for trend < 0.001）。一方、3.4年間の平均追跡期間（4092人年）に99名がインスリン抵抗性となった。非喫煙者を基準としたインスリン抵抗性へのハザード比（95%信頼区間）は、喫煙者で1.11 (0.67~1.79)、禁煙者で0.95 (0.56~1.61) であった。

【結論】糖尿病発症のハイリスク群を見落とさないためには、抵抗性や代謝性因子のみならず、分泌不全や非代謝性因子の影響を考える必要がある。非肥満者の糖尿病発症にはインスリン分泌不全が強く関連していることが考えられ、非肥満男性の糖尿病発症予防のためにはインスリン分泌不全を予防するための禁煙支援が重要と考える。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、喫煙の糖尿病、インスリン分泌不全およびインスリン抵抗性への影響を明らかにすることを目的としたもので、長野県厚生連佐久総合病院における大規模コホートデータベースに基づく研究である。

まず、長野県厚生連佐久総合病院の健康診断受診者について1990~2005年度までの健康診断のデータを連結し、1990~92年度をベースラインとしてその後14~16年間の糖尿病発症を追跡したデータベースを構築し、1990~92年度に40~69歳であった7160名のうち糖尿病者などを除外した5872名（男性2070名、女性3802名）を対象に、前向きに2005年度まで追跡した。このデータベースをもとに喫煙と肥満度の糖尿病発症への影響、肥満度別の禁煙の糖尿病発症への影響、喫煙と食事パターンの糖尿病発症への影響を検討した。その結果、男性では非肥満の非喫煙者と比べ非肥満の喫煙者で3.4倍、肥満の喫煙者で3.9倍、糖尿病発症リスクが上昇する、男性では糖尿病発症への人口寄与危険度割合は非肥満の喫煙者で22.0%ともっとも高い、過体重と肥満の男性において禁煙3年未満の者と3~5年の者は非喫煙者に比べて有意に糖尿病発症リスクが高かったが標準体重の男性では禁煙3年未満の者、3~5年の者で有意な糖尿病発症リスクは認められなかったことなどを明らかにした。

さらに2006年度に長野県厚生連佐久総合病院の1泊2日人間ドックを受診した30~69歳の地域住民4318名のうち、糖尿病者などを除外した3039名を前向きに2010年度まで追跡し、インスリン分泌不全と抵抗性の糖尿病発症への影響について検討した（インスリン分泌指数 $51.7 \text{ pmol/mmol}$  ( $40 \mu \text{U}/\text{mg}$ ) 以下をインスリン分泌不全、HOMA-IR $3.0 \text{ pmol}^{\star}\text{mmol}$  ( $2.5 \mu \text{U}/\text{mg}$ ) 以上をインスリン抵抗性と定義）。分泌不全単独、抵抗性単独、両方がみられるものそれぞれについて検討した結果、ベースライン時にインスリン分泌不全単独の者は31.9%、インスリン抵抗性単独の者は4.6%、インスリン分泌不全と抵抗性の者は0.6%であったこと、インスリン分泌不全単独の者は肥満度や腹囲が低いこと、4.0年間（中央値）の追跡期間（10503人年）に204名が糖尿病を発症し、正常を基準としたハザード比（95%信頼区間）はインスリン分泌不全単独で5.26 (3.75~7.38)、インスリン抵抗性単独で4.15 (2.31~7.45)、インスリン分泌不全と抵抗性で13.90 (5.82~33.22) であり、糖尿病発症に対する人口寄与危険度割合は、インスリン分泌不全単独が最も高く54.4% (49.3~58.1)、インスリン抵抗性単独で5.6% (4.2~6.4)、インスリン分泌不全と抵抗性で2.7% (2.4~2.9) であることなどを明らかにした。また、同じデータベースをもとに糖尿病者、インスリン分泌不全者、インスリン抵抗性者などを除外した1199名を前向きに2010年度まで追跡し、喫煙との関係を検討した結果、2.8年間の平均追跡期間（3403人年）に449名がインスリン分泌不

全を発症し、非喫煙者を基準としたインスリン分泌不全へのハザード比（95%信頼区間）は、年齢、家族歴、飲酒、運動、収縮期血圧、中性脂肪、 $\gamma$ -GTP、腹囲、白血球数、喫煙状況の変化、腹囲の変化を調整後、喫煙者で1.95 (1.44~2.63)、禁煙者で1.06 (0.84~1.33) であり、パック年はインスリン分泌不全のリスクと量反応関係があることなどをみいだした（ $P$  for trend < 0.001）。一方、3.4年間の平均追跡期間（4092人年）に99名がインスリン抵抗性を発症し、非喫煙者を基準としたインスリン抵抗性へのハザード比（95%信頼区間）は、喫煙者で1.11 (0.67~1.79)、禁煙者で0.95 (0.56~1.61) という結果を得た。

本研究により、喫煙率の高い日本人男性において喫煙の糖尿病発症への影響が大きく、喫煙はインスリン分泌不全の可変の危険因子であることが特定できた。これは喫煙のインスリン分泌不全と抵抗性への影響を実証的に検討した点で学術的に高く評価される研究である。また、日本において地域住民を対象にインスリン分泌を調査した研究はほとんどない現状においても貴重な研究成果といえる。

以上より、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。

#### 【4】

氏 名	しま 島 だ 田 やす ひろ 廣
博士の専攻分野の名称	博 士（保健学）
学 位 記 番 号	第 2 5 7 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 1 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 论 文 名	発話生成機構における機能的 MRI の撮像技術開発に関する研究
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 村瀬 研也 （副査） 教 授 石田 隆行 教 授 近江 雅人

#### 論文内容の要旨

##### 【背景】

音声は日常生活における重要なコミュニケーション手段であり、発話生成機構の研究は発話障害の診断、治療やリハビリテーションに重要な知見をもたらす。

軟部組織のコントラスト分解能に優れた磁気共鳴画像法（Magnetic resonance imaging : MRI）は、構造画像だけでなく機能情報を得ることも可能であり、発話生成機構の研究において重要な役割を果している。

MRIを用いた機能画像（functional MRI : f-MRI）は、その解析対象が動きを伴わない場合と動きを伴う場合に大別することができる。ここでは、前者を静的機能評価法、後者を動的機能評価法として扱うことにする。

音声は脳からの司令に基づいて、発話器官が協調運動することにより生成される。このため、MRIによる発話生成機構の機能研究では、この両方の機能計測が利用されている。

これら機能的MRIのデータ取得においては、次のような問題がある。まず、静的機能画像の取得においては、撮像中のシステム特性の変動によって時系列データの信号値変動と画像シフトが発生する。この結果、解析結果の信頼性が著しく損なわれることになる。しかし、この信号値変動のメカニズムは明らかにされておらず、根本的な対策が施されたシステムはまだ開発されていない。また、動的機能画像においては、発話に伴う高速な動きを十分な時間分解能と空間分解能で画像化出来る技術は確立されておらず、しばしば発生するモーションアーチファクトを効果的に低減できる技術も開発されていない。

#### 【目的】

本研究では、MRIを用いた発話生成機構の機能研究における主に2つの問題を扱った。1) 静的機能研究において、システム特性の変動に起因した時系列信号の変動メカニズムを解明し、対応技術の開発を行う。  
2) 動的機能研究のための撮像技術と画質改善技術の開発を行う。

#### 【方法】

- 1) 2種類のファントム（システム付属の円柱ファントム、自作円柱ファントム）を用い、EPI（echo planer imaging）シーケンスにおける信号変動を再現し、その発生機序と対策方法を明らかにする。
- 2) 磁場変動に伴って生じるEPI時系列データの画像シフトを画像再構成にフィードバックして補正する技術を開発し、リアルタイム処理としてシステムに実装し、この効果を評価する。
- 3) 振動ファントム及び歯茎ふるえ音を既存シーケンスにて撮影し、撮像対象の振動（運動）情報を用いてk-spaceデータを再構築し動態画像を作成する。
- 4) 発話の動的機能画像において、発声タイミングの情報を用いてk-spaceデータを再構築することでモーションアーチファクトの低減をはかる。

#### 【結果】

- 1) EPIの時系列信号の低周波変動には、被写体の周波数スペクトルと脂肪抑制パルスの特性が関与し、システムの磁場変動によってもたらされるメカニズムが明らかになり具体的な対策も可能となった。
- 2) EPI画像の輪郭部に発生する信号変動を大幅に改善することが可能となり、分析結果の信頼性が向上した。
- 3) 超高時間分解能とも呼べる1000fpsを超える動態画像の作成が可能であることを示し、歯茎ふるえ音の画像化に成功した。
- 4) 既存技術による動態画像に比べて、フレーム全般にわたりモーションアーチファクトを軽減することができた。

#### 【考察】

機能的MRIは発話生成機構の解明に重要な役割を果たしている。このような状況下にあって、信頼性の高い機能画像を取得するには装置特性の把握と適切な対応が重要となる。本研究では、1) 静的機能画像取得における問題点であった低周波信号変動のメカニズムと対策法を明らかにし、安定した時系列信号を得る事ができた。この問題は発話生成機構に特化したものではなく、脳機能研究全般にも共通することから、今後の静的機能

研究に寄与できるものと考えられる。

2) 動態機能画像の取得において、時間分解能の高い動態画像を既存シーケンスの画像から作成可能であることを示し、これらの動態画像からモーションアーチファクトを低減する技術も実現可能であることを示した。この動態機能撮影技術は、リハビリテーションやスポーツ・健康科学など、動きを対象とする研究分野にも利用可能であり、今後の利用発展が期待される。

#### 【結語】

発話生成機構の機能的MRIにおける問題点を明らかにし、いくつかの対策技術を確立した。この研究における一部の技術をシステムに実装した。

本研究は今後の発話研究に寄与できるだけではなく、他分野の研究にも大きく寄与できるものであると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、機能的磁気共鳴撮像法（Functional Magnetic Resonance Imaging: f-MRI）を用いた発話生成機構に関する研究における、主に以下の2つの技術的問題を扱ったものである。

- 1) 解析対象が動きを伴わない場合の評価（静的機能評価）における、システム特性の変動に起因する時系列信号の変動メカニズムの解明と対策技術の開発、
- 2) 解析対象が動きを伴う場合の評価（動的機能評価）における、高時間分解能撮像技術の開発とモーションアーチファクトの低減技術の開発

まず、静的機能評価においては、2種類のファントム（システム付属の円柱ファントムと自作円柱ファントム）を用いてエコープラナーイメージング（EPI）シーケンスにおける信号変動を再現し、その信号変動の発生機序と具体的な低減方法を明らかにした。次に、磁場変動に伴って生じる画像シフトを、画像再構成にフィードバックして補正する方法を開発した。また、この方法を実時間（リアルタイム）処理として実現し、Brain Machine Interface（BMI）に関する研究に適用することで実時間（リアルタイム）f-MRIの実用化の可能性を示した。

動的機能評価においては、自作の振動ファントム及び歯茎ふるえ音（巻き舌）を、既存のパルスシーケンスにて撮像し、撮像対象の振動（運動）情報を用いてk空間データを再構築することで高時間分解能の動態観察を可能とする技術を開発した。また、短い反復発話の動的機能画像においては、MRI撮像に伴って発生する音響ノイズを除去したデータから発声タイミングの情報を抽出し、この情報に基づいてk空間データを再構築してモーションアーチファクトを低減する方法を開発した。

本研究において開発された静的機能評価における信号変動の低減法は、発話生成機構に関する研究に特化したものではなく、f-MRIを用いた脳機能研究全般に応用可能であり、今後の静的機能研究に寄与できる技術であると考えられる。また、動的機能評価において開発された高時間分解能撮像技術は、MRIシステムにおいて問題となる時間分解能と空間分解能の両立を可能とする技術であり、リハビリテーションやスポーツ・健康科学などの動きを対象とする研究分野への応用展開も期待される。

以上のように、本研究はf-MRIを用いた発話生成機構に関する研究における複数の技術開発を行ない、一部の技術は既に実用化にも成功している。本研究で開発された機能計測技術は他分野にも応用可能であると考えられ、これらの点において、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものである。

## 【5】

氏 名	和 田 晋 一
博士の専攻分野の名称	博 士（保健学）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 2 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	顔面神経麻痺における新しいElectroneurography(正中法)の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 依藤 史郎  (副査) 教 授 稲垣 忍 教 授 岩谷 良則

### 論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】顔面神経麻痺の多くは片側性にウイルスの増殖による炎症で発症し、運動線維である顔面神経が変性する疾患である。その予後診断の方法として顔面運動評価法、神経興奮検査（NET）、筋電図（EMG）、Electroneurography（以下ENoG）、瞬目反射（BR）などあるが、その中でENoGが最も信頼性が高く汎用されている。ENoGは1973年Esslenによって提唱され、左右それぞれの顔面神経を電気刺激すると表情筋の表面電極から複合筋活動電位（compound muscle action potential、以下CMAP）が記録される。最大上刺激で得られたCMAPの振幅を（患側CMAPの振幅） / （健側CMAPの振幅） × 100（%）で表したもの ENoG値と呼び、発症後10日目の値は神経変性を免れた割合を示していることから回復までの予後が推測できる。よって、振幅を正確に測定することが予後を予測する上で重要である。

従来口輪筋によるENoGは、基準電極を鼻唇溝に導出電極を口唇斜め上部に設置した方法が一般的に用いられている（以下一般法）。しかし、この方法は基準電極が口輪筋や鼻翼筋に近いため、それらの運動の影響を受けやすく、導出電極との距離も短いことからCMAPの振幅が小さく、二相性の波形が得られないこともしばしばである。さらに顔面神経麻痺患者では鼻唇溝が不明瞭な例も多く、設置に難渋することもある。

本研究はENoGにおける記録電極位置の検討および刺激電極の位置や刺激電流量、治癒までの期間との関係と新たな予後判定基準、各顔面神経分枝の神経変性程度の検討により、新しいENoG測定法の考案と開発を目的とした。

### 【方法と結果】

#### 1 記録電極位置の検討

##### 1.1 基準電極および導出電極の位置の検討

対象は末梢性顔面神経麻痺患者13名の健側13例である。導出電極は一般法と同様の口唇斜め上部に設置し、基準電極は口輪筋周辺で表情筋の運動の影響を受けにくいオトガイ隆起部に設置し、一般法と比較した。

一方、導出電極は末梢性顔面神経麻痺患者25名の健側25例を対象とし基準電極をオトガイ隆起部に、導出電極を人中、口唇斜め上部、口唇真横、口唇斜め下部の4カ所に設置し、比較検討した。

結果は、基準電極をオトガイ隆起部に設置した方法は平均CMAPが $4.23 \pm 1.38$  (mean  $\pm$  SD) mVと一般法の

2.28  $\pm$  0.79 mVに対し、有意に大きかった ( $p < 0.001$ )。

一方、導出電極の検討では人中、口唇斜め上部の波形は全例に二相性の波を示したが、口唇真横では3例、口唇斜め下部では2例の波形が不明瞭であった。平均CMAPの振幅は口唇斜め上部が $3.95 \pm 1.17$  mVと最も大きかったが、人中 ( $3.84 \pm 1.11$  mV)、口唇斜め下部 ( $3.62 \pm 1.57$  mV)との間に有意差は見られなかった。標準偏差、変動係数が最小であったのは人中法であった。

#### 2 正中法（導出：人中、基準：オトガイ隆起）による刺激方法の検討

##### 2.1 刺激位置の検討

対象は健常人15名である。刺激電極の陰極は乳様突起と茎状突起の間の茎乳突孔付近に固定し、陽極をA方向：陰極とオトガイ隆起部の延長線上（下方向）、B方向：陰極と鼻翼との延長線上（水平方向）、C方向：陰極と外眼角の延長線上（上方向）に陽極を当て3種類の刺激方法による正中法のCMAPを記録した。結果は、CMAPの振幅は陽極をC方向（上方向）とする方法が他の方法に比較し有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。

##### 2.2 刺激強度の検討

対象は末梢性顔面神経麻痺患者17名である。方法は刺激電流量を20mA～50mAまで5mA刻みで増加させ、正中法によるCMAPを記録した。結果は、刺激電流を35mAから40mAまで上げても健側患側とも有意なCMAPの振幅の増加はなかった。また、25mA以上では最大上刺激によるENoG値とほぼ同様の値となった。以上より、刺激電極の陰極は茎乳突孔付近に陽極は陰極と外眼角との延長線上に向け、35mAの10%の加算分を含めは38.5mAが必要と判断した。

#### 3 正中法ENoG値と各表情筋ENoG値との関係

対象は末梢性顔面神経麻痺患者40名である。基準電極を頭頂中心部に付け、導出電極を前頭筋、眼輪筋、鼻筋、口輪筋（人中）、口角下制筋の5ヶ所に設置した方法でのENoG値と正中法ENoG値を比較した。

正中法ENoG値と最も相関係数が高かったのが、鼻筋と口輪筋の0.77で、次いで、口角下制筋の0.76、眼輪筋では0.75、前頭筋の0.48であった。5ヶ所のCMAPの合計による全表情筋ENoG値と正中法ENoG値の相関係数は0.87とより強い相関関係を認めた。

#### 4 正中法ENoG値と治癒に要した期間

対象は末梢性顔面神経麻痺患者の64名である。治癒までの期間は顔面運動評価法（40点法）で36点以上になった日数とし、正中法ENoG値と一般法ENoG値との相関を求めた。

結果は、相関係数は一般法が $-0.33$ 、正中法は $-0.52$ と正中法により強い相関関係がみられた。治癒に要した期間を0～30日、31～60日、61～120日、121日以上もしくは非治癒に分け、解析した結果、正中法によ

る判定基準はENoG値が60%以上であれば、1ヶ月以内の治癒、20%以上60%未満なら4ヶ月以内の治癒が見込まれるが、20%未満であれば治癒にいたるまで4ヶ月以上もしくは非治癒と予測された。

【考察】基準電極をオトガイ隆起部に設置することにより振幅の大きな二相性の波形が得られるようになつた。導出電極に関しては顔の歪みに影響されることなく、検者による設置誤差も回避できる人を選択した。この設置方法を2つの電極が顔面中心部を通ることから「正中法」と名付けた。

正中法において正確なCMAPを導出するためには適切な刺激位置や刺激強度で行うことが肝要である。正中法ENoG値は、各顔面表情筋からのCMAPの合算から算出した全表情ENoG値と高い相関を示したことから、顔面神経全体の変性程度を反映しており予後予測にも用いることができると考えられた。

【総括】ENoGにおいて基準電極をオトガイ隆起部に、導出電極を人中に設置する正中法を考案した。正中法は口輪筋だけでなく顔面表情筋全体の評価もでき、各顔面神経枝の変性の程度も総合的に反映している。本研究において正中法は一般法より治癒に要した期間との相関も高く、正中法に合う評価基準を使用することで顔面神経の予後診断として信頼性および有用性があることを明らかにした。

#### 論文審査の結果の要旨

ベル麻痺などの顔面神経麻痺の際に、顔面神経を電気刺激することによる筋電位測定法(ENoG)は、神経変性的程度と予後診断法として汎用されている。記録電極の設置位置に関して従来法では、基準電極を鼻唇溝に置き導出電極を口唇斜め上部に置くが、複合筋活動電位の振幅が小さいため信頼性に欠け、さらに患者の鼻唇溝は麻痺の影響で不明瞭な例も多く、左右対称に設置することも困難であった。

本研究はこれらの問題点を解決するために新しいENoG測定法の開発を目的として、記録電極位置について検討を行い、基準電極をオトガイ隆起部正中に置き、導出電極も正中部の人中に置く正中法を考案した。まず健常者に対して最適な刺激方法(刺激位置、刺激電流量)を求めた上で、末梢性顔面神経麻痺患者64名に対してこの正中法を用いて測定した。

正中法と顔面の5カ所の筋で複合筋活動電位を測定し比較したところ、正中法ENoG値と最も相関係数が高かったのが、鼻筋と口輪筋の0.77で、次いで、口角下制筋の0.76、眼輪筋では0.75、前頭筋の0.48であった。5ヶ所のCMAPの合計による全表情筋ENoG値と正中法ENoG値の相関係数は0.87とより強い相関関係を認めた。以上のように正中法は各筋と高い相関を示し顔面神経麻痺の状態を代表して示していることが明らかになった。

さらに治癒に要した期間との関係を検討したところ、従来法に比べ正中法でより強い相関を認めた。正中法で測定した健側に対する患側のENoG値の割合が60%以上であれば1ヶ月以内の治癒、20%以上60%未満なら4ヶ月以内の治癒が見込まれるが、20%未満であれば治癒にいたるまで4ヶ月以上もしくは非治癒と予測された。

今回開発した正中法は、顔面神経全体の変性の程度をよく反映しており、予後予測にも用いることが可能な優れた方法であることが明らかになった。

以上のことで、本論文は博士(保健学)の学位授与に値するものと考えられる。

【6】		
氏 名	ルブサンシャラブ ルバ ウルジ オルシフ LUVSANSHARAV ULZII-ORSHIKH	
博士の専攻分野の名称	博士(保健学)	
学 位 記 番 号	第 2 6 1 2 3 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
学 位 論 文 名	STUDY OF EXTENDED-SPECTRUM $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCTING ENTEROBACTERIACEAE AMONG ASYMPTOMATIC PEOPLE (健常人が保菌する基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生腸内細菌の研究)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松浦 成昭  (副査) 教 授 三善 英知 教 授 戸邊 亨	

#### 論文内容の要旨

The prevalence of and risk factors associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing microorganisms have not been well studied among asymptomatic individuals in communities. Therefore, the aim of this study was to determine this in healthy individuals in Thailand and Japan.

We collected 445 stool samples during 2008-9, and 417 samples in 2010 from Thailand; and 443 samples from Japan during 2009-10. Stool samples were screened for ESBLs using MacConkey agar supplemented with cefotaxime. Results were confirmed using cefotaxime and ceftazidime with and without clavulanic acid. The  $bla_{CTX-M}$  genes were identified and genotyped using PCR. Multivariate analysis was performed to investigate risk factors associated with the faecal carriage of CTX-M producers.

We identified high prevalence of CTX-M-type ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in the three provinces of Thailand: 29.3% in Nan, 29.9% in Nakhon Si Thammarat and 50.6% in Kanchanaburi. Genotyping of  $bla_{CTX-M}$  revealed that most CTX-M producers harboured genes belonging to the CTX-M-9 group, followed by the CTX-M-1 group. *Escherichia coli* was the predominant member of the *Enterobacteriaceae* producing CTX-M-type ESBLs. No statistically significant association was observed between the presence of ESBL-producing bacteria and gender, age, education, food habits or antibiotic usage. However, the provinces that had the highest prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* also had the highest prevalence of use and purchase of antibiotics without a prescription.

After 2 years since the initial study we conducted another study in Kanchanaburi province with a more detailed questionnaire and increased number of the participants. The prevalence of CTX-M-type ESBL-producing *Enterobacteriaceae* was increased to 65.7%. Genotyping and bacterial identification results were similar to previous findings. In a multivariate logistic regression model, better education status, history of hospitalization and the use of antibiotics within the last 3 months were independently associated with faecal carriage.

In contrast, faecal carriage of CTX-M producers among asymptomatic Japanese people was very low (6.0%). CTX-M-9 group was dominant, followed by CTX-M-2 group. *E. coli* was predominantly identified among CTX-M producers. Statistical analysis did not reveal any significant association between ESBL production and antibiotic usage or hospitalization experience. However, the prevalence of CTX-M-producers in nursing homes of Japan was much higher (19.6%). In multivariate logistic regression analysis, inability to turn over in bed, diabetes, and invasive procedures within the last 2 years were the only variables independently associated with fecal carriage of CTX-type ESBL producers among nursing home residents.

In summary, faecal carriage of CTX-M-type ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among asymptomatic individuals in rural Thailand is alarmingly high, and previous antibiotic use and a history of hospitalization may contribute to its dissemination. It is also increasing among healthy Japanese people, with nursing homes acting as a possible reservoir for community spread of CTX-M producers.

#### 論文審査の結果の要旨

The prevalence of and risk factors associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing microorganisms have not been well studied among asymptomatic individuals in communities. Therefore, the aim of this study was to determine this in healthy individuals in Thailand and Japan.

We collected 445 stool samples during 2008–9, and 417 samples in 2010 from Thailand; and 443 samples from Japan during 2009–10. Stool samples were screened for ESBLs using MacConkey agar supplemented with cefotaxime. Results were confirmed using cefotaxime and ceftazidime with and without clavulanic acid. The *bla<sub>CTX-M</sub>* genes were identified and genotyped using PCR. Multivariate analysis was performed to investigate risk factors associated with the faecal carriage of CTX-M producers.

We identified high prevalence of CTX-M-type ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in the three provinces of Thailand: 29.3% in Nan, 29.9% in Nakhon Si Thammarat and 50.6% in Kanchanaburi. Genotyping of *bla<sub>CTX-M</sub>* revealed that most CTX-M producers harboured genes belonging to the CTX-M-9 group, followed by the CTX-M-1 group. *Escherichia coli* was the predominant member of the *Enterobacteriaceae* producing CTX-M-type ESBLs. No statistically significant association was observed between the presence of ESBL-producing bacteria and gender, age, education, food habits or antibiotic usage. However, the provinces that had the highest prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* also had the highest prevalence of use and purchase of antibiotics without a prescription.

After 2 years since the initial study we conducted another study in Kanchanaburi province with a more detailed questionnaire and increased number of the participants. The prevalence of CTX-M-type ESBL-producing *Enterobacteriaceae* was increased to 65.7%. Genotyping and bacterial identification results were similar to previous findings. In a multivariate logistic regression model, better education status, history of hospitalization and the use of antibiotics within the last 3 months were independently associated with faecal carriage.

In contrast, faecal carriage of CTX-M producers among asymptomatic Japanese people was very low (6.0%). CTX-M-9 group was dominant, followed by CTX-M-2 group. *E. coli* was predominantly identified among CTX-M producers. Statistical analysis did not reveal any significant association between ESBL production and antibiotic usage or hospitalization experience. However, the prevalence of CTX-M-producers in nursing homes of Japan was much higher (19.6%). In multivariate logistic regression analysis, inability to turn over in bed, diabetes, and invasive procedures within the last 2 years were the only variables independently associated with fecal carriage of CTX-type ESBL producers among nursing home residents.

In summary, faecal carriage of CTX-M-type ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among asymptomatic individuals in rural Thailand is alarmingly high, and previous antibiotic use and a history of

hospitalization may contribute to its dissemination. It is also increasing among healthy Japanese people, with nursing homes acting as a possible reservoir for community spread of CTX-M producers.

The study sufficiently fulfills the requirements for a PhD degree.

#### 【7】

氏 名	永瀬澄香
博士の専攻分野の名称	博士(保健学)
学 位 記 番 号	第 26124 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	有機リン農薬中毒解毒剤プラリドキシム(PAM)が臨床検査値に及ぼす影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 岩谷 良則 (副査) 教授 稲垣 忍 教授 木原 進士

#### 論文内容の要旨

有機リン系農薬中毒の治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ活性化剤の一つであるプラリドキシム: plaldoximes (PAM) が汎用されている。今回、PAMで治療中の有機リン中毒患者においてPOCT器と自動分析装置で測定した血糖値が解離する症例を経験した。そこで本研究では、PAMが血糖値を含む臨床検査値に及ぼす影響について検討を行った。そして、PAM iodide が酵素電極法で測定する血糖の測定値に影響して高値になること、また340nmの紫外外部吸光度法で測定する検査項目(RF、ALT、AST、血糖、無機リンなど)の測定値に影響して高値や低値になることを発見し、その機序を下記の通り明らかにした。

まず、酵素電極法で血糖測定を行うPOCT器1台(アントセンスII)、SMBG器4台(Glutest every, Glutest AceR, Ascensia Breeze2, One Touch Ultra)を用いて、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を調べた。その結果、PAM iodide (0.19, 0.38, 0.75, 1.5, 3.0 mmol/l) と KI (1.5, 3.0, 6.0 mmol/l) を添加すると血糖値は高値になったが、PAM chlorideとKClは影響しなかった。従って、iodideイオンが過酸化水素電極または酸素電極に直接影響を与えることにより、測定値を高値にしたと考えられた。ただし、同じ酵素電極法で血糖測定を行う自動分析装置では、PAM iodideとKIの血糖測定値への影響は認められなかった。その理由として、この自動分析装置の電極と固定化酵素の間に存在する5-6オングストローム以上の大きさの分子を通過させないセルロースアセテート膜が、iodideと過酸化水素の反応で形成される10オングストロームの大きさの triiodideの通過を阻止しているためと考えられた。

次に、340nmの紫外外部吸光度法で測定する自動分析装置を用いて、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を調べた。その結果、PAM iodideとPAM chlorideを添加すると340nmで測定する臨床検査14項目の内8項

目（血糖値も含まれる）が影響を受けたが、KIとKClは影響しなかった。特にPAM iodide溶液だけの測定においてもPAM iodide添加検体と同様な測定値の変動が認められた。従って、PAM自身が340 nmの吸光度に変化を及ぼすと考えられた。そこで、PAMと測定試薬の各成分との反応を解析したところ、緩衝液のみが関係し、緩衝液のpHがアルカリ性に変化することによりPAMの最大吸光波長が294nmから338nmに変化するためであることが判明した。しかし、緩衝液の最終pHがアルカリ性でも変化を受けない項目が1つ存在した。その理由は、その項目がrate assayを用いていたためで、かつPAMの吸光度への影響が小さかったからであった。

最後に、有機リン農薬中毒ではPAMが治療に汎用されているが、PAMは酵素電極法や紫外部吸光度法で測定する血糖値などの臨床検査項目に影響を及ぼすので留意する必要がある。

### 論文審査の結果の要旨

有機リン系農薬中毒の治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ活性化剤であるプラリドキシム：pralidoximes (PAM) が世界中で汎用されている。本研究は、その解毒剤PAMが血糖値に影響を及ぼしたと考えられる事例をきっかけに、PAM iodideおよびchlorideが血糖を含む臨床検査値に及ぼす影響について検討を行い、以下に示す2つの重要な作用機序を明らかにした。

第一に、PAM iodide のヨードイオンが、酵素電極法で測定する血糖の測定値に影響して高値になることを解明した。実験には、酵素電極法で血糖測定を行うPOCT器1台（アントセンスII）、SMBG器4台(Gluestest every, Gluestest AceR, Ascensia Breeze2, One Touch Ultra)を用い、PAM iodide, PAM chloride, KI, KCl の影響を検討して、PAM iodideとKIが血糖測定に影響することを明らかにした。PAM iodideとKIは分子内にヨードイオンを含み、解離したヨードイオンが増えるほど過酸化水素電極や酸素電極の電子(e-)の放出が増え、多くの電流が流れ血糖値が増加すると考えられた。ただし、同じ酵素電極法で血糖測定を行う自動分析装置では、PAM iodideとKIの血糖測定値への影響は認められなかった。その理由として、この自動分析装置の電極と固定化酵素の間に存在する5-6 Å以上の大きさの分子を通過させないセルロースアセテート膜が、iodideと過酸化水素の反応で形成される10 Åの大きさの triiodide(I<sub>3</sub><sup>-</sup>)の通過を阻止しているためと考察している。特に最もPAMの影響を受けたPOCT機器による血糖測定は、救急外来の緊急検査時や病棟において幅広く実施されるため、PAM投与中の血糖値への影響について留意する必要がある。

第二に、PAMそのものが血糖を含めた340nmの紫外部吸光度法で測定する検査項目 (RF, ALT, AST, 血糖、無機リンなど) の測定値に影響することを発見した。340nmの紫外部吸光度法で測定する自動分析装置を用いて、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を調べた結果、PAM iodideとPAM chlorideを添加すると340nmで測定する臨床検査14項目の内8項目（血糖値も含まれる）が影響を受けたが、KIとKClは影響しなかった。特に、PAM iodide溶液だけの測定においてもPAM iodide添加検体と同様な測定値の変動が認められ、PAM自身が340 nmの吸光度に変化を及ぼすと考えられた。さらに、PAMの吸収曲線を調べると、本来294nmに最大吸収波長を示していたが、試薬の緩衝液が酸性からアルカリ性になると、PAMは294nmから338nmにピーク波長が変移していた。したがって、340nmの吸光度の変化を測定する紫外部吸光度法を用いた酵素法では、アルカリ性下でPAMの影響を受けやすいことが明らかとなった。さらに、影響のあった検査項目について試薬反応のタイムコースを実験した結果、特に終点分析では、第一試薬と最終反応試薬の pH差が大きいほど、アルカリ性条件下でPAMの影響を受けやすいことを見つけた。しかし、緩衝液がアルカリ性でも影響を受けなかった項目が一つ存在した。その理由は、rate assayで測定されており、かつPAMの吸光度への影響が小

さいからであった。さらに、PAMの影響を回避できる血糖測定試薬も考案しており、有機リン中毒患者の治療を行う上で、大変有益な研究と考えられた。

本研究は、PAMが血糖および340nm紫外部測定系の臨床検査項目に影響を及ぼすこと及びその機序を初めて解明した研究で、医療従事者に注意啓発すべき重要な論文である。

以上より、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと認定した。

### 【8】

氏名	武田真季
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学位記番号	第26125号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
医学系研究科保健学専攻	
学位論文名	看護と工学の融合によるケアサポートに関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 大野 ゆう子 (副査) 教授 早川 和生 教授 大橋 一友 特任教授 山田 憲嗣

### 論文内容の要旨

近年、医工学や福祉工学分野の発展により、先端的な医療機器や福祉機器が開発され、医療現場への工学技術の応用が進んでいる。一方、患者やその家族に一番身近である看護・保健学への応用は未だ進んでいない。看護師・介助者の業務負担や人手不足は深刻な問題であり、看護師・介助者がサポートするツールを開発することにより、患者・高齢者かつ看護師・介助者のQOL (Quality Of Life) を向上させることは大変重要である。看護と工学の融合の一環として、転倒転落予防をサポートする見守りシステムの開発、洗髪をサポートする洗髪ロボットの開発、看護師業務かつ患者生活をサポートする患者一看護師の動線解析（ビデオタイムスタディ）、排泄ケアをサポートするRFID (Radio Frequency IDentification) を用いた排尿モニタリングシステムの開発などを実施してきた。本論文では、看護の視点から人と接するケアロボットである洗髪ロボットを評価した「洗髪効果の評価」に関する研究について述べる。

洗髪は、頭皮・頭髪の清潔を保持するとともに、頭皮刺激による血行促進効果や頭皮機能の向上、精神的活性など様々な効果が期待されている。洗髪ができない状態が長く続くと身体的不快感・精神的不快感が増加し、さらには活動意欲や社交性の低下を招くと報告されており、洗髪はQOLに大きく関わる日常生活行動であることがわかる。しかし、在宅における高齢者の洗髪頻度は年齢とともに減少しており、加齢による身体機能の低下が自ら洗髪を行うことを困難にしていることが示唆されている。一方、病院・施設においても、患者の洗髪ニーズは高いものの実施回数は限られている。その背景には、洗髪室や洗髪台の数などの環境要因や洗髪者側の人手不足があり、現状では洗髪回数の増加は難しい。加えて、洗髪者である看護師や介助者にとっても洗髪は中腰で実施する業務であり、腰部負担が大きいケアの一つである。在宅、病院・施設ともに洗髪を介助する洗髪者をサポートし、自ら洗髪を行うことが難しい対象者のQOLを向上させることができるツールの開発が望まれている。

## 論文審査の結果の要旨

Panasonic株式会社は病院や介護施設での洗髪をサポートし、洗髪者の負担低減と被洗髪者のQOL向上を目的とした自動洗髪機として「洗髪ロボット」を開発した。洗髪ロボットは、ロボットハンド技術を応用した接触子がヒトの手指の代わりとなり、頭髪をこすり洗いすることで洗髪を行う。水圧で頭皮を洗浄する自動洗髪機と比べ、洗浄促進効果、リラクゼーション効果、湯水・シャンプーの削減効果が期待されている。しかし、洗髪ロボットによる洗浄効果や被洗髪者へのリラクゼーション効果は定量的に明らかにされていない。洗髪ロボットを医療分野で実用化するためには、看護師らが行っている洗髪と同等、もしくはそれ以上の効果が立証されなければならない。

そこで本研究では、洗髪ロボットによる洗浄効果、被洗髪者の生体に及ぼすリラクゼーション効果を定量的に評価し、ヒトによる洗髪の効果と比較することによって、洗髪ロボットの洗髪特性を明らかにすることを目的とした。

洗髪による洗浄効果とリラクゼーション効果を定量的に評価するために、洗浄指標、生理指標、心理指標の3つの指標で評価を行う。洗浄指標は、頭部に付着するアデノシン三リン酸（Adenosine triphosphate : ATP）を「汚れ」とし、洗髪前後の頭皮と頭髪のATP値を測定した。生理指標は、先行研究でも信頼性が高いとされている血圧、心拍、皮膚温を測定した。それらに加えリラクゼーション効果を評価する指標として、心拍変動（Heart Rate Variability : HRV）を測定した。心理指標は、洗髪前後の短期的な変化を捉えるためにVASを用いて主観調査を行った。

頭部に付着する汚れをATPとしたところ、ヒトによる洗髪では頭皮の汚れが31%、頭髪の汚れが22%減少し、ロボットによる洗髪では頭皮の汚れが16%、頭髪の汚れが28%減少した。洗浄度はヒトとロボット間に有意な差がみられなかった。頭皮の洗浄について部位別にみたところ、ヒトによる洗髪では左側頭部を除く3箇所で洗髪前後に有意な差がみられ、全体的に洗浄できていた。ロボットによる洗髪では左側頭部のみ洗髪前後に有意な差が見られ、偏りがみられた。生理指標の変化から、身体的に負担を与える大きな変動はみられず、洗髪ロボットによる洗髪ではリラクゼーション効果が示唆された。心理指標から、ヒト・ロボットともに洗髪後爽快感が有意に増加していた。ヒトが感じる汚れとATPの量に相関はみられなかつたが、ATPの減少率が高いほど爽快感が増加し、搔痒感が減少することがわかった。

ヒトによる洗髪の洗浄指標、生理指標、心理指標の結果を先行研究の結果と比較したところ、類似性がみられ、加えて各指標間の関連性についても検討することができ、本研究の評価方法の妥当性が示された。ロボットの洗髪特性を明らかにするために、ロボットによる洗髪の洗浄効果とリラクゼーション効果をヒトと比較したところ、部位により洗浄効果に差がみられたが、平均的な洗浄効果には有意な差がみられず、リラクゼーション効果があることが示唆された。洗浄効果の差については、ロボットの洗髪可能エリアが限られていることや体動による接触子と頭部の密着度の変化が考えられ、今後ロボットの洗浄機能の強化が望まれる。リラクゼーション効果については、ヒトの洗髪と比べて後頭部を洗う時に頭を持ち上げなどの被洗髪者の動きが少ないと、ロボットの接触子の動きや圧力がマッサージ効果を及ぼしたと考えられる。ロボットの洗浄機能が強化されることにより、さらなる爽快感・リラクゼーション効果の増加につながる可能性が示唆された。

本研究の結果では、ロボットの洗髪効果はヒトの洗髪と有意な差がみられなかつた。このことからヒトにかわってロボットが洗髪を行っても、被洗髪者に及ぼす洗浄効果、リラクゼーション効果に有意な差がない可能性がある。病院や施設に洗髪ロボットが導入されることにより、自ら洗髪を行なうことが難しい対象者が希望に応じて洗髪を行なうことができれば、QOLの向上が期待できる。しかし、本研究の被験者は健常者であり、患者や高齢者とはロボットに対する抵抗感（心理反応）が異なることが予想される。また、貧血患者や心疾患患者の場合、健常者に比べて洗髪による身体的負荷が大きいと報告されており、患者や高齢者への適応についてはさらなる検討が必要である。一方、洗髪者にとってロボットによる洗髪は、身体的負担が少なく、業務効率の向上や人手不足の緩和につながると考えられる。ただ、ケアとしての洗髪は被洗髪者とのコミュニケーションの機会や、頭皮・頭髪などの皮膚状態の観察の機会など洗浄・リラクゼーション効果に加えた意義も大きい。洗髪ロボットは、すべての洗髪（洗髪ケア）を自動化するものではなく、被洗髪者や洗髪者の状態に合わせて選択できる一つのツールであるといえる。

看護と工学の融合研究の一環として、看護の視点から人と接するケアロボットである洗髪ロボットを評価したものである。洗髪を自動で行う機構としては、従来、水圧で洗浄を行う水流型があり、すでに一部の理髪店などで使用されているが、人による洗髪よりも使用水量が多い、洗われる時に気持ちが悪いなどが報告されている。今回、初めて人と同様に手で洗うタイプの自動洗髪機「洗髪ロボット」の開発が行われた。製品開発においては、使用水量が人による洗髪の場合よりも少ない、洗髪時間の設定は可変であるが人による洗髪総時間と同程度で洗髪可能などの仕様で検討されている。しかし、「洗髪」行為の比較については初めての検討となり、規格も比較項目もない。

本研究では人による洗髪と洗髪ロボットの洗髪行為について初めて定量的な比較を試みた。被洗髪者は健常成人（18名：男10名、女8名）とし、人による洗髪（9名：男6名）とロボットによる洗髪（9名：男4名）の2群に分けた。人による洗髪は熟練者として看護師（6名、経験年数1～12年）が行った。

まず人による洗髪について洗髪の洗浄効果とリラクゼーション効果を定量的に把握するために、洗浄指標（Adenosine Triphosphate:ATP）、生理指標（血圧・心拍数・心拍変動・末梢皮膚温）、不快感・疲労感・爽快感・搔痒感の主観的指標（Visual Analog Scale: VAS）を用いることとした。次に、洗髪ロボットについても同様の指標により量化し、人による洗髪効果と比較した。その結果、洗髪ロボットの洗浄効果は人による洗髪と比べ、部位による偏りはみられたが、平均的な洗浄効果は人による洗髪では頭皮の汚れが31%、頭髪の汚れが22%、ロボットによる洗髪では頭皮の汚れが16%、頭髪の汚れが28%減少し、有意な差はみられなかつた。洗髪ロボットによる洗髪の生理反応では、洗髪前後に大きな変動はみられず、人による洗髪ではみられなかつた心拍数、血圧の低下がみられ、リラクゼーション方向への変化が示唆された。主観的反応では、不快感・疲労感・爽快感・搔痒感すべての項目においてロボットと人の間に有意な差はみられなかつた。以上のことから、洗髪ロボットによる洗髪の洗浄効果、リラクゼーション効果は人による洗髪と有意な差がないことが明らかになった。本研究の被洗髪者は若年健常者であり、患者や高齢者への適用にはさらなる検討が必要であるが、一定条件下で人に代わってロボットが洗髪を行っても被洗髪者に及ぼす洗浄効果、リラクゼーション効果に違いがない可能性が示唆された。

看護師・介助者の業務負担や人手不足は深刻な問題であり、工学技術によるサポートの検討は重要である。本研究は看護と工学を融合した検討の可能性を示し、今後の新しい看護研究の姿を提示したといえる。

以上により、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考える。

氏 名	于 液	トウ (Tao Yu)
博士の専攻分野の名称	博士 (保健学)	
学位記番号	第 26126 号	
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
	医学系研究科保健学専攻	
学位論文名	In vivo differentiation of induced pluripotent stem cell-derived Cardiomyocytes (人工多能性幹細胞由来心筋細胞の生体内における分化)	
論文審査委員	(主査) 教授 松浦 成昭	
	(副査) 教授 稲垣 忍 教授 中谷 敏	

### 論文内容の要旨

[背景] 心不全は致死的な病態であり、薬物や人工臓器による治療では限界があり、移植治療もドナー不足から多数例に施行することは難しい。新しい治療法として、再生医療が注目を集め、骨髓細胞、筋芽細胞を用いた細胞治療が臨床応用され、一定の効果は得られたが不十分で、最大の問題点として心筋細胞への分化が認められないことが報告された。近年、iPS (induced pluripotent stem) 細胞の研究の進歩とともに、in vitro で心筋細胞への分化も可能となつたが、生体に移植された心筋細胞の構造・機能の詳細は明らかにされていない。今まで iPS 細胞由来心筋細胞の心筋転写因子、構造蛋白、収縮蛋白などの発現や局在は報告されたが、微細構造や特に生体に移植した際、ホスト心筋細胞外基質への接着に必要な接着分子  $\alpha$ -dystroglycan、 $\alpha$ -sarcoglycan、laminin- $\alpha$ 2などの発現、および iPS 細胞由来心筋細胞成熟化の原因がほとんど報告されなかつた。

[目的] iPS 細胞由来心筋細胞が心筋細胞特異的な収縮蛋白、構造蛋白などをその細胞内に局在性を持って発現しており、ミトコンドリアを始めとする細胞内小器官が心筋と同様の構造・機能を有していて、生体に移植した際にホスト心筋細胞外基質に接着しうる接着分子を発現していることを仮説とし、これらのことと分子病理学的に検討した。

[方法] 6 週齢の F344/NJcl ヌードラットの心臓に、分化 16 日目の iPS 細胞由来心筋細胞シートを移植し、2 週間後に移植した細胞シートを取り出して、免疫蛍光染色法及び電子顕微鏡法などによって解析を行つた。iPS 細胞から心筋細胞への分化は無血清で Insulin-Transferrin-Selenium-X の添加によって行つた。

[結果] iPS 細胞から作成された心筋細胞 (iPSC-CM) は胚様体 (EB) 形成 12 日頃から、心筋の最大の特徴である自律的収縮が観察され、16 日目に 7 割の EB に拍動が認められた。心筋への分化過程において心筋特異的転写因子 GATA4、Nkx2.5 が早期から強く発現し、構造蛋白 MLC2a、収縮蛋白 cTnT の発現は徐々に増加した。

免疫染色にて iPSC-CM には胎児心筋細胞と同様に骨格蛋白 MHC と胎児型心筋マーカー  $\beta$  MHC が強く発現し、成体型心筋マーカー  $\alpha$  MHC はほとんど発現が見られなかつた。電子顕微鏡では、心筋に特徴的とされる横紋構造、Z 盤、多数のミトコンドリアなども観察されたが、胎児心筋細胞と比較して、ミトコンドリアのクリスタは疎であり、量的にも少ない傾向が見られた。

iPSC-CM は細胞外基質への接着に必要な接着分子 N-cadherin、 $\alpha$ -7-integrin、dystrophin、 $\alpha$ -dystroglycan、 $\alpha$ -sarcoglycan、laminin- $\alpha$ 2 が強く発現し、それを反映してラット心への移植に際して良好な生着を示した。しかも、生着した iPSC-CM には in vitro で認められなかつた  $\alpha$  MHC の高発現が認められ、胎児型心筋細胞から成熟心筋細胞への転換が起つたと考えられた。また、規則的な細胞内局在の見られなかつたギャップ結合タンパク connexin43 も in vivo では心筋細胞の介在板に発現していた。これらの形態学的变化は in vitro における増殖因子の刺激だけでは見られなかつたので、心筋細胞が生体環境で stretch されることにより誘導された可能性が推測された。そこで、in vitro で iPSC-CM に対して、種々の増殖因子や機械的な進展刺激を与えた所、IGF1 添加と機械的伸展刺激によって成熟心筋細胞への分化が誘導される結果が得られた。

[考察] iPSC-CM は胎児型心筋の phenotype を有しており、dystrophin-dystroglycan complex 系の接着分子を介して生体心臓に生着する可能性が考えられた。in vivo に移植すると iPSC-CM は胎児型から成熟型心筋に分化し、connexin43 の発現パターンも変化していた。これらの in vivo における分化は生体環境における収縮伸展による物理的刺激がトリガーになっている可能性が考えられた。以上より、iPSC-CM は生体心臓へ移植すると成熟型心筋に分化ことから、将来、再生医療に応用できる可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は 6 週齢の F344/NJcl ヌードラットの心臓に、分化 16 日目の iPS 細胞由来心筋細胞シートを移植し、2 週間後に移植した細胞シートを取り出して、免疫蛍光染色法及び電子顕微鏡法などによって解析を行つた。

iPS 細胞から作成された心筋細胞 (iPSC-CM) は胚様体 (EB) 形成 12 日頃から、心筋の最大の特徴である自律的収縮が観察され、16 日目に 7 割の EB に拍動が認められた。心筋への分化過程において心筋特異的転写因子 GATA4、Nkx2.5 が早期から強く発現し、構造蛋白 MLC2a、収縮蛋白 cTnT の発現は徐々に増加した。

免疫染色にて iPSC-CM には胎児心筋細胞と同様に骨格蛋白 MHC と胎児型心筋マーカー  $\beta$  MHC が強く発現し、成体型心筋マーカー  $\alpha$  MHC はほとんど発現が見られなかつた。電子顕微鏡では、心筋に特徴的とされる横紋構造、Z 盤、多数のミトコンドリアなども観察されたが、胎児心筋細胞と比較して、ミトコンドリアのクリスタは疎であり、量的にも少ない傾向が見られた。

iPSC-CM は細胞外基質への接着に必要な接着分子 N-cadherin、 $\alpha$ -7-integrin、dystrophin、 $\alpha$ -dystroglycan、 $\alpha$ -sarcoglycan、laminin- $\alpha$ 2 が強く発現し、それを反映してラット心への移植に際して良好な生着を示した。しかも、生着した iPSC-CM には in vitro で認められなかつた  $\alpha$  MHC の高発現が認められ、胎児型心筋細胞から成熟心筋細胞への転換が起つたと考えられた。また、規則的な細胞内局在の見られなかつたギャップ結合タンパク connexin43 も in vivo では心筋細胞の介在板に発現していた。これらの形態学的变化は in vitro における増殖因子の刺激だけでは見られなかつたので、心筋細胞が生体環境で stretch されることにより誘導された可能性が推測された。そこで、in vitro で iPSC-CM に対して、種々の増殖因子や機械的な進展刺激を与えた所、IGF1 添加と機械的伸展刺激によって成熟心筋細胞への分化が誘導される結果が得られた。

iPSC-CM は胎児型心筋の phenotype を有しており、dystrophin-dystroglycan complex 系の接着分子を介して生体心臓に生着する可能性が考えられた。in vivo に移植すると iPSC-CM は胎児型から成熟型心筋に分化し、connexin43 の発現パターンも変化していた。これらの in vivo における分化は生体環境における収縮伸展による物理的刺激がトリガーになっている可能性が考えられた。iPSC-CM は生体心臓へ移植すると成熟型心筋に分化ことから、将来、再生医療に応用できる可能性が示唆された。

この研究は、iPS 細胞から作成された心筋細胞の微細構造及び成熟のメカニズムを初めて報告され高く評価できる。以上のことで、本論文は博士 (保健学) の学位授与に値するものと考えられる。

## 【10】

氏名	藤本佳子
博士の専攻分野の名称	博士(保健学)
学位記番号	第26127号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	発達障害児のスクリーニング方法に関する研究～発達コホート調査データおよび5歳児健診を用いて～
論文審査委員	(主査) 教授 永井 利三郎 (副査) 教授 藤原 千恵子 教授 大橋 一友

## 論文内容の要旨

## 【背景】

High Functioning Pervasive Developmental Disorders (HFPDD)群は、言語や認知の発達に目立った遅れがなく、診断や支援につながりにくいという問題が存在する。英国の調査によると、親が初めて児の発達の問題に気づくのは、知能の遅れのあるPervasive Developmental Disorders(以下、PDD)児では、平均15-17か月、遅れないPDD児では平均20-22か月であった。わが国では、親の気づきが更に遅れる傾向にあり、親が児のPDDに気付くきっかけは、言語の遅れ、こだわり行動、一人遊び、対人反応の弱さ、集団場面での行動、興味の偏り、かんしゃく、多動など様々である。非定型自閉症やPDD-NOSの早期診断は変動しやすいが、現在では、自閉症に関しては、2歳程度の年少の子どもにでも信頼しうる診断ができるという報告がある。早期支援の観点から、発達障害のスクリーニングの場として、わが国で各自治体が実施している乳幼児健診の役割は大きいと考えられる。自治体が実施する乳幼児健診(3~4か月、1歳6か月、3歳)で使用する質問票では把握しきれないHFPDD児の特徴をつかむためには、構造化された観察法が必要と考えられる。PDDの診断システムとしては、これまでいくつかの開発がなされてきた。しかし、複雑で専門性や資格が求められる評価尺度であることから、保健師が容易に使うことが難しい。

社会性の発達を評価する上で5歳児が適切な年齢と示され、日本では1996年に鳥取県から始まり、他の市町村で行なわれるようになった。しかし、5歳児健診・相談は、母子保健法に定められた健診ではないため、その実施は各市町村に任せられている現状があり、医師の観察法以外に具体的な評価方法について検討がなされていない。

2004年から2009年3月までの期間、独立行政法人科学技術振興機構(以下、JST)と大学や基幹医療機関で実施した基礎研究(「すくすくコホート」)において現在までに4か月、9か月、18か月、30か月、42か月時点まで278名の児の行動が医師、心理士、保健師、看護師によって行動観察や質問紙調査を実施した本研究において、上記対象児が5歳になる2010-2011年に5歳児健診を行い、発達障害児の早期発見のためのスクリーニ

ング方法について検討を行った。

【研究1 目的】：大阪市で5歳児健診を行うにあたって、5歳児用のこども観察シート(Child Observation Seat for 5year-olds:以下、COS-5)の開発を行った。また、実際に5歳児健診を行い、こども観察シートの妥当性の検証と健診内容の検討を目的とした。

## 【研究1 方法】

対象：JCSの参加者で、本研究に保護者の同意の得られた76名。

方法：対象児の養育者に対し、事前に質問票を郵送した。健診は、保健福祉センターで実施し、医師、保健師、心理士が担当した。健診の内容は、医師診察、心理士観察、質問票や問診の結果を総合的に評価し、養育者へ児についてのフィードバックを行った。要フォロー児(発達障害傾向・疑い)については、発達相談、専門機関(医療機関、児童相談所)、療育機関への紹介や情報提供を行った。健診結果の最終評価は、健診終了後に医師、心理士が判定会議を行った。

COS-5：本研究では、健診場面という限られた時間内で実施する必要があったため、新装版CARSの15領域について、CARSの観察方法と評定方法に準じて、予め観察項目を記入した「COS-5」を開発した。

②模倣、④身体の使い方、⑩知的機能の水準とバランスの項目に関して「新版K式発達検査2001」(京都国際社会福祉センター、2002)の5歳児相等の項目を引用した。また、新K式2001を通して、CARSの他の項目についても観察を行い、評価した。

評価：他の評価尺度として、「5歳児発達障害スクリーニング質問票」(大六ら、2006)、PARS(PARS編集委員会、2008)、5歳児医師診察(小林、2008)、「DAM」(小林、1991)を用いた。

【研究1 結果】：対象児のうち健診の参加者は71名(93.4%)で、月齢は61.6±2.0ヶ月、男37名、女34名。健診結果は、26名(36.6%)が要フォロー(内訳：PDD傾向8名、PDD疑い5名、ADHD疑い6名、MR疑い7名)であった。今回作成・使用したCOSは、信頼性があった( $\alpha=.89$ )。またCOSは、「医師診察所見」( $r=-.71$ ,  $p<.01$ )と最も相関が強く、質問票( $r=.54$ ,  $p<.01$ ), PARs( $r=.47$ ,  $p<.01$ ), DAM( $r=.45$ ,  $p<.01$ )であった。また、2名の臨床心理士のCOSの評価得点合計の相関は $0.97(p<.001)$ であった。順調、経過観察、PDD疑い、ADHD疑い、MR疑い、PDD傾向のCOS-5の各スコア平均値は、PDD疑いが30.5で最もスコアが高かった。COSを用いた観察時間は約15分であった。

【研究1 考察】：結果より、COSの信頼性や妥当性が示唆された。また、①短時間で実施できる、②観察者の質を保ちやすい、③他職種と情報を共有しやすい、④新版K式発達検査などの発達評価が行える、⑤PDDのスクリーニングに有用の可能性がある、等の利点や有用性が示された。今後の課題として、さらに数を増やして、カットオフ値の検討、観察者間のばらつきの軽減の検討を行い、有用性を評価していく必要がある。

【研究2 目的】：本研究1で実施した5歳児健診で「要フォロー(発達障害傾向・疑い)」となった児について、既にJCSで実施していた「KIDS」の各月齢における違いを検討する。

【研究2 方法】 対象：本研究1に参加した71名。

方法：本研究1の判定会議結果(「順調」「経過観察」「要フォロー」の3群)とJCSで実施した4か月、9か月、18か月、30か月、42か月時点「KIDS」の結果について統計処理を行い、検討した。

【研究2 結果】：要フォロー児が、発達が順調な児に比して有意に遅れが生じる項目は、9か月や18か月に比して30か月が最も多かつたが、4か月、42か月では有意差がなかった。

【研究2 考察】：30か月は、先行研究でPDDの診断が可能と示されている2歳児にあたることから、発達の

遅れるある児については、次の乳幼児健診(自治体実施)の機会である3歳児までの期間に発達の相談事業、発達を促すような事業の紹介など、保健師の働きかけが必要と考えられる。42か月(3歳6か月)になると、今まで目立っていた発達の遅れが、その他の面でカバーしたり、経験を積む中でできるようになることが増えるため、目立たなくなると考えられる。

KIDSは、発達障害のスクリーニング用のために開発された尺度ではないが、特定の項目の発達の遅れという観点から、発達障害のスクリーニングの際に用いることは有用であると考えられる。HFPDD児については、PDD児にみられる幼少期の特徴がでにくいことから、30か月を超えた児については、「COS-5」などの観察シートを用いることが有用と考えられる。

### 【結論】

以上のことから、COS-5を用いて児の観察を実施することは、発達障害児のスクリーニングに有用であることが示された。また、KIDSの有意差のあった項目について検討することで、発達障害のスクリーニングの一助となると示唆される。今後、COS-5の実用化に向けてさらに調査検討をしていきたい。

### 論文審査の結果の要旨

近年、発達障害児の早期発見・早期支援の必要性が強く指摘されている。しかし、自治体実施乳幼児健診において、ことばの遅れなどのない高機能( $IQ \geq 70$ )発達障害児の発見は難しい現状がある。既存の発達障害の診断システムやスクリーニング尺度は、乳幼児健診で使用が難しいという現状がある。一方、子どもの行動観察について、社会性の発達を評価する上で5歳児が適切な年齢と述べられている。しかし、5歳児で実施する5歳児健診において、医師観察法以外で他職種が評価する方法についての報告はない。そこで、本研究では、5歳児において、他職種が簡便に実施できる発達障害のスクリーニング方法の検討を研究1の目的とした。また、発達障害児の乳幼児期にみられる特徴を把握し、発達障害を早期発見・早期支援につなげることを研究2の目的とした。

研究1では、5歳児用のこども観察シート(Child Observation Seat for 5year-olds:以下、COS-5)の開発を行った。また、実際に5歳児健診を行いCOS-5の妥当性の検証と健診内容の検討を目的とした。

結果より、今回作成・使用したCOS-5は、信頼性や有用性が示された。また、①短時間で実施できる、②観察者の質を保ちやすい、③他職種と情報を共有しやすい、④新版K式発達検査などの発達評価が同時に見える、⑤PDDの早期スクリーニングに有用の可能性がある、などの利点や有用性が示された。

今後の課題として、COS-5の対象年齢を変更して使用することについて検討、カットオフ値の検討、観察者間のばらつきの軽減の検討を行い、実用化に向けて有用性を評価などが期待される。

研究2では、本研究1で実施した5歳児健診で「要フォロー(発達障害傾向・疑い)」となった児について、既に2004年から2009年3月までの期間に「すくすくコホート(JCS: Japan Children's Study)」調査で実施していた「KIDS(Kinder Infant Development Scale)」の各月齢における違いの検討を目的とした。

結果より、KIDSは、発達障害のスクリーニング用のために開発された尺度ではないが、特定の項目の発達の遅れという観点から、発達障害のスクリーニングの際に用いることは一助となると示された。また、HFPDD(High Functioning Pervasive Developmental Disorders)児については、PDD児にみられる幼少期の特徴がでにくいことから、30か月を超えた児については、「COS-5」などの観察シートを用いることが有用と示唆された。

本研究の結論として、5歳児において、COS-5を用いて児の観察を実施することは、発達障害児のスクリーニングに有用であることが示された。また、KIDSの有意差のあった項目について検討することで、発達障害のスクリーニングの一助となると示唆される。今後、COS-5の実用化に向けてさらに調査検討が期待される。

以上のことにより、本論文は博士(保健学)の学位授与に値するものと考えられる。

【11】

氏名	なかむら たつや
博士の専攻分野の名称	博士(保健学)
学位記番号	第25743号
学位授与年月日	平成25年1月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	日本における基質拡張型 $\beta$ -lactamase産生菌の発生動向調査と抗菌化学療法に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 松浦 成昭
(副査)	教授 三善 英知 教授 戸邊 亨

### 論文内容の要旨

#### [目的]

1999年3月、日本で初めてのSHV型Extended-spectrum $\beta$ -lactamases(ESBLs)産生Escherichia coliによる感染症例を報告した。当時、欧米ではすでに問題となりつつあり、Outbreakなどが相次いで報告されていた。ESBL産生遺伝子の特徴は広域 $\beta$ -ラクタム系薬を加水分解し、その遺伝子がプラスミド上に存在することである。そのため、菌種を越えて拡散する可能性があるため、ESBL産生菌の疫学的研究をすることは、臨床治療上ならびに院内感染制御上重要である。

日本におけるESBL産生菌の動向調査の報告は各施設における検出率などは散見されるが、地域における検出動向や長期間における推移の疫学調査を実施したものはない。

また、耐性菌の多くは血流感染症なども重症疾患で問題となるため、その検出背景調査や有効な抗菌薬の抗菌力を検討しておくことが重要である。

本研究は、日本におけるESBL産生菌感染症の検出、血液からの腸内細菌における各種 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の検出動向、ESBL産生E.coliに対する抗菌力の検討およびESBL産生菌の疫学調査を行い、臨床治療および院内感染対策に貢献することである。

#### [方法ならびに成績]

SHV型ESBL産生菌による感染症例を検出し、日本における本型の感染症例の報告としては、国内で最初のものであった。国内ではCTX-M型の $\beta$ -ラクタマーゼを産生するE.coliやKlebsiella pneumoniaeが各地から分離されているが、今回の症例により関西地区にもSHV型ESBLを産生するCAZ耐性E.coliが存在することが確認された。また、隣国である韓国でも、同

時期にSHV-12が分離されている。これらの事実は、今後、日本においても欧米と同様にESBL産生菌の動向に注意を払って行く必要があることを示している。感染症例としては最も腸内細菌が関与するであろう腹腔内感染症より分離された。このことは今後の動向によっては術後感染などで治療が難渋化する症例が増加することが予想される。したがって、ESBL産生菌による感染症であることの早期発見が、適切な治療に結びつくと考えられる。

1991年から2000年の10年間に血液培養から検出された腸内細菌科329株について、 $\beta$ -ラクタム系薬耐性機序に関する解析を行った。薬剤感受性試験の結果は*E. coli*, *K. pneumoniae*では第3世代以降のセフェム系薬剤やカルバペネム系薬剤のMIC90が $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と良好な感受性を示した。一方で、*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*では第3世代セフェムはやや劣るもの、第4世代薬やカルバペネム系薬は比較的良好であった。菌種別の耐性率ではceftazidimeで比較すると*E. cloacae*がもっとも高く50.5%であった。Double-disk synergy test (DDST) 試験陽性は19株、2-mercapto propionic acid test (2-MP) 陽性は5株存在し、耐性遺伝子はExtended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生遺伝子CTX-M 1/3型が19株中18株検出され、metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) 産生菌は5株すべてIMP-1型であった。また、1991年に検出された*K. pneumoniae*ではSHV型ESBL産生菌の存在が確認された。臨床背景調査では基礎疾患として悪性腫瘍や脳血管障害などの比較的重症例が多く、全例でIVHカテーテルが挿入されていた。ESBL産生菌検出患者ではカルバペネム系やアミノ配糖体薬の投与で、MBL産生菌検出患者ではaztreonamの投与で臨床症状が改善され、治療効果が期待される結果であった。本検討では、敗血症患者からもESBL産生菌が検出され、重要感染症における関与も確認された。また、1991年にはESBL産生菌が存在したことでも明らかとなった。

ESBL産生菌はその基質特異性からペニシリソ系、セファロスボリン系、モノバクタム系には耐性を示すことが知られている。そのため、有効薬剤が限られたものに限定される。本検討ではESBL産生*E. coli*に対するカルバペネム系およびニューキノロン系薬の有効性についてPK/PD理論に基づくモンテカルロシミュレーションを使用して評価した。PK/PDパラメータは、カルバペネム系はTAM%を使用しそのターゲット値を40%とした。ニューキノロン系はAUC/MICを使用し、そのターゲット値を>125とした。薬剤感受性はカルバペネム系ではIPM以外はMIC50で $0.03\mu\text{g}/\text{mL}$ と低い値を示した。一方、ニューキノロン系薬ではMIC50が1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とカルバペネム系に比べて高値を示した。モンテカルロシミュレーションによるカルバペネム系薬剤のPK/PDターゲットに対する達成率は、通常投与量×2回でBIPM 99.09%, MEPM 99.60%, DRPM 95.03%とIPM以外は良好な達成率であった。ニューキノロン系薬では、最も達成率が高いものでもPZFX 41.05%であった。今回、ESBL産生*E. coli*についてモンテカルロシミュレーション法用いてカルバペネム系およびニューキノロン系薬剤のPK/PDターゲット値に対する達成率を求めた。ESBL産生*E. coli*に対する感染症治療はカルバペネム系薬剤がより有効である結果であった。

本調査は、日本の近畿地区におけるESBL産生*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*の分子疫学とその背景調査を行った。2000年から2009年の10年間で、*E. coli* 669株 (2.80%) 検出された。検出率は、*E. coli*で2000年0.24%であったのに対して、2009年7.25%と大幅に增加了。また、*K. pneumoniae*で0%から2.44%、*K. oxytoca*で0%から1.18%の增加であった。*P. mirabilis*は2004年からの調査で、6.97%から12.85%と增加了。最も多く検出された遺伝子型は*E. coli*でCTX-M9型374株 (1.57%)、*K. pneumoniae*でCTX-M2型38株 (0.34%)、*P. mirabilis*はCTX-M2型で79株 (0.7%) であった。世界的な拡散が問題となっている*E. coli* CTX-M15 O25:H4 ST131株は2007年に初めて検出され、以後3年間で16株 (1.0%) 検出された。レブリコンタイプは、*E. coli*ではIncF groupが多くを占め、特にFIBが466株 (69.7%) で検出された。平均のプラスミド取得数は1~1.84%であり、複数のタイプを保有していた。*K. pneumoniae*では47株 (55.3%) がNタイプ、*P. mirabilis*では77株 (96.3%) がInc Tであった。経口抗菌薬に対する感受性ではLevofloxacinの感受性率が*E. coli*で32.2%, *K. pneumoniae*で86.9%、*P. mirabilis*で15.2%と菌種により差があった。

*P. mirabilis*で15.2%と菌種により差があった。本調査において、日本におけるESBL産生*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*の疫学的な背景を示すことができたと考える。腸内細菌における $\beta$ -ラクタム系薬耐性は様々な遺伝子が知られており、世界的にも重要な耐性菌の報告が相次いでいる。今後も、ESBL産生菌を中心に各種耐性菌に対するサーベイランスの強化を行い、その拡散を予防する必要がある。

本研究により、ESBL産生菌に対する感染症例の臨床背景、経口薬および注射薬の各種抗菌薬の抗菌力、日本におけるESBL産生菌の検出動向と遺伝子型が明らかとなり、耐性菌の拡散の動向を把握することができた。また、近年様々な耐性菌による感染症例や病院内感染例が報告される中で、新しい遺伝子型の耐性菌も問題となっている。本研究はそれらの新しい遺伝子型の耐性菌の動向予測の参考になると思われる。加えて、ESBL産生菌は病院内感染だけでなく、市中においても広がりを見せており、抗菌薬の選択に難渋することとなっている。本研究では、経口抗菌薬および注射薬の抗菌力を把握することができ、今後の抗菌薬適正使用に貢献できるものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

ESBL産生遺伝子の特徴は広域 $\beta$ -ラクタム系薬を加水分解し、その遺伝子がプラスミド上に存在することである。そのため、菌種を越えて拡散する可能性があるため、ESBL産生菌の疫学的研究をすることは、臨床治療上ならびに院内感染制御上重要である。本研究の目的は、日本におけるESBL産生菌感染症の検出、血液から腸内細菌における各種 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の検出動向、ESBL産生*E. coli*に対する抗菌力の検討およびESBL産生菌の疫学調査を行い、臨床治療および院内感染対策に貢献することである。

本研究では近畿地区におけるESBL産生*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*の分子疫学とその背景調査を行った。2000年から2009年の10年間で、*E. coli* 669株 (2.80%) 検出され、検出率は2000年0.24%から2009年7.25%と大幅に增加了。また、*K. pneumoniae*で0%から2.44%、*K. oxytoca*で0%から1.18%、*P. mirabilis*は6.97%から12.85%と增加了。最も多く検出された遺伝子型は*E. coli*でCTX-M9型374株 (1.57%)、*K. pneumoniae*でCTX-M2型38株 (0.34%)、*P. mirabilis*はCTX-M2型で79株 (0.7%) であった。世界的な拡散が問題となっている*E. coli* CTX-M15 O25:H4 ST131株は2007年に初めて検出され、以後3年間で16株 (1.0%) 検出された。レブリコンタイプは、*E. coli*ではIncF groupが多くを占め、特にFIBが466株 (69.7%) で検出された。平均のプラスミド取得数は1~1.84%であり、複数のタイプを保有していた。*K. pneumoniae*では47株 (55.3%) がNタイプ、*P. mirabilis*では77株 (96.3%) がInc Tであった。経口抗菌薬に対する感受性ではLevofloxacinの感受性率が*E. coli*で32.2%, *K. pneumoniae*で86.9%、*P. mirabilis*で15.2%と菌種により差があった。

本研究により、ESBL産生菌に対する感染症例の臨床背景、経口薬および注射薬の各種抗菌薬の抗菌力、日本におけるESBL産生菌の検出動向と遺伝子型が明らかとなり、日本においてESBL産生菌の最初の検出からおよそ10年後には10%にもおよぶ検出率となることが明らかとなり、耐性菌の拡散の動向を把握することができた。また、近年様々な耐性菌による感染症例や病院内感染例が報告される中で、新しい遺伝子型の耐性菌も問題となっている。本研究はそれらの新しい遺伝子型の耐性菌の動向予測の参考になると思われる。加えて、ESBL産生菌は病院内感染だけでなく、市中においても広がりを見せており、抗菌薬の選択に難渋することとなっている。本研究では、経口抗菌薬および注射薬の抗菌力を把握することができ、今後の抗菌薬適正使用に貢献できるものと考えられる。

以上のことにより、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる

——博士（看護学）の部——

## 【1】

氏 名	藤 田 優 一
博士の専攻分野の名称	博士 (看護学)
学 位 番 号	第 2 6 1 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
医学系研究科保健学専攻	
学 位 論 文 名	入院している小児の転倒・転落防止プログラムの構築
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 藤原 千恵子  (副査) 教 授 永井 利三郎 教 授 大橋 一友

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【緒言】

入院中は、疾病的症状や不慣れな入院環境など転倒・転落を引き起こすさまざまな危険因子が存在する。入院中に転倒・転落することで病状が悪化したり、入院期間が延長したりすると大きな不利益となる。また、健康であれば問題とならない程度の転倒であっても、手術後や出血傾向のみられる時、またカテーテルがある状況で転倒すれば、生命に危険をおよぼす事故につながる可能性もある。小児患者の転倒・転落に関する研究は、成人患者と比較して少なく、転倒・転落防止に有効な対策については明らかにされていない。また、小児用の転倒・転落リスクアセスメントツール（以下、アセスメントツール）は、その妥当性が十分に検証されておらず、簡便に使用できるものはまだ報告されていない。

本研究の目的は、入院している小児の転倒・転落を防止するために「家族への転倒・転落防止の説明」「転倒・転落リスクのアセスメント」「転倒・転落防止対策の実施」の3つから構成される小児の転倒・転落防止プログラム（以下、プログラム）を構築することである。

## 【入院している小児の転倒および転落の危険因子の探索】

小児用アセスメントツール作成についての示唆を得るために、小児看護経験が5年以上の看護師を対象に半構成面接法と2回の自己記式質問紙法からなる3段階のデルファイ法による調査を行い、小児の転倒と転落の危険因子を明らかにした。転倒と転落は明確に分け、転倒を「立位や歩行時に高低差のないところで倒れる」と、転落を「サークルベッドなどの高低差のある所から落ちること」と定義し、それぞれの視点から危険因子の検討を行った。半構成面接は小児看護経験が5年以上の看護師14名を対象に行い、「直感的に転倒しそうだと判断する小児の特徴」および「直感的に転落しそうだと判断する小児の特徴」について質問した。内容分析法を用いて①年齢・発達②性別③性格・パーソナリティ④疾患・症状・治療⑤付き添い者の状況⑥入院環境のカテゴリーごとにコード化した。第1回質問紙調査では、小児看護経験が5年以上の看護師121名を調査対象とし、半構成面接で明らかとなった各特徴を質問紙に示して「非常に危険：5」～「全く危険でない：1」の5段階のリッカートスケールの記入にて回答を求めた。第2回質問紙調査では、第1回の集計結果も送付し参考にしながら各特徴について「非常に危険：5」～「全く危険でない：1」で再度回答を求めた。

半構成面接で明らかとなった「直感的に転倒しそうだと判断する小児の特徴」は計49項目、「直感的に転落しそうだと判断する小児の特徴」は計42項目であった。第1回質問紙調査では65名より回答を得た（回収率53.7%）。第2回質問紙調査では52名より回答を得た（回収率80.0%）。第2回質問紙調査の回答で「非常に危険：5」と「危険：4」と回答した人数の合計が対象者数の80%以上となった特徴を、コンセンサスが得られた転倒の危険因子および転落の危険因子とした。転倒の危険因子は34項目が明らかとなり「疾患・症状・治療（注意欠陥・多動性障害・視力低下・視野狭窄他）」に属する危険因子が13項目と最も多かった。転落の危険因子は34項目が明らかとなり「性格・パーソナリティ（行動が突発的で激しい、危険に対する理解が乏しい他）」に属する危険因子が10項目と最も多かった。小児の転倒および転落の危険因子は、年齢や発達、性別、性格の状況が複雑に絡みあっているため、明確化することが困難であったが、デルファイ法による調査で転倒と転落それぞれの危険因子を明らかにすることができた。

## 【小児の転倒・転落に及ぼす転倒・転落防止対策と入院環境の影響】

小児の転倒・転落防止に有効な対策についての示唆を得るために、全国の総合病院603施設の小児が入院する病棟を対象に横断調査を行い、小児の転倒・転落に及ぼす転倒・転落防止対策と入院環境の影響について明らかにした。調査内容は、小児が入院する病棟の転倒・転落件数、転倒防止対策および転落防止対策の実施状況、病床数、病床利用率、プレイルームの有無などの入院環境とした。転倒・転落率（1,000 patient-days）を算出し、転倒・転落防止対策の実施の有無、入院環境の有無による差異をMann-WhitneyのU検定で分析した。有意差があった対策や入院環境を独立変数とし、転倒率または転落率、転倒・転落率を従属変数として重回帰分析を行った。

252施設（回収率41.8%）から回答があり、そのうち転倒件数と転落件数で分けて回答されていた調査票は91施設（36.1%）、転倒・転落の件数で回答されていた調査票は71施設（28.2%）であった。平均値は転倒率0.28、転落率1.15、転倒・転落率1.36であった。転倒率を従属変数とした重回帰分析では、「病棟形態（混合病棟）」（ $B=-0.24$ ）が転倒率を低下させる影響要因となり、「スタッフ間で転倒の危険がある小児の情報共有をして皆で注意し見守る（ベッドサイドに転倒の危険を表示）」（ $B=0.22$ ）、「実施している転倒防止対策合計数」（ $B=0.02$ ）が転倒率を上昇させる影響要因となった（ $R^2=0.16$ ）。実施している転倒防止対策が多い施設は転倒防止への意識が高いと考えられ、転倒が発生した際には積極的に報告しようという意識も高いため、結果的に転倒率が高かったと考えられた。

転落率を従属変数とした重回帰分析では、「スタッフ間で転落の危険がある小児の情報共有をして皆で注意し見守る」（ $B=-0.45$ ）、「平均在院日数」（ $B=-0.25$ ）、「ベッド選択基準あり」（ $B=-0.23$ ）、「アセスメントツールの使用」（ $B=-0.21$ ）が転落率を低下させる影響要因となり、「プレイルームあり」（ $B=0.22$ ）、「新卒率」（ $B=0.21$ ）、「入院時に付き添いが必要」（ $B=0.21$ ）が転落率を上昇させる要因となった（ $R^2=0.56$ ）。「スタッフ間で転落の危険がある小児の情報共有をして皆で注意し見守る」のように、ハイリスクの小児に対する重点的な介入が転落防止に有効であることが示唆された。「アセスメントツールの使用」も転落率低下に有効であるため、妥当性のあるアセスメントツールを作成することでさらに転落防止の効果を高められることが考えられた。

転倒・転落率を従属変数とした重回帰分析では、「平均在院日数」（ $B=-0.30$ ）、「スタッフ間で転落の危険がある小児の情報共有をして皆で注意し見守る」（ $B=-0.29$ ）、「勉強会、研修の回数（新卒看護師が対象）」（ $B=-0.21$ ）、「家族に対してベッド柵使用に関する入院時オリエンテーションの実施（パンフレットでの説明）」（ $B=-0.18$ ）、「転落の危険がある小児の家族に対して転落防止の説明を2回以上行う」（ $B=-0.15$ ）が転倒・転落率を低下させる要因となり、「プレイルームあり」（ $B=0.23$ ）、「新卒率」（ $B=0.21$ ）、

「看護師1人あたりの患者数」( $\beta=0.15$ )、「入院時に付き添いが必要」( $\beta=0.14$ )が転倒・転落率を上昇させる要因となった ( $R^2=0.50$ )。小児の転倒・転落のほとんどは家族がそばにいる時に発生していることから、視覚的に理解しやすいパンフレットを用いてベッド柵の使用に関する説明をすることで、転倒・転落率を低下させることができると示唆された。

#### 【入院している小児の転倒・転落防止プログラムの検討】

「家族への転倒・転落防止の説明」「転倒・転落リスクのアセスメント」「転倒・転落防止対策の実施」の3つから構成されるプログラムについて検討を行った。デルファイ法による調査で明らかとなった小児の転倒・転落の危険因子をもとに、家族用の転倒・転落防止DVDとパンフレット、アセスメントツールを作成した。DVDはFlashアニメーションで作成し9分間とした。パンフレットは、DVDを視聴した後でも注意事項の再確認ができるように、DVDの内容の要点をまとめたものとした。アセスメントツールは、転倒と転落それぞれの視点から発達段階別に「乳児用」「幼児用」「学童用」の3種類のアセスメントツールを作成した。さらに、横断調査で明らかとなった小児の転倒・転落率を低下させる防止対策と先行研究をもとに、転倒・転落リスクに応じた防止対策を考案した。アセスメントツールでローリスクと判定された小児にはDVDおよびパンフレットの内容の対策を実施し、ハイリスクの小児にはローリスクの場合の対策に加えて、「歩行時は必ず付き添う」「ハイリスク者が分かるようにカルテなどに目印をつけ、注意を払い見守る」「ハイリスク者の家族には、再度DVDの視聴とパンフレットによる説明をする」「転倒・転落リスクの看護計画を立案」「必要時はナースステーションに近い部屋へと移動させる」を実施する。今後は小児が入院する病棟でプログラムを実施して、転倒・転落率がどの程度低下できるかについて検証を行っていく予定である。

#### 論文審査の結果の要旨

入院中は、疾病的症状や不慣れな入院環境など転倒・転落を引き起こすさまざまな危険因子が存在する。入院中に転倒・転落することで病状が悪化したり、入院期間が延長したりすると大きな不利益となる。小児患者の転倒・転落に関する研究は、成人患者と比較して少なく、転倒・転落防止に有効な対策については明らかにされていない。また、小児用の転倒・転落リスクアセスメントツール（以下、アセスメントツール）は、その妥当性が十分に検証されておらず、簡便に使用できるものはまだ報告されていない。そこで本研究は、入院している小児の転倒・転落を防止するためのプログラムを構築することを目的として調査を実施した。まず、小児用転倒・転落リスクアセスメントツール作成の示唆を得るために、小児の転倒の危険因子および転落の危険因子をデルファイ法により明らかにした。先行研究より、看護師の直感は転倒発生の予測精度が高く、看護師の経験年数が増加するほど正確になることが明らかとなっている。そのため、小児看護経験が5年以上の看護師を対象に半構成面接法と2回の自記式質問紙法からなる3段階のデルファイ法の調査を実施した。半構成面接は14名に実施し、第1回質問紙調査は65名、第2回質問紙調査は52名より回答があり、小児の転倒の危険因子34項目と転落の危険因子34項目を明らかにした。次に、小児の転倒・転落防止に有効な対策の示唆を得るために、全国の総合病院603施設の小児が入院する病棟を対象に横断調査を行った。<sup>25</sup>

2施設より回答があり、転倒・転落率の平均値は1.36 (1,000 patient-days) であった。転倒・転落率を低下させる影響要因として「スタッフ間で転落の危険がある小児の情報共有をして皆で注意し見守る」、「転落の危険がある小児の家族に対して転落防止の説明を2回以上行う」のように、ハイリスクの小児に対する重点的な介入が転倒率・転落率の低下に効果を發揮すると考えられた。これらの結果をもとに、①DVDとパンフレットによる家族への転倒・転落防止の説明、②小児用転倒・転落リスクアセスメントツールの使用による転倒・転落リスクの評価、③リスクに対応した転倒・転落防止対策の実施、から構成されるプログラムを作成した。転倒・転落防止プログラムを小児が入院している病棟で実施することで小児の転倒・転落率の低下に貢献できると予測する。また、小児看護経験年数が短い看護師への教育、看護師の説明内容の統一化および転倒・転落事故に伴う医療費の削減にも効果があると予測する。

以上のことにより、本論文は博士（看護学）の学位授与に値するものと考えられる。

#### 【2】

氏 名	た なか よし 田 中 範 佳
博士の専攻分野の名称	博 士（看護学）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 2 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	Visual Analogue Scale を用いた術前の不安レベルと手術室入室に伴う循環動態変動の関連の検討
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大野 ゆう子 (副査) 教 授 阿曾 洋子 教 授 梅下 浩司

#### 論文内容の要旨

背景・目的：一般に手術を受ける多くの患者は不安を抱く。術前の不安は、心拍数や血圧の上昇、不整脈、そして痛みの増大を引き起こす要因であり、治療において重篤な影響を与える可能性がある。また、術中の合併症だけでなく、術後の回復にも影響を及ぼすため、軽視してはならない問題である。術前不安の高低を計測することにより介入の必要性が判断でき、最適な看護から不安の軽減を図ることが可能と考える。一方、不安の測定においてvisual analog scale (VAS)は State-Trait Inventory (STAI)と相関を認め簡便で有効な方法と報告されている。しかしながら、STAIの高い不安値に対応するVASのカットオフ値について検討は十分にさ

れていない。また、不安のレベルと手術室入室に伴う循環動態についての検討は乏しい。そこで、STAIによる術前不安のスコアを用いてVASのカットオフ値の検討を行い、得られたVASのカットオフ値から患者が高い不安と普通・低い不安の群に分け、2群間での循環動態の変化の違いについて検討した。

**方法:**はじめに、VASを用いた手術・麻酔への不安のスコアと手術室入室に伴う循環動態との関連性の検討を行った。2010年6月7日から2011年5月31日に全身麻酔下で腹部外科手術が予定された100名の患者を登録し分析の対象とした。術前の不安は、VASを用いて手術前日の夕方に測定した。VASは0-100mmの直線を用いて、その左端を「不安がない」状態、右端を「最大の不安」状態として、現在の不安が直線上のどの位置にあるかを示してもらい、スコアを記録した。循環動態のベースラインとして、入院後に心拍数(HR)、収縮期血圧(SBP)・拡張期血圧(DBP)を仰臥位にて測定し記録した。手術室に入室し、手術ベッドに仰臥位となり、安静5分後にHR、SBP・DBPそして前腕と示指の皮膚温または末梢血流を測定し循環動態変動率を算出した。

次に、VASのカットオフ値の検討とVASのカットオフ値から高い不安と普通・低い不安の群に分け、2群間での循環動態の変化の差についての検討を行った。2011年4月1日から2012年1月31日に硬膜外麻酔併用全身麻酔下で2時間以上の腹部外科手術が予定された130名の患者を登録し、120名を分析の対象とした。患者の不安の測定には、VASに加え新版STAI日本語版を用いた。循環動態の測定から変動率を算出した。STAIの「状態不安」の値が45以上の高い不安を基準として、VASを用いた手術・麻酔の不安の値について、受信者動作特性(ROC)曲線下面積(AUC)を用いて検討した。VASの手術・麻酔の不安の値について感度、特異性および陽性・陰性適合率を算出し Youden指数を用いて至適カットオフ値を求めた。VASのカットオフ値から、高い不安と普通・低い不安の2群に分け循環動態の比較を行った。なお、研究については当該病院の倫理審査委員会の承認を得ている。

**結果:** VASを用いた手術・麻酔の不安スコアと循環動態変動率との関連性については、相関傾向が認められた。VASのカットオフ値の検討、異なる不安のレベルでの循環動態の変化の差についてROC解析を行った結果、area under the curve(AUC)は手術・麻酔の不安それぞれ0.885 (95% 信頼区間 [CI], 0.800-0.936) と 0.852 (95%CI, 0.784-0.919) であった。STAIの「状態不安」の値が45以上の高い不安を基準としたVASでの手術・麻酔の不安の至適カットオフ値はそれぞれ45であった。VASを用いた手術または麻酔の不安の値が45以上と45未満の2群に分けた結果、高い不安を示した人数は72名(60%)、45以下の普通・低い不安は48名(40%)であった。2群間の対象者背景に有意差は認めなかった。高い不安を示した群の循環動態ベースラインはHR中央値69(範囲[50-86])、SBP118(92-150)・DBP70(49-90)であった。普通・低い不安群ではHR68(54-85)、SBP114.5(91-140)・DBP70(44-91)であった。手術室入室後の高い不安群はHR84(59-104)、SBP146(124-189)・DBP80(46-105)、末梢血流量15.55(10.00-24.80)、普通・低い不安群ではHR76(48-94)、SBP134(103-176)・DBP78(58-102)、末梢血流量18.25(13.00-24.30)であった。ベースラインと手術室入室後の循環動態変動率は高い不安群ではHR21.20(1.72-50.81)、SBP21.28(6.25-50.00)・DBP14.78(2.43-42.18)、普通・低い不安ではHR10.46(-6.32 to 49.01)、SBP14.93(-0.76 to 41.59)・DBP11.79(-12.82 to 56.66)であった。両群ともにベースラインに比べて手術室入室後のHR、SBP・DBPは有意に高かった。高い不安の群は普通・低い不安の群よりHR、SBPの変動率は大きく、末梢血流量は少なく、それぞれ有意差を認めた( $p < 0.05$ )。

**結論:** VASを用いた手術および麻酔に対する不安の測定は簡便であり、STAIとほぼ同様の精度で手術室入室

に伴う循環動態変動を理解する一助になると考えられた。また、VASによる不安の計測結果を医療チームで情報共有することにより最適な不安軽減への介入や手術室での対応につながることが期待された。

## 論文審査の結果の要旨

手術を受ける多くの患者において手術および麻酔に対する不安が観察される。不安は術前に心拍数や血圧の上昇、不整脈、引き起こす要因であり、術中の麻酔維持に必要な麻酔量の増加や術中の低体温のリスクを高めるだけでなく、術後の痛みや創部の治癒遅延等、回復にも影響を及ぼすため軽視できない問題である。不安の計測には、State-Trait Inventory (STAI)が通常用いられるが、回答に時間がかかるため術前の不安計測には適当とはいえない。そこで本研究では、主観を直感的に表現できるvisual analog scale (VAS)に着目し、術前の「高い不安」「それ以外」両群における循環動態の変化の違いについて定量的に検討した。

まず、手術／麻酔への不安についてVASを用いて計測し、VASスコアと手術室入室に伴う循環動態変動との関連性を検討した。2010年6月から2011年5月の期間に全身麻酔下で腹部外科手術（肝臓、脾臓、胆嚢、卵巢、子宮（リンパ節郭清を含む拡大手術）、胃、結腸等）が予定された20歳から80歳までの患者100名を前向きに登録し、手術前日の夕方に手術／麻酔への不安をVASで計測した。なお、緊急手術、精神疾患等の既往、感染徵候の疑い例は除外した。循環動態は入院後の心拍数、収縮期・拡張期血圧をベースラインとして（手術室入室後の値 - ベースライン値）/ベースライン値により循環動態変動率を算出した。その結果、手術／麻酔についてのVASスコアと循環動態変動率には、例えば心拍数では手術への不安： $r = 0.609$   $p < 0.001$ 、麻酔への不安： $r = 0.644$   $p < 0.001$ 等、相関関係が認められた。

ついで、STAIの「高い不安」に対応するVASスコアを手術／麻酔の不安について検討し、「高い不安」「それ以外」両群における循環動態の変化の違いについて検討した。2011年4月から2012年1月の期間に全身麻酔下で腹部外科手術が予定された130名の患者（対象疾患、除外基準は同じ）を前向きに登録し120名を分析対象とした。術前にSTAIとVASを用いて不安と循環動態を測定し循環動態変動率を算出した。STAIの状態不安の値が45以上の高い不安を基準として、VASによる手術／麻酔の不安スコアについてROC曲線を描き感度、特異性および陽性・陰性適合率を算出し Youden指数を用いて至適カットオフ値を求めた。その結果、VASの手術／麻酔の不安の至適カットオフ値は手術／麻酔とともに45と推定され、45以上と45未満の2群に分けた結果、高い不安を示した人数は72名(60%)、45以下の普通・低い不安は48名(40%)であった。さらに循環動態変化率との関係を検討した結果、両群ともにベースラインに比べて手術室入室後の心拍数・収縮期血圧は有意に上昇していた。また、「高い不安」群は「普通・低い不安」群より心拍数、収縮期血圧の変動率は有意に大きかった。

以上の結果から、手術および麻酔に対する不安はVASによってSTAIとほぼ同等の精度で簡便に計測可能であり、手術室入室に伴う循環動態変動を理解する有用な情報となることが示された。これは定量的な検討を踏まえた学術的にも新たな知見であるとともに臨床的意義の高い成果である。

以上のことにより、本論文は博士（看護学）の学位授与に値するものと考える。

## 【3】

氏 名	矢 山 壊
博士の専攻分野の名称	博士（看護学）
学 位 記 番 号	第 26130 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	認知症高齢者における徘徊の客観的評価と主観的評価の比較と応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 牧本 清子  (副査) 教授 早川 和生 教授 三上 洋

## 論文内容の要旨

認知症患者のケアで、最も大きな問題は認知症患者の症状への対処の難しさであるといわれている。特に、認知症患者に特徴的な暴力、徘徊、異食、などのいわゆる行動心理学的徵候(BPSD)に対しては、患者本人だけでなく、その家族やケア提供者にとって大きな負担となることが問題となっている。徘徊はBPSDの中でも最も介護負担の大きいものの1つである。また転倒、転落のリスクが高く、効果的なケアは確立されていない。徘徊の研究で最も大きな問題の1つが、徘徊の定義が統一されていないことである。それぞれの研究が独自の定義で行われているため、徘徊の測定方法も多種多様である。先行研究では介護者が評価している研究がほとんどであるが、介護者の評価の妥当性について検討されている研究はほとんどなかった。本研究の目的は看護師が評価したアルゲイス徘徊尺度(AWS)とICタグモニタリングシステムによる歩行記録データを比較することとした。対象者は大阪府下のA病院の認知症治療病棟に入院する独歩可能な認知症患者30名であった。看護師がAWSを用いて患者の徘徊を評価した。本研究で用いたICタグモニタリングシステムはICタグを装着した患者が病棟の天井裏に設置したアンテナの下を通ると、その時間と場所の情報が自動的にコンピューターに蓄積される。そのため、認知症患者の時間別歩行距離や歩行場所が連続して長期間モニタリングできる客観性の高いシステムである。ICタグモニタリングシステムで、時間別歩行距離と病棟のアンテナの位置ごとの感知回数を測定した。比較した項目は、時間的な歩行については、AWSでは「起床後から朝食前までの徘徊」「朝食後から昼食前までの徘徊」「昼食後から夕食前までの徘徊」「夕食後から就寝前までの徘徊」で、それぞれの項目に対応したICタグモニタリングシステムのデータは「5:00-8:00」「8:30-11:30」「12:00-17:30」「18:00-21:00」の歩行距離とした。空間的移動については、AWSでは「行ったり来たりする行動」「同じ道筋を何度も歩き回る」で、ICタグモニタリングシステムでは「pacingの回数」「lappingの回数」とした。

本研究の結果は時間的な歩行では、日中の行動である「朝食後から昼食前まで」「昼食後から夕食前まで」の看護師による評価とICタグモニタリングシステムによる評価は一致したが、早朝や就寝前の行動である「起床後から朝食前までの徘徊」「夕食後から就寝前までの徘徊」は一致しなかった。日中と夜間の評価の相違は、夜間は日中よりも患者と看護師が遭遇する確率が低いことが考えられ、看護師の日中以外での患

者の歩行評価が難しいことを示している。また、空間的移動である、「行ったり来たりする行動」「同じ道筋を何度も歩き回る」の看護師による評価とICタグモニタリングシステムによる評価も一致しなかった。このような患者の施設内での動きの把握は難しく、1日に複数人担当する看護師では1人の患者の行動を詳細に把握することは困難であると考えられる。

以上のことから、尺度による徘徊の評価の妥当性は高くないため、看護師の評価のみで徘徊行動を評価するのではなく、客観性の高い評価指標も含めて評価する必要性が示唆された。今後の徘徊介入研究などにおいて、ICタグモニタリングシステムによる正確な徘徊の評価方法で評価が可能となり、徘徊のケアのエビデンス構築の一助となると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

認知症患者の徘徊は認知症の症状の中でも最も介護負担の大きいものの1つであり、転倒・転落のリスクが高く、ケアが難しいとされている。先行研究では徘徊の定義が統一されていないため、徘徊の評価方法も多種多様である。最も多く使用されている徘徊の評価方法は尺度である。しかし、それらの尺度の妥当性の検証に対して、客観性の高い評価方法を使用した研究はほとんどない。著者らは客観性の高い評価方法としてICタグモニタリングシステムを使用し、徘徊を長期間持続的に評価することが出来るシステムを開発した。本研究では客観性の高いICタグモニタリングシステムにより看護師が評価したアルゲイス徘徊尺度の妥当性を検証した。

本研究は大阪の総合病院の認知症専門治療病棟(60床、閉鎖病棟)で行われた。アルゲイス徘徊尺度は患者の担当看護師によって評価された。ICタグモニタリングシステムは病棟の天井裏にアンテナを設置し、患者の衣服にICタグを装着することで、時間的移動(時間別歩行距離)と空間的移動(病棟のアンテナごとの感知回数)を測定した。アルゲイス徘徊尺度の妥当性の検証をした項目は、時間的移動については、「起床後から朝食前までの徘徊」「朝食後から昼食前までの徘徊」「昼食後から夕食前までの徘徊」「夕食後から就寝前までの徘徊」で、それぞれの項目に対応したICタグモニタリングシステムでの時間を「5:00-8:00」「8:30-11:30」「12:00-17:30」「18:00-21:00」の歩行距離とした。空間的移動については、アルゲイス徘徊尺度では「行ったり来たりする行動」「同じ道筋を何度も歩き回る」の項目については、ICタグモニタリングシステムでの空間的移動は「pacing(2つのアンテナ間を行ったり来たりする行動)の回数」「lapping(病棟の4つの角を時計回りか反時計回りに回る行動)の回数」とした。本研究は大阪大学医学部保健学倫理委員会、当該病院倫理委員会の承認を得ておこなった。

対象者は30名で、時間的な歩行では、日中の行動である「朝食後から昼食前まで」「昼食後から夕食前まで」の看護師による評価はICタグモニタリングシステムによる評価と一致したが、早朝や就寝前の行動である「起床後から朝食前までの徘徊」「夕食後から就寝前までの徘徊」は一致しなかった。また、空間的移動である、「行ったり来たりする行動」「同じ道筋を何度も歩き回る」の看護師による評価はICタグモニタリングシステムによる評価と一致しなかった。

日中の行動は尺度での妥当性は高かったが、早朝や就寝前の評価は妥当性が低かった。また、pacingやlappingのような空間的移動についての評価も尺度では妥当性が低かった。看護師の評価のみで徘徊行動を正確に測定するのは難しいと考えられるため、客観性の高い評価指標も含めて評価する必要がある。

以上のことにより、本論文は博士（看護学）の学位授与に値するものと考えられる。

——博士（醫學）の部——

## 【1】

氏 名	瀬 田 義 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学 位 論 文 名	パノラマエックス線画像を用いた下顎第二大臼歯の萌出時期の推定—知識依存型数理モデルによる評価
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森崎 市治郎  (副査) 教 授 古川 惣平 名誉教授 高田 健治 講 師 端森 崇弘

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【目的】

本研究の目的は、パノラマエックス線画像を用いて下顎第二大臼歯の萌出時期を予測する数理モデルを構築し、萌出時期を予測する上で重要な特徴要素を定量的に明らかにすることにある。

## 【被験者並びに方法】

先天欠如歯および顎顔面頭蓋の先天異常を認めず、さらに矯正歯科治療、腫瘍、囊胞、外傷等の既往歴の無い患者 122 名より得られた、合計 302 枚のパノラマエックス線画像を資料として用いた。各資料について片側ごとに規格座標系（原点、下顎第一大臼歯の近遠心部にあるエナメル・セメント質境界点の中点；Y 軸、下顎第一大臼歯歯冠の近遠心面における最大豊隆部の中点と原点を結ぶ直線；X 軸、原点を通り Y 軸と直交する直線）を定義した。この座標系を用いて、下顎大臼歯群の形態的特徴と位置を表わす総計 28 の特徴变量を探得した。特徴变量の組み合わせを探索的に決定し、合計 100 通りの特徴ベクトルを生成した。

本研究では、下顎第二大臼歯歯冠の近遠心面における最大豊隆部の中点（C7c）が X 軸に到達した時点を推定萌出時点と定義した。線形予測により各患者について萌出時点を推定することで萌出までにかかる期間 ( $P_E$ ) を算出し、特徴ベクトルと組み合わせて合計 428 の知識データセットを得た。与えられた入力について、予測モデルの知識データセット内で重み付き近傍検索を行い、選択された知識データセット群の  $P_E$  の平均を予測値  $\hat{P}_E$  として算出した。各患者に対応する特徴ベクトルを入力とし、入力として用いられた患者を除く残余の 121 名についての知識データセットを予測モデルに保持させて  $\hat{P}_E$  を算出した。入力

に対応する  $P_E$  との差が許容範囲  $P_t$  ( $P_t=2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18$  [月]) 以内であった場合を予測成功とし、予測成功率を算出した。特徴ベクトルを構成する変量の組み合わせ (100 通り)、近傍検索時に用いる重み係数の組み合わせ (1,000 通り)、および近傍検索により選択する知識数  $N_m$  (20 通り) について、最も高い予測成功率が得られる条件を探索することで、予測モデルを最適化した。

また、下顎第二大臼歯が暦年齢 12 歳時に萌出すると想定した予測モデル ( $E_{12}$ )、下顎第二大臼歯の全長（長径）と歯根長の比（長径歯根長比）を用いた予測モデル（SLR）、予測時に近傍検索ではなくランダム検索するモデル（RKS）を構築し、それぞれの予測成功率を計算した。さらに、臨床経験 3 年以上の 10 名の歯科医師に、乱数により決定した順序で本研究の資料を提示して、萌出までにかかる期間を予測させ、予測成功率を算出した。

## 【研究成績】

(1) 最適化されたモデルの予測成功率は、すべての予測誤差の許容範囲  $P_t$  について、本研究で構築した他のいかなる予測手法よりも高く、 $P_t=2$  ヶ月の時に 29.4%、 $P_t=6$  ヶ月の時に 71.1% であった。また、歯科医師群を判定者とした場合の予測成功率の平均と最適化されたモデルの予測成功率の差は、 $P_t=6$  ヶ月の時に最大化され、36.8% であった。

(2) 最適化された予測モデルにおいて、近傍検索時に選択する知識数  $N_m$  は 11 であった。採用された特徴变量と近傍検索時に用いた重み係数の構成比率は、それぞれ下顎第二大臼歯歯冠の垂直的位置 36.4%，下顎第二大臼歯の長径歯根長比 18.2%，下顎第一大臼歯の遠心エナメル・セメント質境界と下顎第二大臼歯の近心歯冠最大豊隆部間距離 18.2%，下顎第一大臼歯の遠心根根尖と第二大臼歯の近心エナメル・セメント質境界間距離 9.1%，下顎第一大臼歯と下顎第二大臼歯の歯冠軸のなす角度 9.1%，および、暦年齢 9.1% であった。

## 【結論】

パノラマエックス線画像を用いて下顎第二大臼歯の萌出時期を予測する数理モデルを構築した。本モデルの予測成功率は、本研究において比較対象として構築した他のいかなる予測手法よりも高く、予測誤差の許容範囲が 2 ヶ月の場合に 29.4%、6 ヶ月の場合に 71.7% であった。

本モデルによる予測を行う上で重要な特徴要素は、寄与の度合いの大きい順に、下顎第二大臼歯歯冠の垂直的位置、下顎第二大臼歯の長径歯根長比と下顎第一大臼歯の遠心エナメル・セメント質境界と下顎第二大臼歯の近心歯冠最大豊隆部間距離、下顎第一大臼歯の遠心根根尖と下顎第二大臼歯の近心エナメル・セメント質境界間距離、下顎第一大臼歯の歯冠軸と下顎第二大臼歯の歯冠軸とのなす角度、および暦年齢であることを定量的に明らかにした。

本研究の目的は、パノラマエックス線画像を用いて下顎第二大臼歯の萌出時期を予測するモデルを構築し、萌出時期を予測する上で重要な特徴要素を定量的に明らかにすることにある。

本研究において構築した最適化されたモデルの予測成功率は、本研究で構築した他のいかなる予測手法よりも高く、予測誤差の許容範囲が±2カ月の場合に29.4%、±6カ月の場合に71.7%であった。本予測を行う上で重要な特徴要素は、寄与の度合いの大きい順に、下顎第二大臼歯歯冠の垂直的位置、下顎第二大臼歯の長径・歯根長比と下顎第一大臼歯の遠心エナメル・セメント質境界と下顎第二大臼歯の近心歯冠最大豊隆部間距離、下顎第一大臼歯の遠心根根尖と第二大臼歯の近心エナメル・セメント質境界間距離、下顎第一大臼歯と下顎第二大臼歯の歯冠軸のなす角、および暦年齢であることが定量的に明らかとなつた。

以上の結果は、矯正歯科臨床に大きく貢献するものであり、博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認める

## 【2】

氏名	奥長秀介
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第25765号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	腫瘍融解ウイルス療法へのソノポレーション導入に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 由良 義明 (副査) 教授 野田 健司 准教授 大倉 正也 准教授 中田 匡宣

## 【目的】

腫瘍融解性ウイルス療法は複製可能型の弱毒化ウイルスを腫瘍細胞に感染させ、細胞変性効果によって細胞を破壊する治療法である。単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)はこの療法で研究が進んでいるウイルスのひとつである。腫瘍融解性ウイルス療法の課題は投与ウイルスの腫瘍内での感染効率をいかにして高めるかという点である。

近年、遺伝子導入法として超音波を用いた音響穿孔法(ソノポレーション)が注目されている。これは、低出力の超音波を細胞に照射して細胞膜に一過性の小孔を形成して、細胞外の遺伝子や薬剤を細胞内に導入する技術で、細胞や組織への侵襲性が低い。マイクロバブル(MB)が存在すると効果は格段に向上するとされている。複製可能型のウイルスを用いたソノポレーションの研究はほとんど行われていない。そこで、本研究ではソノポレーションがRH2による腫瘍融解性ウイルス療法における口腔扁平上皮癌(SCC)細胞への感染効率ならびに抗腫瘍効果に及ぼす影響について検討した。

## 【材料および方法】

- 細胞として、ヒト口腔扁平上皮癌由来であるSAS細胞、サル腎由来Vero細胞を用いた。ウイルスとしては、HSV-1の神経毒性遺伝子γ34.5を欠失し細胞融合能を持つRH2を用いた。ウイルス感染力価はVero単層細胞にHSV-1を接種し、60分の吸着後に未吸着ウイルスを除去し、メチルセルロースを含む培養液を重層して培養し、形成されるブラック数を算定して plaque forming unit (PFU)/mlを求めた。
- 超音波照射装置としてソニotron 2000V、MBとしてAS-0100を用いた。培養細胞では培養プレート下面に、ヌードマウス腫瘍では腫瘍直上の皮膚にゲルを介してトランスデューサーを接触させ、超音波を照射した。細胞生存率はMTT法にて測定した。
- 走査型電子顕微鏡の試料作成では、SAS細胞をカバーグラス上に増殖させ2%グルタルアルデヒドで一晩固定し、エタノール、tブチルアルコール処理し、凍結後真空乾燥し、イオンコーターにて白金蒸着した。4.5週齢Balb/c雌ヌードマウスの背部皮下にSAS細胞を $1\times 10^6$ 接種し、腫瘍径が5mmに達した時点で実験に用いた。腫瘍内にRH2を $1\times 10^5$ PFU接種したのちソノポレーションを行い、経時的に腫瘍径を測定した。
- RH2の投与した腫瘍を3日後に摘出し、HE染色および抗HSV-1抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。

## 【結果】

- 超音波照射条件を周波数1MHz、出力を $1\text{W/cm}^2$ 、20% duty cycleとして、時間を60秒まで変化させて培養SAS細胞に照射したところ、照射時間に応じた生細胞率の低下はみられなかった。出力 $2\text{W/cm}^2$ では、照射時間に依存して低下し、MB存在下で60秒照射すると、対照の57%まで低下した。
- SAS細胞にRH2を接種し、30分の吸着後に $1\text{W/cm}^2$ 、10秒の超音波照射を行ったところ、形成されるブラック数は対照の3.4倍に増加した。MB存在下の超音波照射では、対照の4.5倍となった。ウイルス接種の直後にMB存在下で超音波照射を行った場合も、ブラック数の増加がみられた。

3. 超音波照射後のSAS細胞を走査型電子顕微鏡で観察したところ、細胞表面に小孔がみられた。  
RH2感染細胞では細胞表面に球状の突起物と小孔の形成が認められた。
4. モネンシン存在下に超音波照射によるウイルスの細胞内導入を行った場合、ブラック形成は強く抑制された。
5. 脳瘍にRH2を投与し超音波照射を行って、3日後に脳瘍をホモゲナイズして脳瘍内ウイルス量を測定した。その結果、ウイルス量はRH2投与単独と比較して超音波照射で1.9倍、マイクロバブル存在下の超音波照射で4.6倍に増加した。免疫組織化学染色では、マイクロバブル存在下に超音波照射を行った脳瘍でHSV-1抗原陽性細胞の増加がみられた。
6. ヌードマウス脳瘍にRH2を投与し経時的に脳瘍径を測定したところ、対照と比較して超音波照射によって脳瘍径が減少し、マイクロバブル存在下の超音波照射ではその抑制効果がより顕著となつた。

#### 【考察と結論】

培養細胞に対する細胞傷害性はみられない条件下で30分のウイルス吸着後にソノポレーションを行うと、10秒という短時間照射でブラック形成は顕著に増加し、ウイルスの吸着過程を促進させるものと考えられた。ウイルス接種直後に超音波照射を行った場合でもブラック形成がみられることがから、ソノポレーションはウイルスの吸着過程を経ずに感染を成立させることが示唆された。実際、走査型電子顕微鏡でもウイルスの侵入が可能な径の小孔が細胞表面に形成された。経時的な検討から、小孔は20分後には元の状態に戻ると考えられた。ソノポレーションによって侵入したウイルスの感染がモネンシンで阻害されることから、その感染は低pH環境に依存するものといえる。動物実験でも脳瘍内ウイルスはソノポレーションで増加し、ウイルス抗原陽性細胞も脳瘍の広範囲で認められた。脳瘍抑制効果もMB存在下の超音波照射で最も顕著であった。ソノポレーションは脳瘍でのHSV-1感染の効率を高め、感染脳瘍細胞を増加し、融解作用で強い抗脳瘍効果を示すといえる。

以上より、ウイルスの感染効率を向上させるソノポレーションは、RH2を用いた脳瘍融解性ウイルス療法において、脳瘍増殖抑制効果を増強するために有用と考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、脳瘍融解性ウイルスである単純ヘルペスウイルス1型、RH2の口腔扁平上皮癌細胞への感染に対する音響穿孔法（ソノポレーション）の効果を、in vitroとin vivoで検討したものである。

その結果、ソノポレーションは細胞表面の小孔形成を介してウイルスの感染効率を向上させること、脳瘍内投与ウイルスによる感染細胞を増加させて抗脳瘍効果を増強することが示された。さらに、マイクロバブルによってソノポレーションの効果は向上した。

以上の結果は、RH2を用いた口腔癌の脳瘍融解性ウイルス療法におけるソノポレーシ

ョン併用の有用性について重要な知見を与えるものであり、本研究は、博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

#### 【3】

氏 名	まつ が ひとみ
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25766号
学 位 授 与 年 月 日	平成25年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	心筋虚血再灌流障害におけるiPLA2βの機能解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 古郷 幹彦 (副査) 教授 豊澤 悟 講師 山田 聰 助教 佐伯 万騎男

#### 論文内容の要旨

#### 【研究背景・目的】

近年の心筋保護法の進歩により開心術の成績は向上したが、術中術後など虚血再灌流障害に起因する臓器機能低下は、心臓を含めた各種臓器において非常に重要な問題である。虚血再灌流障害による臓器機能低下の原因として、種々の因子を介した細胞死の関与が挙げられる。細胞死は大きくアポトーシスとネクローシスに分類され、前者は能動的、後者は受動的細胞死とされてきた。しかし私たちは、シクロフィリンD依存性のミトコンドリア膜透過性遷移がネクローシス性細胞死の主体であり、心筋虚血再灌流障害による細胞死に関与すること、すなわちネクローシス性細胞死も制御された分子機構を有することを報告した。さらに、低酸素刺激による非アポトーシス性細胞死誘導分子として、ホスホリバーゼA2β(iPLA2β)が関わることが報告された。PLA2はリン脂質よりアラキドン酸やリゾリン脂質などの、脂質メディエーターを産生する一群の酵素ファミリーである。iPLA2βは、Ca<sup>2+</sup>非依存性PLA2のサブタイプの1つである。しかしながら、iPLA2βの虚血再灌流障害における機能は不明な点が多い。そこで私たちは、心筋細胞特異的iPLA2β欠損マウスを作製し、虚血再灌流障害におけるiPLA2βの機能解析を行った。

#### 【材料及び方法】

iPLA2βのexon 10の前後にloxP配列を挿入したプラスミドを作製後、ES細胞にて相同

組み換えを行いま우스胚へ導入し、floxed *pla2g6*マウスを樹立した。本マウスを、心筋特異的プロモーターであるαミオシン重鎖プロモーター依存性にCreリコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスと交配し、心筋特異的iPLA2β欠損マウス(*pla2g6*<sup>flox/flox</sup> αMHC-Cre<sup>+</sup>: CKO)を作製した。*pla2g6*<sup>flox/flox</sup> αMHC-Cre-を対照群(CTRL)とした。本研究には12週齢雄性CKOおよびCTRLを供した。CKOおよびCTRLに対して心臓超音波法を行い、心機能を検討した。マウス心臓虚血再灌流モデルとして、ランゲンドルフ灌流心モデルを用いた。ペントバルビタール腹腔内投与による麻酔後、開胸下に下大静脈よりヘパリン(300U)を投与して心臓を摘出した。大動脈に挿入したカニューレを介して経冠動脈順行性に37℃下で心筋灌流を行った後、30分間の灌流停止(虚血)と引き続いて30分間の再灌流を実施した。その間、左室内に挿入したバルーンカテーテルを用いて、経時的な血行動態計測による心機能測定を行った。虚血再灌流終了後に、再灌流心を短軸方向に複数面切断し、トリフェニルテトラゾリウムクロライド(TTC)染色による心筋梗塞領域定量評価を行った。滴下灌流液中の乳酸脱水素酵素(LDH)、トロポニンIの濃度を測定し心筋逸脱酵素を定量評価した。また再灌流後左心室を用いて組織学的評価としてヘマトキシリン-エオジン(HE)染色、アザン-マロリー(AM)染色、TUNEL染色を行った。またCKOおよびCTRL単離心筋細胞を用い、ネクローシス細胞死、及びアポトーシス細胞死に関する検討を行った。

#### [結果]

- ① CKOはメンデルの法則に則って出生し、心臓特異的にiPLA2βタンパク質発現量がCTRLに比し有意に低下していた。
- ② 12週齢においてCKOはCTRLと比し、体重に有意差は認められなかった。心臓超音波法による検討においては、左室拡張末期内径、左室収縮末期内径、左室径短縮率、拡張末期心室中隔壁厚、左室拡張末期後壁厚に両群間で有意差を認めなかった。
- ③ ランゲンドルフ灌流心における検討では、虚血前に対する再灌流30分後の各血行動態指標の比は、最大左心室圧(CTRL群、KO群の順、以下同じ： $56.0 \pm 6.0\%$ ,  $71.7 \pm 1.7\%$ , P = 0.004)、左心室収縮期圧( $66.7 \pm 4.73\%$ ,  $75.4 \pm 3.40\%$ , P = 0.142)、左心室拡張末期圧( $352 \pm 49.8\%$ ,  $151 \pm 19.4\%$ , P = 0.0008)、Maximum dp/dt ( $2.2 \pm 4.24\%$ ,  $84.7 \pm 3.32\%$ , P = 0.0005)、Minimum dp/dt ( $55.1 \pm 4.74\%$ ,  $72.7 \pm 2.60\%$ , P = 0.003)、Rate pressure product( $55.3 \pm 3.60\%$ ,  $68.4 \pm 2.34\%$ , P = 0.006)と、CKO群はCTRL群に比し虚血再灌流障害の有意な軽減を認めた。
- ④ TTC染色による心筋梗塞サイズは、CKO群で、CTRL群に比べて縮小を認めた(CTRL群、CKO群、 $12.9 \pm 1.87\%$ ,  $5.40 \pm 1.10\%$ , P = 0.002)。滴下灌流液中におけるLDH、Troponin I濃度に関しては有意な差を認めなかった。
- ⑤ HE染色、AM染色による組織学的評価では有意差を認めなかった。
- ⑥ CKOはCTRLと比し、アポトーシス細胞死が抑制される傾向を認めたが、ネクローシス細胞死では有意な改善は認められなかった。

#### [結論]

心臓虚血再灌流障害において、iPLA2βは臓器傷害的に機能している事が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、iPLA2βの虚血再灌流障害における機能を解析することを目的として、心筋細胞特異的iPLA2β欠損マウスを作製(*pla2g6*<sup>flox/flox</sup> αMHC-Cre<sup>+</sup>: CKO, *pla2g6*<sup>flox/flox</sup> αMHC-Cre : CTRL)し、ランゲンドルフ灌流心モデルと成獣単離心筋細胞を用いて研究を行った。

その結果CKOはCTRLに比し、虚血前に対する再灌流30分後の各血行動態指標の比は、虚血再灌流障害の有意な軽減を認めた。さらに、CKOはCTRLと比し、アポトーシス細胞死が抑制される傾向を認めたが、ネクローシス細胞死では有意な改善は認められなかった。

以上の結果より、iPLA2βは心臓虚血再灌流障害に際して組織障害的に機能していることが示唆された。今後臨床などの現場に於いて虚血組織におけるiPLA2βの適切な阻害が、臓器の機能障害予防や臨床的改善に繋がることが期待される。また本知見は心臓においてのみならず、様々な臓器における効果が期待される。

よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

#### 【4】

氏名	せい　かい　てつ　や
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25767 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	ラット working heart-brainstem preparation を用いた嚥下運動の解析
論文審査委員	(主査) 教授 古郷 幹彦 (副査) 教授 上嶋 善規 准教授 社 浩太郎 講師 齋藤 充

#### 論文内容の要旨

#### 【目的】

嚥下は生命維持に重要な口腔機能であるにもかかわらず、嚥下活動を形成する中枢神経機構は未知の部分が多い。このひとつの原因として、これまでの研究に用いられてきた実験アプローチの限界が挙げられる。Working heart-brainstem preparation (WHBP) は、脳幹内の神経ネットワークが広い範

囲で機能的に温存され、*in vivo*に極めて類似した実験環境を得ることができる実験標本である。さらに、本標本では体外循環を行うため、実験コンディションが標本の循環動態や生命維持に影響されない。このために、*in vivo*実験系やawake動物に対して選択することが困難であった様々な薬理学的アプローチが可能となる。そこでわたしは第一に、WHBPを用いて嚥下活動を解析し得る実験系を確立することを目的として研究を行った。次に、WHBPを用いて中枢神経内の嚥下のパターンジェネレーターにおける抑制回路の役割を明らかにすることを第二の目的として、中枢神経内の代表的な抑制性レセプターであるグリシン受容体及びGABA<sub>A</sub>受容体が嚥下活動に与える作用について検討した。

#### 【研究方法】

WHBP標本の作製には21～30日齢のSD系ラットを用いた。ハロタンを用いて麻酔を行った後、横隔膜下で下半身を切除し、前四丘体より吻側で除脳を行った。横隔神経および下行大動脈を剖出し、大動脈からカニューレを通して毎分20・28mlの速度で灌流液を灌流し、バソプレッシンを1.0～1.2nMを加えることによって、血圧が60・80mmHgになるように調節を行うと、筋電図および神経活動双方に同期した、自発性、かつ約7秒に1度の周期性を持つ呼吸活動が出現した。横隔神経の神経活動を記録し、安定した呼吸活動が出現したことを確認したうえで、嚥下活動の誘発を試みた。

#### 研究1. 嚥下活動の誘発

頸舌骨筋筋電図および横隔神経神経活動を記録しながら、上喉頭神経(supralaryngeal nerve:SLN)に対して刺激強度5.0V、刺激時間1msの条件下で単発電気刺激を加えると、頸舌骨筋筋電図上に呼吸活動とは異なる波形の筋活動が記録された。この刺激誘発性の筋活動は呼吸活動を抑制した。この嚥下様の筋活動が嚥下活動であることを確認するために、頸舌骨筋の他、咬筋、中咽頭収縮筋、上部食道筋からの筋活動を記録しながら、SLNに対して刺激を加えると、咬筋から、頸舌骨筋、中咽頭収縮筋、上部食道筋へと連続した筋活動のシーケンスを記録した。また、筋活動による口腔内の物質の輸送を確認するため、5%ポンタミンスカイブルー溶液を口腔内に注入した上で、SLNに対して電気刺激を加え、食道内の染色範囲を検討した。結果、SLNへの電気刺激を行わず、自発性の呼吸活動のみの群では食道染色範囲は22.5±13.1%であったのに対し、SLN刺激反応性活動を誘発した群では、全ての実験標本において食道の尾側切断端より染色液の漏出を認め、食道内は全域にわたり染色され(100±0%)、両群間には統計学的有意差を認めた。以上の所見よりSLN刺激反応性に生じた活動は嚥下活動であることが確認された。

#### 研究2. GABA<sub>A</sub>受容体及びグリシン受容体拮抗薬投与前後の嚥下活動の変化

GABA<sub>A</sub>受容体拮抗薬であるビククリン(BIC:0.2μM)あるいはグリシン受容体拮抗薬であるストリキニーネ(STR:0.04μM)を人工脳脊髄灌流液に加え、薬剤投与前後における嚥下活動の変化について検討を行った。

#### 1) 口腔、咽頭、食道における筋活動の持続時間および活動開始タイミングの変化について

頸舌骨筋、中咽頭収縮筋、及び上部食道筋から筋電図を記録し、嚥下活動を誘発し、A. 頸舌骨筋の活動時間、B. 刺激から中咽頭収縮筋の活動開始までの時

間、C. 中咽頭収縮筋の活動時間、D. 中咽頭収縮筋と頸舌骨筋の活動が重複する時間、E. 刺激から上部食道筋の活動開始までの時間、F. 上部食道筋の活動時間、G. 頸舌骨筋の活動終了から上部食道筋の活動開始までの時間を測定した。結果、BIC投与後(n=6)は、Fは有意に延長した。STR投与後(n=8)には、Dは有意に延長し、Gは有意に短縮した。

#### 2) 一定回数の連続嚥下に要する時間の変化について

SLNに対して刺激強度5.0V、刺激時間1ms、刺激頻度1Hzの条件下で連続電気刺激を加え、繰り返し嚥下の誘発を行った上で、10回嚥下するまでに要する時間を薬剤投与前後で比較した。BIC投与下(n=4)では10回嚥下に要する時間が短縮したのに対し、STR投与下(n=4)では10回嚥下に要する時間が延長した。

#### 【考察および結論】

1. WHBPを用いて嚥下活動を解析し得る実験条件を確立した。
2. 嚥下活動の咽頭相から食道相への移行のタイミング形成にグリシン受容体が関与している可能性が示唆された。またGABA<sub>A</sub>受容体は食道括約筋の活動時間の制御に関与している可能性が示唆された。
3. 繰り返し嚥下の誘発速度に対してGABA<sub>A</sub>受容体は抑制的に制御するのに対し、グリシン受容体が促進的に制御している可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、working heart-brainstem preparation(WHBP)を用いて安定した嚥下活動を誘発し得る実験条件を確立し、嚥下Central Pattern Generator(CPG)における抑制性神経ネットワークのグリシン受容体及びGABA<sub>A</sub>受容体の役割を明らかにすることを目的としたものである。

その結果、WHBPを用いて上喉頭神経を刺激することで安定した嚥下活動を誘発することが出来た。嚥下活動における筋活動のタイミングの制御にグリシン受容体が関与し、上部食道筋の活動時間にGABA<sub>A</sub>受容体が関与している可能性が示された。繰り返し嚥下の誘発速度に対してGABA<sub>A</sub>受容体は抑制的に制御するのに対し、グリシン受容体は促進的に制御していた。

本研究によってWHBPは嚥下の神経ネットワークを保持しており、今後、嚥下活動を解析するうえで有用な標本であることが明らかとなった。さらに嚥下活動における筋活動の協調に脳幹内のグリシン受容体が関わる可能性が示されたことは、嚥下活動の中枢神経ネットワークに関する新しい知見をもたらすものと考えられる。

よって、本研究論文は博士(歯学)の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【5】

氏 名	まつ だ さと こ
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	心筋細胞肥大における C/EBP β の機能解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 古郷 幹彦  (副査) 教 授 上嶋 善規 講 師 森本 佳成 講 師 波多 賢二

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【研究背景・目的】

わが国において高齢化の進行に伴い高血圧罹患者数が増加しており、高血圧を合併している歯科疾患患者数は増加傾向にある。未治療の高血圧を含めた様々な心臓に対するストレスは病的心肥大を促進し、終末像として心不全を惹起し歯科治療において大きなリスクとなる。病的心肥大の制御機構として転写因子の関与が報告されているが、その全貌は未だ明らかではない。われわれは病的心肥大に関与する新規の転写因子を同定する目的にて、種々の転写因子を発現するプラスミドと病的心肥大の生化学的マーカーである心房性ナトリウム利尿因子(atrial natriuretic factor, ANF)のプロモーター配列を挿入したルシフェラーゼリポーター発現プラスミドを HeLa 細胞に遺伝子導入し、ANF 転写活性を指標としたスクリーニングを行ったところ、CCAAT enhancer binding protein beta (C/EBPβ) の発現により ANF 転写活性の上昇を認めた。C/EBPβには炎症誘導・発癌・脂肪生成など多くの機能が報告されているが心筋細胞の病的肥大についての詳細な報告はない。本研究は病的心肥大における C/EBPβ の機能を検討することを目的とした。

## 【材料および方法】

ラット新生仔心筋細胞(neonatal rat cardiomyocytes : NRCM)の単離培養

生後 1-2 日齢の Wistar ラット新生仔より心臓を摘出し、コラゲナーゼを用いて細胞懸濁液を作成し、differential adhesion 法を用いて心筋細胞を単離した。単離心筋細胞は血清添加培地にて 24 時間培養後、無血清培地にて 24 時間培養し、実験に供した。

C/EBPβ過剰発現による ANF 転写活性への影響の評価

NRCM に、ラット ANF プロモーター配列(-3003)を挿入したルシフェラーゼリポーター発現プラスミドと C/EBPβ 発現プラスミドをリポフェクション法にて遺伝子導入し、フェニレフリン(PE)による肥大刺激を加え 48 時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。

C/EBPβ過剰発現とノックダウンによる病的心肥大への影響の評価

野生型 C/EBPβ、および C/EBPβに対する shRNA 発現アデノウイルスベクターを作製した。NRCM へのウイルス感染 48 時間後に PE 負荷を行い、さらに 48 時間後に <sup>3</sup>[H]-leucine の取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定し、心筋細胞肥大を評価した。

BNP プロモーター配列の欠失変異体ルシフェラーゼコンストラクトを用いた C/EBPβ cis 配列の検討

ラット ANF プロモーター配列の欠失変異体についてはプロモーター部分が-323 以下ではルシフェラーゼ活性が非常に弱くなり cis 配列の同定が困難であったため、ヒト脳性利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) プロモーター配列の欠失変異体(-425,-145,-128,-102,-77,-25)のルシフェラーゼリポーターコンストラクトを作製し、PE 負荷による転写活性の変化を比較することで BNP プロモーターにおける C/EBPβに対する cis 配列を検討した。

野生型マウス (C57BL/6J) の圧負荷心肥大モデルの解析

10 週齢雄性 C57BL/6J に胸部横行大動脈縮窄術(thoracic transverse aortic constriction : TAC)による圧負荷病的心肥大モデルを作製した。本モデルでは術後 1 週間にて心機能低下を伴わない左室肥大が形成される。全心臓および核分画からのタンパク質抽出液を用いて、ウエスタンブロッティング法により C/EBPβ の発現量を検討した。

心筋細胞特異的 C/EBPβ欠損マウスの作製と圧負荷モデルの解析

心筋細胞における C/EBPβ の役割を解析するため、exon 1 の前後に loxP 配列を挿入した floxed *Cebpb* マウスを、心筋特異的プロモーターである αミオシン重鎖プロモーター依存性に Cre リコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスと交配し、心筋細胞特異的 C/EBPβ 欠損マウス(*Cebpb*<sup>flox/flox</sup> αMHC-Cre<sup>+</sup> : CKO)を作製した。*Cebpb*<sup>flox/flox</sup> αMHC-Cre<sup>+</sup> を対照群 (CTL) とした。本マウスに TAC を施行し、術後 1 週間にて心重量などの解析、M モード心臓超音波検査による心機能の解析、ヘマトキシリエオジン染色を用いた組織学的解析、定量 PCR 法を用いた心肥大のマーカー遺伝子 ANF・BNP・α-skeletal actin の mRNA 発現量の解析を行った。

## 【結果】

NRCM を用いたルシフェラーゼリポーターアッセイにおいて PE 刺激時の ANF の転写活性の上昇および心筋細胞肥大が、C/EBPβ過剰発現により有意に抑制された。すなわち C/EBPβは病的心肥大を抑制する可能性が示唆された。しかし CEBPβノックダウンによる心筋細胞肥大反応の増強は認められなかった。

野生型マウスにおいて C/EBPβ 発現量は TAC 術後 1 週に核分画において上昇した。CKO 出産数は Mendel の法則に従っており、10 週齢においては対照群と比し有意な心臓表現型を認めなかった。しかしながら CKO では CTL に比して TAC 術後 1 週において心重量 (CKO 5.74 ± 0.09 mg/gBW, CTL 5.18 ± 0.06 mg/gBW, p < 0.05)、左室重量 (CKO 4.14 ± 0.06 mg/gBW, CTL 4.65 ± 0.08 mg/gBW, p < 0.05)、心筋細胞横断面積 (CKO 373.6 ± 2.09 μm<sup>2</sup>, CTL 300.5 ± 3.59 μm<sup>2</sup>, p < 0.05) の增加を認めた。また ANF/GAPDH (CKO 8.54 ± 0.77, CTL 5.67 ± 0.83, p < 0.05)、αSA/GAPDH (CKO 20.30 ± 1.29, CTL 9.87 ± 1.13, p < 0.05) の mRNA 発現上昇を認めた。以上より C/EBPβ 欠損マウスは圧負荷後、対照群に比してより強い心肥大が誘導されることが明らかとなった。

BNP プロモーター配列の欠失変異体ルシフェラーゼリポーターコンストラクトを用いた解析により、

BNP プロモーター領域-110 から-108 に C/EBPβに対する cis 配列が存在する事が示唆された。

## 【結論】

C/EBP $\beta$ は心血管力学的負荷に対して病的心肥大を抑制する因子であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は病的心肥大におけるC/EBP $\beta$ の機能解析を目的として、ラット新生仔心筋細胞(neonatal rat cardiomyocytes:NRCM)におけるphenylephrine(PE)刺激時の、心房性ナトリウム利尿因子(attrial natriuretic factor:ANF)転写活性およびタンパク質合成にC/EBP $\beta$ が及ぼす影響を検討した。また心筋細胞特異的C/EBP $\beta$ 欠損マウス(CKO)を作製し胸部横行大動脈縮窄術(thoracic transverse aortic constriction:TAC)による圧負荷病的心肥大モデルの解析を行った。また脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide:BNP)欠失変異体を用いてC/EBP $\beta$  cis配列の解析を行った。

その結果、NRCMにおけるC/EBP $\beta$ 過剰発現において、PE刺激時のANF転写活性の上昇およびタンパク質合成の亢進が有意に抑制された。またCKOでは対照群に比してTAC後1週において、心重量、心筋細胞横断面積の増加および心肥大マーカーmRNAの発現上昇をみとめた。以上よりCKOではより強い心肥大が誘導されることが示唆された。またBNPプロモーター上の-110から-108にC/EBP $\beta$  cis配列が存在することが示唆された。

以上の結果は、血行力学的負荷に対して病的心肥大を制御する因子を解明する上で重要な知見を与えるものである。

よって、博士(歯学)の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【6】

氏名	石口満津子
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第25769号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	歯学研究科統合機能口腔科学専攻
論文審査委員 (主査)	脳虚血組織における、Sema4Dの神経修復に及ぼす影響 教授 古郷幹彦
論文審査委員 (副査)	教授 豊澤悟 准教授 竹村元秀 准教授 河合伸治

## 論文内容の要旨

### 【目的】

脳虚血疾患による神経細胞の損傷は、重大な身体機能の低下や、日常生活に支障をきたす疾患である。しかし、脳虚血周辺組織における修復/再生機構については未だ未解明な点が多い。Sema4Dは軸索ガイダンス因子であるセマフォリンファミリーの1つであるが、免疫反応、細胞遊走、血管新生など様々な細胞機能に関与することが報告されている。特に発達期の脳において、オリゴデンドロサイト(OL)のアポトーシスが増加し、OL細胞数を制御することが報告されている。しかしながら、脳虚血傷害時に神経修復にSema4Dがどのような機能を果たしているのか不明である。虚血傷害後の神経修復に及ぼすSema4Dの影響を明らかにするため、Sema4D欠失動物の大脳皮質脳虚血モデルを作製し、大脳皮質の虚血周辺領域におけるニューロンやOLの細胞増殖や細胞死について検討した。

### 【研究内容】

6週齢の野生型とSema4D欠失型マウスの中大脳動脈枝を焼灼し大脳皮質虚血モデルを作成した。大脳皮質の虚血周辺領域における細胞増殖を直前に投与したBrdU取込み細胞数で、アポトーシスをTunel染色陽性細胞数で評価した。これらの細胞の同定のため各種細胞のマーカーとして次の抗体、NG2(oligodendrocyte progenitor cells[OPCs])、glutathione-S-transferase  $\pi$ (GST  $\pi$ )(OL)、Nestin(ニューロン前駆細胞)、NeuN(ニューロン)を用いた。

術後3日目、7日目(POD3、7)の虚血周辺領域のBrdU取込み細胞数とNG2単独陽性細胞数がSema4D欠失型マウスでは野生型より多い傾向を示した。しかしながら、NG2陽性/BrdU取込み細胞数は、野生型とSema4D欠失型の間に差がみられなかった。Nestin陽性細胞および、Nestin陽性/BrdU取り込み細胞数は、POD3、7共にKOで有意に増加していた。以上の結果からSema4D欠失は脳虚血組織周辺領域のニューロン前駆細胞の増殖に関与することが示唆された。

Tunel陽性細胞はPOD3、POD7およびPOD35のSema4D欠失型マウスで、野生型に比べ数が減少していた。Tunel陽性かつNG2陽性、GST  $\pi$ 陽性、あるいはNeuN陽性細胞数もSema4D欠失型マウスでも野生型に比べ減少した。以上の結果から虚血傷害後のSema4D欠失型マウス大脳皮質ではOPCs、OLやニューロンのアポトーシスが抑制されていることが明らかになった。

更にSema4D欠損によって増加した新生ニューロン前駆細胞や、アポトーシスを抑制されたOPCs、OL、ニューロンが、マウスの行動量に影響を与えるかについて、POD28の野生型およびSema4D欠失型マウスを用いてオープンフィールドテストを行った。その結果、野生型では、非手術群より手術群の行動量の上昇がみられたが、Sema4D

欠失型では手術群と非手術群の間に有意差は認められなかった。野生型と Sema4D 欠失型の比較でも有意差を認めなかった事より、今回の観察では新生ニューロン前駆細胞や、アポトーシス抑制された OPCs、OL、ニューロンの行動量への影響をみることはできなかった。

### 【まとめ】

脳虚血傷害後の Sema4D 欠失マウスでは OPCs やニューロン前駆細胞の増殖傾向がみられ、神経系細胞の OPCs、OL、ニューロンのアポトーシスが抑制されたことから、神経修復に関与していることが強く示唆された。この結果は脳の発達過程で報告された Sema4D のアポトーシス亢進作用の結果 (Yamaguchi et al, Mol Neurosci, 2012) に一致するが、脳虚血傷害後の大脳皮質では OPCs の増殖がみられたことは、脳の発達過程で報告された結果と異なることから、成体における傷害時に Sema4D は別の作用を有することが示唆された。

今後は、脳虚血組織で新生・分化した OL やニューロンと正常 OL やニューロンの間の機能の差の有無についての検討や、脳虚血周辺領域で観察された OPCs について、脳室下帯や海馬歯状回顆粒細胞下層から新皮質の脳虚血周辺領域への細胞移動の観点からも更なる研究を行う必要があると考える。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は Sema4D の中枢神経系 (Central nervous system, CNS) に及ぼす影響を解明することを目的として、Sema4D 欠失動物の大脳皮質脳虚血モデルを作製し、虚血ストレスによって発生する、オリゴデンドロサイト (OL) の増殖および、OL とニューロンへの Sema4D の欠失による影響を調べ、検討を行った。

その結果、虚血傷害後の Sema4D 欠失型 (Knock out, KO) マウス大脳皮質では OPCs (oligodendrocyte progenitor cell)、OL やニューロンのアポトーシスが抑制されていることが明らかになった。さらに脳虚血傷害後の KO ではニューロンの細胞数の減少がみられた。これにより、Sema4D の欠失が神經損傷の低減に関与していることが示唆された。また虚血性障害後の大脳皮質で OPCs の増殖がみられたことは、脳の発達過程で報告された結果と異なることから、成体における傷害時に Sema4D は別の作用を有することが示唆された。

以上の結果は、脳虚血組織の神経回路の再生機構を解明する上で重要な知見を与えるものである。

よって、博士（歯学※）の学位論文として価値のあるものと認める。

【7】

氏 名	おお 應 谷 昌 隆
博士の専攻分野の名称	博 士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25770 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	精巣ライディッヒ細胞における C1q/TNF-related protein3 (CTRP3) の発現とテストステロン産生促進作用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 古郷 幹彦 (副査) 教 授 脇坂 聰 准教授 小川 裕三 講 師 福田 康夫

### 論文内容の要旨

#### 【研究の背景と目的】

抗糖尿病ホルモンとして知られるアディポネクチンと同様の構造をもつ一連の分子群は、C1q/TNF-related protein (CTRP) ファミリーと呼ばれ、CTRP ファミリータンパクは細胞外に分泌され、細胞間シグナルを伝達する分子として多彩な生理機能を持つことが知られている。このファミリーの一つである CTRP3 タンパクは、軟骨組織で初めて同定されたが、最近の研究により、抗炎症作用や血糖値降下作用、心筋細胞壊死の抑制など、多くの生理作用を有していることが明らかになってきた。そこで、骨格系以外で CTRP3 を発現している器官を検索したところ、ヒトおよびマウスの精巣組織に強く発現していることが判明した。精巣は精子形成やテストステロン分泌などの機能を持つ組織であり、CTRP3 がこれらの機能に対して、何らかの生理作用を有していることが予想された。本研究では、精巣における CTRP3 の作用を明らかにするために、その局在、発現時期、生理的役割について検討した。また、CTRP3 の刺激に応答する細胞内のシグナル伝達経路についても検討した。

#### 【材料と方法】

##### 組織を用いた実験

###### ① マウス精巣組織における CTRP3 発現の局在ならびに発現時期の検討

生後 0、1、3、4、6 および 8 週齢のマウス精巣組織のパラフィン切片を作製し、抗 CTRP3 抗体を用いた免疫組織化学染色により局在と発現時期を検討した。

##### 細胞を用いた実験

マウス精巣組織より樹立されたマウスライディッヒ細胞株である TM3 ライディッヒ

細胞培養系を用いて以下の実験を行った。

#### ② マウスライディッヒ細胞におけるCTRP3の生理的役割の検討

細胞を24時間培養後、血清飢餓培地に交換し細胞増殖を止めた。種々の濃度の組換えCTRP3タンパクを加えてさらに24時間培養し、プロモデオキシウリジン(BrdU)の取り込み量を指標にして、細胞増殖作用を調べた。また、細胞を2日間培養後、血清使用量低減培地に交換し、種々の濃度の組換えCTRP3を加えて24時間培養した。回収した培養上清中のテストステロン量をELISA法で測定し、テストステロン産生促進作用を調べた。

#### ③ テストステロン合成に関わるタンパク質の発現に対するCTRP3の作用の検討

細胞を2日間培養後、血清使用量低減培地に交換し、組換えCTRP3を10μg/ml添加してテストステロン合成に関わるタンパク質であるSteroidogenic acute regulatory protein(StAR)およびCytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme(P450ccc)のmRNAおよびタンパクの経時的な発現を、それぞれRT-PCR法とウェスタンプロット法により調べた。

#### ④ CTRP3の刺激に応答する細胞内シグナル伝達経路の検討

CTRP3刺激とcyclic adenosine monophosphate(cAMP)の関係を検討するために、細胞を2日間培養後、無血清培地に交換し、種々の濃度の組換えCTRP3を添加して細胞内のcAMP量を測定した。また、cAMP量の経時的な変化についても調べた。次に、CTRP3とProtein kinase A(PKA)の関係を検討するために、細胞を2日間培養後、無血清培地に交換し、組換えCTRP3を10μg/ml添加してリン酸化されたcyclic AMP response element-binding protein(CREB)タンパクの発現をウェスタンプロット法にて調べた。また、特異的PKA阻害剤であるH89を用いて、CTRP3のテストステロン産生促進作用に対するPKAの関与を検討した。

#### 【結果と考察】

- ① マウス精巣組織においてCTRP3タンパクは、ライディッヒ細胞に特異的に局在しており、その発現時期は生後3週齢より認められた。
- ② 組み換えCTRP3タンパクの刺激はTM3ライディッヒ細胞の増殖には影響を与えたが、テストステロン産生量を濃度依存的に増加させた。これらの結果より、CTRP3の生理的役割が、ライディッヒ細胞におけるテストステロンの産生に関与していることが明らかになった。
- ③ CTRP3の添加により、テストステロン合成に関わるタンパク質であるStARとP450cccの発現誘導が遺伝子レベルおよびタンパクレベルで認められた。
- ④ CTRP3タンパクの刺激は、細胞内のcAMP量を濃度依存的に増加させ、その増加は一過性であった。さらに、CTRP3の刺激によりCREBのリン酸化が認められた。また、PKA阻害剤であるH89の添加によりCTRP3の刺激によるテストステロンの産生促進作用は完全に抑制された。これらの結果より、CTRP3の刺激に応答する細胞内シグナル

伝達経路が、cAMP/PKA経路である可能性が示唆された。そのため、CTRP3タンパクの受容体として、Gタンパク質共役型受容体型のものが考えられた。

#### 【結論】

CTRP3は精巣のライディッヒ細胞に発現し、自己分泌／傍分泌の作用様式で、cAMP/PKAシグナル伝達経路を介して、ライディッヒ細胞における思春期以降のテストステロン産生の調節に関わっている可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究では、マウスの精巣組織を用い、CTRP3の生理作用について検討を行った。

その結果、CTRP3は前思春期以降の精巣ライディッヒ細胞に認められ、CTRP3の刺激によりライディッヒ細胞からのテストステロン産生が促進されることがわかった。また、CTRP3の刺激は細胞内cAMP/PKA伝達経路により応答し、その受容体はGタンパク質共役型受容体である可能性が明らかになった。

以上の結果は、CTRP3がテストステロンの産生、分泌を調節している可能性を示したものであり、博士(歯学)の学位に値するものであると認める。

#### 【8】

氏名	小野雄大
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第25771号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	三叉神経中脳路核ニューロンにおけるオレキシンの神経修飾作用についての検討
論文審査委員	(主査) 教授 古郷幹彦 (副査) 教授 姜英男 准教授 竹村元秀 准教授 和田孝一郎

#### 論文内容の要旨

#### 【目的】

摂食行動は、エネルギー恒常性を維持するために不可欠な生命活動の一つであり、認

知機能、情動などが複雑に組み合わさり、視床下部腹内側核と外側野の二つの中枢により高次に統合・制御されている。摂食促進ペプチドであるオレキシン(0x)は、視床下部外側野およびその周辺に存在するニューロンより産生され、脳幹を含む中枢神経系の広範囲に投射することが明らかとなっている。当教室ではこれまでの研究より、0xの脳室内投与により摂食量の増大や咀嚼筋活動特性を含む摂食行動様式に変化がみられることや咀嚼筋活動発現に関わる三叉神経運動ニューロン(TMN)においては膜特性を変化させて興奮性を増大させることを明らかにしてきた。本研究では、口腔末梢感覺受容器からの求心性情報を統合し、運動ニューロンの活動修飾に関わっている三叉神経中脳路核ニューロン(MTN)に対する0xの神経修飾作用について電気生理学的手法を用いて検討を行った。

### 【研究方法】

実験には、生後2日から14日齢のSD系ラットを用いた。ハロタン深麻酔下で脳幹組織を摘出し、MTNを含む厚さ300 μMの冠状脳幹スライス標本を作製した。赤外線透視条件下で中脳路核を同定し、標準人工脳脊髄液(N-ACSF)灌流下で先端抵抗値3–5 MΩの記録用電極を用いてWhole-cell記録を行った。電極内液は、グルコン酸カリウムを主成分とする標準的な内液を用いた。ニューロン表層と電極間で形成されるアクセス抵抗値は15 MΩ未満のニューロンを記録対象とし、Voltage-clamp(v-clamp)あるいはCurrent-clamp(c-clamp)条件下でMTNの電気活動を記録した。

### 【研究結果】

#### 1. 0x投与におけるMTNの膜電位および膜電流の変化

MTNが0xによりいかなる修飾作用を受けるか調べるために、0x投与前後で膜電位、膜電流の変化を記録した。c-clamp条件下で0x-Aあるいは0x-B(200 nM)を投与すると可逆性の脱分極変化を認めた。また、定常状態よりv-clamp条件下で0x-Aあるいは0x-Bを灌流投与すると内向き電流が観察された。脱分極変化は細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させた条件(0.5 mM)ではN-ACSF条件下(2.0 mM)と比較して縮小したのに対して、細胞外高Ca<sup>2+</sup>濃度条件(3.5 mM)では増大する傾向を認めた。また、N-ACSFにTTX(1 μM)を加え0x-Aを投与すると、TTX非存在下と同程度の脱分極変化が観察された。さらに、N-ACSF中のNaClをCholine-Clに置換したところ、脱分極変化は有意に減少した。

#### 2. 0x投与におけるMTN活動電位特性の変化

0xによるMTN活動電位特性変化を検討する目的で、c-clamp条件下で3 msの矩形波脱分極パルスを細胞内通電して活動電位を誘発し、0x投与前後で活動電位を構成する各計測項目について比較検討した。P2-4, P12-14の二群ともに、0x-Aあるいは0x-Bを投与するとcontrol条件下と比較して、AHP振幅値の軽度増大傾向と持続時間の有意な短縮を認めた。持続時間の減少率は0x-A, BともにP2-4群と比較してP12-14群において増大した。次に細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度を変化させた条件下で、AP特性変化を比較検討したところ、低Ca<sup>2+</sup>条件でAHP成分は減少する傾向がみられAHPの振幅値、持続時間は減少し、0x投与によるAHP持続時間の短縮効果は増大する傾向が観察された。一方、細胞外高Ca<sup>2+</sup>条件ではAHP成分は増大する傾向がみられたが、AHPの振幅値、持続時間とともに、0x投与による明らかな変化を認めなかつた。

#### 3. 0x投与におけるMTN連続発火活動特性の変化

1 sの矩形波脱分極パルスを細胞内通電して誘発される持続的発火(ST)に対する0xの修飾作用を明らかにする目的で、ST特性を0x-Aあるいは0x-B投与前後で比較検討したところ、ST持続時間の短縮傾向と早期のspike frequency adaptation(SFA)が観察された。

また周波数-電流曲線において0x-A投与後、ST初期のスパイク周波数(1st-ISI)は全ての電流刺激条件で有意に増大したのに対して、0x-Bではほとんど変化を認めなかつた。細胞外低Ca<sup>2+</sup>条件下ではcontrol条件下と同様に1st-ISIは上昇したが、細胞外高Ca<sup>2+</sup>条件下ではST持続時間は有意に短縮し、0x-A投与により1st-ISIは減少した。

さらに、N-ACSF中に4-AP(40 μM)を投与するとAHPは抑制され、定常状態で連続発火が誘発された。4-AP条件下で0x-Aを投与するとAHPの振幅はさらに減少し、スパイク周波数は増大した。

一方、持続的な膜の脱分極により誘発される内因性バースト活動(BA)については、0x投与により、バースト発生頻度の上昇とバースト間インターバルの短縮傾向が観察された。さらにバースト内スパイク周波数は0x-A投与後有意に上昇することが明らかとなつた。

### 【考察および結論】

MTNでは、0x投与により膜の脱分極変化と内向き電流が誘発されて、定常状態におけるニューロンの興奮性は増大することが明らかとなつた。また内向き電流の形成にはNa<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>が荷電担体として作用していることが推察された。0xによる膜興奮性の増大は、活動電位におけるAHP振幅の軽度増大と持続時間の有意な短縮を引き起こし、連続発火活動においてはスパイク周波数が上昇することが明らかとなつた。スパイク周波数は細胞外高Ca<sup>2+</sup>条件下では低下し、4-AP投与条件下においても0xによる周波数上昇が観察されたことから、スパイク周波数の上昇にはAHPコンダクタンスは直接関与しておらず、周波数の変化は細胞内に流入するCa<sup>2+</sup>によるAHPの振幅増大変化と内向き電流形成による効果が相互に作用した結果として起こっている可能性が示唆された。本研究で明らかとなった0xによるMTNの神経修飾効果は、脳内0xレベルが上昇した際にTMNからの運動出力を興奮性に調節し、摂食促進作用に関わっていると推察された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では、一次求心性神経である三叉神経中脳路核ニューロン(MTN)に対するオレキシン(0x)の神経修飾作用について、パッチクランプ法を用いて電気生理学的に検討を行った。

MTNでは0x投与により、Na<sup>+</sup>及びCa<sup>2+</sup>が荷電担体となる膜の脱分極反応あるいは内向き電流が誘発され、定常状態におけるニューロンの興奮性を増大することが明らかとなつた。0x投与により、活動電位のAHP(afterhyperpolarization)振幅の軽度増大と持続時間の有意な短縮が引き起こされ、膜興奮性が増大し連続発火活動においてはスパイク周波数が上昇することが明らかとなつた。

本研究で明らかとなった0xによるMTNの神経修飾効果は、TMNからの運動出力を調節し、脳内0xレベルが上昇した際の摂食促進作用に関わっていると推察された。

以上の結果は、三叉神経系ネットワークに対する0xの生理的意義を解明する上で重要な知見を与えるものである。

よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏名	山田謙一
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第25772号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	歯学研究科統合機能口腔科学専攻
論文審査委員	ノンレム睡眠における顎運動リズム発生に関する神経網の興奮性の検討 (主査) 教授 古郷幹彦 (副査) 教授 吉田篤 准教授 松本憲 准教授 豊田博紀

### 論文内容の要旨

#### I. 目的

睡眠中においても咀嚼筋の活動や下顎運動は完全に消失しない。健常被験者の60%では、リズム性咀嚼筋活動が1~2回/hrの頻度で発生する。また、さらに夜間の頻繁な歯ぎしりを自覚する被験者では、健常者の3倍程度のリズム性咀嚼筋活動が発生する。リズム性咀嚼筋活動の80%以上がノンレム睡眠で発生し、その発現時に伴い、一時的な心拍数の増加や覚醒脳波の出現などの睡眠の浅化を示す徵候が認められることが報告されている。つまり、顎運動リズム発生に関する神経網がノンレム睡眠中の睡眠深度の変化に応じて活動する可能性が考えられるが、これを実験的に検証した研究はない。本研究では、自由行動下で実験動物のノンレム睡眠中に皮質下行路を電気刺激して開閉口筋にリズム性活動を誘発することを試みると共に、その応答特性から顎運動リズム発生に関する神経網の興奮性を調べることを目的とした。

#### II. 方法

##### [記録]

本研究では雄性モルモット(600~800 g)11匹を用いた。

硫酸アトロピン・ペントバルビタール麻酔下で、脳波・眼電図記録用ネジ電極を頭蓋骨に埋入し、両側咬筋と両側顎二腹筋と頸筋に筋電図記録用のワイヤー電極を刺入した。これら電極ワイヤーは頭蓋骨に固定したコネクタに接続した。回復期間の間に、記録用防音箱内で馴化訓練を行った。

手術後10~14日後、ケタミン・塩酸キシラジン麻酔下で、動物を脳定位固定装置に装着し、刺激電極の留置を行った。中脳を被蓋する頭蓋骨を削除し、ガラス被覆金属電極を脳表から250 μmずつ刺入し、長時間連続電気刺激(パルス持続時間: 200 μsec、頻度: 30 Hz、持続時間2~4 sec、強度30~100 μA)を与え、リズム性顎運動を誘発する部位を探査した。最低の刺激強度で顎二腹筋にリズム性の活動が認められた部位において短時間連続電気刺

激によって短潜時応答を誘発できることを確認し、後の実験の刺激部位と定め、電極を頭蓋骨に固定した。

電極留置実験の1~3日後から、動物を自由行動下で実験を行った。刺激には長時間連続電気刺激(パルス持続時間: 200 μsec、頻度: 30 Hz、持続時間2 sec)を用い、記録開始前に基準強度(1.0 T)を設定した。その後、1セッション約3時間の記録を数日間に渡り複数回行った。また、刺激には異なる3段階の刺激強度(0.9 T, 1.0 T, 1.2 T)を用いた(50~110 μA)。

すべての記録終了後、ケタミン・塩酸キシラジン麻酔下で、刺激電極に持続通電を行い、刺激部位を電気凝固した後、灌流固定した。その後、組織標本を作成し、刺激部位が皮質下行路にあることを確認した。

##### [解析]

睡眠覚醒状態および誘発されたリズム性開閉口筋活動は視覚的に判定した。刺激回数に対する誘発率を覚醒・ノンレム睡眠に分けて刺激強度別に算出した。また、ノンレム睡眠と覚醒とで、刺激開始からリズム性開閉口筋活動開始までの潜時を計測した。さらに、ノンレム睡眠では、脳波帯域をδ(0.5~4 Hz)、θ(4~8 Hz)、α(8~12 Hz)、σ(12~15 Hz)、β(15~30 Hz)と設定し、刺激直前10秒間の脳波のパワースペクトル解析を行った。各帯域のパワー値を算出し、5つの帯域のパワー値の総和に対する各帯域のパワー値の比を、リズム性開閉口筋活動を誘発できた場合とできなかった場合とで比較した。

#### III. 結果

- 覚醒・ノンレム睡眠において、皮質下行路に電気刺激を与えると、両側顎二腹筋にリズム性の活動を誘発できた。そのうち、覚醒では71.8%、ノンレム睡眠では80.7%で両側咬筋にもリズム性の活動を誘発できた。
- 誘発率は、ノンレム睡眠(0.9 T: 11.7 ± 6.5%, 1.0 T: 35.8 ± 7.9%, 1.2 T: 52.9 ± 9.3%) (平均 ± SEM)では、覚醒(0.9 T: 30.2 ± 8.1%, 1.0 T: 57.4 ± 6.5%, 1.2 T: 74.5 ± 5.4%)と同様に、刺激強度を増加させると上昇した。しかし、いずれの刺激強度においても、ノンレム睡眠では覚醒と比べて誘発率は有意に低かった(p = 0.03)。
- 刺激開始からリズム性開閉口筋活動が生じるまでの潜時は、ノンレム睡眠(1.33 ± 0.10 sec)では、覚醒(0.96 ± 0.05 sec)に比べて有意に長かった(p = 0.0008)。
- ノンレム睡眠では刺激前10秒間の脳波活動のσ・β帯域の含有率は、リズム性開閉口筋活動を誘発できた場合(σ: 5.6 ± 0.7%, β: 9.5 ± 1.3%)は、誘発できなかった場合(σ: 4.0 ± 0.5%, β: 7.5 ± 0.9%)に比べて有意に高かった。一方、δ帯域の含有率は、誘発できた場合(57.9 ± 4.2%)は、誘発できなかった場合(63.2 ± 4.3%)よりも有意に低かった。

#### IV. 考察

ノンレム睡眠で皮質下行路に連続電気刺激をあたえると、リズム性開閉口筋活動を誘発できたことから、ノンレム睡眠でも顎運動のリズム発生に関する神経網は大脳皮質からの興奮性入力に応答可能な状態であるといえる。しかし、ノンレム睡眠ではリズム性開閉口筋活動の誘発率が覚醒より低いことから、顎運動リズム発生に関する神経網の興奮性は覚

醒より低いと考えられる。また、ノンレム睡眠で認められた潜時の遅れからニューロン間の情報伝達効率は覚醒時と比べ、ノンレム睡眠では低いと考えられる。さらに、ノンレム睡眠では、脳波に占める速波成分の比率が高い状態でリズム性咀嚼筋活動の誘発率が上昇するので、睡眠深度の変化によって顎運動リズム発生に関わる神経網の興奮性が変化することが示唆された。以上のことから、ノンレム睡眠では、顎運動リズムを発生させる神経網の興奮性は低下するが、睡眠深度が浅化傾向を示す条件下では神経網の興奮性が上昇し、上位中枢から持続的に加えられる興奮性入力の強度に依存して顎運動リズム発生に関わる神経網が賦活されると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、実験動物のノンレム睡眠中に大脳皮質下行路を電気刺激して開閉口筋にリズム性活動を誘発し、顎運動リズム発生に関わる神経網の興奮性を調べることを目的とした。

リズム性開閉口筋活動の誘発率はノンレム睡眠では覚醒よりも低く、反応潜時は遅延すること、またノンレム睡眠中にリズム性開閉口筋活動を誘発できた場合は誘発できなかった場合と比較して、刺激直前の脳波活動に占める速波成分の比率が高くなることが明らかになった。よって、顎運動リズム発生に関わる神経網の興奮性は、ノンレム睡眠では覚醒に比べて低下するが、睡眠深度の浅化に伴い神経網の興奮性が上昇することが示唆された。

以上の結果は、睡眠中のリズミカルな顎運動の発生メカニズムを解明する上で極めて重要な知見を与えるものである。

よって、本研究論文は博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【10】

氏 名	バハシシャヤン サナモ Bakhshishayan Sanam
博士の専攻分野の名称	博 士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25773 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in Hypoglossal and Trigeminal Motoneurons (舌下神経と三叉神経運動ニューロンにおける神経可塑性についての研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 古郷 幹彦
	(副査) 教 授 野田 健司 講 師 佐伯 万騎男 講 師 佐藤 淳

#### 論文内容の要旨

##### Introduction:

Rhythmic oral-motor activities are produced in response to action potentials mostly generated by hypoglossal and trigeminal motoneurons (HMNs and TMNs). The processes that determine the firing behavior of motoneurons are therefore important in understanding the transformation of neural activity to motor behavior. Changes in MNs intrinsic properties are critical for maintaining the excitability which is important to ensure appropriate output to muscles for execution of motor behaviors. Activity-dependent plasticity, referred to as long-term potentiation (LTP), in the central nervous system and recently in motor systems has been the subject of many studies. However, little is known about the presence of plasticity in the hypoglossal system and the main responsible pathway controlling the LTP in trigeminal system. Therefore, the present study was aimed at addressing these issues by using brainstem-spinal cord preparation and whole-cell patch clamp techniques in neonatal rats.

##### Method and Material:

###### 1-1; *In vitro* brainstem-spinal cord preparation

Experiments were conducted on Sprague-Dawley rats, (1-4 days). The brainstem and spinal cord were isolated and transected at the pontomedullary and medulla-spinal cord junction. Motoneuron population discharges were recorded from the hypoglossal rootlet with the use of glass electrodes filled with artificial cerebrospinal fluid. Experiments were performed in the

presence of excitatory and inhibitory ionotropic transmission blockers. A fixed 500-ms test pulse (400–500  $\mu$ V) every 30 seconds was injected into HMNs via a concentric bipolar electrode. We measured the extracellular responses of the hypoglossal motor branch. An electrical stimulus of 1.5 to 2 x the size of the test pulse (500 ms) (every 5 s for 5 min) was injected to stimulate induction. After 5 min of stimulation with the induction pulse, we recorded the extracellular response of the hypoglossal motor branch by a test pulse again.

#### 1-2; Whole cell-patch clamp recording from HMNs

Whole-cell current recordings were performed on HMNs. Experiments were performed in the presence of excitatory and inhibitory ionotropic transmission blockers. A fixed 500-ms test pulse (every 30 seconds) was injected through the patch pipette to evoke four to five action potentials, and then a brief period of high-frequency repetitive firing (20 - 25 Hz for 500 ms every 5 s for 5 min) was induced by current application as an induction pulse through the patch pipette. After 5 min of stimulation with the induction pulse, we recorded the firing elicited by the same test pulse as used before the induction.

#### 2; Whole-cell patch clamp recording from TMNs

The same protocol as previous step was performed. Role of calcium ( $Ca^{2+}$ ) and different kinds of  $Ca^{2+}$ -dependent protein kinases [e.g., PKA, PKC and,  $Ca^{2+}$  dependent protein kinase II (CaMKII)] in long-term potentiation of intrinsic excitability (LTP-IE) were studied.

#### **Results:**

**1-1 and 1-2:** There was no increase in amplitude of the extracellular response from hypoglossal motor branch when the hypoglossal motor nucleus was stimulated electrically for a brief period by induction. Additionally, the single HMN showed any increase in response to the brief period of positive current injection. These results indicate that HMNs show no LTP-IE.

**2:** LTP-IE is calcium dependent on TMNs. Bath application of nominally 0  $Ca^{2+}$  during the induction period prevented LTP-IE. BAPTA blocked the LTP-IE of TMNs. H7, a broad-spectrum protein kinase inhibitor, and H89, a specific PKA inhibitor, blocked the increase in excitability after induction on TMNs. Application of forskolin (forsk), an adenylyl cyclase activator to directly elevated cAMP and activate PKA, produced a long-lasting increase in excitability. The induction stimulus run following application of forsk did not cause any further change in excitability. Increase of neural activity by the application of PKC activator was smaller than that by forsk.

#### **Discussion:**

These studies indicated that hypoglossal motor system does not show LTP-IE, while trigeminal motor system does. This different behavior could be explained by following criteria; Based on McKay LC (2004) in vivo studies, episodic, but not continuous, hypoxia evokes LTP in genioglossus muscle. So, type of induction protocols could be effective in inducing plasticity

in hypoglossal motor system. On the other hand, HMNs are involved in motor behaviors that must be functional at birth, such as swallowing and respiration. Therefore, these motor activities are already developed at the age of neonatal 1-4 days, but in trigeminal system there is a transition period in function of jaw movement from suckling to mastication. In this transition period applying the induction protocol could increase TMNs excitability and produce LTP-IE but applying induction to HMNs during neonatal 1-4 days old could not increase the motoneuronal excitability, and so HMNs do not show LTP-IE.

An intracellular  $Ca^{2+}$  increase during the induction protocol is necessary for the induction of LTP-IE of TMNs. The increase in excitability after induction depends on protein kinase activation. CaMKII activation is not essential for the induction of LTP-IE. LTP-IE is calcium dependent and PKA is a main regulator among other protein kinases.

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、脳幹・脊髄標本およびホールセルパッチクランプ法を用いて、舌下神経及び三叉神経運動ニューロンの内因性の興奮を検討したものである。

舌下神経運動ニューロンはインダクション刺激によって内因性の興奮の長期増強（LTP-IE）を示さなかったのに対し、三叉神経運動ニューロンはLTP-IEを示す結果となった。また、インダクション刺激中の細胞内 $Ca^{2+}$ の増加は三叉神経運動ニューロンにおけるLTP-IEの誘導に必要であることが明らかとなった。さらに、インダクション後の興奮性の増加は、プロテインキナーゼの活性化に依存し、LTP-IEはカルシウム依存性であり、プロテインキナーゼAは他のプロテインキナーゼのうちの主な調節因子であることが明らかとなった。

以上の結果は、顎運動の生理的な機能の発達や回復などに関連する機能的順応に重要な知見を与えるものである。

よって、本研究論文は博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	かめ い こう いちろう
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25774 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
歯学研究科統合機能口腔科学専攻	
学位論文名	上顎インプラントオーバーデンチャーに関する力学的検討
論文審査委員 (主査)	教授 前田 芳信
(副査)	教授 丹羽 均 准教授 館村 卓 講師 石垣 尚一

### 論文内容の要旨

#### 【研究目的】

上顎無歯頸症例に対するインプラントオーバーデンチャーは下顎に比べて成功率が低いと言われている。これまで4～6本のインプラントをバーで連結することにより、成功率が高くなると報告されているが、頸骨の条件が悪く4～6本のインプラントが埋入できない症例では、より少ない本数のインプラントでオーバーデンチャーによる治療を行う必要性に迫られる場合がある。そこで本研究では、実験Ⅰにおいて、上顎無歯頸患者におけるインプラント埋入部位を明らかにするために形態計測を行い、次に実験Ⅱにおいて、インプラント埋入条件を検討するために、埋入部位および埋入本数ならびに埋入方向の違いについて三次元有限要素法により検討を行った。さらに実験Ⅲにおいて義歯に加わる咬合力の分散を図るために、義歯の剛性の違いについて三次元有限要素法により検討を行った。

#### 【実験方法ならびに実験結果】

##### 実験Ⅰ 上顎無歯頸患者におけるインプラント埋入部位の検討

被験者は、インプラント治療を希望して来院した上顎無歯頸患者10名（計20側）とした。本研究は、本学倫理審査委員会の承認を得て行った。被験者らに対してCT撮影し、得られたDICOMデータをインプラント埋入シミュレーションソフトウェア LANDmarker Version 5.21（アイキャット社）に取り込み、各歯種において骨幅、骨の高さ、角度、骨質を計測した。骨幅については、骨頂から1mmの部位の計測を行った。骨の高さについては、歯槽頂から上顎洞底、眼窩底、鼻腔底までの距離を計測した。角度については、歯槽骨中心線と咬合平面とのなす角度を計測した。骨質については、インプラント周囲のハンスフィールド値(HU値)を計測した。また統計方法として、骨幅、高さ、角度、骨質について歯種間の差の検定を一元配置分散分析および多重比較検定を用いて行った。なお有意水準は5%とした。

分析の結果、骨幅は臼歯部より前歯部の方が有意に狭くなった（p<0.05）。高さは前歯部より臼歯部の方が有意に低くなかった（p<0.05）。角度は前歯部より臼歯部の方が有意に大きくなかった（p<0.05）。骨質は前歯部より臼歯部の方が有意にHU値が低くなかった（p<0.05）。

##### 実験Ⅱ 三次元有限要素法による埋入条件の検討-埋入部位、埋入本数、埋入方向の検討-

実験Ⅰの結果より、前歯部および小白歯部では、骨量の面で条件が悪くても比較的インプラント埋入が可能な骨量が存在する可能性が高く、骨質も良い状態と予想される。そこで実験Ⅱ-aでは、

前歯部と小白歯部にインプラントを設置した2つのモデルにおいて埋入部位の違いが、実験Ⅱ-bでは、小白歯部に2本と前歯部と小白歯部に計4本のインプラントを設置した2つのモデルにおいて埋入本数の違いが、実験Ⅲ-cでは、小白歯部において埋入方向の違いがインプラント周囲骨と粘膜の最大相当応力ならびに義歯の最大変位に及ぼす影響について明らかにするために、三次元有限要素法を用いて検討を行った。

上顎骨全体と頸堤粘膜と義歯を含む頸堤模型（ニッシン社）をCT撮影し、得られたDICOMデータを三次元有限要素解析ソフトウェアMECHANICAL FINDER Version6.1（計算力学研究センター社）に取り込み、両側側切歯部にインプラントを設置したモデル（以下前歯部モデル）と両側第一小白歯部に設置したモデル（以下小白歯部モデル）と両側側切歯部と両側第一小白歯部に計4本設置したモデル（以下4本モデル）を作成した。また、小白歯部におけるインプラント方向は、咬合平面に対して垂直、近心、遠心、頬側、口蓋側にそれぞれ15度インプラントを傾斜した5種類のモデルを作成した。第二小白歯、第一大臼歯、第二大臼歯相当部に咬合平面に対して垂直な49Nの荷重を加え、上顎骨の上部を拘束し解析を行った。

その結果、埋入部位については、インプラント設置部位が小白歯部に比べ前歯部の方がインプラント周囲骨の最大相当応力は小さく、粘膜の最大相当応力は大きかった。義歯の最大変位は、インプラントを設置していない義歯に比べてインプラントを設置している義歯の方が義歯の動きが抑制され、義歯後方部においてインプラント設置部位が前歯部より小白歯部の方が義歯の最大変位は小さかった。埋入本数については、インプラントが小白歯部に2本の場合と4本の場合で、インプラント周囲骨の最大相当応力は大きな差がみられなかった。インプラントが小白歯部に2本の場合より4本の場合の方が、粘膜の最大相当応力ならびに義歯の最大変位は小さかった。小白歯部における埋入方向については、咬合平面に垂直でインプラント周囲骨の最大相当応力は最も小さかった。

##### 実験Ⅲ 三次元有限要素法による義歯の剛性の検討

義歯に加わる咬合力の分散をコントロールする上で、義歯の剛性の違いが、頸骨、粘膜および義歯に与える影響を明らかにするため、インプラント周囲骨および粘膜の最大相当応力ならびに義歯の最大変位について比較検討を行った。

インプラントを設置していないモデルと前歯部モデル、小白歯部モデルならびに4本モデルの4種類のインプラント埋入モデルに対して、義歯の剛性の違うレジン床と、金属床（コバルトクロム合金）のモデルを作成し解析を行った。

その結果、インプラントが2本の場合は、義歯の剛性が高い方が、インプラント周囲骨の最大相当応力は大きく、4本の場合は、義歯の剛性が高い方が小さかった。また、義歯の剛性が高い方が、粘膜の最大相当応力ならびに義歯の最大変位は小さかった。

#### 【考察ならびに結論】

義歯の最大変位は前歯部より小白歯部の方が小さかったことから、小白歯部の方が義歯の動きを抑制できると考えられる。また、インプラントの方向は、咬合平面に垂直方向が他の方向のインプラントと比べて周囲骨に生じる最大相当応力が小さかったことから、小白歯部において垂直方向が最もインプラント周囲骨の最大相当応力を小さくできると考えられる。さらに義歯の剛性を高くした方が咬合力を広く分散できると考えられる。

以上より、上顎無歯頸症例において2本のインプラントしか埋入できない場合、小白歯部に咬合平面に対して垂直方向にインプラントを埋入することにより、義歯を安定させ、インプラント周囲骨の負担を小さくできることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、上顎無歯頸患者において2本のインプラントでインプラントオーバーデンチャーを構成する際に適切と考えられる埋入条件ならびに義歯の設計方針を明らかにすることを目的として、臨床の三次元CTデータの解析ならびに3次元有限要素モデルでの解析を行った。

臨床のCTデータの結果からは、埋入部位については骨の幅、高さ、角度、骨質の点から小白歯部

が最も適していることが明らかになった。また3次元有限要素モデルを用いた解析結果からは、小白歯部に咬合平面に対して垂直方向にインプラントを埋入し補強構造等で義歯の剛性を確保することで、インプラント周囲骨の負担を小さくしつつ義歯を安定させられることが明らかになった。  
よって本論文は、これまで困難とされてきた2つのインプラントによる上顎インプラントオーバーデンチャーの可能性を示唆するものであり、博士（歯学）の学位を授与するに値する。

## 【12】

氏名	竹村佳代子
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第25775号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	歯学研究科統合機能口腔科学専攻
論文審査委員 (主査)	前田芳信
論文審査委員 (副査)	天野敦雄 准教授 玉川裕夫 准教授 秋山茂久

### 論文内容の要旨

#### 【研究目的】

糖尿病、高血圧症、血清脂質異常症、肥満から構成されるメタボリックシンドローム（MetS）は、循環器疾患を予防する上で目標を定めやすい病態として提唱され、MetS該当者、または予備軍と判定された者に対して、特に運動習慣や食習慣の改善指導が行われている。食習慣に関連した行動（食行動）は口腔健康との関連が考えられ、中でも咬合支持の喪失とそれによって生じる咀嚼能力の低下が食品摂取状況や栄養摂取状態に影響を及ぼすことは報告されているが、食行動との関連についてはほとんど検討されていない。そこで、本研究では、大阪府吹田市在住一般住民のランダムサンプルを対象とした吹田研究総合健診における問診と歯科健診のデータから、肥満の原因となる食行動と臼歯部咬合支持喪失との関連について横断的に解析した。

#### 【調査方法】

##### 1. 被験者

平成20年6月から平成24年3月までの期間に、国立循環器病研究センター予防健診部の健康診査と歯科検査を受診した50歳代から70歳代までの大阪府吹田市一般住民1760人（男性787名、女性973名、平均年齢66.9歳±7.9歳）を対象とした。なお、本研究は国立循環器病センターの倫理委員会の承認を得て、事前にインフォームドコンセントが得られた受診者のみを対象とした。

##### 2. 口腔健康調査項目

歯科検査データから、機能歯数、歯周組織状態（CPI）、咬合支持（Eichner分類）、咬合力（デンタルプレスケールによる全歯列最大噛みしめ）、咀嚼能率（グミゼリー30回咀嚼時の咬断片表面積増加量）を検査した。各項目の検査結果より、機能歯数19歯以下を機能歯数減少、CPIコード4を重度歯周病、Eichner分類のB4-Cを臼歯部咬合支持喪失、咬合力と咀嚼能率はそれぞれ四分位値未満を低下とした。

#### 3. 食行動問診項目

①人と比較して食べる速度が速い[早食い]、②朝食を抜くことが週に3回以上ある[朝食ぬき]、③就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上ある[遅い夕食]、④夕食後に間食をとることが週に3回以上ある[夕食後の間食]、⑤甘い飲料を日に3回以上とる[甘い飲料]、⑥食事以外の間食を日に3回以上する[頻繁な間食]、⑦他の人より食べる量が多い[大食い]の7項目について、経験豊富な看護師が問診を行って有無を判定した。

#### 4. メタボリックシンドローム診断ならびに生活習慣問診

MetSの罹患については、基本健診で得られた血圧、空腹時血糖、血清脂質、腹囲のデータをもとに、肥満のみアジアの基準に改変したNational Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel IIIの基準にしたがって判定した。飲酒ならびに喫煙歴の有無について、経験豊富な看護師が問診を行って判定した。

#### 5. 解析方法

まず、口腔健康各項目と食行動との関連について、性・年齢調整 $\chi^2$ 検定を用いて検討した。次に、咬合支持喪失と食行動7項目との関連について、年齢、性別、喫煙、飲酒を調整したロジスティック回帰分析を行った。さらに、食行動とMetS罹患との関連について、同様の調整因子を用いたロジスティック回帰分析を行った。統計解析にはPASW Statistics 18 (SPSS Japan)を用い、有意水準は5%とした。

### 【結果】

全対象者1760名中1014名が何らかの食行動を有し、項目別では[早食い]が34%と最も多く、以下[大食い]18.6%、[遅い夕食]14.4%、[夕食後の間食]11.4%、[甘い飲料]7.9%、[朝食ぬき]5.2%、[頻繁な間食]4.3%であった。460名（26.1%）が複数の食行動を有していた。年代別に比較した場合、「甘い飲料」以外の食行動はすべて50歳代で最も多く認められた。すべての口腔健康項目は年代依存性に増加する傾向を示した。なお、咬合支持喪失者の96.4%は義歯装着者であった。

咬合支持喪失は、5項目の食行動（[朝食ぬき]、[遅い夕食]、[夕食後の間食]、[甘い飲料]、[頻繁な間食]）との間に有意な関連を認めたに対し、重度歯周病と食行動との間には有意な関連を認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果、咬合支持を喪失した場合、咬合支持のある場合と比較して、[朝食ぬき]、[遅い夕食]、[夕食後の間食]、[甘い飲料]、[頻繁な間食]の食行動を有する危険率が、それぞれ2.1倍、1.7倍、1.8倍、2.1倍、2.6倍（いずれも $P<0.001$ ）となった。年代別の解析では、[甘い飲料]が60歳代、他の4項目は70歳代において、咬合支持喪失と有意な関連を示した。

食行動とMetS罹患との関連については、[早食い]がある場合に1.91であったOdds比が[大食い]が重積する場合2.60となり、さらに[夕食後の間食]や[遅い夕食]が重積した場合、4.58、4.92と增加了。

### 【考察及び結論】

本研究は横断研究であるため、関連を認めた項目間の因果関係は特定できない。また、食行動については問診による調査であるため、相対的な評価項目は回答者の主観が影響する。さらに、限られた調整変数（年齢、性別、飲酒、喫煙）による解析モデルである。こうした限界を考慮して本研究の結果を口腔健康から食行動を経てMetS罹患へという方向で解釈した場合、咬合支持を喪失した高齢者

においては、就寝前に夕食をとる、あるいは夕食後に間食をとる傾向が強くなり、そのことが早食いや大食いなどの習慣と重複した場合、MetS に罹患するリスクが高くなる。一方、逆方向に解釈した場合は、MetS 罹患者はいくつかの有害な食行動を有する傾向があり、そのことによって口腔健康を低下させ咬合支持喪失に至るリスクが高いことが推察される。

以上の結果より、咬合支持を喪失した高齢者においては、咀嚼能力が低下した状況が長期化する事によって、MetS と関わりある食行動との関連性が強まる可能性があるため、歯科医師が安定した義歯を装着するだけでなく咀嚼能力を客観的に検査し、それをもとに食行動に関する指導を行うことが有用であることが示唆された。この知見は MetS 予防における医科・歯科連携を策定する上で基礎資料になるものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、50~70 歳代の大坂府吹田市在住一般住民 1760 人（男性 787 人、女性 973 人）のランダムサンプルを対象とした吹田研究総合健診における問診と歯科健診のデータから、肥満の原因となる 7 種類の食行動と口腔健康因子との関連について横断的に解析し、検討を行ったものである。

その結果、咬合支持を喪失した者では、朝食を抜く、就寝前 2 時間以内に夕食をとる、夕食後に間食をとる、頻繁に間食をとる、甘い飲料を日に 3 回以上とる、などの肥満の原因となる食行動を有する割合が有意に高かった。また、こうした関連は、60 歳代よりも 70 歳代において顕著であった。

以上のことから、咬合支持を喪失した高齢者においては、咀嚼能力が低下した状況が長期化する事によって、肥満の原因となる食行動との関連性が強まる可能性が示唆された。この知見は、メタボリックシンドローム予防につながる医科・歯科連携の基礎資料になると考えられ、博士（歯学）の学位取得に値するものと認める。

【13】

氏名	田中佑人
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25776 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	歯学研究科統合機能口腔科学専攻 咬合高径の変化が噛みしめ運動の調節機構に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 前田 芳信 (副査) 教授 姜英男 講師 端森 崇弘 講師 加藤 隆史

#### 論文内容の要旨

##### 【背景】

ヒトは、食物を咀嚼する時、歯根膜圧受容器と筋紡錘の働きにより食塊の性状や硬さに応じて咬合力を調節することができる。我々はこれまで、下頸安静位付近での等尺性収縮運動（以下、噛みしめ運動）の筋紡錘による神経筋調節機構を明らかにするため、ヒト被験者において噛みしめ運動に対する筋紡錘振動刺激の影響を調べてきた。被験者が、下頸両側臼歯部に与えられた開口方向に単調増加するランプ負荷に対して開口しないように最小限の力で抵抗している時に生じる閉口筋等尺性収縮の筋活動を筋紡錘刺激有り無しの条件下で計測観察した。その結果、負荷と閉口筋筋活動（以下、RMS）との間には正の直線的比例関係が存在するが、振動刺激による閉口筋筋紡錘の活性化が負荷の過大評価を引き起こし、負荷を上回る過剰な筋活動を誘発し、その結果、負荷 - RMS 関係がより急峻になることが明らかとなった。このことから、筋紡錘の働きが随意性等尺性収縮運動の調節に重要な役割を果たすことが強く示唆された。しかし、こうした筋紡錘による調節機構は、下頸安静位付近での咬合高径においてのみ機能するのか、あるいは、咬合高径の如何に関わらず機能するのかは明らかではない。

本研究では、こうした噛みしめ運動の調節機構は至適の下頸位においてのみ成立するか否かを明らかにするため、咬合高径の変化が負荷 - RMS 関係にどのような影響を及ぼすかを調べた。

##### 【方法】

###### 1) 被験者

実験 1 では、個性正常咬合を有し、主観的にも客観的にも顎口腔系に異常を認めない健常有歯顎者 9 名（男性 9 名、 $29.2 \pm 2.3$  歳）を選択した。実験 2 では、大阪大学歯学部附属病院咀嚼補綴科にて、安静時空隙利用法を利用して咬合高径を決定した上下全部床義歯を作成し、良好な経過を得ている無歯顎者 6 名（男性 6 名、 $67.2 \pm 4.4$  歳）を選択した。

###### 2) 負荷装置

上頸咬合プレートを装置本体に固定し、下頸咬合プレートのみが上下方向に動くように設計した。下頸咬合プレートに無段階変速モーターを、バネを介して接続し、被験者の下頸に開口方向のランプ負荷を与えた。各被験者の咬合高径は、様々な高さを有するアクリルレジン製ブロックを使用して変化させた。

###### 3) 測定装置

ロードセルを、バネとモーターとの間に介在させて下頸に与えられる負荷を計測した。上下咬合プレート間に圧力センサーを設置し、実験中に発生した過剰な咬合圧を測定した。CCD レーザー変位計を用いて下頸咬合プレートの垂直的位置を測定し、被験者の顎位の記録とした。下頸両側臼歯部に与えられた単調増加負荷に対して、被験者が開口しないように最低限の力で抵抗した時に生じる、等尺性収縮に関与する咬筋筋活動を、表面筋電図を用いて測定し、RMS を算出して解析に用いた。

#### 4) 実験プロトコール

実験 1：被験者は一定速度で増加するランプ負荷に対抗して、下顎位を維持するのに必要な最小限の咬合力を発揮するように指示された。

実験 2：被験者には実験 1 と同様の指示が与えられた。増加速度の異なるランプ負荷に対する反応を観察した。

#### 5) 分析方法

様々な咬合高径における、負荷-RMS 直線の傾き、発生した過剰咬合圧の大きさに対し、反復測定による一元配置分散分析と Tukey の方法による多重比較を行った。

#### 【結果】

実験 1：咬合高径を挙上しない条件下では、RMS は単調増加負荷に対し直線的に増加し、過剰な咬合圧は観察されなかった。一方、咬合挙上を行うことにより、全ての被験者において負荷増加に対する過剰な RMS とそれにより引き起こされる過剰な咬合圧が観察され、その変化量は挙上量に応じて増加した。

実験 2：咬合高径を挙上しない条件下および挙上した条件下では、実験 1 と同様の結果が得られた。しかし、咬合高径を低下させた条件では、負荷増加初期相に伸張反射様の反応が観察される場合が多くあった。また、負荷速度を増加すると、負荷増加に追随できず開口してしまう結果が得られた。

#### 【考察ならびに結論】

実験 1 の結果から、咬合挙上時すなわち閉口筋が伸展されている時、負荷増加に対して過大評価をしてしまい、必要以上に速く強い応答を引き起こしたことが示唆された。これは、咬合挙上により閉口筋が伸展され、その結果筋紡錘が持続的に活性化され、筋紡錘-歯根膜情報の較正曲線が右側にシフトしたため生じたものと考えられる。

また、実験 2 の結果から、咬合高径を低下させた時、閉口筋がわずかに持続的収縮状態にあるために閉口筋筋紡錘がすでに活性化されていると考えられ、そのために負荷増加が与えられるや否や伸張反射様の反応が生じたと考えられる。

これらのことから、筋紡錘の働きとその時の歯根膜感覺を主とした噛み応えの感覚との間にある関係は、至適の下顎位においてのみ存在すると考えられる。従って、この関係を利用すれば、咬合高径を機能的に決定することが可能であると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、咬合高径の変化が咬筋随意性等尺性収縮運動の調節機構に及ぼす影響を調べ、咬合高径の生理学的意義を明らかにすることを目的として行われた。ヒト被験者の様々な咬合高径において、一定速度で増加する閉口方向負荷に対抗する咬筋随意性等尺性収縮活動を調べた。その結果、咬合高径が至適ではない時、等尺性収縮の調節が困難になり、閉口筋筋紡錘が負荷増加を正しく評価できなくなる可能性が示唆された。

本研究の結果は、咬合高径の生理学的意義を確立し、その機能的決定法を導く重要な知見になりうると考えられる。従って本論文は、博士（歯学）の学位取得に値するものと認める。

【14】

氏 名	ひがし 東 やま 山 けい 一朗 いちろう
博士の専攻分野の名称	博 士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25777 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	島皮質の電気刺激で誘発される頸運動と下行投射との関連の解明
論 文 審 査 委 員 (主査)	教 授 前田 芳信
(副査)	教 授 吉田 篤 准教授 豊田 博紀 講 師 本間 志保

#### 論文内容の要旨

##### 【緒言】

大脑皮質の複数の部位が頸運動の発現と制御に関わっていることは良く知られている。しかしながら、ラット島皮質におけるその正確な位置や刺激で誘発される頸運動様態は充分には解明されていない。頸運動に関わる皮質下行路は、三叉神経運動核への直接投射は稀であり、三叉神経運動前ニューロンを介した間接投射が主であると言われている。つまり頸運動は、Yoshida et al. (2009) が示した三叉神経間域 (Vint、主に閉口筋運動前ニューロンが存在する)、三叉神経運動核の内側の網様体 (RmJ0、主に閉口筋運動前ニューロンが存在する)、三叉神経傍域 (Vjuxt) と三叉神経吻側亜核背内側部 (Vor) (Vjuxt、Vor のいずれにも両運動前ニューロンが存在する) を介して行われると考えられる。そこで本研究は、まず、三叉神経運動前ニューロン存在部位に投射する島皮質を同定し、次に、電気刺激で頸運動が誘発される島皮質部位の同定と誘発される運動様態を明らかにし、最後に、下行路と頸運動との関連を検討した。

##### 【方法】

雄ラットを用いた。実験 1：ペントバルビタールの腹腔内投与下で行った。ラットを脳定位固定装置に固定後、逆行性トレーサーである Fluorogold (FG) の 1% を封入したガラス管微小電極を橋延髄に刺入し、運動前ニューロン存在部位 (Vint, RmJ0, Vjuxt, Vor) に FG を注入した。実験 2：塩酸ケタミンの筋内投与下で行った。下顎位の変化と左右の咬筋と頸二腹筋前腹の筋活動を記録した。単極ガラス被覆エルゴロイ電極を用いて、島皮質の吻尾の全レベルを刺激した。全刺激点で、高頻度短刺激 (1 刺激の持続時間 100 μsec, 500 Hz, 3 発、刺激強度は 100 μA, 200 μA, 300 μA) と低頻度連続長刺激 (1 刺激の持続時間 500 μsec, 30 Hz, 450 発、刺激強度は 100 μA, 150 μA, 200 μA) を行った。刺激実験の終了後、刺激部位のマーキングのため微小ガ

ラス管から horseradish peroxidase (HRP) を注入した。

**切片の作成と観察：**実験 1 では注入の 1 週間後に、実験 2 では刺激実験の直後に、深麻酔下で動物をホルマリンで灌流固定した。脳を摘出後、凍結連続冠状切片を作成した。FG の可視化は FG 抗体と、ABC 反応、DAB 反応で、HRP の可視化は DAB 反応で行った。実験 2 での各刺激部位は、HRP の注入部位を参考にし、電極の刺入深度と電極痕の位置より決定した。

#### [結果]

**実験 1 :** FG 標識ニューロンは、島皮質の吻尾的ほぼ全長に認められたが、Vint と RmJ0 への注入では bregma +2.7 mm よりも吻側の無顆粒性島皮質 (AI) に、Vjuxt と Vor への注入では bregma +2.7 mm よりも尾側で特に bregma +1.7 mm 付近の顆粒性島皮質 (GI) と不全顆粒性島皮質 (DI) に最も多く認められた。

#### 実験 2

**刺激強度 100  $\mu$ A の低頻度連続長刺激：**顎運動は、bregma +0.7 mm およびそれよりも吻側の GI、DI、AI の刺激で誘発された。誘発された顎運動は、刺激開始直後に大きな閉開口を繰り返すリズミカルな顎運動を示す type A と、そのようなリズミカル顎運動を含まない type B の 2 型に分類できた。type A では、両側の顎二腹筋前腹に顎運動リズムに相応したバーストを持つ筋活動が認められたが、全刺激期間中、両側の咬筋に活動は認められなかった。type A の顎運動は、bregma +0.7 mm から +2.7 mm のレベルの GI、DI、AI で誘発された。一方、type B はその様態からさらに、発現頻度の高い順に type B1 から B3 の 3 型に分類できた。type B の顎運動は主に bregma +2.7 mm よりも吻側の DI と AI の刺激で誘発された。

**低頻度連続長刺激で刺激強度を上げた時の顎運動の変化：**100  $\mu$ A の刺激で type A の顎運動が誘発された刺激点で刺激強度を上げた場合、誘発される顎運動は type A のままで変わらなかった。両側の咬筋の活動は認められなかった。100  $\mu$ A の刺激で type B の顎運動が誘発された刺激点で刺激強度を上げた場合、顎運動の様態が type B の 3 型内で変化するものが bregma +2.7 mm およびそれよりも吻側のレベルで認められた。運動が type A に変化した刺激点が bregma +2.4 mm から +1.5 mm の間に認められた。100  $\mu$ A で顎運動が誘発されなかった bregma +0.7 mm よりも尾側の島皮質を強度を上げて刺激すると、bregma -0.5 mm までのレベルで type A の顎運動が誘発された。

**高頻度短刺激：**全刺激点において、100、150、200  $\mu$ A の高頻度短刺激では顎運動と筋活動は認められなかった。

#### [考察および結論]

本研究によって、三叉神経運動前ニューロンに投射する島皮質ニューロンの存在とその分布が明らかになった。Vint、RmJ0、Vjuxt、Vor に投射する島皮質ニューロンは、島皮質の吻尾的広範囲に分布するが、Vint と RmJ0 に投射するニューロンは bregma +2.7 mm より前方部に、Vjuxt と Vor に投射するニューロンは bregma +2.7 mm より後方部に多く存在することが明らかになった。

さらに、低頻度連続長刺激によって島皮質の吻側半というこれまで考えられていた領域 (P-area) よりも広範囲から顎運動と筋活動が誘発されることが示された。さらに、その顎運動の様態は bregma +2.7 mm より前方と後方で異なることが明らかになった。高頻度短刺激では顎運動と筋活動のいずれも誘発されないことも示された。

以上より、島皮質が顎運動の発現に関わり、発現される顎運動は、その島皮質部位から三叉神経運動前ニューロンへの直接投射が関与することが明らかになった。しかし、その直接投射の関与は、既に報告されている外側無顆粒性皮質から三叉神経運動前ニューロンへの直接投射よりも低く、間接投射を含めたより複雑な神経回路が関与している可能性が示された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、顎運動の発現と制御に関わる島皮質の脳内機構を解明するため、まず、逆行性トレーサーによる神経回路追跡法を用いて、三叉神経運動前ニューロン存在部位に投射する島皮質を同定し、次に、皮質内微小電気刺激法を用いて、顎運動が誘発される島皮質部位の同定と誘発される顎運動の様態を明らかにし、最後に、得られた結果を統合し、島皮質からの下行路と誘発された顎運動との関連の解明を試みたものである。

その結果、島皮質の吻側半が顎運動の発現に関わり、発現される顎運動は、その島皮質部位から三叉神経運動前ニューロンへの直接投射が関与することが明らかになった。しかし、間接投射を含めたより複雑な神経回路も関与している可能性が示された。

以上の結果は、顎運動の発現と制御に関わる脳内機構の解明に貢献するものであり、博士（歯学）の学位に値するものと認める。

#### 【15】

氏名	藤原茂弘
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25778 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	前舌保持嚥下時の硬口蓋部舌圧発現と舌骨上筋群活動
論文審査委員	(主査) 教授 前田 芳信 (副査) 教授 阪井 丘芳 准教授 村上 秀明 講師 斎藤 充

## 論文内容の要旨

### 【研究目的】

現在、摂食・嚥下リハビリテーションにおいて、様々な嚥下訓練法が用いられている。前舌保持嚥下法は Fujiu らが提唱した咽頭期嚥下障害に対する間接訓練法の1つで、舌根部と咽頭後壁の接触が弱い患者において舌の前方を上下顎前歯で固定したまま唾液嚥下を行うことにより、上咽頭収縮筋活動を強化し接触を回復させることを目的としている。前舌保持嚥下法の効果については、videofluorography, manometryなどを用いて咽頭収縮機能を調べた研究は過去にいくつか見られるが、舌運動や嚥下関連筋活動に対する影響については明らかではない。

本研究は、若年健常者において、前舌保持嚥下時の舌運動ならびに嚥下関連筋活動が通常嚥下と比較してどのように変化するのかを明らかにすることを目的として、前舌保持嚥下時の舌圧・顎下部表面筋電図の評価を行い、さらに最大挺舌距離がこれら二つに及ぼす影響について検討を行った。

### 【方法】

#### 1) 被験者

被験者は、摂食・嚥下障害を有さない健全歯列を有する若年健常者 18 名（女性 8 名、男性 10 名、平均年齢  $26.8 \pm 1.3$  歳）とした。なお、本実験プロトコールは本学倫理委員会の承認を得たものである。

#### 2) 最大挺舌距離の計測

前方最大限突出時の上顎前歯から舌尖部までの距離を、最大挺舌距離として計測した。

#### 3) 測定タスク

測定タスクには通常唾液嚥下（通常位）に加え、前舌保持嚥下時の舌の保持位置として小保持位（上顎前歯切端より前方に約 1cm）と大保持位（上顎前歯切端より前方に約 2cm）の 2 種類を設定した。

#### 4) 舌圧ならびに筋電図の記録

舌圧測定には当教室で開発したシステム（Swallow Scan, Nitta, 大阪）を用い、5箇所（硬口蓋正中部：Chs.1~3、硬口蓋後方周縁部：Chs. R, L）の感圧点が T 字型に配置された舌圧センサシートを被験者の硬口蓋部に貼付して舌圧を記録した。主に舌骨上筋群活動を反映する顎下部表面筋電図測定には、頸二腹筋筋腹相当部皮膚表面上に表面電極を貼付し、生体アンプを用いて增幅後、パーソナルコンピュータに記録した。上記 3 つの測定タスクにおける舌圧・表面筋電図をそれぞれ 5 回ずつ測定し、舌圧持続時間、舌圧最大値、舌圧積分値、筋活動時間、筋活動積分値を分析項目とした。

#### 5) 分析方法

##### 5-1) 舌圧・舌骨上筋群活動の嚥下タスク間の比較

舌圧分析項目の比較には、反復測定による一元配置分散分析と Tukey の方法による多重比較を行った。筋電図分析項目については、まず被験者ごとに通常位における平均値を基準に小保持位、大保持位の筋活動の正規化を行った後に統計処理を行った。筋電図分析項目の比較には、Friedman 検定の後、有意差が認められた場合は Bonferroni の不等式を用いて補正した Wilcoxon の符号付き順位和検定によって多重比較を行った。

##### 5-2) 最大挺舌距離が前舌保持嚥下時の舌圧変化に及ぼす影響についての検討

まず、前舌保持嚥下時の Chs. R, L における舌圧最大値、舌圧積分値の通常位に対する変化率と最大挺舌距離との相関関係を Spearman の順位相関係数を用いて分析した。次に、Chs. R, L における舌圧最大値・積分値が通常嚥下時と比べ前舌保持嚥下時に増加するか、減少するかを最大挺舌距離により予測可能なかを検証するため、ROC 曲線を用いた分析を行った。有意水準は全て 5% とした。

### 【結果】

最大挺舌距離の平均値ならびに標準偏差は、 $32.7 \text{ mm} \pm 6.5 \text{ mm}$ （最小値 24mm、最大値 48mm）であった。

前舌保持嚥下時の舌圧発現様相を通常位と比較した場合、舌圧持続時間は、舌を前方に突出させるほど硬口蓋後方周縁部（Chs.R, L）で有意に延長し、舌圧最大値ならびに舌圧積分値は、硬口蓋正中部（Chs.1~3）で有意に低下した一方で、硬口蓋後方周縁部では有意な変化を示さなかった。舌骨上筋群筋活動時間・積分値は、大保持位において有意に増加した。また筋活動時間・積分値とともに、小保持位と大保持位の間で有意差を認めた。

前舌保持嚥下時の Chs.R, L における舌圧最大値、舌圧積分値の通常位に対する変化率と最大挺舌距離との間には正の相関を認めた。また、ROC 曲線を用いた分析により、舌圧最大値、舌圧積分値の分析項目の増減を最大挺舌距離により予測する場合、その予測精度は中程度であり、最も感度・特異度が高くなるカットオフ値は、ほぼ全ての分析項目で 32mm となった。

### 【考察ならびに結論】

前舌保持嚥下時の硬口蓋前方部における舌圧最大値・積分値の低下と硬口蓋後方周縁部における舌圧持続時間の延長は、嚥下時にアンカーとして機能する舌尖部の運動が抑制されることにより、代償的に後方部舌運動が賦活化したためと考えられる。また、舌骨上筋群の筋活動時間・積分値が増加したことから、一回の嚥下における筋活動量が増加することが示された。さらに、小保持位よりも大保持位の方が有意に増加したことにより、舌の突出量により前舌保持嚥下の訓練強度を調節し得る可能性が示唆された。

また、最大挺舌距離と前舌保持嚥下時の口蓋後方周縁部舌圧発現様相の変化との間には相関性が認められ、その増減を最大挺舌距離により予測し得ることが示されたことから、舌の伸展性が前舌保持嚥下時の舌後方部の運動に関係していることが示唆された。

以上の結果より、若年健常者における前舌保持嚥下時の舌圧発現ならびに舌骨上筋群活動パターンと、舌の保持位置ならびに最大挺舌距離がそれらに及ぼす影響が明らかとなった。これらは前舌保持嚥下法の効果の解明とともに、リハビリテーションの現場における適用基準の確立において有益なエビデンスを提供するものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、前舌保持嚥下が舌運動ならびに嚥下関連筋活動に与える影響を明らかにすることを目的に、前舌保持嚥下時の舌圧ならびに顎下部表面筋電図の評価を行い、さらに最大挺舌距離がこれらに及ぼす影響について検討を行った。

その結果、前舌保持嚥下時は舌尖部の運動が抑制され、代償的に口蓋後方部の舌圧持続時間が延長し、舌骨上筋群活動時間ならびに筋活動積分値はともに前舌保持嚥下時の舌の突出量を大きくするほど増加することが明らかとなった。また、最大挺舌距離が前舌保持嚥下時の口蓋後方周縁部の舌圧產生の増減に影響を与えることが示された。

本研究の結果は、前舌保持嚥下法の訓練効果を確立するための基礎的知見になりうると考えられ、したがって本論文は、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	水野 遥子
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25779 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	部分床義歯装着者の歯の喪失に影響を及ぼす因子および支台歯の応力分布の検討
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 前田 芳信 (副査) 教授 竹重 文雄 准教授 寺岡 文雄 講師 端森 崇弘

### 論文内容の要旨

#### 〔研究目的〕

部分床義歯は、欠損補綴の方法のひとつとして広く使用されているが、部分床義歯装着者において長期的に良好な予後を得るために、さらなる歯の喪失を防ぎ、欠損拡大を防止する必要がある。そこで、本研究では、実験Ⅰにおいて部分床義歯装着者の歯の喪失に影響を及ぼす因子を統計学的に明らかにし、実験Ⅱ、Ⅲにおいて歯の喪失への対策の検討を行うため、三次元有限要素法を用いて支台歯の応力解析を行い、歯根に生じる最大主応力に強く影響を及ぼす因子について統計学的検討を行った。

#### 〔実験方法ならびに実験結果〕

##### 実験Ⅰ. マルチレベルモデルを用いた部分床義歯装着者における歯の喪失と関連する因子の統計学的検討

調査対象は、ブリティッシュ・コロンビア大学歯学部附属病院の学生臨床実習において、2003年から2006年に義歯を装着し、5年間来院を継続している患者100名（男性49名、女性51名）、平均年齢61.7歳とした。診療録より、ベースライン時の患者情報、残存歯の情報、および装着後5年間の歯の喪失について調査を行った。統計解析にはマルチレベルロジスティック回帰分析を行い、有意水準は5%とした。歯の喪失を目的変数とし、歯に関する因子を説明変数として分析を行った。分析の結果、歯の喪失との間に有意な関連が認められたのは、失活歯と義歯の支台歯であった。

##### 実験Ⅱ. 部分床義歯の支台歯の応力解析

実験Ⅰの結果より、失活歯、義歯の支台歯と歯の喪失との間に有意な関連が認められたことから、失活歯の支台歯に注目した。失活歯では歯根破折による喪失が多くみられることから、実験Ⅱでは失活支台歯において、歯根破折による喪失への対策を明らかにするため、三次元有限要素法による支台歯の応力解析を行った。

下頸右側第一および第二大臼歯の遊離端欠損患者のCTデータをもとに三次元有限要素解析ソフトウェアMECHANICAL FINDER（計算力学センター社）を使用し、三次元有限要素モデルを作成した。4種類の支台建築と、遠心レストおよび近心レストエーカースクラスプの2種類のクラスプを設定した。第一大臼歯相当部に98Nの垂直荷重を加え、歯槽骨底部を拘束して解析を行った。また、経年的変化による影響として、ポスト歯根間のセメント層破壊による接着喪失、義歯床不適合の影響を検討した。

遠心レストエーカースクラスプの場合、各支台建築の比較を行った結果、最大主応力はメタルコアで最も大きくなり、既製金属ポスト併用レジン、レジン、ファイバーポスト併用レジンの順で応力は小さくなかった。近心レストエーカースクラスプの場合、最大主応力は各支台建築で大きな差は認められなかった。また、遠心レストエーカースクラスプと比較し近心レストエーカースクラスプで歯根内の応力は分散しており、最大主応力は小さくなかった。さらに、ポスト歯根間の接着喪失、義歯床不適合により、歯根に生じる最大主応力が大きくなかった。

#### 実験Ⅲ. 支台歯の最大主応力の増加に影響する因子の統計学的検討

最大主応力を目的変数、実験Ⅱにおいて検討した支台建築の種類、クラスプの種類、ポスト歯根間の接着喪失および義歯床不適合を説明変数とし、重回帰分析を行った。有意水準は5%とした。その結果、歯根の最大主応力との間に有意に関連があったのは、ポスト歯根間の接着喪失、義歯床不適合であった。

#### 〔考察ならびに結論〕

実験Ⅰより、部分床義歯装着者において、歯の喪失との間に有意に関連がある因子は、義歯の支台歯、失活歯であった。また、実験Ⅱより、レジンまたはファイバーポスト併用レジンコア、また近心レストエーカースクラスプで歯根に生じる応力が小さくなることが明らかとなった。さらに、実験Ⅲよりポスト歯根間の接着喪失、義歯床不適合と歯根の最大主応力との間に有意に関連があったことから、経的な変化として、セメント層の破壊や二次う蝕によるポスト歯根間の接着喪失や義歯床不適合により、歯根に生じる応力が大きくなることが示唆された。

以上より、失活支台歯では、レジンまたはファイバーポスト併用レジンコア、近心レストエーカースクラスプを選択することで、歯根破折による歯の喪失を防ぎ、欠損拡大を防止することが示唆された。また、義歯の長期的な使用においては、メインテナンスによる支台歯のポスト歯根間の接着喪失状態の確認と二次う蝕の防止や義歯床適合状態の確認と改善が、歯根破折による歯の喪失、欠損拡大の防止に重要なことが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、まず、部分床義歯装着者の歯の喪失に影響を及ぼす因子を明らかにするため、統計学的検討を行った。その結果、歯の喪失との間に有意に関連がある因子は、義歯の支台歯、失活歯であることが明らかになった。次に、支台歯の喪失への対策の検討を行うため、三次元有限要素法を用いて支台歯の応力解析を行い、また、歯根に生じる最大主応力に強く影響を及ぼす因子について統計学的検討を行った。その結果、支台歯では、支台構造や支台装置の種類により応力分布は変化し、また、ポストと歯根間の接着喪失、義歯の適合が歯根破折と深く関連する因子であることが明らかになった。

これらのこととは、支台歯の喪失を防ぐうえで、支台構造法や支台装置の選択、メンテナンス時のポストと歯根間の接着状態や義歯床の適合の確認が重要であると示唆しており、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【17】

氏名	村井俊介
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第25780号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	遊離端欠損症例における短縮歯列者と部分床義歯使用者の比較
論文審査委員 (主査)	教授 前田 芳信
論文審査委員 (副査)	教授 吉田 篤 准教授 玉川 裕夫 准教授 中村 隆志

## 論文内容の要旨

### I. 目的

本研究の目的は、遊離端欠損症例について長期的経過観察を行い、短縮歯列者と部分床義歯使用者の口腔内の状態や最大咬合力、主観的評価ならびにそれらの変化について比較検討し、それぞれの治療方法を選択するうえでの判断基準を明らかにすることである。

### II. 方法

対象者は、大阪府老人大学講座の受講者のうち、本研究の目的や内容を説明し、同意の得られた者とした。調査は、ベースライン時（2002～2007年）とフォローアップ時（2012年）の2回行った。ベースライン調査には1913名（男性914名、女性999名、60～84歳）が参

加し、そのうち、遊離端欠損者は390名であった。遊離端欠損者の中で、同意の得られた67名を追跡調査対象者とした。

ベースライン調査では、質問票への記入を指示し、その後、歯科・口腔機能検査を行った。質問票の内容は、性別、年齢、慢性疾患の有無、経済状態の満足度、咀嚼満足度、摂取可能食品、ならびに1日の歯磨き回数とした。歯科・口腔機能検査では、残存歯の状態、義歯使用の有無、顆関節症状を調べた。口腔機能検査としては、デンタルプレスケール（50H、Rタイプ、ジーシー社）を用い、最大咬合力を測定した。追跡調査では、歯の喪失についても調べた。

なお、本研究は、大阪大学大学院歯学研究科倫理審査委員会の承認（平成14年8月7日）を得て実施した。

統計学的分析には、義歯使用率に関する因子の検討にロジスティック回帰分析を用いた。目的変量は、義歯使用有無、説明変量は、性別、年齢、経済状態、欠損歯数、欠損形態（片側/両側）、欠損部位（上顎/下顎）、歯磨き回数とし、強制投入法を用いた。欠損歯数と義歯使用率、最大咬合力の関係は、トレンド検定を用いて分析した。短縮歯列者と義歯使用者の各調査項目の比較にはMann-WhitneyのU検定ならびに $\chi^2$ 乗検定を用いた。また、短縮歯列者と義歯使用者それぞれについて、ベースライン時とフォローアップ時の各調査項目の比較にWilcoxonの符号付順位和検定を用いた。次に、最大咬合力の変化を検討する目的で、ベースライン時とフォローアップ時の最大咬合力の比（フォローアップ時/ベースライン時）を目的変量とした重回帰分析を行った。説明変量は、性別、ベースライン時の年齢、ベースライン時の義歯使用の有無、ベースライン時の残存歯数、喪失歯数、ベースライン時からフォローアップ時までの期間とし、強制投入法を用いた。さらに、どのような患者が義歯装着の効果が高いのかについて検討を行うため、義歯使用者を対象に、義歯装着・非装着状態での最大咬合力の比（義歯装着状態/非装着状態）を目的変量とした重回帰分析を行った。説明変量は、性別、年齢、欠損歯数、義歯非使用時の最大咬合力（カットオフ値：中央値）とし、強制投入法を用いた。なお、分析には分析用ソフトウェアDr. SPSS II for Windows 11.0.1J（エス・ピー・エス社、東京）を用い、有意水準は5%とした。

### III. 結果

義歯使用有無を目的変量としたロジスティック回帰分析の結果、欠損歯数と欠損形態（片側/両側）が有意な説明変量となり、欠損歯数が多い方が、欠損形態については片側欠損の方が有意に義歯を使用している割合が高くなった。義歯使用率は、片側1歯欠損で4%，2歯欠損で65%，3歯欠損以上では80%以上となり、欠損歯数増加とともに有意に増加する傾向がみられた。両側欠損者についても、2歯欠損で3%，3歯欠損で36%，4歯欠損以上で70%以上となり、同様の傾向がみられた。

最大咬合力は、片側欠損の短縮歯列者において、欠損歯数の増加とともに有意に減少する傾向がみられたが、義歯使用者においてこの様な傾向はみられなかった。

次に、片側2歯、両側3歯、両側4歯欠損について、同一欠損歯数の短縮歯列者と義歯使用者を比較したところ、摂取可能食品数、咀嚼満足度、最大咬合力に有意差はみられなかった。

次に、追跡調査を行い、片側2歯欠損の短縮歯列者と義歯使用者の経年的変化を比較したところ、喪失歯数は、それぞれ $2.7 \pm 2.8$ 本、 $2.2 \pm 3.1$ 本となり、有意差はみられなかった。また、両者とも摂取可能食品数、最大咬合力について、ベースライン時からフォローアップ

時までの期間で有意な変化はみられなかった。ベースライン時とフォローアップ時の最大咬合力の比を目的変量とした重回帰分析の結果、ベースライン時の義歯使用の有無は有意な説明変量とはならなかった。

義歯使用者を対象に、最大咬合力の比（義歯装着状態/非装着状態）を目的変量とした重回帰分析を行った結果、義歯非装着状態の最大咬合力が有意な説明変量となり、上位 50% と比較して下位 50% の方が最大咬合力の比は大きくなつた（標準化偏回帰係数：0.554）。

#### IV. 考察・結論

本研究の結果より、以下のことが明らかとなった。

1. 欠損歯数が増加するにつれて、咬合力が低下する可能性がある。
2. 部分床義歯を使用すれば、欠損歯数増加に伴う咬合力の低下を回復できる。
3. 適切な治療を行われていれば、短縮歯列者と部分床義歯使用者の間には最大咬合力や主観的評価の経年変化に大きな違いが生じない。
4. 短縮歯列と比較して、部分床義歯の使用が残存歯喪失をより多く引き起こすことはない。
5. 咬合力が低い者ほど、部分床義歯によって咬合力が改善される割合が高い。

以上の結果より、遊離端欠損患者に対して、短縮歯列で経過観察を行うか、それとも部分床義歯による補綴治療を行うかを判断するにあたり、欠損歯数のみならず、最大咬合力検査による客観的評価を基に、患者自身の希望を取り入れたうえで決定することが重要であると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究では、遊離端欠損症例において、部分床義歯使用率の調査を行つた。また、短縮歯列者と部分床義歯使用者の口腔内の状態や最大咬合力、主観的評価について比較を行うとともに、長期的経過観察を行い、これらの経年変化について比較検討を行つた。さらに、どのような患者が部分床義歯使用の効果が高いのかについて検討を行つた。その結果、短縮歯列者と部分床義歯使用者で口腔内の状態や最大咬合力、主観的評価ならびにこれらの変化に有意差がないことが示された。一方、部分床義歯装着の効果には個人差があり、特に部分床義歯非装着状態での咬合力が低い者ほど効果が高いことが明らかとなつた。

これらのこととは、遊離端欠損患者に対して、短縮歯列で経過観察を行うか、それとも部分床義歯による補綴治療を行うかを判断するうえで、欠損歯数のみならず、最大咬合力検査による客観的評価を基に治療方針を決定することが重要であることを示唆している。

本研究によって得られたこれらのエビデンスは、歯科補綴治療において臨床的意義が非常に高いと考えられ、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【18】

氏 名	た 多 賀 義 覧
博士の専攻分野の名称	博 士（歯学）
学 位 記 番 号	第 2 5 7 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	義歯床の強度および変形に対するリライン操作の影響について
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 前田 芳信 （副査） 教 授 今里 聰 准教授 秋山 茂久 講 師 石垣 尚一

#### 論文内容の要旨

##### 【研究目的】

本研究では、間接法リラインにおいて義歯床の強度低下に対応するためにリライン材として義歯床用加熱重合型レジンならびに義歯床用常温重合型レジンの使用を検討すること、また、この場合にリライン材の違いや義歯床に対する厚さの比率が義歯床の強度や変形におよぼす影響についても検討することを目的として実験を行つた。

##### 【実験方法】

###### 実験 1-1 症歯床用材料およびリライン材の機械的性質

義歯床用加熱重合型レジン、義歯床用常温重合型レジン、常温重合型硬質裏装材を用い、これらのレジンの機械的強度を検討することを目的として、試料形態および試験方法を JIS T6501 に準じた平板型とした、3 点曲げ試験を行つた。

統計処理には、一元配置分散分析(有意水準 5%)を行い、各群の母平均値に差が認められたので、Scheffe 法(有意水準 5%)による多重比較検定を行つた。

###### 実験 1-2 症歯床用材料およびリライン材による積層試料の機械的性質

リラインを行つた状態のレジンの機械的強度を検討する目的で、義歯床用加熱重合型レジンあるいは義歯床用常温重合型レジンを用いたベース材の厚みを 2.3mm に減じた後に、リライン材として義歯床用加熱重合型レジン、義歯床用常温重合型レジン、常温重合型硬質裏装材を用いて 3.3mm の厚さに回復した積層試料を作製した。試料形態、試験方法、材料ならびに統計処理は実験 1-1 と同様とした。

###### 実験 2 症歯床型試料でのリラインによる変形量

義歯床型試料を用いて、リライン材ならびにリライン時の義歯床粘膜面部の削除量がリラインによる義歯床の変形におよぼす影響について検討を行つた。義歯床型試料は、上顎全部床義歯実習用模型の左右第一大臼歯部前頭断面を投影した形態を利用した模型を用い、義歯床を模した形状の試料を義歯床用加熱重合型レジンおよび義歯床用常温重合型レジンにて製作した。リライン材は実験 1-2 と同様のレジンを用いた。リラインに際しての義歯床粘膜面部の削除量は 0.25mm, 0.5mm, 1.0mm とした。

計測はリラインの各操作段階の義歯床型試料側面をイメージスキャナで取り込み、画像処理ソフトに

て画像処理の後、試料側面に設置した標点間の距離を算出して行った。統計処理は実験 1・1 と同様とし、加えて、リラインによる変形量を目的変数、ベース材、リライン材、削除量を説明変数とした重回帰分析による多変量解析を有意水準 5%で行った。

### 実験3 リライン後の義歯床型試料での荷重負荷による変形量

義歯床型試料を用いて、リライン材ならびにリライン時の義歯床粘膜面部の削除量がリライン後の義歯床の強度におよぼす影響について検討を行った。試料は、実験2のリライン後の義歯床型試料およびリラインを行わないそれぞれのベース材の単体試料を用いた。試料の口蓋正中最深部に咬合面方向に定荷重(10N)を負荷した時の変形量を計測した。計測方法および統計処理は実験2と同様とした。

「結果」

実験 1-1 より、各レジン間で有意差を認め、義歯床用加熱重合型レジンや義歯床用常温重合型レジンは常温重合型硬質裏装材よりも曲げ強さ、曲げ弾性率とともに有意に大きな値を示した。

実験 1-2 より、リライン材に義歯床用加熱重合型レジンあるいは義歯床用常温重合型レジンを用いた試料はベース材とほぼ同等の機械的強度を示した。リライン材に常温重合型硬質裏装材を用いた試料はベース材の機械的強度より有意に小さな値を示した。

実験2より、リラインによる変形量はベース材が義歯床用加熱重合型レジン、義歯床用常温重合型レジンどちらであっても、リライン材として義歯床用加熱重合型レジンを使用した場合は、削除量の違いによる変形量に有意な差は認められず、義歯床用常温重合型レジンを使用した場合は、削除量が0.25mm、0.5mmでは義歯床用加熱重合型レジンを用いた場合より変形量が有意に小さくなり、常温重合型硬質裏装材を用いた場合は、削除量が0.5mm、1.0mmでは義歯床用常温重合型レジンを用いた場合より変形量が有意に大きくなった。また、重回帰分析の結果ではリラインによる変形量に有意に影響を与える因子はリライン材としての義歯床用常温重合型レジンおよび削除量となった。

実験 3 より、荷重負荷による変形量はベース材とリライン材が同一の場合、削除量にかかわらずそれぞれの材料の単体試料の変形量と有意差が認められなかった。ベース材よりも機械的強度が低いリライン材を使用した組み合わせでは削除量が増すごとに有意に変形量が増加した。また、重回帰分析の結果では荷重負荷による変形量に有意に影響を与える因子はリライン材である常温重合型硬質裏装材となつた。

### 「考察ならびに結論」

本研究の結果より、以下のことが明らかになった

1. 義歯床用加熱重合型レジンや義歯床用常温重合型レジンは常温重合型硬質裏装材よりも高い機械的強度を有し、これらをリライン材に用いた試料はベース材とほぼ同等の機械的強度を示し、リライン材としてこれらの義歯床用材料を用いる有用性が示唆された。一方、リライン材に硬質裏装材を用いた試料はベース材の機械的強度より低い値を示し、リライン材に常温重合型硬質裏装材を用いる直接法は義歯床の強度を低下させることが示唆された。
  2. 義歯床用材料およびリライン材ならびにリライン時の義歯床粘膜面部の削除量がリラインによる義歯床の変形におよぼす影響について検討を行った結果、リライン材として義歯床用常温重合型レジンを使用した場合、削除量が  $0.25\text{mm}$ ,  $0.5\text{mm}$  ではリライン材として義歯床用加熱重合型レジンを用いた場合よりリラインによる変形が少ないことが示された。
  3. 義歯床用材料およびリライン材ならびにリライン時の義歯床粘膜面部の削除量がリライン後の義歯床の強度におよぼす影響について検討を行った結果、リライン材として義歯床用加熱重合型レジンや義歯床用常温重合型レジンを用いることにより、削除量にかかわらずリライン後の義歯床は元の強度を回復することが示された。一方、リライン材に常温重合型硬質裏装材を使用した場合は、リ

ライン後の義歯床の強度低下を招くことが示された。

以上のことより、間接法リラインでは、義歯床粘膜面部の削除量を少なくする限りにおいては、リライン材として義歯床用常温重合型レジンを用いることで、義歯床の強度を確保し、変形を少なくできることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、リライン後の義歯床の変形および強度低下への対応としてリライン材として義歯床材である義歯床用加熱重合型レジンあるいは義歯床用常温重合型レジンを用いることを検討した。義歯床の強度について検討した結果では、リライン後の義歯床は元の義歯床とほぼ同等の強度を回復し、強度の点からはこれら義歯床用レジンの使用が有用であることが明らかになった。義歯床の変形について検討した結果では、義歯床用常温重合型レジンを用いた方が義歯床内面の削除量を少なくする限りにおいては義歯床用加熱重合型レジンを用いるよりも小さい変形量を示し、適合性を保つうえで有利であることが明らかになった。

以上のこととは、間接法リラインでは、義歯床内面の削除量を少なくする限りにおいては、リライン材として義歯床用常温重合型レジンを用いることで、義歯床の強度を確保し、変形を少なくできることを示唆しており、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【19】

氏 名 福 田 修 二

博士の専攻分野の名称 博士(歯学)

学位記番号 第 25782 号

学位授与年月日 平成25年3月25日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

歯学研究科統合機能口腔科学専攻

学位論文名 定量的感覚検査を用いた頸関節症患者における疼痛認知の歪みの検討

論文審査委員 (主査)

教授 矢谷 博文

(副査)

教授 丹羽 均 准教授 竹村 元秀 講師 墨 哲郎

## 論文内容の要

【緒言】

痛みは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛の2つに大別される。慢性痛に関しては後者が関わることが多く、局所の障害の程度や画像所見からでは説明が困難な持続する痛みを特徴とする。

近年、神経障害性疼痛のメカニズムは急速に解明されつつあり、定量的感覚検査法（以下 QST； Quantitative Sensory Testing）の臨床応用が進められ、その有用性が示されつつある。しかし、痛みの認知には情動的な要因も大きく関わっており、ヒトが侵害刺激をどのように痛みとして認知しているか、

また、慢性痛に悩む患者においてこの痛みの認知が歪みなく行われているかどうかを明らかにする試みはこれまで行われていない。

そこで、温熱刺激を用いたQSTを用いて、口腔顔面部に慢性痛を訴える頸関節症患者において温熱刺激がどのように痛みとして認知されているかを明らかにすることを目的として本研究を行った。実験1として、健常成人において疼痛閾値測定時の疼痛の認知に関する検討を、次に実験2として、健常成人において強度の異なる温熱刺激に対する痛みの強さの検討を、最後に実験3として、慢性痛を有する頸関節症患者において温熱刺激に対する痛みの強さの検討を行った。

#### 【被験者および方法】

##### 実験1 健常成人における疼痛閾値測定時の疼痛の認知に関する検討

被験者として、本学職員および学生から口腔顔面部に疼痛を認めない健常者57名（男性35名、平均年齢26.8歳、女性22名、平均年齢25.7歳）を選択した。

右側咬筋の筋腹中央相当部の皮膚表面（以下V3領域）、ならびに右側前腕部の皮膚表面（以下FA領域）を測定部位として、温度刺激装置（PATHWAY, Medoc社）を用いて痛覚閾値を連続6回測定し、級内相関係数を求め、再現性を検討した。また、6回の疼痛閾値に対して一元配置分散分析、およびその後の多重比較検定としてTukey testを用いて疼痛閾値の変動を検討した。

##### 実験2 健常成人における強度の異なる温熱刺激に対する痛みの強さの検討

実験1と同じ被験者57名に対し、実験1で測定した6回の疼痛閾値の平均を各被験者の疼痛閾値温度（t °C）とし、t±1°Cの範囲で0.5°C間隔の強度の異なる5段階の温熱刺激をランダムに2度ずつ計10回、V3領域、FA領域それぞれに与えた。被験者には、刺激を痛みとして認知した際の強さをVisual Analogue Scale（以下VAS）で記入させ、与えた刺激強度とVAS値との関連をSpearmanの相関係数により検討した。

##### 実験3 慢性痛を有する頸関節症患者における温熱刺激に対する痛みの強さの検討

被験者として、口腔顔面部の慢性痛を訴えて当科を初診来院し、頸関節症と診断された治療介入前の女性患者20名（頸関節症群、平均年齢45.3歳）、対照群として健常成人女性20名（平均年齢42.1歳）を選択した。頸関節症群では疼痛を訴える側のV3領域と右側のFA領域、対照群では右側のV3領域およびFA領域を対象測定部位とし、実験1ならびに実験2と同じプロトコールで実験を行った。

6回の疼痛閾値の測定では級内相関係数による再現性の検討、ならびに一元配置分散分析により疼痛閾値の変動を検討し、温熱刺激の強度とVAS値との関連をSpearmanの相関係数により検討した。また、各被験者群の測定部位ごとの疼痛閾値を二元配置分散分析により比較した。

#### 【結果および考察】

##### 実験1 健常成人における疼痛閾値測定時の疼痛の認知に関する検討

男性のV3領域、FA領域の級内相関係数は各々0.441、0.593、女性のV3領域、FA領域の級内相関係数は各々0.601、0.582であった。初回の測定値を除いた級内相関係数は男性のV3領域、FA領域で各々0.665、0.731、女性のV3領域、FA領域で各々0.737、0.804と再現性が著しく増加した。

男性のV3領域、女性のFA領域では初回の測定値が2回目以降の測定値に対し有意に低かった。女性のV3領域では初回の測定値と6回目の測定値にのみ有意差を認め、初回の測定値が有意に低かった。疼痛閾値は、測定回数の早い段階で一定の値に収束する傾向を認めた。

これらの結果より、健常成人における疼痛閾値は、初回の測定時に低い値を示す傾向があり、2回目以降の測定値から再現性が高くなることが示された。

##### 実験2 健常成人における強度の異なる温熱刺激に対する痛み強さの検討

温熱刺激の強度とVAS値との相関係数は、男性ではV3領域、FA領域で各々0.713（P<.001）、0.751

（P<.001）、女性ではV3領域、FA領域で各々0.600（P<.001）、0.630（P<.001）であり、健常成人における与えられた温熱刺激の強度と、主観的な痛みの強さとの間に正の相関関係があることが示された。

##### 実験3 慢性痛を有する頸関節症患者における温熱刺激に対する痛みの強さの検討

6回の疼痛閾値測定に関しては、頸関節症群で級内相関係数はV3領域、FA領域で各々0.646、0.602であり、対照群ではV3領域、FA領域で各々0.559、0.664であった。実験1と同様に、2回目以降の測定値で級内相関係数を求めるとき、頸関節症群でV3領域、FA領域で各々0.709、0.685、対照群でV3領域、FA領域で各々0.670、0.767と再現性が増加した。

一元配置分散分析の結果、実験1と同様に6回の測定値のうち初回の測定値が有意に低い傾向を認めた。また、二元配置分散分析の結果、被験者群間、測定部位間における疼痛閾値に有意差を認めなかつた。

温熱刺激の強度とVAS値との関連に関しては、対照群ではFA領域で相関係数0.673（P<.001）と有意な高い相関を認めたが、V3領域の相関係数は0.476（P<.001）と有意ではあるがFA領域と比較して低い相関を示した。頸関節症群ではV3領域、FA領域で各々0.305（P=.002）、0.324（P=.001）と有意ではあるが低い相関しか認めなかった。すなわち、頸関節症群では、温熱刺激の強弱を主観的に正確に認知することが困難な状態であると考えられた。

#### 【結論】

口腔顔面部において慢性痛を有する頸関節症患者では、下頸神経支配領域のみではなく、前腕部においても、温熱刺激の強弱を痛みの感覚として正確に認知することが困難な状態にあり、中枢における包括的な痛みの認知過程に歪みが生じている可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、慢性痛を有する頸関節症患者の疼痛認知に歪みが生じているかどうかを明らかにすることを目的として、健常成人と口腔顔面部に慢性痛を有する女性頸関節症患者を対象とし、温熱刺激による定量的感覚検査（Quantitative Sensory Testing；QST）を行い、付与する温熱刺激と認知される痛みの関連性を検討したものである。

本研究の結果、慢性痛を有する女性頸関節症患者では、一定の温度上昇刺激を反復して付与し疼痛閾値の測定を行った場合には健常成人と同様の反応を示したが、強度の異なる温熱刺激をランダムに付与した場合には、疼痛を訴える口腔顔面部のみではなく前腕部においても、刺激強度の大小に応じた正確な疼痛認知ができていないことが示された。

以上の結果より、口腔顔面部に慢性痛を有する頸関節症患者では、温熱刺激の強度を痛みとして正確に認知することが困難な状態にあり、中枢における包括的な痛みの認知過程に歪みが生じている可能性が示唆された。

本研究は頸関節症患者が有する慢性痛を解明するための基礎となるデータを提供するものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

氏名	福安翔
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第25783号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	化合物ライブラリーを用いた骨形成促進作用を有する小分子化合物の探索
論文審査委員 (主査)	教授 矢谷博文
(副査)	教授 野田健司 講師 波多賢二 講師 北垣次郎太

### 論文内容の要旨

#### 緒言

機能的かつ審美的なインプラント治療の実現には確実な骨増生術が不可欠である。しかしながら、現在の骨移植では外科的侵襲が大きく患者の負担が大きいことや、移植骨の術後吸収を避け得ないなど解決すべき課題が多い。したがって、より低侵襲で安定した骨増生技術が必要とされており、幹細胞、スキヤフォールド、生理活性物質を組み合わせることで組織再生をめざすTissue Engineering（生体組織工学）を基盤とした再生医療の研究が盛んに行われている。現在、骨芽細胞分化促進作用や骨形成作用を有する生理活性物質として広く知られているBone morphogenetic protein 2 (BMP-2) やPlate derived growth factor (PDGF)などの細胞成長因子は、分子量の大きなタンパク質であり、コストパフォーマンス、副作用などの点で問題が残る。我々は、骨増生に用いる細胞活性因子として、分子量が小さく、安価で、化学合成が容易な小分子化合物に着目している。

本研究の目的は、数ある小分子化合物のなかから骨芽細胞分化促進作用を有する化合物を簡便かつ高い信頼度で検出するためのスクリーニングシステムを構築すること、ならびに骨芽細胞分化促進作用および生体内における骨形成作用を有する化合物を探索することである。

#### 方法

##### 実験1 既知の骨芽細胞分化促進因子を用いたスクリーニングシステムの確立

I型コラーゲン遺伝子の発現に伴ってGreen fluorescent protein（以下GFP）蛍光を発現するように遺伝子操作したマウス骨芽細胞前駆細胞（col-1a1GFP-MC3T3E1）を96 well培養プレートに播種し、ヒト組換えBMP-2（rhBMP-2）あるいは既知の骨芽細胞分化促進化合物（phenamid, resveratrol, harmine）を添加した骨芽細胞分化誘導培地で培養した。培養7日後の細胞のGFP蛍光量を、蛍光マイクロプレートリーダーを用いてハイスループット測定し、続いて14日後の同培養細胞に対して骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリ fosfatas（ALP）の活性を染色法および吸光度測定法を用いて検討した。

#### 実験2 化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニング

GFP蛍光およびALPを指標とした二重スクリーニングによる骨芽細胞分化評価システムを用いて、分子標的が既知のライブラリーとしては最大規模の「LOPACK<sup>1280</sup>ライブラリー（1,280種類化合物：SIGMA社）」をスクリーニングした。

#### 実験3 検出された化合物が骨芽細胞に及ぼす影響の検討

検出された候補化合物の細胞毒性および増殖能に及ぼす影響を、マウス骨芽細胞前駆細胞（MC3T3-E1細胞）を用いたWST-1細胞増殖および細胞生存アッセイで検討した。また、候補化合物の骨芽細胞分化促進作用を、MC3T3E1細胞、マウスあるいはラット骨髓由来間葉系幹細胞（mBMSC, rBMSC）およびマウス歯肉由来iPSC細胞（m-iPSC）を用いて確認した。骨芽細胞への分化は、ALP活性の吸光度測定、骨芽細胞分化マーカー（Osterix, BSP, Osteocalcin）の遺伝子発現を対象にしたRT-PCR解析および石灰化基質形成を検出するvon Kossa染色法を用いて評価した。

#### 実験4 骨芽細胞分化促進作用が確認された化合物の骨形成作用の検討

化合物を含浸したコラーゲンスポンジを頭蓋骨欠損ラット実験モデルに移植し、術後21日後の移植部位の組織から作製した切片をヘマトキシリン・エオシン（HE）で染色し、化合物による骨組織再生を組織学的に評価した。また、移植部位の頭蓋骨を実験動物用マイクロCTで撮影し、撮影画像のCT値から欠損部に再生した骨組織の体積（BV）および骨塩量（BMC）を評価した。

#### 結果

##### 実験1 既知の骨芽細胞分化促進因子を用いたスクリーニングシステムの確立

rhBMP-2および実験に用いたすべての既知の骨芽細胞分化促進化合物は、col-1a1GFP-MC3T3E1レポータ細胞のGFP蛍光値およびALP活性を著明に増強した。

#### 実験2 化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニング

LOPACK<sup>1280</sup>ライブラリーのスクリーニングの結果、152種類の化合物がGFP蛍光値を増強し、11種類の化合物がALP活性を有意に増強した（ $P < 0.05$ ）。このなかで、GFP蛍光値およびALP活性を同時に促進した化合物は、leflunomide（以下Lef）、LFM-A13および1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-3-methylpiperazine dihydrochlorideであった。

#### 実験3 検出された化合物が骨芽細胞に及ぼす影響の検討

上記3種の化合物は、1-50 μMの濃度範囲でMC3T3E1細胞の増殖を濃度依存的に抑制したが、有意な細胞毒性は示さなかった。また、これらの化合物は1-25 μMの濃度でMC3T3E1細胞のALP活性を有意に促進した（ $P < 0.05$ ）。さらに、RT-PCR解析およびvon Kossa染色の結果、これらの化合物はMC3T3E1細胞、mBMSC、rBMSCおよびm-iPSCの骨芽細胞分化におけるOsterix, BSP, Osteocalcin遺伝子の発現および細胞外基質の石灰化を促進した。

#### 実験4 骨芽細胞分化促進作用が確認された化合物の骨形成作用の検討

上記3種の化合物のなかでrBMSCの石灰化を最も著明に促進したLefを骨再生促進作用の検討に用いた。移植21日後のHE染色像における骨再生部位の面積は、30 μMのLefを投与することで有意に増加した（ $P < 0.05$ ）。さらに、マイクロCTによる解析の結果、30 μMのLefを投与することで骨欠損部位のBV（ $P < 0.01$ ）およびBMC（ $P < 0.001$ ）は有意に増加した。

## 結論

本研究で構築した、骨芽細胞分化指標であるI型コラーゲンおよびALP活性を二重指標としたスクリーニングシステムは、骨芽細胞分化に促進的に作用する小分子の検出を簡便かつ高い信頼度で可能とするシステムであることが示された。また、このシステムによって検出されたLef1は、骨芽細胞だけではなくBMSCあるいはiPSCなどの幹細胞に対しても骨芽細胞への分化促進作用を有することが明らかとなった。さらに、Lef1は骨欠損部の再生を促進する作用を有することが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、第一に骨芽細胞の分化促進作用を示す小分子化合物を簡便かつ高い信頼度で検出するためのスクリーニングシステムを構築し、小分子化合物ライブラリーのスクリーニングを行うこと、第二にスクリーニングより検出された化合物の骨芽細胞分化促進作用および生体内での骨形成促進作用を検討することを目的として行われた。

本研究において、I型コラーゲン遺伝子の発現に伴いGFP蛍光を呈するレポーター骨芽細胞を用い、既存の骨芽細胞分化促進因子が細胞のGFP蛍光値およびアルカリフォスファターゼ活性に及ぼす影響が検討された。その結果、これら二つの指標を用いることで骨芽細胞分化を促進する添加因子の検出が効果的かつ定量的に可能であることが明らかとなった。このシステムを用いてLOPAC<sup>1280</sup>小分子化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、骨芽細胞分化促進作用を有する小分子化合物、〔Leflunomide, LFM-A13 および 1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-3-methylpiperazine dihydrochloride (1-5)〕が検出された。さらに、Leflunomideは頭蓋骨欠損ラット実験モデルにおいて、骨形成促進作用を有することが明らかとなった。

本研究で構築したスクリーニングシステムは、骨再生医療に有用な創薬および骨形成メカニズムを解明する上で非常に有用なツールとなることを示すものであり、本研究は博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認める。

【21】

氏名	まつもとまりこ
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25784 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	デュアルキュア型レジンコア材料を用いた直接法支台築造システムの接着界面および築造体内部の多面的評価
論文審査委員	(主査) 教授 矢谷 博文 (副査) 教授 林 美加子 准教授 寺岡 文雄 講師 池邊 一典

## 論文内容の要旨

**【目的】** 根管処置歯に対する支台築造法として、歯根破折対策、審美性向上、および歯質保全という立場から、コンポジットレジンを用いた支台築造法が臨床で多用されるようになっている。しかし、歯冠部象牙質に対するレジンの接着強さに比べて根管象牙質に対する接着強さは低いとの報告や、レジンコア失敗の主たる原因が“脱離”であるという報告が多數みられ、根管象牙質とレジンの接着には向上的余地が多く残されている。しかしながら、レジンコア材料と根管象牙質の接着に関する詳細な研究は少ないのが現状である。根管象牙質に対する良好な接着を実現することは、歯冠補綴装置の長期生存のみならず、根尖部再感染のリスクの低減にもつながる。よって、接着耐久性に優れるレジンコア材料を用いた支台築造システムの確立は臨床において不可欠のものと考えられる。

本研究では、2種類のレジンコア材料を用いて支台築造を行った際の根管象牙質の接着状態および築造体自体の性状に関して、引張接着試験、接着界面の走査型電子顕微鏡観察、元素組成分析、透過型電子顕微鏡観察およびコンピューター断層撮影(μCT)による三次元観察を行い、ミクロ、マクロの両面から多面的評価を行った。

**【材料と方法】** 1) 試料の作製 う蝕に罹患していないヒト抜去歯のうち単根管歯のみを使用した。セメントエナメル境で歯軸に対して垂直に切断して歯冠を除去後、Kファイルにて#80まで拡大し、ガッターパーチャポイントで側方加圧にて根管充填を行った。37°C水中に24時間以上保管したのち、根管形成バーでポストの長さをセメントエナメル境より10mmの長さに統一して根管形成を行った。3%EDTA(スマエクリン、日本歯科薬品)と10~15%次亜塩素酸ゲル(ADゲル、クラレノリタケデンタル)を使用してポストスペースの洗浄を行ったのち、エアブローとペーパーポイントで十分に乾燥を行った。支台築造システムには、Clearfil DC bondとClearfil DC core automix(クラレノリタケデンタル)およびClearfil bond SE ONEとClearfil DC core automix ONE(クラレノリタケデンタル)を用い、それぞれメーカー指示に従って直接法により支台築造を行った(以下、前者により支台築造を行った群をSY1、後者により支台築造を行った群をSY2とする)。

2) 微小引張接着試験(μTBS試験) 支台築造を行った試料を37°C水中に24時間浸漬したのち、歯冠側より1mmの厚みで歯軸に直交するように試料を6枚切り出し、さらにレジンコア部を含む幅1mmのサンプルを切出した。各実験歯から切出したサンプルに、歯冠側から根尖側へ向かって1~6の番号をつけた。小型卓上試験機EZ test(EZ-S、島津製作所)を使用し、クロスヘッドスピード1.0mm/minにてμTBS試験を行った。統計解析にはTwo-way ANOVA、Scheffé検定およびt検定を用い、有意水準は5%とした。

3) 走査型電子顕微鏡(SEM)観察およびエネルギー分散型X線(EDX)分析 μTBS試験で剥離した試料の象牙質側およびレジンコア側の両方の界面を、走査型電子顕微鏡(S-5200、日立製作所)を用いて倍率1,500~2,500倍にて観察した。また、同一部位の構成元素についてエネルギー分散型X線分析装置(GENESIS、EDAX社)を用いて分析した。

4) 透過型電子顕微鏡(TEM)観察 μTBS試験の際と同様に作製した試料をエポキシ樹脂に包埋し、界面を含む部位で約70nmの厚みに薄切した後、透過型電子顕微鏡(H-800、日立製作所)にて観察した。5) μCT観察 接着界面およびレジンコア材料内部の性状の全体像をマクロ的に把握するため、支台築造した試料をそのままμCT(SMX-100CT、島津製作所)

を使用して三次元的評価を行った。

**【結果ならびに考察】** 1)  $\mu$ TBS 試験 接着強さは、歯冠側に比べて根尖側で有意に低く、根尖側において接着阻害因子が存在する可能性が示された。また、SY1 の接着強さは、試料 1, 2, 5 および 6 で SY2 と比べて有意に低かった。2) SEM 観察および EDX 解析 SY1において、コア用レジンの象牙細管への浸入が根尖側のみに認められた。この現象は、根尖側ではボンディング材の重合に必要な光が十分に届かないことで重合不足が起きているためと考えられ、コア用レジンを填入する際に重合していないボンディング材とコア用コンポジットレジンが混和されて象牙細管内に入ったと考えられた。このことは、EDX 分析結果により象牙細管に浸入している材料からコア用コンポジットレジンのみに含まれるバリウムが検出されたことにより追認された。さらに  $\mu$ TBS 試験時にコア用コンポジットレジンの凝集破壊を示す試料が多く認められたことから、コア用コンポジットレジン自体も重合が不十分で脆弱となったのではないかと考えられる。一方、SY2 では界面表層にボンディング層が観察されたことより、重合触媒の改善によりボンディング材の重合が促進されていることが確認された。3) TEM 観察 両群とも歯冠側の界面は良好な接着様相を示す一方、根尖側の界面様相は様々であった。その一例として、根尖側では、SEM で認められたものと同様に象牙細管への明らかなフィラーの浸入が認められた。さらに、根尖側においてボンディング材と象牙質とコア用コンポジットレジンの間に包埋用エポキシレジンの層が認められた。これはコア用コンポジットレジンの重合収縮力がボンディング材の接着強さを上回り、剥離したためと考えられる。また、ボンディング層中に水分が原因と思われる多数の泡状構造物を認めたことにより、本研究の根管内乾燥法であるエアブローおよびペーパーポイントでは不十分である可能性が示唆された。4)  $\mu$ CT 根尖側では、両群とも歯冠側に比べて象牙質とレジンとの間のギャップ形成が認められ、特に SY1 では顕著であった。また、レジンコア材料内部に泡状構造物が多数認められ、それらは歯冠側に比べて根尖側でより多いことが確認できた。

**【結論】** 本研究により、まず歯冠側に比べて根尖側では接着強さが低いことが明らかとなった。根尖側で接着強さが低いのは、SEM, EDX, TEM および  $\mu$ CT を用いた多面的評価により、根尖側での光の到達が不十分であることによるレジンの重合不足、水分の残留および重合収縮が原因であると推察された。また、 $\mu$ CT を用いたレジン構造体の非破壊的かつ三次元的な観察により、レジンコアと根管象牙質の間に生じたギャップ、接着様相の部位によるばらつきおよび構造体内部における泡状構造物の存在を可視的に明らかにすることことができた。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、デュアルキュア型レジンコア材料を用いた直接法支台構造システムにおける象牙質とレジン構造体の接着界面および構造体内部について、 $\mu$ TBS, SEM, EDX, TEM および  $\mu$ CT による多面的評価を行ったものである。

その結果、根管象牙質とレジン構造体ポスト部の接着強さは歯冠側に比べて根尖側で有

意に低いことが明らかとなった。また、接着界面の状態の可視化により、その原因是、光の到達が不十分であることによるレジンの重合不足、水分の残留および重合収縮によるものと推察された。

本研究により得られたこれらの知見は、現在のレジン支台構造法をより耐久性のある構造法へと発展させていく上で基盤となるものであり、博士（歯学）の学位取得に値するものと認める。

#### 【22】

氏 名	山 西 康 文
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25785 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	インプラントデザインの差異が周囲骨と補綴装置に及ぼす力学的影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 矢谷 博文 (副査) 教 授 今里 聰 准教授 館村 卓 講 師 権田 知也

#### 論文内容の要旨

##### 【目的】

現在、インプラント治療は欠損補綴法の一オプションとして広く普及し、補綴領域に欠くことのできない重要な治療法となっている。その一方で、治療後経年的にインプラント頸部骨吸収が生じること、また使用するインプラントのデザインによって頸部骨吸収量が異なることが示されており、その解決法が模索されている。この骨吸収の原因として、咬合力による負担過重とアバットメントの変位が注目され、特に咬合力による負担過重については、これまで有限要素法を用いた応力解析が多く行われてきた。しかし、モデルの形状が複雑で極端にデータ量が大きくなり、多大な計算コストが生じるため、これまでの研究では 2 次元の解析モデルを採用せざるを得なかった。たとえ 3 次元であっても、アバットメントとインプラント体を一体化したモデルを使用せざるを得ず、精密なモデルを使用した有限要素解析はこれまで行われてこなかったのが現状である。さらに、市販インプラントをモデル化すると、インプラント間で直

径やテーパーの角度などに微妙な差異が存在するため、得られた結果がどの要素による影響を反映しているかを厳密に比較検討することが困難である。そこで本研究では、まず、解析モデルの作製から解析までを一つの CAD ソフトウェアで行うことで、計算コストを大幅に削減し、精密なモデルでの解析を行うこと、さらに補綴装置を構成要素別に評価することを可能とした。また、模型実験で再現可能な CAD モデルを新たに作製して 3 次元有限要素解析を行った結果が、解析モデルを CAM モデルで再現した模型実験の結果と矛盾していないことを検証した。

さらに、インプラントデザインの差異によって周囲骨と補綴装置に及ぼす力学的影響が異なるという仮説のもと、検討したいデザイン要素のみに差異を限定した 6 種類の CAD モデルを設計、解析し、これらの差異が周囲骨と補綴装置に及ぼす影響の解明を試みた。

## 【方法】

### 1. CAD モデルを用いた 3 次元有限要素法による応力解析

SolidWorks2011 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation) を用いて、インプラント体とアバットメントをアバットメントスクリューで連結した、精密な CAD モデルを作製し、3 次元有限要素法により応力解析を行った。

### 2. 3 次元有限要素解析と模型実験による検証

模型実験で再現可能な CAD モデルを作製して 3 次元有限要素解析を行うとともに、CAD モデルを市販インプラントと同一の純チタンで造形した CAM モデル（エクスターナルジョイント、インターナルジョイント）で再現した模型実験で、アバットメントの微小変位量を画像計測した。この模型実験の結果と有限要素解析の結果から得られる変位量を比較検討した。

### 3. デザインの差異が周囲骨と補綴装置の構成要素に及ぼす力学的影響の検討

デザインの差異がインプラント周囲骨に分布する最大主応力と補綴装置の構成要素に及ぼす影響を検討するため、6 種類の CAD モデルを作製し、解析を行った。すなわち、アバットメント連結様式（エクスターナルジョイント、インターナルジョイント）、アバットメント形態（ストレートアバットメント、テーパードアバットメント）、プラットホームスイッチングの有無、インプラント頸部形態（ストレート型、逆円錐型）の 4 種類のデザイン要素の異なる 6 種類の CAD モデル間で、デザイン要素の差異による影響を検討した。

## 【結果】

- 精密な解析モデルを用いた 3 次元有限要素法による応力解析に成功した。その結果、周囲骨の応力分布だけでなく、補綴装置の応力分布を構成要素別に評価することも可能となった。
- 模型実験の結果、インターナルジョイントとエクスターナルジョイントのアバットメントの変位量に統計的に有意差が認められ、有限要素解析結果と傾向が等しいことから、3 次元有限要素解析の結果が模型実験の結果と矛盾していないことが実証された。
- デザイン要素の差異を限定した CAD モデルを用いて解析を行った結果、アバットメント連結様式に関しては、エクスターナルジョイントはインターナルジョイントに比べて、頸部周囲骨への応力集中がより顕著であった。プラットホームスイッチングによって頸部周囲骨への応力集中はより分散した。インプラント頸部形態に関しては、逆円錐型はより顕著な頸部周囲骨への応力集中を招いた。アバットメント形態に関しては、頸部周囲骨に加わる応力には影響を与えたかったが、テーパードアバットメントはストレートアバットメントに比べて、アバットメントの変位量を減少させた。

## 【結論】

CAD により解析モデルを独自に設計することでデータ量を大幅に削減し、精密なモデルで 3 次元有限要素解析を行うことに成功した。さらに、解析モデルを CAM モデルで再現した模型実験で、3 次元有限要素解析の結果が模型実験の結果と矛盾していないことを実証した。また、検討したいデザイン要素のみに差異を限定した解析モデルを用いることで、そのデザイン要素が頸部周囲骨に加わる応力とアバットメントの変位量に与える影響が明らかとなり、インプラントデザインの工夫によりインプラント頸部周囲骨吸収の抑制を図れる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、3 次元有限要素解析によりインプラントデザインの差異が周囲骨と補綴装置に及ぼす力学的影響を評価したものである。

本研究において、CAD により解析モデルを独自に設計することでデータ量を大幅に削減し、精密なモデルで 3 次元有限要素解析を行うことに成功し、さらに 3 次元有限要素解析の結果が、解析モデルを CAM モデルで再現した模型実験の結果と矛盾していないことを実証した。また、検討したいデザイン要素のみに差異を限定した解析モデルを用いることで、そのデザイン要素が頸部周囲骨に加わる応力とアバットメントの変位量に与える影響が明らかとなり、インプラントデザインの工夫によりインプラント頸部周囲骨吸収の抑制を図れる可能性が示唆された。

以上の研究成果は、インプラント頸部周囲骨吸収の原因を理解するうえで有益な示唆を与えるものであり、本研究は博士(歯学)の学位授与に値するものと認める。

氏 名	中 村 祐 巳
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 8 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	閉塞型睡眠時無呼吸症における口腔内装置治療の予知性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 阪井 丘芳
	(副査) 教 授 古川 惣平 准教授 中村 隆志 講 師 谷川 千尋

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【緒言】

閉塞型睡眠時無呼吸症(OSA)の歯科的治療法に口腔内装置(OA)がある。OAは歯を固定源として下顎を前方に保持し、上気道の閉塞の原因となる舌や軟口蓋などの咽頭軟組織を前方に牽引することで、気道を確保しOSAを改善する。しかしながら、臨床においてはOAを装着することにより十分な効果が得られる症例と得られない症例が混在している。また、OA装着時の下顎の前方移動量は、歯根膜炎や頸関節痛などの副作用が出現しない範囲で最大限の効果を得られるように調整する必要があるものの、症例によっては前方移動量を増加させても効果に変化がなく、副作用のみが増強されることがある。これらのこととは症例によって下顎の前方移動にともなう上気道の開大の程度や様相が異なる可能性を示唆している。この開大の程度や様相をOAの装着・調整前に予測できれば、OA治療効果の予知性を高めることができる。すなわち、現在は適応症や調整の可否の判断ができていないままOAが装着・調整されているため、調整回数の増加や患者の来院回数の増加をきたしているが、この点を改善することで結果としてOA装着のコンプライアンスを上げることが可能となる。

本研究では、上気道を直接的かつ動的に観察可能な内視鏡を用いて、覚醒時に水平位、鼻呼吸の状態で下顎を前方移動させた際の上気道の開大の有無や開大方向について調べ、下顎の前方移動について生じる上気道の開大効果やOA装着によるOSAの改善効果が装着・調整前に予測できるかを検討した。

## 【方法】

**実験Ⅰ**：下顎の前方移動とともに上気道の開大の様相を明らかにすることを目的として、健常者24名を対象に下顎を段階的に前方移動させて上気道の形態変化を観察した。観察部位は、上気道の中でもOSAにおいて主要な閉塞部位である鼻咽腔および中・下咽頭腔とした。下顎最後方位からできるだけ開口させずに下顎を前方移動させた際の最大移動量を100%として、0%、33%、67%、100%の前方移動量を示す目盛を中切歯唇側相当部に付与した上顎用のスプリント（実験用スプリント）を作製した。各被験者に実験用スプリントを装着させ、水平位、鼻呼吸の状態で、鼻から内視鏡を挿入した。実験用スプリントの目盛を指標にして下顎を0%から33%の位置まで(step1)、33%から67%の位置まで(step2)、67%から100%の位置まで(step3)の3つの段階に分けて前方移動するよう指示し、各stepでの鼻咽腔および中・下咽頭腔の開大のパターンを調べた。

**実験Ⅱ**：OA装着によるOSAの改善効果を予測し、OA装着前に適応症を判断することを目的とした。終夜睡眠時PSG検査で重症のOSAと診断された患者21名を対象とした。各被験者には覚醒している状態で水平位を取らせ、鼻呼吸を指示した。これらの条件下で、内視鏡を鼻から挿入し、中心咬合位から下顎ができるだけ開口させずに前方移動させた時の鼻咽腔および中・下咽頭腔の開大の有無と開大方向について調べた。次に、OSAの重症度分類の指標である無呼吸・低呼吸指数(AHI)を用いて、各被験者のOA装着にともなうAHI減少率を算出し、その値と内視鏡での観察結果との関係を調べた。

## 【結果】

**実験Ⅰ**：下顎を段階的に前方移動させた際の鼻咽腔の開大には4つのパターンが認められた。24名中20名はstep1、step2、step3のいずれも左右前方へ開大した。2名はstep1で左右前方へ、step2、step3で左右方向へ開大した。1名はstep1、step2、step3のいずれも左右方向へ開大した。残る1名はstep1、step2で左右前方へ開大したが、step3では開大しなかった。中・下咽頭腔についてはすべての被験者で左右前方への開大が認められた。

**実験Ⅱ**：下顎を前方移動させると、中・下咽頭腔では全症例で左右前方への開大が認められた。鼻咽腔について、所見の違いによって左右前方に開大する群、左右に開大する群、開大しない群の3群にわけ、それぞれAHI減少率の平均を算出し比較した。左右前方に開大する群は $80.7 \pm 16.6\%$ 、左右に開大する群は $77.5 \pm 12.5\%$ 、開大しない群は $44.9 \pm 26.4\%$ で、左右前方に開大した群と開大しない群、左右に開大した群と開大しない群の間に有意差が認められた。左右前方に開大する群と左右に開大する群の間に有意差は認められなかった。

## 【まとめ】

内視鏡を用いて下顎を前方移動させた際の上気道の開大の有無や開大方向について調べ、下顎の前方移動について生じる上気道の開大効果やOA装着によるOSAの改善効果が装

着・調整前に予測できるかを検討し、以下の結果を得た。

1. 中・下咽頭腔よりも鼻咽腔の所見によってOSAの改善効果を予測できる可能性がある。
2. 症例によっては下顎の前方移動量を増加させても、鼻咽腔の開大効果を得られるとは限らない。
3. OSAが改善するためには鼻咽腔の開大方向に関係なく、鼻咽腔が開大する必要がある。
4. 上記1、2、3は内視鏡を用いることで観察・判断が可能である。

これらのことから下顎を前方移動させた際の上気道の開大の有無や開大方向を治療前に内視鏡を用いて調べることで、OAによる治療効果の予知性が高まることが明らかとなった。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、内視鏡を用いて、覚醒時に下顎を前方移動させた時の上気道の形態変化について調べ、口腔内装置装着による閉塞型睡眠時無呼吸症の改善効果を検討したものである。

その結果、内視鏡が上気道の形態変化の観察に有用であり、覚醒時の鼻咽腔の形態変化の所見から、治療が困難とされている重症例も含めて閉塞型睡眠時無呼吸症の改善効果の予測が可能であることが示された。

以上の結果は、閉塞型睡眠時無呼吸症における口腔内装置による治療効果の予知性を高める上で、極めて重要な知見を呈示したものであり、博士（歯学）を授与するに値する。

【24】

氏 名	アン サン ヒュン 相 炫 (Sang - Hyun An)
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25787 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	Fabrication and functional analysis of porous zirconia/hydroxyapatite composite materials for bone reconstruction and regeneration (ジルコニア / ハイドロキシアパタイト複合材料の作製と骨再建材料への応用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 今里 聰 (副査) 教授 村上 伸也 准教授 長島 正 准教授 前田 隆史

#### 論文内容の要旨

##### [Introduction]

While bone tissue has a high potential for self-repair and regeneration, pseudoarthrosis or loss of function is likely to occur when a fracture defect that needs to be bridged is large. Metal or ceramic materials have been widely used for bone tissue repair, however, it is still hard to rebuild tissue with its original morphology. As for the scaffold-based bone regeneration therapy, there are still some limitations for repairing large defects since mechanical strength of the scaffold cannot be maintained during the healing period due to biodegradation.

Hydroxyapatite (HAp) is the first choice as a source material for bone reconstructive scaffolds because it is the main component of bone and demonstrates excellent cellular and host tissue affinity. Zirconia ( $ZrO_2$ ), a stable inorganic material with high biocompatibility and mechanical properties, can be an additive to strengthen HAp. We therefore considered that the achievement of bone reconstruction and regeneration led by composite materials of HAp and  $ZrO_2$  would be an effective approach to the treatment of large bone defects. The purposes of this study were to fabricate porous  $ZrO_2/HAp$  composites and evaluate their effectiveness for bone tissue repair.

##### [Materials and Methods]

## 1. Scaffold fabrication and characterization

Porous ZrO<sub>2</sub>/HAp composite scaffolds were fabricated by a polyurethane sponge method. Briefly, the sponge block was dipped into the different ratios of ZrO<sub>2</sub>/HAp slurry (50/50, 60/40, 70/30, 80/20, 100/0 wt%) and compressed slightly to remove excess slurry on the foam. Then, the specimen was heated to 700°C for 3 h to burn out the sponge block and binder, and sintered at 1500°C for 5 h. The scaffolds prepared were characterized by scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD) analysis, and mechanical testing. The porosity measurement was conducted based on Archimedes' Principle.

## 2. *In vitro* evaluation of biocompatibility

To assess the cellular affinity, adhesion and proliferation of osteoblast-like MC3T3-E1 cells grown on ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds with 91% porosity was evaluated by SEM. Protein adsorption study was carried out to estimate the organic matrix affinity of the scaffolds fabricated. Several gene expressions and alkaline phosphatase activity of the cells cultured on the ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds were also evaluated.

## 3. *In vivo* evaluation of bone formation

A ZrO<sub>2</sub>/HAp (70/30 wt%) scaffold was implanted in critical-size bone defects of SD rat calvaria. Bone reconstruction and/or regeneration were evaluated by sectional staining, micro-CT, and SEM and energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS) analysis. Scaffolds containing bone marrow-derived stromal cells (BMSCs) were also examined, with animals undergoing no implantation of any scaffold serving as a negative control.

## [Results and Discussion]

The porosity of ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds ranged from 72 to 91%. The compressive strength of the scaffolds increased from 2.5 to 13.8 MPa as the ZrO<sub>2</sub> content increased from 50 to 100 wt%. The osteoblastic cell adhesion, cell proliferation, protein adsorption, and alkaline phosphate activity and the expression levels of osteogenesis-related genes were significantly improved by culturing on the scaffolds composed of 70 wt% or less of ZrO<sub>2</sub> compared with the scaffold made of ZrO<sub>2</sub> alone. In terms of mechanical strength and biocompatibility, combination of ZrO<sub>2</sub>/HAp at the ratio of 70/30 wt% was found to be optimum.

Previous studies indicated that the implantation of a variety of cell-scaffold combinations can lead to better bone regeneration than implantation of scaffolds without cells. Therefore, ZrO<sub>2</sub>/HAp (70/30 wt%) scaffolds having optimum porosity, mechanical strength, and biocompatibility, were implanted with or without BMSCs into rats. HE and von Kossa staining after 6 weeks indicated that bone formation in the repair sites where ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds had been implanted was better than the control, and implantation of the BMSCs-loaded scaffold demonstrated the greatest repair. Immunofluorescent staining revealed that OPN and Col I expression at the repair sites increased in the order of the control, ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffold, and BMSCs-loaded scaffold, suggesting enhanced new bone formation in cell-containing ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds. The results of micro-CT and SEM/EDS analysis, which can accurately quantify cancellous and cortical bones, confirmed that the BMSCs-loaded ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds promoted full

healing within 6 weeks.

## [Conclusion]

The ZrO<sub>2</sub>/HAp porous scaffolds fabricated in the present study showed excellent mechanical properties and high cellular affinity. The characteristics of these scaffolds can be finely adjusted by modifying the content of ZrO<sub>2</sub> and HAp starting materials. Furthermore, ZrO<sub>2</sub>/HAp scaffolds with highly connected pores could be a promising substrate with which to obtain sufficient levels of reconstruction and regeneration to treat large bone defects.

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、生体親和性にすぐれ、かつ機械的強度の高い骨補填材料を開発することを目的に、ジルコニアとハイドロキシアパタイトの多孔質複合体を作製し、骨組織再生における有効性を *in vitro* および *in vivo* で検討したものである。

その結果、ジルコニア/ハイドロキシアパタイト混合比の調節により、複合体の強度や細胞親和性を制御でき、また、この多孔質複合体を骨髓由来間葉系幹細胞と組み合わせることによって効率的な骨組織の再生を達成できることが示された。

以上の研究成果は、骨組織の再建と再生を促す新しい生体材料を提示する重要な知見であり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

氏 名	竹 田 かほる
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25788 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学 位 論 文 名	Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) 徐放用担体としての polyHEMA 系 ハイドロゲル粒子の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 今里 聰  (副査) 教授 林 美加子 准教授 和田 孝一郎 講 師 山田 聰

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【研究目的】

近年、破折歯根の接着再建や逆根管充填など、歯周組織との接触部でもレジン系材料が使用されるようになりつつあることから、生体の治癒を促進する機能を備えた歯科用レジンの実現に期待が寄せられている。しかしながら、今までのところ、歯科用レジン系材料への組織再生誘導能の付与に関する研究はほとんど行われていない。

本研究では、歯科用レジンへの適用を想定したタンパク徐放用担体としての poly-hydroxyethyl methacrylate (polyHEMA) 系ハイドロゲル粒子を新規に作製し、モデルタンパクを用いてその担持および徐放能について検討した後、FGF-2 を担持させたハイドロゲル粒子を試作し、*in vitro* 系での溶出実験と細胞培養実験により、FGF-2 徐放用担体としての有用性を評価した。さらに、4-methacryloyloxyethoxy carbonylphthalic anhydride/methyl methacrylate (4-META/MMA) 系レジンの物理化学的特性が FGF-2 の活性に及ぼす影響の点から、試作した FGF-2 徐放性ハイドロゲル粒子の適用の可能性について検討を行った。

#### 【材料および方法】

##### 実験 I. polyHEMA 系ハイドロゲル粒子の作製とタンパク担持・徐放能の評価

HEMA に架橋性モノマーである Trimethylolpropane trimethacrylate (TMPT) を 10% の濃度で添加して加熱重合させ、粉碎した。得られたハイドロゲル粒子（平均粒径 550 μm）を 48 時間水中浸漬して洗浄後、以下の実験に供した。

- 吸水性の評価：ハイドロゲル粒子を水中で 4 日間攪拌保管後に重量を測定し、吸水率と含水率を算出した。
- タンパク担持状態の観察と溶出性の検討：モデルタンパクとして Bovine serum albumin

(BSA) を用い、FITC ラベルした BSA の水溶液にハイドロゲル粒子を 24 時間浸漬した後、共焦点レーザー顕微鏡にて担持状態を観察した。また、BSA 担持ハイドロゲル粒子を 37°C 水中に浸漬し、28 日まで経時的に BSA 溶出濃度を測定した。

##### 実験 II. FGF-2 担持ハイドロゲル粒子の評価

- FGF-2 徐放性の検討：リコンビナントヒト FGF-2 (Fiblast, 科研製薬) を担持させたハイドロゲル粒子を 37°C 水中に浸漬し、28 日まで経時的に FGF-2 の溶出濃度を測定した。
- 細胞培養系での効果の検討：FGF-2 担持ハイドロゲル粒子を α-MEM 培地に浸漬して 37°C 下で保管し、一定時間ごとに回収した培地を用いてマウス骨芽細胞様細胞である MC3T3-E1 細胞の培養を行い、MTT アッセイにより細胞増殖を評価した。
- 細胞付着性の評価：FGF-2 担持ゲル粒子を α-MEM 培地に浸漬し、MC3T3-E1 細胞を播種して 3 日間培養を行った後、走査型電子顕微鏡にて細胞の付着状態を観察した。

##### 実験 III. レジンの物理化学的特性が FGF-2 に及ぼす影響の評価

- 重合による温度上昇の検討：4-META/MMA 系接着性レジンであるスーパー・ボンド (サンメディカル, SB) を混和後、熱電対を挿入し、室温または 37°C 下で、30 秒ごとに重合熱の発生による温度上昇を調べた。
- 未重合モノマー溶出濃度の測定と FGF-2 の活性に及ぼす影響の検討：SB 硬化体を 37°C 水中に 24 時間浸漬し、未重合モノマーの溶出濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。得られた結果を基にして未重合モノマーを含む α-MEM 培地を調整し、FGF-2 を添加して MC3T3-E1 細胞の培養を行い、MTT アッセイと ALP 活性測定により細胞の増殖と分化を評価した。

#### 【結果】

実験 I：試作ハイドロゲル粒子の吸水率と含水率はそれぞれ 58.3% と 36.8% であった。BSA 溶液への浸漬によりハイドロゲル粒子表層への BSA の密な吸着が生じることが確認され、同粒子からは 28 日目まで持続的な BSA の溶出が認められた。

実験 II：試作ハイドロゲル粒子に FGF-2 を担持させた場合も、28 日目までの持続的な FGF-2 の溶出が認められた。さらに、FGF-2 担持ハイドロゲル粒子を浸漬した培地で MC3T3-E1 細胞の培養を行うと、その増殖が有意に促進された。また、FGF-2 担持ハイドロゲル粒子表面へは、細胞が十分に突起を伸ばして付着している様子が観察された。

実験 III：SB 硬化時の平均上昇温度は、室温下で約 1.3°C、37°C 下で約 2.5°C であった。SB 硬化体からは、 $2.2 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$  の未重合 4-MET と  $9.8 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$  の未重合 MMA の溶出が確認されたが、各モノマーをこれらの濃度で培地に添加しても、FGF-2 による有意な細胞増殖の促進と ALP 活性の上昇抑制が認められた。

#### 【考察および結論】

BSA を用いた実験より、吸水によって試作ハイドロゲル粒子の表面にタンパクが吸着し、これらが水中環境下で持続的に溶出することが分かった。また、試作ハイドロゲル粒子に FGF-2 を担持させた場合も、活性を維持した状態で持続的な FGF-2 の溶出が生じることが

明らかになり、FGF-2 徐放性ハイドロゲル粒子の作製に成功した。さらに、FGF-2 を担持させたハイドロゲル粒子は細胞親和性にすぐれることができ確認された。一方、SB の重合による上昇温度はタンパクの変性を引き起こすほど大きくないこと、および、SB 硬化体から溶出する未重合モノマーの濃度は十分に低く、FGF-2 の機能に影響を及ぼさないことが分かった。

以上のように、本研究により、試作 polyHEMA 系ハイドロゲル粒子はタンパクの担持・徐放に適しており、成長因子である FGF-2 の徐放用担体として有用であることが明らかとなった。また、FGF-2 の活性への影響という点からは、FGF-2 徐放性ハイドロゲル粒子の 4-META/MMA 系レジンへの適用が可能であることが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、歯科用レジンへの適用を想定した polyHEMA 系ハイドロゲル粒子を新規に作製し、FGF-2 徐放用担体としての有用性の評価を行ったものである。

その結果、試作ハイドロゲル粒子はタンパクの担持・徐放に適しており、FGF-2 を担持させることにより、活性を維持した状態で FGF-2 の持続的な溶出が可能となることが明らかとなった。また、4-META/MMA 系レジンを対象とした場合、重合時の温度上昇や硬化体からの未重合モノマーの溶出は FGF-2 の機能に影響を及ぼすレベルではないことが分かり、FGF-2 徐放性ハイドロゲル粒子の適用が可能であることが示唆された。

以上の研究成果は、歯科用レジンに FGF-2 徐放性を付与するうえで有用な新規技術を提示するものであり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

#### 【26】

氏名	北川蘭奈
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25789 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学位論文名	抗菌性モノマー配合レジン系根管シーラーの開発
論文審査委員 (主査)	教授 今里 聰
(副査)	教授 林 美加子 准教授 北村 正博 講師 野村 良太

#### 論文内容の要旨

##### 【研究目的】

感染根管処置において、十分な機械的拡大と化学的清掃を行っても根管内の細菌を完全に排除することは不可能であるため、根管充填用材料が抗菌性を備えていることは有益である。すでに実用化された修復治療用の接着システムに配合されている抗菌性モノマー 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide (MDPB) が、感染根管関連細菌に対して未重合状態で殺菌作用を示すことが近年報告された。したがって、本モノマーを応用することによって、抗菌性を備えた根管充填用シーラーの実現が可能であると考えられる。

本研究では、根管象牙質の殺菌を目的とした新規の MDPB 配合プライマーを作製し、感染根管関連細菌に対する抗菌効果を調べるとともに、試作プライマーと Bis-GMA 系レジンを組み合わせた根管充填用シーラーの根管接着性・封鎖性について検討を加え、その有用性の *in vitro* 系での評価を行った。

##### 【材料および方法】

2 液の混和後に MDPB を 5% 含有する HEMA ベースの化学重合型プライマー (EP) を作製した。MDPB 非配合のコントロールプライマー (CP)、および市販レジン系根管シーラーである Epiphany (PENTRON) のプライマー (PP) を用いて以下の実験を行った。

##### 実験 I. 感染根管関連細菌に対する抗菌効果

1. 阻止班形成試験：寒天平板拡散法により、EP に対する *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas gingivalis* の感受性を評価した。
2. 最小発育阻止濃度/最小殺菌濃度 (MIC/MBC) の測定：各プライマーおよび 5% 次亜塩素酸ナトリウム溶液 (NaOCl) の上記 5 菌種に対する MIC/MBC 値を測定した。
3. 浮遊細菌および付着細菌を用いた抗菌試験：約  $1 \times 10^6$  CFU/mL の *E. faecalis* あるいは *F. nucleatum* 懸濁液に各プライマーを 30 または 60 秒間接触後、残存生菌数を測定した。また、コラーゲンディスク上で *E. faecalis* あるいは *F. nucleatum* を培養して付着させ、各プライマーで 30 または 60 秒間処理後、残存生菌数を測定した。
4. 感染根管モデルを用いた抗菌試験：ヒト抜去歯の根管を *E. faecalis* 懸濁液に 7 日間浸漬して感染根管モデルを作製した。各プライマーを用いて 30 秒間処理後、残存生菌数を測定した。また、NaOCl による洗浄を行った後に EP で 30 秒間処理した場合の生菌数を、NaOCl 洗浄のみの場合と比較した。

##### 実験 II. 根管接着性と封鎖性

試作プライマーに、シーラーレジンとして Bis-GMA 系デュアルキュア型レジン (SA セメント、クラレノリタケデンタル、以下 SA シーラー) を組み合わせ、ヒト抜去歯を用いて根管接着性と封鎖性の評価を行った。

1. 接着界面の形態学的観察：EP と SA シーラー、レジンポイントを用いて根管充填を行い、

実体顕微鏡および走査型電子顕微鏡（SEM）により根管壁との接着状態を評価した。

2. 接着強さの測定：根管形成後の抜去歯に EP/SA シーラーまたは PP/Epiphany シーラーを適用し、根管象牙質に対する微小引張り接着強さを測定した。
3. 漏洩試験：根管形成後の抜去歯に EP/SA シーラー、CP/SA シーラー、PP/Epiphany シーラーとレジンポイント、および酸化亜鉛ユージノールシーラーとガッタパー・チャポン（ZOE シーラー群）を用いて根管充填を行い、1 および 4 週間水中浸漬後、Fluid filtration 法による漏洩試験を行った。

#### 【結果】

##### 実験 I. 感染根管関連細菌に対する抗菌効果

1. 5 種の細菌全てに対して EP による阻止班の形成が認められた。
2. 5 種の細菌に対する EP の MIC/MBC 値はすべて、CP、PP、NaOCl よりも小さかった。
3. 浮遊細菌では、*E. faecalis* では 60 秒間、*F. nucleatum* では 30 秒間の EP との接触により 100% の殺菌率が得られた。一方、CP、PP では 60 秒間接触後も両菌ともに生菌の残存が認められた。付着細菌でも、EP で処理後の残存生菌数は CP、PP よりも有意に少なく、とくに *F. nucleatum* は EP の 60 秒間処理により完全に死滅した。
4. EP で処理後の残存生菌数は CP、PP よりも有意に少なく、99%以上の殺菌率が得られた。また、NaOCl による洗浄後に残存した細菌は EP による処理で死滅した。

##### 実験 II. 根管接着性と封鎖性

1. シーラーと根管象牙質は緊密に接しており、いずれの部位でも間隙は認められなかった。また、接着界面において、0.5 μm 未満の薄い樹脂含侵層とレジンタグの形成が確認された。
2. EP/SA シーラー群は PP/Epiphany シーラー群と比較して接着強さが有意に大きかった。
3. 1 週間後の封鎖性は、EP/SA シーラー群と CP/SA シーラー群で、PP/Epiphany シーラー群および ZOE シーラー群より有意に優れていた。また 4 週間後においても、EP/SA シーラー群は、PP/Epiphany シーラー群よりも有意に高い封鎖性を維持していた。

#### 【考察および結論】

EP は 5 種の感染根管関連細菌に対して抗菌性を示し、その抗菌力は、CP、PP および NaOCl と比較して有意に大きかった。また、*E. faecalis* と *F. nucleatum* の浮遊細菌、付着細菌いずれに対しても、EP は CP、PP よりも強い殺菌作用を示した。さらに、*E. faecalis* を用いた感染根管モデルにおいて、EP では CP、PP と比較してより強い抗菌力を示す結果が得られ、象牙細管内に存在する細菌に対して EP が効果的に殺菌作用を発揮できることが明らかとなった。一方、EP と SA シーラーを組み合わせた場合、根管象牙質に対する良好な接着性が得られ、市販の Epiphany や酸化亜鉛ユージノールシーラーよりもすぐれた根管封鎖能を備えていることが分かった。

以上のように、本研究により、MDPB 配合プライマーを用いたレジン系根管シーラーは高い抗菌性と根管封鎖性を併せ持つことが明らかとなり、感染根管治療において有用な材

料となる可能性のあることが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、*in vitro*において、抗菌性モノマー 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide (MDPB) を配合した新規の化学重合型プライマーの抗菌効果と、同プライマーを組み込んだ根管充填用シーラーの根管封鎖性について評価したものである。

その結果、試作 MDPB 配合プライマーは感染根管関連細菌に対して強い抗菌性を示し、象牙細管内に存在する細菌の殺菌に有効であることが明らかとなった。また、試作プライマーと Bis-GMA 系レジンを組み合わせた根管充填用シーラーは、根管封鎖性にすぐれることが分かり、感染根管治療において有用な材料となる可能性のあることが示唆された。

以上の研究成果は、感染根管治療の成功率向上に寄与しうる新規材料の実現を提示するものであり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

【27】

氏 名	まつ しら けん た
博士の専攻分野の名称	博 士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25790 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学 位 论 文 名	骨髓ストローマ細胞の骨芽細胞分化における Leukemia Inhibitory Factor (LIF) の機能解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 林 美加子 (副査) 教 授 野田 健司 教 授 西村 理行 講 師 上松 節子

## 論文内容の要旨

未分化間葉系幹細胞は、象牙質・歯髄複合体を構成する細胞の幹細胞として考えられている。骨髄腔に存在する骨髄ストローマ細胞には未分化間葉系幹細胞が含まれており、骨髄ストローマ細胞から各系列細胞への分化メカニズムを明らかにすることは重要である。これまでにも多くの研究グループにより分化に関与する様々なサイトカインが研究してきた。なかでも、Interleukin-6 (IL-6) は骨芽細胞分化を促進するという報告がある。しかしながら、IL-6 ファミリーサイトカインに属し、マウス ES 細胞の分化を抑制することを知られている Leukemia Inhibitory Factor (LIF) の骨芽細胞の分化に対する働きについては、未だ明らかとなっていない。本研究では、マウス骨髄由来の骨髄ストローマ細胞の骨芽細胞分化における LIF の機能解析を行うことを研究の目的とした。

はじめに、骨髄ストローマ細胞を採取するために、4~6 週齢の C57BL/6J マウスの大脚骨と頸骨から骨髄細胞を採取し、10 % 胎仔血清 (FBS) を含む α-MEM 培地にて 37 °C、5 % CO<sub>2</sub> 下で培養した。培養 3 日目に浮遊細胞を PBS にて除去し、計 14 日間培養したのちトリプシン-EDTA にて回収した付着細胞を骨髄ストローマ細胞として以下の実験に供した。

まず、石灰化能に対する LIF の効果を調べるために、10%FBS 含有 α-MEM に 50 μg/ml ascorbic acid と 10 mM β-glycerophosphate、そして 10<sup>-8</sup>M dexamethasone を含む骨芽細胞分化誘導培地を調整し、これに 50 ng/ml の LIF を含むものと含まない培地を用いて 24 well dish に 3 × 10<sup>5</sup>/well、4 × 10<sup>5</sup>/well、5 × 10<sup>5</sup>/well の細胞数で骨髄ストローマ細胞を 3 週間培養した。そして、ALP 染色および von Kossa 染色にて Colony-forming units-osteoblast (CFU-O) の数を計測した。その結果、3 × 10<sup>5</sup>~5 × 10<sup>5</sup>/well のいずれの細胞数においても 280~470 個におよぶ多数の CFU-O を確認できたが、LIF を含む培地にて培養した場合、CFU-O はほとんど認められなかった。また、上記と同様の骨芽細胞分化誘導培地に 0.5 ng/ml、5 ng/ml、50 ng/ml の LIF を含む培地と LIF を含まない培地を用いて骨髄ストローマ細胞を培養したのち、ALP 染色および von Kossa 染色を行い CFU-O の数を計測したところ、いずれの LIF 濃度においても CFU-O はほとんど認められなかった。そして、その抑制効果は濃度依存的であった。

この LIF による石灰化抑制効果が骨芽細胞への分化を抑制した結果であることを確認するために、LIF による骨芽細胞分化マーカーの発現に対する影響をリアルタイム PCR にて調べた。まず、骨芽細胞分化誘導培地に 50 ng/ml の LIF を含むものと含まない培地で 2 週間培養した骨髄ストローマ細胞から mRNA を回収し、逆転写酵素にて cDNA を合成した。合成した cDNA に対しリアルタイム PCR を行い、骨芽細胞分化マーカーである *ALP*、*Colla*、*BSP*、*OCN*、*Runx2*、*Osx* の mRNA 発現量を定量した。その結果、LIF を含む培地では、*ALP*、*Colla*、*BSP*、*OCN*、*Runx2*、*Osx* の mRNA 発現量は有意に低下していた。これらの結果から、LIF は骨芽細胞の分化を抑制することがわかった。

以上の分化抑制効果は、LIF の下流にある JAK-STAT3 シグナル伝達経路が SOCS3 タンパクを誘導した結果であるという仮説を立てた。この仮説を検証するために、骨髄ストローマ細胞において LIF の刺激で JAK-STAT3 シグナル伝達経路が活性化するかをウエスタンプロットティング法にて調べた。そこでは、LIF を作用させたのち、骨髄ストローマ細胞を回収して lysis buffer にて細胞を溶解し、細胞質中のタンパクを抽出し

て SDS-PAGE にてタンパクを展開し、メンブレンに転写した。そして、抗リン酸化 STAT3 抗体および抗 SOCS3 抗体を反応させた。その結果、LIF の刺激により、リン酸化 STAT3 と SOCS3 の発現が認められた。また、リアルタイム PCR でも、*SOCS3* の mRNA の発現量が LIF により有意に増加していることが明らかとなった。このことから、LIF は、骨髄ストローマ細胞において JAK-STAT3 シグナル伝達経路を活性化し、SOCS3 の発現を誘導することがわかった。

つづいて、上述のように誘導される SOCS3 に着目し、その働きを調べるために、5 × 10<sup>5</sup> transducing units(TU) の SOCS3 Lentiviral Transduction Particles を用いて、骨髄ストローマ細胞へ shRNA を導入し、SOCS3 の発現をノックダウンした。この細胞を用いて、上記と同様に骨芽細胞分化誘導培地に LIF を含むものと含まない培地にて 3 週間培養したのち、CFU-O の数を計測した。その結果、SOCS3 の発現をノックダウンすると、LIF を含む骨芽細胞分化誘導培地にて培養しても CFU-O 数の有意な減少は認められなかった。このことから、LIF による骨髄ストローマ細胞の骨芽細胞への分化抑制は JAK-STAT3 シグナル伝達経路が活性化することにより SOCS3 が誘導され、この SOCS3 が重要な役割を担っていることが示唆された。

そこで、これまでの結果は、SOCS3 が骨芽細胞分化を促進する転写因子である β-catenin をユビキチン化し、抑制しているためであるという仮説を立てた。これを調べるために、SOCS3 と β-catenin の会合を免疫沈降法にて調べた。上記と同様に得られたタンパク抽出液に対して、Protein A Sepharose に抗 β-catenin 抗体を吸着させたものを加え、4°C で 24 時間振とう後、細胞溶解バッファーで 3 回洗浄し、×3 SDS バッファーにて溶解したのち、SDS-PAGE にて展開した。そして、抗 SOCS3 抗体および抗 β-catenin 抗体にてプロットした。その結果、β-catenin と SOCS3 は会合することが明らかとなった。また、ウエスタンプロットティング法にて、LIF を添加して培養したものは、β-catenin タンパクが減少していることが明らかとなった。この結果から、LIF は β-catenin を抑制することにより骨芽細胞の分化を阻害していることが明らかとなった。そして、その機構は、JAK-STAT3 シグナル伝達経路により誘導された SOCS3 が β-catenin と会合してユビキチン化を促進し、分解する可能性が強く示唆された。

以上より、LIF は骨髄ストローマ細胞において骨芽細胞への分化を抑制性に制御していることが分かった。この現象は、LIF が JAK-STAT3 シグナル伝達経路を活性化させて SOCS3 の発現を誘導し、発現誘導された SOCS3 が β-catenin と会合し、Wnt/β-catenin シグナル伝達経路を負に制御することで生じることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、骨髄ストローマ細胞の骨芽細胞分化における Leukemia Inhibitory Factor (LIF) の機能について解析したものである。

その結果、LIF は骨髄ストローマ細胞の骨芽細胞への分化を抑制することがわかった。この現象は、LIF が JAK-STAT3 シグナル伝達経路を活性化させて SOCS3 の発現を誘導

し、発現誘導された SOCS3 が $\beta$ -catenin と会合して、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達経路を負に制御することに起因する可能性を示した。

以上の研究結果は、骨髄ストローマ細胞の骨芽細胞への分化制御機構の解明に新たな知見を提供するものであり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

### 【28】

氏名	伊山 舞吉
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25791 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学位論文名	低酸素状態が歯肉上皮細胞の炎症反応に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 村上 伸也 (副査) 教授 豊澤 悟 教授 西村 理行 准教授 永田 英樹

#### 論文内容の要旨

##### 【研究目的】

生体内における局所酸素濃度は、細胞の様々な生物学的機能の制御に関与していることが知られている。特に、相対的な低酸素状態では、生体が恒常性を維持するために、特有の応答性を示すことが広く知られており、幅広い分野での低酸素応答性の役割が報告されている。さらに近年、炎症反応によって惹起される組織の低酸素状態が、各種炎症性疾患の病態を修飾する可能性が明らかとなっており、そのメカニズムの一つとして低酸素状態にて活性が上昇する転写因子 hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )が中心的な役割を担うことが明らかにされている。しかしながら、歯周組織における低酸素部位の局在や、同組織の低酸素状態が歯周病の病態形成に及ぼす影響については十分な知見が得られていない。そこで本研究では、*Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*)を経口感染させたマウス歯周炎モデルを用いて、炎症歯周組織における低酸素部位を明らかにするとともに、低酸素状態が歯肉上皮細胞に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

##### 【材料および方法】

8 週齢雄 C57BL/6 マウスに *P.g.* W83 株( $10^9$  CFU/匹)を 3 日毎に 10 回経口感染させること

で、歯周病モデルマウスを樹立し、歯槽骨吸収の程度をマイクロ CT (ScanXmate-E090S40 *in vivo*)にて検討した。また、屠殺の 1 時間前に低酸素部位と結合する pimonidazole 試薬(60 mg/kg)を腹腔内に投与し、抗 pimonidazole 抗体を用いた免疫化学染色法にて各組織の低酸素状態を検討した。次にヒト歯肉上皮細胞株 epi 4、OBA-9、ヒト歯肉上皮細胞 HGEC、さらにヒト歯肉線維芽細胞 HGF を用いて、各細胞の低酸素状態への応答性を *in vitro* にて検討した。まず pimonidazole 試薬存在下にて、低酸素インキュベーター内で培養し(0.5~20% 酸素濃度)、FITC 標識された抗 pimonidazole 抗体を用いた蛍光免疫染色法にて各細胞株の低酸素状態を検討した。さらに IL-1 $\beta$ 存在、あるいは非存在下にて、同低酸素条件下で各細胞を培養し、4、8 時間後に IL-6、IL-8 の遺伝子発現を Real-time PCR 法、1、2 日後の同タンパクの産生量を ELISA 法にて検討した。次に epi 4 における低酸素下での HIF-1 $\alpha$ の発現の変化を Western blotting および Trans AM kit<sup>®</sup>にて検討した。さらに HIF-1 $\alpha$ の活性剤である deferoxamine、HIF-1 $\alpha$ 阻害剤である chetomin、あるいは HIF-1 $\alpha$ の siRNA を用いて、低酸素下での IL-1 $\beta$ 誘導性の IL-6、IL-8 発現の変化における HIF-1 $\alpha$ の関与について検討を加えた。加えて、DNA メチル化阻害剤である 5-Azacytidine を用い、同発現変化に対する DNA メチル化の関与についても検討を加えた。

##### 【結果】

*P.g.* 経口感染歯周病モデルマウスでは、非感染マウスと比較して有意な歯槽骨の吸収を認めた。また、pimonidazole の免疫化学染色の結果、歯肉上皮、歯根膜といった歯周組織や歯髓では心臓や腎臓などの組織に比べ、相対的に高い染色性を示した。さらに歯周病モデルマウスの歯肉上皮においては、pimonidazole 集積の亢進を認めた。次に pimonidazole 存在下にて epi 4、OBA-9、HGF を 5%酸素濃度、HGEC においては 1%酸素濃度にて培養した結果、4 時間後に同試薬の集積を認めた。そこで epi 4 を 5%酸素濃度下で培養し、real-time PCR 法にて 4、8 時間後の IL-1 $\beta$ 誘導性 IL-6、IL-8 の遺伝子発現を検討した結果、低酸素条件下でこれら遺伝子発現が有意に抑制されることが明らかとなった。また 1、2 日後の培養上清中の IL-1 $\beta$ 誘導性 IL-6、IL-8 タンパク量においても、低酸素環境下での有意な産生の抑制が認められた。また、OBA-9 を 5%酸素濃度、HGEC を 1%酸素濃度で培養した際にも同様の結果が認められた。しかしながら、HGF の IL-1 $\beta$ 誘導性 IL-6、IL-8 産生においては低酸素条件下での抑制効果は認められなかった。次に epi 4 における HIF-1 $\alpha$ の発現を Western blotting を用いて検討した。その結果、5%酸素濃度での培養により HIF-1 $\alpha$ の発現上昇を認め、さらに IL-1 $\beta$ 存在下にてその発現はさらに増強された。また、HIF-1 $\alpha$ の DNA 結合活性について Trans AM kit<sup>®</sup>を用いて検討を加えた結果、5%酸素濃度にて HIF-1 $\alpha$  DNA 結合活性亢進が確認され、さらに IL-1 $\beta$ 添加により、同亢進がさらに増強されることが明らかとなった。そこで deferoxamine を用いて epi 4 を刺激すると、低酸素条件下での培養時と同様に HIF-1 $\alpha$ の活性化が確認されるとともに、IL-1 $\beta$ 誘導性 IL-6、IL-8 の遺伝子発現は抑制された。一方で、chetomin、あるいは HIF-1 $\alpha$ の siRNA を用いて HIF-1 $\alpha$ の阻害実験を行った結果、epi 4 の低酸素環境下での IL-1 $\beta$ 誘導性 IL-6、IL-8 発現の抑制は有意に回復した。また、

5-Azacytidine を用いて同抑制効果について検討を加えたところ、著明な変化は認められなかった。

#### 【結論および考察】

本研究結果から、歯周病の病変部では、歯肉上皮における低酸素状態が亢進し、その結果として歯肉上皮における炎症反応が修飾される可能性が示唆された。そしてその分子機構の一つとして、低酸素下で転写活性が亢進する HIF-1 $\alpha$ が積極的に関与していると考えられる。低酸素状態が亢進することによって、炎症反応が抑制的に制御されること、歯周組織における炎症反応を寛解し、歯肉上皮の機能を維持する上で重要であると考えられる。そのため、この新たな知見は、歯周病の病態形成に対する低酸素応答の関与をよりよく理解する上で、非常に重要な情報となり得るものと考えられる。また、近年、HIF-1 $\alpha$ の Single Nucleotide Polymorphism (SNP)が、糖尿病などの慢性疾患の発症・進行に関連するとの報告がされており、同 SNP と歯周病罹患状態との間にも関連が見出される可能性があるのではないかと期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、*Porphyromonas gingivalis* 経口感染マウス歯周炎モデルを用いて、炎症歯周組織における低酸素部位の解析を試みると共に、低酸素状態が歯肉上皮細胞の炎症性サイトカイン産生に及ぼす影響とそのメカニズムについて解析したものである。

その結果、歯周炎によって歯肉上皮組織が低酸素状態へ誘導されること、歯肉上皮細胞における IL-1 $\beta$ 誘導性の IL-6、IL-8 産生が低酸素状態では抑制されること、そしてその機序の 1 つとして、低酸素状態で活性の亢進する HIF-1 $\alpha$ が関与していることが明らかとなつた。

以上の研究成果は、炎症歯周組織における低酸素状態が関与する炎症反応制御機構の一端を明らかにし、歯周病の病態を解明する上で重要な知見を与えるものであり、博士（歯学）の学位を授与するのに値するものと認める。

【29】

氏 名	武 田 理 恵 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯学)
学 位 記 番 号	第 25792 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学 位 論 文 名	三叉神経感覺核ならびに大脳皮質一次および二次体性感覚野から背側視床への投射に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉田 篤 (副査) 教 授 姜 英男 准教授 松本 憲 准教授 社 浩太郎

#### 論文内容の要旨

##### 【背景と目的】

口腔顔面の感覚は三叉神経一次求心神経によって三叉神経感覺核に伝えられた後、反対側の背側視床を経て、反対側の大脳皮質一次体性感覚野 (S1) と二次体性感覚野 (S2) に体部位局在性を持って伝達される。このうち、三叉神経感覺核から背側視床全体への投射の様態とその体部位局在性には未だ不明な点が多い。一方、S1 と S2 の口腔顔面領域は体部位局在性をもって配列し、これらから三叉神経感覺核への下行投射は、S1 と S2 に至る上行路が持っていた体部位局在性を保持し、上行路の feedback 回路となっている (Haque et al., 2012; Tomita et al., 2012)。しかし、S1 と S2 の口腔顔面領域から背側視床への下行投射の様態とその体部位局在性には未だ不明な点が多い。

そこで本研究では、末梢受容野を同定した三叉神経主感覺核/吻側亜核 (Vp/Vo) の 5 部位から背側視床への上行投射と、末梢受容野を同定した S1 と S2 の 5 領域から背側視床への下行投射の様態と体部位局在性を明らかにし、さらに、これら上行投射と下行投射が背側視床内で示す体部位局在性配列の相違を明らかにし、口腔顔面の感覚情報の脳内での伝達および統御の神経機構の解明をめざした。

##### 【方法】

雄ラットをペントバルビタール麻酔下で用いた。右側の舌神経、オトガイ神経、眼窩下神経、前頭神経を剖出して電極を装着後、ラットを脳定位固定装置に固定した。

実験 1 : Vp/Vo へのトレーサー注入：頭頂部の皮膚を切開後、頭蓋骨を除去し、露出した脳硬膜を小さく切開し、開窓部から Vp または Vo に、順行性トレーサーである 4% biotinylated dextranamine (BDA) を封入したガラス管微小電極を刺入した。末梢神経の電気刺激で大きな誘発電位が記録された部位に電気泳動で BDA を注入した。

実験2:S1へのトレーサー注入: Tomita et al. (2012)で示されたS1内の口腔顔面領域を被覆する皮膚を切開後、頭蓋骨を除去し、脳硬膜を露出させた。脳硬膜に接触させた単極銀球電極から、末梢神経の電気刺激で大きな誘発電位が記録された領域を同定し、その部の脳硬膜を小さく開窓し、BDAを封入したガラス管微小電極をS1の第V層と第VI層を狙って刺し入し、BDAを電気泳動で注入した。

実験3:S2へのトレーサー注入: Haque et al. (2012)で示されたS2内の口腔顔面領域を被覆する皮膚を切開後、実験2と同様に皮質表面電位を記録し、S2の第V層と第VI層にBDAを電気泳動で注入した。

切片の作成と観察: 注入の5日後または7日後に、麻酔薬の過剰投与下で動物を灌流固定した。脳を摘出し、連続冠状切片を作成した。BDA標識神経は、ABC反応とDAB反応で呈色した。

### [結果]

標識軸索と終末のほぼ全ては、Vp/Voへの注入では注入と反対側の、S1とS2への注入では注入と同側の背側視床に認められた。

Vp/Voへの注入: 標識軸索と終末は、後内側腹側核(VPM)内に最も多く認められた。核の吻尾的全レベルで背腹内外的広範囲に明瞭な体部位局在性を持って分布した。後核群の吻側部(Po)内には、わずかな標識軸索と終末が、核の吻尾的中央から尾側のレベルの内側縁に体部位局在性を持って分布した。後核群の尾側部(PoT)内には、核の吻尾的中央レベルに少数の標識軸索と終末が不明瞭な体部位局在性を持って分布した。東傍核(Pf)の腹外側部にもわずかに認められる注入例もあった。

S1の口腔顔面領域への注入: 標識軸索と終末は、VPM内に最も多かったが、Po内にも多数認められた。これらは、両核の吻尾的全レベルで、背腹内外的広範囲にやや不明瞭な体部位局在性を持って分布した。Pfにも少数の標識が認められ、Pfの吻側から吻尾的中央レベルで背腹内外的な小領域にやや不明瞭な体部位局在性を持って分布した。PoTには標識はほとんど認められなかった。

S2の口腔顔面領域への注入: 標識軸索と終末の分布は、S1への注入の結果(上記)と近似していた。しかし、VPMとPo内の体部位局在性はかなり不明瞭であった。

S1、S2の口腔顔面領域への注入の比較: 標識軸索と終末は、S1とS2のいずれも、主にVPM、Po、Pfに認められたが、VPMに最も多く、Pfに最も少なかった。これらの核内の分布(体部位局在性)は近似していた。しかし、VPMとPoでは、S2への注入の方が、より尾側レベルでより広範囲に散在し、体部位局在性はより不明瞭であった。

Vp/VoとS1またはS2の口腔顔面領域への注入の比較: Vp/VoとS1、S2への注入のいずれにおいても、VPM内に最も多くの標識軸索と終末が認められ、これらは、近似した領域に近似した体部位局在性もって分布した。しかし、S1とS2への注入の方が吻尾的全レベルのより広範囲に分布し、Vp/Voへの注入での吻尾的中央レベルから尾側レベルの分布をほぼ包含していた。体部位局在性は、Vp/Voへの注入が最も明瞭で、S2への注入が最も不明瞭であった。PoTには、Vp/Voへの注入で少数の標識軸索と終末が認められたが、S1とS2への注入でほとんど認められなかった。Pfには、Vp/Voへの注入ではその大半の注入例で認められなかつたが、S1とS2への注入ではその全例で少数認められた。

### [結論および考察]

本研究によって、Vp/VoならびにS1の口腔顔面領域とS2の口腔顔面領域から背側視床への投射の

様態(投射の部位と強さ、体部位局在性)が初めて詳細に示された。Vp/Voからの上行路は、主にVPM、Po、PoTに投射したが、Pfにはほとんど投射しなかった。一方、S1とS2の口腔顔面領域は、VPM、Po、Pfに投射したが、PoTにはほとんど投射しなかった。このS1とS2の口腔顔面領域からの投射は、吻尾的な投射の強弱に差があるものの、投射の様態は近似していることが明らかになった。さらに、これらの上行投射と下行投射を比較した所、Vp/VoからVPMやPoに伝達される口腔顔面感覺は、S1とS2の口腔顔面領域からこれらの核への体部位局在性を維持した強い投射によって、feedbackコントロールを受けている可能性が示された。一方、Vp/VoからPoTに伝達される口腔顔面感覺は、S1とS2の口腔顔面領域からこの視床部位へのfeedbackコントロールは受けていないことが示された。以上の様に、本研究によって、口腔顔面感覺の上行性の伝達機構とそれに対する大脳皮質体性感覚野からの下行性制御の機構の一端が明らかになった。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、口腔顔面の感覺の伝達とその制御にかかる脳内機構の解明を目的とした。順行性トレーサーによる神経回路追跡法を用いて三叉神經主感覺核/吻側亜核(Vp/Vo)から背側視床への上行投射と、大脳皮質一次体性感覚野(S1)と二次体性感覚野(S2)から背側視床への下行投射の様態と体部位局在性を明らかにし、さらにこれら上行投射と下行投射が背側視床内で示す体部位局在性配列の相違の解明を試みたものである。

その結果、Vp/Voから視床の後内側腹側核や後核群の吻側部に伝達される口腔顔面感覺は、S1とS2の口腔顔面領域からこれらの視床部位への体部位局在性を維持した強い投射によって、feedbackコントロールを受けている可能性が示された。一方、Vp/Voから後核群の尾側部に伝達される口腔顔面感覺は、S1とS2の口腔顔面領域からこの視床部位へのfeedbackコントロールは受けていないことが示された。

以上の結果は、口腔顔面の感覺の伝達とその制御にかかる脳内機構の解明に貢献するものであり、博士(歯学)の学位に値するものと認める。

氏 名	水 田 亜希子
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学 位 記 番 号	第 25793 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学 位 論 文 名	小分子化合物ライブライヤー LOPAC <sup>1280</sup> を用いた破骨細胞分化関連物質の探索
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 上崎 善規 (副査) 教授 川端 重忠 讲師 佐藤 淳 讲師 上松 節子

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【これまでの現状と目的】骨組織は形成と吸収を繰り返し、骨・カルシウムの代謝を調節しながらダイナミックにリモデリングを行っている。骨リモデリングは、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの上に成り立ち、骨組織の機能と形態を維持するために重要である。この相反する性質をもつ二つの細胞の存在が、骨組織の機能と形態を厳密に調節している。しかし、炎症、加齢、閉経、ストレスなど様々な要因により破骨細胞による骨吸収が亢進すると、このバランスが崩れ、骨密度が低下して歯周病や骨粗鬆症などの代謝性骨疾患が発症する。高齢化に伴って増加しているこれらの骨吸収が亢進する疾患に対応するためには、破骨細胞分化の分子メカニズムを明らかにし、破骨細胞形成を選択的に阻害する有効な手段を確立することが望まれる。

RANKL は RANK と結合することにより、細胞内へのシグナルを伝達し、最終的にその経路を統合するマスター転写因子 Nuclear Factor of Activated T cells c1 (NFATc1) を誘導、活性化して破骨細胞を分化誘導する。破骨細胞分化のために、NFATc1 の活性化までに至るシグナル分子の働きは徐々に解明されつつあるが、未だ不明な点が残っている。また、NFATc1 活性化以後の分子メカニズムも完全に解明されていない。本研究は破骨細胞の分化に影響を及ぼす小分子化合物を探索し、そのターゲット分子を明らかにすることで破骨細胞の分化・誘導メカニズムを明らかにすることを目的として行った。

今回、破骨細胞の分化を誘導する小分子化合物の中から、新たにフェンセリンが破骨細胞分化を著明に亢進することを見出した。

【方法】マウス単球系細胞株 RAW264.7 細胞に NFATc1 と結合する領域をもつルシフェラーゼベクター pGL4.30 を導入し、さらに Hygromycin B を添加した 10 %FBS 含有 α-MEM 培地にて培養した。そして作成した細胞に対して RANKL を投与して 24 時間後に、その活性上昇が確認できたものだけを使用した。レポーターベクター導入 RAW264.7 細胞の NFAT 活性化測定はプロトコルに従い、発光基質を加えた後、ルミノメーターを用いて検出した。

作成したルシフェラーゼアッセイ用細胞株を用いて、小分子化合物 (LOPAC<sup>1280</sup>) のスクリーニングを行い、RANKL 存在下に誘導性の NFATc1 活性を増強させる小分子化合物を探索した。LOPAC<sup>1280</sup> は 1280 種の小分子化合物から構成されており、核酸や、G タンパク、イオンチャネル、細胞シグナル伝達に関与する物質などが含まれている。

マウス骨髄細胞由来マクロファージ系細胞および RAW264.7 細胞に RANKL を投与し、酒石酸耐性フォスファターゼ (TRAP) 法により染色を行い、破骨細胞への分化を検討した。

【結果および考察】レポーターベクター導入 RAW264.7 細胞を用いて、小分子化合物 (LOPAC<sup>1280</sup>、Sigma) のスクリーニングを行ったところ、RANKL 存在下に NFAT 活性を増強させる小分子化合物が多数見つかった。候補化合物の中から、TRAP 染色で破骨細胞分化を亢進するものを選択し、破骨細胞分化を亢進するものを TRAP 染色によりスクリーニングしたところ、アルツハイマー病の治療薬として米国で臨床試験(Phase III)が行われているフェンセリンを見出した。フェンセリンと同様にコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルも破骨細胞分化を亢進した。RAW264.7 細胞に対してアセチルコリンエ斯特ラーゼおよび偽アセチルコリンエ斯特ラーゼを投与し、それぞれ破骨細胞の分化誘導を行ったところ、どちらも破骨細胞分化を抑制するという結果が得られた。またマウス骨髄細胞由来マクロファージ系細胞についても同様の結果が得られた。以上より、アセチルコリンエ斯特ラーゼの阻害が破骨細胞分化に関与しており、アセチルコリンが破骨細胞分化を促進している可能性が示唆された。

さらに、神経型ニコチン性アセチルコリン受容体阻害薬、特に、α7 ホモ五量体特異的阻害薬である MLA によって破骨細胞分化が強力に抑制されたことより、ニコチン性アセチルコリン受容体 α7 ホモ五量体を介したシグナルが破骨細胞分化の情報伝達経路を調節している可能性が示唆された。

以上より、破骨細胞の分化誘導にはアセチルコリンが関与し、前駆破骨細胞に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 α7 ホモ五量体を介した情報伝達により制御されていると考えられた。

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、破骨細胞の分化・誘導メカニズムを明らかにすることを目的とし、小分子化合物ライブ

リーを探索した中からフェンセリンを見出した。また、そのアセチルコリンエステラーゼの阻害作用が破骨細胞分化を促進すること、つまり、アセチルコリンが破骨細胞分化を促進している可能性を示唆する結果が得られた。さらに、ニコチン性アセチルコリン受容体  $\alpha 7$  ホモ五量体を介したシグナルが破骨細胞分化の情報伝達経路を調節している可能性が示唆された。

以上の研究結果は、破骨細胞の分化・誘導メカニズムを解明する上で重要な情報を与えるものである。よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【31】

氏名	もり 森 由佳子
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25794 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学位論文名	三叉神経運動核における $\alpha$ および $\gamma$ 運動ニューロンのサイズ分布についての検討
論文審査委員	(主査) 教授 姜 英男 (副査) 教授 吉田 篤 講師 石濱 孝二 講師 本間 志保

### 論文内容の要旨

#### 【背景・目的】

咬筋の等尺性収縮により咬合力を増加させていくとき、中枢パターン生成器により、 $\alpha$  運動ニューロン ( $\alpha$  MN) と  $\gamma$  運動ニューロン ( $\gamma$  MN) が同時に活動され、その過程で、サイズの原理に基づいた  $\alpha$  MN の序列動員が生じると考えられている。こうした噛み締め運動の調節においては、これまでの研究から、筋紡錘反射経路が重要な役割りを果たすことが強く示唆してきた。

筋紡錘は、閉口筋には存在するが、開口筋には存在しない。そのため、三叉神経運動核の閉口筋運動ニューロン群は、その神経終末に vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) を発現する Ia 感覚線維からのシナプス入力を受けるが、開口筋運動ニューロン群はそのようなシナプス入力を受けない。開口筋を支配する運動ニューロン群の

サイズの分布は単峰性を示すが、閉口筋である咬筋運動ニューロンのサイズは二峰性の分布を示し、小型細胞群の分布が閉口筋支配運動ニューロン群でのみ認められることから、小型細胞群は  $\gamma$  MN であると想定されてきた。さらに、腰髄前角においても、 $\alpha$  MN および  $\gamma$  MN を二つの分子マーカー (Estrogen related receptor 3 (Err3) および Neuronal Nuclei (NeuN)) を用いて免疫組織学的に同定した結果、小型細胞群は殆ど  $\gamma$  MN で構成されていることが確認された。

しかしながら、咬筋と四肢筋では、筋線維の組成が異なることが知られている。ラットの咬筋筋線維は、収縮速度の速い Type II fiber しか含まれないが、SDH 活性による分類では、純粋な白筋は少なく、赤筋および中間筋を含み、いずれの筋群も他の骨格筋のものに比べて小さいことがわかっている。咬筋においてもサイズの原理に従った等尺性収縮が生じることから、咬筋筋線維のこうした構成パターンは、それらを支配する運動ニューロン群の運動核におけるサイズの分布パターンに反映されていると考えられ、三叉神経運動核咬筋支配領域の運動ニューロン群のサイズの分布パターンは脊髄や腰髄前角におけるものとは異なる可能性がある。

そこで、本研究では、この小型細胞群が単純に  $\gamma$  MN 群により構成されているのか、あるいは、 $\alpha$  MN と  $\gamma$  MN の両方を含むのかを免疫組織学的に検討した。

#### 【方法】

6 匹の雄性の Sprague-Dawley ラット (体重 300-330g) から三叉神経運動核を含む厚さ 25  $\mu$ m の冠状断脳幹切片を作製し、Err3 もしくは NeuN、コリン作動性ニューロンのマーカーである choline acetyltransferase (ChAT) および VGLUT1 の蛍光三重染色、さらに VGLUT1 を除く明視野の二重染色を 2 通り行った。染色後、蛍光三重染色を行ったスライスは共焦点レーザー顕微鏡 LSM510 で、明視野の二重染色を行ったスライスは光学顕微鏡で観察し、画像を取得した。得られた画像より、閉口筋および開口筋運動ニューロン群のそれぞれについて、ChAT 陽性/Err3 陰性および ChAT 陽性/NeuN 陽性の運動ニューロンを  $\alpha$  MN、ChAT 陽性/Err3 陽性および ChAT 陽性/NeuN 陰性の運動ニューロンを  $\gamma$  MN と同定し、細胞体径および細胞体断面積を計測し、その分布についてヒストグラムを作成した。計測には、Neurolucida を用いた。

#### 【結果】

蛍光三重染色した切片では、三叉神経運動核において背外側には VGLUT1 の発現が強く、これに対して腹内側は VGLUT1 の発現がほとんど認められなかった。そのニューロン群の解剖学的な局在の特徴は、明視野の二重染色を行った切片を観察した場合と一致していた。前者を閉口筋運動ニューロン群、後者を開口筋運動ニューロン群として細胞径および面積を計測した。その結果、閉口筋運動ニューロン群における ChAT 陽性の全運動ニューロンのサイズ分布は二峰性を示したのに対して、開口筋運動ニューロン群ではシャープなピー

クを認めなかった。

閉口筋運動ニューロン群における $\alpha$ MNのサイズ分布は二峰性を示し、 $\gamma$ MNは単峰性を示した。小型の $\alpha$ MN群のピークと $\gamma$ MN群のピークはほぼ同様の細胞サイズを示しており、これらが閉口筋運動ニューロン群の小型ニューロン群を構成していることを示している。閉口筋運動ニューロン群のうち、 $\gamma$ MNと想定されるニューロンの割合は、ChAT/Err3の染色では34.7%、ChAT/NeuNの染色では35.8%だった。

#### 【考察・結論】

これまで運動神経核中の小型細胞群は $\gamma$ MNであると想定されてきたが、閉口筋運動ニューロン群における小型細胞群は、他の骨格筋と異なり、 $\alpha$ MNによっても構成されていることが明らかとなった。このことは、サイズの原理から、閉口筋 $\alpha$ MN群が支配する筋線維は、収縮速度が速いtype II fiberではあるが、筋線維径の極めて小さい赤筋線維と筋線維径の大きい白筋線維を含むという先行研究と整合性がとれる。一方、運動ニューロン群中の $\gamma$ MNの占める割合は、腰髄前角では30%であると報告されているが、閉口筋領域ではこれと比較して高かった。これらのことから、閉口筋の緻密な筋張力の調節機構が存在することが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究では、閉口筋筋張力のサイズの原理に従った調節機構を担う神経構造基盤を明らかにするため、ラット三叉神経運動核閉口筋支配領域の $\alpha$ および $\gamma$ 運動ニューロンのサイズの分布を免疫組織学的に調べた。

その結果、三叉神経運動核閉口筋支配領域における運動ニューロン群のサイズの分布は腰髄運動核におけるそれと同様に二峰性の分布を示すが、小型細胞群は $\alpha$ および $\gamma$ 運動ニューロンの両方を含むことが明らかとなった。この所見は、小型細胞群が $\gamma$ 運動ニューロンのみにより構成されている腰髄運動核とは異なるものであり、閉口筋筋張力をより緻密に調節しうる神経構造基盤が存在することを示唆する。

本研究の結果は、サイズの原理に従う閉口筋筋張力の調節機構を担う神経構造基盤を理解する上で、極めて重要な知見であると考えられる。従って、本論文を博士（歯学）の学位取得に値するものと認めた。

【32】

氏名	ふじ 藤 なみ 浪 やす 庸 ゆき 介
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25795 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学位論文名	口腔領域のMRI画像診断におけるIDEAL法の有用性
論文審査委員	(主査) 教授 古川 惣平 (副査) 教授 由良 義明 准教授 寺岡 文雄 准教授 社 浩太郎

#### 論文内容の要旨

#### 緒言

臨床MR画像では、水と脂肪に含まれる水素原子核が対象となる。悪性腫瘍をはじめとする病的状態の多くは水を含むことが多いので、病変の検出には水の水素原子核を高信号として描出することが必要となる。このため、脂肪に含まれる水素原子核からの信号を抑制すること（脂肪抑制）は大変重要となる。その脂肪抑制法には、Dixon法に代表される位相差法、Inversion Recoveryに代表されるT1緩和時間差法、CHESS法に代表される周波数差法などがあるが、それぞれ長所と短所を有し、最適な脂肪抑制法についてのコンセンサスは得られていない。

最近になってReederらが水の水素原子核からの信号を選択的に取り出すことが可能なIDEAL法を開発した。このIDEAL法は磁場フィールドマップによる位相補正をほどこした非対称型の3点型Dixon法で、広範囲で均一な脂肪抑制による水画像の取得が可能となる。さらに、空気層や金属付近での磁化率アーチファクトの軽減の可能性も指摘されており、歯科口腔領域では有用と考えられるが、これらに関する詳細な報告はなされていない。

そこで本研究では、IDEAL法の歯科口腔領域における有用性を基礎的・臨床的に検討することを目的とした。

#### 対象と方法

##### 1) 基礎的検討

口腔領域には、磁化率の異なる物質が隣接するため、口腔領域のMR画像取得の際に、局所磁場が歪むことにより周波数エンコードと位相エンコードにエラーが生じ、画像が歪み、不均一な脂肪抑制や磁化率アーチファクトが生じる。これらの中でも最も磁場を歪ませる可能性のあるものが金属であるため、各種歯科用金属を標準水溶液中に設置し各種スキャンを行い、磁化率アーチファクトと脂肪抑制について検討した。

ファントム: 20×15×20 cm 大のポリスチレン容器に、蒸留水 2.4 リットルとサラダ油 2.4 リットルを入れ、各種試料を深さ 8 cm の水と油の境界レベルに設置しスキャンした。

スキャン:スキャナはGE社製Signa HDxtで、送受信コイルに8-ch頭頸部用コイルを用いた。撮像シーケンスは、ASTMの推奨するSE法およびGRE法によるT1強調画像、T2強調画像、FSE法によるT2強調画像、CHESS法併用のFSE法によるT2強調画像(FS-T2)、IDEAL法による水画像(IDEAL-water)の6種類で、水平断、矢状断、前頭断画像を、周波数エンコードと位相エンコードをそれぞれ入れ替えながら、6回ずつスキャンした。

各種試料は、1cm立方の金、銀、アルミニウム、チタン、ニッケル・クロム合金、コバルト・クロム合金の6種の金属と、光重合レジンの7試料とした。

評価方法:ASTMの推奨する方法に基づき磁化率アーチファクトの体積を測定した。脂肪抑制の程度は、試料の設置位置からの距離が20mm、40mm、80mm、160mmの位置にROIの中心を設定し、直径10mmの円状ROIの信号強度を測定し、試料設置前の信号強度に対する割合を求めた。

## 2) 臨床応用

IDEAL法の歯科口腔領域でのMR画像診断の有用性が基礎的検討にて示唆されたので、臨床例に応用了。本研究では、1.5テスラの高磁場MRI検査で最も普及しているFS-T2とIDEAL-waterを用い、磁化率アーチファクトの大きさと脂肪抑制の程度について比較検討した。

2010年4月から2012年3月までの2年間に当科にてMRI撮像した患者のうち、本研究に関するインフォームドコンセントが得られ、同一平面のFS-T2とIDEAL-waterの両画像を取得した128名(男性76名、女性52名、28-77歳、中央値年齢:51歳)を対象とした。スキャナとコイルは基礎的検討と同様とし、FS-T2とIDEAL-water画像の取得において、TRを3600ms程度とした。FS-T2の撮像時間は60秒程度、IDEAL-waterは3分程度となった。基礎的検討と同様の方法を用いて、磁性体と考えられる金属付近の磁化率アーチファクトの体積を計測し検討した。脂肪抑制の程度の検討は、基礎的検討と同様の方法を用いて、磁場中央、±25mmオフセット、±50mmオフセットにおける4点の皮下脂肪における脂肪抑制程度を求めた。

## 結果

### 1) 基礎的検討

#### <磁化率アーチファクトの体積>

磁化率アーチファクトの体積は、同一撮像シーケンスでは、概ねレジン、金、銀、アルミニウム、チタン、ニッケル・クロム合金、コバルト・クロム合金の順に大きくなつた。レジン、金、銀、アルミニウムでは各撮像シーケンス間での体積に、統計学的な有意差を認めなかつた。チタン、ニッケル・クロム合金、コバルト・クロム合金においては、GRE法によるT1強調画像が最も大きく、IDEAL-waterが最も小さかつた。

#### <脂肪抑制の程度>

レジン、金、銀、アルミニウム、チタンを設置した場合は、IDEAL-waterの脂肪抑制効果が最も高かつた。しかしながら、ニッケル・クロム合金、コバルト・クロム合金を設置した場合に、IDEAL-waterの一部の画像では、脂肪抑制がされないばかりか、脂肪と水の信号が逆転する現象を確認した。

## 2) 臨床応用

128名中53名に明らかな磁化率アーチファクトが認められた。この53名では、51名(96.2%)においてIDEAL-waterでの磁化率アーチファクトが有意に小さかつた。脂肪抑制の程度に関しては、全症例中117名(91.4%)においてIDEAL-waterの優位性を認めた。特に、金属が存在するスライスや、磁場中心から離れたスライスで、IDEAL-waterの高い脂肪抑制効果を認めた。

## 考察と結論

頭部を模したファントム実験において、IDEAL法を用いた場合、金属周囲の磁化率アーチファクトは最も小さく、一部を除いては脂肪抑制効果も高かつた。臨床応用では、多くの症例で有用性が確認され、従来のCHESS法を用いたT2強調画像に代替可能と判断した。ただし、撮像時間は従来の3倍となるため、小児、高齢者、不随意運動のある患者においては、時間の短い従来法を用いるべきであると考えた。また、ニッケル・クロム合金、コバルト・クロム合金が装着されている場合は、いずれの撮像シーケンスでも磁場が大きく歪むため、大きな磁化率アーチファクトが生じ、脂肪抑制の程度も低く、現時点での対処方法はなかった。

## 論文審査の結果の要旨

MRIの脂肪抑制法の一種であるIDEAL法による歯科口腔領域への適用について、基礎的・臨床的に検討したものである。

基礎的検討では、MRIのIDEAL法による画像は金属周囲の磁化率アーチファクトが小さく、脂肪抑制効果が高かつた。臨床的検討でも、最も普及しているCHESS法を用いたT2強調画像に比較して磁化率アーチファクトは小さく、脂肪抑制効果にも優れていた。

上記結果は、MRIのIDEAL法の歯科口腔領域における有用性を明らかにするものであり、博士(歯学)の学位に値すると認める。

【33】

氏名	川口 まもる
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第25571号
学位授与年月日	平成24年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	乳幼児におけるStreptococcus mutansの定着は唾液中のα溶血性菌の割合を減少させる
論文審査委員	(主査) 教授 大嶋 隆 (副査) 教授 川端 重忠 准教授 永田 英樹 講師 野村 由一郎

## 【目的】

乳児から幼児にかけての口腔では、成長のおさまった成人とは異なり、顎骨の成長や乳歯の萌出など環境が大きく変化するだけでなく、摂取する食物も、乳から離乳食、さらには普通食へと変化する時期であり、それに伴って口腔細菌叢も大きく変化しているものと考えられる。この時期に発生が認められるようになる乳歯う蝕は、その罹患率が近年減少しているものの、う蝕治療を必要とする乳幼児が跡を絶たないのも事実である。う蝕の病原細菌であるミュータンスレンサ球菌は、乳歯の萌出とともに検出されるようになる。その口腔内への定着とそれに伴う他の口腔細菌の変化を知ることは、う蝕活動性の評価やう蝕の予防法を考える上で有意義なことである。本研究の目的は、乳幼児の口腔細菌種の変化について縦断的および横断的調査を行い、特に *Streptococcus mutans* の定着前後でおこる細菌種の変化を明らかにすることである。

## 【材料と方法】

## 1. 縦断的試験

保護者から承諾を得た被験者 2 名 (A: 生後 4 カ月～36 カ月) (B: 生後 3 カ月～43 カ月) に対して、1 月毎に唾液を採取し、唾液中の総菌数、総レンサ球菌数、ミュータンスレンサ球菌数、 $\alpha$  溶血性細菌数を測定した。採取した唾液試料は滅菌生理食塩水で段階希釈後、血液寒天培地、*Mitis-Salivarius* (MS) 寒天培地、0.2unit/ml バシトラシン含有 MS (MSB) 寒天培地にそれぞれ播種し、5%CO<sub>2</sub> 存在下で 37°C、2 日間培養を行った。また、レンサ球菌種の変化を調査するために、生後 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36 ケ月に採取した唾液を MS 寒天培地で培養し、コロニー形態の異なるものを 10 から 20 株分離した。これらの分離株は、レンサ球菌同定キット API 20 Strep を用いて菌種の同定を行った。

## 2. 横断的試験

保護者から承諾を得た 40 名の保育園児童 (1 歳: 12 名, 2 歳: 11 名, 3 歳: 9 名, 4 歳: 8 名) を被験者とした。被験者より採取した唾液資料は、縦断調査と同様の方法で、唾液中の総菌数、総レンサ球菌数、ミュータンスレンサ球菌数、 $\alpha$  溶血性細菌数を測定した。本横断調査で得られた結果は、被験者児童の年齢、並びに総菌数、総レンサ球菌数、ミュータンスレンサ球菌数それぞれの対数値、および総菌数に占める $\alpha$  溶血性菌の割合との間で相関分析を行った。相関関係の得られた 2 変数については、一方を独立変数、他方を従属変数として回帰分析を行い、得られた相関関係について検討した。

## 【結果】

## 1. 縦断的試験

被験者 A においても B においても、生後 4 カ月以降の総菌数と総レンサ球菌数は、それぞれ  $10^6$  から  $10^9$  CFU/ml、 $10^5$  から  $10^8$  CFU/ml であり、歯の萌出やミュータンスレンサ球菌の定着によって、その菌数が大きく変化することはなかった。一方、ミュータンスレンサ球菌は、被験者 A においては第一乳臼歯の萌出が認められた生後 24 カ月から、また被験者 B においては、第二乳臼歯の萌出が認められた生後 31 カ月から検出された。また、両被験者ともミュータンスレンサ球菌が検出された数カ月後から総菌数に対する $\alpha$  溶血性菌の割合が急激に減少した。一方細菌種の変化については、生後 4 カ月では *Gardnerella vaginalis* などの膣内細菌が検出されたが、その後 *Streptococcus sanguinis*、*Streptococcus oralis*、*Streptococcus mitis* などの mitis group レンサ球菌や *Streptococcus salivarius* などの口腔内に常在するレンサ球菌が続いて検出された。

## 2. 横断的試験

40 名の保育園児童 (1～4 歳) における唾液中の総菌数と総レンサ球菌数は、それぞれ  $10^6$  から  $10^9$  CFU/ml、 $10^5$  から  $10^8$  CFU/ml であり縦断的臨床試験と同様の結果となった。また、横断調査から得られた結果に対し相関分析を行った結果、年齢と $\alpha$  溶血性菌の割合 ( $r=-0.619$   $P<0.01$ ) および $\alpha$  溶血性菌の割合と  $\log$ [ミュータンスレンサ球菌数] ( $r=-0.491$   $P<0.01$ ) との間に相関が認められた。相関の認められたこれら二つの因子について回帰分析を行った結果、ミュータンスレンサ球菌が  $10^3$  CFU/ml 以上検出されると、唾液中の $\alpha$  溶血性菌の割合が 55% 以下になることが予測された。

## 【考察】

縦断的および横断的試験において、総菌数と総レンサ球菌数に大きな変化が無く、口腔内に定着できる細菌数に容量のあることを示唆している。一方、ミュータンスレンサ球菌の定着に伴って、総菌数に対する $\alpha$  溶血性菌の割合が急激に減少した事から、*S. mutans* が產生するバクテリオシンの作用や強い酸産生能などが要因と考えられた。この $\alpha$  溶血性菌の割合の減少は、口腔内へのミュータンスレンサ球菌の定着に対するひとつの指標となることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、乳幼児における唾液中の細菌数と細菌種の変化について、縦断試験と横断試験により調査したものである。その結果、唾液中の総細菌数は生後 5 年間にわずかしか変化しないものの、口腔環境の変化に伴って細菌種は少しずつ変化し、ミュータンスレンサ球菌の定着は口腔細菌叢を構成する $\alpha$  溶血性細菌を大きく変化させる可能性のあることを示唆した。

以上の研究結果は、乳幼児における口腔細菌種の変化、特にう蝕原性細菌であるミュータンスレ

ンサ球菌の定着を考察する上で重要な示唆を与えるものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。

【34】

氏名	た中 なか のぶ かず
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第 25796 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	嚥下回数測定法の開発ならびに日常生活における高齢者の嚥下頻度の検討
論文審査委員 (主査)	教授 阪井 丘芳
(副査)	教授 古川 惣平 准教授 小野 高裕 講師 加藤 隆史

#### 論文内容の要旨

##### 緒言

高齢者は、加齢により全身的に機能が低下していくことが知られている。加齢変化は嚥下に関わる器官も例外ではなく、高齢者は若年者とくらべ嚥下障害が生じるリスクが高い。くわえて、高齢者の嚥下障害は、加齢による機能低下だけでなく、廃用により修飾・助長されると言われている。廃用は、生体の活動性や運動量の低下が続くことで生じる身体諸臓器の機能低下の総称であり、体幹や四肢では広く認められた概念である。嚥下機能に関しては、嚥下障害を認めない高齢者において、頭部拳上訓練により嚥下時の喉頭拳上量が改善することが報告されている。これは、加齢による機能低下以上の可逆変化が活動性の低下により生じており、嚥下機能の廃用の可能性を示している。

嚥下に関わる器官の活動性については、嚥下頻度が 1 つの指標になる。嚥下頻度の低下を疑う例として、経管栄養症例は、栄養摂取に嚥下動作が不要となるため嚥下頻度は顕著に減少すると予想される。また、会話などの口腔内を刺激する機会の減少や服用薬剤の影響による唾液分泌量の低下は、日常の唾液嚥下の頻度を低下させている可能性がある。くわえて、高齢者で誤嚥性肺炎を発症した症例は嚥下頻度が低下しているとの報告もある。このように臨床的な所見から、高齢者における嚥下頻度の減少による嚥下機能の廃用を推察し、嚥下頻度の重要性を述べている報告があるものの日常の嚥下頻度を検討した報告はない。

そこで今回、非侵襲かつ非拘束の嚥下回数測定デバイス（回数計）を開発し、高齢者の

日常生活における嚥下回数の測定を行い、加齢変化や活動性の違いと嚥下頻度の関係について検討を行った。

##### 実験 I 回数計の妥当性の検討

回数計は、頸部に装着したマイクロフォンより記録した喉頭の音をもとにした聴覚的判断、および音声波形をもとにした視覚的判断により嚥下を同定し、嚥下回数を計測するものである。回数計の妥当性を確認するために以下の実験を行った。

###### 【方法】

###### I -①

回数計にて「嚥下と思われる音」が検出されたときに実際に嚥下が生じているかを確認するために、健常者 1 名の任意のタイミングで嚥下させた時の VF (Videofluorography) を記録し、VF と回数計でそれぞれ同定された嚥下の一一致率を求めた。

###### I -②

複数の被験者において、回数計を用いて嚥下を同定することが可能であるかを確認するために、健常者 15 名の安静時、食事時の嚥下を回数計にて記録し、被験者の自己申告と回数計でそれぞれ同定された嚥下の一一致率を求めた。回数計を用いた嚥下の同定は、2 名の解析担当者 (A, B) がそれぞれ行った。

###### 【結果】

###### I -①

VF と回数計でそれぞれ同定された嚥下の一一致率は 100% となった。

###### I -②

回数計を用いて A, B が判定した嚥下と、被験者の自己申告による嚥下との一致率の平均は、安静時で A : 96.8 ± 4.5 %, B : 98.9 ± 3.3 %, 食事時で A : 95.2 ± 4.5 %, B : 96.1 ± 4.1 % となった。

###### 【実験 I 小括】

I -①より、回数計を用いて嚥下音の抽出、ならびに嚥下の同定が可能であることが示された。

I -②より、複数の被験者において、回数計により嚥下の同定が可能であることが示された。

##### 実験 II 高齢者と健常成人の嚥下回数の比較

###### 【方法】

施設入居中の要介護高齢者計 47 名（平均年齢 83.4 ± 8.2 歳）を対象とした。いずれの被験者も全量経口摂取であった。対照群は、健常成人 15 名（平均年齢 26.5 ± 3.5 歳）とした。回数計を用いて 14 時から 16 時までの任意の 1 時間の嚥下回数を測定した。

###### 【結果】

###### ① 高齢者群と健常成人群の比較

高齢者群の 1 時間あたりの嚥下回数は、平均 9.2 ± 5.2 回であった。一方で、若年者群で

は  $40.7 \pm 19.5$  回となり、高齢者群の嚥下回数は、若年者群と比較し有意に少ない値を示した ( $p < 0.01$ ).

## ② 高齢者の生活自立度での比較

被験者を障害高齢者の日常生活自立度の「準寝たきり」に該当する群と「寝たきり」に該当する群の 2 群に分類し、嚥下回数を比較した。両群の 1 時間あたりの嚥下回数の平均は、準寝たきり群で  $11.6 \pm 6.2$  回、寝たきり群で  $7.7 \pm 4.6$  回となり、寝たきり群の嚥下回数の方が有意に少ない値を示した ( $p < 0.05$ ).

### 【実験Ⅱ小括】

- ①より、高齢者は若年者よりも 1 時間あたりの嚥下回数が低下していることが示された。
- ②より、高齢者において、全身機能の低下した症例では 1 時間あたりの嚥下回数も低下していることが示された。

### まとめ

- ① 嚥下回数測定デバイスは日常の嚥下頻度の測定に有用であることが示された。
- ② 高齢者の日常において嚥下頻度の低下が生じている可能性が示された。また、高齢者群内において、加齢変化による影響だけでなく全身機能も嚥下頻度に影響を与える可能性があることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、日常における嚥下頻度の測定を目的とした嚥下回数測定法の妥当性の検討、ならびに本測定法を用いた高齢者の日常における嚥下頻度の測定により、加齢変化や活動性と嚥下頻度の関係について検討を行ったものである。

その結果、高齢者は若年者よりも嚥下頻度が低下していること、活動性の乏しい高齢者の方が嚥下頻度は低下していることが示された。

以上の結果より、本測定法は日常の嚥下頻度の測定に有用であることが示された。よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。

——博士（漢学）の部——

## 【1】

氏 名	むら た きぶ ろう
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 2 5 5 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 6 月 1 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	代替フロンを用いたエアゾール剤の製剤設計に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中川 晋作
	(副査) 教 授 宇野 公之 教 授 水口 裕之 教 授 橋本 均

## 論 文 内 容 の 要 旨

エアゾール剤 (Metered Dose Inhaler; MDI) は、50年代に特定フロン (クロロフルオロカーボン : CFC) を噴射剤として開発された経肺製剤である。MDI は、耐圧容器中に液化したCFC中に、懸濁化剤や共溶媒を用いて薬物を懸濁、或いは、溶解させた製剤であり、噴霧器具であるアクチュエータを用いて噴射すると、内容液のCFCは速やかに蒸発し、主薬成分が小さな粒子となり、呼吸と共に肺に送達される。特に、80年代後半になり、ステロイド剤であるベクロメタゾン、トリアムシノロン等のMDIの有用性および安全性が証明されて以来、吸入ステロイドは、喘息治療の第一選択薬となっている。従来、喘息治療には、経口ステロイド剤が服用されていたが、優れた効果の反面、月面症やリバウンド現象等の重篤な副作用があることから使用が制限されていた。MDI は、患部である肺組織へ直接薬物を送達することで、経口剤の20分の1程度の用量で同等の薬効が得られ、且つ、副作用の原因となる血中濃度を下げることにより著しく副作用を低減することに成功し、内服からの離脱を可能にした。

ところが、CFCが大気層のオゾン層を破壊し、有害な紫外線による様々な弊害を招いていることが明らかになると、1987年には、CFCの使用を2005年までに全廃するとしたモントリオール議定書が締結された。このため、CFCを噴射剤とするMDIについても、代替フロンを用いた製剤開発が急がれた。このような背景のもと、医薬用代替フロンとして、ヒドロキシプロロアルカン (HFA) であるHFA-134aおよびHFA-227が開発された。しかし、HFAは、薬物や添加剤の溶解性、更には、蒸気圧等の物性が、CFCと大きく異なることから、製剤化には困難が予想された。

本研究では、アステラス製薬㈱で喘息治療薬として市販されているストメリンDを題材に、新規MDIの設計を試み、HFAの製剤学的特性（薬物の溶解性・懸濁性・噴射特性）について評価し、HFA製剤の最適化につき考察した。

ストメリンDは、混合CFC (CFC11/ CFC12/CFC114) 中に、気管支拡張剤である硫酸イソプロテノール (IPS,  $\beta$  刺激薬) および奥化メチルアトロビン (AMB, 抗コリン薬)、消炎鎮痛剤であるデキサメタゾン (ステロイド) が懸濁した製剤である。懸濁型MDIは、適切に効果を発揮する為に、使用前に容器を振り、内容成分を暫くの間、均一に分散させる必要がある。通常、この均一な分散状態を維持する目的で懸濁化剤が添加される。また、製造時に薬物をCFCに懸濁させる際に、予め薬物を分散させる溶媒として分散剤が使用される。HFA中の薬物の懸濁状態には、薬物濃度依存性があり、ストメリンDの場合、目標の濃度を懸濁させるためには、懸濁化剤が必要であった。HFA

には、CFC製剤で使用されていた懸濁化剤や分散剤が溶解しないことから、懸濁化剤のスクリーニングを行った結果、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) に優れた効果があることを見出し、更に、MCTが分散剤となることを見出したことで、HFA处方を設計できた。

HFA製剤の噴霧特性は、空気力学的粒子径分布をカスケードインパクター法で評価した。一般に、吸入した粒子のうち、1~5  $\mu\text{m}$  程度の粒子径を有する薬物が肺内に到達し、薬効に寄与すると言われている。90年代後半に、ヒトが吸入した際の薬物の肺内分布がガンマシンチグラフィーにより評価され、薬物の粒子径分布との間に相関が認められるようになると、詳細な粒子径分布評価が求められるようになり、本手法が標準化された。この時、5.8  $\mu\text{m}$  以下に分布する薬物量を微粒子投与量 (Fine particle dose ; FPD) と定義し、吸入効率の指標とした。今回、CFC製剤も評価し、比較を行った。その結果、HFA製剤では、スロート部 (ヒトの口腔内および咽頭部に相当) への沈着量が低減され、CFC製剤よりも高いFPDを示すことが明らかとなった。また、アクチュエータのオリフィス径を小さくすること、及び、開口角度を広くすることにより、スロート部への沈着量を低減し、FPDを向上できる結果が得られた。このようにFPDが向上できる場合、より低い薬物濃度や、より少ない噴霧容量で同じ薬効が期待できるため、薬物濃度を下げる事により、製剤中の懸濁液の安定化を向上させたり、噴霧容量を下げることで、更なるFPDを向上させることも期待でき、HFAがCFCよりも優れた噴射剤になる可能性が示唆された。一方、ストメリンDについては、申請の都合上、CFC製剤と同じ用法用量で、同じFPDとなる必要があったが、アクチュエータの選択により、目的の製剤を設計することも可能であった。

また、HFA製剤の噴霧特性に及ぼす保管の影響について評価したところ、40 °C/75% RHで3ヵ月保管した製剤は、化学的には安定であるものの、FPDが著しく低下する現象を認め、エアゾール中水分の影響が示唆された。そこで、水分を添加した系で、MDIの噴霧特性に及ぼすエアゾール中水分含量の影響を詳細に検討した結果、約300 ppmという極微量の水分が噴霧特性に影響することを明らかにできた。今回は、圧力充填法の採用により製造時に混入する水分を制御し、定量バルブのガスケットの材質選択により保管中の水分透過を制御することで、噴霧特性の安定性を確保できた。

最後に、HFA製剤とCFC製剤のin vivoでの噴霧特性を比較する目的で、生物学的同等性試験を行った。吸入剤はPK試験では比較できず、効力試験による比較を行った。効力は、薬物の粒子径に応じた病変部位への薬物到達量に依存することから、ヒトと肺の構造が類似したサルを用いて評価した。また、一定条件下で薬物粒子を肺内に送達するため、人工呼吸器を装着し、気管カニューレを介して投与した。この時、HFA製剤とCFC製剤に含まれるIPSおよびAMBの効力を、ヒスタミン誘発気道収縮反応およびアセチルコリン誘発気道収縮反応によりそれぞれ評価した。その結果、いずれの薬物においても、同等の抑制率を示し、両製剤が、in vivoで同等の噴霧特性を有すことが示唆された。

以上、本研究により、HFA製剤が、CFC製剤よりも優れた噴霧特性を有すMDIになる可能性を示すことができた。また、HFA製剤の開発に必須となる、懸濁化剤・分散剤として、MCTを見出すことが出来た。更に、HFA製剤の噴霧特性に及ぼす水分の影響を明らかにし、厳密に水分の混入を抑制することで、噴霧特性の安定性を確保できるという有益なデータを得ることができた。これらの知見は、今後、多くの薬剤についてHFAを用いたMDIの開発を可能にすると共に、更なる噴霧特性の改善による吸入治療の最適化に貢献できるものと期待する。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エアゾール剤 (Metered Dose Inhaler; MDI) は、耐圧容器中に液化した特定フロン (クロロフルオロカーボン : CFC) 中に、懸濁化剤や共溶媒を用いて薬物を懸濁、或いは、溶解させた経肺製剤であり、噴霧器具であるアクチュエータを用いて噴射すると、内容液のCFCは速やかに蒸発し、主薬成分が小さな粒子となり、呼吸と共に肺に

送達される。しかし、CFCが大気層のオゾン層を破壊し、有害な紫外線による様々な弊害を招いていることが明らかになり、その結果1987年には、CFCの使用を2005年までに全廃するとしたモントリオール議定書が締結された。このため、CFCを噴射剤とするMDIについても、代替フロンを用いた製剤開発が急がれた。このような背景のもと、医薬用代替フロンとして、ヒドロキシフルオロアルカン（HFA）であるHFA-134aおよびHFA-227が開発された。しかし、HFAは、薬物や添加剤の溶解性、更には、蒸気圧等の物性が、CFCと大きく異なることから、製剤化には困難が予想された。本研究では、アステラス製薬で喘息治療薬として市販されているストメリンDを題材に、新規MDIの設計を試み、HFAの製剤学的特性（薬物の溶解性・懸濁性、噴射特性）について評価し、以下の結論を得た。

1. 新しい噴射剤であるHFAを用いた懸濁型MDIにおいて、高圧下で液化したHFA中に主薬を均一に懸濁させるためには、CFC製剤で汎用される懸濁化剤では改善できなかったが、新しい添加剤のスクリーニングを行うことにより、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）に懸濁性を改善する効果があることを見出した。
2. MCTに薬物が溶解しない場合は、MCTが、HFA製剤における新たな薬物の分散媒となることを見出した。HFA処方の分散媒としては、CFC処方のときから既知であり、且つ、HFA処方にも使用できたエタノール以外に選択肢がなかったことから、主薬の溶解性に応じた分散剤の選択が可能になった。
3. HFA製剤は、アクチュエータの噴霧口のオリフィス径および開口角を調整することで、CFC製剤に比べ、噴霧特性（微粒子投与量）を大きく改善できることを確認できた。また、アクチュエータの最適化により、CFC製剤と同等の噴霧特性（粒度分布、微粒子投与量）に調整することが可能であった。
4. 懸濁型HFA製剤の噴霧特性に、エアゾール中水分が影響することを見出した。HFA-227処方において安定な噴霧特性を確保するには、エアゾール水分値の上限規格（Critical moisture content、CMC）を設定する必要があり、ストメリンDの場合は320 ppm付近にCMCが存在することを明らかにした。
5. パルプのガスケットの材質に、水分透過性の低いクロロブレンゴムを使用することで、HFA製剤中への水分透過を抑制することができ、ICHガイドラインの長期安定試験条件下（25°C/75% RH）、2年後のエアゾール水分値は210 ppmであった。
6. CFC製剤とHFA製剤を用いた、カニクイザルの薬理試験により、硫酸イソプロテレノールと臭化メチルアトロビンの薬効を比較し、in-vivoにおける製剤の同等性（薬理効果）を確認できた。

本研究成果により、代替フロンであるHFA-134aまたはHFA-227を噴射剤としたエアゾール剤の開発における、新たな分散媒、および、新たな製法を提供することができた。更に、アクチュエータの設計による噴霧特性の最適化に関する知見を提供することができた。これらの知見は、今後の更なる、エアゾール剤の開発に貢献出来るものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと考える。

## 【2】

氏 名	郭 修 哈
博士の専攻分野の名称	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	第 25726 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 论 文 名	ボロン酸を捕捉補助基とするプローブ分子の合成と機能評価
论 文 審 查 委 員	（主査） 教授 小林 資正 （副査） 教授 藤岡 弘道 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聰

### 論文内容の要旨

天然薬物資源から見出される活性天然物は、その化学構造の多様性と強力な生物活性から、今なお新しい医薬品やリード化合物の探索源として有用である。一方で近年、化学の視点から生命現象を解明していくケミカルバイオロジー研究が盛んに行われているが、天然活性化合物はその構造の複雑さ故、生体内の標的分子との間に鍵と鍵穴のような特異的な相互作用を形成することから、生体のシステムを研究するためのツールとしてだけでなく、種々の未知な細胞内情報伝達及び細胞機能の調節に関わる分子の働きを解明するケミカルツールとしても重要な役割を担ってきている。

ケミカルバイオロジー研究の一つに生物活性物質の作用メカニズムを解明するためのプローブ分子を用いた標的タンパク質の同定があげられる。天然より得られた生物活性物質を医薬リードへと展開するためには、その詳細な作用メカニズムを解明することが不可欠であり、そのための最も直接的かつ有効な方法は、活性物質由来のプローブ分子を用いて結合タンパク質を捕捉することである。

一般的に、標的タンパク質の同定に用いるプローブ分子は、活性物質に対してある程度の長さのリンクを介してビオチンなどのタグを導入したアフィニティープローブが合成され、利用されている。細胞破碎液にプローブ分子を加えて標的タンパク質と結合させた後、アビジンビーズなどによるブルダウン、非特異結合したタンパク質の洗浄による精製などを経て、標的タンパク質の捕捉・同定が可能となる。一方で、このようなプローブ分子では、リンクを含めたタグの導入により分子サイズが大きくなり、標的タンパク質との親和性が大きく低下することがある。

ジアジリンやベンゾフェノンなどの光反応性基を導入したフォトアフィニティープローブが利用される場合はこれら光反応性基の嵩高さが標的タンパク質との結合に障害となったり、溶媒などタンパク質以外の様々な分子とも反応してしまうため、望みのタンパク質との結合率はそれほど高くないと言われている。また、共有結合で不可逆的に結合していることが、後のタンパク質の構造解析において障害となる場合があるなど、不利な面も持ち合わせている。

このような問題点を解決するために、著者は、標的タンパク質との親和性を向上させるような官能基を組み込むことで機能が向上したプローブ分子を合成できるのではないかと考え、捕捉補助基となりうる官能基としてボロン酸基に着目した。

ボロン酸基のホウ素原子は電子不足で、空の2p軌道を有し、求核性のヘテロ原子と可逆的な共有結

合を形成する性質を有することが知られている。また、ボロン酸基の高いリュス酸性は、特別の活性化を必要とせずに各種アミノ酸残基と強く結合することが期待できる。従って、既存のプローブ分子の中の適当な位置にボロン酸基を導入すれば、プローブ分子のタンパク質捕獲能を向上させることができると考えた。また、ボロン酸基とタンパク質との結合は可逆的であるため、適切な条件のもとで解離させることで標的タンパク質は天然型のままで得られることとなり、フォトアフィニティープローブの場合とは異なり、質量分析などによる構造解析には支障とならないと考えられる。

以上のことから、著者は、捕捉補助基としてボロン酸基を導入したプローブ分子を設計し、合成した。またボロン酸基を有する側鎖の導入によって、プローブ分子と標的タンパク質の親和性が向上するかどうかを検討した。

捕捉補助基としてのボロン酸の機能を検証するためのモデル実験として、グルタチオンをリガンドとするプローブ分子への適用を計画した。上杉らは、グルタチオンに対して、ポリエチレングリコールリンカーを介してビオチンタグを導入したプローブ分子が、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)を過剰発現させた大腸菌の破碎液からGSTを捕捉し、精製できることを報告している。この分子の適当な位置にボロン酸基を導入したプローブ分子を合成することで、GSTの捕捉能が上がるかどうかを検討することとした。

ボロン酸基の導入には、側鎖末端にボロン酸基を有するアミノ酸誘導体をビルディングブロックとして用いることとした。側鎖の末端に二重結合を有するアミノ酸誘導体を原料とし、数工程を経て、目的とするボロン酸基を有するグルタチオンのアフィニティープローブ分子の合成に成功した。

合成したプローブを用い、GSTを過剰発現させた大腸菌の破碎液からGSTの精製を行うことで、その機能を評価した。その結果、ボロン酸基を分子の適切な位置に導入することでプローブ分子とGSTとの親和性が向上し、ボロン酸基はプローブ分子と標的タンパク質との結合をより強固にする捕捉補助基として非常に有用であることを見いだした。

さらに、より高機能なプローブ分子を効率的に見出すために、システインを母核とするプローブ分子の合成法を開発するとともに、さらなる親和性の向上のため、ボロン酸部分の構造最適化についても検討した。Boc基で保護したシスチン誘導体から、数工程を経て、システインを母核としたボロン酸基を有するグルタチオンのアフィニティープローブ分子の合成に成功した。ボロン酸基を有する側鎖の種類とタンパク質捕獲能との相関をみるため、構造の異なるボロン酸側鎖を有する計8種のプローブ分子を合成することにも成功した。その中でベンゼン環上に二個のボロン酸基を導入したプローブでは、GSTの捕捉能が最も強くなつて、コントロールと比べて2.9倍になった。

このように、システインを母核として、種々のボロン酸基側鎖を有するプローブ分子を合成し、標的タンパク質の捕獲能の評価を通して、ボロン酸基をタンパク質捕獲補助基とするプローブ分子の有用性を証明することができた。

### 論文審査の結果の要旨

多彩な化学構造と強力な生物活性を有する活性天然物は、生体機能解析のための分子プローブとしてだけでなく医薬品やそのシーズとしても大きく貢献しているが、これまで見出された数多くの活性天然物の大半は標的分子が明らかにされていないことから、その利用はごく一部に限られてきた。また現在も活性物質の標的分子を明らかにするための簡便な手法がないために、多くの研究者が標的分子の解析に多大な時間とエネルギーを費やしているのが現状である。申請者は、活性物質由来のプローブ分子を用いた標的分子同定のための簡便かつ一般性の高い手法が確立できれば、ケミカルバイオロジー研究や創薬研究の分野に大きな発展をもたらすことができると考え、本研究を着想した。

一般的に、標的タンパク質の同定に用いるプローブ分子は、活性物質に対してある程度の長さのリンカを介してビオチンなどのタグを導入したアフィニティープローブが合成されて利用されている

が、リンカを含めたタグの導入により分子サイズが大きくなり、標的タンパク質との親和性が大きく低下することがある。一方、ジアジリンやベンゾフェノンなどの光反応性基を導入したフォトアフィニティープローブが利用される場合は、これら光反応性基の嵩高さが標的タンパク質との結合に障害となつたり、溶媒などタンパク質以外の様々な分子とも反応してしまうため、望みのタンパク質との結合率はそれほど高くないと言われている。

申請者はこのような問題点を解決するために、標的タンパク質との親和性を向上させるような官能基を組み込むことで機能が向上したプローブ分子を合成できるのではないかと考え、捕捉補助基となる官能基としてボロン酸基に着目した。ボロン酸基のホウ素原子は、求核性のヘテロ原子と可逆的な共有結合を形成することから、各種アミノ酸残基と結合することが期待できる。そこで、プローブ分子の適当な位置にボロン酸基を導入すれば、プローブ分子のタンパク質捕獲能を向上させることができ、また、ボロン酸基とタンパク質との結合が可逆的であるため、標的タンパク質の質量分析による解析には支障とならないと考えた。

そこで申請者は、捕捉補助基としてボロン酸基を導入したプローブ分子を設計・化学合成し、標的タンパク質の親和性が向上するかどうかを検討した。捕捉補助基としてのボロン酸の機能を検証するためのモデル実験として、グルタチオンをリガンドとし、標的分子のGST捕捉能が上がるかどうかを検討した。その結果、ボロン酸基を分子の適切な位置に導入することでプローブ分子とGSTとの親和性が向上することを見出した。さらに、より高機能なプローブ分子を効率的に見出すために、システインを母核とするプローブ分子の合成法を開発するとともに、さらなる親和性の向上のためにボロン酸部分の構造最適化についても検討し、構造の異なるボロン酸側鎖を有する計8種のプローブ分子を合成することにも成功した。その中でベンゼン環上に2個のボロン酸基を導入したプローブでは、GSTの捕捉能が最も強い捕捉能を示すを見出した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として十分価値のあるものと認められる。

### 【3】

氏名	山野 喜
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第25744号
学位授与年月日	平成25年1月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	潜在性結核菌に有効な抗菌物質の探索とケミカルジェネティクスによる その標的分子の解明
論文審査委員	(主査) 教授 小林 資正  (副査) 教授 藤岡 弘道 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聰

### 論文内容の要旨

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染により引き起こされる結核は、現在でも年間約200万人の死亡原因となっている感染症である。結核菌は主に排菌患者の咳やくしゃみ、呼気などを吸い込むことで肺に感染する

が、結核菌感染は他の細菌感染と異なり、多くの場合、宿主の免疫応答により結核の発症は回避される。しかし一部の菌は、免疫細胞により形成されたgranuloma(肉芽腫)内において、その代謝経路を変化させ潜在状態で数十年という長期に渡り生存し、老化、HIV感染、抗がん剤治療や免疫抑制剤の使用などによる免疫力の低下を機に再び活性化し、結核を発症することが知られている。また潜在性結核菌は既存の抗結核薬に対して低感受性であることが知られており、このことが、多剤併用による最低6ヵ月という長期の化学療法が必要な主因と考えられている。これらのことから、潜在性結核菌にも効果的に作用する新たな医薬シーズの探索と結核に対する新規薬剤標的分子の開拓は重要な課題である。そこで筆者は、潜在状態の結核菌にも有効な新規抗結核薬のリード化合物の創製を目的に、granuloma内の環境およびgranuloma内での結核菌の代謝変化に着目した2つの評価系(低酸素培養条件下で抗菌活性を保持する化合物のスクリーニング、脂肪酸炭素源培地選択的な抗菌物質のスクリーニング)を用いて、海綿の抽出エキスライブラリーを対象とする探索研究を行った。

その結果、沖縄県産海綿*Neamphius* sp.のMeOH抽出エキスから、neamphamide Bと命名した新規環状デブシペプチドを見出し、質量分析およびNMRスペクトル解析によりその平面構造を3-hydroxy-2,4,6-trimethylheptanoic acid (Htmha)-asparagine (Asn)-4-amino-7-guanidino-2,3-dihydroxyheptanoic acid (Agdha)-3,4-dimethylglutamine (3,4-diMeGln)-cycle (threonine (Thr<sup>1</sup>)-threonine (Thr<sup>2</sup>)-arginine (Arg)-leucine (Leu)-N-methylglutamine (NMeGln)-β-methoxytyrosine (βOMeTry)-homoprolidine (Hpr))であると決定した。また、各アミノ酸の立体構造は、neamphamide Bの加水分解物を、FDAAまたはGITCで誘導体化し、標品のDおよびLアミノ酸の誘導体とHPLC上での保持時間を比較することにより決定した。その結果Asn、Hpr、Arg、Leuおよび2つのThrの絶対立体構造はそれぞれL-Asn、L-Hpr、D-Arg、L-LeuおよびD-allo-Thrであることが明らかとなった。さらにAgdhaの立体化学に関しては、類縁化合物であるcallipeltin Aの立体構造を参考に、その結合定数から相対配置を推定した。Neamphamide Bは*M. smegmatis*に対して好気培養条件および潜在状態を誘導する低酸素培養条件において1.56 μg/mLの最小生育阻止濃度(MIC)を示し、*M. bovis* BCGに対しては好気培養条件で6.25 μg/mL、低酸素培養条件で12.5 μg/mLのMICを示した。

また、インドネシア産海綿*Agelas* sp.のMeOH抽出エキスからは、ジテルペンアルカロイドagelasine B、CおよびDを単離した。これらの化合物はいずれも、好気培養条件および潜在状態を誘導する低酸素培養条件の両条件下において、*M. smegmatis*に対して0.8-3.13 μg/mLのMICを示し、*M. bovis* BCGに対しては1.56-12.5 μg/mLのMICを示した。

脂肪酸炭素源培地選択的な抗菌物質の探索では、インドネシア産海綿*Melophlus* sp.のMeOH抽出エキスから、グルコースを炭素源とする培地と比較して、プロピオン酸を炭素源とする培地選択的に抗菌活性を示す化合物として、テトラミン酸誘導体melophlin A、G、HおよびIを単離した。Melophlin類は*M. smegmatis*に対して、glucoseまたはpalmitateを炭素源とする培地で3.13-25 μg/mLのMICを示すのに対して、propionateを炭素源とする培地ではMIC 0.4-0.8 μg/mLと4倍以上の選択的な抗菌活性を示した。また、*M. bovis* BCGに対しても同様に、4倍以上のpropionate含有培地選択的な抗菌活性を示した。

一方、これらPhenotypic Screeningにより得られた化合物は新規薬剤標的分子を阻害する抗菌物質であることが期待されるが、新規標的分子の解析には多くの時間を要するという問題がある。そのような中、筆者らは、簡便に抗菌物質の標的分子を明らかにする方法として、「抗菌物質の標的分子の高発現株は、その抗菌物質に対して耐性を示す」という考えを基本にしたゲノムDNAライブラリーを利用する抗菌物質の標的分子解析法を確立している。本研究では、取得量が多く、強い抗菌活性を示したagelasine Dおよびmelophlin Aに本方法を適用して、その標的分子解析を行った。すなわち、*M. bovis* BCGのゲノムから作成したゲノムDNAライブラリーで、*M. smegmatis*を形質転換し、ランダムに*M. bovis* BCG株のゲノム断片を高発現する約4,000の形質転換株を作成した。そしてこの中から、化合物に耐性を示す形質転換株を取得後、そこに含まれるcosmidの配列を解析し、さらに分割した小さなゲノムを高発現する形質転換株の作成と化合物に対する耐性の有無を確認して行き、最終的に、化合物に対して耐性を付与する遺伝子を明らかにすることを試みた。その結果、agelasine Dについては、*M. bovis* BCGのdioxygenaseと予想されるBCG3185c遺伝子を高発現させた場合に、agelasine Dに対して耐性を示した。さらにBCG3185c遺伝子をHis-tag融合タンパク質として発現させ、agelasine Dとの結合親和性をBIACOREにより解析した結果、解離定数(K<sub>D</sub>)が2.42 μMと算出され、agelasine DとBCG3185c遺伝子のHis-tag融合タンパク質が直接結合していることが明らかとなった。一方melophlin Aについても同様な手法を適応して、

melophlin Aに対して耐性を付与する遺伝子を探索した結果、*M. bovis* BCGのBCG1083遺伝子(possibly exopolypophosphatase)とBCG1321c遺伝子(hypothetical HIT-like protein)を高発現させた場合に、melophlin Aに対して耐性を示すことを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

結核は、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) を吸い込むことで肺に感染する感染症で、現在でも年間約200万人の患者が死亡する。多くの場合、宿主の免疫応答により結核の発症は回避されるが、一部の菌は、免疫細胞により形成されたgranuloma(肉芽腫)内において潜在状態で数十年という長期に渡り生存することから、多剤併用による最低6ヵ月という長期の化学療法が必要である。そして、老化、HIV感染、抗がん剤治療や免疫抑制剤の使用などによる免疫力の低下を機に再び活性化し、結核を発症することが知られている。

申請者は、この潜在性結核菌にも効果的に作用する新たな抗菌剤シーズの探索と結核に対する新規薬剤標的分子の開拓を目指して、granuloma内の環境およびgranuloma内での結核菌の代謝変化に着目した低酸素培養条件下で抗菌活性を保持する化合物を探索するスクリーニングと新たに構築した脂肪酸炭素源培地選択的な抗菌物質のスクリーニングを用いて、海綿の抽出エキスライブラリーからの探索研究を行った。

その結果、低酸素培養条件下で抗菌活性を保持する化合物のスクリーニングからは、沖縄で採取された海綿 (*Neamphius* sp.) から、neamphamide Bと命名した環状デブシペプチド構造を有する活性物質を見出し、その化学構造を解析した。また、インドネシアで採取した海綿 (*Agelas* sp.) からは、活性物質としてジテルペンアルカロイドagelasine B、CおよびDを見出した。一方、脂肪酸炭素源培地選択的な抗菌物質のスクリーニングからは、インドネシアで採取した海綿 (*Melophlus* sp.) から、グルコースを炭素源とする培地と比較して、プロピオン酸を炭素源とする培地選択的に抗菌活性を示す化合物として、テトラミン酸誘導体melophlin A、G、HおよびIを見出した。

申請者らは、ゲノムDNAライブラリーを利用する抗菌物質の標的分子解析法を確立しており、agelasine Dおよびmelophlin Aの標的分子解析を行った。その結果、agelasine Dについては、*M. bovis* BCGのdioxygenaseと予想されるBCG3185c遺伝子を高発現させた場合に、agelasine Dに対して耐性を示した。さらにBCG3185c遺伝子をHis-tag融合タンパク質として発現させ、agelasine Dとの結合親和性を共鳴プラズモン法により解析した結果、agelasine DとBCG3185c遺伝子のHis-tag融合タンパク質が直接結合することを明らかにした。一方、melophlin Aについても同様な手法を適応して、melophlin Aに対して耐性を付与する遺伝子を探索した結果、*M. bovis* BCGのBCG1083遺伝子(possibly exopolypophosphatase)とBCG1321c遺伝子(hypothetical HIT-like protein)を高発現させた場合に、melophlin Aに対して耐性を示すことを明らかにした。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として十分価値のあるものと認められる。

氏名	小松秀行
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25956号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	オキサゾール含有マクロライド leiodolide A の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 小林 資正 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聰

### 論文内容の要旨

オキサゾール含有マクロライドは、海洋天然物に多く見られ、また癌細胞の増殖を阻害するものが多くの医薬品シードとして期待される化合物群である。これまでにdisorazole Aやrhizoxin Dなど特異な化学構造を有するものが数多く見出されている。その中の一つであるleiodolide Aは、2006年に海綿から単離、構造決定された19員環マクロライドであり、構造的特徴として共役オキサゾールと複数の不斉点を有している。C13位のメチル基の立体化学は決定されておらず、未だ全合成例もない。さらに、天然より採取されるleiodolide類は極微量であることから、leiodolide Aの有する生物活性を精査し、医薬品シーズとしての展開を図るために本天然物を大量に供給するルートの確立は重要である。そこで、これらの問題点の解決を目指して、著者は本天然物の合成研究に着手した。

Leiodolide Aの合成に先立ち、まずオキサゾール環の新規実用的合成法を開発した。多くの天然物に含まれる複素環であるオキサゾール環の合成法を開発することは重要な課題である。特に天然では、セリンなどから生合成されるため、多くのオキサゾール含有天然物は4位に置換基を有する。そのため、4位置換体の合成は特に重要である。これまでに報告された4位置換オキサゾールの一般的な合成法は、カルボン酸を原料に用いる方法が汎用されている。本法は多くの合成に幅広く用いられる有用な手法であるが、比較的高価な試薬を用いることや変換に3段階を必要とするといった問題点があった。

一方、著者の研究室ではこれまでに、アルデヒドとジアミンを原料に用いるイミダゾリンの合成法を報告している。すなわち、両者を縮合することで生じるアミナールをNBSにより酸化し、イミダゾリンへ変換する手法である。著者はイミダゾリン合成法の展開として、ジアミンに代えセリンメチルエスチルを用いアルデヒドと反応させることで、オキサゾリンの合成が可能ではないかと考えた。本法を検討した結果、新規オキサゾリン合成法を見出した。すなわち、アルデヒドとセリンメチルエスチルの縮合により $N,O$ -アセタールを形成させ、NCSによるワンポット縮合-酸化反応により3-Oキサゾリンへと変換し、続く酸化により4位にエスチルが置換したオキサゾール環を合成するという手法である。本法は、アルデヒドから4位エスチル置換オキサゾールを得る初めての一般的な合成法である。

また、4位にエスチルを持つ3-Oキサゾリンの有機合成的変換反応はこれまで殆ど研究されていない。そこで著者は、イミンやエスチル、 $N,O$ -アセタールといった複数の求電子的な官能基を持つ3-Oキサゾリンの骨格に着目し、求核剤との反応を検討した。4位にエスチルを持つ3-OキサゾリンとGrignard試薬の反応において、複数の求電子的官能基を有する中、エスチルを選択的にケトンへ変換できる本複素環独特の興味深い反応性を見出した。本変換の後、エスチル体の酸化と同様に3-Oキサゾリンの4位ケトン置換オキサゾールへの変換にも成功した。

次に、本法を利用した、オキサゾール含有の天然物であるleiodolide Aの合成研究を行った。これま

でに、leiodolide Aの全合成研究ではなく、類縁体のleiodolide Bに関してのみ2011年にFürstnerらによって報告されたが、彼らの合成では天然物の構造決定までは至らなかった。一方、著者らは、leiodolide Aの合成から問題の解決に着手した。合成は、立体が決定されていないC13位のメチル基を確実に作り分けることが重要である。そこで、両エナンチオマーが市販されているcitronellalを原料に用いることで、確実に両ジアステロマーを合成した。まず、(+)-citronellalからの合成を示す。(+) -Citronellalを用いCorey-Fuchsアルキン合成を適用し、パラホルムアルデヒドと反応させることでプロパルギルアルコールを得た。得られたアルキンをキノリン存在下Pd/BaSO<sub>4</sub>を用いて接触還元し、cis体のアリルアルコールへと誘導し、Sharplessの不斉エポキシ化反応を適用しエポキシ体を合成した。得られたエポキシドの位置選択的開環反応と水酸基の保護、オゾン酸化を行い、アルデヒドを得た。このアルデヒド体に対し、先ほど示したオキサゾール合成法を適用し、高収率でケトオキサゾール体へと変換した。

次に、ケトオキサゾールにHWE反応を適用し、不飽和エスチルを合成し、DIBALで還元、その後、二酸化マンガンによりアリルアルコールを酸化することでアルデヒドへと変換した。Leiodolide AのC4,5位に当たる不斉点の構築には、Evansの不斉アルドール反応を適用し、立体選択的にアルコール体を合成した。TBS基で水酸基を保護し、LiBH<sub>4</sub>によりEvansの不斉補助基を還元的に外しアルコールへと変換後、Dess-Martin酸化によりアルデヒド体を合成した。このアルデヒド体にHWE反応を行い、続いて、一級水酸基に結合したTBS基の選択的な脱保護、Dess-Martin酸化を行うことでオキサゾールを含むマクロ環フラグメントの合成を達成した。続いて、別途合成した側鎖フラグメントとマクロ環フラグメントにNHC反応を適用し、カップリング体を得た。立体選択性は触媒的不斉反応条件に付すことでも向上が見られた。続いて、Me<sub>3</sub>SnOHを適用し、メチルエスチルを選択的にカルボン酸へと変換し、得られたカルボン酸に対しマクロラクトン化反応を行った。マクロラクトン化反応はこれまでに数多く報告されているが、その一つに著者の研究室ではethoxy vinyl ester (EVE)を経由する手法を報告している。すなわち、ルテニウム触媒存在下、エトキシアセチレンをカルボン酸に付加させて、定量的にEVEへと誘導し、得られたEVEを酸触媒で処理することでマクロラクトン体を与える手法である。EVEを経由する本反応条件を今回のヒドロキシカルボン酸に適用したところ19員環化合物が高収率で得られた。マクロラクトン化反応の定法である山口法や椎名法も検討したが、本基質に対してはEVE法が最も有効であることが分かった。次にHF-ピリジンを用い、TBS基を脱保護し、最後にLiOHによる末端エスチルの脱保護を行い、leiodolide A (13Me α) の合成を達成した。

また、ほぼ同様のルートでC13位メチル基の立体がβ体のleiodolide A (13Me β) も(-)-citronellalから合成した。

今回合成したleiodolide Aの提唱構造体を単離された天然物のチャートと比較した。その結果、13位のメチル基の立体化学がα体である可能性と、合成した論文提唱構造と天然物のチャートのずれが大きいC2-6の間の提唱構造に誤りがある可能性を示唆する結果を得た。

### 論文審査の結果の要旨

オキサゾール含有マクロライドは、海洋天然物に多く見られる骨格であり、また癌細胞の増殖を阻害するものが多くの医薬品シードとして期待される化合物群である。その中の一つであるleiodolide Aは、2006年に海綿から単離、構造決定された19員環マクロライドである。構造的特徴として共役オキサゾールと複数の不斉点を有しており、その中の一つであるC13位のメチル基の立体化学は決定されておらず、未だ全合成例もない。さらに、天然より採取されるleiodolide類は極微量であることから、leiodolide Aの有する生物活性を精査し、医薬品シーズとしての展開を図るために本天然物を大量に供給するルートの確立は重要である。そこで、これらの問題点の解決を目指して、leiodolide Aの合成研究に着手した。

Leiodolide Aの主要骨格の一つであるオキサゾール環は医薬品や生物活性化合物に多く含まれる複素環である。これまでに多くの合成法が見出されてきたが、一般的な合成法は原料にカルボン酸を用いている。一方、今回小松君はアルデヒドからオキサゾールを得る初の方法を見出した。すなわち、アルデヒドとセリンメチルエスチルの縮合により生じる $N,O$ -アセタールを酸化することで3-Oキサゾリンを与える。このものをさらに酸化することでオキサゾールへと変換できる。

また、合成中間体の $\beta$ -オキサゾリンはイミンやエステル、 $\alpha$ -アセタールといった求電子的な官能基を複数有しており、求核種との反応に興味が持たれた。検討した結果、Grignard試薬を反応させることで、複数の求電子的官能基の中のエステルのみが選択的に反応し、ケトン体が高収率で得られることを見出した。このケトン置換オキサゾリンも酸化することで、ケトン置換オキサゾールへの変換にも成功した。

オキサゾール含有マクロライド leiodolide A はこれまで 2 例の合成研究はあるが、いずれも構造の決定には至っていない。そこで、小松君は先のオキサゾール合成法やマクロラクトン化反応、NHK 反応などを用い、本天然物の合成を行い、達成した。明らかにされていない、不斉点における 2 つの可能性のある化合物を作り分け、2 つのジアステレオマーの合成を行ったが、天然物とは一致しなかった。そこで、今回合成した化合物のフィジカルデータから類推し、天然物の推定構造を示した。推定構造の化合物を合成することで天然物の構造が明らかとされる可能性があり、期待が持てる。

以上の結果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。

### 【5】

氏 名	清水 かほり
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学 位 記 番 号	第 25957 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	マイクロ RNA を利用してウイルス遺伝子の発現を抑制可能な新規 Adeno ウイルスベクターの開発に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 水口 裕之 (副査) 教授 中川 晋作 教授 八木 清仁 教授 辻川 和丈

### 論 文 内 容 の 要 旨

アデノウイルス (Ad) ベクターは、遺伝子導入ベクターとして多くの長所を有しており、遺伝子治療臨床研究において最も汎用されている。従来の非増殖型 Ad ベクターは自己増殖に必須の E1 遺伝子を欠損させることで、理論上 Ad 遺伝子が発現しないよう設計されている。しかし遺伝子導入後、わずかに E1 遺伝子非依存的に Ad タンパク質が発現することで、これら Ad タンパク質に対する細胞性免疫が誘導されるとともに、Ad タンパク質そのものによって組織障害が引き起こされることが問題となっている。またそれにより、Ad ベクターによる導入遺伝子の発現が減弱することが報告されている。これらの問題に対しこれまでに、Ad タンパク質の発現を抑制可能な Ad ベクターの開発が試みられてきたが、それら Ad ベクターは大量調製が困難であること、調製に特殊なパッケージング細胞を要することから汎用されるには至っていない。そこで本研究では、マ

イクロ RNA (miRNA) を利用することで Ad 遺伝子の発現を抑制可能で、かつ容易にベクターが大量に調製可能な新規 Ad ベクターの開発を試みた。

これまでに非増殖型 Ad ベクター作用後に Ad 遺伝子が発現してくることは知られていたが、それらの発現について系統的に検討した報告はなかったため、まず非増殖型 Ad ベクター作用後の各 Ad 遺伝子の発現プロファイルを定量的 RT-PCR 法を用いて解析した。ヒト肝癌細胞株 SK HEP-1 細胞、正常細胞であるヒト胎児肺線維芽細胞 WI38 細胞に非増殖型 Ad ベクターを作用させ、代表的な Ad 遺伝子 (hexon, fiber, pIX, E2A, E4 遺伝子等) の発現を経時的に検討したところ、E2A, E4, pIX 遺伝子の有意な発現が検出され、他の Ad 遺伝子発現量はほぼ検出限界以下であった。また Ad ベクター投与後のマウス肝臓における Ad 遺伝子の発現についても解析したところ、E2A, E4, pIX 遺伝子の有意な発現が検出された。以上の結果から、非増殖型 Ad ベクターより非特異的に発現する Ad 遺伝子は、主に E2A, E4, pIX 遺伝子であることが明らかとなった。

次に、miRNA の遺伝子発現制御機構を利用して、非増殖型 Ad ベクターより非特異的に発現することが確認された E2A, E4, pIX 遺伝子の発現を抑制することを試みた。miRNA は約 22 塩基の non-coding RNA であり、標的とする mRNA の 3' 非翻訳領域に存在する部分的相補配列に結合し、タンパク質への翻訳を抑制することで遺伝子発現を抑制する。そこで E2A, E4 または pIX 遺伝子の 3' 非翻訳領域に、肝臓特異的な miR-122a、もしくは脾臓特異的な miR-142-3p の完全相補配列 4 コピーを挿入した Ad ベクターを開発した。miRNA の標的配列としては、Ad ベクターが全身投与後、投与量の 90% 以上が肝臓に集積するため miR-122a を、また Ad タンパク質に対する免疫応答において脾臓の樹状細胞・マクロファージが関与するため miR-142-3p を選択した。これら miRNA はパッケージング細胞である 293 細胞には発現していないため Ad ベクター増幅は阻害されず、従来型 Ad ベクターと同程度のタイマー量が容易に回収可能であった。そして、これら miRNA の標的配列を挿入することで Ad 遺伝子の発現が抑制可能か検討するため、これら Ad ベクターをマウスに尾静脈内投与後の各 Ad 遺伝子の発現を検討したところ、miRNA の発現プロファイルに依存して各 Ad 遺伝子の発現を抑制することに成功した。特に E4 遺伝子の 3' 非翻訳領域に miR-122a の標的配列を挿入したベクター (Ad-E4-122aT) においては、他の Ad ベクターによる各種 Ad 遺伝子発現量と比較して、E4 遺伝子のみならず調べた全ての Ad 遺伝子の発現が劇的に抑制された。

これら Ad ベクターによる肝障害を検討するため、Ad ベクター投与後、肝障害の指標である血清中 alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST) 値を経時的に測定したところ、Ad-E4-122aT では血清中の ALT・AST 値が従来型 Ad ベクターと比較して 1/2 ~ 1/4 に抑制された。さらにマウス肝臓切片を作製し肝障害を評価したところ、従来型 Ad ベクターでは肝細胞の細胞質に強い空胞化が観察されたのに対し、Ad-E4-122aT においては空胞化が観察されず、肝障害が大きく抑制された。これらの結果より、Ad-E4-122aT は従来型 Ad ベクターと比較して肝障害性が低く安全性が高いこと、そして肝臓での E4 遺伝子の発現を抑制することが Ad ベクターによる肝障害の抑制に重要なことが示された。次に、肝障害を抑制することで導入遺伝子の発現プロファイルが改善するか検討するため、レポーター遺伝子として murine secreted embryonic alkaline phosphatase (mSEAP) 遺伝子を搭載した従来型 Ad ベクターと、最も肝障害が抑制されていた Ad-E4-122aT をマウスに静脈内投与し、血清中 mSEAP 発現量を測定したところ、従来型 Ad ベクターおよび Ad-E4-122aT 投与群はともに投与 6 日後まで高い mSEAP 発現を示し、以後徐々に低下していった。しかし Ad-E4-122aT は、従来型 Ad ベクターと比較して同程度またはそれ以上の mSEAP 発現量を示した。

Ad-E4-122aT が従来型 Ad ベクターよりも肝障害性が低い原因を検討するため、Ad タンパク質に対する細胞性免疫応答を検討したところ、Ad-E4-122aT をはじめ全ての Ad ベクター投与群において脾臓中のヘキソン (Ad ベクターの主要エピトープ) 特異的な細胞傷害性 T 細胞の割合が上昇したもの、その値は同程度であった。これらの結果より、Ad-E4-122aT は細胞傷害性 T 細胞非依存的なメカニズムによる肝障害が抑制されていることが示唆された。そこで、Ad-E4-122aT では本当に免疫非依存的な経路による肝障害が抑制されているかを検討するため、免疫不全マウス (Rag2/IL2r $\gamma$ c 欠損マウス) に Ad ベクターを静脈内投与し、血清中 ALT・AST 値を測定したところ、従来型 Ad ベクターにおいては有意に上昇したことに対し、Ad-E4-122aT では PBS 投与群と同様、全く上昇がみられなかった。これらの結果より、Ad-E4-122aT では免疫非依存的な経路による肝障害、おそらく Ad タンパク質による直接的な肝障害が抑制されていることが示唆された。

以上の結果より、E4遺伝子の3'非翻訳領域にmiR-122aの標的配列を挿入したAdベクターは、従来型Adベクターよりも肝障害性が低く、高い遺伝子発現を示すこと、肝臓でのE4遺伝子の発現を抑制することでAdベクターによる肝障害を軽減可能であることが示された。近年、遺伝子発現を制御するmiRNAや長鎖ノンコーディングRNA等の報告により、種々の新しい遺伝子発現制御機構が明らかとなってきた。このような新たな遺伝子発現制御機構を遺伝子導入ベクターに応用することで、有効性・安全性に優れた次世代型遺伝子導入ベクターの開発が可能になるとともに、それらが遺伝子治療臨床研究をはじめ、生命科学研究に貢献することを期待する。

#### 論文審査の結果の要旨

アデノウイルス(Ad)ベクターは、遺伝子導入ベクターとして多くの長所を有しており、遺伝子治療臨床研究において最も汎用されている。従来の非増殖型Adベクターは自己増殖に必須のE1遺伝子を欠損させることで、理論上Ad遺伝子が発現しないよう設計されている。しかし遺伝子導入後、わずかにE1遺伝子非依存的にAdタンパク質が発現することで、これらAdタンパク質に対する細胞免疫が誘導されるとともに、Adタンパク質そのものによって組織障害が引き起こされることが問題となっている。またそれにより、Adベクターによる導入遺伝子の発現が減弱することが報告されている。これらの問題に対しこれまでに、Adタンパク質の発現を抑制可能なAdベクターの開発が試みられてきたが、それらAdベクターは大量調製が困難であること、調製に特殊なパッケージング細胞を要することから汎用されるには至っていない。そこで本研究では、マイクロRNA(miRNA)を利用してAd遺伝子の発現を抑制可能で、かつ容易にベクターが大量に調製可能な新規Adベクターの開発を試み、以下の結果を得た。

1. 非増殖型Adベクター作用後、非特異的にAd遺伝子が発現すること、中でもE2A、E4、pIX遺伝子が主に発現することを明らかにした。
2. AdベクターのE2A、E4、またはpIX遺伝子の3'非翻訳領域に、miRNAの標的配列を挿入したAdベクターを開発した。それらAdベクターでは、miRNAの発現プロファイルに依存して、それぞれのAd遺伝子の発現を抑制することに成功した。また、それらAdベクターは、通常の調整方法を用いて、従来型Adベクターと同程度のタイターラー量が容易に回収可能であった。
3. E4遺伝子の3'非翻訳領域にmiR-122aの標的配列を挿入したAdベクターは、静脈内投与後、従来型Adベクターよりも肝障害性が低く、高い遺伝子発現を示した。
4. 肝臓でのE4遺伝子の発現を抑制することで、Adベクターによる肝障害を軽減可能であることを明らかにした。

以上、本研究より、E4遺伝子の3'非翻訳領域にmiR-122aの標的配列を挿入したAdベクターは、従来型Adベクターよりも肝障害性が低く、高い遺伝子発現を示すこと、肝臓でのE4遺伝子の発現を抑制することでAdベクターによる肝障害を軽減可能であることが示された。近年、遺伝子発現を制御するmiRNAや長鎖ノンコーディングRNA等の報告により、種々の新しい遺伝子発現制御機構が明らかとなってきた。本研究では、miRNAを利用することで、ウイルス遺伝子の非特異的な発現を抑制可能な新規Adベクターを開発した。このように新たな遺伝子発現制御機構を遺伝子導入ベクターに応用することで、有効性・安全性に優れた次世代型遺伝子導入ベクターの開発が可能になるとともに、それらが遺伝子治療臨床研究をはじめ、生命科学研究に貢献することを期待するものであり、極めて意義深く、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。

【6】

氏名	つじ の ひろ ふみ 辻 野 博 文
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25958号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
薬学研究科分子薬科学専攻	
学位論文名	サイトグロビンの多量体形成による活性酸素種との反応性制御
論文審査委員	(主査) 教授 宇野 公之 (副査) 教授 高木 達也 教授 大久保 忠恭 教授 小比賀 聰

#### 論文内容の要旨

サイトグロビン(Cgb)は2001年に発見されたグロビンタンパク質である。補欠分子團としてヘムを含み、典型的なグロビンフォールドをとっていることからヘモグロビン(Hb)やミオグロビン(Mb)と同様のグロビンファミリーの一種とされている。しかしながら、ヘムの配位状態は5配位構造をとるHbやMbとは大きく異なっており、ヘムの上下からHisが配位した6配位構造をとっている。このヘム鉄は三価(ferric)と二価(ferrous)の二つの状態をとり、それぞれ結合可能な配位子が異なる。さらに、Cgbは構造内に2つのCys残基を有しており、発表されているX線結晶構造として、Cysが還元されているmonomerのものと、Cys同士がジスルフィド結合を形成したdimerのものが報告されている。また、ジスルフィド結合の還元剤であるDTTの有無によって酸素の結合親和性が変化することが報告されているが、その詳細についてはわかっていない。

また、Cgbの生理的機能については様々な仮説が立てられているが、未だに確定していない。Cgbは人の全身の細胞で発現しており、通常は低レベルに抑えられているCgb濃度が、虚血に応答して高レベルになることが報告されており、虚血再灌流に伴う細胞障害からの保護作用を持っているのではないかと考えられているがその詳細はわかっていない。また、ある種のがん細胞では非常に高いレベルでCgb遺伝子がメチル化されていることが確認されている。さらには、Cgbをノックダウンしたマウスではがん原性物質に対する感受性が上昇し、がん化が促進されることがわかっている。がん化に伴い、炎症系カスケードが上昇していたことからCgbは活性酸素種(ROS)の消去系に関わっているのではないかと考えられている。実際にCgbを発現させた細胞ではROSによる細胞障害が低く抑えられているという報告がされている。ROS発生時における生体内の酸化還元環境の変化はジスルフィド結合にも影響をおよぼすため、本研究ではまずジスルフィドの有無による親和性の変化について詳細を明らかとすることにした。さらに、多くの機能仮説と関連性を持つROSとの反応性に着目し、得られたCgbとジスルフィド結合の関係を踏まえたうえで、CgbとROSとの関わりについての研究を行うこととした。

まず、ジスルフィド結合の還元剤となる2-メルカプトエタノール(2-ME)を加えずにSDS-PAGEを行い、ジスルフィド結合の確認を行ったところ、多くの多量体成分の混在が確認された。そこでこれら複数の成分をゲルろ過クロマトグラフィーにより分離し、多量体ごとの親和性を測定した。Ferric状態のCgbに対して、シアン化物イオン(CN<sup>-</sup>)の親和性を測定することにより、Cgbはtetramer、dimer、monomerの各fractionで全く異なる親和性を示すことを明らかとした。さらにCys残基を持たない変異体2CSとの比較により、monomerに存在するSS型、およびSH型の配位子親和性の異なる二つの成分の同定を行った。ここでmonomer SS型とはCys残基を介して分子内ジスルフィド結合を形成しているものであり、monomer SH型とはジスルフィド結合を形成していないものである。この中で最も親和性が高いものはmonomer SS型であり、最も親和性が低いtetramerとは約1000倍も親和性が異なっていた。

Cgbが配位子親和性の異なる多量体形成能 (monomer SS型、monomer SH型、dimer、tetramer) を持つことを明らかにしたため、次に多量体形成能をふまえてROSとの関係を探った。スーパー-オキサイドプローブであるBESSoを用いた測定により、Cgbのすべての多量体がスーパー-オキサイドの消去能を有していることを見出した。その中で、monomer SS型のみの特徴として、ferric状態でスーパー-オキサイドと反応することでヘム鉄が還元され、そこに酸素が結合したoxy型を生成することが紫外可視吸光スペクトルの測定により確認された。また、monomer SS型はスーパー-オキサイドとの反応で生成したoxy状態とNOが反応することでCgbがferric状態に戻るところが観察された。さらに、monomer SS型は本反応に伴い基質であるスーパー-オキサイドとNOを用いてペルオキシナイトライド(ONOO<sup>-</sup>)の產生を促進していることを、DCDHFを用いた実験により明らかとした。

以上の知見から、Cgbの生体内反応を考察する。はじめに示したように、Cgbは虚血再灌流に伴う障害からの細胞保護機能を担っていることが報告されている。Cgbはすべての多量体がスーパー-オキサイドの消去能を持っており、通常は細胞障害を抑えるためにROS消去を行っていると予想される。一方でCgbのmonomer SS型のみONOO<sup>-</sup>产生促進能も有していた。ONOO<sup>-</sup>はPI-3-K/Aktシグナルを活性化することで虚血再灌流時の細胞生存率を上昇させるが、高濃度のONOO<sup>-</sup>はONOOHなどへの変化を経て高い細胞障害性を示す。そこでONOO<sup>-</sup>の产生量を厳しく制御する必要があるが、Cgbは多量体の形成によってそれを行っていると予想される。通常状態でスーパー-オキサイド消去を担っていたCgbは虚血再灌流が起こると、虚血に伴う細胞の還元的環境下ではジスルフィド結合が開裂、再灌流に伴う酸化的環境下ではジスルフィド結合が再形成され、多量体群が再編成されることで適切な量のONOO<sup>-</sup>を产生し、シグナル活性化により細胞生存に寄与していると考えられた。

このように、CgbはCysを介して細胞内の酸化還元状態を感知し、SS結合の組換えを行うことによるスーパー-オキサイドやONOO<sup>-</sup>の消去・产生的制御を通して細胞保護機能を発現しているものと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

サイトグロビン (Cgb) は 2001 年に発見された新規グロビンタンパク質であり、全身の細胞で発現している。コラーゲン合成系への酸素供給や、虚血状態に応答した発現誘導による活性酸素からの細胞保護機能を担うと提案されているものの、発見から 10 年以上が経過した今なお、Cgb の生理的な役割や反応機構については不明である。本論文では、分子レベルから Cgb の機能を探るべく、特に 2 つの Cys 残基の役割に注目して検証した結果が述べられている。

上述の通り、Cgb は 2 つの Cys 残基を有しており、X 線結晶構造解析により単量体と二量体を形成することが報告されている。前者では 38 位と 83 位の Cys がともに還元されている一方で、後者では両 Cys 残基がサブユニット間で相互にジスルフィド結合を形成している。ジスルフィド結合の還元剤である DTT の添加により酸素の結合親和性が変化することが報告されているため、ジスルフィド結合の形成が Cgb の機能と密接に関わると考えられる。そこでまず、本論文では Cys 残基を介した多量体の形成について検討した。ジスルフィド結合が形成される酸化的条件下では Cgb は鉄Ⅲ価のヘムを含むため、これに高い親和性を持つシアノ化物イオンを用いて結合平衡反応を調べた結果、野生型 Cgb では多段階の結合過程が観測された。電気泳動で確認したところ、ジスルフィド結合の組み方によって野生型 Cgb には単量体、二量体、四量体がそれぞれ 2 種類ずつ含まれることが判明した。これらを分離してさらに検討した結果、単量体には分子内でジスルフィド結合を形成した SS 型とジスルフィド結合が還元された SH 型が含まれ、前者がシアノ化物イオンに対して 100 倍程度高い親和性を持つことが明らかになった。また、速度論的解析を行った結果、SS 型ではシアノ化物イオンの結合速度が大きく上昇していることが判明した。これらの結果より、Cgb はジスルフィド結合の形成によって外來性配位子に対する反応性を制御している可能性が示唆された。

このジスルフィド結合形成が Cgb の生理的機能とどのように関わるかを明らかにするため、活性酸素と Cgb の反応性について検討した。Cgb が担う細胞保護機能は活性酸素カスケードの最上流に位置するスーパー-オキサイドの消去によるものと考え、スーパー-オキサイド特異的蛍光プローブ BESSo を用いて評価した。代表的な抗酸化物質であるアスコルビン酸と比較した結果、Cgb はいずれの多量体もアスコルビン酸よりも高いスーパー-オキサイド消去能を持つことがわかった。そこで、この消去機構を解明するため、キサンチンオキシダーゼ/ブテリンを用いたスーパー-オキサイド発生系の共存下で Cgb の UV-vis スペクトル変化を追跡した。その結果、単量体 SS 型でのみ有意なスペクトル変化が観測され、別途調製した酸素結合型 Cgb のスペクトルと一致した。このことから、酸化型 Cgb はスーパー-オキサイドと直接結合して酸素化型へと変化することが明らかとなった。

一方、酸素結合型 Cgb は一酸化窒素 (NO) と反応し、ペルオキシナイトライド (ONOO<sup>-</sup>) へと変換して自身は酸化型へと戻ることが報告されている。本論文のここまででの結果を踏まえると、スーパー-オキサイドと NO

が共存する環境下では Cgb が酸化型と酸素化型を経過することで触媒サイクルを回すことができると考えられる。このことを検証するため、ONOO<sup>-</sup>特異的吸光プローブ DCDHF を用いて評価した結果、Cgb 濃度依存的に ONOO<sup>-</sup>が生成し、その活性は単量体 SS 型でもっとも高いことがわかった。この結果は、SS 型がスーパー-オキサイドと反応して酸素化型をもっとも形成しやすいという前述の結果と対応した。

以上の知見から、Cgb の生理的役割として以下の機構が考えられた。まず、Cgb のすべての多量体がスーパー-オキサイドの消去能を持っていたことから、細胞障害を抑えるために Cgb は恒常に ROS 消去を行っていると考えられる。一方で、単量体 SS 型の Cgb が产生する ONOO<sup>-</sup>はおそらく PI-3-K/Akt シグナルを活性化することで虚血再灌流時の細胞生存率を上昇させる。すなわち、通常状態でスーパー-オキサイド消去を担っていた Cgb は、虚血再灌流に伴う細胞内酸化還元状態の変化に応じてジスルフィド結合を再形成し、多量体群の再編成により適切な量の ONOO<sup>-</sup>を产生することで細胞生存に寄与していると考えられた。このように、Cgb は Cys を介して細胞内の酸化還元状態を感知し、ジスルフィド結合の組換えを行うことによるスーパー-オキサイドや ONOO<sup>-</sup>の消去・产生的制御を通して細胞保護機能を発現しているものと考えられた。

以上の結果は活性酸素から細胞を保護する医薬品の開発に対してきわめて有用な知見を与えるものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいと判断した。

### 【7】

氏名	なかむらあきら光
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 25959 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
薬学研究科分子薬科学専攻	
学位論文名	触媒的不齊プロモラクトン化反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 小林 資正 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聰

### 論文内容の要旨

ハロラクトン化反応は、有機合成における基本的かつ重要な反応の一つである。本反応はオレフィンに 2 つの異なる官能基を一挙に導入することができ、また得られる生成物は様々な変換に利用することができるから非常に有用な反応である。これまでに基質の不齊を利用した、ジアステレオ選択性のハロラクトン化反応は数多く報告されており、生理活性化合物等の合成にも利用されている。一方で、キラル触媒を利用する不齊ハロラクトン化反応は最近までほとんど報告されていなかった。2010 年になって、初の高エナンチオ選択性の不齊ハロラクトン化反応が報告されたが、適用できるハロゲン種が限定されることや、適用範囲が特殊な基質に限定されているなどの問題点が残されており、新たな手法の開発が望まれていた。

反応開発にあたり、酸 - 塩基の相互作用に着目した。すなわち、キラルなアミンとカルボン酸からキラルなイオンペアを形成させ、カルボン酸周辺に不齊環境を構築することができれば、エナンチオ選択性の環化反応が進行するのではないかと考えた。この機構で不齊環境を構築するためには、キラルアミンがカルボン酸の近傍に存在することが必要だと考えられる。

これまでに著者の研究室では、アミジン構造を持つ対称性分子であるイミダゾリンに注目し、

これを基本骨格とした有機触媒を設計した。すなわち、 $C_2$ 対称キラルエチレンジアミン由来のイミダゾリンを、ベンゼン環上の1、3、5位に持つ、 $C_3$ 対称トリスイミダゾリン1を開発した。この有機触媒を用いる反応について検討し、キラル塩基として触媒量のトリスイミダゾリン1を用いる、 $\beta$ -ケトエステルのニトロオレフィンへの不斉1、4-付加反応を報告している。

一方、以前にエチレンジアミン由来のトリスイミダゾリンに関して、カルボン酸と1対3の複合体を形成するという興味深い分子認識が報告されている。これはカルボン酸がトリスイミダゾリンとイオンペアを形成しやすいことを示唆しており、立体中心を持つトリスイミダゾリン1においても、同様な複合体が形成されれば不斉反応に応用できるのではないかと考えた。

実際に検討したところ、プロモソースとして1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)存在下において、触媒量のトリスイミダゾリン1を用いることで、5-ヘキセンカルボン酸類のプロモラクトン化反応が、高エナンチオ選択的に進行することを見出した。本反応は、塩基触媒としてキラルイミダゾリンをベンゼン環上に1つ導入したものや、1、3位に2つ導入したものでは、良い選択性を与えることができなかったことから、触媒の $C_3$ 対称構造が重要であることが示唆された。また、本反応で得られるプロモラクトンに対して種々の誘導体化を試み、キラルビルディングブロックとしての有用性を示した。さらに、内部オレフィンの基質として、報告例の少ない3置換または4置換オレフィンを持つ基質に対して本手法を展開した。その結果、3置換のエンカルボン酸は良好な選択性を示し、4置換のエンカルボン酸においても適度な選択性でプロモラクトンを与えた。また、構造的に興味深いスピロプロモラクトンも同様に合成することができた。これに統いて、生産物として得られるキラルプロモラクトンを鍵中間体として利用することで、生物活性天然物tanikolideの不斉全合成にも成功した。

次に、イミダゾリン上の置換基効果による触媒能の変化を調べるために、種々の光学活性エチレンジアミンより合成した、トリスイミダゾリン誘導体について、活性を評価した。その結果、 $\delta$ -プロモラクトンを与える反応では、置換基の効果によって選択性の改善は見られなかった。しかし興味深い知見として、イミダゾリン上の置換基の電子的な効果によって触媒の反応性が大きく影響されること、また芳香族置換基の重要性が示唆された。一方で、 $\gamma$ -プロモラクトンを与える反応では、1-ナフチル基を持つトリスイミダゾリンを触媒とすることで、選択性が改善されるという新たな知見を得た。これらの実験結果より、選択性を改善するには電子的な修飾よりも、立体的な修飾が重要であることを明らかにした。

キラルトリスイミダゾリンを用いた手法は、これまでの報告とは異なった概念を用いた触媒の不斉ハロラクトン化反応である。過去に報告されている反応の多くは、キラルなハロニウムイオンの生成に主眼が置かれているのに対し、著者は求核種であるカルボン酸側に不斉をもたらすことにより、不斉ハロラクトン化反応が達成できるのではないかと考え研究を行ってきた。そこで本反応の反応メカニズムを解明するためにNMR実験等を行い、トリスイミダゾリン1とカルボン酸間の相互作用を解析した。

まず1とカルボン酸を混合した時、1の中心のベンゼン環上のプロトンのNMR化学シフト値が低磁場シフトした。エチレンジアミン由来のトリスイミダゾリンとカルボン酸を混合させた時に生成する1対3の複合体形成時に、このような低磁場シフトが起こることが報告されており、キラルな1においても同様の複合体を形成することを確認した。さらに、種々の混合比での<sup>1</sup>H NMR測定を行い、Job plotを作成した。その結果から、1とカルボン酸はどのような混合比においても1対3の組成で最も安定に相互作用していることを明らかにした。

次に、トリスイミダゾリン1とハロゲン化剤の相互作用を調べた。その結果、1のイミダゾリンの窒素原子がハロゲン化されていることが分かったが、エンアルコールを用いた対照実験等から、プロモ化された触媒自身がキラルなプロモ化剤として働くわけではないと結論付けた。

これらの実験から得られた知見を総合し、本反応のメカニズムを考察した。本反応系中では、始めにトリスイミダゾリン1の窒素原子がプロモ化され、その後触媒によってカルボン酸を活性化する機構、あるいはカルボン酸と臭素を同時に活性化する機構で進行していると推察した。

以上のように、 $C_3$ 対称性を有するトリスイミダゾリンを触媒とした、高選択性な不斉プロモラクトン化反応の開発に成功した。本手法は様々なエンカルボン酸に応用することが可能であり、天然物合成にも利用できることを示した。またNMRなどを用いた実験から、どのように不斉が発現しているかについて考察した。

## 論文審査の結果の要旨

オレフィンを官能基化する手法は、有機合成化学において基本的かつ重要な反応である。その中でもハロラクトン化反応は、オレフィンに対してハロゲンの導入と環構築を同時に行うことができる有用な手法である。近年本反応の不斉触媒化が活発に研究され、有機触媒を利用する高選択性の手法が相次いで報告されている。

当研究室ではこれまでに、 $C_3$ 対称構造をもつキラルトリスイミダゾリンを独自に開発し、これを触媒として用いることで、不斉ニトロマイケル付加反応が高立体選択的に進行することを見出している。

今回中村君は、本触媒の新たな反応性を見つけることをテーマに掲げ、触媒的不斉ハロラクトン化反応の開発研究に取り組んだ。過去の報告において、不斉源を持たないシンプルなトリスイミダゾリンは、カルボン酸と1対3の複合体を形成するということが分かっていた。そこでキラルなトリスイミダゾリンを用いた時、同様の複合体を系中で形成することができれば、適当なハロゲンソース存在下において不斉環化が進行するのではないかと考え研究を開始した。

その結果、触媒量のキラルトリスイミダゾリン存在下、プロモ源としてDBDMHを用い、ヘキセン酸類を出発物質として、6員環プロモラクトンが高選択性で得られることを見出した。本反応は末端オレフィンを持つ基質だけでなく、多置換内部オレフィンに対しても有効であることを示し、さらに本手法を鍵反応とし、生物活性天然物であるtanikolideの不斉合成を行っている。

また、イミダゾリンの置換基を電子的、または立体的に修飾したトリスイミダゾリンを種々合成し、選択性や反応性について評価している。その結果、従来のベンゼン環をもつトリスイミダゾリンでは困難であった5員環プロモラクトンの構築の選択性が、1-ナフチルの置換基を持つトリスイミダゾリンを用いることによって改善されるという新たな反応性を見出した。

さらに本触媒を用いた不斉プロモラクトン化反応の詳細な反応機構の解明を目的として、種々のNMR実験を行っている。その結果、反応の開発段階で期待した通り、キラルトリスイミダゾリンとカルボン酸は1対3の複合体を形成し、新たな不斉環境を構築していることを実験により証明することに成功した。最終的な反応機構の提案としては、本反応系中ではまず始めにトリスイミダゾリンの窒素原子がプロモ化剤によって臭素化され、その後臭素化された触媒によってカルボン酸を活性化する機構、あるいは触媒がカルボン酸と臭素を同時に活性化する機構で選択性的環化反応が進行しているのではないかと推察している。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。

氏 名	深 草 俊 輔
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 2 5 9 6 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	毒素原性大腸菌の腸管定着における構造基盤の解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大久保 忠恭 (副査) 教 授 宇野 公之 教 授 小比賀 聰 教 授 高木 達也

## 論文内容の要旨

毒素原性大腸菌 (ETEC) はコレラ様の下痢を引き起こす。このETECの病原性発現には、腸上皮細胞への定着が必須であり、定着因子がその役割を担う。中でもCFA/IIIはIV型線毛に分類される線毛を形成する定着因子である。CFA/IIIは機能解析の進んでいるCFA/Iなどの他のETECの腸管定着因子とは異なった線毛形成、定着機構を持ち、未だその詳細は解明されていない。

これまでの研究からCFA/IIIを構成する蛋白質群の中でも分泌蛋白質CofJと線毛形成因子CofA, CofBが腸管定着機構に必要と考えられている。CofAは線毛の主要構成サブユニットとして線毛構造を形成する一方、CofBのCFA/III線毛における役割はこれまで不明であった。また、分泌されたCofJはCFA/III線毛と相互作用し付着装置を形成して、腸管上皮細胞上に存在する未知のレセプターとの結合を担うと推測されている。従ってCFA/IIIの腸管定着機構を分子レベルで解明するためには線毛及びCofJについて構造生物学的観点からの解明が必要であると考えられる。そこで本研究ではCofJと線毛形成蛋白質であるCofA, CofBの三種の蛋白質について立体構造、相互作用、会合状態の解析により、付着機構のモデル構築に取り組んだ。これらの情報はCFA/IIIの腸管定着能の解明に必要であるのみならず、ETECに対する効果的なワクチンおよび治療薬の開発に役立つことが期待される。

腸管付着因子CofJは大腸菌発現系で大量発現、精製し、PEG3350と酢酸カルシウムを含む条件で結晶化に成功した。また、ソーキング法によりジスプロシウムを結晶に導入し、単波長異常分散(SAD)法による位相決定を行った。収集したデータセットから分解能2.0 ÅでCofJの結晶構造を決定した。さらに超遠心分析機を用いた沈降速度法による分子量分布の測定を行い、CofJはほぼ単量体で存在している事が明らかとなった。

CofJ単量体の立体構造はβサンドイッチ構造を基本として、その上下にループ領域が存在する構造であった。この構造を元に立体構造検索を行ったが、類似構造は発見できず、新規構造であることが明らかとなった。CofJ分子表面について調べたところ、βサンドイッチ構造上部のループ上面に6残基のチロシンが溶媒に露出していることを見出した。一方、βサンドイッチ構造下部のループ領域表面には疎水性表面が存在し、結晶中では他のCofJ分子と疎水性相互作用を行っていた。これらの構造的に特徴のある分子表面領域のいずれかが線毛や受容体との相互作用に関わる事が予想される。

CofAはCFA/III線毛を主に形成し、N末端に相同性の高い疎水性領域を持つ。このため、N末端疎水性領域を欠損したコンストラクトを作成し、大腸菌発現系で大量発現、精製したところ、結晶化に適した溶解度のCofAが得られた。PEG4000を用いた結晶化条件で単結晶を得た。最高分解能0.9 Åのデータセットを収集することができ、結晶構造はCofA中に存在している硫黄原子を用いたSAD法により決定した。

これまでに立体構造決定された線毛形成蛋白質との比較から、CofAの立体構造はコレラ菌由来のTcpAに

類似しており、IV型線毛サブユニットと共にみられる構造的特徴を保持していた。そこで既存のTcpA フィラメントモデルをベースにCofA線毛のモデル構築を行い、サブユニット間衝突のないCofAフィラメントモデルを構築した。このCofAフィラメントモデルの直径は約80 Åと、電子顕微鏡写真からの値70 Åとほぼ同等であった。TcpAで報告されているサブユニット間相互作用がCofAフィラメントモデルにも発見された一方、フィラメントモデル表面の電荷について比較したところCofAはTcpAと異なり全体的に陰性の電荷を帯びていた。これらの事からCFA/III線毛はTcpA線毛と同じ様式で線毛を形成している一方、線毛表面の電荷分布等は全く異なった様相を示しており、TcpA線毛と異なる様式で腸管に付着すると推定された。

CofBもまた線毛構成サブユニットであり、CofAと同様にN末端疎水性領域を切断したコンストラクトを作成し、大腸菌発現系を用いて大量発現、精製し、 $\alpha$ -酸ナトリウムを主成分とする結晶化条件において単結晶を得た。CofBの野生型結晶はX線回折測定において約1.9 Åの最高分解能を示した。構造決定にはCofBセレノメチオニン誘導体結晶を使用し、セレン原子を用いたSAD法によりCofBの立体構造を決定した。

得られたCofB結晶構造は3ドメイン構造であり、N末端のドメインはCofAと類似した立体構造であることから、このドメインで線毛に組み込まれるものと考えられた。一方、残りのドメインにはジスルフィド結合が存在し、 $\beta$ シートを基本とした構造を取っていた。CofBの結晶構造は単量体で得られたが、超遠心分析により溶液中では三量体であった。そこで、結晶構造中において三量体の探索を行ったところ、三回対称軸に沿ったCofB三量体構造を得ることができた。このCofB三量体構造は中央のドメインが各分子間で相互に $\beta$ シートの交換を起こしておりこれがCofB三量体化をより安定かつ強固なものにしていると考えられる。このCofB三量体は、分子モデリングにより線毛先端に組み込むことができたことから、CofB三量体は線毛のキャップ部分として機能することが示唆された。

さらにCofJと相互作用が予想される線毛形成蛋白質CofAとCofBについてブルダウンアッセイを行ったところ、CofJはCofBと相互作用する結果が得られた。そこで、CofB-CofJ複合体の精製を行ったところ、安定な複合体を精製することが出来た。この複合体について超遠心分析沈降速度法を用いてその分子量分布を解析したところ、単分散であり、算出分子量からCofBとCofJは1:1若しくは1:2で結合していると考えられた。すなわち、CofJはCofBと複合体を形成し、複合体内においてCofBは単量体で存在することが明らかとなった。このため、CofBは三量体で線毛先端に組み込まれる他、単量体で線毛途中に組み込まれる可能性が考えられた。単量体をCofAフィラメント途中に組み込んだモデルの構築にも無理なく成功した。

これらの情報を総合し、CofBは三量体となり主にCofAから構成される線毛の形成開始に働くとともに、単量体として線毛途中に組み込まれ、CofJと結合することで付着機能を発揮するというCFA/IIIの定着機構モデルを提案した。

## 論文審査の結果の要旨

本研究で申請者は毒素原性大腸菌 (*Enterotoxigenic Escherichia coli*: ETEC) の腸管定着における構造基盤の解析研究のために、腸管定着に必須のタンパク質CofA, CofB, CofJの発現・精製を行い、生物物理学的及び構造生物学的研究手法を駆使して3種類のタンパク質の立体構造決定と相互作用解析を行い、ETECの腸管定着機構を解明した。ETECは発展途上国で深刻な問題となっている乳幼児下痢症の主要因であり、腸管定着因子群CFA/IIIに属するタンパク質CofA, CofBにより菌体上に線毛を形成して腸管上皮細胞へ付着して定着し病原性を発現している。一方、線毛形成には関与しない分泌タンパク質CofJもCofA, CofBと同様に腸管付着能の発現に必須であることが報告されていた。しかし、これらタンパク質の立体構造及び線毛形成と腸管付着における役割は明らかにされていなかったため、申請者はCofA, CofB, CofJの大量発現系を構築し結晶化可能な純度のタンパク質精製を行った。難溶性のCofA, CofBのN末端部位に存在する疎水性領域を切断したコンストラクトを作成して溶解性を向上させ、位相決定のため硫酸、セレンやジスプロジウム原子を用いたSAD法を利用する等の工夫を行いCofA(分解能0.9 Å), CofB(分解能2.0 Å), CofJ(分解能2.0 Å)の高分解能で立体構造を決定することに初めて成功した。さらに、CofAの立体構造から対称操作、エネルギー最小化を行うことで直径80 ÅのETEC線毛モデルの構築を行った。また、CofBの立体構造から線毛の先端部に3量体で存在する可能性と線毛中間部に取り込まれたときにCofB分子の2/3が線毛より飛び出す可能性が示された。CofJの立体構造はこれまでに報告されていない新規のフォールディングであることが明らかにされた。電気泳動及び分析超遠心の結果からCofBとCofJが結合することがわかり、

ETECの腸管定着機構のモデルを初めて提案した。

上記成果はETECの腸管定着機構の解明と深刻な下痢感染症に対して腸管定着を阻害する新規医薬品の開発に関して有用な知見を与えるものであると考えられ博士（薬学）の学位論文として相応しいものと認める。

【9】

氏 名	松 井 勇 人
博士の専攻分野の名称	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	第 2 5 9 6 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	外殻タンパク質の最適化とターゲティング分子の挿入による標的組織指向型アデノウイルスベクターの開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 水口 裕之  (副査) 教 授 中川 晋作 教 授 八木 清仁 教 授 藤尾 慶

論 文 内 容 の 要 旨

アデノウイルス (Ad) ベクターは既存の遺伝子導入用ベクターの中でも最も優れた遺伝子導入活性を有するベクターの1つである。Ad ベクターは C 群に属する 5 型 Ad を基本骨格としており、分裂細胞・非分裂細胞を問わず遺伝子導入可能であること、物理的に安定であるため超遠心による濃縮が可能であること、容易に高力価のベクターが得られることなど、遺伝子導入用ベクターとして優れた基本的性質を備えており、遺伝子治療臨床研究のみならず基礎研究においても広く用いられている。しかしながら、従来の Ad ベクターは生体内投与後、血中から速やかに消失し、生体内に存在する抗 Ad 中和抗体により遺伝子導入が阻害されるという欠点が知られている。さらには、肝臓への集積性が高いため、肝臓以外の他の臓器への遺伝子導入が困難であり、なおかつ肝障害を誘発するといった問題点が報告されている。従って、より有効で安全な遺伝子治療を達成するためには、これらの問題を克服した標的組織特異的に遺伝子導入可能な Ad ベクターの開発が必要である。これまでに、がん細胞への Ad ベクターの標的指向性の向上を目指し、Ad 外殻タンパク質であるファイバー領域に、 $\alpha_v$  インテグリンに結合する RGD (Arg-Gly-Asp) ペプチドやヘパラン硫酸に結合するポリリジンペプチドなどの外来ペプチドを挿入した Ad ベクターが開発されてきた。しかしながら、これら外来ペプチドの標的となる $\alpha_v$  インテグリンやヘパラン硫酸は正常組織においても低いながらも広範に発現しているため、がん細胞へのターゲティング能は不十分であった。また、外来ペプチドの挿入だけでは Ad ベクターの低い血中滞留性と抗 Ad 中和抗体による阻害は克服できないことから、未だに十分なタ

ゲティング能を有する Ad ベクターの開発には至っていないのが現状である。上記のことを踏まえ、真に標的組織特異的に遺伝子導入可能な Ad ベクターを開発するためには、肝集積性の減弱、抗 Ad 中和抗体からの回避及び血中滞留性の向上を達成し、より組織特異性の高いターゲティング分子の付与が必要不可欠であると考えられる。そのためには、遺伝子工学的手法による外来ペプチドの Ad 外殻タンパク質への挿入といった従来の手法のみならず、Ad 外殻タンパク質そのものの改変や、新たなターゲティング分子の提示及びそれに適した Ad 外殻タンパク質の最適化に立脚した Ad ベクターの構築が重要であると考えられる。

これまでの研究で、Ad ベクターの血中滞留性を向上させるための手段として、Ad 粒子表面をポリエチレンリコール (PEG) 分子で修飾した PEG 化 Ad (PEG-Ad) ベクターが開発してきた。この方法では、血中滞留性の向上ならびに抗 Ad 中和抗体からの回避が認められたものの、PEG 化される部位がランダムであるため Ad ベクターの感染に重要なファイバー領域まで PEG 化されてしまい、遺伝子導入活性が低下するといった問題点が指摘されている。そこで本論文ではまず、Ad の主要外殻タンパク質であるヘキソン特異的な PEG 化を目指し、Factor X (FX) がヘキソン特異的に結合する性質を利用することとした。すなわち、PEG 化 FX (PEG-FX) を作製し Ad ベクターと混合することで、ヘキソンが特異的に PEG 化された Ad (PEG-FX-Ad) ベクターの開発を試みた。FX を利用することで簡便かつヘキソン特異的に Ad ベクターを PEG 分子で修飾でき、作製した PEG-FX-Ad ベクターは抗 Ad 中和抗体を回避可能であり、血中滞留性が有意に向上していた。このように、FX を利用したヘキソン特異的な PEG 化により Ad ベクターの生体内での動態を変化させることが可能となったことから、今後、PEG-FX による Ad ベクターの修飾は、標的組織特異的に遺伝子導入可能な遺伝子治療用ベクターの開発に向け応用されることが期待できる。

また、標的組織特異的な遺伝子導入を達成するためには、血中滞留性の向上に加え肝臓への集積を回避する必要がある。そこで、Ad 外殻タンパク質のファイバー領域を、B 群に属する 35 型 Ad のファイバーで置換したファイバー置換型 Ad (AdF35) ベクターを利用することとした。AdF35 ベクターは、肝臓への集積性が低いことが報告されており、ターゲティング Ad ベクター開発に向けた基盤ベクターとしての特性を有していると考えられた。このことから本論文では、ファイバー領域に外来ペプチドを挿入可能なターゲティング AdF35 ベクターの開発を試みた。 $\alpha_v$  インテグリンとの親和性を有する RGD ペプチドをモデルペプチドとして選択し、開発した AdF35 ベクターシステムに適用したところ、FG loop もしくは HI loop に RGD ペプチドを挿入した AdF35 ベクターは RGD ペプチド依存的に遺伝子導入可能であった。特に HI loop に RGD ペプチドを挿入した場合には、従来の AdF35 ベクターの感染受容体である CD46 依存的な遺伝子導入は消失していることが明らかとなった。さらに、FG および HI loop の両方に RGD ペプチドを挿入することにより、一か所の loop のみに RGD ペプチドを挿入した場合と比較し遺伝子発現効率を大きく上昇させることができた。すなわち、35 型 Ad ファイバーノブ領域に外来ペプチドを挿入することで、CD46 を介さずに、外来ペプチド依存的に効率よく遺伝子導入可能な AdF35 ベクターの開発に成功した。今後、本ベクターは安全な遺伝子治療を達成するためのターゲティング能を有した Ad ベクターの開発に向けた基盤ベクターとしての利用が期待される。

次に、さらに高い標的指向性を有した新規 Ad ベクターの開発を目指し、低分子化抗体様分子である Monobody を Ad 粒子に提示することを試みた。Monobody を従来の Ad ベクターのファイバー領域に挿入してもウイルス粒子が形成されないことが予想されたため、本論文では、ファイバー領域を、比較的大きな分子を提示可能であることが報告されている T4 ファージのフィブリチン由來のファイバーで置換するとともにファイバーノブを欠損させたノプレス Ad ベクターを利用した。すなわち、ノプレス Ad ベクターのファイバー C 末端領域に上皮増殖因子受容体 (Epidermal growth factor receptor; EGFR) もしくは血管内皮増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor 2; VEGFR2) に結合する Monobody を挿入した Ad ベクターを開発した。その結果、Monobody 提示 Ad ベクターは標的分子に特異的に結合し、Monobody 依存的に効率よく遺伝子導入可能であった。今後、種々の標的分子に対する Monobody を創製することで、様々な標的組織特異的な遺伝子導入を達成するターゲティング Ad ベクターを開発可能であると考えられ、効果的な遺伝子治療への応用が期待される。

以上のように、Ad ベクターのターゲティング能の向上に向けては、化学的あるいは遺伝子工学的な手法を用いての Ad 外殻タンパク質の最適化や、これまで利用が試みられて来なかつた Monobody のような新たなターゲティング分子の利用が必要不可欠であると考えられる。将来的には、本研究で試みた Ad 外殻タンパク質の最適化とターゲティング分子の挿入を組み合わせることで、より効率的に標的組織特異的な遺伝子導入を可能とする Ad ベクターの開発を目指したい。

#### 論文審査の結果の要旨

アデノウイルス (Ad) ベクターは、C群に属する5型Adを基本骨格としており、既存の遺伝子導入用ベクターの中でも最も優れた遺伝子導入活性を有するベクターの1つであるため、遺伝子治療臨床研究のみならず基礎研究においても広く用いられている。しかしながら、従来のAdベクターは生体内投与後、血中から速やかに消失し、生体内に存在する抗Ad中和抗体により遺伝子導入が阻害されるという欠点が知られている。さらには、肝臓への集積性が高いため、肝臓以外の他の臓器への遺伝子導入が困難であり、なおかつ肝障害を誘発するといった問題点が報告されている。従って、より有効で安全な遺伝子治療を達成するためには、これらの問題を克服した標的組織特異的に遺伝子導入可能なAdベクターの開発が必要である。本研究では、Adベクターのターゲティング能の向上に向けて、Ad外殻タンパク質の化学的な修飾あるいは遺伝子工学的な改変による最適化と、新規ターゲティング分子のAdベクターへの挿入を組み合わせることによって、全く新しい標的組織指向型Adベクターの開発を試み、以下のような結論を得た。

- 血液凝固第X因子 (FX) を利用して Ad の主要外殻タンパク質であるヘキソンを特異的に PEG 修飾した PEG-FX-Ad ベクターは、遺伝子導入活性を維持したまま、従来の Ad ベクターと比較して高い血中滞留性および抗 Ad 中和抗体による阻害回避能を示した。
- 35型ファイバーノブの CD46 との結合部位に外来ペプチドを挿入可能なファイバー置換型 Ad ベクターを開発した。 $\alpha_v$  インテグリンに結合する Arg-Gly-Asp (RGD) ペプチドを 35 型 Ad ファイバーノブに挿入したところ、CD46 非依存的かつ RGD ペプチド依存的に標的細胞に遺伝子導入することに成功した。
- 35 型 Ad ファイバーノブ領域の FG, HI ループの両方に外来ペプチドを挿入可能なファイバー

置換型 Ad ベクターを作製し、その両方に RGD ペプチドを挿入することで、CD46 陰性細胞に対しさらに効率よく遺伝子導入することに成功した。

- 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 2 もしくは上皮増殖因子受容体 (EGFR) に結合する Monobody をファイバーノブ欠損領域に挿入した Monobody 提示 Ad ベクターを開発し、各標的分子に特異的に結合可能であることを示した。また、Monobody 提示 Ad ベクターは、標的分子発現細胞に対し Monobody 依存的に特異的に遺伝子導入可能であった。

以上、本研究で開発した新規 Ad ベクターは、安全で有効な遺伝子治療の達成に向けたターゲティングベクターの基盤となるとともに、将来的にこれらの技術を組み合わせることで優れたターゲティング Ad ベクターが開発されることが期待され、極めて意義深く、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。

#### 【10】

氏名	荒木 良太
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 25962 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	精神障害モデルマウスのマウス間相互作用応答性の神経化学的基盤に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 橋本 均 教授 八木 清仁 教授 辻川 和丈

#### 論文内容の要旨

雄性のマウスやラットといったげっ歯類を離乳後から社会的に隔離した環境下で長期間飼育すると、成熟後に多動、攻撃行動、感覚情報処理機能障害、認知機能障害、社会性行動障害、うつ様行動、不安様行動といった異常行動が認められる。このような長期隔離飼育動物においては、脳内のドバミン (DA) やセロトニン (5-HT) の量的並びに代謝回転の変化、電気ショックや覚せい剤に対する脳内アミン遊離応答性の亢進など、モノアミン神経系の異常が報告されているが、異常行動を誘発する分子機序の詳細は不明である。長期隔離飼育マウスの攻撃行動や社会性行動障害は、新奇マウスとの遭遇時に起こることから、新奇マウスとの対峙といった精神的な刺激に対する応答性の異常、すなわちマウス間相互作用応答性の異常に起因すると考えられる。しかし、これまでのげっ歯類個体間相互作用に関する神経化学的解析は他個体との接触時あるいは接触後の変化を観察しており、精神的な刺激に加え、

物理的な刺激に伴うシグナル変化を含んでいると考えられる。異常行動を引き起こす脳内神経シグナルの解析は、精神疾患の病態発現メカニズムの解明、並びに創薬基盤の構築に貢献すると考えられる。本研究では、長期隔離飼育マウスの精神異常行動発現のトリガーとなる脳神経シグナルの解明を目的に、精神的なマウス間相互作用の影響を解析できる評価系を構築し、新奇マウスとの遭遇といった精神的マウス間相互作用の脳内神経活動に与える影響について追究した。

精神的なマウス間相互作用の影響を解析できる評価系として、二次的な物理的刺激の関与を排除するため金網越しに新奇マウスと相互作用する環境(実験ケージ)を構築した。本実験系において、長期隔離飼育マウスが新奇マウスとの対峙により自発運動を亢進させるといった過興奮反応を示すことを明らかにした。一方、長期隔離飼育マウスは新奇物体や麻醉下マウスに対しては過興奮反応を示さなかった。また、長期隔離飼育マウスの過興奮反応は多動や攻撃行動を示さない雌性マウスでは見られなかつた。以上の結果より、本実験系が、マウス間相互作用に起因する情動変化を捉えるのに有用なシステムであることが考えられた。

長期隔離飼育マウスの精神異常行動発現の脳内神経基盤を明らかにする目的で、神経活動マーカーの一つであるc-Fos蛋白質発現の解析から、マウス間相互作用によって活性化する脳部位の同定を行つた。マウス間相互作用により、雄性の群飼育マウスならびに長期隔離飼育マウスの側坐核shellにおいてc-Fosの発現増加が認められたが、両群間に差は認められなかつた。また、マウス間相互作用により、長期隔離飼育マウスでは大脳皮質前頭前野のc-Fos発現増加が認められたのに対し、群飼育マウスではc-Fos発現の増加は認められなかつた。さらに、長期隔離飼育マウスでは、マウス間相互作用による背側縫線核、腹側被蓋野のc-Fos発現増加が、群飼育マウスと比べて有意に大きかつた。c-Fos発現増加の結果と相関して、マウス間相互作用により、群飼育マウスならびに長期隔離飼育マウスの側坐核shellにおいて、細胞外5-HT量の増加が認められたが、両群間に差は認められなかつた。またマウス間相互作用により、長期隔離飼育マウスにおいて大脳皮質前頭前野の細胞外DA、5-HT量の増加が認められたが、群飼育マウスにおいて、大脳皮質前頭前野の細胞外DA、5-HT量の増加は認められなかつた。さらに、新奇物体や麻醉下のマウスの曝露では、長期隔離飼育マウスの大脳皮質前頭前野において、細胞外DA、5-HT量の増加は認められなかつた。長期隔離飼育の作用の性差について検討したところ、マウス間相互作用による過興奮反応を示さない雌性の長期隔離飼育マウスでは、大脳皮質前頭前野の細胞外DA、5-HT量の増加は認められなかつた。以上の成績は、長期隔離飼育マウスの異常行動発現に大脳皮質前頭前野のDA神経、5-HT神経の活性化が関与していることを示唆する。

長期隔離飼育マウスのマウス間相互作用による異常行動と大脳皮質前頭前野DA、5-HT神経系との関連について行動薬理学的、ならびに神經薬理学的解析を行つた。GABA<sub>A</sub>受容体アゴニスト、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストと同様に、代謝型グルタミン酸(mGlu2/3)受容体アゴニストが長期隔離飼育マウスの攻撃行動を抑制することを明らかにした。GABA<sub>A</sub>受容体アゴニストジアゼパム、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストオセモゾタン、mGlu2/3受容体アゴニストLY379268といった標的分子の異なるいずれのリガンドによつても、マウス間相互作用による過興奮反応と大脳皮質前頭前野の5-HT量増加が抑制された。一方で、マウス間相互作用による大脳皮質前頭前野のDA量増加は、ジアゼパムとLY379268により抑制されたが、オセモゾタンでは抑制されなかつた。本結果と一致して、マウス間相互作用による長期隔離飼育マウスの大脳皮質前頭前野と背側縫線核のc-Fos発現増加は、いずれの薬物によつても抑制され

たが、腹側被蓋野のc-Fos発現増加は、ジアゼパムとLY379268により抑制されたが、オセモゾタンでは抑制されなかつた。マウス相互作用により認められた側坐核shellのc-Fos発現増加と5-HT遊離増加は薬物により抑制されなかつた。本結果は、マウス間相互作用による側坐核shellの神經活性化が長期隔離飼育マウスの異常行動と直接関係しない変化であることを示唆している。これらの成績から、大脳皮質前頭前野の5-HT遊離増加が、マウス間相互作用による異常行動のトリガーとなつてゐる可能性が考えられた。

以上、本研究では、長期隔離飼育マウスの異常行動発現の神經基盤として、背側縫線核から大脳皮質前頭前野に投射する5-HT神経系の異常を示した。本成績は、精神疾患の創薬標的としての前頭前野5-HT神経系の重要性を示しており、本神経系と相互作用をするネットワーク解析から新たな創薬に発展することが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

雄性のマウスやラットといったげっ歯類を離乳後から社会的に隔離した環境下で長期間飼育すると、成熟後に多動、攻撃行動、感覺情報処理機能障害、認知機能障害、社会性行動障害、うつ様行動、不安様行動といった異常行動が認められる。このような長期隔離飼育動物の異常行動を誘発する分子機序の詳細は不明である。長期隔離飼育マウスの攻撃行動や社会性行動障害は、新奇マウスとの遭遇時に起こることから、新奇マウスとの対峙といった精神的な刺激に対する応答性の異常、すなわちマウス間相互作用応答性の異常に起因すると考えられる。しかし、これまでのげっ歯類個体間相互作用に関する神經化学的解析は他個体との接触時あるいは接触後の変化を観察しており、精神的な刺激に加え、物理的な刺激に伴うシグナル変化を含んでいると考えられる。異常行動を引き起こす直接的な脳内神経シグナルの解析は、精神疾患の病態発現メカニズムの解明、並びに創薬基盤の構築に貢献すると考えられる。本研究では、長期隔離飼育マウスの精神異常行動発現のトリガーとなる脳神経シグナルの解明を目的に、精神的なマウス間相互作用の影響を解析できる評価系を構築し、新奇マウスとの遭遇といった精神的マウス間相互作用の脳内神経活動に与える影響について、c-Fos発現解析、脳マイクロダイアリス法により追究した。その結果、長期隔離飼育マウスの異常行動発現の神經基盤として、腹側被蓋野からのドバミン神経、背側縫線核からのセロトニン神経が一過性に興奮することを見出した。また、薬理学的解析から背側縫線核から大脳皮質前頭前野に投射するセロトニン神経系が異常行動を抑制する上で重要なシグナル系であることを明らかにした。これらの成績は、精神疾患の創薬標的としての前頭前野セロトニン神経系の重要性を示しており、精神疾患治療薬の開発に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。

氏 名	梅 原 真 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 2 5 9 6 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の ADHD治療薬応用への神経薬理学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 敏夫  (副査) 教 授 橋本 均 教 授 藤尾 慈 教 授 上島 悅子

### 論 文 内 容 の 要 旨

注意欠陥/多動性障害（ADHD）は、不注意・多動性・衝動性を主症状とする精神疾患であり、小児のみならず、成人においても持続して認められることが知られている。また、情緒的障害（うつ病、双極性障害、不安障害）や神経性習癖障害（チック障害、排泄障害）などの併存障害がADHD患者の80%に認められる。ADHD患者では、大脳皮質前頭前野や大脳基底核（主に線条体）、小脳虫部などの萎縮とともに、前頭前野におけるノルアドレナリン（NA）やドーパミン（DA）量が減少していることが報告されており、現在、薬物治療としてカテコラミン神経の活性化を目的にNAならびにDAトランスポーター阻害薬であるメチルフェニデート（中枢刺激薬）やNAトランスポーター阻害薬であるアトモキセチン（非中枢刺激薬）が使用されている。しかしながら、メチルフェニデートは投与直後から治療効果を発揮するが、アトモキセチンの効果発現には少なくとも2週間はかかることが報告されている。すなわち、両薬物では効果の発現メカニズムが異なっている可能性が考えられるが、これまでの薬効機序に関する神経化学的研究は、薬物急性投与時のカテコラミン神経系への影響に関する報告のみであり、慢性投与による脳内モノアミンレベルに対する影響は不明である。一方、近年の小規模臨床研究において、抗うつ薬であるセロトニン（5-HT）/NA再取り込み阻害薬SNRIが青年期や成人のADHD患者に対し有効性を示すことが相次いで報告された。SNRIは、前頭前野において5-HTに加え、NAやDA量を増加させることから、ADHD主症状に対して作用を発揮するとともに、うつ病など併存障害に対しても作用を発揮する可能性が考えられるが、これまでのところ動物レベルでの行動学的な基礎的検討はなされておらず、ADHDに対するSNRIの有効性に関する神経科学的根拠は不明である。そこで本研究では、ADHD治療薬（アトモキセチン、メチルフェニデート）、SNRI（デュロキセチン、ベンラファキシン）の作用の神経化学的基盤の解明と、ADHDモデル動物での両薬物的作用解析を通して、SNRIのADHD治療薬としての可能性を追究した。

正常マウスを用いた検討から、既報に一致して、ADHD治療薬は急性投与により、前頭前野において細胞外NA量とDA量を増加させた。一方、線条体においてはメチルフェニデートの高用量(10 mg/kg)がNAとDA量を増加させたが、アトモキセチンはモノアミン量に影響を与えたなかった。また、10 mg/kgのメチルフェニデートが多動を引き起こすことを明らかにし、線条体DA遊離の増加に相関する行動学的变化を見出した。一方、SNRIの急性投与は、前頭前野において細胞外NA量とDA量を増加させるとともに、5-HT量も増加させた。線条体においてはNAと5-HT量を増加させたが、DA量に対しては影響を与えたなかった。以上の成績から、SNRIは線条体での細胞外DA量には影響を与せず、前頭前野におけるNAとDA量を上昇させることで、ADHDに対して有効性を示す可能性が示唆された。また、ADHD治療薬とSNRIをそれぞれ3週間慢性投与し、その後各薬物のモノアミン反応性について検討したところ、アトモキセチンの慢性投与時では、急性投与時に比べて前頭前野でのNA遊離増加作用が減弱しており、NA神経系の感受性低下が認められたが、メチルフェニデートやSNRIでは急性及び慢性投与時のモノアミン遊離の反応性に違いはみられなかった。過去の報告から、ADHDの治療には、前頭前野での細胞外NA量とDA量をバランスよく適切な状態に保つことが重要であることが示唆されている。アトモキセチンは、メチルフェニデートと異なり、急性投与ではNA神経系の過度の活性化を引き起こすが、慢性投与ではNA神経系の活性が減弱しDA神経活性化とのバランスがメチルフェニデートと同様になる。すなわち、アトモキセチンの場合は、NAとDA神経の適度な活性化が慢性投与で発現することが示され、慢性投与でのNA神経活性減弱が治療効果発現に関わっていると考えられる。一方、5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬とADHD治療薬の併用が運動量抑制作用を示すことが報告されており、SNRIでは5-HT神経系の活性化も薬効に寄与する可能性が考えられる。以上SNRIは、線条体に起因する副作用の心配なく、急性投与で治療効果を発揮することが示唆された。

SHRは10週齢以降に高血圧を自然に発症するラットであるが、幼若期においては多動を示しADHDモデル動物として汎用されている。ADHD治療薬がSHRの多動を抑制する条件下において、SNRIは急性投与により用量依存的にSHRの多動性を抑制した。一方、選択的NAトランスポーター阻害薬（NRI）は、SHRの多動性を抑制したが、選択的5-HTトランスポーター阻害薬（SSRI）は影響を与えたなかったことから、SNRIによる多動抑制作用にNAトランスポーターの阻害が関与することが示唆された。また実際に、SHRモデルにおいてADHD治療薬やSNRI、NRI、SSRIの脳内モノアミン遊離に与える影響について検討したところ、SHRの多動性を有意に抑制した濃度において、前頭前野での細胞外NA量とDA量の増加が認められた。また多動を抑制する用量においては、いずれの薬物もSHRの線条体DA量に対して影響を与えないことを明らかにした。以上の成績から、SNRIはADHD治療薬同様、SHRにおいて前頭前野NA、DA神経系の活性化を引き起こし多動抑制作用を発揮すること、すなわちモデル動物を用いた検討からもADHDへの有効性を示唆する知見を得た。これまでに、注意機能や認知機能の改善には前頭前野におけるα2受容体やD1受容体の活性化が関与することが報告されている。そこで、ADHD治療薬とSNRIのSHRの多動抑制作用における両受容体の関与について、各受容体の拮抗薬を用いて検討を行った。その結果、メチルフェニデートやベンラファキシンの多動抑制作用にはD1受容体ではなく、α2受容体の活性化が関与することを見出し、両薬物の薬効機序の一端を明らかにした。

以上、本研究の成果は、ADHD治療における脳内カテコラミン神経基盤の関与を明確にし、またモデル動物でのSNRIの有効性とその神経科学的根拠を示した全く新しい知見であり、SNRIのADHD治療薬としての有用性を含め、ADHDの創薬基盤の構築に貢献するものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

不注意・多動性・衝動性を主症状とする精神疾患である注意欠陥/多動性障害（ADHD）の患者では、情緒的障害（うつ病、双極性障害、不安障害）や神経性習癖障害（チック障害、排泄障害）などの併存障害が認められる。現在、薬物治療としてカテコラミン神経の活性化を目的にノルアドレナリン（NA）ならびにドバミン（DA）トランスポーター阻害薬であるメチルフェニデート（中枢刺激薬）やNAトランスポーター阻害薬であるアトモキセチン（非中枢刺激薬）が使用されている。しかしながら、これまでの薬効機序に関する神経化学的研究は、薬物急性投与時のカテコラミン神経系への影響に関する報告のみであり、慢性投与による脳内モノアミンレベルに対する影響は不明であった。一方、近年の小規模臨床研究において、抗うつ薬であるセロトニン（5-HT）/NA再取り込み阻害薬SNRIが青年期や成人のADHD患者に対し有効性を示すことが報告されているが、これまでのところ動物レベルでの行動学的な検討はなされておらず、ADHDに対するSNRIの有効性に関する神経科学的根拠は不明である。本研究では、ADHD治療薬（アトモキセチン、メチルフェニデート）、SNRI（デュロキセチン、ベンラファキシン）の作用の神経化学的基盤の解明と、ADHDモデル動物での両薬物の作用解析を通して、SNRIのADHD治療薬としての可能性を追究した。その結果、SNRIがメチルフェニデートと同様な神経化学的プロファイルを有していること、ADHDモデル動物であるSHRにおいて、メチルフェニデートと同様の薬理学的プロファイルを示すことを明らかにした。これらの成果は、ADHD治療における脳内カテコラミン神経基盤の関与を明確にし、またモデル動物でのSNRIの有効性とその神経科学的根拠を示した全く新しい知見であり、SNRIのADHD治療薬としての有用性を含め、ADHDの創薬基盤の構築に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。

【12】

氏 名	尾形勝弥
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学 位 記 番 号	第 25964 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	PACAP による精神神経機能調節の機序に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 橋本 均 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 上島 悅子 教授 藤尾 慎

#### 論文内容の要旨

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) は、下垂体のアデニル酸シクラーゼの活性化を指標に単離されたvasoactive intestinal polypeptide (VIP) / secretin / glucagon ファミリーに属する生理活性ペプチドであり、その生理作用は、VIP と結合を共有する3つの受容体サブタイプ (VIPよりもPACAPに対し約 1000 倍の親和性を示す PAC1 受容体と、両者に等しく親和性を持つ VPAC1, VPAC2受容体) への結合を介して発揮される。本研究室では、PACAPの遺伝子欠損 (KO) マウスが、多動、うつ様行動、プレパルス抑制障害などの精神行動異常を示すことを見出すほか、ヒト PACAP 遺伝子の一塩基多型 (SNPs) が統合失調症や同患者の海馬記憶障害や海馬縮小と関連することを明らかにしている。ごく最近のNature誌では、PACAP が PTSD (post-traumatic stress disorder) と関連することも報告され、当研究室での結果も含め、これら精神神経機能制御における PACAP の重要性が世界的に注目を集めつつある。一方で、精神機能の正常な作動には、神経細胞の発達と成熟、およびその上に成り立つ神経回路構築が適切に行われることが必要であることから、近年、これらの異常が種々の精神疾患や神経変性疾患の原因となることが示唆されている。したがって、神経細胞の発達制御における PACAP の役割を研究することは、上述の精神神経機能制御における PACAP の重要性に関し、その作用機序を明らかにするうえで有効なアプローチになると考えられる。

しかし、海馬神經初代培養神經細胞におけるPACAP の機能解析については、グルタミン酸誘発細胞死に対する抑制作用などが示されているものの、神經細胞の形態に及ぼす PACAP の作用はほとんど不明であった。

そこで本研究では、初代培養海馬神經細胞の突起形成とその伸展に対する PACAP の作用や培養後期に認められる神經スパイン形成やその成熟に対する PACAP の作用について、特に、PACAP-KO マウス由来の分散培養系や脳切片を用いた解析を行った。さらに、PAC1 受容体が強く発現している海馬 DG 領域に着目したGeneChip解析により、PACAP-KOマウスの精神神経機能異常に関する分子病態の同定を試みた。

まず、培養7日目までに観察される初代培養海馬細胞の突起形成および突起伸展に対するPACAPの作用について、BDNF を陽性対照として検討したところ、培養 0 日目から 7 日間 10 nM PACAP を処置すると、培養 3 日目以降で総突起長、総突起数、primary neurite 数（細胞体から直接伸びる突起の数）、細胞体サイズのいずれにおいても無処置群と比較して有意に増加することが明らかとなり、またこれら多彩な形態変化促進作用は50 ng/ml BDNFとほぼ同等であることも示された。また、primary neurite 数の増加が消失する培養 3 日目以降において、PACAP は突起数を増大させずに総突起長を増加させることを見出した。

次に、培養後期において認められる、神経伝達に関わる種々の受容体に富むシナプス後部構造であり、神経回路の構成や、神経可塑性を反映することが示唆されている樹状突起スパインに対する作用を検討したところ、PACAPによりシナプス後肥厚部に集積する足場タンパク質であるPSD-95陽性スパイン数の有意な増加が認められた。さらに、PACAP-KOマウス由来の培養神経細胞や海馬切片において、スパイン数の減少やスパイン形態の変化（未成熟スパインの増加）を見出した。

最後にPACAP-KOマウスの行動異常に関する分子病態の解明を目指し、野生型マウスおよびPACAP欠損マウスの海馬DG領域をLCM(Laser Captured Microdissection)法により単離し、同サンプルから調製したRNAを用いたGeneChip解析を行った。その結果、Rab3b(RAB3B, member RAS oncogene family), sdf2l1(stromal cell-derived factor2-like 1), Hspa5(heat shock protein 5), Xbp1(X-box binding protein 1)が、PACAP欠損マウス由来のサンプルで有意に発現増加する一方、Arpp21(cyclic AMP-regulated phosphoprotein 21)が同サンプルでは有意に発現減少することが明らかとなった。これら遺伝子群に対し、signal pathway解析を行った結果、PACAP KOマウスの海馬DG領域において小胞体ストレス経路の亢進を示唆する遺伝子群の発現パターンが確認された。また、GeneChip解析に用いたプローブの情報を元に、各個体内での種々遺伝子発現間の相関を解析したところ、Xbp1とHspa5など、小胞体ストレス関連因子及びその活性化に伴い発現する分子シャペロン関連因子において強い発現相関が見られることが明らかになった。すなわち、小胞体ストレス関連因子がそれぞれ独立に発現変動しているというよりは、PACAP-KOマウスではむしろ、これら小胞体ストレスシグナルパスウェイが全般的に活性化されている可能性が考えられた。

以上より、PACAPは発達ステージに応じて神経細胞の突起数・突起長及びスパイン数の増加を促進する作用を持つことが明らかになり、時期や領域特異的な神経細胞の発達にPACAPシグナルが寄与している可能性が考えられた。またPACAP KOマウスは生後8週齢以降において顕著な統合失調症様の行動異常が見られるが、その原因が今回の検討により見出された海馬のスパイン形態異常に起因する可能性が考えられた。さらに、PACAP KOマウスの海馬DG領域を用いたアレイ解析により、本マウスの異常行動と関連する遺伝子として小胞体ストレス遺伝子群を同定した。今後、これらPACAPシグナル系が関わる一連の知見が、神経細胞の発達障害や回路構築異常を解決する手がかりとなり、精神疾患・神経変性疾患の克服に役立つ有用な情報となることが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide(PACAP)の遺伝子欠損マウスが、多動、うつ様行動、感覚情報処理の障害などの精神・神経機能異常を示すこと、またヒトPACAP遺伝子の一塩基多型が統合失調症や同患者の視覚性記憶スコアの低下、海馬体積の減少と関連することを示す結果が臨床遺伝学研究によって明らかにされている。また最近、米国において

PACAPがpost-traumatic stress disorderと関連することが報告されるなど、精神・神経機能調節におけるPACAPの重要性が明らかになりつつある。このような背景のもと、「PACAPによる精神神経機能調節の機序に関する研究」と題する本博士論文では、初代培養海馬神経細胞の突起形成とその伸展におけるPACAPの作用をBDNF(brain-derived neurotrophic factor)との比較により検討され、ついで培養後期に認められる神経スパイン形成やその成熟におけるPACAPの作用について、とくに、PACAP欠損マウス由来の分散培養系や脳切片を用いて解析された。さらにPACAPを選択的なPAC1受容体が強く発現している海馬DG領域におけるGeneChip解析により、PACAP欠損マウスの精神・神経機能異常に関する分子病態の同定が試みられた。以上の研究によって、つぎの各成果が得られている。

1. PACAPは、初代培養海馬神経細胞のサイズ増加や軸索伸展など、BDNFと同様の形態変

化を起こすこと、またPAC1受容体を介して総突起長の増加作用を示す一方、これはおもにprimary neuriteを含む突起数の増加に起因することが示された。

2. Primary neurite数の増加が止まる培養後期において、PACAPは突起数を増大させずに総突起長を増加させるほか、スパイン数も増加させることが示された。
3. PACAP欠損マウス由来の培養神経細胞や海馬切片において、スパイン数の減少やスパイン形態の変化（未成熟スパインの増加）が見出された。
4. PACAP欠損マウスの海馬歯状回において、ERストレス関連遺伝子の発現上昇が見出された。

これらPACAPシグナル系に関する多層的な研究成果は、神経細胞の成熟・回路構築の仕組みに関する研究の手がかりとなり、精神疾患・神経変性疾患の分子基盤の解明に寄与することが期待されるものであり、博士論文として適切な内容であると判断した。

#### 【13】

氏名	垣野 明美
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25965号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	内因性因子による酸化LDL受容体系抑制機構の解明
論文審査委員	(主査) 教授 沢村 達也 (副査) 教授 土井 健史 教授 藤尾 慈 教授 橋本 均

#### 論文内容の要旨

動脈硬化は悪玉コレステロールである、低比重リボ蛋白質(LDL)によって促進されることはよく知られた事実である。LDLは、1分子のアボリボ蛋白質B(apoB)と、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質など種々の脂質が会合してできた粒子である。LDLは、血液中を循環しているうちに、あるいは血管壁に沈着した後、酸化的な修飾を受けると、酸化ステロールや、リゾPC、酸化リン脂質といった酸化脂質過酸化物の生成や、apoB蛋白質の修飾や断片化が起こり、陰性に荷電して酸化LDLとなる。このように、酸化LDLとは様々な酸化脂質や部分的に修飾を受けた蛋白質から成る不均一な集合体である。そして、動脈硬化巣に沈着しているLDLの多くの酸化的な変性を受けていることから、LDLではなく、酸化変性LDLが動脈硬化を促進している本態ではないかと考えられている。酸化LDLは、LDL中のapoB蛋白の変性によりLDL受容体に認識されなくなる一方で、スカベンジャー受容体と呼ばれる一群の受容体に結合するようになる。これらの受容体は、構造により分類され、クラスAスカベンジャー受容体(SR-A)、およびクラスBスカベンジャー受容体(CD36, SR-BI)、そしてLOX-1などが知られている。血管内皮細胞やマクロファージにはこれらの受容体が発現し、酸化LDLの作用

## 論文審査の結果の要旨

によって、動脈硬化を促進するような変化を生じる。

では、血管は酸化 LDL に攻撃される一方なのだろうか？酸化 LDL が血管機能に悪い影響を及ぼすのであれば、それを抑制する生理的な機構があつてもよいと考えられる。本研究では、受容体を標的とした阻害物質ではなく、酸化 LDL を特異的な標的とする内因性の阻害分子を明らかにし、その作用機序を解明することを目的とした。そこで、酸化 LDL 阻害分子を同定するために、次のような仮説をたてた。すなわち、酸化 LDL 受容体 LOX-1 は酸化 LDL だけではなくアポトーシス細胞にも結合することから、逆に、アポトーシス細胞に結合する分子が酸化 LDL にも結合するのではないか、そして酸化 LDL の作用に何らかの影響を及ぼすのではないかと考えた。本研究では、アポトーシス細胞を結合する分子のうち、血液中に可溶型分子として存在する、アディボネクチン、MFG-E8、Del-1 に着目し、これらの内因性因子が、酸化 LDL—酸化 LDL 受容体系に対してどのような影響を及ぼすのかについて検討を行った。

まず、これらの分子と酸化 LDL の相互作用を、ELISA を用いて解析すると、アディボネクチン、MFG-E8、Del-1 はいずれも、LDL より酸化 LDL に強く結合することがわかった。

次に、酸化 LDL の細胞への取込みに対する作用について解析を行った。LDL 受容体 LDLR を発現させた細胞が LDL を取込むこと、酸化 LDL 受容体 LOX-1 を発現させた細胞が酸化 LDL を取り込むことを利用して、DiI 標識した LDL または酸化 LDL の細胞への取込みに対するアディボネクチンまたは Del-1 の影響を調べた。その結果、これらの分子は、LOX-1 を発現させた COS7 細胞への酸化 LDL 取込みを用量依存的に抑制した。一方、LDLR を発現させた COS7 細胞への LDL 取込みに対する影響は見られなかった。このことは、アディボネクチンや Del-1 が、LDL ではなく酸化 LDL に特異的に作用することを示唆するものである。酸化 LDL 受容体には、LOX-1 の他に、SR-A や CD36、SR-BI などがある。そこで、各受容体を発現させた COS7 細胞を用いて、酸化 LDL 取込みに対する影響を解析した。その結果、アディボネクチンは、主に血管で機能する LOX-1 や、マクロファージで機能する SR-A を発現させた COS7 細胞への酸化 LDL 取込みを抑制した。しかし、クラス B スカベンジャー受容体である、CD36 と SR-BI への酸化 LDL 取込みに対しては、明確な効果はみられなかった。一方、Del-1 は、LOX-1、SR-A、CD36、SR-BI、いずれの受容体に対しても同様に酸化 LDL 取込みを阻害した。このことは、アディボネクチンと Del-1 では、酸化 LDL 上の認識部位が異なるためではないかと考えられる。それぞれの分子が、酸化 LDL のどのような化学構造を認識するのかは今後の検討課題である。さらに、ネイティブな細胞においてもアディボネクチンや Del-1 が酸化 LDL 阻害分子として働くかを調べるために、内因性に酸化 LDL 受容体を発現する培養血管内皮細胞(HUVEC)、マクロファージ様に分化させた THP-1 細胞を用いて実験を行った。その結果、どちらの場合も、アディボネクチンおよび Del-1 により酸化 LDL の取込みは阻害された。

酸化 LDL を細胞に作用させると、受容体を介して様々な細胞応答を引き起こすことがわかっている。また、本研究の過程で、LOX-1 が細胞膜上のある特定の GPCR と複合体を形成し、酸化 LDL による細胞応答を顕著に引き起こすことを明らかにしている。そこで、LOX-1 と、この GPCR を同時に発現する安定発現細胞株(LOX-1-GPCR-CHO)を作製し、酸化 LDL によって引き起こされる細胞応答に対するアディボネクチンや Del-1 の作用を解析した。NF-κB の結合配列をつないだ luciferase reporter assay の実験で、LOX-1-GPCR-CHO 細胞に酸化 LDL を作用させると、NF-κB の活性化が認められた。このとき、アディボネクチンまたは Del-1 を反応液中に添加しておくと、酸化 LDL によって起こるこの活性化は抑制された。さらに、血管内皮細胞における酸化 LDL 依存的な細胞応答へのアディボネクチンや Del-1 の影響を調べた。酸化 LDL が血管内皮細胞を活性化することにより様々な生理活性物質が放出され、最終的に血管内皮機能障害を呈することはよく知られている。ここでは、血管の活性化や血管内皮機能障害に関わっているエンドセリン-1(ET-1)の誘導について解析した。HUVEC に酸化 LDL を反応させると、培養上清中の ET-1 の分泌が亢進した。このとき、アディボネクチンまたは Del-1 を反応液中に添加しておくと、酸化 LDL によって起こる ET-1 分泌亢進は抑制された。このように、アディボネクチンや Del-1 は酸化 LDL によって惹起されるシグナル伝達ドライブや細胞応答に對しても抑制的に働くことがわかった。

以上のように本研究では、酸化 LDL 結合を阻害する生体内分子を初めて同定した。in vivo におけるこれらの分子の意義は今後の検討課題だが、内因性に血中に存在するアディボネクチンや Del-1 は、薬理学的に作用するだけでなく、生理学的にも酸化 LDL 阻害分子として機能し、動脈硬化進展に影響を与えている可能性がある。

動脈硬化が悪玉コレステロールである、低比重リボ蛋白質(LDL)によって促進されることが言われて久しい。そして、LDLが酸化変性して生じた酸化LDLが、元のLDLにはない様々な向動脈硬化作用を持つことが言われてきた。さらに、その受容体とされる一群の酸化LDL受容体、いわゆるスカベンジャー受容体が同定されるに及んで、酸化LDL作用のメカニズム解明が大きく進んだ。しかし、これまでの研究は酸化LDLがいかに作用するかについて解析した研究ばかりであった。

申請者はこの点に着目し、逆に酸化LDL作用から防御する因子が生体内に存在するのではないかという仮説を立てて研究を行った。そして、酸化LDL受容体LOX-1は酸化LDLだけではなくアポトーシス細胞にも結合することから、逆に、アポトーシス細胞に結合する分子が酸化LDLにも結合するのではないか、そして酸化LDLの作用に何らかの影響を及ぼすのではないかと考え、探索を行った。

その結果、アポトーシス細胞結合能を持つアディボネクチン、Del-1および類縁蛋白のMFG-E8が、実際に酸化LDLに結合し、LOX-1への酸化LDL結合を抑制することを明らかにした。さらに、LOX-1だけでなく、SR-A、CD36、SR-BIという代表的な酸化LDL受容体への影響についても解析を行い、アディボネクチンはLOX-1およびSR-Aへの酸化LDL結合に、Del-1はLOX-1、SR-A、CD36、SR-BIへの酸化LDL結合に対して抑制的に機能することを明らかにした。

そして、酸化LDLの細胞への結合を抑制するだけでなく、酸化LDLによって引き起こされる細胞応答、すなわちNF-κBやSRFといった転写因子の活性化やエンドセリン-1の分泌もまた、アディボネクチンやDel-1によって抑制されることを明らかにしている。

さらにこれらの効果をin vivoで検証すべく、トランジエニックマウスやノックアウトマウスでの検討も予定されており、抗動脈硬化性分子としてよく知られているアディボネクチンだけではなく、Del-1もそのような分子として生体内で機能するのか期待される。

以上のように、申請者は、酸化LDL結合を阻害する生体内分子を初めて同定した。in vivoにおけるこれらの分子の意義は今後の検討課題だが、内因性に血中に存在するアディボネクチンやDel-1は、薬理学的に作用するだけでなく、生理学的にも酸化LDL阻害分子として機能し、動脈硬化進展に影響を与えている可能性を示すもので非常に興味深い成果である。

研究内容は、主著として発表予定であり、また一部は既に共著として10報の論文にまとめられ、英文学術雑誌に発表されている。

これらの点に鑑み、本論文の内容は博士（薬学）の学位を授与するに相応しいと考えられる。

氏 名	片岡 駿介
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学 位 記 番 号	第 25966 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	胎仔期バルプロ酸曝露マウスの精神異常行動発現に関する分子基盤解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 橋本 均 教授 八木 清仁 教授 辻川 和丈

## 論文内容の要旨

統合失調症や気分障害などの精神疾患は、遺伝的要因のみならず環境要因、とりわけ胎生期から思春期までの発育・養育環境要因の密接な関与により発症する多因子疾患である。特に、胎生期は脳発達形成が著しく、外的刺激に対する防御機構が未熟な時期であるため、出生後の脳機能に対する環境要因の影響が非常に大きな時期であると考えられている。この考え方と一致して、妊娠期の母親のウイルス感染や薬物服用により、出生児において統合失調症あるいは自閉症の発症リスクの増大が認められている。発達障害の一つに分類される自閉症は、社会性や他者とのコミュニケーション能力に問題が見られる疾患で、脳器質障害に病因があると考えられている。しかしながら、病態の分子基盤については未だ不明であり、その治療は対症療法に限られている。

一方、バルプロ酸ナトリウム（VPA）は、てんかん、てんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態などの治療に臨床応用されている薬物である。VPA は、比較的安全性が高い薬物とされているが、妊娠中の服用により催奇形性や胎児性 VPA 症候群など重篤な毒性がもたらされること、ならびに出生児において自閉症や精神遅滞といった発達障害の発症リスクを増大させることが報告されている。VPA は  $\gamma$ -アミノ酪酸トランスアミナーゼ阻害作用を含むいくつかの作用を有しているが、近年ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害することが見いだされ、VPA の作用に DNA の塩基配列変化に起因しない遺伝子発現制御変化（エピジェネティック制御）が関わる可能性が示された。エピジェネティック制御には、ヒストンテイルの化学的修飾（アセチル化、メチル化、リン酸化など）や DNA のメチル化による機構があり、近年精神疾患の発症にも関与していることが報告されている。しかしながら、妊娠中の VPA 服用によって引き起こされる出生児の発達障害にエピジェネティック制御異常が関与しているか否かは不明である。

本研究では胎生期の VPA 曝露が生後の精神発達に異常をもたらす分子メカニズムを明らかにすることを目的とし、まず、胎仔期 VPA 曝露による自閉症様モデルマウスを作製し、行動学的および組織化学的解析手法により病態モデル動物としての妥当性を評価した。また、病態モデルマウスの精神異常行動に対する HDAC 阻害作用の関与について検討し、さらに、胎仔期 VPA 曝露マウスの学習記憶障害に対する薬物治療の可能性について追究した。

妊娠中の VPA 服用による出生児への影響は、妊娠期によって異なる障害を発現することが臨床所見として認められている。本研究では、胎仔期 VPA 曝露マウスが、VPA を投与する妊娠日に応じて、奇形あるいは情動行動異常といった異なる障害を発現することを示した。また、妊娠 12.5 日目 (E12.5) に VPA 曝露した仔マウスが発育後に自発運動量の低下、不安様行動の惹起、社会性行動の低下、学習記憶障害といった異常行動を発現することを示した。すなわち E12.5 に VPA 曝露した仔マウスの異常行動は自閉症様症状の一部を反映しており、一つの自閉症モデル動物になると考えられた。さらに、自閉症様異常行動の発現との関連性が示唆される脳組織形態学的变化として、前頭前皮質および体性感覚皮質の細胞数の減少を見いだし、本現象が VPA 曝露後の早い時期に新生する神経細胞の大脳皮質層への移動障害によることを示した。

E12.5 に VPA 曝露したマウスの精神異常行動発現と大脳皮質の細胞数減少に関わる分子機序として、HDAC 阻害の関与について追究した。バルプロミド（VPD）は、HDAC 阻害作用が欠落した VPA アナログであることが報告されており、VPA の HDAC 阻害作用の解析における有用な比較対照ツールとして用いられている。VPA 曝露では、胎仔脳において、一過性のアセチル化ヒストンレベルの増大と、それに引き続く、大脳新皮質の細胞死の促進と基底核原基の細胞増殖の抑制を認めた。さらに、VPD の胎仔期曝露では行動学的および組織解剖学的な変化が生じないことを認めた。大脳新皮質は興奮性神経細胞が新生する領域、基底核原基は抑制性神経細胞が新生する領域として知られ、これら領域で新生した細胞が大脳皮質に移動して層構造の形成に関わることが報告されている。これらの知見を合わせて考えると、本研究で見いだした胎仔期 VPA 曝露マウスの自閉症様異常行動の発現において、HDAC 阻害作用が重要な役割を持ち、本作用をトリガーとする胎仔脳での細胞死の促進と神経細胞の増殖抑制と、これらに伴って生じると考えられる大脳皮質層の構成細胞数の減少が病態発現の分子機序であることが示唆された。

近年、エピジェネティック制御異常に対して HDAC 阻害薬が有効性を示すことが示唆されており、また、神経変性疾患モデルマウスにおいて認められる学習記憶障害に対して、VPA および酪酸ナトリウム（SB）などの HDAC 阻害薬が有効性を示すことが報告されている。本研究では、VPA および SB の慢性投与が胎仔期 VPA 曝露マウスの学習記憶障害に対して改善作用を示すことを見いだした。また、胎仔期 VPA 曝露マウスの海馬 CA1 領域において、神経細胞の樹状突起スパイン密度が減少していることを明らかにし、学習記憶障害を改善させた生後の VPA および SB の慢性投与が、このスパイン密度の減少を対照群と同レベルにまで回復させることを見いだした。すなわち、本マウスの学習記憶障害が、神経

細胞の形態異常に起因する可能性を示した。

以上、本研究で得られた知見は、発達障害の病態発現におけるエピジェネティクスとスペインバイオロジーの重要性を示すものであり、これら学問の概念を取り入れた今後のさらなる研究により、胎児期環境因子負荷による発達障害発現の分子基盤の解明と新たな発達障害治療薬の開発に繋がることが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

発達障害の一つに分類される自閉症は、社会性や他者とのコミュニケーション能力に問題が見られる疾患で、その病態の分子基盤については未だ不明である。一方、てんかん、躁病および躁うつ病の躁状態などの治療に臨床応用されているバルプロ酸ナトリウム（VPA）は、比較的安全性が高い薬物とされているが、妊娠中の服用により催奇形性や胎児性VPA症候群など重篤な毒性がもたらされること、ならびに出生児において自閉症や精神遅滞といった発達障害の発症リスクを増大させることができると報告されている。VPAは $\alpha$ -アミノ酪酸トランスアミナーゼ阻害作用を含むいくつかの作用を有しているが、近年ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害することが見いだされ、VPAの作用にDNAの塩基配列変化に起因しない遺伝子発現制御変化（エピジェネティック制御）が関わる可能性が示されている。エピジェネティック制御は、精神疾患の発症にも関与していることが報告されているが、妊娠中のVPA服用によって引き起こされる出生児の発達障害にエピジェネティック制御異常が関与しているか否かは不明である。本研究では胎生期のVPA曝露が生後の精神発達に異常をもたらす分子メカニズムを明らかにすることを目的とし、胎仔期VPA曝露による自閉症様モデルマウスを作製し、神経薬理学的検討を行った。その結果、胎仔期VPA曝露マウスが自閉症様の行動変化を示すこと、自閉症様異常行動の発現との関連性が示唆される脳組織形態学的变化を示すこと、これらの作用にHDAC阻害作用が関わっていることを明らかにした。また、胎仔期VPA曝露マウスの学習記憶障害が発育後のHDAC阻害薬慢性投与により改善すること、この作用がスペイン密度の変化と関連していることを明らかにした。これらの成果は、発達障害の病態発現におけるエピジェネティクスとスペインバイオロジーの重要性を示すものであり、胎児期環境因子負荷による発達障害発現の分子基盤の解明と新たな発達障害治療薬の開発に貢献すると考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。

【15】

氏 名	しま 島 田 佳代子
博士の専攻分野の名称	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	第 25967 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
薬学研究科応用医療薬科学専攻	
学 位 論 文 名	Paeoniae Radix : マテリアルサイエンスに基づいた臨床生薬学研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 平田 收正 (副査) 教授 辻川 和丈 教授 宇野 公之 准教授 高橋 京子

#### 論文内容の要旨

近年、疾病的複雑化や高齢化により相補・代替医療、特に漢方医学に注目が集まっている。しかし日本における生薬自給率は12%にまで低下し、8割以上を中国からの輸入に頼っている。生薬の安定供給と安全性確保の両面を達成するには、自給率の向上は有効な対策である。そこで、現代医療における漢方薬の適正使用の根幹となる薬効が担保された生薬原料の供給を志向して、国内使用量が2位であり、また国内での自給率の著しい低下が問題となっている芍薬 (Paeoniae Radix) に着目した。本研究は、国産薬用芍薬の有効性・高品質性を、①データベースと統計解析の新視点での薬史学的解析、②当帰芍薬散を用いた臨床効果解析、③メタロミクスに基づく品質評価、の観点で標準化に最適な原植物種を文理融合した最新のマテリアルサイエンスで検証し、収益性の高い代替品種探索に応用した。

近年、中国传统医学の標準化が中国により推し進められつつあるが、標準化には基準となる高品質なタイプ標本が必要である。我国には1900年代初頭の生薬標本が現存しており、大阪大学には多くが遺されている。我々はまず、大阪大学所蔵標本のうち1920~50年頃に蒐集された標本について整理・調査を行い、蒐集者の背景の明確な学术標本類として中尾万三・木村康一標本、津村研究所製和漢薬標本、獨国メルク社製歐州標本、米国イーライリリー社標本の延べ1000点以上を確認した。これらは当時国際的品質基準品として流通し、実地医療で使用されたタイプ標本である。そこで次に、A.日本における医薬品の公定書である日本薬局方、B.近世の最新医薬品標本(タイプ標本)、C.近世の学術文献・書籍を伝統医学標準化における基準生薬選定の検討材料とし、日本薬局方に収載歴のある生薬についてA、B、C各試料中での収載の有無をデータベース化した。従来文字表現で説明されてきた薬史学的考察の数値化を志向し、作成したデータを主成分分析(principal component analysis: PCA)により解析することで、それぞれの生薬における時代特性を明確に検証することができた。また、本解析において、芍薬が東洋医学に特徴的な生薬であることを示唆した。

生薬の品質研究においては、「何を標準とするのか」が重要である。第一に、臨床薬効が担保された均一性の高い種を用いるべきである。日本産の薬用芍薬は高品質生薬としてかつては輸出されていたが、その臨床作用についての科学的検証はほとんど行われていない。そこで、国産薬用芍薬を指標とし、直接的に生薬材料品質を評価できる剤形として当帰芍薬散を用いて生薬品質と臨床効果についての検討を行った。評価には日本産の薬用品種芍薬及び洋種芍薬をそれぞれ含み、他の配合生薬は共通である当帰芍薬散(MTS、OTS)を調製し、用いた。鉄欠乏性貧血の患者にそれを投与したところ、双方で自覚症状及び血液学的検査値の有意な改善が見られた。しかし、検査値のGA-PLS (genetic algorithm partial least squares)による総合的な解析により、その効果の発現様式に差異がないと

は断定できないとの結果が得られたため、両製剤の違いについて、特に貧血に関連の深い鉄に着目した解析を行った。両者の有機成分パターンやICP-MS (inductively coupled plasma-mass spectrometry) で測定した鉄の量に差はなかったが、Mössbauer効果測定により測定されたそれぞれの鉄の原子核の状態が異なっていた。他の要因も含めてさらなる検討が必要だが、こうした芍薬品質の差が臨床効果の違いに影響を及ぼしている可能性を初めて示唆した。

現在、芍薬の品質は日本薬局方(：局方)においてペオニフロリン量で規定されている。しかし、生薬の有機成分量は、加工や保存方法により変化することが近年明らかになってきている。芍薬生産の大半を占める中国では、白芍・赤芍の独自の分類に基づき、局方に規定されていない *P. veitchii* が流通するなど市場が混乱しており、輸入国の品質管理は困難を極める。芍薬品質の維持及び安定供給のためには外的環境因子の影響を受けにくい品質評価系を構築し、高品質芍薬種の標準化を明確にするとともに収益性の高い国産栽培品種の選定及び栽培奨励が必要であると考えた。まず、日本及び中国で薬用として使用される薬用芍薬及び日本で栽培された栽培品種芍薬を用いて品質の標準化についての検討を行った。全てのサンプルは、予め遺伝子解析により赤芍型(RPR型)と白芍型(WPR型)に分類した。外的要因の影響を受けにくい無機元素に着目し、全サンプルについて、ICP-MSで測定された元素プロファイルを用いてPCA及びSIMCA (soft independent modeling class analogy)を行った結果、基原植物 (*P. lactiflora* & *P. veitchii*)による鑑別が可能であった。また、薬用芍薬サンプルのみを対象に前述のメタロミクスの解析を行った結果、従来用いられてきた産地(日本・内蒙ゴ・内蒙ゴ以外の中国)による判別のみでなく、遺伝子型(RPR・WPR)によっても鑑別が可能であった。さらに、同一の遺伝子型(WPR)をもつ国産の薬用芍薬および栽培品種でPCAを行ったところ、薬用芍薬は産地(富山・奈良)に関わらず品質の類似性が明確で、無機元素の視点から品質の均一性と、育種・栽培による選択圧を示唆した。また、PCAの三次元スコアプロットより、薬用芍薬を基準として類似の無機成分パターンを有する栽培品種7品種を選定し、GA-PLSにより選択の妥当性を検証した。今後、有機成分プロファイルや臨床効果についてデータ蓄積することで、地上部を切り花に、地下部を生薬として利用可能な収益性の高い芍薬品種の選定・育種が実現できると確信する。

れている。

以上の研究内容の審査により、本論文は学術的な観点および今後の発展的な応用が期待できるという観点から、非常に優れた研究であることを確認し、大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程の博士論文に値するものと判断するに至った。

### 【16】

氏 名	なか	はら	もとい
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)		基
学 位 記 番 号	第	2 5 9 6 8	号
学 位 授 与 年 月 日	平成	25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当		
薬学研究科応用医療薬科学専攻			
学 位 論 文 名	クリックケミストリーによるオリゴ核酸上での非天然型塩基の構築とその物性評価		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 小比賀 聰		
	(副査) 教 授 藤岡 弘道 教 授 小林 資正 教 授 高木 達也		

### 論文審査の結果の要旨

博士論文「Paeoniae Radix : マテリアルサイエンスに基づいた臨床生薬研究」では、芍薬の東西伝統医療における特徴と材料品質の重要性評価及びその解析について、以下のような研究成果を得た。

1. 大阪大学所蔵標本を調査し収載生薬のデータベース化を行い、これを用いた局方収載生薬の性質についての統計的解析による東西伝統医薬における各生薬の特性の可視化を可能とし、さらに芍薬の東洋医学における重要性を示した。
2. 伝統的剤形の当帰芍薬散を用いて、これに含まれる日本産薬用芍薬と園芸用栽培品種芍薬の鉄欠乏性貧血に対する有効性を評価し、両者の効果の違いが含有される鉄の原子核状態の違い等にみられる品質の差にあることを示唆した。
3. 薬用及び栽培品種の芍薬について、加工や保存状態の影響を受け難い無機元素の網羅的解析により、基原植物や産地、遺伝子型によるメタロミクスを利用した品質評価法を構築した。
4. 日本産薬用芍薬と栽培品種芍薬の無機元素の網羅的解析により、薬用芍薬の育種や栽培方法に基づく選択圧から品質の均質化を示唆し、さらにこれを用いて薬用芍薬の代替として用いることができる栽培品種を見出すことが可能であることを示した。

これらの研究成果は、学術的にも高いレベルにあり、有用な新規芍薬品質評価法の構築につながる知見として評価できる。また、今後海外からの供給が難しくなることが予測される重要な生薬について、栽培品種の代替えにより国内での安定供給が可能になることを示唆した点も有益な成果と言える。本成果の一部は、原著論文としてすでに英文学術雑誌に発表さ

### 論文内容の要旨

化学修飾を施した核酸（人工核酸）を有するオリゴヌクレオチドは、二重鎖DNAやmRNAに配列特異的に結合できる分子であり、この分子は高度な生命現象の解明や有効性・安全性に優れた医薬品の開発、遺伝子診断用プローブ等への応用が期待される。人工核酸の中でも塩基部位の修飾は、核酸塩基識別能や核酸の高次構造の安定性に大きく関わっていることから、塩基部位を化学修飾した人工核酸の開発は非常に重要である。実際に、三重鎖核酸を用いたテクノロジーの開発や、リボザイムの機能解明研究、新たな遺伝情報システムの開発等、それぞれの目的に応じた非天然型塩基を有する人工核酸は、世界中で数多く設計・合成され、その物性評価が行われてきた。

これら人工核酸を開発する主なアプローチは、塩基の分子モデリング等による設計に始まる。続いて、塩基部合成、核酸糖部とのカップリング、アミダイトブロックへの誘導、DNA合成を経て、人工核酸塩基の物性評価を行う。また、通常はさらに機能性の高い分子の開発を目指し、得られたデータを次の分子設計へと応用し、このサイクルを繰り返し行う。そのため、本アプローチでは、化合物合成に長時間を要し、この一連のサイクルがスムーズに行えず、結果として十分な構造最適化をすることが困難である。つまり、非天然型塩基のより迅速な開発法の確立は、望みの機能を有する人工核酸を開発する上で非常に価値があると考えられる。

以上の背景をもとに、著者は、別の開発アプローチとして伸張後修飾法（オリゴ核酸上での化学修飾法）を活用することを考えた。すなわち、塩基部前駆体をもつオリゴ核酸を合成後、伸長後修飾によって誘導体化することで種々の核酸塩基アナログを合成することを考えた。このアプローチでは、誘導体合成の大幅な効率化が可能であるため「得られた人工核酸の物性評価→新たな人工核酸のデザイン→合成」のサイクルに要する時間が大幅に短縮化できる。さらに、DNA合成後に化学変換を行ふため、例えば、オリゴ核酸合成時に利用される様々な反応条件に適応困難な不安定な構造の化合物等

も導入することが可能になると考えられる。これにより、より論理的で緻密な分子の探索をスムーズに行うことが可能になると考えた。一方で、新規アプローチの開発において、伸長後修飾反応に近年Sharplessらによって報告されたクリックケミストリーを活用したHuisgen反応を利用することとした。この手法は、溶媒に水を用いることが可能であり、かつ化学選択性が高いことからオリゴ核酸のような生体高分子を基質とする反応に適していると考えた。

まずははじめに、著者は、クリックケミストリーを用いた人工塩基構築法の確立を目指した。エチニル基を有するヌクレオチドのアミダイトブロックを合成し、オリゴ核酸へと導入した。続いて、得られたオリゴ核酸とベンジルアジドを用いたHuisgen反応をモデルに反応条件を検討した。結果、非常に短時間で反応が完結する条件を見いだした。次いで、最適化した条件下、種々のアジド試薬（1級、2級、3級、芳香族アジド）を用いることで本法の基質一般性を確認した。その結果、ほとんどの基質において収率よく反応が進行することがわかった。また、嵩高い3級アジドを用いた場合においても、反応時間の延長により高収率で目的物が得られることを見いだした。さらに本手法の有用性を確認するために、物性評価の一例として、得られた非天然型塩基の塩基認識能を一本鎖DNAとの融解温度測定( $T_m$ 測定)により評価した。その中で、1-フェニルチオメチル-1H-1,2,3-トリアゾールがユニバーサル塩基としての性質を持つ分子であることを見いだした。以上の結果より、各種のアジド試薬から多様なトリアゾール型塩基をオリゴ核酸上で簡単に合成する手法の確立に成功した。本手法により、従来よりも人工核酸の合成に要する時間と労力の大幅な短縮が可能になったと考えられる。

次に、今回確立した新規開発アプローチを三重鎖形成核酸のための非天然型塩基開発へと展開した。三重鎖形成核酸は、標的二重鎖DNAに結合して三重らせん構造を形成することが知られているが、CG、TA塩基対をそれぞれ選択的に認識する核酸塩基が存在しない。そこで、本アプローチを用いて種々の非天然型塩基を合成し、CG塩基対選択的な非天然型塩基の探索を行った。その結果、フェニルトリアゾールを塩基部位を持つ人工核酸の中で、ベンゼン環ペラ位置換基がCG塩基対選択性に重要であることを見いだし、中でもウレイド基を有する非天然型塩基が中程度の親和性と高い塩基対選択性を有することを明らかとした。

続いて、TA塩基対認識のための塩基部位スクリーニング研究に着手した。はじめに、TA塩基対認識に向けた末端アルキンとスペーサー部位を有する糖部構造を分子モデリング等で設計し、全6種類の糖部構造を有するアミダイト体を合成した。次いでそれぞれのアミダイト体をオリゴ核酸へと導入し、今回確立したアプローチを用いて非天然型塩基の構築を行った。反応はどれも首尾よく進行し、結果として約100種類もの非天然型塩基を有するオリゴ核酸を得ることに成功した。最後に、得られたオリゴ核酸の三重鎖形成能を $T_m$ 測定により評価した。それぞれの非天然型塩基の $T_m$ 値を比較することにより、TA塩基対のアデニンと非天然型塩基が相互作用している可能性が高い構造を見いだした。このことから、三重鎖核酸中の核酸塩基同士の空間的な配置が推測できると考えられる。また、糖部構造中のスペーサー部位を構成する原子の種類によって、三重らせん構造の安定性が変化することも明らかとした。今回得られた知見は、今後のTA塩基対認識の開発に十分役立つものと考えられる。

以上、著者は伸張後修飾法に基づくオリゴ核酸上の非天然型塩基構築法の開発に成功した。また、本手法を三重鎖形成核酸における非天然型塩基の開発へと展開した。これにより、伸張後修飾法を活用した非天然型塩基の構築法が、目的の非天然型塩基を開発する上で、候補化合物の探索や部分構造のスクリーニング研究に非常に有用であることを示した。

### 論文審査の結果の要旨

核酸分子の塩基部を化学修飾する方法は多岐に及ぶが、いずれも多工程を要するため各種の機能性核酸創製に向けて、効率的な新たな手法の開発が望まれている。申請者は、三重鎖核酸を用いたテクノロジーの開発やリボザイムの機能解明研究、新たな遺伝情報システムの開発等に展開可能な新たな核酸塩基修飾法の開発研究を実施し、伸張後修飾法と呼ばれるオリゴヌクレオチド上での化学反応を検討することで、以下の成果を得た。

- クリックケミストリーを用いた人工塩基構築法の確立を目的に、エチニル基を有するヌクレオチ

ドのアミダイトブロックを合成し、オリゴ核酸へと導入した。得られたオリゴ核酸とベンジルアジドを用いたHuisgen反応をモデルに反応条件を精査し、非常に短時間で反応が完結する条件を見いだした。

- 上記の検討にて得られた条件を用い、エチニル基を有するオリゴヌクレオチドと種々のアジド試薬との反応を検討することで、本法の基質一般性を確認した。
- 本手法を三重鎖形成オリゴヌクレオチドの開発へ利用し、CG塩基対選択性の非天然型塩基の探索を行なった結果、フェニルトリアゾールの誘導体が良好な結果を示すを見いだした。
- さらに、TA塩基対選択性の非天然型塩基の探索を進め、TA塩基対のアデニンと非天然型塩基が相互作用している可能性が高い構造を見いだすことにより成功した。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しいものであると判断した。

### 【17】

氏名	平石恭大
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第25969号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	マイクロニードルテクノロジーを基盤とした経皮投与型製剤の開発に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 中川晋作 (副査) 教授 八木清仁 教授 辻川和丈 教授 水口裕之

### 論文内容の要旨

皮膚は外部からの化学物質や病原体の侵入を防ぎ、生体防御として非常に重要な役割を果たしている。特に、皮膚最外層の角質層が、物理的なバリアとして機能している。この生体本来の機能が経皮投与型製剤を開発するうえで大きな障壁となっており、皮内への薬物送達効率が低いといった課題がある。このような課題を克服し、皮内送達効率向上を目的に様々な研究が行われてきた。例えば、化学的促進法、イオントフォレシス、エレクトロポレーション等の研究がある。しかし残念ながら、US FDAが承認している経皮投与型製剤の数は僅か19であり、全処方薬の数が1000を超えていることを考えると、製品化に至った経皮投与型製剤は非常に少ない。この事実から判断すると、皮内送達効率向上を目的としたこれまでの研究開発は、経皮投与型製剤を開発するうえで充分に寄与していないと考えられる。そこで申請者は、角質層バリアを克服可能な技術として、マイクロニードル(Microneedle; MN)技術に着目した。そのコンセプトは、マイクロメートルオーダーの針を並べたパッチ型デバイスを用い、皮膚に直径が数μm、深さ数百～千μmの微小な穴をあけ、それを介して皮内に薬物を送達する方法である。この技術を適用することで、大きな障壁となっていた角質層バリアを克服でき、投与が簡便、低侵襲で痛みを伴わないといった経皮投与型製剤の利点を世の中に広く提供できる可能性が

ある。

このような観点から、申請者は、これまでにMN技術を活用した結核ワクチンの新規投与法開発に取り組んできた。結核はAIDS やマラリアと共にWHOが感染症対策として国際協力を推進している三大感染症の一つである。BCGワクチンは世界で唯一の結核予防ワクチンであり、単一の疾患に対して世界で接種数の最も多いワクチンもある。従来の投与方法である皮内注射と比較して、トレーニングの必要無い簡単な投与、注射針の挿入深さによる副作用の防止、注射針による事故防止、スピーディーな接種、注射針やシリジ再利用の防止、を可能とするMNを用いた経皮投与方法の提供は、グローバルヘルスケアシステムの向上につながると考えられる。

本研究ではMN技術の適用範囲を、ワクチンの投与方法のみならず皮膚疾患治療に拡げ、レチノイン酸 (All-trans retinoic acid; ATRA) 装填皮膚内溶解型MN (ATRA MN) を用いた脂漏性角化症の新規治療法開発を推進した。脂漏性角化症は50歳以上での発症率が80-100%と非常に高く、高齢化社会の進む我が国において、研究対象として意義が高いと考えた。治療方法として凍結切除やレーザー切除といった外科治療が一般的であるが、傷跡、色素沈着、再発といった問題がある。さらに、複数回の通院を余儀なくされる。患者のほとんどが高齢者であることを考慮すると治療の負担が大きい。従って、従来の外科切除に代わる新規治療法の提供は、Quality of lifeの向上につながると考えられる。ATRAは、生体内において主要な活性本体であり、表皮で強力な作用を有する。外用することにより、表皮角化細胞の増殖促進がみられ表皮のターンオーバーが加速される。こういったATRAの作用は、脂漏性角化症の薬物治療法の確立につながると考えた。しかしながら、ATRAは水への溶解度が極めて低く、熱や光に対しても非常に不安定である。これらの物理化学的性質は、外用剤として用いる際に負の要因となる。例えば、日光に曝される部位にATRAを外用すると、光分解が進み、期待される効果を充分に発揮できない可能性がある。また、ATRAの皮膚透過性は低く、皮膚表面に塗布しても表皮・真皮には適用量の数%程度しかデリバリーできない。これを補うために塗布量や回数を増やすといったことは、ATRAに起因する全身性の副作用や炎症を引き起こす可能性がある。そこで、MN技術を用い、必要最低限のATRAをケラチノサイトに直接デリバリーすることで、表皮のターンオーバーが加速され脂漏性角化部位が皮膚表面から自然に落屑し治癒するといった治療戦略を考えた。

生体適合性が高いと考えられるヒアルロン酸ナトリウムをベース基材としたATRA MNを設計し、その製剤学的評価を行った。ATRA MNを120分間貼付することにより90%以上のデリバリー効率でマウス皮内にATRAを適確にデリバリーできることを明らかとした。さらに安定性試験を行い治療薬として提供可能な安定性を有していることを示した。マウス皮膚にATRA MNを貼付したところ、表皮の肥厚、ケラチノサイト層数の増加、Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) およびCellular retinoic acid binding protein II (CRABPII) の発現上昇が検出され、皮内にデリバリーされたATRAの活性を確認した。また、ATRA MNを貼付することにより、表皮のターンオーバーが加速されることを示した。マウスおよびヒトでの安全性評価から、重篤な有害事象は認められず、脂漏性角化症の新規治療法として安全性に問題ないと結論付けた。これらのことから、脂漏性角化症の新規薬物治療法としてATRA MNのコンセプトと安全性を実証した。すなわち、MN技術を用い簡単なATRA皮内デリバリー方法を確立し、脂漏性角化症の新規治療法確立に寄与する成果と考える。

以上、本博士論文では、MN技術を用い脂漏性角化症に対する新規薬物治療法の開発を行った。MNの適用領域をワクチン投与のみならず、皮膚疾患に対する薬物治療に展開した。今後、ワクチン投与や皮膚疾患に留まらず新たな疾患領域に展開していくことで、世界の医療システムの向上に貢献できることを期待する。

#### 論文審査の結果の要旨

皮膚は外部からの化学物質や病原体の侵入を防ぎ、生体防御として非常に重要な役割を果たしている。特に、皮膚最外層の角質層が、物理的なバリアとして機能している。この生体本来の機能が経皮投与型製剤を開発するうえで大きな障壁となってしまっており、皮内への薬物送達効率が低いといった課題がある。本論文では、角質層バリアを克服可能な技術として、マイクロニードル (Microneedle; MN) 技術に着目した。そのコンセプトは、マイクロメートルオーダーの針を並べ

たパッチ型デバイスを用い、皮膚に直径が数μm、深さ数百～千μmの微小な穴をあけ、それを介して皮内に薬物を送達する方法である。本論文では皮膚内溶解型MN技術を活用し、レチノイン酸 (ATRA) 封入MNによる脂漏性角化症に対する新規薬物治療の開発に取り組んだものであり、以下の結果を得ている。

- ① MNテクノロジーを適用し、生体適合性が高いと考えられるヒアルロン酸ナトリウムをベース基材としたATRA封入MNの製剤学的評価を行った。その結果、ATRA封入MNは、ATRAを適確にマウスのケラチノサイトにデリバリー可能であった。さらに、本MN製剤は脂漏性角化症の治療薬として提供可能な安定性を有していることが示された。
- ② 皮膚へのATRA封入MNの貼付により、表皮の肥厚がマウス皮膚において確認された。HB-EGF mRNA およびCRABPII mRNA の発現、HB-EGF蛋白の発現からも皮内にデリバリーされたATRAの活性が示された。さらにATRA封入MNは表皮のターンオーバーを加速した。皮内でのATRA活性を実証したこれらの結果から、ATRAの皮内デリバリーシステムとしてATRA封入MNの有効性が示された。
- ③ ATRA封入MNについて、マウスおよびヒトでの安全性評価を行った結果、重篤な有害事象は認められず、脂漏性角化症の新規治療法として安全性に問題ないと結論付けた。

以上の結果からMN技術を用いた本研究は、脂漏性角化症に対する新規薬物治療法の開発に大きく寄与するものである。脂漏性角化症は50歳以上での発症率が80-100%と非常に高く、高齢化社会の進む我が国において、研究対象として非常に意義が高い。加えて、MN技術を皮膚疾患の薬物治療に展開した報告例はこれまでに無く、研究として新規性が高い。さらに本MN技術は、皮膚疾患に留まらず新たな疾患領域に展開出来る可能性をも有し、世界の医療システムの向上に貢献できるものであることから、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考える。

#### 【18】

氏名	藤坂朱紀
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25970号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	プリン塩基を有する2',4'-BNAの合成と機能性評価
論文審査委員	(主査) 教授 小比賀聰 (副査) 教授 藤岡弘道 教授 宇野公之 教授 土井健史

## 論文内容の要旨

核酸医薬は遺伝子そのものを新たな創薬標的とし、化学合成による修飾が可能な分子標的薬である。これまで修飾オリゴスクレオチドを適切に設計することで、コンプレックス構造（高次構造や標的核酸との二重鎖構造）を安定化し、薬効を向上させることに成功した。このような背景のもと当研究室では、核酸糖部 2',4'位間に架橋することで糖部コンホーメーションを固定したBNA類を開発し、その修飾によって相補鎖RNAに対する親和性を向上させることに成功した。特に架橋部にオキサジナン構造を有する2',4'-BNA<sup>NC</sup>（以下NC）は、核酸分解酵素に対する耐性が飛躍的に向上し、*in vivo*でのアンチセンス効果も認められている。しかし、ビリミジン塩基（チミン、5-メチルシトシン）を有するNCが合成されたのみで、プリン塩基（アデニン、グアニン）を有するNCの合成は達成されていない。核酸医薬として様々な標的配列に対し自由にアンチセンス分子を設計するためには、少なくとも4種の天然型核酸塩基を有するアナログが必要不可欠である。そこで申請者は、プリン塩基を有するNCの合成経路確立を目的に、各核酸塩基を有する4種のアナログを効率よく合成する経路の開発に取り組んだ。

まずプリン塩基の導入は、トランスグリコシル化反応（ビリミジン塩基からプリン塩基に入れ替える反応）を利用する手法を選択した。この方法は糖ドナーとなる基質の選択が必要なもの、一般にビリミジン塩基より反応性の高いプリン塩基を合成後期で導入するという点において、より効率的な合成経路の確立が可能である。また導入する塩基の立体及び位置選択性に関しては、グリコシル化反応で見出された改善法をそのまま利用できると考えた。そこでまず予備検討として、従来のビリミジン合成経路を利用し、トランスグリコシル化の糖ドナーに適した基質の探索を行った。これまでの報告から、様々な2'位隣接基を有する基質に対してトランスグリコシル化を検討したところ、カルバメート型の置換基を有する化合物で反応が良好に進行することを見出した。一方、これまでのNC合成法では、合成後期でBn基の脱保護を行うと、NCの健骨格である架橋構造が開裂する副反応が回避できないという問題があった。そのため合成中期でBn保護からTIPDS保護に変換せざるを得なかつたが、これは高価なシリル保護基を必要とする他、経路の延長や後の工程内での反応条件が制限されたため、その改善が強く求められていた。そこで本研究ではより効率的な合成経路の確立を目指し、架橋構造構築後の脱Bn化反応を検討した。その結果、架橋部塗素原子にアシル基を導入することで、架橋部を開裂させることなくBn基の脱保護が進行することを見出した。以上の結果を踏まえて、プリン塩基を有するNCの合成を行った。

トランスグリコシル化反応では、アデニン及びグアニン誘導体としてN<sup>6</sup>-ベンゾイルアデニン、2-アミノ-6-クロロプリンを用いることで、立体及び位置選択性的にプリン塩基を導入することに成功した。架橋構築後の脱Bn化反応では、アデニン塩基6位のベンゾイル基の脱保護が必要であることや、グアニン塩基6位を先にカルボニル基（またはアルコキシ基）に変換する必要があることなど、それぞれ塩基の特性に合わせた合成経路を構築した。脱Bn化反応後は定法に従い、それぞれのアミダイト体の合成を達成した。ここまで検討は、ビリミジンアナログの既知合成経路の改善にも繋がり、最大2工程の短縮と約2倍の収率向上に成功した。

統いて4種の天然型核酸塩基を有するNCを導入したオリゴスクレオチド（以下ON）の特性を評価するため、各種のアミダイト体を用いて、部分修飾、または全修飾した12merのONをDNA自動合成機にて合成し、それぞれの相補鎖DNAおよびRNAに対する二重鎖形成能を融解温度測定（*T<sub>m</sub>*測定）によって評価した。まず、NCのチミンアナログとアデニンアナログをそれぞれ1残基導入したONの*T<sub>m</sub>*値を比較した結果、両方とも共通してDNAに対する親和性の向上はほとんど見られず、RNA選択性に*T<sub>m</sub>*値が4.0~6.0℃上昇した。次に、NCで1, 3, 12箇所それぞれ修飾したONの*T<sub>m</sub>*値を比較した結果、相補鎖RNAでは配列と修飾塩基の種類に依存することなく1修飾辺り*T<sub>m</sub>*値が4~6℃上昇したことから、修飾数に応じて*T<sub>m</sub>*値が上昇することが確認された。統いて、12箇所修飾したONの配列選択性を調べるため、ミスマッチ配列を持つ標的RNAとの*T<sub>m</sub>*値測定を行った。その結果、天然DNA及びRNAよりも大きく*T<sub>m</sub>*値が低下したことから、標的RNAに対して天然を上回る配列選択性を有することを示した。最後にNC同士の二重鎖形成能を評価するため、対応する箇所をそれぞれ1, 3, 12箇所それぞれNCで修飾したON二重鎖の*T<sub>m</sub>*値を測定した。その結果、1カ所ずつ修飾した二重鎖では天然DNA二重鎖と比較して、*T<sub>m</sub>*値はほとんど変化しなかつた一方で、3カ所ずつ連続で修飾すると、その*T<sub>m</sub>*値はそれが相補鎖RNAと二重鎖を組んだ際の*T<sub>m</sub>*値よりも大きく上昇した。さらに12箇所修飾したON同士の二重鎖は、*T<sub>m</sub>*値の測定温度限界である100℃を超える熱力学的安定性を有していることがわかった。

今回著者は、4種の天然型核酸塩基を有するNCの効率的な合成経路の確立に成功し、それらで修飾したオリゴスクレオチドがアンチセンス分子として有望な化合物であることを再確認した。またNC同士が非常に安定な二重鎖を組むことから、アンチセンス核酸としての機能だけでなくデオキソ酸、あるいはDNAを素材とした高次構造体の構築など、様々なDNAナノテクノロジーに利用できる可能性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

新たな創薬手法としての期待が高まる核酸医薬の開発において、優れた機能性を示す人工核酸素材の合成研究は非常に重要なものである。核酸糖部2',4'位間に架橋することで糖部コンホーメーションを固定した架橋型人工核酸は相補鎖RNAに対する高い親和性を有することから、その有用性が大いに期待されている。特に架橋部にオキサジナン構造を有する2',4'-BNA<sup>NC</sup>（以下NC）は、核酸分解酵素に対する耐性が飛躍的に向上し、*in vivo*での優れた薬効も認められているものの、その合成法には検討の余地を残していた。申請者は、プリン塩基（アデニン、グアニン）を有するNCの合成を基軸とした

有機合成化学的及び生物有機化学的研究を展開し、以下の成果を得た。

様々な2'位隣接基を有する基質に対してトランスグリコシル化反応（ビリミジン塩基をプリン塩基に変換する反応）を検討したところ、カルバメート型の置換基を有する化合物で反応が良好に進行することを見出した。

上記で見いだした反応を利用して、NCのアデニン、グアニン誘導体の合成に成功した。

NC合成時で大きな課題となっていた保護基の付け替えを回避する新たな合成経路を構築し、NC合成での大幅な効率化を達成した。

合成した各種塩基含有NCのオリゴスクレオチドへの導入に成功するとともに、NC搭載オリゴスクレオチドが極めて安定な二重鎖を形成することを見いたした。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しいものであると判断した。

【19】

氏名	堀口なお剛
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第25971号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	環境要因誘発統合失調症モデルマウスの痛覚鈍麻に関する神経薬理学的研究
論文審査委員	（主査）教授 松田敏夫 （副査）教授 橋本均 教授 藤尾慈 教授 上島悦子

## 論文内容の要旨

統合失調症は、陽性症状（幻覚や妄想）、陰性症状（感情の平板化や意欲低下）、認知機能障害を三大症状とする精神疾患であるが、高い割合で身体疾患の併発すなわち身体合併症が認められる。統合失調症患者の身体合併症は、早期発見の困難さから重篤化するケースが多く、その原因の一つとして痛みに対する感受性の低下、すなわち痛覚鈍麻の関与が挙げられている。例えば、統合失調症患者は激痛を伴う消化管穿孔を自覚しないという古くからの症例報告に加え、近年の健常人との比較研究および後ろ向き疫学調査により、侵害性熱刺激による急性痛に対する感受性低下、ならびに慢性痛保有率の低さが報告されている。このように、統合失調症患者では急性痛および慢性痛に対して痛み感受性が低下していることが示されているが、痛み感受性変化に関わる分子基盤は未だ不明である。

発育期環境要因仮説に基づいた統合失調症モデル動物の一つである長期隔離飼育を施した齧歯動物では、統合失調症の臨床所見と一致して、侵害性熱刺激に対する痛み感受性が低下していることが報告されている。しかしながら、モデル動物において侵害性熱刺激以外の化学的刺激や慢性痛に対する痛み感受性については検討されておらず、痛み感受性変化に関わる分子機序については不明であった。本研究では、統合失調症患者で見られる痛覚鈍麻の分子基盤を解明する目的で、長期隔離飼育マウスにおける痛み感受性変化を解析し、その分子機序を追究した。

長期隔離飼育マウスの熱刺激による急性痛に関して、ティルフリック試験およびプランター試験では感受性変化は認められなかつたが、ホットプレート試験においては感受性低下を認めた。ティルフリック試験およびプランター試験における熱刺激からの逃避行動は脊髄反射によるが、ホットプレート試験における熱刺激からの逃避行動は脊髄反射ではなく上位中枢を介する反応であることから、長期隔離飼育マウスの痛覚鈍麻には脊髄より上位の中権レベルでの変化が関与していることが示唆された。また、長期隔離飼育マウスの化学的刺激による急性痛に関しては、酢酸ライジング試験およびカプサイシン誘発痛試験において感受性低下を認めた。カプサイシン受容体である TRPV1 は、主に C 線維に発現してポリモーダル侵害受容器として機能し、TRPV1 アンタゴニストが熱刺激および化学的刺激による痛みに対して鎮痛作用を示すことが報告されている。したがって、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下は、TRPV1 の機能低下あるいは C 線維を介する痛覚伝達障害によっておこることが考えられた。さらに、長期隔離飼育マウスの慢性痛の解析では、プロイント完全アジュバント(FCA)モデルでの熱性痛覚過敏の変化は認められなかつたが、アロディニアが減弱していることを見いだした。これらの成績から、長期隔離飼育マウスは、侵害性熱刺激に加え、化学的侵害刺激による急性痛および慢性痛の痛み感受性が低下していることを明らかにした。

長期隔離飼育マウスにおいて、TRPV1 機能の指標とされるカプサイシン誘発血管透過性亢進作用の変化は認められなかつた。本成績は、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下が TRPV1 機能の変化に起因しないことを示唆する。c-Fos タンパク質の発現を指標として行ったカプサイシン誘発神経細胞活動の解析において、上行性痛覚伝達経路の主要部位である脊髄では長期隔離飼育による影響は認められず、大脳皮質性感覺野では長期隔離飼育によりカプサイシン刺激時の神経細胞活動が亢進していた。すなわち上行性痛覚伝達経路は低下しておらず、むしろ亢進していると考えられた。一方、下行性痛覚抑制経路の主要部位である前部帶状回皮質、中脳水道周囲灰白質及び吻側延髓腹内側部(RVM)では、カプサイシン刺激の有無に関わらず、長期隔離飼育により神経細胞活動が顕著に亢進していることを見出した。したがって、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下は、上行性痛覚伝達経路の機能変化に起因せず、下行性痛覚抑制経路の賦活化により発現していることが示唆された。

下行性痛覚抑制経路では、RVM および青斑核それぞれを起始核としてセロトニン(5-HT)神経およびノルアドレナリン(NA)神経が脊髄に投射しており、脊髄に発現する 5-HT<sub>1A</sub>,

5-HT<sub>2</sub>、アドレナリン α<sub>1</sub> および α<sub>2</sub> 受容体が痛みの制御に重要な役割を果たしている。そこで、長期隔離飼育マウスの下行性痛覚抑制経路の賦活化に関わる神経系について、5-HT および NA 受容体サブタイプに対するリガンドを用いて解析した。カプサイシン誘発急性痛に対する長期隔離飼育マウスの感受性低下は、5-HT<sub>2</sub>、α<sub>1</sub> および α<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストにより影響を受けず、5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストである WAY100635 により抑制された。WAY100635 の脊髄内投与は、長期隔離飼育マウスの急性痛に対する感受性低下ならびに FCA 誘発アロディニア(慢性痛)の減弱を抑制した。一方、長期隔離飼育により脊髄 5-HT<sub>1A</sub> 受容体 mRNA の発現量変化は認められなかつた。これらの成績より、急性痛および慢性痛に対する長期隔離飼育マウスの感受性低下が脊髄 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化に起因することが示唆され、さらに、本活性化は、受容体の発現レベル増加ではなく、脊髄へ投射する 5-HT 神経系の伝達亢進に起因することが考えられた。

以上、長期隔離飼育マウスでは、侵害性熱刺激のみならず、化学的侵害刺激が誘発する急性痛及び FCA 誘発アロディニアを指標とする慢性痛に対しても痛み感受性が低下していることを明らかとした。また、その分子機序に、TRPV1 および上行性痛覚伝達経路の機能変化は関与しておらず、下行性痛覚抑制経路の賦活化が重要な役割を果たしているを見いだした。さらに、急性痛および慢性痛に対する長期隔離飼育マウスの感受性低下に脊髄 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化が重要であることを明らかにした。今後のさらなる研究により、統合失調症の主症状と痛覚鈍麻の関連性のみならず、これらの病態発現の根底に関わる分子基盤が解明され、痛覚鈍麻の改善に着目した新たな統合失調症の治療薬の開発や身体合併症の対処法確立へ繋がることを期待したい。

#### 論文審査の結果の要旨

統合失調症は、陽性症状（幻覚や妄想）、陰性症状（感情の平板化や意欲低下）、認知機能障害を三大症状とする精神疾患であるが、高い割合で身体疾患の併発すなわち身体合併症が認められる。統合失調症患者の身体合併症は、早期発見の困難さから重篤化するケースが多く、その原因の一つとして痛みに対する感受性の低下、すなわち痛覚鈍麻の関与が挙げられている。統合失調症患者では急性痛および慢性痛に対して痛み感受性が低下していることが示されているが、痛み感受性変化に関わる分子基盤は未だ不明である。発育期環境要因仮説に基づいた統合失調症モデル動物の一つである長期隔離飼育を施した齧歯動物では、統合失調症の臨床所見と一致して、侵害性熱刺激に対する痛み感受性が低下していることが報告されている。しかしながら、モデル動物において侵害性熱刺激以外の化学的刺激や慢性痛に対する痛み感受性については検討されておらず、痛み感受性変化に関わる分子機序については不明であった。本研究では、統合失調症患者で見られる痛覚鈍麻の分子基盤を解明する目的で、長期隔離飼育マウスにおける痛み感受性変

化を解析し、その分子機序を追究した。その結果、長期隔離飼育マウスは、侵害性熱刺激に加え、化学的侵害刺激による急性痛および慢性痛の痛み感受性が低下していること、長期隔離飼育マウスの痛み感受性の低下は、上行性痛覚伝達経路の機能変化に起因せず、下行性痛覚抑制経路の賦活化により発現していること、さらにその感受性低下が、5-HT<sub>1A</sub>受容体アンタゴニストより抑制されることを明らかにした。これらの成績は、急性痛および慢性痛に対する長期隔離飼育マウスの痛み感受性低下が下行性痛覚抑制経路の賦活化、特に脊髄5-HT<sub>1A</sub>受容体の活性化が重要であることを示しており、痛覚鈍麻の改善に着目した新たな統合失調症の治療薬の開発や身体合併症の対処法確立に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。

### 【20】

氏 名	三 上 純 久
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学 位 記 番 号	第 2 5 9 7 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	神経ペプチド CGRP の Th 細胞を介したアレルギー制御作用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 辻川 和丈
	(副査) 教授 八木 清仁 教授 中川 晋作 教授 水口 裕之

### 論文内容の要旨

ストレスによる免疫力の低下やアレルギーの悪化など、神経系による免疫系の制御は生体の恒常性維持において非常に重要な役割を担っていると考えられるが、その分子科学的メカニズムには不明な点が多い。神経ペプチドであるcalcitonin gene-related peptide (CGRP)も神経系に由来し、免疫系に作用する神経伝達物質である。このCGRPは神経系において痛覚伝達や血管平滑筋弛緩作用を發揮する一方で免疫系に対してもサイトカイン産生制御や増殖抑制など様々な作用を示す。これらの作用は、Gαsタンパク質と共にアデニル酸シクラーゼを活性化するcalcitonin receptor-like receptor (CLR)とCGRPと特異的に結合するreceptor activity-modifying protein 1 (RAMP1)のヘテロ二量体で構成される受容体にCGRPが特異的に結合して発揮される。私はこれまでに、RAMP1を欠損したマウスにおいてはTh2型の皮膚炎症が悪化することを明らかにしており、本論ではCGRPがTh細胞サブセットに与える影響とT細胞特異的CGRP受容体欠損マウスのアレルギー応答性について詳細な検討を進めた。

私はまずCGRPがhelper T (Th)細胞の分化に対してどのような作用を示すのか検討した。マウス脾臓よりNaïve Th細胞をFACSによって精製し、各Th細胞サブセット分化条件下において培養することで產生されるサイトカイン量をELISAにて測定した。その結果、CGRPの添加はTh1細胞分化を抑制し、Th2細胞、Th9細胞、Th17細胞から產生されるサイトカインを増加させた。さらにこのサイトカイン产生促進作用について詳細な機序を解明するため、CGRP受容体シグナル伝達において重要な役割を果たすと考えられるcAMP/PKA経路の寄与につい

て検討した。結果、CGRPとPKA阻害剤を同時に添加するとCGRPのサイトカイン产生促進作用が消失することが確認でき、CGRPはPKAの活性化を介してTh細胞分化を制御することが示された。また、PKAによるサイトカイン产生制御機構としてPKAがGSK-3βの不活性化を介してNFATc2の核内移行を促進するという新たなシグナル伝達経路を見出し、CGRPがこのPKA/GSK-3β/NFATc2という経路を介してサイトカイン产生を促進することも示唆された。

次にこのin vitroで見られたTh細胞制御作用の重要性を評価するため、T細胞特異的RAMP1欠損マウスのアレルギー応答性を評価した。ここではTh9細胞がその発症に寄与する気道炎症モデルとTh17細胞の寄与が示されている脳脊髄炎モデルを用いた。まず表現型に関して種々の解析を進めた結果、両炎症モデルにおいてT細胞特異的RAMP1欠損マウスで有意な炎症反応の抑制が認められた。これはCGRPのT細胞制御作用が生理的にこれらのアレルギー反応を促進していることを示している。またその原因として気道炎症においてはTh9細胞からのIL-9产生量が、脳脊髄炎においてはTh17細胞からのIL-17产生量がT細胞特異的RAMP1欠損マウスで減少していることを見出した。この結果からCGRPがTh細胞分化促進作用を介して様々なアレルギーの悪化に寄与していることが示された。

以上のように、CGRPはTh2型皮膚炎症やTh17細胞による脳脊髄炎、Th9細胞による気道炎症を亢進する。そこで最後にCGRPの产生量を変化させるような神経系の異常とアレルギー応答性の関連について評価した。第一に知覚神経刺激がCGRP含有神経線維の分布に与える影響を評価した。生後3~5日目のマウス皮膚にホルムアルデヒドを塗布し、6週齢において皮膚組織を観察するとCGRP陽性神経線維の長さが伸長していた。そこでこのマウスに皮膚炎症を誘導すると、Th2型皮膚炎症の悪化、そしてTh2型サイトカインIL-4の产生促進作用が認められた。さらに興味深くことにRAMP1欠損マウスではこのようなホルムアルデヒド塗布の作用が見られず、新生仔期におけるホルムアルデヒド暴露はCGRP陽性神経線維の伸長を介して皮膚炎症応答性を変化させることができ明らかとなった。

次に精神的なストレス暴露によるCGRP放出とアレルギー応答性の関連を検討した。精神的なストレスを与えると血中CGRP濃度の有意な上昇が認められ、Th2型皮膚炎症や気道炎症の悪化も確認できた。そしてやはりRAMP1欠損マウスではストレスによるアレルギー悪化はほとんど見られず、CGRP产生量增加がストレス応答時のアレルギー悪化を引き起こすことが示された。

本研究により、CGRPが免疫系の制御において重要な役割を果たし、さらに神経系の異常に伴うCGRP产生制御の崩壊が免疫系のバランス、ひいてはアレルギー疾患の発症や悪化につながる可能性が示された。このような神経系由來の物質による免疫系の恒常性制御とその破たんによるアレルギー発症機構という新たな生体現象を解明できたことが今後の免疫研究や免疫系疾患の新たな治療戦略につながることを期待する。

### 論文審査の結果の要旨

外来抗原に対する生体防御として非常に重要な機能を果たす免疫系は複雑かつ巧妙に制御されており、その制御機構の全容を明らかとすることは難治性疾患や感染症の治療に必要不可欠である。近年、免疫系制御機構について神経系との関連性が注目されている。神経系による免疫系の制御に関しては、古くから精神的なストレスが免疫応答を弱めること、一方で自己免疫疾患を悪化させることが経験的に理解してきた。しかし、その分子生物学的な機序はほとんど不明であり、科学的な解析が必要とされていた。本論文ではストレス応答時に放出され、多様な免疫制御作用を持つ神経ペプチドとしてcalcitonin gene-related peptide (CGRP)に着目し、遺伝子改変動物を駆使してCGRPによる免疫系制御機構の解明と免疫疾患との関連性を解析した。その結果、(1) 神経ペプチドCGRPはTh1細胞分化を抑制し、Th2細胞、Th9細胞、Th17細胞分化を促進する作用を有する。また、そのシグナル伝達機序としてcAMP/PKA経路の活性化、GSK-3βの不活性化によるNFATc2の核内移行促進機構が存在する。

(2) CGRP受容体を欠損したマウスではTh9細胞分化の抑制による気道炎症の減弱やTh17細胞分化の抑制により多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎の減弱が認められる。

(3) 新生仔期における化学物質暴露や成体における精神的ストレス暴露によってCGRPの産生・放出量が増加し、気道炎症や皮膚炎症が悪化することを明らかとした。

免疫系疾患の発症を理解するためには、免疫担当細胞の微妙な機能バランスがどのように調節されているか、またそのバランスがどのような機序により偏っているのかを理解することが重要である。本論文において神経系の異常に伴うCGRP産生制御の崩壊が免疫系のバランス、ひいてはアレルギー疾患の発症や悪化につながる可能性を示したことは大変重要な意義を持つ。ヒトアトピー性皮膚炎や気道炎症でCGRPが増加しているという報告もあることから、本研究に基づいた精神的ストレスと環境要因とを併せたさらなる解析により、CGRPシグナル伝達分子が有望な免疫疾患の治療標的となることも期待できる。以上のように重要かつ応用性が期待できる知見を得た本論文は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。

の相互作用は十分に把握されていない。併用療法により高まる副作用発生リスク軽減のため、Herb-drug相互作用予測のスクリーニング系評価モデル確立が不可欠である。

以上の背景から、第一章は「統合医療」推進に向けての課題抽出を目的とし、①セルフメディケーションに関する意識調査、②生薬製剤治療における現状の科学エビデンス解析を実施した。第二章では、薬学の観点から科学的エビデンス基盤データ構築に貢献するため、Herb-drug相互作用予測モデルの構築を目指し、腸内環境を考慮した小腸における生薬製剤の吸収、代謝のスクリーニング系評価モデルについて検討を行った。以下にそれぞれの検討結果をまとめる。

第一章 - ①では、セルフメディケーションの現状把握のためのアンケート調査票を開発し、米国及び東アジア各国（日本、中国、韓国）を対象に伝統薬やサプリメント使用経験、及び健康・医療への意識について自己記入形式によるアンケート調査を実施し、4か国、計565名から回答を得た。SPSSを用いた統計解析により、伝統医薬品、サプリメントの使用経験と国には有意な関連性があり、使用経験は共にアジアで米国よりも高い傾向を認めた。特に伝統医薬品使用経験はアジア3か国が米国の5倍程度高い。医薬品やサプリメントのインターネット購入と性別、国、年齢間に関連性はなく、購入経験は20%未満と低い普及率を示した。一般的な医薬品の安全性及び有効性に関する認識も、国間に大きな乖離がなく類似していた。一方、「主治医から長期にわたり、医薬品の継続服用を指示されても、副作用が気になるため、時々服用しないことがある」という質問に「指示通り服用する」という回答者数は、中国、韓国（約60%）、日本（33.9%）に対し、米国は81.8%と有意に高値で、アジア各国は米国と比べて医師による処方指示への信頼度が低い、または不安感が強いことが示唆された。

次に、第一章 - ②では生薬製剤治療におけるエビデンスの現状を国内外論文調査により検証し、エビデンスの量的・質的な評価を行った。2011年7月時点にPubMedにて公表されている国内外論文を対象とした結果、生薬製剤に関するRCT報告数は1983年以降に増加し、2000年以降は急増していたが、全RCT報告数（31万7,999件）に占める生薬製剤のRCT報告数（1,279件）は0.4%とごくわずかであった。その内訳は英文報告が43.0%で、過半数がLocal言語による報告であった。日本では日本東洋医学会が複数の国内外データベースから網羅的に漢方製剤に関するRCT収集し、「漢方治療エビデンスレポート」として公開する等、積極的なEBM推進に取り組んでいる。1983年以降、国内で合計360件のRCTまたはメタアナリシスが特定されたが、その大多数（約80%）は日本語報告で、国内外共に生薬製剤に関するRCT報告は国際的な利用価値が乏しい現状であった。エビデンスの質は、国内外で2000年以降に試験デザインの充実化が図られ、向上が認められる一方で、症例数や使用薬剤の規格情報不足、不適切な無作為化や盲検化、統計解析方法等、エビデンスとして不十分な試験も多く、生薬製剤治療の臨床評価に関する科学的エビデンスが未だ量的・質的に乏しい現状を明らかにした。

第二章では、主要な生薬製剤原料の黄ゴン（Scutellariae Radix）の指標成分バイカリン（BG）を対象とし、生薬製剤の小腸における吸収、代謝を *in vivo* - *in vitro* で検証可能な評価モデル系を構築した。BGは配糖体で水溶性が高く、経口投与後、腸内細菌によりアグリコンのバイカレイン（B）へ代謝さ

[21]	
氏 名	もり 森 崎 智 子
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学 位 記 番 号	第 2 5 9 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	総合医療における生薬製剤の意義：エビデンス構築へ向けた基盤研究
論 文 審 査 委 員 (主査)	教 授 高木 達也
(副査)	教 授 藤尾 慶 教 授 八木 清仁 准教授 高橋 京子

#### 論 文 内 容 の 要 旨

少子高齢化に伴う医療費負担の増大や医療サービス供給不足等、医療の課題に対応するには近代西洋医学に偏った医療では限界がある。そこで西洋と東洋医学の両者の特性を生かし、患者一人一人に最も適切な「テーラーメイド医療」を提供しようとする「統合医療」の重要性が唱えられている。「統合医療」は医療費削減への貢献が期待されることから、国策としてセルフメディケーションが推進されており、その実践には各個人が適正使用に関する知識を身につけることが欠かせない。セルフメディケーションにおいて重要な役割を担う生薬製剤や相補・代替医療では、葉効に関する作用機序の基盤データや臨床評価の科学的エビデンス不足が問題視され、それらの構築が急務である。また、生活習慣病の増加や疾患の多様性に伴い他剤併用投与は急増し、その組合せは無限であるが、生薬製剤と

れて小腸上皮細胞へ吸収後、細胞内で抱合を受けてBGに変換され、血中に移行すると考えられている。小腸での吸収・代謝は薬物動態相互作用における重要な因子とされるが、これまでに、ラットへBG連続経口投与後的小腸CYP3Aへの影響についての検討はなされていない。

CYP3A4 を高発現したCaco-2細胞株を入手後、 $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ 処理によりHPLCでのCYP3A4活性測定が可能なCaco-2細胞を調製し、ラットの腸洗浄液を加えることで腸内環境を反映する新たなin vitroモデル系を構築した。まず、Wistar/ST 雄性ラットにBG 5~200 mg/kg/dayを7日間強制経口投与後、小腸ミクロソームを調製しCYP3Aへの影響を検討した。本in vivo系では10 mg/kg/day以上で有意な小腸CYP3A活性低下を認め、20 mg/kg/day投与により約50%小腸CYP3Aタンパク発現量の顕著な阻害が認められた。

次に、BGを前述のin vitro系 (CYP3A4誘導Caco-2細胞) へ添加し、CYP3A4活性及びmRNA発現量を測定した結果、CYP3A4活性及びmRNA発現量に影響は認められず、in vivo結果との乖離が示された。そこで、in vitro Caco-2細胞へBGのアグリコンであるバイカレイン (B) 及び、BGの腸洗浄液前処置群 (BG-IF) でCYP3A4活性及びmRNA発現量への影響を検討した結果、共に有意な阻害が認められた。このことから、ラットin vivoで認められたBGによるCYP3A阻害は、BGが腸内細菌により代謝変換され生成したBに起因するものであることが示唆された。またCYP3A活性阻害はmRNAレベルで発生していることが示された。

以上、 $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ によるCYP3A4誘導Caco-2細胞にラット腸洗浄液を加えた新たな評価モデルにより、小腸吸収に関するin vivoでの事象をin vitroで再現することができた。このことから、本評価モデルは生薬製剤を含む経口投与剤の簡便なHerb-drug interactionスクリーニングとして有用であり、相互作用機序解明の一助となると考える。

#### 論文審査の結果の要旨

少子高齢化に伴う医療費負担の増大や医療サービス供給不足等、医療の課題に対応するには近代西洋医学に偏った医療では限界がある。そこで西洋と東洋医学の両者の特性を生かし、個々の患者に対する「テーラーメイド医療」を提供しようとする「統合医療」、ひいてはセルフメディケーションの重要性が唱えられている。セルフメディケーションにおいて重要な役割を担う生薬製剤等では、薬効に関する科学的エビデンス不足が問題視され、それらの構築が急務である。また、生活習慣病の増加等に伴い多剤併用投与は急増しているが、生薬製剤との相互作用に関する知見は不足しており、Herb-drug相互作用予測のスクリーニング系評価モデル確立が重要である。

このような背景の下、申請者は、「統合医療」推進に向けての課題抽出を目的とし、まずセルフメディケーションに関する意識調査を行い、生薬製剤治療における現状の科学エビデンス解析を実施した。次に、Herb-drug相互作用予測モデルの構築を目指し、腸内環境を考慮した小腸における生薬製剤の吸収、代謝のスクリーニング系評価モデルについて検討を行った。

最初にセルフメディケーションの現状把握のためのアンケート調査票を開発し、米国及び日本、中国、韓国を対象に伝統薬やサプリメント使用経験、健康・医療への意識についてアンケート調査を実施、統計解析により、伝統医薬品、サプリメントの使用経験はアジアで米国よりも高い傾向を認めた。医薬品やサプリメントのインターネット購入と性別、国、年齢間に関連性はなく、購入経験は20%未満と低い普及率を示した。一方、長期にわたる同一薬の処方に関しては、アジア各国は米国と比べて、処方指示への信頼度が低いことが示唆された。

次に、生薬製剤治療におけるエビデンスの現状を国内外論文調査により検証し、その量的・質的な評価を行った。2011年7月時点にPubMedにて公表されている論文を対象とした結果、生薬製剤に関するRCT報告数は1983年以降に増加しているものの、全RCT報告数に占める率は0.4%とわずかであった。1983年以降、国内で合計360件のRCTまたはスタアナリシスが特定されたが、約80%は日本語報告で、国際的な利用価値が乏しい現状であった。

次に主要な生薬製剤原料の黄ゴンの指標成分バイカリン(BG)を対象とし、生薬製剤の小腸における吸収、代謝をin vivo - in vitroで検証可能な評価モデル系を構築した。即ち、CYP3A4を高発現したCaco-2細胞株を入手後、 $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ 処理によりHPLCでのCYP3A4活性測定が可能なCaco-2細胞を調製し、ラットの腸洗浄液を加えることで腸内環境を反映する新たなin vitroモデル系を構築した。まず、Wistar/ST雄性ラットにBG 5~200 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>を7日間経口投与後、小腸ミクロソームを調製しCYP3Aへの影響を検討。次に、BGを前述のin vitro系へ添加し、CYP3A4活性及びmRNA発現量を測定した結果、両者に影響は認められず、in vivo結果との乖離が示された。そこで、in vitro Caco-2細胞へBGのアグリコンであるバイカレイン(B)及び、BGの腸洗浄液前処置群(BG-IF)でCYP3A4活性及びmRNA発現量への影響を検討した結果、共に有意な阻害が認められた。このことから、ラットin vivoで認められたBGによるCYP3A阻害は、BGが腸内細菌により代謝変換され生成したBに起因するものであることが示唆された。またCYP3A活性阻害はmRNAレベルで発生していることが示された。

以上のように申請者は、生薬製剤治療のエビデンスの現状に関する知見を明らかにし、かつ、Herb-drug相互作用予測モデルを目指したin vitro評価系の構築に貢献したので、博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。

#### 【22】

氏名	もり 森 広 邦 彦
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 25974 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	外部刺激応答性核酸の開発と人工核酸スイッチへの展開
論文審査委員	(主査) 教授 小比賀 聰 (副査) 教授 藤岡 弘道 教授 小林 資正 教授 宇野 公之

#### 論文内容の要旨

DNAやRNAは生体内で遺伝情報の保存と伝達において重要な役割を果たしているのみならず、生体内で積極的に遺伝子の発現を調節していることが明らかにされつつある。これら天然の核酸スイッチとも言うべき遺伝子発現制御システムは周囲の化学的環境や遺伝子発現レベルの変化によってそのオン/オフが巧みに制御されている。もし化学修飾した人工核酸を利用してより高機能なスイッチを開発することができれば、これまで不可能だった生体機能の制御が可能になると期待できる。本研究で申請者はこれまでにない高機能性人工核酸スイッチの創製を目指し、異なる3つのストラテジーに基づいた外部刺激応答性核酸の開発研究を行うこととした。

まず光刺激によって認識塩基が時空間的に変化する、認識塩基可変型核酸の開発を行った。核酸塩基間で形成される水素結合に着目すると、通常の二重鎖中で見られるワツソン-クリック塩基対は水素供与基と水素受容基が適切な位置関係で組み合わさることで形成されている。申請者はこの水素供与/受容様式を光刺激によって切り替えることができれば認識塩基の変化を誘起できると考え、光分解性6-ニトロペラトリル

(NV) 基で修飾した8-メルカブトアデニン、8-メルカブトヒボキサンチン及び2-メルカブトベンズイミダゾール誘導体を塩基部にもつ人工核酸を設計、合成した。合成した3種の人工核酸を導入したオリゴデオキシリクレオチド(ODN)に365 nmの光を照射したところ、NV基が効率よく除去され、光刺激によって核酸塩基部の水素供与/受容様式が変化することが分かった。統いて標的DNAとの二重鎖の融解温度を測定した結果、ベンズイミダゾール誘導体の認識塩基が光照射によってグアニンからアデニンへ変化することが明らかとなった。この光刺激による認識塩基の変化は異なる配列においても発揮され、ベンズイミダゾール誘導体が認識塩基可変型核酸として優れた機能性を有していることが示された。そこでこの認識塩基可変型核酸を用いて、異なる配列のRNAを標的とした鎖交換反応を検討した。標的としてBcl-2アミリータンパク質の1種であるBadとBcl-xLのmRNAフラグメント配列を選択し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって鎖交換を評価した。その結果、ベンズイミダゾール誘導体を導入したODNは光照射前はBad mRNAと、光照射後はBcl-xL mRNAとそれぞれ特異的に二重鎖を形成し、光刺激をきっかけとした鎖交換反応が効率よく進行することが明らかとなった。

次に様々な外部刺激に応答して核酸糖部架橋が開裂して性質が変化するベンジリデンアセタール架橋型人工核酸の開発を行った。当研究室ではこれまでに糖部に架橋構造を施すことでその立体配座を固定した架橋型人工核酸(BNA)を種々開発してきた。BNA類は糖部構造に揺らぎを持たないため二重鎖形成時のエントロピー損失が軽減され、標的核酸に対する強固な結合親和性を示す。またその架橋構造が核酸分解酵素の接近を妨げることで天然核酸には見られない高い核酸分解酵素耐性能を発揮する。これらの優れた性質は糖部架橋構造に由来するため、何らかの外部刺激によってその開裂を引き起こすことで性質が大きく変化すると考えられる。申請者は様々な外部刺激に応答して架橋が開裂するBNAアナログとして、種々官能基化したベンジリデンアセタール架橋構造をもつ人工核酸の設計と合成を行った。ベンジリデンアセタール架橋型人工核酸はODN中でそれぞれ酸や還元剤、光などの異なる外部刺激に特異的に応答して架橋が開裂し、また架橋の開裂に伴い二重鎖形成能や酵素耐性能が大きく変化することが明らかとなった。この特性を利用することで様々な外部環境の変化に応答した遺伝子発現の調節が可能になると期待できる。

最後にセレン原子の可逆的な酸化還元特性を利用して、酸化還元環境の変化に応答して二重鎖形成能や酵素耐性能が変化するセレノメチレン架橋型人工核酸の開発を行った。セレンは酸素や硫黄原子と同じ第16属の原子であり、生体内でもセレノシティンなどの形で存在する必須元素の一種である。近年ではセレンの様々な特徴を生かしたセレン含有ヌクレオシドやオリゴ核酸の開発も報告されるようになってきたが、これまでにセレンの大きな特徴の1つである、酸化還元によるセレノキシドとの可逆的な構造変換を利用した人工核酸の開発例はない。本研究で申請者が設計したセレノメチレン架橋型人工核酸(SeBNA)は架橋部に低極性のセレン原子を有するBNA誘導体であり、セレノキシド型(SeOBNA)との可逆的な構造変換が可能であると考えられる。SeBNAとSeOBNAは架橋部の構造や極性が異なるため、二重鎖形成能などの性質が大きく変化すると期待される。まずODN中のSeBNAの酸化還元特性について評価した結果、過酸化水素とジチオトレイターで処理することによってSeBNAとSeOBNA間の構造変換を誘起できることが明らかとなった。また構造変換の繰り返し耐久性にも優れており、酸化還元応答型スイッチとして有用な素材であることが示された。次に二重鎖形成能を評価した結果、導入残基数を増やすに従ってSeBNAとSeOBNA間の二重鎖形成能の差が大きくなり、特に6残基連続して修飾した場合にSeBNA修飾ODNはSeOBNA修飾ODNを20 °C以上上回る融解温度を示した。最後にSeBNAの特性を利用した有用な核酸プローブを開発するべく、周囲の酸化還元環境の変化をセンシングできるモレキュラーピーコン型ODNの設計と合成を行った。このプローブは過酸化水素とグルタチオンに応答して高次構造が変化し、それに伴う蛍光強度の変化を追跡することで周囲の酸化還元環境の変化をモニターできることが明らかとなった。

#### 論文審査の結果の要旨

核酸分子に化学修飾を施すことにより、多様な機能性を付与することが可能となる。本研究は、独自のアイデアに基づき密に設計した人工的な核酸分子を用いて、遺伝子発現を制御するための人工核酸スイッチ創成を目指したものであり、核酸の糖部や塩基部への化学修飾を行なうことで3種の異なる人工核酸を開発するとともに、得られた人工核酸の機能性について評価検討を行った。

その結果、以下の知見を明らかにした。

- 光刺激によって認識塩基が時空間的に変化する認識塩基可変型核酸として、光分解性6-ニトロベラトリル基で修飾した8-メルカブトアデニン、8-メルカブトヒボキサンチン及び2-メルカブトベンズイミダゾール誘導体を塩基部に有する人工核酸を考案し、その合成を達成した。合成した人工核酸は、当初の予想通り、光刺激に応じて水素結合様式を変化させ、異なる2種の遺伝子mRNAを選択的に認識した。
- 様々な外部刺激に応答して核酸糖部架橋が開裂して性質が変化する各種のベンジリデンアセタール架橋型人工核酸を設計・合成し、酸や光、酸化還元条件等の外部刺激に応答して、標的核酸への

結合親和性や核酸分解酵素への耐性を大きく変化させることに成功した。

- 外部の酸化還元条件に応答し、可逆的に構造を変化させる架橋型人工核酸を新たに合成した。この人工核酸は分子中にセレン原子を含んでおり、酸化還元環境に応じて物性を変化させることができた。その応用として、この分子を含むモレキュラーピーコン型プローブを考案し、外部環境に応じて蛍光強度が大きく変化するという特性、すなわち酸化還元センサーとしての有用性を明らかにした。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しいものであると判断した。

【23】

氏名	矢原愛子
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第25975号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	アミド結合により糖部をN型固定した架橋型人工核酸の合成と機能性に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 小比賀聰 （副査）教授 藤岡弘道 教授 小林資正 教授 土井健史

#### 論文内容の要旨

新たな創薬手法の一つとして核酸医薬が注目を集めている中、Vitraveneに続くアンチセンス医薬の開発が望まれている。アンチセンス法とは、病原遺伝子のmRNAに相補的なオリゴヌクレオチド鎖（アンチセンス鎖）を用いて、その発現を抑制する手法である。しかし、天然の核酸は生体内酵素によって分解されやすいため、アンチセンス法に天然の核酸を用いることはできない。実用的なアンチセンス医薬の創製には、生体内の酵素に対する安定性と、標的核酸への強い結合力を示す人工核酸が必要不可欠であり、著者の所属研究室では、その実現に向けて核酸の糖部に修飾を施した人工核酸を種々開発してきた。しかし、相補RNA鎖に対する結合親和性と、生体内酵素に対する安定性という二つの要素を同時に満たした理想的な架橋型人工核酸は未だ開発されていない。また、望みの場所（臓器、細胞内オルガネラ）への送達（デリバリー）という観点でも発展の余地を残している。これらの要求を満たし、核酸医薬の実用化に資する人工核酸素材の創成に期待が高まっている。この背景から著者は、これまでの核酸糖部の架橋様式を精査し、アミド結合に着目した新たな架橋型人工核酸、「アミド架橋型人工核酸（Amido-bridged Nucleic Acid; AmNA）」を設計し、新規架橋骨格の構築、塩基の変換、2'-アミド基塩素原子上への置換基の導入を行った。

核酸糖部2',4'位にアミド架橋をもつAmNAのチミジンアナログ、AmNA[NH]-Tの骨格構築は、文献既知化合物を用い、立体選択性的チミン塩基の導入後、カルボキシル基とアミノ基の縮合により達成した。同構造はX線結晶構造解析により確認した。その後DNA自動合成機に適応可能なホスホロアミダイト誘導体合成を検討したが、最終工程の亜リン酸化の際、架橋部のアミド基窒素原子上で副反応が見られ、収率が低下した。このため、アミド基窒素原子をメチル基で置換したAmNA[NMe] の合成を同時に進めた。AmNA[NMe]-T合成にはアミド架橋構築後の化合物を用い、塩基部を保護した後にヨウ化メチルと反応させることでAmNA[NMe]-Tの合成に成功した。この誘導化により、合成上の改善点となっていた最終工程での亜リン酸化が改善され、収率が向上した。一方、アンチセンス医薬として使用するためには、核酸塩基の制限無くアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計できることが望まれる。そこで、5-メチルシトシンおよびアデニンを核酸塩基として持つAmNAの合成を検討した。まず、5-メチルシトシンアナログ、AmNA-<sup>m</sup>Cの合成は、AmNA[NMe]-T合成中間体である化合物を用いて、チミン塩基の活性化に続くアンモニア処理を行うことにより行った。さらに、プリン塩基を有するAmNAを合成するため、アミド架橋構築前の合成中間体を用いて塩基交換を行った。AmNAのアデノシンアナログ、AmNA-Aについてはモノマーまでの合成を達成した。

合成したAmNA[NH]-T、AmNA[NMe]-Tをオリゴヌクレオチドに導入し、機能評価を行った。融解温度 ( $T_m$ ) 測定の結果から、RNA鎖に対する結合親和性はいずれも予想通り極めて高いことがわかった。また、蛇毒から得られる3'-エキソヌクレアーゼを用いて酵素に対する安定性を評価した結果、AmNA[NH]、AmNA[NMe] は2',4'-BNA/LNAよりもそれぞれ約8倍、10倍高い安定性を示した。さらに、AmNA[NMe]-TおよびAmNA[NMe]-<sup>m</sup>Cを搭載したオリゴヌクレオチドの *in vitro* でのアンチセンス活性評価を行った。その結果、AmNA[NMe] 搭載オリゴヌクレオチドは、対応するポジティブコントロールとして用いた2',4'-BNA/LNA搭載オリゴヌクレオチドに匹敵、もしくはそれを上回るアンチセンス効果を示し、アンチセンス医薬として高い効果が期待できる人工核酸分子であることがわかった。

アミド基窒素原子をメチル修飾することによって化学的安定性および、生体内安定性の向上が見出されたことから、種々のアルキル置換基の導入により、AmNA修飾オリゴヌクレオチドに優れた効果をさらに付与できることが予想された。また、実際の医薬品としての利用を考えた際の臓器へ到達・蓄積に核酸の糖部2'位へのアルキル修飾が有効であるという知見から、AmNAのアミド基窒素原子上へ各種の置換基を導入することによってオリゴヌクレオチドの性質を変化させ、体内動態を変化させることができると検証した。種々の置換基Rを有するAmNA[NR]-Tの合成にはAmNA[NMe]-Tの合成経路と同様にアミド架橋構築後の化合物を用い、塩基部を保護した後に各種アルキルハライド試薬と反応させることにより、8種類の誘導体を得ることに成功した。これらのAmNA[NR] をオリゴヌクレオチドへと導入した結果、オリゴヌクレオチド全体として化学的安定性を向上した他、置換基の種類によってオリゴヌクレオチドの脂溶性が変化するという知見を得た。加えてAmNA[NR] 修飾により酵素耐性能も向上することが明らかとなった。また、アミド基窒素上の置換基を変化させたことによる結合親和性への影響は修飾数を増加させると、各修飾間の差異は小さくなり、いずれのオリゴヌクレオチドにおいても、相補RNA鎖に対して高い結合親和性を示した。これらの性質を示したAmNA[NR]搭載オリゴヌクレオチドは、疎水性の高い置換基導入によってオリゴヌクレオチドの脂溶性が高まったことから、オリゴヌクレオチドの脂溶性が大きく異なる3種の修飾を用いて、*in vivo* 実験を行うことにより、オリゴヌクレオチドの体内動態および薬効を評価した。その結果、薬効との相関は十分認められなかったものの、AmNA[NR] 搭載による脂溶性の付与が、臓器移行性を向上させることが示された。

申請者は、今回開発したAmNAが相補RNA鎖に対する結合親和性と、生体内酵素に対する安定

性を併せ持つ機能性核酸素材であるとともに、これまでアンチセンス医薬開発の壁となっていたオリゴヌクレオチドの臓器へのデリバリー問題を解決しうる機能性を有することを見出した。

### 論文審査の結果の要旨

低分子による新薬の開発が停滞するなか、核酸を用いた新たな創薬手法が注目されている。その中で、アンチセンス法とは標的とする遺伝子のmRNAに相補的なオリゴヌクレオチドを用いて、その遺伝子発現を抑制する手法であり、これまで有効な治療法が見いだされていない数多くの難治性疾患の治療法として期待が持たれている。

本研究では、新規骨格を有する人工核酸として、アミド架橋型人工核酸（AmNA）を設計するとともに、その合成法の確立、核酸塩基の変換、アミド基窒素原子への各種官能基の導入を行なった。さらに、合成したAmNAを導入したオリゴヌクレオチドの物性評価を実施し、標的RNAとの高い結合親和性や核酸分解酵素に対する優れた耐性を明らかにした。これらに加えて、AmNAのアミド基窒素原子上の置換基の種類に応じて、オリゴヌクレオチドの物性（脂溶性等）が大きく変化するという結果を得た。これらの知見に基づき、*in vitro* 及び *in vivo* での標的遺伝子の発現抑制効果を検証したところ、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても顕著な薬理活性を示すこと、さらに *in vivo* ではオリゴヌクレオチドの脂溶性に応じて標的臓器への移行量が異なることを見いだした。これらの結果は、AmNAが次世代の核酸医薬素材として極めて有望であることを示すものであり、核酸創薬を目指した今後の研究に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しいものであると判断した。

【24】

氏名	山下浩平
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第25976号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	安全なナノマテリアルの開発に資する安全性評価研究～生殖発生毒性に関する新知見～
論文審査委員	(主査) 教授 堀 康央 (副査) 教授 高木 達也 教授 橋本 均 教授 藤尾 慶

### 論文内容の要旨

ここ20年間におけるナノテクノロジーの発展は目覚ましく、1次元が100 nm以下の素材であるナノマ

テリアルが多数開発され、医薬品や化粧品、食品といった人体に直接適用する分野での実用化が進展している。従って、老若男女、妊婦、病人など、あらゆる健康状態のヒトが、微量ではあるものの、既にナノマテリアルの意図的・非意図的な曝露を避けられない状況となっている。一方で近年、我々の薬・食・環境に対する安全への懸念や健康への関心が年々高まりつつある。従って、有用性だけでなく、安全性の担保が今後のナノマテリアル開発における喫緊の課題とされている。本観点から我々は、各種ハザード情報と動態情報を加味し、ナノマテリアルのリスク解析を目指すナノ安全科学研究(Nano-Safety Science)を実施している。さらに、ナノマテリアルの有用性・安全性の向上を図るナノ最適デザイン(Nano-Safety Design)を推進することで、持続的に安心してナノマテリアルを利用できるナノ技術(Sustainable Nanotechnology)の確立を目指している。これら安全性研究を進める中で、本検討では特にナノマテリアルの生殖発生毒性に着目した。過去のメラミン問題や原発事故などでも胎児・乳幼児への影響が大きく話題となつたように、子どもや次世代への影響を評価する生殖発生毒性は、社会的関心の高い問題である。環境省においても、2010年よりエコチル調査と呼ばれるコホート研究が開始され、妊娠・乳幼児期における化学物質曝露の影響を子どもが成長するまで追跡して検討している。しかし、社会的ニーズの高さにも関わらず、ナノマテリアルの生殖発生毒性に関する検討は遅れているのが現状である。そこで本検討では、医薬品・食品・化粧品分野で最も使用されているナノマテリアルである非晶質ナノシリカを妊娠マウスに投与し、胎仔への影響を検討することで、ナノマテリアルの生殖発生毒性情報の収集を図った。

本検討では、粒子径の違いによる生体影響の変化を観察するため、粒子径が1000、300 nmのサブミクロン(数百nm～数十 μm)以上の非晶質シリカ(mSP1000、nSP300)、および粒子径が70 nmの非晶質ナノシリカ(nSP70)を用いた。まず、蛍光修飾された各非晶質シリカを妊娠16日目のマウスに尾静脈内投与し、*in vivo imaging*により体内動態を観察した。その結果、すべての非晶質シリカ投与群において、非晶質シリカが肝臓に集積していることが確認された。一方で、nSP70を投与した群においてのみ、胎盤においても蛍光が観察され、nSP70は胎盤にまで移行する可能性が示された。さらに、透過型電子顕微鏡を用いて胎盤・胎仔を観察した。その結果、nSP70投与群においてのみ、胎盤や胎仔脳、胎仔肝臓で粒子が観察され、nSP70は血液胎盤閥門を通過し、胎仔にまで移行することを明らかとした。

次に、妊娠16日目のマウスに非晶質ナノシリカを0.8 mg/匹ずつ2日間連続で尾静脈投与し、母体・胎仔への影響を評価した。その結果、nSP70投与群では、正常範囲内での変化ではあるものの母体血液中の白血球数と顆粒球数が有意に増加した。一方で、母体の肝障害マーカー(ALT)や腎障害マーカー(BUN)、血压/心拍数を測定したところ、すべての群で有意な変化は認められなかつた。次に、最終投与から24時間後に、胎仔を回収し、胎仔重量、胎仔死亡率を測定した。その結果、mSP1000やnSP300を投与した群では、有意な変化が認められなかつた一方で、nSP70を投与した群では、胎仔体重の減少や胎仔死亡率の増加が認められた。本結果から、過剰量の静脈内投与による検討ではあるものの、nSP70が胎仔死亡や胎仔発育不全を誘発する可能性が示された。

そこで、nSP70による胎仔への毒性表現メカニズムの解明に向けて、妊娠後期における胎仔発育不全の最も大きな要因である胎盤への影響に着目した。先ほどの検討で回収した胎盤をHE染色により評価した結果、mSP1000、nSP300投与群においては、コントロール群と同様に正常に胎盤が形成されており、母体から胎仔への血流も正常に認められた。一方で、nSP70投与群の胎盤は、コントロール群と比較して全体的に色調が淡く血流が乏しいことが明らかとなつた。次に、グリコーゲンを染色するPAS染色により胎盤を脱落膜層、栄養膜層、迷宮層の3層に染分け、それぞれの層が総面積に占める割合を比較した。その結果、nSP70投与群では総面積に占める栄養膜層の割合が有意に減少していた。また、TUNEL染色で胎盤を染色し、栄養膜層におけるアポトーシスを観察したところ、nSP70投与群では有意にアポトーシス陽性率が増加していた。以上の結果より、胎盤栄養膜がnSP70により直接又は間接的に傷害を受け、胎仔死亡や胎仔発育不全を起していることが示唆された。

さらに、Nano-Safety Designの観点から、安全なナノマテリアルの創製に資する基礎情報の収集を目指し、nSP70の粒子表面にカルボキシル基修飾を施したnSP70-C、およびアミノ基修飾を施したnSP70-Nを用いて胎仔への影響を評価した。その結果、nSP70-C、nSP70-N投与群では、死亡胎仔率の増加や胎仔重量の低下が、nSP70投与群と比較して有意に改善された。以上の結果は、粒子径以外にもナノマテリアルの安全性を決定する要因があること、また、表面修飾を最適化することで、高度に安全性を確保し得ることを示す非常に重要な知見であると考えられる。

以上、本検討では、100 nm以下の非晶質ナノシリカが体内動態/生体影響の点において従来までのサ

ブミクロン以上の非晶質シリカとは異なる胎仔への影響を示すことを実証した。本研究成果は、ナノマテリアルの生殖発生毒性評価の重要性を先駆けて明らかとした重要な知見である。また、有用機能に関して、今後さらなる検討を進める必要はあるものの、有用機能のみを搭載した安全な非晶質ナノシリカを創製出来る可能性を明らかとした。さらに本論においては、ナノマテリアルの有効利用に向けて、カーボンナノチューブやフラーインといったカーボンナノ素材の安全性情報の収集を進めることで、ナノ医薬の開発に資する基礎情報を収集している。これらの研究をさらに発展させ、ナノマテリアルの生殖発生毒性をさらに精査すると共に、安全なナノマテリアルの創製に資する基礎情報を収集することで、ヒト健康の確保はもちろんのこと、ナノ産業界の発展に繋がることを期待する。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、Nano-Safety Science：ナノ安全科学およびNano-Safety Design：ナノ最適デザインを先駆けて推進することを目指し、種々物性(サイズ、表面電荷など)の非晶質ナノシリカの生殖発生毒性を初めて解明すると共に、主剤(主薬)がナノ・サブナノであるナノ医薬品(ナノメディシン)の開発を目的に、カーボンナノ素材の安全性に関する基礎情報を収集し、下記のように、新しく、有益な数多くの新知見・結論を得ている。

- 直径70 nmの表面未修飾ナノシリカ(nSP70)を妊娠後期のマウスに投与することで、血液胎盤閥門を通過し、胎盤や胎仔にnSP70が移行することを最初に認めた。
- nSP70を妊娠後期のマウスに投与することで、母体に急性毒性を示さない濃度においても、胎仔発育不全や胎仔死亡を誘導するなど、胎仔の妊娠・出産に大きな影響を与えることを初めて明らかとした。
- nSP70は、胎盤栄養膜層でアポトーシスを誘導し、胎盤栄養膜層の減少など、胎盤構造異常を誘導することを先駆けて発見した。
- nSP70の粒子表面を適切な官能基で修飾することにより、流産や胎仔発育不全を回避できる可能性を見出した。
- より太く、長いMWCNTが、DNA傷害性と起炎性を持つことを明らかとし、カーボンナノチューブの安全性評価において、物性情報に着目することの重要性を示した。
- 短期間での検討ではあるものの、PVP包接フラーインは、経口投与において低毒性を示すことを明らかとした。

以上、本研究は、今後の曝露実態(ADME)とハザード(T)の定量的解明によるリスク(ADMET)解析と安全性確保情報の発信など、Sustainable Nanotechnology：安全かつ有効に持続利用可能なナノテクノロジーの進展にも多大に寄与するものであり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考えられる。

氏 名	吉 田 徳 幸
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 2 5 9 7 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
薬学研究科応用医療薬科学専攻	
学 位 論 文 名	ヒトの健康確保に向けた環境中ナノ微粒子の経粘膜曝露における安全科学研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 康央  (副査) 教 授 宇野 公之 教 授 小比賀 聰 教 授 辻川 和丈

#### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、革新的なナノテクノロジーの進展も相俟って、ナノマテリアル (NM) の開発・実用化が世界的に進んでいる。NMは、少なくとも1次元の大きさが100 nm以下に制御された素材として定義されている。NMは、その粒子径の微小化に伴い比表面積が劇的に増大した結果、従来までのサブミクロンサイズ以上の素材に比べて、電気的・磁気的・光学的特性や組織浸透性などが飛躍的に向上する。これら特有の機能を活かし、既に香粧品・医薬品・食品・電子部品など、様々な産業分野の製品に実用化されている。従って、昨今の人々の健康への関心の高まりもあり、NMの安全性確保がより一層期待されている。その一方で、細胞・マウスレベルではあるものの、NMが我々の意図しない生体影響を誘発する可能性が疑われている。さらに、超高圧電子顕微鏡などを初めとした最新鋭のナノ解析技術によって、従来から大気汚染による健康被害の元凶となっていたディーゼル排気ガス (DEPs) や黄砂などの環境中微粒子中に、ナノサイズの微粒子が多数含まれていることが明らかとなっている。従って、我々の生活環境に既に浸透しているNMや環境中に存在するナノ微粒子とヒトの健康を取り巻く現状を踏まえると、今後も人類が健康で質の高い生活を謳歌するためには、NMの安全性情報の収集を図り、安全性を確保することが必要不可欠である。本観点から申請者は、ヒトの健康確保を第一義的な目的として、NMの安全性情報の収集を目的としたNano-Safety Science研究と、安全なNMはその利用促進に、一方で安全性に懸念があるNMに関しては安全性を担保したNMに仕上げていくNano-Safety Design研究を両輪とした、独自の安全性評価研究を推進している。この中で申請者は、現在最も汎用されているNMの1つである非晶質ナノシリカ (nSP) を対象に、主な曝露経路として経鼻曝露に着目した曝露実態情報とハザード情報の収集をパイロット的に実施した。

本検討では、実験グレードの直径が30 nm、70 nmのnSP (nSP30、nSP70と表記)、および300 nm、1000 nmのサブミクロンサイズの従来型シリカ (nSP300、mSP1000と表記) を使用した。本検討では、nSPの非意図的吸引曝露を想定し、各シリカをマウスに500 µg/body (シリ

カの許容曝露量の約50倍に相当) の投与濃度で、7日間連続経鼻投与した。各シリカを経鼻投与した際の体内吸収性を評価するため、各シリカを投与したマウスから鼻粘膜、肺、肝臓および脳を回収し、透過型電子顕微鏡で観察した。その結果、mSP1000、nSP300は鼻粘膜や肺といった投与局所のみで観察された一方で、nSP70、nSP30は、投与局所の鼻粘膜や肺だけでなく、肝細胞内や脳のグリア細胞内においても観察された。すなわち、経鼻吸収されたnSPは血中へ移行し全身に分布することが示され、全身臓器を対象とした安全性評価が必須であることが明らかとなった。そこで次に、nSPが経鼻吸収され血中移行することを考慮し、血球成分の変動を評価した。その結果、シリカの粒子径の減少に伴った血小板数の減少が認められ、特にnSP70およびnSP30投与群においてはコントロール群と比較して有意に低値を示した。また、血小板の減少に伴い、nSP70、nSP30投与群の出血時間は、コントロール群と比較して有意に延長していることが判明した。以上の事実から、nSP70、nSP30は経鼻吸収された後、凝固因子や血小板の消費により出血症状を呈する病態、消費性血液凝固障害を誘発する可能性が示された。そこで、血液凝固異常を回避できる安全なNMの創製に向けて、nSPによる血液凝固促進機構の解明を試みた。その結果、nSP70、nSP30投与群では、内因系血液凝固活性の指標である活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。すなわち、nSPによる血液凝固異常は、主に内因系血液凝固系の活性化が要因である可能性が示唆された。内因系血液凝固は、陰性電荷を持った異物が、血液第XII因子をはじめとした血液凝固因子と相互作用することが起点となり開始する。従って、nSPの表面性状を適切に制御し、血液凝固因子との相互作用を軽減することが出来れば、消費性血液凝固障害を誘導しない、安全なnSPを創製できるものと考えられる。そこで申請者は、nSP70の粒子表面にカルボキシル基修飾を施したnSP70-C、およびアミノ基修飾を施したnSP70-Nを用いて、血液凝固系への影響を検証した。その結果、nSP70-C、nSP70-N投与群では、血小板数の減少、および内因系凝固系の活性化は認められず、コントロール群と同程度であることが判明した。そこで、血液凝固異常の誘発におけるnSPと血液凝固因子の相互作用を評価するため、内因系血液凝固系の血液凝固因子で、最も上流に位置する血液第XII因子と各表面修飾nSPの結合性を評価した。その結果、nSP70と比較して、nSP70-CあるいはnSP70-Nを適用した群では、単位シリカ当たりの血液第XII因子の結合量が低下していることが判明した。以上の事実は、粒子表面を表面修飾したnSPは血液第XII因子との相互作用が抑制された結果、血液凝固異常の誘発が減弱したことを示している。

以上、本研究では、nSPが体内吸収性や体内局在/生体影響の点において従来までのサブミクロンサイズ以上のシリカとは異なる性質を発揮することを実証し、nSPのハザード誘発機構の解析を通じて、ハザードを発現しない安全なnSP創製に資する有用な情報を示した。また、本要旨では触れていないが、本研究を通じ、nSPの粒子表面を修飾することで組織障害を軽減できること、nSPがアレルゲン特異的な免疫反応を増強することを明らかとした。さらに、中国北京市に浮遊する都市大気粉塵の生体免疫系に及ぼす影響を精査した結果、抗原提示細胞の活性化が原因となって、アレルギー応答が増強されるという新知見を提示した。将来的に、本成果を世界に向けて発信することで、従来までの環境中微粒子の安全性研究に新たな知見を提供するだけでなく、NMのリスクコミュニケーション・リスク管理を実践・支援することで、環境中微粒子による健康被害の解決、および安全なNMの有効利用を促進に繋がるものと考えている。ひいては将来に渡ってNMと共に存していくNMの社会受容の促進、Sustainable Nanotechnologyを実現することで、ヒトの健康を確保した豊かな社会の構築に貢献すること期待している。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、ナノマテリアルの中でも、カーボンブラックについて、流通している非晶質ナノシリカに焦点を絞り、世界的に未解明なナノマテリアルの動態（ADME）とハザード（T）に関する情報を集積し、またナノマテリアルの形状や大きさ、表面電荷などの物性とADMETの連関追求を先駆けて試みたものである。また近年、深刻化している越境問題でもある都市大気粉塵に関して、環境微粒子の視点から免疫毒性の解明に挑戦し、下記のように多くの有益な新知見・結論を得ている。

1. 直径100 nmの表面未修飾ナノシリカは、経鼻曝露した際に体内に吸収され肝臓や脳をはじめとした組織に分布しうることを最初に見出した。
2. 直径100 nmの表面未修飾ナノシリカは、内因系血液凝固系の活性化を介して、消費性凝固障害を誘発する可能性を先駆けて明らかとした。
3. ナノシリカの表面物性を制御することによって、ナノシリカが誘発する組織障害や消費性血液凝固障害を軽減できることを認めた。
4. 直径100 nmの表面未修飾ナノシリカは、抗原特異的な体液性免疫応答を増強し、アレルギー発症に繋がる可能性を初めて明らかとした。
5. 都市大気粉塵は、NF-κB経路依存的に炎症を惹起する可能性を明らかとした。
6. 都市大気粉塵は、樹状細胞の活性化に基づく抗原特異的な液性免疫応答を増強し、アレルギー発症に繋がる可能性を明らかとした。

以上は、地球規模でのSustainable Nanotechnologyを実現し、Nano-Safety DesignとNano-Safety Scienceにも貢献するものであり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考えられる。

【26】

氏 名	あか せき たか のり 赤瀬貴憲
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 25978 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 论 文 名	ナノマテリアルの経皮・口腔毒性に関する基礎情報の収集
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堤 康央 (副査) 教 授 那須 正夫 教 授 高木 達也 教 授 平田 收正

## 論文内容の要旨

近年のナノテクノロジーの発展に伴い、一次元の大きさが100 nm以下のナノサイズに制御された、ナノマテリアルの開発が急速に進展している。ナノマテリアルはその粒子径の減少に伴い、電気的・磁気的・光学的特性や組織浸透性といった点において、従来までのサブミクロンサイズ(数百 nm-数 μm)以上の素材とは異なる、特徴的な機能を有するため、既に化粧品、香粧品、食品など、様々な産業領域において実用化が進んでいる。このような状況を踏まえ、昨今の国民の健康、および食品・香粧品への安全・安心の希求も相俟って、ナノマテリアルの安全性への関心が高まっている。しかし、安全性評価研究の現状は、ナノマテリアルの曝露状況(製品に含有されている素材の情報や実際の含有量、ヒトの摂取量など)が不明瞭なこともあり、ハザード情報(有害性情報)が発信されるばかりで、安全性評価に肝心の体内吸収性や体内動態などの曝露実態情報の収集は進んでいない。このまま体内吸収性/生体内動態に関する検討がなされることなく、ハザード情報のみを鵜呑みにしたナノマテリアルの安全性評価が実施されると、全てのナノマテリアルが危険であるかのような誤った解釈を生んでしまう可能性がある。ひいては、ナノマテリアルの有用性を享受した豊かな社会の構築や産業発展が阻害されてしまいかねない。そこで申請者は、ナノマテリアルの安全性確保に向けて、我々の生活に最も浸透しているナノマテリアルの1つである非晶質ナノシリカを対象とし、経皮/口腔曝露を想定した安全性情報の収集を図った。

本検討では、直径が70 nmのナノシリカ(nSP70)、および300 nm、1000 nmのサブミクロンサイズの従来型シリカ(それぞれnSP300、mSP1000)を使用した。まず、ナノシリカがファンデーションや日焼け止めなど、経皮塗布製品に多く含有されていることを加味し、経皮曝露実態情報の収集を図った。3日間連続でnSP70をマウスに塗布し、塗布部位である耳介部および所属リンパ節を回収し、電子顕微鏡により観察した。その結果、経皮塗布したnSP70は、表皮層に存在する免疫担当細胞であるランゲルハンス細胞内に移行するだけでなく、真皮層の細胞、あるいは所属リンパ節にまで到達することが明らかとなった。以上の結果から、ナノシリカの安全性

を評価するにあたっては、皮膚局所における影響のみではなく、ランゲルハンス細胞が起点となる、あるいは二次リンパ組織で誘導される免疫応答を含めた、総合的かつ詳細な生体影響評価の必要性が示された。そこで次に、多くの疾患の発症や細胞内ストレス応答に関与する活性酸素種(ROS)産生の観点から、ランゲルハンス細胞株(XS52細胞)におけるシリカの細胞影響を評価した。その結果、全てのシリカにおいて、作用濃度に依存したROS産生が認められた。特にnSP70作用群では、nSP300、mSP1000作用群でROS産生が認められなかった低用量作用時においても、コントロール群と比較して約2倍のROS産生が認められ、従来型シリカよりも高いROS誘導能を有することが明らかとなった。従って、今後、ナノシリカの安全性評価にあたっては、ROSに起因することが知られている遺伝毒性や免疫毒性などの特殊毒性の観点からも、詳細な検討が必要であろう。

次に申請者は、歯磨き粉などのオーラルケア製品に含まれるナノシリカの安全使用に向け、口腔毒性の1つとして、口腔内の歯槽骨への影響を精査するために、ナノシリカが骨芽細胞および破骨細胞の分化に与える影響を評価した。オーラルケア領域でのナノシリカは、研磨性の向上、歯表面の細菌付着の抑制、さらにエナメル芽細胞の分化促進による歯の再生など、高機能性の歯磨き粉として注目されている。まず、骨芽細胞(MC3T3-E1細胞)に各粒子径のシリカを3日間作用させ、骨芽細胞分化の指標として汎用されるAlkaline phosphatase(ALP)活性を測定した。その結果、nSP70作用群では変化は認められなかったものの、nSP300、mSP1000作用群では、ALP活性が有意に減少した。本結果から、ナノシリカは骨芽細胞分化に影響を与えない一方で、従来型シリカは骨芽細胞分化を阻害する可能性が示された。次に、破骨細胞が免疫担当細胞であるマクロファージが骨芽細胞と相互作用して分化した細胞であることを踏まえ、マクロファージ細胞株(RAW264.7細胞)を用いて、ナノシリカが破骨細胞への分化に与える影響をTartrate-resistant acid phosphatase(TRAP)活性を指標として評価した。その結果、破骨細胞分化因子であるRANKLと各シリカを共作用させた場合、TRAP活性はRANKL単独作用群とほぼ同等であり、シリカの粒子径の違いによる変化も観察されなかった。すなわち、RANKL共存下においては、シリカは破骨細胞の分化に影響を及ぼさないことが示唆された。一方で、同様の検討をRANKL非共存下で実施したところ、nSP70作用群においてのみ、RANKL作用時と比較して圧倒的に少ないものの、TRAP活性の増加、多核化したTRAP陽性細胞が認められた。この事実は、nSP70単独の作用により、僅かながら破骨細胞への分化が促進されることを示している。そこで、nSP70による破骨細胞分化の促進メカニズム解析の一環として、破骨細胞の分化促進因子の1つとして知られるTNF- $\alpha$ の産生量を評価した。その結果、TNF- $\alpha$ は、粒子径の減少に伴って産生増加することが判明した。すなわち、nSP70を作用させることで、RAW264.7細胞がTNF- $\alpha$ を産生しオートクライン的に作用することで、破骨細胞への分化を促進することが明らかとなった。

本検討では、ナノマテリアルのリスク解析に必須の曝露実態の一部を明らかにすると共に、ナノマテリアルによる生体影響を考察する際には、ナノマテリアルを従来のサブミクロンサイズの素材とは別個の素材として捉える必要性を示した。特に、オーラルケア製品に多くのナノマテリアルが含有されているものの、これまで本研究領域において全くの手つかずであった口腔組織への影響を解析し骨代謝への影響を明らかとした点で、本結果は極めて意義深いと考えられる。本研究成果が将来的に、ナノマテリアルの安全性確保(Nano-Safety Science)や安全なナノマテリアルの創製(Nano-Safety Designによる成果)に資するのみならず、国民や社会が、安全かつ安心して、何よりも納得のうえで、ナノマテリアルの継続的な利用を可能にし、社会受容を図るためにSustainable Nanotechnologyの発展に貢献することを祈念している。

## 論文審査の結果の要旨

ナノマテリアルの実用化は加速度的に進展しているものの、ナノマテリアルの安全性に関する理解は十分に進んでおらず、昨今では、ナノマテリアル特有の毒性(ナノ毒性)が地球規模で懸念されている。本観点から、ナノマテリアルの安全性把握、リスクの理解に向け、経口曝露・経皮曝露後の動態(ADME)と経口腔ハザードなど、毒性(T)の解析に焦点を絞り、非晶質ナノシリカ等の安全性情報を集積し、下記のように、興味深い多くの知見を得た。

- 直径70 nmの表面未修飾ナノシリカ(nSP70)が生体で最も強固な皮膚バリアを透過して、表皮や真皮の細胞内に侵入することを示した。
- ナノシリカは、サブミクロンサイズ以上の従来型シリカとは異なるROS誘導性を示すことを明らかにした。
- ナノシリカが、MC3T3-E1細胞の骨芽細胞分化には影響しないことを明らかにした。
- ナノシリカは、RANKL存在下ではRAW264.7細胞の破骨細胞分化には影響しないものの、RANKL非存在下において分化促進に働く可能性を明らかにした。

以上、本研究では、100 nm以下のナノシリカが、経皮/口腔毒性の点において、サブミクロンサイズ(数百 nm～数十  $\mu$ m)の従来型シリカとは異なる性質を発揮することを実証した。本研究成果は、医薬品、食品、化粧品などの領域でのSustainable Nanotechnology: 安全かつ有効に持続利用可能なナノテクノロジーの発展に貢献するものであり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考えられる。

【27】

氏名	平尾壽啓
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25979号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	植物の防御応答に対する緑葉揮発成分のプライミング効果誘導機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 平田收正 (副査) 教授 那須正夫 教授 高木達也 教授 堤康央

## 論文内容の要旨

植物は昆虫などから食害を受けると直ちに緑葉揮発成分 (Green leaf volatiles, GLVs) を放散する。GLVs は葉緑体膜より遊離される  $\alpha$ -リノレン酸やリノール酸といった C18 脂肪酸より酸化分解を経て產生される C6, C9 の揮発性化合物の総称である。また、 $\alpha$ -リノレン酸を前駆体とする化合物としてジャスモン酸 (JA) が知られており、JA とその揮発性誘導体であるメチルジャスモン酸 (MeJA) は、植物のストレス応答、特に防御応答に対して重要な役割を果たす生理活性物質である。具体的には、JA や MeJA は、抗菌性タンパク質の合成などを強力に誘導することが知られており、直接的に食害の拡大を抑制するための防御に利用されている。

GLVs も JA や MeJA と同様に植物の防御応答に利用されるが、その機能は、それらとは異なり、防御応答を予め準備する「プライミング効果」の誘導であることが示唆されている。予め GLVs を処理した植物では、食害を受けた場合、プライミング効果によって GLVs 未処理の植物に比べより強い防御応答が観察される。

GLVs の単独処理では、防御応答が確認されないため、食害を受けた植物から放散される GLVs は、周囲の植物が食害の危険を予め察知し、食害を受けた場合に、より強い防御応答を迅速に誘導するために用いられていると推察されている。GLVs によるプライミング効果は、JA のシグナル伝達経路に作用するものと予想されるが、この作用機構はほとんど解明されていない。GLVs はその化学特性として揮発性が高く、GLVs の基本骨格である (Z)-3-hexenal, n-hexanal から様々な化学修飾を受けるため、種々の化合物によって構成されている。

申請者らは、GLVs によるプライミング効果を詳細に検証するため、簡便な新規閉鎖型アッセイ系を構築した。プライミング効果は、MeJA によって誘導される二次代謝産物であり、昆虫の忌避物質として知られるアントシアニンを測定することで評価し、GLVs によるプライミング効果と MeJA 応答の関係性を検証した。構築したアッセイ系では、前処理として行う GLVs 添加と、その後に防御応答を誘導するために行う MeJA の処理を合わせて二回行うことが特徴となる。試験に供する GLVs として、代謝経路が明らかにされている九種類の化合物を選定し、それらのプライミング効果を検証した。まず、MeJA 処理のコントロールとして使用した MeOH 処理では、GLVs の処理の有無にかかわらず、植物内で合成されるアントシアニン量に違いが見られず、GLVs の単独処理ではアントシアニン合成が誘導されないことが示された。MeJA 処理区では、n-hexanal, (E)-2-hexenal, (Z)-3-hexenal, (E)-2-hexenyl acetate, (Z)-3-hexenyl acetate で前処理した場合に、その後の MeJA 処理によって誘導されるアントシアニン量が、GLVs で前処理を行わなかった MeOH-MeJA 処理区と比べ、有意に増加した。以上より、これらの GLVs が MeJA 応答に対するプライミング効果を有する化合物であることを示した。一方、試験に供した GLVs の中で、n-hexanol, (E)-2-hexenol, (Z)-3-hexenol, n-hexyl acetate による前処理では、アントシアニン量が MeOH-MeJA 処理区と同程度であり、プライミング効果が観察されなかった。これらの結果から、GLVs の構造に着目すると、アルデヒド基を有する GLVs である、n-hexanal, (E)-2-hexenal, (Z)-3-hexenal はプライミング効果を示したが、水酸基を有する GLVs である、n-hexanol, (E)-2-hexenol, (Z)-3-hexenol ではプライミング効果が認められないという結果を得た。

さらに、GLVs には C9 化合物の存在も確認されており、今回 C6 GLVs においてプライミング効果を示した n-hexanal, (E)-2-hexenal の構造に着目し、それらの構造に類似する n-nonanal, (E)-2-nonenal を選定し、プライミング効果の検証を行った。

その結果、試験に供した C9 の GLVs の中で、アルデヒド基を有する (E)-2-nonenal, n-nonanal の前処理によって、MeOH-MeJA 処理区よりも有意なアントシアニン量の増加がみられ、C6 化合物と同様にプライミング効果が確認された。一方、水酸基を有する n-nonanol や (E)-2-nonenol の前処理では、プライミング効果は認められなかった。これらの結果より、MeJA 応答に対してプライミング効果を誘導する GLVs は、アルデヒド基を有する化合物であることが明らかとなり、水酸基を有する GLVs は MeJA によるアントシアニン合成を促進しないとう興味深い知見を得た。また、試験に供した GLVs の中で、最も高いプライミング効果を発揮する物質は、(E)-2-hexenal であった。以上、申請者らは、(E)-2-hexenal がシロイヌナズナにおいてアントシアニン蓄積を誘導する MeJA の感受性を増強することを初めて見出した。

本研究において示された (E)-2-hexenal によるプライミング効果の分子メカニズムを理解するために、申請者らは、アントシアニン生合成系と JA シグナル伝達経路に関わる酵素遺伝子の発現量解析を試みた。アントシアニン生合成経路に関わる遺伝子発現量解析の結果、(E)-2-hexenal-MeJA 処理区において、MeOH-MeJA 処理区よりも有意な発現量の増加が見られた遺伝子は、PAL, CHS, F3'H, DFR, LDOX, UF3GT そして、転写因子の PAPI であり、アントシアニン合成を促進させるプライミング効果は、遺伝子の転写レベルでも確認された。特に、アントシアニンの生合成に関与する転写因子である PAPI は MeJA 処理後早い段階にてその転写量が著しく上昇しているため、アントシアニン合成経路の後半部分の反応を触媒する酵素の DFR, LDOX, UF3GT の遺伝子発現量を強く活性化することが示唆された。(E)-2-hexenal 処理によるアントシアニン生合成酵素遺伝子の発現量の促進は、PAPI 転写因子の発現量上昇によるものであると推察される。次に、アントシアニンの生合成を制御している JA シグナル伝達経路に関わる鍵遺伝子の発現量について調べた。その結果、MeOH-MeJA 処理区の発現量と比較して、(E)-2-hexenal-MeJA 処理区において有意な発現量の上昇を示した遺伝子は、JA シグナル伝達経路において中心的な役割を担う COII と二次代謝経路の活性化に関わる転写因子 MYC2 であった。アントシアニン生合成遺伝子の発現量解析の結果と合わせれば、(E)-2-hexenal のプライミング効果によって、MeJA 応答時の転写因子の転写レベルが大きく上昇させられることによって、下流の二次代謝経路の活性化が強力に促進されることが示唆された。

以上、本研究では、アルデヒド基を有する GLVs が MeJA 応答性のアントシアニン蓄積におけるプライミング物質であることを明らかにした。また、プライミング効果によって、PAP1 や MYC2 などの転写因子の遺伝子発現量が大きく増加させられることにより、アントシアニンを含めた二次代謝経路の活性化が起こっていると考えられた。これらの知見は、植物の有用二次代謝生産に適用することで、新規な栽培技術の開発に貢献できるものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

博士論文「植物の防御応答に対する緑葉揮発成分のプライミング効果に関する研究」では、植物の防御応答反応として知られるメチルジャスモン酸 (MeJA) によって誘導される二次代謝物質生合成促進作用における緑葉揮発成分 (GLVs) のプライミング効果について、以下のような知見を得た。

- シロイヌナズナを材料として、MeJAによって誘導されるアントシアニン生合成促進作用に対する種々のGLVsによる前処理の影響について検討し、アルデヒド基を有するGLVsがブライミング効果を有することを明らかにした。また、試験した物質の中では、特に(*B*)-hexenalの活性が強いことが示された。
- 上記の(*B*)-hexenalが有するブライミング効果は、数種のハーブ植物やスプラウトにおいても同様に認められることが示され、普遍的な現象であることが確認された。
- (*B*)-hexenalで前処理した際のアントシアニン生合成系の酵素遺伝子の発現を調べたところ、複数の遺伝子の発現が有意に促進されることが明らかとなった。さらに、PAP1やMYC2などの転写因子の遺伝子発現も促進されることが示された。*(B)*-hexenalはこれらの遺伝子の発現を促進することによって、アントシアニン生合成を促進すると考えられる。これらの研究成果は、植物における環境ストレス応答機構における新たな知見として非常に重要であり、学術的にも高いレベルにある。また、二次代謝物質については、薬用植物における臨床的に重要な成分など、付加価値の高い物質が多く存在することから、本成果は、こういった物質の新たな生産促進方法の開発にも非常に有用な情報を提供するものである。本成果の一部は、原著論文としてすでに英文学術雑誌に発表されている。

以上の研究内容の審査により、本論文は学術的な観点および今後の発展的な応用が期待できるという観点から、非常に優れた研究であることを確認し、大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程の博士論文に値するものと判断するに至った。

### 【28】

氏 名	稗 田 は つ き
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学 位 記 番 号	第 2 5 9 8 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	薬学研究科生命情報環境科学専攻
学 位 論 文 内 容	宇宙居住環境の微生物モニタリングに関する基礎的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 那須 正夫
	(副査) 教 授 高木 達也 教 授 平田 收正 教 授 堤 康央

### 論 文 内 容 の 要 旨

1970年代からのSalyutやSkyLab、Mir等の宇宙ステーション計画での成果をもとに、現在、国際宇宙ステーション（International Space Station；ISS）が運用されている。ISSにおいては半年を超える長期宇宙滞在も実施されており、超長期宇宙滞在や宇宙居住の実現のための研究が行われている。

宇宙居住環境は、多くの面で我々が地上で生活する環境と大きく異なる。宇宙居住施設は閉鎖環境であるため、水や空気の再利用が必須となる。これらの再生システムにおいては、管理が不

適切であった場合にシステム内で微生物が増殖する可能性が考えられるため、その適切な微生物学的管理が重要となる。また、これまでの宇宙実験により、宇宙居住環境ではヒトの免疫能が低下することが報告されており、*Salmonella enterica* serovar Typhimurium（ネズミチフス菌）においては病原性が高くなるとの結果も得られている。さらに、微小重力であるため、ダストが落下することなく、空気中にとどまることが確認されている。したがって、宇宙居住環境はこれまでに人類が蓄積してきた科学的知見のみでは居住者の安全を保証することが難しく、地上環境以上に微生物による健康障害に対する注意が必要とされている。また宇宙ステーションMirにおいては、センサーの被覆部に真菌が発生し、トラブルの原因となったことが報告されており、微生物は健康障害のみならず、システムトラブルの原因にもなることが明らかとなっている。そこで各国宇宙機関では、今後の宇宙居住を実現するために、宇宙居住環境におけるヒトと微生物の係わりに関する研究を中心とする「宇宙微生物学」の推進が期待されている。

宇宙居住の実現にあたっては、ライフサポートシステムの構築に加えて、宇宙居住環境における衛生微生物学的な安全を確保する必要があるため、微生物管理が最重要課題となる。そこで各宇宙機関はすでにISS内において継続的なモニタリング等を実施し、内部データとして蓄積している。しかし、サンプリング方法も含め、手法の国際的な標準化がなされているとはいわず、現状ではデータの共有が十分ではないため、手法を含めた標準化が課題となっている。また、宇宙居住環境における微生物の動態を明らかにし、微生物に関する健康障害指標を決定することが重要である。そこで本研究では、ISS内の微生物モニタリングを行うにあたり、標準化が可能なサンプリング法の提案を行うとともに、3年間にわたって日本実験棟「きぼう」内で細菌モニタリングを行い、ISS内における細菌のカタログデータベース構築の第一歩を築くことを目的とした。

「きぼう」内での細菌モニタリングに先立ち、まずサンプリングプロトコールの検討を行った。宇宙居住環境における微生物サンプリングには、従来より主にスワブ法が用いられている。そのため本研究では、異なる6種類の拭き取りプロトコールの操作性と細菌回収率に関して評価を行った。その結果、被検面を1 cm間隔に1回ずつ、縦・横に拭う方法において、操作性が高くかつ回収率が従来法と同等のサンプリングが可能であった。このサンプリング方法は個人差が無く、細菌種による回収率の違いも見られなかったことから、本研究では上記のサンプリングプロトコールを採用した。さらに、宇宙居住環境においてサンプリングを行ったスワブは地上で解析を行うまで-80°Cで保存されることから、サンプリング後のスワブの-80°Cでの保存が解析に及ぼす影響を評価した。その結果、-80°Cの保存によって少なくとも12週間まで全細菌数および細菌群集構造は変化しないことが明らかとなった。

次に、ISS日本実験棟「きぼう」内部の細菌モニタリングを3年間継続して行った。「きぼう」内のサンプリングは先に決定したプロトコールを用いて、2009年9月5日、2011年2月27日、2012年10月16日に国際宇宙ステーションに滞在中の宇宙飛行士により行われた。サンプリング地点は2009年のサンプリングでは居住員の接触頻度が低いと考えられる細胞培養インキュベーター表面、居住員の接触頻度が高いと考えられる手すり、「きぼう」内の空気を循環させる空調の吹き出入口の3地点とした。2011年、2012年のサンプリングでは上記3地点に加えて、湿度・温度が細菌の増殖に適している細胞培養インキュベーター内部表面、「きぼう」内の空気中の粒子が集まる空調の吸気口を追加した。

3年間の細菌モニタリングにおいて、蛍光染色法および定量的PCR法による細菌現存量測定により、「きぼう」内部の各サンプリング地点における細菌現存量は $10^3$  cells/cm<sup>2</sup>以下で推移していたことが明らかとなった。また、細菌群集構造解析の結果、「きぼう」内部表面には*Actinobacteria*門、*Bacteroidetes*門、*Firmicutes*門、*Proteobacteria*門に属する細菌が存在することがわかった。特に、*Actinobacteria*門、*Firmicutes*門、*Proteobacteria*門に属する細菌は継続的に検出されたことから、これらの細菌門は「きぼう」内に定着していると考えられる。さらに、「きぼう」内において検

## 論文内容の要旨

出された細菌の塩基配列はヒトの常在細菌に属する細菌と相同性が高いものがほとんどであった。このことから、「きぼう」内に分布している細菌の多くは居住員由来だと考えられる。地上の研究施設内の細菌現存量が $10^5$  cells/cm<sup>2</sup>であることと、病原性が高いと推測される細菌は検出されなかつたことから、現段階では「きぼう」内部は衛生微生物学的に管理された状態だと考えられた。

本研究により、宇宙居住環境での微生物モニタリングの標準化に向けたサンプリングプロトコールを決定した。また、決定したサンプリングプロトコールによりISS日本実験棟「きぼう」内の細菌モニタリングを行い、ISS内における細菌のカタログデータベース構築の第一歩を築いた。本研究は宇宙居住環境の微生物モニタリングの基礎となる研究であり、今後の超長期宇宙滞在における微生物管理に貢献するものである。

### 論文審査の結果の要旨

人類の活動の場を宇宙に拡げるため、国際宇宙ステーション（ISS）は本格的に運用・利用され、将来の長期宇宙居住に必要な基盤的知見が集積されつつある。微生物については、宇宙居住環境におけるモニタリングが実施されている。

本研究は、ISS内の微生物モニタリングを行うにあたり、標準化が可能なサンプリング法を提案するとともに、日本実験棟「きぼう」内のモニタリングに用い、ISS内における細菌のカタログデータベース構築の第一歩を築いたものである。宇宙飛行士が宇宙居住環境内の微生物サンプリングを高精度に行えるよう、サンプリングプロトコールを検討し、従来法に比べて再現性の高い結果が得られることを明らかにした。さらに、作成したサンプリング法を用いて、3年間にわたって「きぼう」内で細菌現存量および細菌群集構造の変化を評価した結果、宇宙飛行士由来の常在細菌が「きぼう」内に定着している可能性を示すとともに、「きぼう」が衛生微生物学的に適切に管理されていることを明らかにした。

以上のように本論文は、宇宙居住環境におけるヒトと微生物の係わりを理解するにあたっての基礎的知見を提供し、今後の宇宙居住の衛生微生物学的な安全性の確保に貢献するものであることから、博士（薬学）の学位に値するものと判断する。

【29】

氏名	なり成相哲朗
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 25649 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	パーシャルアゴニスト活性を有する新規MR拮抗薬の薬理作用に関する研究－高カリウム血症リスク低減化に着目した新規治療戦略－
論文審査委員 (主査)	教授 藤尾 慈
(副査)	教授 松田 敏夫 教授 上島 悅子 教授 橋本 均

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンは、古くはミネラロコルチコイド受容体（MR）に作用してナトリウム再吸収とカリウム排泄に関与する電解質ホルモンと考えられていた。1999年に発表されたRALES（Randomized Aldactone Evaluation Study）において、MR拮抗薬のスピロノラクトンが重症心不全患者の死亡率を30%も減少させたことより、アルドステロンは単なる電解質ホルモンではなく心血管リスクホルモンとして注目されるようになった。一方、RALES以降、スピロノラクトン処方数の増加に伴い、高カリウム血症が原因の入院や死亡率が増加し、社会的問題となった。高カリウム血症は致死的な不整脈を引き起こす副作用であり、MR拮抗作用により腎臓でのカリウム排泄が抑制されることで引き起こされる。既存のMR拮抗薬であるスピロノラクトンやエブレレノンは、高カリウム血症リスクを有しており、その優れた薬理作用を最大限に發揮できていない。

そこで、本研究では、MR拮抗薬の高カリウム血症リスク低減化に着目した治療戦略を考えた。すなわち、MR拮抗作用にパーシャルアゴニスト活性を付与することで、高カリウム血症リスクが低減化できるという作業仮説を立て、幾つかの異なるパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬を用いて、その薬理作用（MR拮抗作用、抗高血圧作用や心臓および腎臓の臓器保護作用）および高カリウム血症リスクについて検討した。

まず初めに、作業仮説の検証に使用可能な化合物の探索を試み、3種の新規ベンズオキサジン誘導体（DSR-11861、SM-368229およびDSR-14397）が、ラット腎細胞質画分のMRへの結合親和性を有するとともに、ヒトMRを遺伝子導入したCOS-7細胞を用いたルシフェラーゼアッセイにおいて濃度依存的なMR拮抗作用を示すことを見出した。さらに、これら3誘導体が、 $10 \mu\text{mol/L}$ でそれぞれ0%、12%および36%のMRパーシャルアゴニスト活性を有することを突き止めた。また、これら3誘導体は、ラット経口投与試験において良好な体内動態プロファイルを示した。以上の結果から、これら3種の新規MR拮抗薬を用いることで、in vivoにおける上述の作業仮説検証が可能になると考えられた。

次に、副腎摘出ラットを用いて、MRアゴニストである酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）誘発ナトリウムバランス変化（ナトリウム摂取量と排泄量の差）を指標に、3種の新規MR拮抗薬、スピロノラクトンおよびエブレレノンのin vivoでのMR拮抗作用を検討した。SM-368229、DSR-11861、スピロノラクトンおよびエブレレノンは、DOCAで上昇するナトリウムバランスを用量依存的に抑制したが、DSR-14397は、明確なナトリウムバランス抑制作用を示さなかったことより、比較的強いMRパーシャルアゴニスト活性はMR拮抗作用を弱めさせると考えられた。さらに、カリウム負荷ラットを用いて、これら5化合物の高カリウム血症リスクを検討した。DSR-11861、スピロノラクトンおよびエブレレノンは、用量依存的に血清カリウム濃度を上昇させたが、SM-368229およびDSR-14397は、血清カリウム濃度をほとんど上昇させなかつたことより、パーシャルアゴニスト活性を有しているMR拮抗薬は、高カリウム血症リスクを低減化できると考えられた。

次に、高血圧自然発症ラットを用いて、SM-368229、DSR-14397およびスピロノラクトンの反復経口投与による血圧と血清カリウム濃度に対する作用を検討した。SM-368229は、明確な降圧作用を示したが、血清カリウム濃度をほとんど変化させなかつた。DSR-14397は、明確な降圧作用を示さず、血清カリウム濃度を用量依存的に低下させた。スピロノラクトンは、用量依存的な降圧作用を示したが、血清カリウム濃度を用量依存的に上昇させた。これらの結果から、適度のパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬であれば、血清カリウム濃度を上昇させずに、抗高血圧作用を発揮できると考えられた。

最後に、アルドステロン/食塩負荷ラットを用いて、SM-368229の血圧、心臓および腎臓の障害マーカーに対する作用を検討した。SM-368229は、アルドステロン/食塩負荷で誘発される血圧上昇作用を抑制しただけでなく、心・腎臓の臓器重量の増加や腎機能障害マーカーの尿タンパク排泄量増加も抑制した。さらに、SM-368229によるこれらの変化は心肥大マーカーや炎症、線維化および酸化ストレスマーカーの遺伝子発現上昇の顕著な抑制を伴っていた。

以上の結果から、以下の結論を得た。1)パーシャルアゴニスト活性を有していないMR拮抗

薬（DSR-11861、スピロノラクトンおよびエブレレノン）は、MR拮抗作用を示す用量付近において血清カリウム濃度を上昇させたことより、高カリウム血症リスクを有することが示された。2)適度のパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬（SM-368229）は、血清カリウム濃度を上昇させずに、MR拮抗作用、抗高血圧作用や心・腎臓の臓器保護作用を発揮したことより、高カリウム血症リスクを低減化できることが示された。3)比較的強いパーシャルアゴニスト活性を有するMR拮抗薬（DSR-14397）は、高カリウム血症リスクを低減化できたが、MR拮抗薬としての薬効（MR拮抗作用や抗高血圧作用）が充分発揮できないことが示された。

本知見を活かし、MR拮抗作用に適度のパーシャルアゴニスト活性を付与することで、薬効と安全性のバランスに優れた新規のMR拮抗薬の創製につながることが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

申請者は、パーシャルアゴニスト活性を有するミネラロコルチコイド受容体阻害薬を用いて、同剤の降圧効果、心筋リモデリング抑制効果を検討し、その有効性を証明した。特筆すべきは、ミネラロコルチコイド受容体阻害薬にパーシャルアゴニスト活性を付加する事で、その欠点である高カリウム血症の誘発を回避できることを示したことがある。ミネラロコルチコイド受容体阻害薬は、非常に古くから臨床で使用されている薬剤であるが、高カリウム血症の誘発はそのクラスエフェクトであると信じられてきた。本研究成果は、このような従来の概念を覆すものであり、学位に値するものと認定した。

#### 【30】

氏名	張 嵘 (Zhang Rong)
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 25650 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Antibiotic Resistance Analysis of Aquatic Environmental and Clinical Pathogenic Bacteria in Zhejiang Province (中国浙江省における水環境分離細菌および臨床分離株の薬剤耐性に関する研究)
論文審査委員 (主査)	教授 那須 正夫
(副査)	教授 高木 達也 教授 平田 收正 教授 堤 康央

#### 論文内容の要旨

中国においては、経済の発展とともに生活様式が大きく変化し、医療のレベルも向上してきている。これにともない、特に都市部においては抗生素の使用量が増加しており、その環境および微生物への影響が懸念されている。本研究では、中国浙江省の水環境および患者より分離した細菌の同定を行うとともに、抗生素感受性について特にキ

ノロン系とβラクタム系の抗生物質に着目し、解析した。浙江省は中国の東岸に位置し、人口4,600万人で、中国国内において経済的に最も発展している地域の一つである。中国国内においても患者一人当たりの薬剤の使用量が多く、抗生素耐性菌の増加が強く懸念されている。

*Shigella*属は赤痢の原因細菌であり、先進国、途上国を問わず、全世界に広く分布している。しかしながら、先進国と途上国では、優占する*Shigella*属の細菌の種類が異なることが知られている。そこで、浙江省における*Shigella*属の臨床分離株について、その種の経時変化と抗生素耐性、基質特異性拡張型βラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase: ESBL) の型を明らかにした。その結果、*S. flexneri*の分離率は2003年以後毎年下がり、2009年には31%に減少したのに対し、*S. sonnei*は2000年から2003年の間の分離率は50%以下で、2009年には69%に上昇したことがわかった。すなわち、2005年までは*S. flexneri*が分離される割合が高かったのに対し、2006年以降は*S. sonnei*の分離率が高くなつた。*S. sonnei*は途上国よりも先進国で分離されやすいことから、浙江省の経済の発展とともにあって、分離される*Shigella*属の細菌の種も変化したものであると考えられた。また分離した*Shigella*属の細菌について、抗生素感受性を確認したところ、アンピシリンやゲンタマイシンに耐性をもつ株が96%存在した一方、シプロフロキサシンやメロベネム等に対する感受性が高かった。また分離した*S. flexneri* 2株はESBLのCTX-M-14型であった。*S. sonnei* 8株のうち3株はESBLのCTX-M-14型であり、5株はCTX-M-15型であった。これまでCTX-M-15型の*S. sonnei*は中国国内では見つかっておらず、今回の研究が最初の検出例となった。

次に、水環境から分離した細菌と臨床分離株について、抗生素感受性および耐性遺伝子について解析した。まず分離株の属種について、2008年から2009年に浙江省杭州市内の河川や湖などの十か所の淡水環境から分離された細菌種に大きな違いは無く、最も多かったのは*Aeromonas*属の細菌であり、2008年と2009年の分離率はそれぞれ27%と29%であった。また、これまでヨーロッパ以外では検出されていない*qnrS2*遺伝子を保有する*Aeromonas*属の細菌が検出された。水環境からの腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) の分離率はそれぞれ40%から50%であり、*Citrobacter*属と*Escherichia coli*が最も多く分離された。一方、患者より分離された細菌の中で一番多く分離された腸内細菌科の細菌は*E. coli*と*Klebsiella pneumoniae*であった。水環境から分離された*Citrobacter freundii*の50%以上、臨床から分離された*C. freundii*の60%以上が*qnrB*遺伝子を保有していた。*C. freundii*については、水環境分離株および臨床分離株のいずれにおいても、*qnrB*遺伝子の中では*qnrB6*, *qnrB8*および*qnrB9*をもつ株が多く存在しており、プラスミド上の遺伝子配列も近く似ていたことから、環境中のキノロン耐性菌と臨床で分離されるキノロン耐性菌の間でのプラスミドを介した耐性遺伝子の伝播が示唆された。

最後に、浙江省において臨床から分離される腸内細菌の抗生素感受性の経時変化について、2000年から2009年にかけて調査した。中国国内では腸内細菌が臨床から最も多く分離されており、臨床で分離されるグラム陰性菌の52%が腸内細菌である。中でもESBLを産生する腸内細菌が問題化しており、アミノグリコシド系とフルオロキノロン系に対する多剤耐性を有していることが多い。そのため、よりスペクトルの広いカルバペネムが多く使用されてきており、カルバペネム耐性の腸内細菌が今後、問題となる可能性が考えられる。そこで、浙江省の10地域・15病院を対象に、臨床分離株の種類とその抗生素感受性を調査した。その結果、腸内細菌では*E. coli*と*K. pneumoniae*の分離頻度が高かった。2000年から2004年までは*K. pneumoniae*よりも*E. coli*の分離頻度が高かったが、2005年から2009年は*E. coli*よりも

*K. pneumonia*の分離頻度が高くなった。また*Serratia*属の細菌の分離頻度が経年的に高くなかった。分離株の抗生物質耐性については、*K. pneumonia*と*E. coli*についてESBLを产生する株の割合が、調査期間を通じて増加傾向にあった。セフアロスボリンに対する耐性も調査期間を通じて増加傾向にあり、セフタジムに対する耐性は*K. pneumonia*では24%から69%に、*E. coli*では5.5%から50%に急増した。*Serratia*属の細菌のカルバペネム耐性は2005年から2007年の間に50%以上に増加し、耐性*Serratia*属菌の分離頻度は杭州市で高かった。カルバペネム耐性菌分離頻度は、農業地域に比べて経済の発展している都市部や沿岸部において高くなかった。これは経済の発展している地域でのカルバペネム使用量の増加が影響しているものと考えられた。

本研究では、中国浙江省を対象に、臨床分離株および淡水環境から分離した細菌について、その同定を行うとともに抗生物質感受性を調査した。その結果、抗生物質耐性を有する細菌が水環境からも比較的高い割合で分離され、臨床分離株と淡水環境分離株のキノロン耐性遺伝子やESBL遺伝子が高い相同意をもっていたことから、プラスミドを介した伝播が考えられた。臨床分離株においてはこれまで中国国内で見つかっていない耐性菌が検出された。また、2000年頃よりカルバペネム耐性の腸内細菌が増加しており、特に経済発展の著しい地域で顕著であることがわかった。これはカルバペネムをはじめとする抗生物質使用量の増加を反映するものであり、今後、中国においては抗生物質のより適切な使用を進めていく必要があることを強く示す結果である。

#### 論文審査の結果の要旨

世界の様々な地域では、経済の発展とともに生活様式も大きく変化し、医療のレベルも向上してきている。これにともない抗生物質の使用量も増加していることから、その微生物および生態系に及ぼす影響を明らかにし、新たな耐性菌の出現やその分布の拡大等を抑制することが重要である。

本研究は、中国国内において経済的に最も発展している地域の一つである浙江省を対象として、臨床試料および水環境から分離した細菌について、その同定を行うとともに、抗生物質感受性を詳細に調査研究したものである。その結果、抗生物質耐性菌が水環境からも高い割合で分離されること、また臨床分離株と水環境分離株のキノロン耐性遺伝子やESBL遺伝子が高い相同意をもっていることを明らかにした。さらにこれらの結果をもとに、プラスミドを介した臨床株から環境中の細菌への耐性遺伝子の伝播を考察した。臨床試料からは、これまでに中国国内で見つかっていない耐性遺伝子をもつ細菌を分離するとともに、浙江省では2000年頃からカルバペネム耐性をもつ腸内細菌が増加していること、この傾向が特に沿岸部等の経済発展の著しい地域で顕著であることを明らかにした。

以上のように本論文は、中国・浙江省における抗生物質耐性菌の臨床・環境における動態を経年に解析したものであり、抗生物質の適切な使用の重要性を環境微生物学の視点から提示するものであることから、博士（薬学）の学位に値するものである。

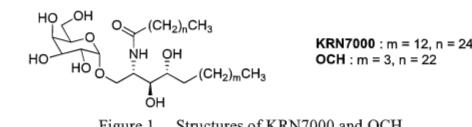
【31】

氏 名	と 鳥 羽 哲 や
博士の専攻分野の名称	博 士（薬学）
学 位 記 番 号	第 2 5 7 2 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	多発性硬化症治療薬を志向した新規糖脂質の研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 小林 資正 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聰

#### 論文内容の要旨

NKT細胞はNK細胞とT細胞の性質を併せ持つ第4のリンパ球として注目されている。種を超えて单一の抗原受容体を発現し、唯一CD1d分子に提示された糖脂質を認識して活性化される。CD1dは非古典的主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC) クラスI分子と構造的・機能的に類似する糖タンパク質である。

抗腫瘍活性を指標とした海洋天然物のスクリーニングから見出されたagelasphin類をもとに構造最適化された合成糖脂質リガンドKRN7000 (Figure 1) は、強力にNKT細胞を活性化して種々サイトカインを産生誘導する化合物として広く知られている。KRN7000は炎症誘発性のTh1サイトカインであるインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) や、免疫調節性のTh2サイトカインであるインターロイキン-4 (IL-4) など相反する作用を持つサイトカインを誘導することから、サイトカイン選択性向上に向けた研究が今なお広く行われている。



KRN7000の誘導体であるOCH (Figure 1) は短縮されたフィトスフィンゴシン鎖を有し、Th2偏倚の応答を選択的に引き起こす改變糖脂質リガンドとしてYamamuraらにより見出された。免疫応答にはTh1/Th2細胞のバランスが重要であり、その乱れが疾患発症の引き金となると考えられているが、Th1偏倚型の自己免疫疾患である多発性硬化症の動物モデル（マウスEAEモデル）においてKRN7000の効果は弱く、OCHのみが著効を示したことからOCHは自己免疫疾患治療薬としての有望なリード化合物と考えられた。

著者らはOCHの免疫調節作用に着目し、多発性硬化症治療薬としての開発可能性を検証すべくYamamuraらと共同研究を開始した。当研究において著者は、種々誘導体を合成して構造活性相関情報を取得し、開発候補化合物を選出したのちに、臨床開発を見越して大量合成に適した合成法を開発することを目的とした。そのためには、まず各種薬理試験を行うためにOCHを効率的に合成し、さらに開発に最も適した誘導体を合成展開により選出するため、多種類の誘導体を効率的に合成することが必要となる。

研究開始当時いくつか報告されていたKRN7000の合成法の中で、効率の良いものはいざれもフィトスフィンゴシン部分の立体構造を始めから持つ糖類を出発物質とし、健反応としてアノマー位のWittig反応でアルキル鎖を導入しているため、合成可能な誘導体はリンゴイド試薬を得られるものに限定される。そこで、我々が求める薬効に深く関与するフィトスフィンゴシン部分を幅広く合成展開できる合成法を新たに構築した。すなわちD-アラビトールから誘導できるエポキシドを鍵中間体として設定し、求核付加反応により種々置換基を導入するルートである。この鍵中間体に

Gilman試薬を作用させてn-ブチル基を導入し、以下保護基の変換を行いながらアミノ基の導入、グリコシル化、アシリ化を経てOCHの合成を13工程、総収率19%で達成した。

短鎖1級アルキル基以外にも、長鎖1級アルキル基、環状2級アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、チオ基、アミノ基を鍵中間体に対して導入できることを示し、上記合成法を用いて各種誘導体を合成した。フィトスフィンゴシン部に環状構造、エーテル結合、芳香環を持つ誘導体は世界に先駆けて合成したものであり、特に芳香族誘導体は従来のWittig反応を経るルートでは合成できない化合物である。

KRN7000のC-グリコシドによるin vivo動物モデルでの作用増強が研究の進行中に報告されたため、OCHのC-グリコシド（C-OCH）の活性を検証するべくその効率的な収束的合成法を構築した。これまでのスフィンゴ糖脂質のC-グリコシド合成法はいずれも立体配置の確定した部分構造をそれぞれ合成し、影響の少ない位置で結合させるものであったが、著者は結合形成位置を変更することで、一つの不斉炭素の構築を含む短工程の収束的合成を実現した。すなわち、L-アラビノースから誘導されるアルデヒドに対して、市販の保護糖から導かれるアセチレン誘導体を付加させ、目的とする立体配置を持つジアステレオマーを優先的に得た。新たに生成した2級水酸基の立体構造は改良Mosher法により決定した。三重結合をジイミド還元したのち、立体反転を伴うアジド基導入、還元、アシリ化、脱保護を経てC-OCHに導いた。L-アラビノースから12工程、総収率7.3%での合成を達成した。

合成した各種新規糖脂質誘導体のサイトカイン産生誘導能をin vitroで評価し構造活性相関情報を取得した。その中でOCH様のTh2偏倚作用を示す構造要素を明らかにするとともに、環状構造やエーテル結合など新規なフィトスフィンゴシン部分構造の有用性を示した。また当該部分におけるCD1dとの芳香族相互作用の可能性を明らかにした。これらの構造活性相関情報をもとに、OCHを開発候補化合物として決定した。

臨床開発の対象化合物が一つに絞られた段階で、これに特化した効率的合成法を検討した。最終的にOCHが効率的に大量合成されることが目的であり、総収率はもとより製造コスト、生産工程数、各工程における操作性なども踏まえた総合的な判断となる。確立しているラボスケールの探索合成ルートに対し、製造特性を考慮したスケールアップ検討を実施してプラントスケールでの製造法となり得るかを判断すると同時に、リスクヘッジおよび知財戦略の観点から別合成法の実施可能性もラボスケールで検証する。著者はプロセス検討の一環としてOCHの別合成法を構築した。まず、D-リキソースを出発物質として11工程、総収率17%でOCHを合成するルートを構築した。ここでは探索合成ルートと比べ2工程短縮し、銅試薬やスズ試薬の使用を回避している。また、Garner'sアルデヒドを出発物質とし、7工程、総収率17%でOCHを合成するルートを構築した。ここでは探索合成ルートと遜色の無い収率で、工程数を約半分に大幅削減することに成功した。

探索合成ルートのスケールアップ検討は大量合成を担当する共同研究者によって実施され、ここで大量合成に向けた改良が行われた。中間体を固化させる必要から一部工程の順序が変更となったものの、探索合成で設計した合成法を踏襲して最終的にOCHの前臨床試験用原薬が3.6 kg合成され、著者が構築した合成法が大量合成にも適用できることが実証された。

本研究の中で、新規糖脂質誘導体の取得とTh2偏倚の免疫調整に関する新たな知見の取得を可能とする汎用性の高い合成法が開発された。本研究で示されたスフィンゴ糖脂質の構造変換に対する可能性とその方法論は、今後薬理学的／物理化学的に改良された誘導体を取得するのに有用であると考える。

## 論文審査の結果の要旨

NKT細胞はNK細胞とT細胞の性質を併せ持つ第4のリンパ球として注目され、種を超えて単一の抗原受容体を発現し、唯一CD1d分子に提示された糖脂質を認識して活性化される。一方、抗腫瘍活性を指標として海洋天然物から見出されたagelasphin類を構造最適化した合成糖脂質リガンドKRN7000は、強力にNKT細胞を活性化して、炎症誘発性のTh1サイトカインであるインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) や、免疫調節性のTh2 サイトカインであるインターロイキン-4 (IL-4) など相反する作用を持つサイトカインを誘導する。そこでサイトカイン選択性向上に向けた研究が今なお広く行われているが、その中でYamamuraらはKRN7000の誘導体である短縮されたフィトスフィンゴシン鎖を有するOCHが、Th2偏倚の応答を選択的に引き起こす変更糖脂質リガンドであることを明らかにしている。また、自己免疫疾患である多発性硬化症の動物モデル（マウスEAEモデル）においてOCHのみが著効を示したことからOCHは自己免疫疾患治療薬としての有望なリード化合物と考えられた。

このような背景下、鳥羽氏は、OCHの種々誘導体を合成して構造活性相関情報を取得し、開発候補化合物を選出したのちに、臨床開発を見越して大量合成に適した合成法を開発することを目的に研究を行い、以下の成果を得た。

まず各種誘導体にも適用可能なOCHの効率的合成法を構築し、OCHの合成を13工程、総収率19%で達成した。またエボキシドに対する求核付加反応を利用して同合成法により種々置換基を導入し、アルキル鎖長を変換した各種誘導体を合成すると共に、フィトスフィンゴシン部に環状構造／芳香環／エーテル結合を持つ誘導体を世界に先駆けて合成した。

またC-グリコシド（C-OCH）の生物活性を評価するべく、一つの不斉炭素の構築を含む短工程の収束的合成法を構築し、L-アラビノースから12工程、総収率7.3%でC-OCHの合成を達成した。骨格形成反応はキレーション制御によりジアステレオ選択的に進行し、新たに生成した2級水酸基の立体構造は改良Mosher法により決定した。

次いで前述の合成研究で得た各誘導体のサイトカインバランスに着目した構造活性相関を取得し、OCH様のTh2偏倚作用を示す構造要素を明らかにすると共に、環状構造やエーテル結合など新規なフィトスフィンゴシン部分構造の有用性を示した。また当該部分におけるCD1dとの芳香族相互作用の可能性を明らかにし、これらの構造活性相関情報を基に、OCHを開発候補化合物として決定した。

最後に、プロセス検討の一環としてOCHに特化した別合成法を構築した。D-リキソースおよびGarner'sアルデヒドをそれぞれ出発物質とする新たに構築した合成法は、重金属試薬使用の回避や工程数の大幅削減を可能とした。また、探索合成ルートのスケールアップ検討の結果、キログラムスケールでの前臨床試験原薬が合成され、鳥羽氏が構築したルートが大量合成にも応用できる合成法であることが実証された。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。

——博士（臨床薬理学）の部——

氏名	山下朋美
博士の専攻分野の名称	博士（臨床薬学）
学位記番号	第25981号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
薬学研究科応用医療薬科学専攻	
学位論文名	Th17細胞による心筋炎制御に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 藤尾 慈
(副査)	教授 堤 康央 教授 辻川 和丈 教授 橋本 均

### 論文内容の要旨

＜背景＞近年、慢性炎症が心不全の病態形成に重要な役割を担うことが明らかになってきた。様々な動物モデルを用いた研究から、心不全病態に関与する免疫細胞およびその産生サイトカインが提案されるに至っている。臨床においても心不全患者の血中に炎症性サイトカインであるTNF-αやIL-6が増加し、その血中濃度が予後と相関することが報告されている。炎症は急性期において免疫反応を増強し組織修復に重要な役割を担うが、一方で慢性的に持続すると組織障害を誘導する。心臓においても持続的な炎症はリモデリングを進行させ心機能低下を誘発すると考えられる。

これまで慢性炎症において、ヘルパーT細胞のうちTh1 / Th2バランスの破綻が重要視されてきたが、近年新たなT細胞サブセットとしてTh17細胞が同定され、その重要性に注目が集まっている。心臓においてもTh1欠損マウスでは炎症の増悪が認められることから、心臓における炎症反応をTh1 / Th2バランスの破綻のみで説明することは困難である。

そこで本研究では、Th17細胞の心筋炎における意義の解明を目的として、Th17細胞の炎症発症に対する役割を、抗IL-6受容体抗体やROR $\gamma$ t-gfpノックイン ( $ROR\gamma t^{gfp/+}$ ) マウスを用いて明らかにし、さらには、Th17細胞の炎症制御機構についてTreg細胞との相互作用の観点から解明を試みた。また炎症過程におけるTh17細胞の性質変化について、 $ROR\gamma t^{gfp/+}$ マウスを用いたDNAマイクロアレイにより得られた解析結果を報告する。

＜方法・結果＞心臓における炎症発症に対するTh17細胞の果たす役割について、実験的自己免疫性心筋炎 (EAM) モデルを用いて検証した。心筋炎誘導マウスは誘導3週後に炎症がピークとなり、その後炎症は緩やかに終息した。そこで、炎症発症に決定的役割を担うとされるヘルパーT細胞サブセットの浸潤について検討した結果、Th17細胞の浸潤を明らかにした。加えて、Th17細胞のマスター遺伝子である $ROR\gamma t^{gfp/+}$ マウスを用い解析したところ、Th17細胞は正常心筋細胞の間質に比較して炎症性細胞が凝集した傷害領域に局在することが確認された。

そこで次に、抗IL-6受容体抗体を用いたTh17細胞の心臓への浸潤の意義を検討した。IL-6はTh17細胞の分化に必須のサイトカインであり、抗体投与群では非投与群で認められた炎症性細胞の浸潤が顕著に抑制されていた。さらに、Th17欠損マウスを用いて心筋炎を誘導した際の表現型について解析を行った。その結果、Th17欠損マウスの心臓では炎症性細胞の浸潤がほぼ認められず、心筋炎に対し抵抗性を示すことが明らかになった。以上の結果より、IL-6 / ROR $\gamma$ tによるTh17細胞の分化誘導ならびにTh17細胞の心臓への浸潤はEAM形成に必須であることを明らかにした。

Th17細胞はIL-6とTGF-βの存在下でnaïve T細胞から分化するが、IL-6の非存在下では制御性T (Treg)

細胞が分化誘導されることが知られている。Treg細胞とTh17細胞とのバランスについては、Treg細胞を軸とした検討が主であり、Th17細胞側からのTreg細胞制御について詳細な検討は行われていない。そこで、心筋炎における炎症終息期に制御性T細胞がどのように関与しているか、Th17細胞との相互作用の観点から検討した。EAM心筋においてTreg細胞の組織内局在を確認した後、抗CD25抗体を用いてTreg細胞を枯渇させたところ、心臓組織中に多数の炎症性細胞の残存が認められた。またこのときTh17 / Treg細胞比は抗体投与群で顕著に増加していた。そこで次に、Treg細胞移植を行い細胞動態とその役割について評価を行った。EAMドナーマウスより単離したTreg細胞を、レシピエントマウスに移植したところ、EAM誘導心へのTreg細胞の顕著な浸潤が認められ、重症度が有意に低下することが明らかになった。

上述のTh17欠損マウスを用いたEAM誘導実験より、Th17細胞は炎症発症に重要な役割を担うことが明らかになったが、このときTh17欠損マウスの心臓においてTreg細胞の発現が顕著に抑制されていた。一方、野生型マウスでは炎症の増悪とともに発現増加していたIL-17が、Th17欠損マウスでは抑制されていることが明らかになった。そこで次にTh17細胞の主な産生サイトカインであるIL-17の中和抗体を用いた検討を行った。その結果、IL-17中和抗体投与による重症度の改善は認められなかったが、興味深いことにTreg細胞の発現がコントロール群と比較して顕著に抑制されていた。以上の結果から、Treg細胞はIL-17依存性に心臓へ浸潤する可能性が示唆された。そこで、Treg細胞の心臓への浸潤メカニズムを明らかにするためにDNAマイクロアレイ解析を行い、種々のケモカインに着目して解析を行ったその中からEAMで発現増加する因子を同定し、さらにIL-17依存性に発現増加している因子を探索した結果、Cxcl1、Cxcl16、Ccl5そしてCcl8を同定した。そこらかさにCcl5 (RANTES) とCcl8に絞り、これらリガンドに対する受容体の発現を解析したところ、Treg細胞上でCcr5のドミナントな発現が認められた。そこで次に、Ccr5のアンタゴニストであるMet-RANTESを用いたTreg移植実験を行った。その結果、移植したTreg細胞の肝臓および脾臓への非特異的な集積が認められたが、Met-RANTES処置による差は認められなかった。しかし一方で、心臓においてはMet-RANTES処置により対照群と比較してTreg細胞遊走が顕著に抑制されていた。以上の結果から、Treg細胞はTh17細胞が産生するIL-17依存性に、Ccl5 / Ccr5シグナルを介して心臓へ浸潤する可能性が示唆された。

＜結論＞本研究では、Th17細胞の心筋炎制御に関する役割を炎症の発症、終息という2つの観点から解析し以下の結果を得た；1) 心筋炎発症時、IL-6はROR $\gamma$ tの発現増強を介してTh17細胞分化を誘導し、炎症カスケードを誘発する。2) 心筋炎の炎症鎮静化過程において制御性T細胞は炎症抑制機構を増強する。3) Th17細胞はIL-17産生を介してCcl5発現を増強させ、Ccr5を発現する制御性T細胞の心臓への遊走を促進する。

以上の結果は、Th17細胞が心筋炎においてその病期によって炎症の“アクセル”と“ブレーキ”という、相反する2つの制御機構に関与する可能性を示すものである。本研究の結果は、心筋炎の発症から終息に至る一連の炎症反応におけるTh17 / Treg相互作用について新たな知見を提示しており、心疾患における炎症の持続はTh17細胞を中心とした炎症制御機構の破綻が原因である可能性を示唆するものである。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、自己免疫性心筋炎が発症から自然治癒にいたる過程を分子生物学的に解析したものであり、前半では発症機構に関して、後半では自然治癒機構に関して多くの興味深い知見が述べられている。

まず、その発症機構の解析については、学位申請者は、極めて緻密にTh17細胞の重要性を示すとともに、IL-6受容体抗体を用いた新規治療法の提案を行っている。自己免疫性心筋炎はウイルス性心筋炎のモデルであり臨床的示唆に富むこと、提案している治療法が実際に臨床への橋渡し可能なものであることから、極めて重要な発見といえる。この研究については、既にCardiovascular Research誌に掲載されている。

また、自然治癒機構の解析については、従来、拮抗的な役割を果たすと考えられてきたTh17細胞とTreg細胞の相互作用を示唆するものである。既成概念にとらわれない、極めてユニークな内容であり、申請者の知見が、自己免疫性心筋炎のみならず様々な炎症反応の理解に意義を有するものとなることと期待される。

以上、本論文は、その臨床科学的にも、基礎科学的にも極めて意義深いものであり、学位に値するものと考える。

—— 博士（工学）の部 ——

## 【1】

氏名	アブドゥ・ムフティ・ラジャ Abdul Mufti Radja
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25570 号
学位授与年月日	平成 24 年 5 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	A STUDY ON USE OF BALE BALE FOR SHARED PLACE IN HIGH-DENSITY ISLAND (高密度の島における共有場としてのバレバレの利用に関する研究)
論文審査委員	(主査) 准教授 鈴木 豪 (副査) 教 授 横田 隆司 教 授 阿部 浩和 九州大学大学院人間環境学研究院教授 菊地 成朋

## 論文内容の要旨

本論文は、インドネシア、南スラウェシの州都マカッサル市の沖合にある、ラエラエ島における縁台的なしつらえバレバレ (Bale Bale) の利用実態調査を通して、高密度な島において環境を共有する仕組みについて分析と考察を行ったものである。

序では、研究の背景と目的について述べた。具体的には高密度居住環境の課題と、それに対処する仕組みの重要性を指摘し、その一つの実例であるバレバレを調査する意義と研究目標、研究手法を記した。また関連する公共及び共有の場所について既往研究、及びインドネシア各地におけるバレバレの実態をまとめた。

第1章は、調査対象地であるラエラエ島の概況（位置・歴史・公共施設・住民）、及びこの島におけるバレバレの概要（数、位置、設置目的）に関する調査をまとめた。ラエラエ島は、主に漁業を営む約1550人、330戸が居住する約500×150mの細長い小島であるが、バレバレと呼ばれる広めのベンチ・縁台のような屋外家具が、島内のいたるところに置かれ、その数は全部で225である。また人々は多くの場合、自分でバレバレを制作し、主に家族が座ったり寝たりする目的のために自宅の近傍に自由に設置していることを明らかにした。

第2章では、ラエラエ島の全バレバレ225を対象として、その型式・構造・配置・利用についての調査分析を行い、以下にあげる事項を明らかにした。1) バレバレは設置場所（住居との関係）によって、5つのタイプ、すなわち、伝統的住居の床下Siring、テラスTerrace、ヤードYard、道端Roadside、浜辺Seashoreに分けることができ、道端タイプが最も多が多い。2) 材料は主に木と竹で、部分的に金属が使用される。形態はベンチ的なものから屋根や壁のある小屋風のものまで様々であるが、タイプによって傾向があり、屋根付きは道端タイプ・浜辺タイプがほとんどである。3) 平面寸法は概ね1.5m×2m程度だが、道端・浜辺タイプには3m以上のものもあり、平面のプロポーションは1:1と1:2の間で一般的な日本の縁台よりずんぐりしている。同時に利用する人数は1人～16人と幅広く、面積とは明解な相関はない。4) 設置場所や形態（屋根や壁）によって方向性があるバレバレも多く、その向きとしては街路が最も重視され、海だけを向くバレバレはごく少数で例外的である。また、バレバレは周辺にある木などを使って屋根をかけるなど、用途に応じて形態を変化させる事がしばしばある。5) バレバレは主に、休憩、会話、星寝、食事、作業（漁具の補修）などに使用される。最もよく利用されるのは道端タイプと浜辺タイプである。利用時間やタイプについて男性・女性で若干の違いがあり、住宅から離れた浜辺タイプは男性の利用がやや多い。

第3章では、バレバレの所有と利用実態の関係について調査分析を行った。その結果、以下の事項を明らかにした。  
1) バレバレは基本的に個人の私有物であり、所有者が自分の家族の利用のために住居の近傍に設置するものだが、

隣人、訪問者など誰でも使用する事ができ、バレバレの所有者であっても、自宅から離れた複数の他人のバレバレを日常的に利用することが一般的である。2) 多くの人々に利用されるバレバレは、良い眺め、日陰、風通しが良い、道路の角といった、快適な環境の特徴を持っている。3) バレバレを利用するグループにおける、所有者と利用者の関係は、家族のみ、家族以外のみ、両方の混在の3パターンがある。4) バレバレの型と利用者の関係については、一般に浜辺タイプ、道端タイプの利用が多く、道端タイプは家族と近隣の人々に、テラス・ヤードタイプは家族によって使われるといった傾向がある。

第4章は研究全体の結論である。バレバレは、1) (所有者でなくとも) より良い環境に移動させて利用することが許される。また生活要求の変化に対応した屋根の付加や増築等によって徐々に改良される。2) 自分でバレバレを所有している住民であっても、浜辺、街角、公共スペース等、環境条件の良い場に設置された他人のバレバレを思い思いに選択し遠出して利用している。3) その際、親族ではない近隣住民や来訪者の誰でも利用することができる、といった暗黙の使い方のルールによって、バレバレは、「公共的な空間を共同で設置する」「全員が平等に空間を提供する」のとは違う方法で、良好な環境を共有するシステムである。さらに、この結論を踏まえ、バレバレに関する自治体への提言及び今後の研究へ向けての課題を整理した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、インドネシア、南スラウェシの州都マカッサル市の沖合にある、ラエラエ島の縁台的なしつらえであるバレバレ (Bale Bale) の実態調査を通して、高密度な島で環境を共有する仕組みの分析と考察を行ったものである。この種の屋外家具は日本をはじめアジア各国に存在しているが、主に漁業を営む330戸、人口約1550人の小島であるラエラエ島には225のバレバレがあり、島民の重要な生活の場となっている。本研究は文献調査と3回のフィールドワーク（アンケート、行動観察・マッピング、インタビュー）に基づく分析によって以下の研究成果をあげている。

(1) バレバレは主に木と竹製の屋外家具で、ベンチ的な形態から屋根や壁のある小屋風のものまで様々な形態があり、設置場所（住居との位置関係）によって5つのタイプ（伝統的住居の床下Siring、テラスTerrace、ヤードYard、道端Roadside、浜辺Seashore）に分けられる。道端タイプが最も多く、屋根付は道端・浜辺タイプがほとんどである。平面寸法は概ね1.5m×2m程度だが、道端・浜辺タイプには3m以上のものあり、平面寸法比は1:1と1:2の間で日本の縁台よりずんぐりしている。設置場所等から方向性があるバレバレも多く、街路への向きが最も重視される。

(2) バレバレは、朝昼晩と、休憩、会話、星寝、子守り、食事、家事、作業（漁具の補修）、趣味（ゲームや音楽）など様々な用途で使用される。同時に利用する人数は1～15人程度と幅広く、バレバレの面積とは明解な相関がない。最もよく利用されるのは道端タイプと浜辺タイプである。利用時間やタイプについて男性・女性で若干の違いがあり、住宅から離れた浜辺タイプは男性の利用がやや多い。また、浜辺、街角、公共スペースの近くなど、風通しや眺望、社会的接触の多さなど、環境条件の良い場に設置されたバレバレがよく利用される傾向がある。

(3) バレバレは基本的に個人の私有物であり、所有者が自分の家族のために住居の近傍に自由に設置しているが、隣人、島民、訪問者など誰でも使用する事ができる。主に家族や親族のみ、あるいは近隣のみで利用されるバレバレもあるが、家族・近隣に限られない場合も多く、自分でバレバレを所有している住民（約55%）であっても、良い環境に設置された複数の他人のバレバレを思い思いに選択し、遠出して利用することが一般的である。

(4) バレバレは恒久的・固定的なセッティングではなく、家族が日陰を求めて時間ごとに移動させるのはもちろん、利用者が所有者の許可なしに、より良い環境に移動させて使用することが普通に行われる。また周辺にある樹木などを使って屋根をかけるなど、生活要求に対応して柔軟に要素を付加したり、増築して面積を倍増させるなど、年月を経るごとにその配置や形態をダイナミックに変化させていく事例がしばしばみられる。

(5) 以上よりラエラエ島のバレバレは、その柔軟な環境形成と暗黙の利用のルールによって「良好な環境を求めて設置された私有空間を皆で共有」しており、これまで知られている「公共空間を共同で設置する」「全員が平等に私有空間の一部を提供する」といった環境の共同利用とは違う方法で環境を共有するシステムを構成している。

以上本論文は、綿密な調査と分析によって、バレバレという独特の仕掛けを用いた居住・生活のシステムを明らかにしている。バレバレの歴史的変遷や宗教との関連性、他地域のバレバレとの比較や別環境への適用の可能性と限界

など、検討されるべき課題は残されているが、住居が密集した厳しい住環境エリアの中で良好な環境を共有する仕組みについての貴重な知見を提出しており、建築・都市計画、環境デザインの発展に寄与するところ大である。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 【2】

氏名	鄭子揚 (Cheng Tzu Yang)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25575 号
学位授与年月日	平成 24 年 6 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科機械工学専攻
学位論文名	パッシブロックイン赤外線サーモグラフィ法によるコンクリート構造物の非破壊検査の高度化に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 久保 司郎  (副査) 教授 篠島 弘二 准教授 平方 寛之 神戸大学大学院工学研究科機械工学専攻教授 阪上 隆英

### 論文内容の要旨

高度経済成長に建てられたコンクリート構造物は、すでに寿命を越えて使用され、経年劣化または早期劣化したコンクリート構造物に対して、検査を行うことが必要となっている。しかしながら、検査を行う技術者の不足、検査にかける経費および時間が、コンクリート構造物の維持管理において問題になっている。しかしながら、既存の非破壊検査法は、一点一点の探傷が必要な技術が多く、検査の効率性の面で問題がある。そこで、赤外線サーモグラフィ法は、経済性・安全性・効率性などの長所があり、コンクリート構造物の非破壊検査に適している。パッシブ赤外線サーモグラフィ法は人工熱源を使用せず、日射や外気温の変動による試験体の表面温度変動を計測することにより、欠陥を検出する方法である。屋外で計測する時には、パッシブ法の適用事例が多い。そこで、本論文では、パッシブ赤外線サーモグラフィ法を用いて、第三者被害につながるコンクリート構造物のはく離を検出し、検出されたはく離の深さ同定手法およびタイル張りコンクリート構造物の壁面をパッシブ条件の下で検査する場合に遭遇する反射ノイズによる欠陥誤認識を低減する手法に関する検討を行っている。

本論文の構成は次の通りである。

第1章では、赤外線サーモグラフィ法による検査の適用性および問題点について、既往の研究をレビューしながら、本研究の位置付けならびに目的について述べている。

第2章では、赤外線計測の基礎、赤外線サーモグラフィ法による欠陥検出原理、アクティブおよびパッシブ赤外線サーモグラフィ法について述べている。

第3章では、フーリエ級数係数を用いたはく離深さ同定手法の、パッシブ赤外線サーモグラフィ法への適用性に

関する検討を行っている。パッシブ赤外線サーモグラフィ法では、測定対象物に対する加熱制御ができないため、人工はく離欠陥を有する試験体に対する実験結果をもとに、フーリエ解析に適する測定データを抽出できる温度変動傾向を確認している。さらにフーリエ級数係数を用いて、はく離深さを評価する手法を検討している。

第4章では、より多様な天候条件の下で、パッシブ赤外線サーモグラフィ法によるはく離深さ同定が可能な手法の開発を目的として、逆解析手法を用いたはく離深さ同定手法を検討している。四季を通じて得られた数回の実験結果から抽出された日射強度変動を用いて、試験体の非定常熱伝導解析を行い、これに逆問題解析手法の一つである残差最小化法を適用することにより、はく離深さの同定を行っている。

第5章では、パッシブ赤外線サーモグラフィ法を実構造物に適用するとき、必ず遭遇する対象物表面の背景反射の問題を解決するため、自己相関ロックイン処理に基づく反射低減手法を検討している。対象物として、高い反射率を持つラスターイルを張付けた試験体を用いている。ハロゲンランプからの人工反射ノイズをうつり込ませた場合の、人工はく離を挿入したタイル試験体の時系列温度分布データに自己相関ロックイン処理を施し、反射低減効果を明らかにしている。

第6章では、本研究の結論を示し、パッシブ赤外線サーモグラフィ法による非破壊検査の今後の課題を示している。

### 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、経年劣化した鉄筋コンクリート造の建築・土木構造物の維持管理を目的とした、高効率な非破壊評価技術を提案・開発するための学術的研究成果を纏めたものである。

高度経済成長に建てられたコンクリート構造物は、すでに寿命を越えて使用され、経年劣化または早期劣化したコンクリート構造物の適切な維持管理を目的として、非破壊検査を行うことが必要となっている。しかしながら、検査を行う技術者の不足、検査に要する経費および時間が、コンクリート構造物の維持管理において問題になっている。既存の非破壊検査法には、一点一点の探傷が必要な技術が多く、検査の効率性の面で問題がある。構造物の表面温度計測結果から欠陥を検出する赤外線サーモグラフィ法は、経済性・安全性・効率性において他の検査法に優る長所がある。中でも、パッシブ赤外線サーモグラフィ法は、人工熱源を使用せず日射や外気温の変動による試験体の表面温度変動を計測することにより、欠陥を検出する方法であるため、コンクリート構造物の非破壊検査に適している。

パッシブ赤外線サーモグラフィ法は、これまで主として、計測された温度分布画像をもとに、コンクリート構造物の欠陥検出および 2 次元的な欠陥形状および寸法の同定に用いられてきた。しかしながら、維持管理上重要な欠陥の深さに関しては、これを定量的に計測する方法論がなかったため、パッシブ赤外線サーモグラフィ法により欠陥深さを計測した報告例は見当たらない。

本研究では、日射や外気温の変動に起因するパッシブ条件での温度変動に関する時系列データを処理することにより、コンクリート構造物に内在する欠陥の深さを定量的に計測するための二つの異なる方法論が示され、その有用性が実験的に検証された。

また、パッシブ赤外線サーモグラフィ法による建築・土木構造物の非破壊検査においては、構造物表面の背景反射ノイズによる欠陥誤認識の問題が指摘され同法の現場適用における問題となっていた。本研究の後半においては、パッシブ条件での温度変動に関する時系列データを処理することにより、構造物表面の背景反射ノイズを軽減し、内在する欠陥を高精度に検出するための手法が提案された。

まず、パッシブ条件での温度変動に関する時系列データを処理することにより、コンクリート構造物に内在する欠陥の深さを定量的に計測するための第一の手法として、フーリエ級数係数を用いたはく離深さ同定手法が提案された。さらに、人工はく離欠陥を有する試験体に対する異なる季節の実験結果をもとに、提案した手法によりはく離欠陥の

深さ同定が可能であることが実証された。一方、本手法による正確な欠陥深さ同定のためには、比較的安定的な加熱および冷却が実現できる気象条件が必要であることが明らかとなった。

次に、より多様な天候条件の下で、パッシブ赤外線サーモグラフィ法によるはく離深さ同定が可能な手法の開発を目的として、逆解析手法を用いたはく離深さ同定手法が提案された。四季を通じて得られた数回の測定対象物表面温度変動データおよび日射強度変動と気温変動をもとにした非定常熱伝導解析による温度変動データに、逆問題解析手法の一つである残差最小化法を適用することによりはく離欠陥の深さ同定が行われた。深い欠陥に対する深さ同定結果に誤差がみられるが、浅い欠陥に対しては概ね高精度な同定結果が得られ、提案された手法の有用性が実験的に示された。

さらに、パッシブ赤外線サーモグラフィ法によるはく離欠陥検出を、タイル張り建築物に代表される表面反射率の高い測定対象物に適用する際に問題となる、背景反射の問題を解決するための手法が提案された。パッシブ条件で得られる時系列温度変動データの自己相関ロックイン処理に基づく、背景反射低減手法が提案されている。実験的検討においては、測定対象物として、高い反射率を持つラスター・タイルを張り付けた人工はく離欠陥を有する試験体が用いられた。背景反射源としてハロゲンランプを用い、試験体表面に反射ノイズがうつり込んだ状態で得られた時系列温度変動分布データに対して、自己相関ロックイン処理が施された結果、背景反射ノイズを低減させることができ、導入された人工はく離欠陥の形状および寸法が正確に同定できることが実証された。

以上のように、本論文では、経年劣化した鉄筋コンクリート造の建築・土木構造物の維持管理を目的とした、高効率な非破壊評価技術が提案・開発されており、提案された手法の有用性を実証するために行われた実験的検討においては、工学的および工業的に有用な知見が得られている。よって本論文は、博士論文として価値あるものと認める。

### 【3】

氏 名	宮 川 春 彦
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 25576 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 6 月 15 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 研究科	マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	電子デバイス用ナノ多層薄膜配線材料の高耐熱性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 佐藤 了平 (副査) 教授 廣瀬 明夫 教授 上西 啓介 准教授 岩田 剛治

### 論 文 内 容 の 要 旨

高度情報化社会の発展は、半導体及び、それを用いたディスプレイ等のデジタルシステムの進化に支えられている。そして、半導体デバイスの高性能化・低コスト化に伴い、配線の薄膜化・微細化が進行しており、薄膜やナノテクノロジーに対する関心が高まり、研究開発が盛んに行われている。それらの配線に用いられる主要材料として、Cu、Ag、Alが挙げられるが、これらの材料は材料特性などの面で特徴が大きく異なり、統一的に取り扱うことが難しく、現在は、各デバイスの仕様や工程に応じて主要配線材料の設計が行われている。製品ライフサ

イクルの短縮化が著しい現代社会においては、短時間での最適設計が必要であり、そのためには、これらの材料系に対する統一的解釈が必要である。特に、エネルギー的に不安定な状態にある薄膜配線では、より高エネルギー状態となる加熱工程における熱安定性に関する解釈が必要と考えられる。

そこで、本研究では、多層薄膜という共通項の中で、耐熱性に対する統一的な支配因子の導出を行い、それに基づく高耐熱多層薄膜配線系の実現を目的として検討を行った。その結果、Cu系多層薄膜では高耐熱配線系としてCu/Cr/SnO<sub>2</sub>の構成がすぐれていることが明らかとなった。この系におけるCuの結晶粒成長に起因した局所的な酸化に対しても、Cu層をCr層で分割する積層構造を用いることで、Cuの結晶粒成長が抑制され、その影響で局所的な酸化も抑制されることを明らかにした。高耐熱Cu多層薄膜の適正構成としては、2nmのCrをサンドウイッチ状にはさみこんだCu薄膜上に、接着層Cr:10nm、高結晶性酸化物SnO<sub>2</sub>:100nmを順次積層した構成を導いた。Al系多層薄膜においても、酸化保護膜としてSnO<sub>2</sub>が有力であり、Nd、あるいはZr-Nbの二次元素添加によっても耐熱効果が得られた。またこれらを組み合わせることで、初期表面粗度が向上し、SnO<sub>2</sub>保護膜厚を低減できることを明らかにした。高耐熱Al系多層薄膜の適正構成としては、Al-Zr-Nb合金を高結晶性酸化物SnO<sub>2</sub>:50nmによってカバーした構成を導いた。Ag系多層薄膜では、SiO<sub>2</sub>表面保護層で覆うことで、表面拡散が抑えられ、熱処理に対する凝集を抑えることができたが、非晶質SiO<sub>2</sub>中へのAgの拡散により反射率が低下した。これに対して、高結晶性保護膜SnO<sub>2</sub>を代わりに用いることで、Agの保護膜中への拡散が抑制され、Ag:100nm, SnO<sub>2</sub>:5nmの構成で、723Kの熱処理に対して、平均相対反射率99.5%以上を維持できることを明らかにした。

以上の検討結果から、薄膜配線の耐熱性の統一的支配因子として、表面拡散と粒成長とそれに伴う酸化が挙げられることを明らかにし、これらに対して、高耐熱性付与の共通手法がSnO<sub>2</sub>表面保護膜であることを初めて見出すことができた。これらの知見は、次世代高耐熱電子デバイス用配線材料・構成設計への波及効果が期待できる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、電子システムの高性能なデジタル化、ネットワーク化により、高度情報化社会の発展が目覚しく、今後益々高効率な社会、スマートシティ・コミュニティ、等が本格的に期待されている。その中核をなす、半導体、通信、ディスプレイや太陽電池、等の電子回路は、ほとんどすべて薄膜の微細回路パターンで形成されており、今後さらに、高コストパフォーマンスな技術の進歩が望まれている。

本研究では、これらの電子回路のなかで、プロセス温度が最高 600°C 程度までに達するディスプレイや LED、等が出てきていることから、それらの主要な配線材料 Cu, Al, Ag からなる多層薄膜配線の高耐熱性の実現に着目し、検討を行っている。特に、いずれの薄膜配線も、単独では、大気中、高温 (600°C 程度) に耐えられる材料は無いため、各系における適正な多層薄膜構成とそれを支配する共通的な耐熱性の支配因子とメカニズムの検討を行っている。

その結果、Cu 系多層薄膜では高耐熱配線系として Cu/Cr/SnO<sub>2</sub> の構成が優れていることを明らかにした。この理由は、Cu の耐熱性劣化の支配因子が、薄膜の粒成長にあり、数 nm の Cr がこの成長を抑制するとともに、保護膜として SnO<sub>2</sub> 薄膜を用いることで、高耐熱性を確保できることを明らかにしている。そして、多層薄膜の適正構成が、Cu/Cr(10nm)/SnO<sub>2</sub>(100nm) の近傍にあることを見出している。次に、Al 系多層薄膜においては、Nd あるいは Zr-Nb 添加元素が粒成長を抑制するとともに、SnO<sub>2</sub> 薄膜が高耐熱性に有効に働いていることを見出し、適正構成は、Al-Zr-Nb 合金薄膜を SnO<sub>2</sub>(50nm) でカバーした構成を見出している。

さらに、Ag 系多層薄膜においても、SnO<sub>2</sub> 保護膜が表面拡散やマイグレーションを抑制し、高耐熱性を確保することを明らかにしている。この多層薄膜の適正構成は Ag(100nm)/SnO<sub>2</sub>(5nm) と、非常にシンプルであることを見出している。

以上のように、本論文は主要な配線材料 (Cu, Al, Ag) の高耐熱多層薄膜構成を見出すとともに、薄膜

配線の耐熱性の共通的支配因子として、表面拡散と粒成長とそれに伴う酸化であることを明らかにしている。さらに、 $\text{SnO}_2$  表面保護膜が、これらの薄膜配線と共に高耐熱性を付与できることを初めて見出している。これらの成果は本系に限らず、益々微細・高集積・高精細化する次世代電子デバイス・システムの高耐熱化と適正設計に対して 多大な知見を与える、工業的かつ学術的に大きな意義を与えるものである。よって本論文は博士論文として価値があるものと認める。

#### 【4】

氏名	Wahyu Tri Cahyanto
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25589 号
学位授与年月日	平成 24 年 6 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学位論文名	A DFT Study on the Interaction of Hydroperoxo (OOH) and Some Methanol Decomposition Species with Pt and Pt-alloy Surfaces (ヒドロペルオキソ (OOH) および各種メタノール分解粒子と白金および白金合金表面との相互作用に関する密度汎関数理論に基づく研究)
論文審査委員	(主査) 教授 笹井 秀明  (副査) 教授 菅原 康弘 教授 森川 良忠 教授 Verma Prabhat

#### 論文内容の要旨

Adsorption and dissociation of molecules on surfaces are two fundamental surface processes in the surface science. Applications on these surface-molecule interactions to wide range industry are addressed to the use of transition metals as catalysts, which are believed to have high catalytic activity to accelerate the reaction. Among the transition metals, platinum (Pt) is the most commonly used catalyst material because of its catalytic activity for many electrochemical reactions. However, growth in the knowledge on the modification of the chemical reactivity by surface-alloying shows various degrees of success in the development of catalysts.

This thesis is concerned with the use of Pt-based alloy catalysts for any fundamental surface reactions. The objective is to investigate the nature of surface-adsorbate interaction related to the role of alloying metal with regard to catalytic and surface reaction processes. These studies are carried out by density functional theory (DFT) in calculating the total energy. Projector Augmented Wave (PAW) method is used in the calculation.

In this study, interaction of Pt, PtRu, and PtRuMo-alloy surfaces with hydroperoxo (OOH) is presented. The surface processes of adsorption and dissociation of OOH is explored as one of the most important steps in the surface reaction. The dissociation of  $\text{OOH}_{\text{ad}}$  into  $\text{O}_{\text{ad}}$  and  $\text{OH}_{\text{ad}}$  on Pt(111) is activated, in excellent agreement with experiments and other theoretical works. On the other hand, this study gives the first report on the non-activated dissociation of OOH on binary and ternary metal alloy systems, PtRu and PtRuMo.

Discussion on how such reaction proceeds and how the enhanced Ru-O and Mo-O bond affecting this spontaneous OOH dissociation in these systems is explained in detail. Analysis by using the charge transfer notes that the larger surface-adsorbate charge transfer is observed on PtRuMo and PtRu surfaces and Mo in PtRuMo donates the largest amount of charge followed by Ru in PtRu, implying the role of Mo and Ru on the adsorption and dissociation of OOH on alloy surfaces.

Moreover, the role of alloying metal Mo and Ru on Pt-based alloy surfaces on the adsorption of methanol and its decomposition species is also considered. The discussion on the preferential adsorption site of methanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), methoxy ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), formaldehyde ( $\text{H}_2\text{CO}$ ) and formyl ( $\text{HCO}$ ) and their energetics is presented. This study describes the nature of adsorption in relation with energetic properties and charge transfers (CT) to clarify the role of alloying metal Ru and Mo on adsorption properties. The largest charge transfer is observed in the adsorption on PtRuMo, followed by adsorption on PtRu, and then adsorption on Pt surfaces, results in the binding energy between molecules and surfaces is strongest on PtRuMo, followed by PtRu and Pt. It is found that the Mo in the PtRuMo donates the largest amount of charge followed by Ru in the PtRu and then by Pt in the pure Pt surface. Because Ru and Mo have lesser filled d-orbital than Pt, replacing Ru and/or Mo on Pt surfaces to form Pt-alloy surfaces, indeed increase the d-orbital vacancy. It results to a d-orbital higher in energy or a d-band closer to the Fermi level causing strong interaction with adsorbates. From the structural adsorption geometry, this study may also predict that the methanol and its decomposition species rotate on the surfaces during decomposition process. The structural geometry of shorter C-O bond length of methanol decomposition species on Pt surface leads to suggestion that CO formation is more probable on Pt than on PtRu and PtRuMo surfaces.

#### 論文審査の結果の要旨

金属合金表面上におけるヒドロペルオキソ (OOH) の吸着や解離についての研究は、基礎科学的にも工学的にも重要な研究である。物性物理学の観点から考えると、表面吸着系の理解を深めるのみならず、触媒デザインに対する知見を得るためにも、一層の研究が必要である。OOH は比較的簡単な構造を持つため、メタノールやその分解粒子など、より複雑な分子についての吸着子-表面相互作用を理解する上で良いモデルとなる。これらの相互作用に関する研究の応用分野の 1 つに、燃料電池技術分野があげられる。OOH と表面の相互作用は水素燃料電池のカソードで重要なことは良く知られているが、近年、ダイレクトメタノール燃料電池では、アノードにおいて果たす役割についても注目され始めている。アノードでは電極触媒表面とメタノールの分解粒子との反応は観測されていたが、表面と OOH との相互作用はこれまで注目されていなかった。相互作用の特性を理解することは触媒デザインという応用にも寄与する知見を与える物性物理学を発展させる上でも欠かせないものである。

本研究は白金 (111) 表面および白金(Pt)、ルテニウム(Ru)、モリブデン(Mo) から成る PtRu や PtRuMo などの Pt ベースの合金(111)表面における吸着子と表面の相互作用の理解を通して、反応における表面原子の d 電子の効果を明らかにすることを目的とする。研究は OOH およびメタノール分解粒子と金属表面との相互作用について、密度汎関数理論(DFT)に基づく第一原理計算手法を用いて行った。特に PtRuMo の三元合金表面における表面反応過程は理論的に明らかにされていないため、本研究によって触媒のデザインや表面科学に対する新たな知見が得られるものとして期待されている。

Pt, PtRu, PtRuMo 表面上における OOH の吸着エネルギーを調べた結果、 $\text{Pt} < \text{PtRu} < \text{PtRuMo}$  の順で大きくなっている。吸着による電荷移動量もこの順序に大きくなっていることがわかった。さらに、表面吸着時の O-O の結合長も PtRuMo 表面で最大となり、Pt 表面で最小となった。この結果は以下のように説明できる。金属表面に吸着する時、OOH の最高被占分子軌道(HOMO)は金属の d 軌道との重なりによって結合軌道と反結合軌道に分裂する。このときの電子軌道のエネルギーシフトは、 $\text{PtRuMo} > \text{PtRu} > \text{Pt}$  の順に大きくなる。これは、PtRuMo 表面上での OOH 吸着エネルギーとその際の電荷移動が最も大きくなるという結果を裏付けるものである。さらに、PtRu 表面や PtRuMo 表面上における OOH の O および OH への解離過程の活性化障壁は、Pt 表面上に比べ非常に小さくほとんど無いことが分かった。この結果は、Pt-

に比べ、Ru-0 や Mo-0 の結合が強くなることと、0-0 結合長から考えられる 0-0 結合力強度の順の結果と符合する。さらに Pt および Pt ベースの合金(111)表面上でのメタノール( $\text{CH}_3\text{OH}$ )や、その分解粒子であるメトキシン( $\text{CH}_3\text{O}$ )、ホルムアルデヒド( $\text{CH}_2\text{O}$ )、ホルミル( $\text{CHO}$ )の表面吸着特性についても考察を行った。その結果、Pt 表面の原子が Ru 原子や Mo 原子で置き換わった際には、吸着エネルギーや電荷移動量が増大するという、OOH の場合と同様の傾向が見られた。すなわち、上記の全ての吸着子について表面の Ru 原子、Mo 原子の存在によって d 軌道のエネルギー準位が高くなり、フェルミ準位に近づくという結果が得られる。この場合、結合および反結合軌道のエネルギーシフトは大きくなり、表面と吸着子との間に強い引力相互作用がもたらされる。また、PtRu 表面や PtRuMo 表面に比べ、Pt 表面上では C=O 結合が強い為に CO 分子として残留しやすいことも明らかになった。これは CO 被毒作用の軽減に合金化が有効であることを示唆している。

本研究は合金表面上の表面-吸着子相互作用に関するもので、物性物理学の発展に貢献するものである。得られた成果は触媒デザインという工学的応用面においても重要であり、応用物理学、特に物性物理学に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【5】

氏 名	チャヒヨ ブディマン Cahyo Budiman
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 25590 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学 位 論 文 名	Studies on PPIase activity and chaperone function of FKBP22 from <i>Shewanella</i> sp. SIB1 with a V-shaped dimeric structure (V 型 2 量体構造をもつ <i>Shewanella</i> sp. SIB1 由来 FKBP22 の PPIase 活性とシャペロン機能に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 金谷 茂則 (副査) 教授 福井 希一 教授 原島 俊 教授 紀ノ岡 正博 教授 福崎 英一郎 教授 大竹 久夫 教授 渡邊 肇 教授 村中 俊哉 教授 仁平 卓也 教授 藤山 和仁

### 論 文 内 容 の 要 旨

SIB1 FKBP22 is a homodimeric protein with peptidyl prolyl *cis-trans* isomerase activity for peptide (PPIase<sub>pep</sub>) and protein (PPIase<sub>pro</sub>) substrates. According to its tertiary model, SIB1 FKBP22 assumes a V-shaped dimeric structure, in which each monomer consists of the N-domain responsible for dimerization and the C-catalytic domain. In this study, we validated the tertiary model and clarified the dimerization at the atomic level using the crystal structure of the N-domain with half of the  $\alpha$ 3-helix (SN-FKBP22) at 1.9 Å resolution. Further study on an engineered monomeric mutant protein of SIB1 FKBP22 (NNC-FKBP22) revealed

that a V-shaped dimeric structure is important for efficient binding to a protein substrate. Meanwhile, a series of the mutant proteins at the substrate binding cavity (D137A, R142A, W157A/F/Y, F197A/L/Y/W, and D137A/R142A) were constructed and biochemically characterized. The results allowed us to deeply discuss the role of each residue and possible catalytic mechanism. Further analysis on the PPIase activity and chaperone function of these mutant proteins revealed that PPIase activity is not required for chaperone function. However, chaperone function is required for PPIase<sub>pro</sub> activity.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、ペプチジルプロリルシトランスイソメラーゼ (PPIase) の一種である好冷菌 *Shewanella* sp. SIB1 株由来 FKBP22 (SIB1 FKBP22) の N 末端ドメインの X 線結晶構造、V 型二量体構造形成の意義、触媒機構、シャペロン機能と PPIase 活性の相関について研究したものであり、以下に示すように、序論、本論 4 章、および総括から構成されている。第一章 (序論) では、PPIase の分類、構造、酵素活性、シャペロン活性、生理機能などに関するこれまでの研究をまとめると共に、SIB1 FKBP22 の構造と機能に関してこれまで行われてきた研究の背景に触れ、本研究の目的と意義を述べている。第二章では、SIB1 FKBP22 の N 末端ドメインの結晶構造を決定することにより、このドメインは二量体構造を形成すること、このドメインは SIB1 FKBP22 分子の V 型二量体構造の基盤を形成すること、各サブユニットは 3 つの  $\alpha$ -helix から成ること、サブユニット界面においては  $\alpha$ 1-helix 同士、 $\alpha$ 2-helix 同士が逆平行 coiled-coil 構造を形成し主として疎水性相互作用により安定化されていること、を明らかにしている。また界面の疎水性相互作用の中でも特に重要な Va-Leu not を極性残基の導入により壊すと、N 末端ドメインが変性して SIB1 FKBP22 はモノマーとして存在すること、同時にタンパク質基質に対する PPIase 活性やシャペロン活性を失うこと、を明らかにしている。第三章では、モノマーとして存在する変異体を設計、構築し、PPIas 活性およびシャペロン活性を測定することにより、V 型二量体構造はタンパク質基質に対する PPIase 活性やシャペロン活性に必要であることを明らかにしている。第四章では、C 末端触媒ドメインの活性部位を構成すると考えられるアミノ酸に変異を導入し、得られた変異体の PPIase 活性を測定することにより、いずれも PPIase 活性に重要な役割を果たすことを明らかにしている。また、これらの結果に基づき、Asp のプロトノン化した側鎖による窒素原子のローンペアの局在化と、疎水性残基による水和の阻害がペプチド結合の回転の促進に必要という本酵素の新たな触媒機構を提案している。第五章では、様々な活性部位変異体のシャペロン活性を、部分変性したタンパク質への結合とインシュリンの凝集阻害を指標に評価することにより、PPIase 活性はシャペロン活性に必要ではないが、シャペロン活性はタンパク質基質に対する PPIase 活性に必要であることを明らかにしている。第六章 (総括) では、本研究で得られた結果に基づき SIB1 FKBP22 の基質認識機構、触媒機構について考察するとともに、今後の産業利用の可能性や展望について述べている。

以上のように、本論文は好冷菌由来 FKBP22 の構造、PPIase 活性、安定化機構、シャペロン活性に関して新たな知見を見いだした点で意義深い。また、本論文は本酵素の産業的利用を図る上で有益な知見を与えるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	津川 裕司
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25620 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	ガスクロマトグラフィー質量分析を用いたメタボロミクス研究に資する ノンターゲット解析システムの開発
論文審査委員	(主査) 教授 福崎 英一郎  (副査) 教授 清水 浩 教授 紀ノ岡 正博 東京大学大学院理学系研究科准教授 有田 正規 教授 福井 希一 教授 村中 俊哉 教授 大竹 久夫 教授 原島 俊 教授 仁平 卓也 教授 金谷 茂則 教授 渡邊 肇 教授 藤山 和仁

## 論文内容の要旨

本論文では、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)を用いたメタボロミクス研究におけるノンターゲット解析を円滑に行うための実用的かつ有用なデータ解析システムの開発を行った。

第一章では緒論として、GC/MSメタボロミクス研究において複雑かつボトルネックであったデータ解析行程の問題点を詳細に提示し、解決策及び本研究の目的を論じた。

第二章では、従来解析者の目視手作業により主観的に行われていた化合物同定、及び化合物構造推定の自動化を目的としたアルゴリズム開発を行った。化合物同定において、代謝産物由来ピークを擬似内部標準物質として保持時間補正を行うことで外部標準物質を用いない補正アルゴリズムの開発を行った。また、重み付きマススペクトルのピアソン相関係数を用いたマススペクトルの類似度、及び保持時間の類似度のトータルスコアを計算することで、化合物同定を客観的に行うアルゴリズムの開発を行った。化合物構造推定に関しては、Soft Independent Modeling of Class Analogy (SIMCA)を用いた化合物構造推定法を考案した。SIMCAは、多変量を扱うことができる分類手法であり、主成分分析に基づいたクラスモデルを複数作成できるというメリットを持っている。当該研究では、化合物のマススペクトルを説明変数とし、5つの化合物グループ(アミン、有機酸、脂肪酸、糖、糖リン酸)を構築した。そして未知ピークのマススペクトルをSIMCAに適用することで、未知ピークの代謝物構造推定を行うアルゴリズムを構築した。また、本研究にて開発されたソフトウェアを『AIoutput』と命名した。

第三章では、AIoutputの汎用性の検証及びreference libraryを異なる分析装置に適用するための解析技術の開発、そしてより安価かつ高解像度のメタボロミクス研究が実行可能な実用性の高いプラットホームの開発を試みた。100化合物標準品混合液の結果は、構築されたreference library及びAIoutputソフトウェアが分析装置非依存的に使用可能であることを示していた。濃度を割り振った10アミノ酸混合液、及び炎症モデルマウス血漿の代謝物表現型解析の結果は、四重極型質量分析装置が、従来GC/MSメタボロミクス研究の標準装置であった飛行時間型質量分析装置に比べて、より実用的なGC/MSメタボロミクスプラットホームであることが示唆された。

第四章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

本論文では、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)を用いたメタボロミクス研究におけるノンターゲット解析を円滑に行うための実用的かつ有用なデータ解析システムの開発を行った。

第一章では緒論として、GC/MSメタボロミクス研究において複雑かつボトルネックであったデータ解析行程の問題点を詳細に提示し、解決策及び本研究の目的を論じた。

第二章では、従来解析者の目視手作業により主観的に行われていた化合物同定、及び化合物構造推定の自動化を目的としたアルゴリズム開発を行った。化合物同定において、代謝産物由来ピークを擬似内部標準物質として保持時間補正を行うことで外部標準物質を用いない補正アルゴリズムの開発を行った。また、重み付きマススペクトルのピアソン相関係数を用いたマススペクトルの類似度、及び保持時間の類似度のトータルスコアを計算することで、化合物同定を客観的に行うアルゴリズムの開発を行った。化合物構造推定に関しては、Soft Independent Modeling of Class Analogy (SIMCA)を用いた化合物構造推定法を考案した。SIMCAは、多変量を扱うことができる分類手法であり、主成分分析に基づいたクラスモデルを複数作成できるというメリットを持っている。当該研究では、化合物のマススペクトルを説明変数とし、5つの化合物グループ(アミン、有機酸、脂肪酸、糖、糖リン酸)を構築した。そして未知ピークのマススペクトルをSIMCAに適用することで、未知ピークの代謝物構造推定を行うアルゴリズムを構築した。また、本研究にて開発されたソフトウェアを『AIoutput』と命名した。

第三章では、AIoutputの汎用性の検証及びreference libraryを異なる分析装置に適用するための解析技術の開発、そしてより安価かつ高解像度のメタボロミクス研究が実行可能な実用性の高いプラットホームの開発を試みた。100化合物標準品混合液の結果は、構築されたreference library及びAIoutputソフトウェアが分析装置非依存的に使用可能であることを示していた。濃度を割り振った10アミノ酸混合液、及び炎症モデルマウス血漿の代謝物表現型解析の結果は、四重極型質量分析装置が、従来GC/MSメタボロミクス研究の標準装置であった飛行時間型質量分析装置に比べて、より実用的なGC/MSメタボロミクスプラットホームであることが示唆された。

第四章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

以上のように本論文は、GC/MSを用いたメタボロミクス研究に資する基本技術を開発し、その一般性と拡張性を検証している。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	まつ ばら あつ き
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 2 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	超臨界流体クロマトグラフィー / 質量分析を基盤としたカロテノイドの分析技術の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福崎 英一郎  (副査) 教 授 渡邊 肇 教 授 村中 俊哉 准教授 馬場 健史 教 授 大竹 久夫 教 授 原島 俊 教 授 福井 希一 教 授 紀ノ岡 正博 教 授 藤山 和仁 教 授 仁平 阜也

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文では超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) の代謝物解析における適用技術開発を行い、従来法による迅速な分析が困難であったカロテノイドおよびその誘導体について分析系を構築することで、その有用性を検証した。

第一章では、緒論として本論文における中心技術である SFC および分析対象であるカロテノイド研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している問題点を提示した。

第二章では、構造異性体を 3 組含む 7 種のカロテノイドの混合物を用い、各種分析条件を検討することで SFC/MS のカロテノイド分析における潜在能力を検証した。種々の分析条件を検討したところ、C18 カラムで 20 分以内に十分な分離が得られ、C30 カラムを用いた液体クロマトグラフィー (LC) による分離と比較して約 2 倍の理論段数が得られた。さらにそれぞれのカロテノイドの検出下限値は、約数十 fmol であり、従来の液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) 法に比べて 10 倍以上感度が高かった。この結果により検出感度の高いエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法に適した溶媒であるメタノールにより疎水性代謝物を溶出できる SFC が、MS との接続において有用であることを示した。

第三章では、これまでに明らかにした SFC/MS の特性を効果的に応用することで、カロテノイドエポキシドの分析系の構築に取り組んだ。カロテノイドエポキシドは生体内における主要なカロテノイドであるヒドロキシカロテノイドと分離するのが難しいこと、微量しか存在しないことから、従来法による分析が困難であった。そこで、SFC/ESI-MS/MS の適用を試みた。当該技術を用いることで、溶媒による制限のため LC/MS/MS では難しかったカロテノイドエポキシドの構造特異的な検出が可能となった。さらに、20 分以内にヒト生体内に含まれる主要な 5 種のカロテノイドを良好に分離可能であり、さらにヒドロキシ体と異性体であるエポキシ体のピークトップが分離可能であった。また、当該分析条件における各々のカロテノイドの検出限界は約 0.1 fmol であり、ヒトの血清 0.1 ml から、5 種のカロテノイドに加え、6 種のエポキシカロテノイドを検出することができる。以上より、カロテノイドの酸化生成物であり、酸化ストレスマーカーの候補化合物であるとともに、発がん誘導作用が報告されるなどその生理作用が注目されているエポキシカロテノイドの生体内における動態解析を行うための実用的な分析系を構築できたと言える。

第四章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) の代謝物解析における適用技術開発を行い、従来法による迅速な分析が困難であったカロテノイドおよびその誘導体について分析系を構築することで、その有用性を検証したものである。

第一章では、緒論として本論文における中心技術である SFC および分析対象であるカロテノイド研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している問題点を提示している。

第二章では、カロテノイドの混合物を用い、各種分析条件を検討することで SFC/MS のカロテノイド分析における潜在能力を検証している。SFC を用いて構築した分析系は液体クロマトグラフィー (LC) による分離と比較して約 2 倍の理論段数が得られていた。さらにそれぞれのカロテノイドの検出下限値は、約数十 fmol であり、従来の液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) 法に比べて 10 倍以上感度が向上していた。この結果により、検出感度の高いエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法に適した溶媒であるメタノールにより疎水性代謝物を溶出できる SFC が、MS との接続において有用であることを示している。

第三章では、これまでに明らかにした SFC/MS の特性を効果的に応用することで、カロテノイドエポキシドの分析系の構築に取り組んだ。カロテノイドエポキシドは生体内における主要なカロテノイドであるヒドロキシカロテノイドと分離するのが難しいこと、微量しか存在しないことから、従来法による分析が困難であった。そこで、本論文では SFC/ESI-MS/MS の適用をしている。当該技術を用いることで、溶媒による制限のため LC/MS/MS では難しかったカロテノイドエポキシドの構造特異的な検出が可能となった。さらに、20 分以内にヒト生体内に含まれる主要な 5 種のカロテノイドを良好に分離可能であり、さらにヒドロキシ体と異性体であるエポキシ体のピークトップが分離可能であった。また、当該分析条件における各々のカロテノイドの検出限界は約 0.1 fmol であり、ヒトの血清 0.1 ml から、5 種のカロテノイドに加え、6 種のエポキシカロテノイドを検出することができる。以上より、カロテノイドの酸化生成物であり、酸化ストレスマーカーの候補化合物であるとともに、発がん誘導作用が報告されるなどその生理作用が注目されているエポキシカロテノイドの生体内における動態解析を行うための実用的な分析系を構築できたと言える。

第四章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述している。

以上のように、本論文は従来工業的な精製技術として応用してきた SFC の生体分子分析における有用性を実証している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	シャーサバーラニ ホセイン Shahsavaranı Hosein
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 2 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学 位 論 文 名	Molecular mechanism of thermotolerance and efficient bio-ethanol production from cellulosic materials in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> under high-temperature conditions (酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> における高温耐性の分子機構と高温条件下でのセルロース系材料からのバイオエタノール生産)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 原島 俊 (副査) 教 授 金谷 茂則 教 授 仁平 卓也 教 授 大竹 久夫 教 授 紀ノ岡 正博 教 授 福井 希一 教 授 福崎 英一郎 教 授 村中 俊哉 教 授 渡邊 肇 教 授 藤山 和仁

#### 論 文 内 容 の 要 旨

Global warming, spurt in world population growth, increase in demand for energy coupled with depletion of fossil fuel sources have evoked a global attention on the transitioning from petroleum-based to renewable fuels such as biofuel. Although biofuels offer a diverse range of promising alternatives, bioethanol has received much attention thus far and its use is increasingly widespread worldwide. *Saccharomyces cerevisiae*, is usually the first choice for industrial ethanol production, because of its good fermentative capacity, higher ethanol yield, high tolerance to ethanol, and the capacity to grow rapidly under the anaerobic conditions that are typically established in large-scale fermentation vessels. Although simultaneous saccharification and fermentation (SSF) of cellulosic resources has been recently attracted for fermentation industries, cellulosic ethanol production is not yet in industrial reality due to its poor yield. The possibility of performing fermentations at higher temperatures using thermotolerant yeast strains able to grow at temperatures compatible with optimal cellulase activities would greatly improve the efficiency of SSF processes and thereby make the ethanol production more economically feasible. Thus, breeding of superior *S. cerevisiae* strains that can ferment sugars at high temperatures with a high ethanol yield can be considered as one of the key solutions to reduce its production cost. Although there are several reports about isolation or developing *S. cerevisiae* strains which exhibit high-temperature growth phenotype (Htg<sup>+</sup>), our knowledge about the genetic basis of the complex Htg trait is still unclear. The objectives of this study are to improve the efficiency of bioethanol

production from cellulosic biomass under high temperature conditions in addition to elucidation of the molecular mechanism of high-temperature (41°C) growth (Htg<sup>+</sup>) phenotype in thermotolerant *S. cerevisiae* from scientific point of view.

First generation ethanol made from edible resources such as corn and sugarcane are insufficient to meet the increasing demand for biofuels. In this context, the use of lignocellulosic materials for ethanol production is glimpsed as a promising choice because of their great availability and low cost. However, the large-scale commercial production of fuel bioethanol from lignocellulosic materials has still not been implemented. In this chapter, a Htg<sup>+</sup> ethanol producer, hybrid yeast *S. cerevisiae* strain TJ14 was evaluated for its capability for cellulosic bioethanol production by semi-simultaneous saccharification and fermentation (SSSF) technology under high temperature condition. We found that hybrid TJ14 used all degraded glucose and produced 45g/L ethanol by SSSF of 100 g (w/v)/L cellulose at 39°C. Ethanol concentration and volumetric productivity of TJ14 were higher than that reported in literature. Positive effect of Htg<sup>+</sup> phenotype on SSF ethanol production can be seen when the ethanol yield of TJ14 is compared with those obtained by high ethanol producer strains. The data obtained here using Htg<sup>+</sup> strain TJ14, are highlighting the importance of using this strain in the SSF process at high temperature to decrease production cost by producing ethanol in high level. Thus, this strain could be considered for cost-effective commercial bioethanol production using cellulosic biomass.

SSF process requires the utilization of microorganisms capable of working at high temperatures closer to optimum for commercial cellulases to achieve faster rates of cellulose hydrolysis and shorter SSF times. The breeding of superior *S. cerevisiae* strains that can ferment sugars at high temperatures with a high ethanol yield has become a necessity to increase the efficiency and to reduce the cost of converting biomass to biofuel. We describe an Htg<sup>+</sup> strain that exhibits confluent growth at high temperature (41°C), in addition to an ability to tolerate ethanol, osmotic and oxidative stresses. Genetic study on the thermotolerant *S. cerevisiae* strain C3723 isolated in Thailand suggested that, Htg<sup>+</sup> phenotype of thermotolerant strain was dominant and most plausibly, six genes designated *HTG1* to *HTG6* are responsible for Htg<sup>+</sup> phenotype. *RSP5* encoding E3 ubiquitin ligase was cloned as the *HTG6* gene. *RSP5-C* allele originated from Htg<sup>+</sup> strain likely confers Htg<sup>+</sup> phenotype by increased transcription of the *RSP5* gene. Indeed, transcription level of *RSP5-C* allele was higher than that of designated *RSP5-BY* allele originated from the *htg6* host strain (Htg<sup>-</sup>) mainly due to the base changes existed on promoter region of *RSP5-C*. We also revealed that increased ubiquitination of proteins in Htg<sup>+</sup> strain was higher than that in Htg<sup>-</sup> strains after exposure to temperature up-shift (41°C). Overexpression of the wild-type *RSP5* allele in Htg<sup>-</sup> strain conferred thermotolerance at 41°C as in the case of *RSP5-C* allele. Moreover, we found that an Htg<sup>+</sup> strain bearing an over-expressed *RSP5-C* exhibits more ability to tolerate higher temperature (43°C). The data presented here also suggested that overexpression of *RSP5* could be applied to raise the upper limit of thermotolerance in *S. cerevisiae* strain for efficient industrial bioethanol production.

The data presented here revealed that multi-stress tolerant *S. cerevisiae* strain TJ14 has high potential to be used to produce ethanol from cellulosic materials by SSF process under high-temperature condition. The *RSP5* gene encoding ubiquitin ligase was cloned and identified as the *HTG6* gene. Our results revealed that increased transcription level of *RSP5-C* and consequently increased ubiquitination of proteins in Htg<sup>+</sup> strain lead to acquisition

of high temperature growth phenotype. *RSP5-C* allele causes alterations in a diverse cell physiology same as the global regulatory effects of *spt15* and *laeA* in *S. cerevisiae* and *Aspergillus* spp., respectively. We hypothesize that an increase in *RSP5* transcript might increase and facilitate the degradation of damaged proteins or regulate the transcription of some genes and induce the heat stress response through the ubiquitination apparatus and finally allowing the cell to recover after high-temperature stress. This research also illuminated that overexpression of *RSP5* has much potential as a simple technique to develop thermotolerance in *S. cerevisiae* strains which nowadays are used in industrial fermentation.

#### 論文審査の結果の要旨

Bioethanol, a renewable eco-friendly fuel is now considered to be an alternative to conventional gasoline. Although simultaneous saccharification and fermentation (SSF) of cellulosic resources has been recently attracted for fermentation industries, cellulosic ethanol production is not yet in industrial reality due to its poor yield. The possibility of performing fermentations at higher temperatures using thermotolerant yeast strains able to grow at temperatures compatible with optimal cellulase activities would greatly improve the efficiency of SSF processes and thereby make the ethanol production more economically feasible. This study was undertaken to evaluate cellulosic ethanol production in the semi-simultaneous saccharification and fermentation (SSSF) process and understand genetic mechanisms of high-temperature tolerance in superior thermoresistant ( $Htg^+$ ) *S. cerevisiae* strain. Shahsavaran found that ethanol concentration and volumetric productivity of TJ14 were higher than that reported in prevailing literature. The data obtained in his study using  $Htg^+$  strain TJ14, were highlighted the importance of using this strain in the SSF process at high temperature to decrease production cost by producing ethanol in high level. He then cloned *RSP5*, encoding E3 ubiquitin ligase, as the *HTG6* gene. The *RSP5* allele of the  $Htg^+$  strain, designated *RSP5-C*, possessed five, one and two base changes in the promoter, open reading frame and terminator region, respectively. The base changes in the promoter region of the *RSP5-C* allele were found to be responsible for the thermotolerant phenotype by strongly increasing transcription of the *RSP5* gene and consequently causing a rise in the ubiquitination of cell proteins. The data also revealed that *RSP5-C* allele can protect the yeast cell from DNA damage, ethanol, cell wall, osmotic, oxidative and heat stresses. He also revealed that overexpression of the *RSP5* allele in  $Htg^-$  strain conferred thermotolerance at 41°C as in the case of *RSP5-C* allele. Moreover, he found that an  $Htg^+$  strain bearing an over-expressed *RSP5-C* exhibits more ability to tolerate higher temperature (43°C). Based on these results, Shahsavaran suggests that *RSP5-C* allele confer  $Htg^+$  phenotype through causing alterations in a diverse cell physiology. In conclusion, the data presented in this study should not only contribute to understanding of the whole picture of the molecular mechanisms responsible for contributing to the  $Htg^+$  phenotype but also provide valuable knowledge for application to fermentation industries for developing thermotolerance and the cost-effective commercial bioethanol production using cellulosic biomass using the superior *S. cerevisiae* strain TJ14. Judging from these achievements, this dissertation deserves the degree of Doctor of Engineering.

【9】

氏名	チュワッタナkul ワリサー Chuwattanakul Varesa
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25623 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	Molecular breeding and characterization of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain producing a high level of RNA (RNA高生産性 <i>Saccharomyces</i> 酵母の分子育種)
論文審査委員	(主査) 教授 原島 俊 (副査) 教授 藤山 和仁 教授 渡邊 肇 教授 金谷 茂則 教授 大竹 久夫 教授 紀ノ岡 正博 教授 福井 希一 教授 福崎 英一郎 教授 村中 俊哉 教授 仁平 卓也

#### 論文内容の要旨

##### Chapter 1 General Introduction and objective of this study

Yeast strain such as *S. cerevisiae* is an important microorganism as preferred source for ribonucleic acid (RNA)-related compounds such as 5'-GMP (5'guanosine monophosphate) and 5'-IMP (5' inosine monophosphate) for flavour enhancers and food additives as well as a model eukaryote for the study of basic bioscience, especially genetics. Because main sources of RNA in yeast cells are ribosomal RNA (rRNA), yeast strains with producing large amounts of rRNA are desired. Objective of this study is to breed an effective yeast strain which is able to produce a high amount of RNA. For this purpose, one approach that I took in this study is to elevate the high level of transcription of rDNA gene in *S. cerevisiae*.

The regulation of rRNA synthesis is related to the cell growth rate and to RNA polymerase I (Pol I) activity in the transcribing rDNA gene. Transcription of rDNA genes in yeast begins with the formation of a Pol I pre-initiation complex at the promoter, and requires four major transcription factors: upstream activating factor (UAF), core factor (CF), TATA-binding protein (TBP), and Rrn3p. UAF directly associates with a region of rDNA located ~100 bp upstream of the transcription initiation site called the upstream element (UE). CF centrally localizes to the core element of the promoter. TBP interacts with both UAF and CF, bridging the two factors. Rrn3p is required for transcription of rDNA by Pol I and involved in recruitment of Pol I to rDNA. *RRN10* gene, one of UAF complex subunits, is indispensable to promote high level of transcription of rRNA gene. Although the  $\Delta rrn10$  disruptant is viable, mutant shows severe slow growth and forms tiny-colony due to the defect of rRNA transcription. By taking this advantage we took  $\Delta rrn10$  disruptant strain as a starting material because it is easier to find suppressors showing faster growth due to the improvement of rRNA transcription than using wild-type strain as a starting material. Suppressors may suppress the slow growth defect of  $\Delta rrn10$  disruptant due to increased transcription of rDNA which may lead to more rRNA content when combined with *RRN10* wild-type background. Investigation of these suppressors by cloning genes responsible for the suppression of the  $\Delta rrn10$  disruptant could provide useful information to further create superior yeast strain producing higher amount of RNA.

## Chapter 2 Isolation and characterization of suppressors of the $\Delta rrn10$ disruptant and breeding of *S. cerevisiae* strain with a high level of RNA

We developed novel breeding strategy creating yeast strain with the ability to synthesize a large amount of RNA by three-step procedure. i) First, an *S. cerevisiae*  $\Delta rrn10$  disruptant that displayed severe growth retardation due to a defect in rDNA transcription was created. ii) Subsequently, suppressors showing a normal growth phenotype were isolated after mutagenesis of the  $\Delta rrn10$  disruptant. iii) Finally, the wild-type *RRN10* gene was integrated into chromosome V of the suppressors, with the expectation that the resultant strain would have an RNA content higher than that of the wild-type level. Based upon this idea, we isolated seven suppressors from the  $\Delta rrn10$  disruptant which we named SupA-SupG and revealed that these suppressors had RNA content 32-56% higher than parental strain, i.e.,  $\Delta rrn10$  disruptant. Genetic analysis revealed that these suppressors are dominant and harbored multiple mutations. To see whether suppressor mutation lead to increased amount of RNA in *RRN10<sup>+</sup>* background, *RRN10* gene was integrated into chromosome of original suppressors harboring the  $\Delta rrn10$  disruption and integrants were measured for the RNA content. Result of measurement revealed that integrants were able to produce RNA 1.4- to 2.3-fold higher than that of wild-type strain harboring no suppressor and  $\Delta rrn10$  disruption mutations.

## Chapter 3 Increased transcription of *NOP15*, involved in ribosome biogenesis in *S. cerevisiae*, enhances the production yield of RNA

To investigate molecular mechanism of suppression, cloning of one of genes responsible for the suppression was attempted using a genomic library from the SupD strain. *NOP15*, a gene involved in ribosome biogenesis, was found to be responsible for suppressing the growth defect of the  $\Delta rrn10$  disruptant. The isolated *NOP15* allele (designated *NOP15<sup>T-279C</sup>*) possessed a single T to C substitution at nucleotide position -279 of *NOP15*. The transcription level of *NOP15<sup>T-279C</sup>* in the originally isolated SupD strain was 2-fold higher than that in the  $\Delta rrn10$  disruptant. Furthermore, increased transcription level of *NOP15* in the  $\Delta rrn10$  disruptant by adding *NOP15<sup>T-279C</sup>* allele led to increase of total amount of RNA 1.3-fold compared with the  $\Delta rrn10$  disruptant constructed by adding *NOP15<sup>WT</sup>*. Introduction of the *NOP15<sup>T-279C</sup>* allele into the wild-type strain increased total RNA content by 1.4-fold. All of these observations indicate that the transcription level of *NOP15* is an important determinant of the productivity of RNA and that its increased transcription provides an effective approach to obtain higher RNA yields in yeast.

## Chapter 4 General discussion and conclusion

*Nop15p* is a RNA-binding protein required for rRNA processing. Possible mechanism for increased RNA content that we could imagine is that *NOP15<sup>T-279C</sup>* may produce more inappropriately processed pre-rRNA intermediates that could not be utilized for ribosome biogenesis. This possibility likely occurs because introduction of *NOP15<sup>T-279C</sup>* allele enhanced total RNA content but did not improve the growth to the level of wild-type. If this is the case, inappropriate processed pre-rRNA is likely to be degraded and contribute to increased amount of total RNA.

### 論文審査の結果の要旨

Yeast strain such as *S. cerevisiae* is an important microorganism as preferred source for ribonucleic acid (RNA)-related compounds such as 5'-GMP (5'guanosine monophosphate) and 5'-IMP (5' inosine monophosphate) for flavour enhancers and food additives as well as a model eukaryote for the study of basic bioscience, especially genetics. Because main sources of RNA in yeast cells are ribosomal RNA (rRNA), yeast strains with producing large amounts of rRNA are desired. Objective of this study is to breed an effective yeast strain which is able to produce a high amount of RNA. For this purpose, one approach that Chuwattanakul took in this study is to elevate the high level of transcription of rDNA gene in *S. cerevisiae*.

She developed novel breeding strategy creating yeast strain with the ability to synthesize a large amount of RNA by three-step procedure. i) First, an *S. cerevisiae*  $\Delta rrn10$  disruptant that displayed severe growth retardation due to a defect in rDNA transcription was created. ii) Subsequently, suppressors showing a normal growth

phenotype were isolated after mutagenesis of the  $\Delta rrn10$  disruptant. iii) Finally, the wild-type *RRN10* gene was integrated into chromosome V of the suppressors, with the expectation that the resultant strain would have an RNA content higher than that of the wild-type level. Based upon this idea, Chuwattanakul isolated seven suppressors from the  $\Delta rrn10$  disruptant which she named SupA-SupG and revealed that these suppressors had RNA content 32-56% higher than parental strain, i.e.,  $\Delta rrn10$  disruptant. Genetic analysis revealed that these suppressors are dominant and harbored multiple mutations. To see whether suppressor mutation lead to increased amount of RNA in *RRN10<sup>+</sup>* background, *RRN10* gene was integrated into chromosome of original suppressors harboring the  $\Delta rrn10$  disruption and integrants were measured for the RNA content. Result of measurement revealed that integrants were able to produce RNA 1.4- to 2.3-fold higher than that of wild-type strain harboring no suppressor and  $\Delta rrn10$  disruption mutations.

Molecular mechanism of suppression was further investigated by cloning of one of genes responsible for the suppression of  $\Delta rrn10$  disruptant using a genomic library from the SupD strain. *NOP15*, a gene involved in ribosome biogenesis, was found to be responsible for suppressing the growth defect of the  $\Delta rrn10$  disruptant. The isolated *NOP15* allele (designated *NOP15<sup>T-279C</sup>*) possessed a single T to C substitution at nucleotide position -279 of *NOP15*. The transcription level of *NOP15<sup>T-279C</sup>* in the originally isolated SupD strain was 2-fold higher than that in the  $\Delta rrn10$  disruptant. Furthermore, increased transcription level of *NOP15* in the  $\Delta rrn10$  disruptant by adding *NOP15<sup>T-279C</sup>* allele led to increase of total amount of RNA 1.3-fold compared with the  $\Delta rrn10$  disruptant constructed by adding *NOP15<sup>WT</sup>*. Introduction of the *NOP15<sup>T-279C</sup>* allele into the wild-type strain increased total RNA content by 1.4-fold. All of these observations indicate that the transcription level of *NOP15* is an important determinant of the productivity of RNA and that its increased transcription provides an effective approach to obtain higher RNA yields in yeast. In conclusion, the data presented in this study should not only contribute to understanding of transcriptional regulation of rDNA gene in yeast as well as higher eukaryotes but also provide valuable knowledge for application to food industries for developing superior yeast strains displaying higher amount of RNA content. Judging from these achievements, this dissertation deserves the degree of Doctor of Engineering.

【10】	
氏 名	ジョンルジャー ヌッジヤリン Jongruja Nujarin
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学 位 論 文 名	Role of the N-terminal domains for activities and stabilities of RNases H from hyperthermophilic bacteria (超好熱細菌由来リボヌクレアーゼHの活性と安定性に及ぼすN末端ドメインの役割)
論 文 審 査 委 員 (主査)	教授 金谷 茂則
(副査)	教授 福井 希一 教授 原島 俊 教授 紀ノ岡 正博 教授 福崎 英一郎 教授 大竹 久夫 教授 渡邊 肇 教授 村中 俊哉 教授 仁平 卓也 教授 藤山 和仁 教授 永井 健治

## 論文内容の要旨

Ribonucleases H (RNase H) from *Aquifex aeolicus* (Aae-RNase H3) and *Thermotoga maritima* (Tma-RNase H1) contain a TATA-box binding protein (TBP)-like domain and hybrid-binding domain (HBD) at their N-termini, respectively. To analyze the role of these domains, the crystal structure of the protein was determined and the structure-based mutational studies were performed for Aae-RNase H3, and the mutational studies were performed for Tma-RNase H1. The crystal structure of Aae-RNase H3 was similar to that of *Bacillus stearothermophilus* RNase H3 (Bst-RNase H3), which is the only structure available for RNase H3, except that the arrangement of the N-terminal TBP-like domain relative to the C-terminal RNase H domain is different from that of Bst-RNase H3, the linker between these domains is shorter and less flexible than that of Bst-RNase H3, and the C-terminal RNase H domain contains three disulfide bonds. In addition, the non-conserved Glu194 was identified as the fourth active-site residue of Aae-RNase H3. Biochemical characterizations of Aae-RNase H3 and its derivatives without the N- or C-terminal domain indicate that the TBP-like domain is not important for Mn<sup>2+</sup>-dependent activity and cleavage-site specificity, but is important for Mg<sup>2+</sup>-dependent activity, substrate binding, and stability. Likewise, biochemical characterizations of Tma-RNase H1 and its derivatives without the N- or C-terminal domain indicate that HBD is not important for Mn<sup>2+</sup>-dependent activity, cleavage-site specificity, and stability, but is important for Mg<sup>2+</sup>-dependent activity and substrate binding. Based on these results, we discuss the substrate binding mechanism of these RNases H.

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、超好熱細菌 *Aquifex aeolicus* 由来 RNase H3 (Aae-RNase H3) の結晶構造と N 末端の TATA-box binding protein-like domain (TBP 様ドメイン) の役割、および超好熱細菌 *Thermotoga maritima* 由来 RNase H1 (Tma-RNase H1) の N 末端の hybrid-binding domain (HB ドメイン) の役割について研究したものであり、以下に示すように、序論、本論 3 章、および総括から構成されている。第一章 (序論) では、RNase H の分類、生理機能、構造、触媒機構などに関するこれまでの研究をまとめると共に、中等度好熱細菌 *Bacillus stearothermophilus* 由来 RNase H3 (Bst-RNase H3) や真核生物由来 RNase H1 の構造と機能に関してこれまで行われてきた研究の背景に触れ、本研究の目的と意義を述べている。第二章では、Aae-RNase H3 の結晶構造を決定することにより、Aae-RNase H3 は Bst-RNase H3 同様 TBP 様ドメインと RNase H ドメインから成ること、各ドメインの構造は Bst-RNase H3 と良く似ていること、Aae-RNase H3 のドメイン間のリンクーは Bst-RNase H3 より短く柔軟性に欠けるため、そのドメインの配置は Bst-RNase H3 とは大きく異なること、一次構造的に保存されていない Glu194 が DEDE 活性中心モチーフの 4 番目の活性中心残基であること、RNase H ドメインは 3 つのジスルフィド結合を有すること、を明らかにしている。第三章では、Aae-RNase H3 の N 末端ドメインあるいは C 末端ドメインを削除した変異体を構築し、酵素活性、基質結合能、安定性を測定することにより、Aae-RNase H3 の N 末端の TBP 様ドメインは Mn<sup>2+</sup> 存在下における酵素活性や基質の切断部位特異性には重要ではないが、Mg<sup>2+</sup> 存在下における酵素活性、基質結合、安定性には重要であることを明らかにしている。また、ジスルフィド結合は安定性に大きく寄与することを明らかにしている。さらに、これらの結果に基づき Aae-RNase H3 の新たな基質認識機構を提案している。第四章では、Tma-RNase H1 の N 末端ドメインあるいは C 末端ドメインを削除した変異体を構築し、酵素活性、基質結合能、および安定性を測定することにより、Tma-RNase H1 の N 末端の HB ドメインは Mn<sup>2+</sup> 存在下における酵素活性や基質結合には重要であることを明らかにしている。第五章 (総括) では、本研究で得られた結果に基づき TBP 様ドメインや HB ドメインの役割、さらにはこれらのドメインの付与による RNase H の分子進化について考察するとともに、今後の展望について述べている。

以上のように、本論文は RNase H3 や RNase H1 の N 末端に存在する TBP 様ドメインや HB ドメインの役割について構造生物学的な観点から新たな知見を見いだした点で意義深い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認められる。

【11】

氏名	梁 婷 (Liang Wenting)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25625 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Studies on Supramolecular Photoisomerization and Photocyclodimerization Mediated by Cyclic Oligosaccharides (環状オリゴ糖を用いる超分子不斉光異性化ならびに光環化二量化反応に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 井上 佳久 (副査) 教授 真嶋 哲朗 教授 関 修平 教授 三浦 雅博 教授 茶谷 直人 教授 明石 満 教授 生越 専介 教授 安蘇 芳雄 教授 斎田 育也

## 論文内容の要旨

Stereochemical control of chiral photoreactions is one of the most challenging targets in current photochemistry. The short-lived, weakly interacting excited-state species involved in photoreactions are the major difficulties commonly encountered in chiral photochemistry. In this thesis, the author has succeeded to efficiently manipulate the stereochemical outcomes of chiral photoreactions through the supramolecular approach to gain the following achievements:

- Enantiodifferentiating photoisomerization of cyclooctenes sensitized by cyclodextrin-based supramolecular sensitizers  
Enantiodifferentiating photoisomerizations of (Z)-cyclooctene (**1Z**) and (Z,Z)-1,3-cyclooctadiene (**2ZZ**) to chiral (E)-isomers (**1E** and **2EZ**) included and sensitized by a series of chromophore-appended β-cyclodextrins (CDs) were found to be strongly affected by gaseous additives to give the highest enantiomeric excesses (ee) of up to 80%.
- Pyromellitate-bridged CD “nanosplices” (CDNSs) evolve multiple phases varying from sol to gel by increasing their concentrations in water. The ee values of **1E** and **2EZ** obtained upon CDNSs-sensitized photoisomerization of **1Z** and **2ZZ** were revealed to be a critical dependence on the phase evolution, affording much higher ee's in the gel state.
- Enantiodifferentiating photoisomerization of cyclooctenes sensitized by cyclic tetrasaccharide-based supramolecular sensitizers

It was revealed that the photoisomerization of **1Z** sensitized by isophthalic and terephthalic acid monoesters of cyclic nigerosylnigerose (CNN), a cyclic tetrasaccharide composed of four D-glucopyranosyl residues connected by alternating α-1,3- and α-1,6-linkages, gives **1E** in ee's much higher than those obtained with an α-CD analog and comparable to those obtained with a β-CD analog. The ee value obtained was shown to be a critical function of temperature and solvent, causing an inversion of the chiral sense of product by changing the

environmental variants.

3. Supramolecular photocyclodimerization of naphthalene and anthracene derivatives mediated by  $\gamma$ -cyclodextrin and cucurbit[8]uril

In the photocyclodimerization of methyl 3-methoxyl-2-naphthoate with modified  $\gamma$ -CDs, the binding affinity and the enantioselectivity were demonstrated to be critically controlled by chemically modifying  $\gamma$ -CD hosts.

A “dual chiral, dual supramolecular” approach applied to the photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate tethered to  $\alpha$ -CD scaffold enabled the author to obtain a single enantiomeric cyclodimer in up to 98% chemical and 99% optical yield.

In conclusion, the author has demonstrated that the supramolecular photochirogenesis, securing more intimate, long-lasting interactions in both ground and excited states, provides a unique, efficient, yet convenient tool for manipulating chiral photoreactions to enhance the optical yields, and is therefore promising and expandable to a variety of photochirogenic reaction systems.

#### 論文審査の結果の要旨

光化学反応の精密な立体制御は、現在の光化学研究の中でも最も挑戦的な課題の一つである。それは、光化学反応に関与する電子的励起状態が短寿命であるうえ、励起状態での分子間相互作用が一般に弱いことに一因がある。

本論文では、様々な環状オリゴ糖ならびに新たに合成したそれらの誘導体をキラル超分子ホストとして用い、反応基質との基底・励起両状態での超分子相互作用を利用して、不斉光化学反応の高度な立体制御を達成している。主要な成果を要約すると以下の通りである。

- 1) 様々な光増感剤を結合した  $\beta$ -シクロデキストリン(CD) 誘導体を合成し、(Z)-シクロオクテンならびに (Z,Z)-1,3-シクロオクタジエンのキラルな(E)-または(E,Z)-体へのエナンチオ差別光異性化反応の超分子光増感剤として用いることにより、生成物のエナンチオマー過剰率 (ee) の飛躍的な向上を実現している。
  - 2) さらに、 $\beta$ -または $\gamma$ -CD をピロメトリ酸で架橋した光増感性を有する超分子ポリマー「CD ナノスポンジ」を合成し、それを光増感性超分子ホストとして上記反応を行い、生成物 ee が反応系の相に大きく依存し、溶液状態では低いものの、ゲル状態では大きく向上することを見いだしている。
  - 3) CD よりもさらに空孔系の小さな環状四糖の一種である cyclic nigerosylnigerose (CNN) に光増感性の側鎖を導入し、(Z)-シクロオクテンのエナンチオ差別光異性化反応の超分子光増感剤として用い、得られる ee が用いる溶媒や温度により制御可能であるだけでなく、より大きな空孔を有する  $\alpha$ -CD を用いた系で報告されていた ee を大きく凌駕する立体選択性を実現できることを示している。
  - 4) ナフタレン誘導体の不斉環化二量化反応を様々な  $\gamma$ -CD 誘導体を用いて行い、ホストの化学修飾により基底状態における錯形成のみならず、生成物の ee を広範に制御可能であることを明らかにしている。
  - 5) アントラセン誘導体の不斉環化二量化反応においては、 $\alpha$ -CD をキラル超分子足場とし、 $\gamma$ -CD あるいはキューカービチユリル[8]を第2の超分子ホストとする新たな二元超分子系を提案し、それを用いることにより、不斉反応としては究極とも言える 99% の光学収率、98% の化学収率で生成物を得ている。
- 以上のように、本論文はキラル超分子を用いる不斉光化学の新領域を開拓し、生成物の光学収率向上のための様々な新手法を提案・実行するとともに、最終的に極めて高い実用レベルの化学収率と光学収率の同時達成を成し遂げている。これらの成果は、今後不斉光化学研究を他の反応系に展開する際の指針ともなる重要なものである。
- よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【12】

氏名	いし 石川 あや か
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25626 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Syntheses of Photo-Cross-Linkable Gelatin and Multiple Branching Polyacrylamides and Their Medical Applications (光架橋ゼラチンおよび多分岐型ポリアクリラミドの合成と医療応用)
論文審査委員	(主査) 教授 神戸 宣明 (副査) 教授 明石 満 教授 真嶋 哲朗 教授 井上 佳久 教授 生越 専介 教授 関 修平 教授 茶谷 直人 教授 馬場 章夫 教授 三浦 雅博 教授 安蘇 芳雄 教授 芝田 育也

#### 論文内容の要旨

本研究は、光反応を用いて高分子の機能化を行い、得られた生成物の物理的評価ならびに *in vitro* および *in vivo* 実験を行うことにより、新しい高分子材料として医療応用への可能性を検討したものである。第1-3章では、遺伝子治療への応用をめざし、多分岐型高分子のナノ分子設計と合成を行い、種々異なる機能を有した遺伝子導入ベクターを開発した。第4章では、脳外科治療への応用をめざして、光反応性ゼラチンを合成し、動脈瘤に対する低侵襲性塞栓剤としての有用性を示した。得られた知見をまとめると以下のとおりである。

第1章では、分岐構造を有する高分子の精密合成を目的として、ジオカルバメート基を有する光イニシアタ重合による4分岐型のカチオン性重合体の生成に成功した。このリビングラジカル重合法を用いて、医療材料における遺伝子導入試薬として使用目的に合わせた機能を付加し、その性能を評価した。4分岐型カチオン性高分子をベクターとして、血管内皮細胞をターゲットに遺伝子導入の効率化を試みた結果、RGDペプチドの添加量に応じて、ベクター/DNAからなるポリイオン錯体 (PIC) の導入量を増加させることに成功した。第2章では、4分岐型カチオン性-非イオン性プロック共重合体の重合に成功し、これを siRNA と混合することにより速やかに PIC を形成することを明らかにするとともに、粒径測定から長期安定性を確認した。この結果を基に、*in vitro* ならびに *in vivo* においてサイレンシング効果を市販ベクターと比較したところ、同程度の遺伝子発現の抑制効果が得られた。第3章では、光照射によるジオカルバメート基のラジカル発生能を利用し、ラジカルカップリング反応による二量化に成功した。

第4章では、可視光によりゲル化するゼラチンの合成を目的として、食用色素であるエオシンYをゼラチン側鎖に導入し、水素供与体共存下での光ゲル化反応を検討した。合成したエオシン化ゼラチン水溶液が、数十秒の光照射で容易にゲル化することを明らかにし、その反応機構を提案した。この結果を踏まえ、動脈瘤塞栓剤としての利用を目的として可視光を用いた *in vitro* の実験を行い、新しい医療材料としての可能性を示した。

以上、本研究では、高分子の機能化を目指したナノ構造設計に基づいて、分歧構造を有するさまざまな高分子材料を光反応を利用して合成し、低毒性の遺伝子導入剤および動脈瘤塞栓剤として医療応用への可能性を示した。

### 論文審査の結果の要旨

近年の医療の高度化に伴って、多くの高分子材料がバイオマテリアルとして臨床現場において活躍の場を広げ、最新の遺伝子治療や血管内治療においても高分子材料無くして成り立たなくなっている。遺伝子治療分野において、遺伝子DNAを目的の細胞に高効率で送り届けるターゲッティングができるれば、副作用の少ない効果的な治療が可能となり、さらにsiRNAを細胞内に効率良く導入することができれば、特定の遺伝子の発現を抑制する新たな治療法となる。また、体内の任意の場所で自在に硬化できる材料が開発できれば、難治性の巨大動脈瘤等の塞栓治療に有効となり、低侵襲の血管内治療の可能性を広げる。

本論文では、循環器系疾患の遺伝子治療への応用をめざして血管内皮細胞を対象とする遺伝子導入の高効率化、siRNAの高効率導入剤の開発、遺伝子導入剤のための高分子設計方法の開発、ならびに脳動脈瘤の塞栓材料の開発を目的としており、主な成果を要約すると以下の通りである。

1) 血管内皮細胞と特異的な結合能を有するRGDペプチドが、光リビングラジカル重合によって合成した多分歧型カチオン性ポリアクリルアミドと遺伝子とのポリイオン錯体の表面に吸着することを明らかとし、血管内皮細胞へ高効率で遺伝子導入することに成功している。本研究によって初めて、RGDペプチドを添加する新しい遺伝子導入システムが開発されている。

2) ジメチルアミノプロピルアクリルアミドとジメチルアクリルアミドとのブロック共重合鎖を4本有する多分歧型カチオン性ポリマーを合成し、siRNAやshRNAの導入剤として有効であることを見出し、細胞実験によって市販のRNA専用導入試薬に比べて低毒性で同程度の遺伝子発現抑制効果を得ることに成功している。さらにマウスを使った動物実験において、肝臓や肺で遺伝子抑制効果を有することを明らかとしている。

3) ジエチルジチオカルバメートの光カップリング反応性を利用して、高分子合成が可能であることを見出している。新しい光重合法として、分歧型ポリアクリルアミドの複合化など、遺伝子導入の高効率化に有効と考えられるさらなる多分歧構造設計方法を提案している。

4) 光照射によってラジカルを発生するエオシンを側鎖に有する光架橋ゼラチンを合成し、その水溶液はカーテールで動脈瘤内に誘導することが可能であり、光照射によって動脈瘤内部で硬化して塞栓できることを明らかとしている。これにより、治療の選択肢を広げる新しい治療方法の提供に成功している。

以上のように、本論文では光リビングラジカル重合によって、安全性が高く、高効率な遺伝子導入ならびに遺伝子発現を抑制できる多分歧型ポリアクリルアミドの合成に成功している。さらに、動脈瘤内の光照射によって架橋して硬化するゼラチンの合成に成功している。これらの成果は、遺伝子治療や血管内治療などの応用に関する重要な基礎研究として、先端医療の発展に大きく寄与することが期待される。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【13】

氏名	植月一雅
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25627号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学位論文名	Plasmon Hybridization for Tip-Enhanced Raman Analysis of Nanomaterials (プラズモンハイブリダイゼーションによるナノマテリアルの先端増強ラマン分析)
論文審査委員	(主査) 教授 河田 聰 (副査) 教授 菅原 康弘 教授 高原 淳一 神戸大学工学研究科電気電子工学専攻メソスコピック材料学教授 林 真至

### 論文内容の要旨

In this dissertation, plasmon hybridization in the gap between a metallic nanotip and a metallic nanofilm was discussed. It was demonstrated that the energy of the hybridized plasmon modes depended on thickness of the metallic nanofilm, which was utilized for increasing field enhancement of light in the gap of the tip-film system. By utilizing this phenomenon in tip-enhanced Raman scattering (TERS) experiments, it was proved that the enhancement in Raman scattering from a sample placed at the gap of a tip-film system could be well tuned by changing the thickness of the nanofilm.

In Chapter 1, fundamentals of Raman spectroscopy and microscopy are explained. Raman scattering was interpreted by the classical theory and quantum theory. Then, Raman analysis of molecules using optical microscopy combined with Raman spectroscopy was introduced.

Chapter 2 explains that the enhancement of Raman scattering by metallic nanostructures. When a metallic nanostructure is illuminated by light, light resonantly couples with plasmons on surface of the nanostructure and the surface plasmon polaritons (SPPs) are excited, resulting in the generation of strongly enhanced evanescent light near the nanostructure. This enhanced field is confined in a volume of a few tens of nanometer adjacent to the nanostructure. Thus, if a sample is placed near such nanostructure, Raman scattering from the sample can be strongly enhanced. The enhanced Raman scattering is called surface enhanced Raman scattering (SERS), and TERS is based on localized SERS at a metallic tip apex. SERS is also excited through chemical effect attributed to charge-transfer between a metal and a molecule. The mechanism of SERS was discussed and analyzed by Raman measurement in terms of the plasmonic effect and chemical effect. Moreover, SERS intensity can be dramatically increased at a nanogap between metallic nanostructures due to SPP coupling in them. The field enhancement in the gap was discussed.

In Chapter 3, some examples of TERS spectroscopy and TERS microscopy are discussed through nanoscale Raman analysis of multilayer graphene. Raman modes of graphene represent physical properties, such as defects, crystal direction, and interaction forces between the layers. The number of graphene layers and defect distribution on multilayer graphene on a glass substrate is visualized by Raman imaging of the multilayer graphene. TERS imaging of multilayer graphene is also performed, and the nanoscale analysis of the number of graphene layers and defect distribution were imaged at the resolution of ~35 nm.

Chapter 4 shows nanoscale Raman analysis of single-walled carbon nanotubes (SWNTs). Fundamental Raman modes of SWNTs depending on the diameter, defect, electric properties, and orientation are explained. In Raman scattering of SWNTs, the resonance Raman effect must be considered because SWNTs are resonant with visible light and show strong Raman scattering. Since the resonance condition depends on the diameter of SWNTs according to van Hove singularity of the energy level population, SWNTs having particular physical properties can be selectively detected. With the use of 532 nm and 442 nm excitation laser, selective Raman imaging of isolated SWNTs on a glass

substrate was obtained according to the resonance Raman effect. Also, strain induced in SWNTs can be analyzed from energy shift of the Raman modes, where the energy shift is attributed to the perturbed bond length and angles between carbon atoms in the lattice. The strain distribution in manipulated SWNTs was visualized by TERS microscopy at the nano-scale resolution.

Chapter 5 discusses the hybridization of plasmons in gap-mode of tip-film system. When a metallic tip is approached onto a metallic nanofilm, SPPs on the tip and SPPs on the two surfaces of the nanofilm interact with each other and result in hybridization. The SPPs on the nanofilm depend on the film thickness due to the Coulomb interaction between them. Therefore, the hybridized SPP modes in tip-film system rely on the film thickness. To understand the SPP modes, numerical analysis was performed using finite-difference time-domain (FDTD) method. In the calculation, an Au-coated silicon tip with the apex size of 30 nm and an Au nanofilm coated on a glass coverslip were utilized. The gap distance was kept at 2 nm. When the thickness of the nanofilm was varied from 4 to 20 nm, and the SPP modes shifted from 820 to 530 nm. The phenomena was also confirmed experimentally by measuring scattering spectra from a gap in the tip-film system. It was found that the SPP modes shifted from 855 to 550 nm, when the nanofilm thickness was varied from 4 to 20 nm. The experimental results matched closely to the theoretical predictions.

In chapter 6, TERS measurement of gap-mode of tip-film system is discussed. Raman scattering of 4-aminothiophenol (4-ATP) self-assembled monolayer sandwiched in a gap of tip-film system was analyzed in order to estimate Raman enhancement in the gap. With the use of 642 nm excitation laser, the field enhancement was estimated varying thickness of the nanofilm from 4 nm to 16 nm. Consequently, the maximum Raman enhancement was obtained at the film thickness of 12 nm, and it was estimated to  $\sim 1.2 \times 10^7$ . The resonant condition of the SPP in the tip-film system at the film thickness of 12 nm corresponds to the energy of 642 nm excitation wavelength, therefore it was concluded that field enhancement in the tip-film system could be improved by tuning energy of hybridized SPP in a gap of tip-film system. Finally, the outlook of the thesis is shown in the last chapter.

### 論文審査の結果の要旨

近年、金属ナノ構造表面に生じる表面プラズモン・ポラリトンに関する研究が活発である。二つ以上の金属ナノ構造体がナノメートル・オーダーの近距離に存在するとき、近距離電磁場を介して互いのプラズモンは相互作用し混成モードを形成し、共鳴エネルギーはそれぞれの構造が持つエネルギーと異なる。本学位申請論文は、金チップ先端の局在プラズモンが金薄膜の表面プラズモンと結合して生成されるハイブリダイズド・プラズモンに関する研究をまとめたものである。その成果は以下のとおりである。

- 金ナノ粒子の局在プラズモンと金薄膜の表面プラズモンが結合したハイブリダイズド・プラズモンの共鳴エネルギーと散乱スペクトルについての考察を行い、それらが金薄膜の膜厚に依存することを計算から示している。また実際に、先端径30 nmの金探針を4-20 nmの膜厚の金薄膜に近接させて散乱スペクトルを取得し、計算結果と実験が一致することを示している。金探針の先端径を小さくすると、プラズモンの共鳴エネルギーが高くなることも見出している。
- プラズモンハイブリダイゼーションによる電場増強効果を利用し、先端増強ラマン分光が行える可能性について検討を行っている。実際に金探針先端と金薄膜のナノギャップに4-aminothiophenol分子の単分子膜を配置し、励起波長642 nm (1.93 eV) を用いて先端増強ラマン分光を行い、金薄膜の膜厚によってラマン散乱強度が変化する結果を示している。膜厚が12 nmにおいてそのラマン強度が最大となることを示し、これはハイブリダイズド・プラズモンの共鳴エネルギーが膜厚12 nmにおいて励起波長のエネルギーにはほぼ一致することを見いだしている。これによって金属膜厚によってラマン増強度を最適化できることを示している。プラズモンハイブリダイゼーションにより、先端増強ラマン分光の効率を4千倍程度向上できることを実証している。
- 走査型先端増強ラマン散乱 (TERS) 分光顕微鏡を作製し、スコッチテープ法を用いて作製したグラフェンを観察し、取得したGバンドのラマン散乱強度像からTERS分光顕微鏡の空間分解能が36 nmより小さいことを示している。またGバンドと2Dバンドのラマン散乱強度比からグラフェンの層数分布、Dバンドのラマン散乱強度から欠陥分布を画像化し、グラフェン試料の構造について考察している。
- カーボンナノチューブにAFMプローブを使って人工的に形成させた歪み分布をTERS分光顕微鏡で観察し、AFM像とGバンドのラマン散乱強度像及びGバンドのピークシフト量像を示し、歪みとラマンピークとの関係について考察している。

以上のように、本学位申請論文はプラズモンハイブリダイゼーションについて理論及び実験的に新たな知見を得ておりラマン分光分析への応用を通してナノ材料科学分野での貢献が期待できる。これらの成果は応用物理学、特にプラズモンicsにおいて寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【14】

氏名	メリ クレア スイソン エスカニョ Mary Clare Sison Escano
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25628 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科精密科学・応用物理学専攻
学位論文名	Theoretical Study on Oxygen and Borohydride Reaction on Metal Surfaces (金属表面上での酸素分子及びテトラヒドロホウ酸イオンの反応に関する理論的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 笹井 秀明 (副査) 教授 森川 良忠 教授 岡田 美智雄 准教授 Wilson Agerico Diño

### 論文内容の要旨

The reactivity of simple molecules on metal surfaces has been studied in the light of the need to contribute to the understanding of two major chemical reactions of outstanding practical importance: oxidation and dehydrogenation. Both the oxidation and dehydrogenation are key reactions in energy conversion systems such as fuel cell. For instance, the oxidation of metal surface is often an initial step in oxidation reduction reaction (ORR). Dehydrogenation of chemical hydrides, on the other hand, has increasingly attracted researchers in field of hydrogen generation or in its potential as anodic fuel. An atomistic modeling of the interaction of the simple molecules, such as oxygen and borohydride, with metals, focusing on the fundamental energetic, geometric and electronic properties, is conducted to advance current understanding of chemical reactivities. Mainly, density functional theory (DFT) calculations are conducted to study the:

- (1) magnetic effects on oxygen ( $O_2$ ) reaction on Pt; and
- (2) changes in borohydride structures with respect to metal catalyst (Pt vs Os),  $H_2O$  co-adsorption, and electric field.

In relation to (1), the dissociative adsorption of oxygen on Pt crystalline surface is activated and that the dissociated oxygen atoms ( $O_{ad}$ ) are strongly bound on the surface. Reduced binding energy of  $O_{ad}$  on surface has been attained on some Pt monolayer bimetallic structures (MBS), however, weakly bound oxygen atom on surface also indicates high dissociation barrier, which is often undesirable. Fundamentally, such change in the stability of  $O_{ad}$  on Pt arises from the shift in Pt-d band due to strain effects or hetero-metal bonding. This thesis integrates the theoretical works done, employing DFT calculations, to explore the changes in reaction energy profile of oxygen on Pt due to magnetic effects. Using Pt/M (where M = Fe(001) and Co(001)), a magnetic moment is induced on Pt (now aptly called ferromagnetic Pt/M). The spin-down components of d-states are shifted towards the Fermi level ( $E_F$ ). The oxygen reaction on the ferromagnetic Pt/M is compared with the reference

system, Pt(100)-(1x1) (denoted as paramagnetic Pt or pure Pt). A decrease in both the oxygen dissociative adsorption barrier and the dissociated oxygen atoms binding energy, with respect to that of the reference surface is attained. This phenomenon is termed as O<sub>2</sub> "activation". Interestingly, an emergence of non-activated dissociative adsorption on Pt/Fe is noted. We found that the O-O scission on Pt/M is promoted due to  $\pi^* \cdot d_{xz}$  hybridization changing the occupation of the  $\pi^*$  states of O<sub>2</sub> on Pt/M as compared with pure Pt. An easier dissociation of O<sub>2</sub> on Pt/Fe and Pt/Co as compared to Pt has been observed in half-cell experiments. Using a combination of DFT calculations and Monte-Carlo simulations, the transition temperature of the ferromagnetic Pt/M is found to be higher than room temperature, indicating that its reactivity can be retained at a wide temperature range.

On the other hand, for (2), a general consensus that hydrogen evolution is prevalent on Pt has been established and has been attributed to the high activity of the catalyst towards hydrolysis of borohydride. So far, there has been no idea on why such reaction occurs until an experiment suggests large surface coverage of hydrogen on the surface (H<sub>ad</sub>) after a sequence of electrochemical-chemical steps: (1) BH<sub>4</sub><sup>-</sup> → BH<sub>4ad</sub> + e<sup>-</sup> and (2) BH<sub>4ad</sub> → BH<sub>ad</sub> + 3H<sub>ad</sub>. We performed DFT calculations to verify and explain, in terms of Pt surface electronic property, the chemical step (2). We found that borohydride adsorption is dissociative on Pt. Such dissociative adsorption is observed on 5d transition metals, except on Os (molecular). The difference in the B-H bond breaking process on Os and Pt is drawn. We found that B-H breaking is activated on Os and non-activated on Pt. This difference arises from the nature of the d<sub>yz</sub> and d<sub>zz</sub> states at the E<sub>F</sub>. The significant elongation B-H bond on Os implies vulnerability of the molecular structure towards B-H breaking upon interaction with external factors such as H<sub>2</sub>O co-adsorption and electric field. We then determined the changes in the BH<sub>4ad</sub> structures, in terms of changes in B-H bond lengths, upon H<sub>2</sub>O<sub>ad</sub> co-adsorption and applied electric field. We noted that BH<sub>4ad</sub> structures change with H<sub>2</sub>O<sub>ad</sub> co-adsorption due to electrostatic interactions. In the presence of homogenous electric field, the binding energy of the BH<sub>4ad</sub> shifts due to first and second order Stark effect. This (de)stabilization, in turn, changes the B-H bond lengths, albeit minimal. However, with H<sub>2</sub>O<sub>ad</sub> co-adsorption, the applied negative electric field can stabilize H<sub>2</sub>O monomer while deviating the H from the planar configuration, reducing the electrostatic interaction between the co-adsorbed species and the promotion of B-H breaking due to H<sub>2</sub>O co-adsorption is significantly reduced.

### 論文審査の結果の要旨

白金は燃料電池の有効な電極触媒として最も広く用いられており、燃料電池の実用性能の向上には、白金表面の触媒反応に関する理解が必須である。また、触媒材料の金属種、合金化、触媒表面の共吸着不純物分子や外部電場などが触媒作用へ与える影響を理解することは、反応性・耐久性を向上させた新規燃料電池電極触媒の知的設計の実現に加え、多くの触媒反応の理解に繋がる普遍的な知見であるという観点からも重要である。本論文では、第一原理電子状態計算手法を援用して白金表面の酸素還元反応における磁性の影響、白金とオスミウムの比較から材料金属種による触媒作用の差異及び共吸着水分子と外部電場がテトラヒドロホウ酸イオンの吸着状態へ与える影響を調査し、実用に供する燃料電池技術開発に寄与する知見を得ている。本論文における主な成果を以下に要約する。

#### (1) 強磁性遷移金属基盤上の白金原子膜における酸素還元反応

密度汎関数理論に基づく第一原理電子状態計算手法とモンテカルロ法を組み合わせ、常磁性純白金表面上と遷移金属(本論文では鉄及びコバルト)基盤上の強磁性白金原子膜表面上での酸素還元反応について調査している。これらの表面上での酸素分子の解離吸着エネルギーを比較することにより、酸素還元反応における磁性の影響を明らかにしている。特に、強磁性遷移金属基盤上の白金原子膜表面では純白金表面の場合と比較し、酸素分子の解離吸着の活性化障壁、吸着エネルギーが共に減少するということを確認している。このような活性化障壁の減少は、半電池セル実験による白金表面とコバルト基盤上の白金原子膜表面の酸素還元反応の比較実験結果と一致している。この作用の起源は、強磁性遷移金属基盤との相互作用により白金原子膜が磁化され、電子状態のスピン分裂により、表面から真空方向に突き出した d<sub>zz</sub>電子状態のエネルギーがフェルミレベル近傍に移動するためであることを見出している。また、遷移金属基盤上の白金原子膜のキュリー温度は室温よりもかなり高いことも計算で確認し、広い温度範囲で高い反応性が維持できることを指摘している。

#### (2) テトラヒドロホウ酸イオンの脱水素反応

密度汎関数理論に基づく第一原理電子状態計算手法を援用して、実験から推測されていた白金表面上でのテトラヒドロホウ酸イオンの脱水素反応の初期過程(BH<sub>4ad</sub> → BH<sub>ad</sub> + 3H<sub>ad</sub>)を確認し、燃料電池電極触媒表面のテトラヒドロホウ酸イオンの解離作用の起源を調査している。その結果、白金表面上でテトラヒドロホウ酸イオンは活性化障壁無しに解離吸着する一方、比較対象として調査したオスミウム表面上では解離せず分子状吸着することを示している。この傾向は実験結果と一致している。この反応性の差異の起源は、フェルミレベル近傍に存在する d 電子状態密度にある白金とオスミウムの差異によるものであることを見出している。さらに、オスミウム表面上においても共吸着した水分子や外部電場が存在すれば、テトラヒドロホウ酸イオンの脱水素反応が促進されることも明らかにしている。

以上のように、本論文は触媒に用いる材料金属種、磁性の効果、触媒表面上の共吸着不純物分子や外部電場が触媒作用へ与える影響に関して第一原理電子状態計算を援用して理論的に解明している。得られた知見は学術面のみならず、実社会に現在必要とされている技術開発に関しても有益であり、応用物理学、特に量子エンジニアリングデザインに寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【15】

氏名	ドアン デュイ ハイ Doan Duy Hai
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25629 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学位論文名	Full Discretization Process for Advection-Diffusion-Reaction Equations (移流・拡散・反応方程式に対する全離散化法)
論文審査委員	(主査) 教授 八木 厚志 (副査) 教授 笹井 秀明 教授 森川 良忠

### 論文内容の要旨

This thesis is intended to present a full discretization process to solving numerically advection-diffusion-reaction (ADR) equations and to show how to apply to various practical models. Our approach for discretization for ADR equations bases on method-of-lines (MOLs), which consists of two phases, spatial and temporal discretizations. The first phase is to discretize space variables and its result is a system of ordinary differential equations (ODEs). This system is numerically integrated in time variables afterward in the second phase of discretization process. Here we employ discontinuous Galerkin (DG) methods in the former and Rosenbrock strong stability-preserving ones in the latter phase.

The DG methods are able to be considered as an extension of classical finite element (FE) methods. The idea of FE methods in general and DG methods in particular is to divide computational domain into small pieces called elements and then to approximate the exact solution on each element by easy-to-compute functions (e.g. polynomials, wavelets). The main difference between these two kind of methods is that the numerical

solutions using the DG methods are allowed to be discontinuous element-to-element while they are required to be continuous on the whole domain if the classical FE methods is in used. Such discontinuities offer more degree of freedoms (DOFs) and therefore allows us more flexibility to design different discretization schemes for different terms in ADR equations. The main difficulty of using discontinuous functions in DG methods is how to transfer information such as fluxes in between elements. This task is quite trivial in classical FE methods because the numerical solution is continuous and hence the information is automatically shifted between elements. For DG methods, because of discontinuity, transferring information has to be done manually by carefully designing so-called numerical fluxes. With well-designed numerical fluxes, the DG methods are able to attain high order of accuracy and stability as well.

The spatial phase results a huge system of ODEs consisting of three discretized terms from advections, diffusion, and reaction. Each of these terms has completely different properties that require special treatment in the temporal phase. The discretized term corresponding to advection part as one will see is although non-stiff but containing in itself non-smooth operators. The non-stiffness and non-smoothness properties require an explicit solver. Meanwhile, the discretized term associated with diffusion and reaction parts is smooth but very stiff. These facts mean that our solver must be explicit with the discretized advection term and be implicit with the rest while it should be stable enough to preserve the positivity of our problems and fast enough to be realistically applicable.

This thesis is divided into four chapters. The first chapter introduces ADR equations and several models that lead to such kinds of mathematical equations. It also mentions several numerical solvers dealing with such kind of problems so far and our motivation to propose a whole new discretization procedure for ADR equations. The second chapter is concerned with the spatial discretization. Several numerical fluxes for advection and diffusion equations are investigated in this chapter. The most suitable ones are chosen to put together and fulfill the first phase of our procedure. The third phase is completed in the third chapter. A new class of temporal integration methods with respect to special properties of the semi-discretized system obtained in the previous chapter is proposed.

Numerical results of the new discretization procedure are given in the last chapter. By these results, the strength and shortcomings regarding efficiency, accuracy, and robustness of our methods are given.

### 論文審査の結果の要旨

物理学、化学、生物学、工学の多くの問題は、移流・拡散・反応方程式としてモデル化される。一般に自己組織化と呼ばれる現象は、拡散と、移流および反応との相反する効果の絶妙なバランスの上に実現するものと考えられている。そのような現象の特徴は、当然のことながらモデル方程式にも投影されており移流・拡散・反応方程式の数値計算においてもそれぞれの効果が有する特徴に十分注意を払った離散化法の構成が求められる。本研究では、空間変数については不連続ガレキン法を、時間変数についてはローゼンブロック法をそれぞれ基礎としてそれらを発展し組み合わせることにより新しい全離散化法を開発しており、その成果は以下の3点に集約できる。

1. 空間変数の離散化に関する不連続ガレキン法は、1982年に Chavent-Salzano により主に非線形移流方程式の数値計算のために開発された。有限要素間の各境界において流れに一定の不連続性を許す離散化法である。本研究では、これらの方法を拡散項も含む移流・拡散・反応方程式へも適用できるような形式へと拡張している。さらに、このような発展型離散化法について、その安定性を解析的に示している。

2. 時間変数の離散化に関するローゼンブロック法は、1963年に Rosenbrock により非線形常微分方程式の数値計算のために開発された。非線形方程式にルンゲ・クッタ法を適用するに当たり適当な線形化方程式で近似する方法を考案した。本研究では、不連続ガレキン法で空間離散された後の大規模常微分方程式系に対して、拡散・反応に由来する項と移流に由来する項に分別してステップな拡散由来項については陰のローゼンブロック法を適用しノンステップな移流由来項については陽のローゼンブロック法を適用して離散化する統合の方法を考案している。さらに提案離散化法についてその精度を多重ツリー理論により計算するとともに、その強安定性を示している。

3. 提案全離散化法の応用として、誘引化合物質を分泌することにより顕著な集合体を形成するバクテリア集団に関するその集合体形成過程を記述する方程式を扱っている。このような現象のマクロモデルは、バクテリアと誘引物質の拡散、バクテリアの走化性による移流、バクテリアの個体数の増殖（反応）を含む移流・拡散・反応方程式として得られる。走化性の係数が大きい場合、従来の全離散化法では計算の安定性が失われることが知られていた。本研究では、同係数が大きくなつた場合でも提案法の安定性が保たれることを検証するとともに、実際の数値計算により同係数の増大とともに出現パターンがカオス状から定常斑点型に変化することを見出している。

以上のように、本論文は移流・拡散・反応方程式に対する全離散化法について研究したもので計算科学、特に計算数学に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【16】

氏名	ニエム テイ ミン ホア Nghiem Thi Minh Hoa
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25630 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学論文名	工学研究科精密科学・応用物理学専攻 Kondo Screening and Magnetic Ordering – Study of Magnetic Adatoms on a Metal Surface (近藤遮蔽と磁気秩序 – 金属表面上の磁性原子に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教 授 笹井 秀明 (副査) 教 授 桑原 裕司 准教授 草部 浩一 准教授 Wilson Agerico Diño

### 論文内容の要旨

In this work, we introduce our studies of magnetic adatoms on a metal surface to clarify the competition between Kondo screening and magnetic ordering. At single sites of adatoms, the Kondo screening of localized spins by the conduction electrons of the metal surface gives rise to the bound state, which is singlet at the ground state. While the interactions between adatoms, the indirect Ruderman-Kittel-Kasuya-Yosida (RKKY) and the direct exchange interactions, keep the magnetic ordering of the localized spins. The calculated results are carried out by the Quantum Monte Carlo and maximum entropy methods, detailed in the Appendices.

In Chapter 2, the competition between the Kondo screening and the RKKY interaction is studied in the system of two magnetic adatoms on a metal surface. At single sites of adatoms with a negligible RKKY interaction, the spectral densities exhibit the peak structures at the Fermi energy, the Yosida-Kondo resonance, corresponding to the bound state. On the other hand, the difference between the RKKY interactions in a bulk metal and on a metal surface is shown through the spin-spin correlation functions, which positive/negative value corresponds to ferromagnetic/antiferromagnetic (FM/AF) interaction. The oscillation of the RKKY interaction between the FM and AF regimes makes a significant fingerprint on the decrease and increase of the Yosida-Kondo resonance width.

In chapter 3, we consider the system of magnetic trimer on a metal surface to clarify the observation from the experiment. In the system of three magnetic adatoms on a metal surface, the competition between the Kondo screening and the RKKY interaction gives us the dependence of the Yosida-Kondo resonance on the number of nearest magnetic adatom neighbors. More specifically, the width of resonance decreases/increases with an increasing number of neighbors due to the FM/AF-RKKY interaction. In the system of three magnetic

adatoms on a metal surface, where the direct AF exchange interaction is also taken into account, we observe the feature of spectral density at the Fermi level changing drastically and strongly depending on the geometric configuration of three magnetic adatoms on the surface. In the isosceles configuration, the spectral density exhibits a peak structure near the Fermi level, which we attribute to the Yosida-Kondo resonance. In the equilateral configuration, no peak is observed near the Fermi level. This observation suggests the two separate regimes; the Yosida-Kondo dominant regime with the singlet ground state, and the magnetic frustration dominant regime with the degenerate ground state.

In Chapter 4, we clarify the existence of two separate regimes, suggested in Chapter 3. Changing from one regime to another is realized as we gradually switch the geometric configuration from the isosceles triangle to equilateral one. By calculating the spectral density, as well as the magnetic susceptibility for a wide range of temperatures, we prove the existence of the two separate regimes and suggest the critical crossover between these two regimes..

In Chapter 5, we summarize the understanding of competition between the Kondo screening and the magnetic ordering in the systems of a dimer and a trimer on a metal surface. Also, we give an outlook into the fundamental studies related to our study here.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、磁性原子が複数吸着した常磁性金属表面系の電子状態、および、磁気秩序について量子モンテカルロ法を援用して研究したものである。これらの研究は、近藤スクリーニングと磁気秩序の競合を明らかにすることを目的としている。吸着原子の単一サイトでは、芳田・近藤一重項状態が形成され、そこでは吸着磁性原子の局在スピンは、金属表面の伝導電子により遮蔽される。一方、吸着原子の局在スピン間に働く Ruderman-Kittel-Kasuya-Yosida(RKKY)相互作用、および、直接交換相互作用は、局在スピンの磁気秩序を保持する方向に働く。本論文の結果は、競合による系の振舞いを明らかにし、新たな物理現象を示唆するものである。

より具体的には、本論文では、以下の結論を得ている。

- (1)まず、二不純物近藤系に相当する、金属表面上に二つの磁性吸着原子がある系において、近藤スクリーニングとRKKY相互作用の競合を調べている。吸着原子間距離が大きくRKKY相互作用が無視できるとき、吸着原子の単一サイトにおけるスペクトル密度は、Fermiエネルギー近傍にピーク構造(Yosida-Kondo resonance)を示すことを確認し、吸着原子間距離が狭まるにつれ、RKKY相互作用の強度が無視できなくなると、強磁性(FM)領域と反強磁性(AF)領域との間で振動するRKKY相互作用が、Yosida-Kondo resonanceのピーク幅をFM領域で狭め、AF領域で拡げるここと、および、磁化率に大きく影響することを明らかにした。
- 次に二原子吸着系に関する上記研究を拡張して、三原子吸着系に関する研究を取り組んでいる。この系は、三不純物近藤系に相当するものであり、これまで、ほとんど研究が行われていなかった。
- (2)三原子吸着系では、近藤スクリーニングとRKKY相互作用の競合によって、Yosida-Kondo resonanceが、RKKY相互作用の強度と符号(FM/AF)に依存するだけでなく、最隣接の磁性吸着原子の数に応じてYosida-Kondo resonanceのピーク幅の上記変化量が増減する。
- (3)三原子吸着系においてRKKY相互作用に加え、反強磁性の直接交換相互作用を考慮すると、表面上の磁性吸着三原子の成す幾何学的構造が変化することに伴って、Fermiエネルギー近傍のスペクトル密度の特性が大きく変化する。正三角形の頂点に吸着原子が配置される構造では、スペクトル密度のFermiエネルギー近傍にピーク構造は見られない。それに対し、対称性を崩し、二等辺三角形の頂点に吸着原子が配置される構造では、Fermiエネルギー近傍に、Yosida-Kondo resonanceに由来したピーク構造が形成される。これらの結果は、縮退した基底状態を持つmagnetic frustration dominant regimeと、一重項状態を伴うYosida-Kondo dominant regimeの2つの領域があることを示唆している。
- (4)これら2つの領域の間の転移は、正三角形から二等辺三角形への幾何学的構造の対称性を崩す連続的な変化によ

り、実現される。広い範囲の温度領域で、スペクトル密度および磁化率を計算した結果から、(3)述べた、二領域の存在が証明された。さらに、これら2つの領域の間での臨界的なクロスオーバー、という新たな現象が観測された。

以上のように、本論文は複数の磁性原子が吸着した常磁性金属表面系で観測される、二不純物および三不純物近藤系に関する本質的な知見を示すものであり、本論文で得られた理論は、走査型トンネル顕微鏡観察等を用いた実験結果と整合していることからも、実験的裏付けを充分に得ているものであると示唆されており、優れた理論的成果であると認識される。よって、本論文は博士論文として価値があるものと認める。

#### 【17】

氏名	潘俊	(Pan Jun)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)	
学位記番号	第 25631 号	
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文名	Defects Mechanics using Computational Dislocation Dynamics by Level Set Method (レベルセット法を用いた計算転位動力学に基づく欠陥力学の研究)	
論文審査委員	(主査) 教授 濵谷 陽二 (副査) 教授 笹井 秀明 教授 森川 良忠	

#### 論文内容の要旨

Dislocations considered as the line defects in crystalline materials are the microscopic carriers of plastic deformation. A wide range of applications from atomistic to continuum views are utilized for describing dislocation evolutions. We proposed level set method (LSM) to solve the topologically complicate dislocation evolutions without any artificial local rule in a relative large material volume and time interval. LSM originally designed for modeling codimension-one objects can represent curves in two dimensions and surfaces in three dimensions, while attempts have been made to enable level set technique to represent codimension-two geometry by the intersection of the zero level surfaces from two level set functions. Therefore, LSM associated with fast marching method (FMM) successfully represents the curved intersection as a dislocation line in three dimensions from two hypersurfaces evolving under the prescribed extension velocities according to the interface. Spatial internal stress distributions in the region containing complex topological dislocation configurations can be easily calculated by the elastic field equations with dislocations in the infinite body. This stress field is solved efficiently using fast Fourier transformation (FFT), assuming a periodic boundary condition.

We successfully demonstrated dislocation/dislocation interactions under the complex internal stress fields caused by defects with the definition of mobility tensor containing climb and glide mobility constants. A prismatic dislocation loop

(PDL) shrinks automatically at an equivalent high temperature. And an Orowan loop expands and/or rotates from its original slip plane under applied shear stress fields. We also successfully demonstrated the formation of an Orowan loop from a gliding linear edge dislocation under an applied stress when it meets and bypasses an impenetrable particle.

In general, a screw dislocation tends to move in a certain crystallographic plane, but it can switch from one slip plane to the other with the same slip direction which is known as the cross-slip. The onset of the second stage in the work hardening of an fcc single crystal is associated with the onset of cross-slip. However, there are a number of possible mechanisms for cross-slip working in the final stage of work hardening. Since the determination of the activation energies for these processes is very complicated, the detailed analysis of stage II remains uncertain. We showed the process of cross-slip and double cross-slip of an initial Orowan dislocation loop and evaluated the internal stress field of the double cross-slipped dislocation loop by level set dislocation dynamics (LS-DD). We also investigated how the change of the dislocation configuration produced different internal stress field in the material and affected the other dislocations as a Peach-Koehler force.

As the other complex defect interaction, the punching of coaxial PDLs in crystalline materials at precipitate-matrix interfaces without long-range applied stress is often observed by experiments. Precipitates employed in strengthening technique of quench-aging process generate misfit strain in the vicinity and constitute nucleation sites for PDLs. These misfit stresses associated with internal stresses from PDLs can be the barriers for mobile dislocations in matrix phase, and thus they are the reasons for precipitation hardening. With creating constrained cylindrical slip surface where the inclusion-matrix interface meets the maximum resolves shear stress, LS-DD successfully realized the complete formation of PDL from two initial small half dislocation loops. As a result, we explained the change of elastic strain energy during this nucleation phenomenon quantitatively.

In summary, instead of utilizing local rules to re-enact the already known phenomena, LS-DD gives us demonstrations of dislocation evolutions that topological changes happen naturally and thus the explanations of the mechanisms for unclear phenomena become more convincing. The stress field obtained in three dimensions also gives us the facilities for discussing elastic properties during the whole process of the dislocation evolution.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、原子面のずれとして材料中に存在する線欠陥の転位を2曲面の交差する線として表現し、物理的に意味のある曲面の移動速度のもとで交差線を追跡するレベルセット法を用いた転位動力学法による欠陥力学問題を検討したものである。レベルセット法は、境界線の多様な変化を幾何学的に表現する数学的モデルとして、これまで最適化問題における形態の変化や、2相体の界面移動等に適用してきた。このレベルセット法により転位線を表し、周期条件を課した転位を含む異方性弾性体により応力場を求め、その応力場のもとで転位に働くピーチ・ケラー力により2曲面を移動させる。この手法により、複雑な3次元の転位線の発展挙動を求める転位動力学の計算力学モデルを確立し、材料欠陥場に適用している。その主な成果は以下のとおりである。

- (1) Fast Marching Method を本モデルに取り込むことで、形態の複雑な超平面の交差を首尾良く表すことができ、高速フーリエ変換 (FFT) を導入することにより欠陥を含む周期条件を課した弾性場を高速に計算することができた。このモデリングにより、無限体に一個の球形介在物があり、それに対して初期に直線状の転位線が適当な外部応力場のもとで接近し、介在物と転位の相互作用を厳密に評価しながら、介在物まわりに一個のオロワン転位ループが本手法により形成できることを示している。
- (2) 一すべり面上に存在する転位ループは、複雑な応力状態のもとでそのすべり面を変えることができる。この挙動を交差すべりと言い、転位間の複雑な力学挙動を産みだす基礎メカニズムの一つである。提案した計算力学モデルを用いて、交差すべりを生じさせる応力場を変化させ、特別な局所ルールを設定することなく交差すべりの生成できることを示している。転位ループ内の力学的相互作用と外部応力場のもとで、必ずしも単純な形状ではない転位線をレベルセット法により表現が可能になり、直線転位を仮定する解析モデルとの差異を明確にしている。

(3) 一個の球形介在物とマトリクスとのミスマッチひずみから生じる内部応力場を弾性力学により厳密に表し、その応力場のもとで3次元のプリズマティック転位ループを生成させる力学モデルを提案している。2円筒の交差により表した曲線のうち、マトリクス側に拡張する部分と介在物内部の部分に分ける手法を考案し、前者のせん断ループが応力場のもとで交差すべりを起こし、最終的には異符号のセグメントの会合と消滅により、一個のプリズマティック転位ループをはじめて形成させている。また、この一連の過程における系全体の弾性ひずみエネルギーの変化を計算し、転位の生成過程との対応を明確にしている。

以上のように、本論文はレベルセット法という数学モデルと、材料の線欠陥である転位の力学モデルをあわせ込んだ転位動力学法により、3次元的に複雑な形態を持つ転位の発展挙動を明らかにしたものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【18】

氏名	とくのたけひろ 徳野剛大
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25632号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科知能・機能創成工学専攻	
学位論文名	Fabrication and characterization of transparent electrodes using silver nanowires (銀ナノワイヤ透明導電膜の作製と特性評価)
論文審査委員	(主査) 教授 菅沼 克昭 (副査) 教授 南埜 宣俊 教授 藤原 康文 教授 安田 秀幸 教授 平田 勝弘 教授 中谷 彰宏 教授 浅田 稔 准教授 能木 雅也

#### 論文内容の要旨

本研究では、プラスチックフィルム上に作製するフレキシブル透明導電膜として、銀ナノワイヤ透明導電膜の低温プロセスについて検討した。また、高導電性を有する透明導電膜を作製するために、銀ナノワイヤの分散液を用い、泡をテンプレートとする自己組織化現象を利用して、銀ナノワイヤ網目配線透明導電膜を作製することができた。

プレス法により、プラスチックフィルム上に銀ナノワイヤ透明導電膜を室温作製することに成功した。エタノールと水で洗浄した銀ナノワイヤ透明導電膜を25MPaで室温プレスしたところ、光透過率80%、シート抵抗10Ω/□の銀ナノワイヤ透明導電膜を作製することができた。この特性は、200°Cで加熱処理した銀ナノワイヤ透明導電膜の特性と同等である。高導電性を発現したメカニズムは、プレス法による銀ナノワイヤ間の圧着であることを解明した。さらに、プレス法を用いることで銀ナノワイヤ透明導電膜の表面粗さを低下させ、銀ナノワイヤ透明

導電膜上に有機薄膜太陽電池を作製することに成功した。

銀ナノワイヤにカーボンナノチューブを添加することで、60°Cの低温プロセスでプラスチックフィルム上に透明導電膜を作製することに成功した。そのメカニズムとして、カーボンナノチューブが銀ナノワイヤ間を橋渡しすることで透明導電膜の導電性が向上することを見出した。この手法を用いると、基材に圧力を加えることなく、低温プロセスで透明導電膜を作製可能である。

泡中の銀ナノワイヤの自己組織化現象を利用して、高導電性を有する網目配線透明導電膜を作製した。泡中の銀ナノワイヤは泡の稜線に凝集する性質を有する。この性質を利用して、銀ナノワイヤを含んだ泡を2枚のガラス板で挟み、網目配線透明導電膜を作製した。200°Cで加熱処理した網目配線透明導電膜は、光透過率84%でシート抵抗 $6.2\Omega/\square$ という高導電性を示した。このシート抵抗の値は、ランダムネットワークを利用した銀ナノワイヤ透明導電膜の約1/3の値だった。高導電性が得られた理由は、ランダムネットワークを利用した銀ナノワイヤ透明導電膜の厚みが100-200nmであるのに対して網目配線の厚みが $2-20\mu\text{m}$ と厚いためであることを解明した。

本研究で提案した銀ナノワイヤ透明導電膜の作製プロセスは、いずれも溶液法で簡便に作製可能であることから、ロール・トゥ・ロールプロセスに適用可能である。そのため、本成果は有機・無機太陽電池、有機EL照明、あるいは、タッチパネルなどの次世代フレキシブルデバイスの実用化に大きく寄与することが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

透明導電膜は、太陽電池・有機EL照明・タッチパネルなどのエレクトロニクスデバイスにとって重要な構成要素である。従来は、透明導電膜として主にスズ添加酸化インジウム(ITO)透明導電膜が用いられてきた。しかしながら、インジウム資源枯渇によるインジウムの価格高騰の問題から、ITO透明導電膜の代替材料が求められていた。本研究では、銀ナノワイヤを用いた塗布による透明導電膜作製に注目し、課題であった低温プロセスの可能性の検討、各種特性の向上に焦点を当て、塗布法によるITO代替透明導電膜形成の可能性を見極め、新たな技術の提案を行うことを目的とした。その結果として、以下の成果が得られている。

- (1) 銀ナノワイヤを合成しプラスチック基板へ塗布し、透明導電膜を作製した。従来は、十分な低抵抗と高い光透過率を得るために200°C以上の加熱焼成が必要であったが、塗布膜プレス法を用いることで、室温でプラスチックフィルム上に銀ナノワイヤ透明導電膜の作製に成功し、シート抵抗値 $10\Omega/\square$ 、光透過率80%以上を達成した。
- (2) プレス法で作製した銀ナノワイヤ透明導電膜の繰り返し屈曲試験を行ったところ、加熱焼成法では数十回で劣化するのに対して、1000回までほとんど変化しない優れたフレキシブル性を示すことが判った。微細組織観察から、プレスにより銀ナノワイヤの交叉箇所が機械的につぶれ、良好な金属結合を形成していることを明らかにした。
- (3) プレス法により、銀ナノワイヤ透明導電膜の表面粗さを100nm程度まで低減でき、これによって銀ナノワイヤ透明導電膜上有機薄膜太陽電池を作製し、蒸着で形成したITO膜と同等の発電効率を得ることに成功した。
- (4) 機械的圧力を加え無い場合でも、銀ナノワイヤとカーボンナノチューブをハイブリッド化することで、60°Cの低温キュアプロセスでプラスチックフィルム上に透明導電膜を作製できることを示した。
- (5) 透明導電膜の導電性・透明性を向上させるため、泡中の銀ナノワイヤの自己組織化現象を利用して立体網目状透明導電膜の作製に成功した。作製した透明導電膜は、透過率84%、シート抵抗 $6.2\Omega/\square$ を示した。

以上の様に、本論文は銀ナノワイヤを用いたITO代替透明導電膜の溶液塗布による作製に取り組み、従来不可能であった低温プロセスを実現した。得られた成果と技術提案は、いずれも塗布による簡単な方法で作製可能であることから、ロール・トゥ・ロール・プロセスに適用が可能である。ITO代替透明導電膜は、有機太陽電池・有機EL素子・タッチパネルなどの多くのフレキシブルデバイスへ必要とされており、広範囲な応用が期待される。

よって本論文は、博士論文として価値あるものと認める。

【19】

氏名	金 昌宰 (Kim Changjae)
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25633 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	Inkjet printing of highly conductive lines with metallic nanoparticle inks (金属ナノ粒子インクを用いた高導電性のインクジェット印刷配線)
論文審査委員 (主査)	教授 菅沼 克昭
(副査)	教授 南埜 宣俊 教授 安田 秀幸 教授 平田 勝弘 教授 中谷 彰宏 教授 浅田 稔 准教授 能木 雅也

#### 論文内容の要旨

本研究では、プラスチック基板へ銀ナノ粒子インクをインクジェット印刷した配線の性能を向上させるため、印刷配線の加熱プロセスならびにプラスチック基板のコーティングレイヤを検討した。本論文が提案した方法は、低電気抵抗・耐熱性・密着性・細線化・ファインピッチ化など導電性配線の性能改善に寄与する。その結果、インクジェット印刷による配線作製技術は、従来の配線作製技術を代替できる可能性があることを確認できた。

第2章では、銀ナノ粒子インクジェット印刷配線において、線幅と体積抵抗率の関係を明らかにした。また、配線の加熱条件を制御して、細いインクジェット配線においても低い体積抵抗率を実現した。

細い印刷配線では、溶媒が蒸発する際、インク溶媒が激しく内部対流し、銀ナノ粒子は配線内部で不均に分布した。その結果、印刷配線の中央部に空隙が生じ、配線は大きな体積抵抗率を示した。そこで、印刷配線を緩やかに加熱してインク溶媒の内部対流を抑制すると、細い印刷配線でも、銀ナノ粒子が緻密に分布し、小さな体積抵抗率を示した。

第3章では、低抵抗な印刷配線を実現するために、プラスチック基板へのコーティングレイヤに関する検討を行い、インク溶媒だけを吸収するコーティングレイヤが適切であることを明らかにした。

シリカナノ粒子を塗布した空隙型コーティングレイヤでは、インク溶媒と銀ナノ粒子が空隙へ吸収され、印刷配線の電気抵抗値は大きくなかった。一方、ポリマーコートした膨潤型コーティングレイヤでは、インク溶媒のみが吸収され、銀ナノ粒子はコーティングレイヤの上に残った。その結果、インク溶媒の内部対流は抑制され、印刷配線は小さな電気抵抗値を示した。

第4章では、空隙型コーティングレイヤへ撥液処理を施し、空隙型コーティングレイヤにおいても低抵抗な印刷配線を実現した。

空隙型コーティングレイヤに撥液処理を施すと、空隙への銀ナノ粒子吸収が防止され、低抵抗のインクジェット印刷配線が作製できた。また、撥液処理した空隙型コーティングレイヤの基板を用いると、配線のエッジが非

氏 名	いけ お な こ 尾 直 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 3 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	電子ビーム積層造形法を用いた新規複合構造体の創製と生体適用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中野 貴由 (副査) 教 授 藤本 慎司 教 授 荒木 秀樹

常にクリアで無処理ポリイミド基板より約3倍程度厚い配線が作製できた。このことにより、限られたスペースで低抵抗の印刷配線を作製できるため、デバイスの小型化が実現できると考えられる。

本研究では、インク組成を変えずに、金属ナノ粒子インクを用いたインクジェット印刷配線の低抵抗化を達成した。本成果は、近年実用化がめざましいインクジェット印刷配線を用いたデバイスの性能改善に大きく寄与するものであるため、今後、RFID、ディスプレイ、太陽電池などのデバイスへの応用が期待される。

### 論文審査の結果の要旨

ナノ粒子を適当な溶媒に分散させたインクを用いインクジェット印刷することで、配線やデバイスがオーデマンドに形成でき、新たなエレクトロニクス製造技術として期待されている。インクジェット配線では、インクジェットヘッドからの吐出のためにインクが溶媒を多量に含むが、印刷後の基板上ぬれ広がり、溶媒乾燥による配線形状変化の理解と制御が必要になる。これまで、ナノ粒子インクの挙動に対して基板の表面状態の影響や溶媒乾燥による影響は十分に理解されていなかった。本論文は、フィルム基板上のインクのぬれ制御処理、及び、溶媒乾燥による配線形状や微細組織への影響を理解することを目的としている。その結果として、以下の成果が得られている。

- 1) 銀ナノ粒子インクジェット印刷配線において、線幅を変化させて体積抵抗率を評価したところ、300  $\mu\text{m}$ 幅以下の微細配線で体積抵抗率が大きくなることが判明した。微細組織を評価した結果、微細配線ではコーヒーリング効果が著しく、特に、配線中央部に微少なポイドが形成され、見かけの体積抵抗率増加を引き起こしていることを明らかにした。
- 2) 銀ナノ粒子インクジェット配線の加熱時の昇温速度を制御することで、細線においてもコーヒーリング形成を抑制でき、低い体積抵抗率が実現出来ることを明らかにした。
- 3) 銀ナノ粒子インクジェット配線で低抵抗な印刷配線を実現するために、プラスチック基板上のオーバーコート層の検討を行い、インク溶媒だけを吸収する高分子型コート層が配線の低抵抗を実現し、コート層として適切であることを明らかにした。
- 4) フィルム基板上に形成した微細空隙型コート層を用い空隙のサイズの影響を調べたが、サイズに依らずナノ粒子インクの空隙への浸透が認められ、十分な低抵抗が得られないことが判った。そこで、微細空隙コート層を持つフィルム基板に撥液処理を施しインクジェット配線を行った結果、浸透無しにインクの基板上ぬれ制御が可能になり、低抵抗印刷配線が実現することを明らかにした。

以上の様に、本研究では、金属ナノ粒子インクを用いたインクジェット印刷配線の特性に及ぼす、インク溶媒乾燥がもたらすコーヒーリング効果の影響、基板上のインクぬれ広がりと表面処理の関係を調べ、各現象が生じるメカニズムを明らかにし、結果としてインク組成を変えずに配線の組織を最適化し低抵抗化出来ることを示した。本成果は、近年実用化がめざましいインクジェット印刷配線を用いたデバイスの性能改善に大きく寄与するものであり、今後、RFID、ディスプレイ、太陽電池などのデバイスへの応用が期待される。

よって本論文は、博士論文として価値あるものと認める。

### 論文内容の要旨

本研究では、任意形状付与が可能な電子ビーム積層造形法を利用し、マクロスケールからナノスケールまで、種々のスケールに注目しながら材料の構造パラメータ、材質パラメータの制御を行い、新規材料の創製、既存材料の高機能化を目指した。さらに、医療応用を目指し、生体用インプラントの作製を行うとともに、生体埋入試験によりその有効性の検討を行った。本論文は以下に示す9章にて構成されている。

第1章は序論であり、近年注目を集めるラピッドマニュファクチャリングの社会的背景とその特徴、および本研究にて注目する電子ビーム積層造形法の特徴および重要性について述べた。

第2章では、電子ビーム積層造形法を利用したマクロ構造制御の可能性を検討するため、造形パラメータを制御し、一つのCADデータから種々の気孔率、気孔径を有する三次元構造体の作製し、力学機能の支配因子を明らかにした。

第3章では、除去が必須な不要物であると考えられていた原料金属粉末がミクロスケールを有する点に注目し、第2章で作製されたマクロ構造を有する溶融凝固材中の気孔部に対して原料粉末の導入を行い、同一組成を持ちながら異なる力学機能を有する材料の複合化を試みるとともに、その力学機能支配因子の解明を行った。

第4章では、マルチスケール複合構造体中のマイクロスケール構造制御を試みるとともに、一軸圧縮試験を行いその力学機能のマイクロスケール構造依存性を評価した。

第5章では、電子ビーム積層造形法によりハニカム構造体の多孔質構造体および複合構造体の作製を行い、その力学機能の異方性制御を検討した。

第6章では、電子ビーム積層造形のパラメータの一つである電子ビームスキャナ速度を制御し、電子ビーム積層造形法のパラメータ制御によるマルチスケール構造体化の可能性の検討を行った。

第7章では、Ti合金構造体中におけるナノ組織制御を目的として、FE-SEM/EBSP法を用いて、材料組織学的、結晶学的解析を行い、構造体中の結晶粒の伸展方向および成長方位の解明を進めた。

第8章では、細胞遊走性の向上、生体骨類似のヤング率・異方性による応力遮蔽効果の抑制を目的として、連結型一方向性孔を導入したインプラントの創製を試み、さらにその有効性の検討を行った。

第9章では、本研究により得られた成果を総括した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、任意形状付与が可能な電子ビーム積層造形法を駆使し、ナノスケールからマクロスケールまで、種々のスケールに注目しつつ、材料の構造パラメータ、材質パラメータの制御を行い、新規材料の創製、既存材料の高機能化を行っている。特に、医療応用を目指し、生体用インプラントの作製を行うとともに、生体埋入試験によりその有効性の検討を行っている。

第1章は序論であり、材料の力学機能制御に対する材質パラメータと構造パラメータ制御的重要性について述べている。構造パラメータの制御手法として近年注目を集めるラピッドマニュファクチャリングの社会的背景とその特徴、および本研究で注目する電子ビーム積層造形法の特徴および重要性について明確に説明している。

第2章では、電子ビーム積層造形法を利用したマクロ構造制御の可能性を検討するため、造形パラメータを制御し、CADデータから種々の気孔率、気孔径を有する三次元構造体を作製し、力学機能の支配因子を解明している。

第3章では、第2章で作製されたマクロ構造を有する溶融凝固材中の気孔部に対して原料粉末の導入を行い、同一組成を保ちながらも、異なるスケールおよび力学機能を持つ新規複合構造体の創製を試みるとともに、その力学機能支配因子の解明を行っている。

第4章では、マルチスケール複合構造体中の粉末間のネック制御により、応力-ひずみ曲線上にプラトー領域の発現や衝撃吸収性の付与が可能であることを見出している。

第5章では、電子ビーム積層造形法により、材料のハニカム構造体化を行うとともに、ハニカム構造体化による力学機能の異方性制御の可能性を検討している。

第6章では、電子ビーム積層造形体創製時のパラメータの一つである電子ビームスキャン速度を制御することで、ワンプロセスによるマルチスケール複合構造体創製の可能性の検討を行っている。

第7章では、Ti合金構造体中におけるナノ組織制御を目的として、FE-SEM / EBSP法を用いて、積層造形体の材料組織学的・結晶学的解析を行い、積層造形体中の結晶粒の伸展方向および成長方位の解明を行っている。

第8章では、細胞遊走性の向上、生体骨類似のヤング率・異方性による応力遮蔽の抑制を目的として、連結型一方向性孔を導入したインプラントの創製を試み、さらにその有効性を証明している。

第9章では、本論文により得られた成果をまとめ、積層造形法の有効性を総括している。

以上のように、本論文は三次元構造制御による材料力学機能の高機能化を可能にする新規手法・概念を与えるものであり、材料工学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【21】

氏 名	お 小 薄 孝 裕
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 3 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学 位 論 文 名	共晶相を活用した Fe-Cr-Ni 合金の凝固割れ防止技術に関する研究
論 文 審 査 委 員 (主査)	教 授 小溝 裕一
(副査)	教 授 廣瀬 明夫 教 授 才田 一幸 教 授 南 二三吉

## 論文内容の要旨

本論文では、凝固割れの点から忌み嫌われているものの鋼材の高機能化の点より積極的な添加が望まれる元素量を低減せざるとも凝固割れ感受性を低減できる共晶相を活用した新しい手法を開発することを目的とした。そのために、まずSUS304系及びSUS347H系溶接金属の凝固現象とBTRの関係を明らかにした。そして、本研究にて新たに提案した共晶相を活用した凝固割れ手法の適用事例として、耐溶接割れ性から見た高P添加一オーステナイト系ステンレス耐熱鋼の成分設計の考え方について述べた。その後、高P含有一オーステナイト系溶接金属の凝固割れ防止手法について検討を行い、希土類焼結物及びCr系炭化物の晶出を活用した高P含有一オーステナイト系溶接金属の凝固割れ防止手法を提案し、その妥当性を検討した。本論文は8章より構成されている。

第1章は緒言であり、本研究の背景と凝固割れに関する研究事例並びに凝固割れ予測手法の現状について特徴を示し、凝固割れ防止手法の限界について提議した。そして、本研究的目的と構成について述べた。

第2章では、ステンレス鋼溶接金属における凝固モード制御の理解を深めるために、凝固速度の高速化に伴う凝固モード遷移挙動を放射光を用いた時分割X線回折システムを用いてその場観察した。そして、凝固モード遷移を考慮したステンレス鋼溶接金属における凝固モードを簡便に推定しうる数値モデルも提案した。

第3章では、凝固過程にてNbCが晶出するSUS347H系鋼を対象に、放射光を用いた時分割X線回折システムを用いて溶接凝固過程におけるNbCの晶出挙動を明らかにした。そして、NbCの晶出を考慮したオーステナイト系ステンレス鋼溶接金属凝固過程におけるミクロ偏析挙動を予測可能な数値モデルも提案した。

第4章では、次世代18-8系耐熱鋼として開発を進めている高濃度のPを添加したオーステナイト系ステンレス耐熱鋼に注目し、高P化により懸念される凝固割れとHAZ割れを防止可能な最適母材成分設計の考え方について検討した。

第5章では、高濃度のPを含有する場合において凝固割れ感受性を低減可能な共晶相を活用した新しい凝固割れ防止手法として、希土類焼結物の晶出を用いたPの無害化効果について検討した。

第6章では、同じく共晶相を活用した新しい凝固割れ防止手法の一つとして、Cr系炭化物の晶出を用いた凝固割れ感受性低減手法を提案し、Pの無害化効果について検討した。

第7章では、Cr系炭化物の晶出を活用した凝固割れ防止手法のメカニズムを液相の残存形態の点から明らかにするために、マルチフェーズフィールド法を用いて溶接凝固過程での組織形態の変化を計算した。

第8章では、本研究で得られた結果を総括した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、凝固割れの点から忌み嫌われているものの鋼材の高機能化の点より積極的な添加が望まれる元素量を低減せざるも凝固割れ感受性を低減できる共晶相を活用した新しい手法を開発することを目的とした。そのために、まずSUS304系及びSUS347H系溶接金属の凝固現象とBTRの関係を明らかにした。そして、本研究にて新たに提案した共晶相を活用した凝固割れ手法の適用事例として、耐溶接割れ性から見た高P添加オーステナイト系ステンレス耐熱鋼の成分設計の考え方について述べた。その後、高P含有オーステナイト系溶接金属の凝固割れ防止手法について検討を行い、希土類焼化物及びCr系炭化物の晶出を活用した高P含有オーステナイト系溶接金属の凝固割れ防止手法を提案し、その妥当性を検討した。本論文は8章より構成されている。

第1章は緒言であり、本研究の背景と凝固割れに関する研究事例並びに凝固割れ予測手法の現状について特徴を示し、凝固割れ防止手法の限界について提議した。そして、本研究の目的と構成について述べた。

第2章では、ステンレス鋼溶接金属における凝固モード制御の理解を深めるために、凝固速度の高速化に伴う凝固モード遷移挙動を放射光を用いた時分割X線回折システムを用いてその場観察した。そして、凝固モード遷移を考慮したステンレス鋼溶接金属における凝固モードを簡便に推定しうる数値モデルも提案した。

第3章では、凝固過程にてNbCが晶出するSUS347H系鋼を対象に、放射光を用いた時分割X線回折システムを用いて溶接凝固過程におけるNbCの晶出挙動を明らかにした。そして、NbCの晶出を考慮したオーステナイト系ステンレス鋼溶接金属凝固過程におけるミクロ偏析挙動を予測可能な数値モデルも提案した。

第4章では、次世代18-8系耐熱鋼として開発を進めている高濃度のPを添加したオーステナイト系ステンレス耐熱鋼に注目し、高P化により懸念される凝固割れとHAZ割れを防止可能な最適母材成分設計の考え方について検討した。

第5章では、高濃度のPを含有する場合において凝固割れ感受性を低減可能な共晶相を活用した新しい凝固割れ防止手法として、希土類焼化物の晶出を用いたPの無害化効果について検討した。

第6章では、同じく共晶相を活用した新しい凝固割れ防止手法の一つとして、Cr系炭化物の晶出を用いた凝固割れ感受性低減手法を提案し、Pの無害化効果について検討した。

第7章では、Cr系炭化物の晶出を活用した凝固割れ防止手法のメカニズムを液相の残存形態の点から明らかにするために、マルチフェーズフィールド法を用いて溶接凝固過程での組織形態の変化を計算した。

第8章では、本研究得られた結果を総括した。

以上のように、本論文では溶接凝固割れ低減の新しい手法を取り扱っており、こうした研究成果の溶接工学・溶接技術の開発研究への貢献は多大である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【22】

氏 名	ち 千 葉 康 丈
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 25636 号
学 位 授 与 年 月 日	平成24年9月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 论 文 名	建築鉄骨柱梁溶接接手のフランジ端部表面き裂の脆性破壊評価手法
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 南 二三吉 (副査) 教授 小溝 裕一 教授 多田 元英 准教授 大畠 充 名古屋大学大学院工学研究科マテリアル理工学専攻准教授 田川 哲哉

## 論文内容の要旨

本研究は、建築鉄骨の破壊安全性を評価する手法を構築することを目的として、柱梁溶接接手に要求される変形能を満たすのに必要な継手の破壊靭性値を算出する手法を提案した。破壊駆動力にはCTODを用い、継手の破壊靭性を兵庫県南部地震後の改良型ディテールで脆性破壊起点となりやすい梁端の溶接熱影響部の粗粒域(CGHAZ)の靭性で代表させ、表層パスの位置より採取する厚さ10mmの三点曲げ破壊靭性試験片を用いて評価した。

柱梁接手の破壊限界評価としては、破壊靭性試験片の限界CTODをそのまま用いる従来手法では、破壊靭性試験片と構造部材の塑性拘束の大きな差から、かなり安全側の評価となる傾向があるので、ワイル応力クライテリオンに基づく等価CTOD比を用いて、破壊靭性試験片の厚さ効果を考慮した塑性拘束補正を行った。この塑性拘束補正では、ISO27306で定義される等価CTOD比をHAZ切欠き試験片に用いることに対する継手の強度的ミスマッチの影響のないこと、及び継手元厚から厚さ10mmに減厚した破壊靭性試験片を用いることに対する等価CTOD比への影響(板厚補正係数 $\gamma_{10}$ )を解析的に検討した。

一方、建築鉄骨の分野では、三点曲げ試験片やコンパクト試験片等の破壊靭性試験片を用いた靭性評価は鋼材が薄く、シャルピー試験が一般的であり、必要変形能に対応するCGHAZの必要靭性を吸収エネルギーで評価できることが望ましい。このような工業的な観点から、本研究では、490MPa級鋼柱梁溶接接手の表層パスのCGHAZに特化した限界CTODとシャルピー吸収エネルギーの相関関係を構築した。

日本建築センターより発行されている「鉄骨梁端溶接接合部の脆性的破断防止ガイドライン・同解説」による靭性要求では、対象とする欠陥タイプや寸法が明確でなく破壊力学の根拠に乏しいこと、多層溶接HAZのシャルピー靭性を表層ビードと同入熱条件のワンビードHAZのシャルピー靭性と対応づける際のデータが少なく信頼性に乏しいこと、HAZ靭性の評価に用いる $f_{HAZ}$ 値(鋼材の化学成分から計算)において窒素の影響の検討が不十分であること等の課題が残されており、本研究の目指す鉄骨の脆性破壊防止に関する取組みの背景となっている。

柱梁接手の脆性破壊発生限界評価へのワイル応力クライテリオンの適用性の検討では、三点曲げ破壊靭性試験、及び端部貫通き裂を有する中型引張平板の破壊試験を実施し、溶接部の材質不均一と強度的ミスマッチの影響に着目した。HAZ切欠き試験片の破壊試験では、母材と溶接金属の強度比 $Sr=1.17$ と $Sr=1.39$ の継手の限界CTOD分布はほぼ等しく、この強度比の範囲では限界CTODに及ぼす強度的ミスマッチの影響は特に見られないことを示した。脆性破壊起点は三点曲げ試験も中型引張平板もCGHAZにあり、CGHAZが破壊の発生を支配していた。その上で、三点曲げ破壊靭性試験片の破壊限界CTODが中型平板引張試験片の破壊限界CTODよりも小さくなることに対し、

ワイル応力を適用した破壊限界評価が可能であることを示した。

柱梁継手の破壊限界評価に用いる塑性拘束補正の検討では、等価CTOD比に母材と溶接金属の強度的ミスマッチの影響がないことを示すとともに、板厚補正係数 $\gamma_{10}$ を定量化するための解析を行った。等価CTOD比が強度的ミスマッチの影響を受けないのは、ワイル応力に及ぼす強度的ミスマッチの影響が三点曲げ破壊韧性試験片と広幅構造要素とで、ほぼ同程度であることによる。また、板厚補正係数 $\gamma_{10}$ は、梁フランジ厚さの影響を受けるのはもとより、破壊韧性試験片のCTODの影響を受け、厚さ10mmの破壊韧性試験片のCTODが0.1mmを超える範囲では、降伏比と強度比の影響も受けることを示した。

提案した等価CTOD比の柱梁継手の破壊限界評価への適用性の検討では、継手の形状不連続をモデル化した幅変試験体、及び表層CGHAZより採取した三点曲げ破壊韧性試験片（厚さ10mm）の破壊試験を行なった。幅急変試験体の限界CTODを破壊韧性試験の限界CTODから提案した等価CTOD比を用いて予測したところ、幅急変試験体の破壊試験で測定された限界CTODと概ね一致した。これより、ワイル応力クライテリオンに基づく塑性拘束補正を適用した本提案手法は、破壊韧性試験片の限界CTODからの継手の破壊限界評価、及び継手の必要変形能からの表層CGHAZの要求韌性値の算定に適用できることを示した。

また本手法では、建築鉄骨の分野ではシャルピー試験が一般的であることを踏まえ、柱梁接合部の実用入熱範囲で作製された490MPa級鋼柱梁継手の表層バスのCGHAZに限定した限界CTODとシャルピー吸収エネルギーの相関関係を構築し、柱梁継手の設計要求に見合う表層CGHAZの必要破壊韌性をシャルピー試験で評価できるようにした。

本提案手法を用いて、柱梁継手の変形性能確保のための表層CGHAZの必要韌性を試算し、脆性的破断防止ガイドラインで規定されている韌性要求値の考察を行った。厚さ10mmの破壊韧性試験片の必要CTOD値は、設計条件（要求変形能、想定欠陥寸法）や継手ディテール（フランジ厚さ、降伏比）が梁端の必要CTOD値、等価CTOD比、板厚補正係数 $\gamma_{10}$ それぞれに及ぼす影響を積で受けて変化し、き裂深さの影響を強く受けた。また、同ガイドラインで規定されている溶接熱影響部の必要吸収エネルギー70Jを満たす継手に、どの程度の破壊ひずみが期待できるかを算出したところ、試算の範囲では、破壊ひずみは490MPa級鋼の一様伸びよりもかなり小さく、同ガイドラインの要求韌性値70Jは脆性破壊防止の必要十分条件とはなっていない。

本研究は、兵庫県南部地震後の改良型ディテールで脆性破壊起点と想定される梁端溶接始終端の表層CGHAZを対象に、梁端の破壊限界と厚さ10mmの破壊韧性試験片の破壊限界を関連づける塑性拘束補正手法を提案し、柱梁接合部の要求変形能を満たすのに必要な表層CGHAZの破壊韌性値を定量化する手法を構築した。

### 論文審査の結果の要旨

兵庫県南部地震での建築鉄骨構造物の被害を教訓として、脆性破壊防止の対策が設計、施工、材料の各方面で提案され、2003年に「鉄骨梁端溶接接合部の脆性的破断防止ガイドライン・同解説」が日本建築センターより発行された。同ガイドラインでは、脆性破壊防止に必要な溶接部韌性として、シャルピー吸収エネルギー70J以上を規定している。しかし、継手の想定欠陥寸法・形状には何ら言及なく、限られた範囲の実験での継手破断耐力とシャルピー衝撃値の単純相関から70Jを導いており、破壊力学的根拠に欠けている。本研究は、この問題に対して、破壊韧性試験片と構造要素の塑性拘束差を組み入れた新しい破壊力学アプローチにより、建築鉄骨の脆性破壊防止に必要な材料韌性を定量的に決定する手法を構築することを目的としている。なお、同ガイドラインによる継手ディテールの改良後は、もし脆性破壊が起こるとすれば、梁端の溶接部フランジ端から生じる傾向にあり、この部位に生じうる表面欠陥に特化した評価手法を展開している。本論文で得られた主たる結論をまとめると以下のようである。

(1) 破壊韧性試験片と構造要素の塑性拘束差の補正には、ワイル応力を脆性破壊駆動力として、両者が等しいワイル応力をとるCTOD（き裂先端開口変位）の対応関係を「等価CTOD比β」の形で標準化したISO27306の手法が有力である。ISO27306は構造用鋼が対象で、βを溶接部に適用するには、溶接部特有の強度的ミスマッチ（母材と溶接金属の強度差）の影響を取り込む必要があるが、強度的ミスマッチは破壊韧性試験片と構造要素の各応力場に影響してβの分母分子に同等に作用する結果、βは強度的ミスマッチの影響をほとんど受けない。

(2) 柱梁継手の脆性破壊起点である熱影響部粗粒域(CGHAZ)の韌性を評価する試験法として、継手表層バスのCGHAZに板厚貫通型のき裂を設ける厚さ10mmの破壊韧性試験片を用いる方法を提案している。これにより実継手と同じ破壊

起点組織・伝播方向を再現できる。しかし、この試験結果から実継手の破壊性能を評価するには、実継手との板厚差の影響を考慮する必要がある。そこで、厚さ10mmと原厚の両破壊韌性試験片が等しいワイル応力をとるCTOD関係を補正係数 $\gamma_{10}$ として提案し、 $\gamma_{10}$ を継手厚さ、CTODレベルなどの関数としてノモグラフ化している。

(3) 補正係数 $\gamma_{10}$ とβを用いると、厚さ10mmの韌性試験片の限界CTOD、 $\delta_{10,\text{cr}}$ から柱梁溶接継手の限界CTOD、 $\delta_{\text{cr}}$ を、 $\delta_{\text{cr}} = \delta_{10,\text{cr}} / \gamma_{10} \beta$ として予測できる。柱梁継手を模擬した幅急変継手の破壊試験により、これを実証している。

(4) 構造としての要求変形能が与えられれば、脆性破壊することなくその性能を満たすのに必要な溶接部韌性（厚さ10mmの破壊韧性試験片の限界CTOD）は、 $\delta_{10}^R = \gamma_{10} \beta \delta^R$ として評価できる（ $\delta^R$ ：構造要素継手の必要CTOD）。

(5) CTOD 韌性をシャルピー吸収エネルギー $vE^R$ に換算する式を提案し、必要吸収エネルギー $vE^R$ が梁の要求変形能や想定欠陥寸法、継手厚さなどにどのように依存するかを定量化している。これにより、ガイドライン提案の $vE^R$ が70Jとなるのは、要求変形能にもよるがき裂寸法や継手厚さが比較的小さい限られた場合であることを明らかとしている。

以上のように、本論文はワイル応力破壊基準の適用によって、建築鉄骨の脆性破壊防止に必要な溶接部韌性を、梁の要求変形能、想定欠陥寸法、継手厚さなどの関数として定量的に決定できる手法を構築し、建築分野の設計者・技術者に馴染みのあるシャルピー吸収エネルギーで必要韌性を評価できるように、提案手法の工業化を図っている。ここで開発された手法は、建築鉄骨をはじめとする溶接構造の健全性評価分野、ならびに、溶接強度設計工学の発展に資するところが大である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【23】

氏名	ザーチ リン ZARCHI LINN
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第25637号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	Studies on Configuration and Control of High Voltage DC Transmission with Energy Storage Devices (エネルギー貯蔵装置を有する直流送電の構成と制御に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 伊瀬 敏史 (副査) 教授 舟木 剛 教授 高井 重昌 教授 谷野 哲三 教授 白神 宏之

### 論文内容の要旨

In this dissertation, we developed the configuration of HVDC systems with SMES in DC link to compensate power fluctuation caused by renewable power source. In addition, power stabilization control for AC grid is proposed. PWM-based VSC-HVDC systems show many advantages compared to the thyristor based CSC-HVDC system. One prominent feature is that the VSC-HVDC system has the potential to be connected to weak ac systems where the CSC-HVDC system has difficulties. The author also proposed a

novel control method by virtual synchronous generator (VSG) for stabilization of weak ac system. VSC using VSG control behaves like a synchronous machine. The aim of this development is to realize power system stabilization in the case of power fluctuations caused by distributed generators and to maintain a secure power grid operation of weak ac systems. The outcomes of this study are summarized as follows:

- (1) To stabilize power flow in one terminal of HVDC systems which are interconnected to renewable energy sources in another terminal of HVDC link, incorporating SMES into DC link is very effective. The advantage of connecting SMES in DC link is that the independent power stabilization on both terminals of HVDC link can be accomplished by the common SMES.
- (2) The proposed control system for SMES is effective in power flow stabilization of both CSC-HVDC with series-connection and VSC-HVDC with shunt-connection. However, shunt-connection type leads the reduction of the cost of interfaces for power conversion. Moreover, shunt-connection type helps the system for reliability because the system can be divided into two sides independently and there is no affected manner in other side converter station. On the other hand, dc link capacitor voltage is at fixed value of high voltage dc line voltage in shunt-connection type. Therefore, the withstand voltage in design of SMES coil has to take into account in shunt-connection of dc link while the dc link capacitor voltage can be set at freely in series-connection type.
- (3) In order to fully utilize the potential of VSC-HVDC for a weak ac system, a novel control virtual synchronous generator (VSG) method for grid power stabilization is proposed. Conventional speed deviation method is also applied to verify the advantage of proposed new VSG method. Although both VSG and speed deviation control can stabilize grid power to avoid the influence of disturbance, VSG control is superior to the conventional speed deviation control because VSG can keep grid frequency to its nominal value without speed information from a generator. Moreover, VSG has virtual inertia which can enhance the system frequency in restoring to its nominal value. Therefore VSG can contribute to enhance the natural inertia response of the system.

This study can be continued in power system stabilization for both terminal grids of HVDC links by applying virtual synchronous motor (VSM) control in one converter station while applying virtual synchronous generator (VSG) control in another converter station.

The proposed system configuration of HVDC system with SMES connection in DC link has not existed in commercial operation. However, with the integration of renewable energy to the existing electrical grid and interconnecting power systems, this proposed configuration and control method will be utilized in power system utility in near future.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、高圧直流送電 (High Voltage DC Transmission, HVDC) の直流側にエネルギー貯蔵装置を設置することにより再生可能エネルギー電源の出力変動を抑制するような装置構成とその制御方式についてまとめたものである。エネルギー貯蔵装置として、電力系統での利用を想定し、大出力の電力放出が可能で、繰り返し充放電の特性に優れている超電導マグネット (Superconducting Magnetic Energy Storage, SMES) を用いて検討を行っている。交流と直流の変換をつかさどる交直電力変換器としては、直流送電や周波数変換所で一般的に用いられている他励式電流形交直電力変換器の他に、高調波フィルタや無効電力補償装置が不要で、近年直流送電として実用化例も現れている自励式電圧形交直電力変換器について検討を行っている。また、系統安定化制御方式として、仮想同期発電機 (Virtual Synchronous Generator, VSG) を用いた系統安定化制御を検討している。得られた結果は以下のとおりである。

- (1) HVDCの直流側にエネルギー貯蔵装置を設置することは再生可能エネルギー発電の出力変動による系統の不安定性を解消するために効果的である。HVDCで連系された系統の送電側・受電側いずれの側における電力変動も1台の貯蔵装置により吸収可能である。このことによりHVDCの直流側に設置された共通のエネルギー貯蔵装置により送電側・受電側の両系統の安定化が可能である。

- (2) エネルギー貯蔵装置として超電導マグネットを用いる場合、電流形交直電力変換器の場合は直流チョッパ回路を通して直流線路に並列に超電導マグネットを接続するのに対し、電圧形交直電力変換器の場合は直流チョッパ回路を通して直流線路に並列に超電導マグネットを接続する。直流線路に並列に接続する構成の方がエネルギー貯蔵装置を分散させ、全体の信頼性向上を図ることが出来ることや、電圧形交直電力変換器が自励式であるため、無効電力や高調波の問題が無い、といった点で有利である。しかしながら、エネルギー貯蔵デバイスである超電導マグネットに加わる電圧が直流送電の送電電圧になるため、超電導マグネットの電圧設計に注意を払う必要がある。
- (3) エネルギー貯蔵装置を有するHVDCによる系統安定化手法として、仮想同期発電機を用いた系統安定化制御を検討した。仮想同期発電機を用いることによる安定化効果を計算機シミュレーションで検証した結果、発電機の回転角速度を検出す方式と同等の安定化制御結果が得られることが示されている。仮想同期発電機を用いる方式の利点は発電機の回転角速度を検出す必要が無く、電力システムのように多数の発電機がある場合に有利である。

以上の研究成果より、エネルギー貯蔵装置である超電導マグネットをHVDCを構成する交直電力変換装置で共有し、再生可能エネルギー発電の電力変動による系統安定化を行う手法について、装置構成および制御系の構成が明らかとなつた。再生可能エネルギー発電の出力不安定性を解決する一つの手段として有用であると考えられる。

以上のように本論文は、HVDCにエネルギー貯蔵装置を接続することによって、再生可能エネルギー発電を多数含む将来の電力システムの安定化制御を行うために有益な知見を与える内容となっており、この分野の技術の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【24】

氏名	三姓	科	健
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)		
学位記番号	第 25638 号		
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文名	全光変調フォーマット変換に関する研究		
論文審査委員 (主査)	教授 北山 研一		
(副査)	教授 井上 恭 准教授 丸田 章博 教授 河崎 善一郎		
教授 三瓶 政一 教授 滝根 哲哉 教授 馬場口 登			
教授 溝口 理一郎 教授 鷺尾 隆			

#### 論文内容の要旨

本論文は、筆者が大阪大学大学院工学研究科（電気電子情報工学専攻）在学中に行った大容量光通信システムのための全光変調フォーマット変換に関する研究成果をまとめたものであり、以下のように構成されている。

第一章は序論であり、本研究の背景として、高速大容量光通信を実現するためのフォトニックネットワークお

より光変調フォーマットの技術発展について述べ、全光変調フォーマット変換を導入するメリットを明らかにした。そして、全光変調フォーマット変換の研究動向を調べると共に現状の技術課題について述べ、本研究の動機付けを行った。

第二章では、光通信における変調フォーマットおよび各変調フォーマットの送受信器構成について紹介した。そして、全光変調フォーマット変換が必要となるネットワーク構成および変換機能を実現する光デバイスについて説明した。

第三章では、半導体光増幅器(Semiconductor Optical Amplifier: SOA)を用いた全光変調フォーマット変換法を提案した。具体的には、SOA-MZIを用いた全光On-Off-Keying(OOK)/Binary Phase Shift Keying(BPSK)変換、全光OOK/Quadrature Phase Shift Keying(QPSK)変換、全光OOK/16 Quadrature Amplitude Modulation(16QAM)変換の3つの変換法を提案した。はじめに、提案する変調フォーマット変換に使用するSOA-マッハ・ツエンダー干渉計(Mach-Zehnder Interferometer: MZI)型波長変換器の構成および動作原理を説明した。さらに、キャリア・レート方程式を用いた理論解析方法、その理論に基づいて行う計算機シミュレーションモデルを示した。そして、提案する各変換法の動作原理を説明し、実現可能性を計算機シミュレーションまたは原理確認実験により示した。

第四章では、光ファイバ中の非線形効果を用いた全光OOK/Phase Shift Keying(PSK)変換法を提案した。はじめに、光ファイバ中のパルス伝搬を記述する非線形シュレディンガー方程式と、全光変調フォーマット変換に利用する相互位相変調(Cross-Phase modulation: XPM)について説明した。次に、提案する変換法の動作原理を説明し、実現可能性を計算機シミュレーションおよび原理確認実験により示した。

第五章は結論であり、本研究で得られた成果について総括を行った。

#### 論文審査の結果の要旨

現在、新興国でのインターネット利用者の急増、インターネットビデオやファイル共有等のインターネットを流れるコンテンツの多様化により、世界のインターネットトラフィックは増え続けている。増え続けるインターネットトラフィックに対応するためには、ノードにおける処理負荷軽減と光ファイバ1本あたりの伝送容量の増大が求められている。ノードにおける処理負荷軽減する上で有望な技術として、全光信号処理を利用したフォトニックネットワークがある。また、伝送容量の増大する上で、新しい光変調フォーマットを利用した伝送が商用伝送システムに実用化されている。これらの2つの技術を効率良く融合させるには、ノードにおける全光変調フォーマット変換が将来必要となる。

本論文では、全光変調フォーマット変換に関して得られた2つの研究成果についてまとめている。

(1) 半導体光増幅器(SOA)を用いた全光オンオフキーイング(OOK) / 2相位相シフトキーイング(BPSK)変換、全光OOK/4相位相シフトキーイング(QPSK)変換、全光OOK/16値直交振幅変調(QAM)変換の提案を行い、計算機シミュレーションまたは実証実験によって提案する変換方法の実現可能性を示す。特にOOK/BPSK変換、OOK/QPSK変換については世界で初めて全光で変換する方法を提案し、実際に光デバイスを構成して実証を行っている。さらに、変換動作の特性や変換後の信号の伝送特性のデータを取得し、光通信システムへ応用する場合の有効性を示している。

(2) 光ファイバ中の非線形効果を用いた全光OOK/BPSK変換、全光OOK/多値位相シフトキーイング(多値PSK)変換を提案し、計算機シミュレーションまたは実証実験によって提案する変換方法の実現可能性を示す。また、(1)で得られた結果および既に提案されている全光変調フォーマット変換の論文を引用し、定量的に変換方法の性能の比較を行っている。そして、現状の光通信システムに導入する場合は本論文で提案するSOAを用いた変換方法が適していること、将来40Gsymbol/secを越える高速な伝送速度のネットワークが構成された場合は本論文で提案する光ファイバ中の非線形効果を用いた変換方法が有力となることを示唆している。

以上のように、本論文は、SOAまたは光ファイバ中の非線形効果を用いた全光変調フォーマット変換が全光信号処理を利用した将来のフォトニックネットワークに寄与できることを示している。また、計算機シミュレーション及び実証実験における提案方法の結果から、工学的な見地から見て非常に評価の高い成果といえる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	ティラユット Theerayuth Plirdprin ブアーデビン
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25639号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科環境・エネルギー工学専攻
学位論文名	Thermoelectric Properties of Cu-M-Te (M = Ga or In) Ternary Compounds with Diamond-like Structure (ダイヤモンドに類似した結晶構造を有するCu-M-Te (M = GaまたはIn) 三元系化合物の熱電特性)
論文審査委員	(主査) 教授 山中 伸介 (副査) 教授 山本 孝夫 教授 下田 吉之 准教授 中川 貴 准教授 黒崎 健

#### 論文内容の要旨

In this thesis, the thermoelectric (TE) properties of Cu-M-Te ( $M = Ga$  or  $In$ ) ternary compounds were studied, with the purpose of finding new high performance TE materials. This thesis is composed of five chapters.

In the first chapter, the basic science, engineering, and theory of TEs were explained.

In the second chapter, the TE properties of  $Cu_2Ga_5Te_9$  and  $Cu_2In_4Te_7$  were studied. Both compounds showed  $p$ -type semiconductor characteristics with the defect zinc-blende structure in which one-seventh of the cation sites are structural vacancies. It was revealed that these compounds exhibited relatively high TE figure of merit  $ZT$  due to the suitable value of the Hall carrier concentration and low lattice thermal conductivity.

In the third chapter, the polycrystalline high density samples of  $Cu_3Ga_5Te_9$ ,  $Cu_2Ga_4Te_7$ ,  $CuGa_3Te_5$ ,  $CuGa_5Te_8$ , and  $CuGaTe_2$  were prepared and the effect of the amount of vacancies on the TE properties of these compounds with zinc-blende or chalcopyrite structure was examined. It was found that both the Hall mobility and the lattice thermal conductivity decreased with increasing the amount of vacancies; however, the decreasing rate of the Hall mobility was larger than that of the lattice thermal conductivity, indicating that the vacancies scattered carriers much more than phonons. Therefore, the existence of the vacancies degraded the TE performance of these compounds; in other words,  $CuGaTe_2$  without vacancies would show the best TE figure of merit.

In the fourth chapter, the TE properties of polycrystalline bulk samples of  $CuGaTe_2$  with the chalcopyrite structure were examined. It was discovered that  $CuGaTe_2$  is an outstanding TE material with the maximum  $ZT$  value of 1.44 at 950 K. The suitable value of the Hall carrier concentration and significantly reduced lattice thermal conductivity at high temperatures make this compound a promising high-performance  $p$ -type TE material.

In the last chapter, the obtained results were summarized and the following conclusion was proposed. The ternary compound  $CuGaTe_2$  with a diamond-like structure is a novel high performance  $p$ -type TE material applicable at high temperatures.

本論文は、高性能熱電材料を開発することを目的として、ダイヤモンドに類似した結晶構造を有する Cu-M-Te ( $M = Ga$  または In) 三元系化合物の熱電特性を研究したものである。本論文は、以下の五章から構成されている。

第一章では、導入部として、熱電変換に関する基礎的な科学と理論及び過去に研究されている主要な熱電材料の熱電特性が述べられている。

第二章では、 $Cu_2Ga_7Te_7$  と  $Cu_2In_4Te_7$  の熱電特性が示されている。両物質とも p 型の半導体的特性を示し、その結晶構造は、カチオンサイトの七分の一が空孔となっている閃亜鉛鉱型構造であることが示されている。適切なキャリア濃度と低い格子熱伝導率により、両物質とも比較的高い熱電変換性能指数を示すことが見出されている。

第三章では、閃亜鉛鉱型あるいはカルコパイライト型の結晶構造を有する五つの化合物： $Cu_3Ga_5Te_9$ 、 $Cu_2Ga_4Te_7$ 、 $CuGa_3Te_8$ 、 $CuGa_6Te_8$ 、 $CuGaTe_2$ について、結晶中に含まれる空孔の存在量と熱電特性の関係が示されている。空孔の存在量が増大するにつれて格子熱伝導率とキャリア移動度の両方が低減するが、移動度の低減率が格子熱伝導の低減率よりも大きいことが見出されている。このことから、これらの物質群において、空孔の存在は熱電特性の向上にとって不利に働くこと、言いかえると、空孔を含有しない  $CuGaTe_2$  が最大の熱電変換性能指数を示す可能性があると結論付けられている。

第四章では、カルコパイライト型結晶構造を有する  $CuGaTe_2$  の高温熱電特性が示されている。 $CuGaTe_2$  は 950 K で熱電変換性能指数が 1.44 を示すことが見出されている。高溫域における適切なキャリア濃度と十分に低減された格子熱伝導率により、このような高い性能指数が導かれたとされている。 $CuGaTe_2$  は高溫域で応用可能な高性能 p 型熱電材料として有望であると結論付けられている。

第五章はまとめであり、本研究で得られた成果が要約されている。

以上のように、本論文は環境・エネルギー工学、特にエネルギーの有効利用技術としての熱電発電技術の開発に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## [26]

氏名	オスマン エムディー アミン Osman Md. Amin
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25640 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	Prediction of flow field and hydrodynamic forces around a ship with steady drift angles using an unstructured grid based RANS solver (非構造格子 RANS ソルバーを用いた斜航船舶まわりの流場と流体力の予測)
論文審査委員	(主査) 教授 長谷川 和彦 (副査) 教授 戸田 保幸 准教授 鈴木 博善

Viscous flow simulation around ships for manoeuvrability prediction has become one of the highly sought-after issues nowadays among the ship hydrodynamic researchers. Among many of the flow simulation techniques, RANS equation based flow solver has been proven to provide reasonably accurate predictions of results in ship resistance and propulsion fields. In case of ship manoeuvring, the applicability of RANS solver is yet to be firmly established in terms of predicting detail pressure and velocity distribution around the ship. For the established RANS solvers, the wake distribution at the propeller plane has been considered to be the most difficult quantity to predict accurately. The orientation and number of grid elements around the propeller plane dictate the solution accuracy for wake calculation. Mostly these factors are controlled by the turbulence model that has been used in the solver. The organization and implementation of different algorithms in a RANS solver depend upon three factors, i.e., grid topology, the complexity of the flow and the order of accuracy needed in the solution. Only through the manipulation of these algorithms the accuracy of solution can be achieved. Since the source codes of the commercial solvers are not available for public, the author in this thesis developed a RANS based flow solver for the prediction of flow field and hydrodynamic forces acting on a ship moving with steady drift angles. An unstructured grid system has been used in these simulations because it is easy to generate as compared to the structured grid. Although there are some inherent problems related to the discretization scheme concerning unstructured grid, recent advancements in the slope limiting algorithm prescribed the usage of unstructured grid in RANS solver to be much more efficient than before. On the above premises, this thesis investigates the following aspects related to the development of a RANS solver for ship manoeuvring simulation:

- For various drift angles of the moving ship, wake distribution and hydrodynamic forces are being calculated using the developed RANS solver. The effect of grid orientation at the propeller plane and usage of different turbulence models on the wake distribution have been thoroughly investigated. The dependency of the solution on grid types has been reduced through the development of the solver for unstructured grid on the framework of finite volume method. Substantially lower number of grids have been used in the simulations along with several wall function models.
- Verification and validation of the code are needed to evaluate the modelling errors involved with the solver. A standard procedure for this purpose has been used, which is based on Richardson Extrapolation technique.

The main conclusions of the study are:

- The calculated values of hydrodynamic forces and moment acting on the drifting ship show a reasonable accuracy in their determination through the usage of the developed RANS solver. An average error of 5.8% has been observed in the simulated data as compared to the experimental one. A slope limiter algorithm has been implemented in discretization of the diffusion term of the Navier-Stokes equation to maintain second order of accuracy and boundedness in the solutions.
- Three different grid sizes have been used to carry out the verification and validation study on the resistances acting on ships in straight ahead motion. Through the validation process it was concluded that modelling of the RANS simulation code was appropriate as long as the wave making resistance doesn't become significant. As the solver is still to be included with a free surface simulation algorithm, the validation of the code is justified as long as the Froude number of the ship remains around or below the value of 0.2.
- The dependency of the code on the grid size to simulate the wake distribution has been thoroughly examined. For different drift angles, it has been found that larger amount of grid element distribution around the propeller plane predicts comparatively better the wake distribution. The missing details of vortices in the simulation cannot be recovered even if the grid sizes are increased.
- The above mentioned drawback in the simulated result can be due to the usage of two equation

turbulence models in the solver. Since turbulence models are highly empirical in their nature of formulation, the near wall behaviour has been investigated using two different turbulence models. Usage of different wall function models has shown some imbalance in the determination of turbulence kinetic energy production and dissipation near the wall. These results got reflected in the simulated data for wake distribution, where the outline of the distribution has been predicted fairly well with occasional missing of subtle vortices.

- 5) An adaptive wall function, minimizing the grid dependency of the near wall turbulent flow behaviour, has been utilized to simulate the wake using a structured grid for straight ahead motion of the ship. In this method, the inclusion of laminarization effect and pressure gradient term in the viscous sub-layer has produced much better result in the determination of energy dissipation rate, which in turn shows significant improvement in the wake prediction at the propeller plane.

Real time simulation of different ship manoeuvring requires accurate determination of the total forces and moment acting on the ship hull. For these purposes, RANS simulations as carried out in this thesis not only provides the reasonable approximation of hydrodynamic forces acting on the hull, but also provides the details of the bow and stern vortices shed during steady drifting manoeuvres. These data may provide an insight into the way the viscous lift and drag forces get generated along the hull. The simulated wake distribution, although is missing some details at the propeller plane, the average wake fraction may get well predicted from these simulated data. Therefore, through the extension of this solver for moving grid simulation and consideration of rudder and simplified propeller model may provide the means to numerically predict the motion behaviour of actual manoeuvring ship.

### 論文審査の結果の要旨

船舶操縦性の推定に関して船舶周りの粘性流体のシミュレーションは高い関心を持たれている。いくつかの流体シミュレーション手法のうち、RANS (Reynolds Averaged Navier-Stokes) 方程式に基づく乱流モデルを用いた手法 (RANS ソルバー) はすでに船舶抵抗推進の分野では十分な精度で適用できることがわかっている。船舶操縦性に関しては、その適用性については、船体周りの圧力と速度分布の推定に関してはまだ十分とは言えない。RANS ソルバーにおいては、プロペラ面における伴流（船体周りの流れ）をいかに精度良く推定するかが重要である。そのためには、プロペラ面まわりの計算格子の形状と数がその精度に大きく影響する。また、RANS ソルバーで用いられている乱流モデルも重要である。こうした考察により、はじめて、求められる精度が得られる。市販のソルバーではそのソースコードが公開されていないので、その精度を高めるための細かい検討ができない。そのため、本論文では、定常な斜航角で進む船体に働く操縦流体力を推定する RANS ソルバーを自ら開発している。本論文では、さらに、その生成が比較的簡単な計算格子として非構造格子を採用している。しかし、この非構造格子にはその離散化スキームにいくつかの固有の問題があるが、最新の傾斜制限 (slope limiting) アルゴリズムを適用することにより、それを克服している。

本論文では船舶操縦性のシミュレーションに関する RANS ソルバーの開発に関して、以下のような点について検討を加えている。

A) 開発した RANS ソルバーを用いて、種々の斜航角中を進む船舶の伴流と流体力の計算を行っている。プロペラ面での格子の形状と乱流モデルの伴流推定に及ぼす影響について検討している。格子のタイプが解に与える影響を減少するため有限体積法を用いた非構造格子を用いたソルバーの開発を行っている。また、壁関数を用いて、格子数を格段に減らしている。

B) ソルバーのモデル化誤差を評価するため、リチャードソン外挿法に基づく数値的誤差解析とモデル誤差解析を行っている。

得られた結論は以下の通りである。

1) 開発された RANS ソルバーにより計算された斜航中の船体に働く流体力は十分な精度を持っている。実験値との平均誤差は 5~8% である。ナビエ・ストークス方程式の拡散項の離散化に関して 2 次オーダーの精度および有界性を保つため傾斜制限アルゴリズムを導入している。

2) 直進中の船舶の抵抗の精度検証のため 3 種類の大きさの計算格子を使って計算している。まだ自由表面を扱うアルゴリズムが導入されておらず、造波抵抗の影響が考慮されていないため造波抵抗が顕著でない速度の範囲 (フルード数 (速度の尺度影響を考慮した無次元数) が 0.2 以下) では開発されたソルバーは妥当であると結論している。

3) 伴流分布に与える計算格子の大きさの影響を検討している。斜航角の違いによるプロペラ面での伴流分布をうまく推定するためには十分な数の格子が必要であることを示している。ただし、計算格子数を増加しても斜航中のプロペラ面での伴流に現れる渦を正確に再現することはできていない。

4) 上述のソルバーの欠点は、乱流モデルによると考えている。乱流はその生成の性質上、理論的に求めることが難しいため、2 つの乱流モデルについて、壁近くでの流体の挙動について調査している。違った壁関数を用いて検討した結果、乱流の運動学的エネルギーの生成と壁付近での散逸がバランスしていないことを示している。これらの結果は、伴流分布に基づいて結論づけているが、細かい渦の生成を除いてはおおむねその分布は再現できている。

5) 壁付近での乱流の挙動において、その格子依存性を最小にする適応型の壁関数を構造格子に適用して、直進中の伴流分布を推定している。この方法と層流化効果と粘性流域における圧力傾斜を加味することによりエネルギー拡散率をうまく表現できており、その結果、プロペラ面での伴流分布の推定にかなりの改善が見られている。

さらに、船舶の操縦運動の推定を数値流体力学の手法を用いて行うためには、任意の運動中の船体に働く流体力を正確に求める必要がある。斜航中の船舶については、本論文で開発した RANS ソルバーが有効であり、船首尾に発生する渦の詳細についての知見も与えている。これによって、船体に働く粘性揚力と抵抗成分に関する知見も得られている。計算されたプロペラ面での伴流分布は詳細には差異があるものの、平均伴流についてはよく推定できている。したがって、本論文で開発されたソルバーをさらに発展させ、動的格子の採用と舵および簡単化されたプロペラのモデルを導入することにより、操縦運動中の船舶の挙動を数値的に解くツールとして期待される。

以上のように、本論文は、従来、実験的手法や過去の実績をもとにした推定式による方法が中心であった船舶操縦流体力の推定に対して、今後、主流となる可能性の高い数値流体力学による手法の適用性について検討したものであり、プロペラ面での伴流分布の推定、斜航中の船体に働く流体力の推定など多くの知見を与えていている。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	ビジャン サナアティ Bijan Sanaati
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25641 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科地球総合工学専攻	
学 位 論 文 名	An experimental study on the VIV hydrodynamics of pre-tensioned flexible cylinders with single and multiple configurations (初期張力がかかる一本および複数本の柔軟円柱に作用する渦励振の流体力学に関する実験的研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 加藤 直三  (副査) 教授 梶島 岳夫 准教授 鈴木 博善 准教授 飯島 一博

### 論文内容の要旨

Vortex-induced vibration (VIV) is a multidisciplinary field that involves fluid mechanics, structural mechanics and vibrations, complex techniques for data analysis and numerical methods applied to fluid dynamics and solid mechanics. The offshore industry has been at the forefront of the interest in this fluid-structure interaction subject, in the past decades. The VIV of drilling and production risers, tensioned leg platform (TLP) tendons, and subsea pipelines subjected to ocean currents has been a serious concern for ocean researchers and engineers. The present study is addressed to improve our understanding of the involved dynamics of flexible pipes in isolated and multiple arrangements subjected to cross-flow through laboratory experiments. To investigate and pursue our objectives, results obtained from analysis of data are presented and discussed in the form of vibration amplitude and its frequency, hydrodynamic force coefficients and their frequencies, variation of mean and fluctuating component of the axial tension, synchronization of the vibration of adjacent cylinders in multiple arrangements. The experiments and their corresponding objectives were achieved in two different phases as follows:

#### 1) Isolated (single) flexible cylinder

Due to large number of parameters involved with the VIV phenomenon, there is still great uncertainty in VIV design of these structures. Amongst the parameters not yet comprehensively studied are pre-tension and axial stiffness. Hence, in this phase of our study, we investigated the effects of pre-tension and axial stiffness on the dynamical responses of a flexible cylinder which was free to vibrate in three directions, i.e., axial, in-line and cross-flow. Main conclusions are as follows:

- a) High pre-tension, which reduces vibration amplitude, can significantly raise the lift coefficient. Specifically, a four-fold increase in pre-tension was found to correspond to an increase of approximately 57% in lift coefficient and a decrease of approximately 30% in vibration amplitude.

b) The ratio of dominant inline to cross-flow frequency was almost 2.0 except for the in-line lock-in and upper branch (highest amplitude) regions. In the in-line lock-in region the ratio was found to be 1.0, and in the upper branch the ratio reached 4.0 for the highest applied pre-tension, accompanied by broadening of the region in which this ratio is over 2.0.

c) The increasing rates of mean and fluctuating tensions increase with increasing axial stiffness and decrease with increasing pre-tension. For constant pre-tension, the increase of axial stiffness results in higher frequency increase rates, while the frequency increase rate slows with the increase of pre-tension.

#### 2) Multiple flexible cylinders

The interference among groups of cylinders is an important factor in marine and civil applications such as production and drilling risers, TLP tendons and moorings, subsea group pipelines, transmission lines, suspension bridges and heat exchangers which has been the subject of many studies in the past. In this phase of the present study, the effects of arrangements between pairs of cylinders in tandem, side-by-side and staggered configurations and among four similar cylinders in square configuration on their dynamical responses were investigated. One of the distinctive features of the present study from previous studies is that most of the previous studies on multiple cylinders were reported on stationary cylinders and few studies investigated the response of an oscillating cylinder in the wake of a stationary cylinder. The studies that show VIV dynamic response of multiple flexible cylinders (two or more cylinders) with low mass ratio and high aspect ratio are scarce, mostly, because of the complexity in the responses.

The main conclusions from the present study on multiple cylinders are represented here as:

- a) At none of the examined separation distances, the downstream cylinder (in the tandem arrangement) does not show build-up of upper branch (within the classical cross-flow lock-in region of single cylinder) and the amplitude response extends beyond the classical VIV lock-in region of a single cylinder.
- b) From the frequency response of the lift (transverse) force of downstream cylinder in tandem arrangement, the highest vibration amplitude at all the separation distances occurs whenever their frequencies transition into second modal value. The merit of the present study is that the WIV (wake-induced vibration) with the cross-flow frequency response could be connected and new relationship between dynamical parameters could be found.
- c) The wake interference effect on the mean drag force of downstream cylinder (in tandem arrangement) gradually decreases with larger separation distances. For higher reduced velocities, the average value of steady drag is about 1.15, half value of that of the single cylinder and the counterpart (upstream) cylinder.
- d) The fluctuating (unsteady) drag coefficient of the downstream cylinder (in tandem arrangement) in contrast to its steady drag shows higher values than that of the single cylinder during low reduced velocities.
- e) For small separation distance between two side-by-side cylinders, no synchronization is built up for very small range of reduced velocities. During the dominance of initial branch, strong synchronization is detected which are almost in anti-phase mode. For higher reduced velocities, no synchronization is detected.
- f) For small separation distance between two side-by-side cylinders, the upper branch of the cylinder (upper cylinder), toward which the gap flow is inclined, collapses and its frequency becomes higher. For larger separation distance, both cylinders have independent classical VIV amplitudes.
- g) From the responses of the square configurations of four flexible cylinders, we found that the effect of the wake interference is much more dominant than the proximity interferences on the dynamics of group cylinders.
- h) The responses of group cylinders arranged in multiple configurations cannot be directly inferred from the results of the idealized configurations of pair cylinders (tandem, side-by-side and staggered).

## 論文審査の結果の要旨

渦励振は流体力学と構造力学の連成問題の一つであり、特に海洋工学の分野では流体と構造が干渉を引き起こす重要な問題として扱われている。海流中にある海底石油・ガス掘削装置、海底石油・ガスの生産ライザーパイプ、緊張係留海洋機器のテンション、海底生産パイプラインなどは渦励振を引き起こし、科学的観点ばかりでなく、設計と運用の観点から重大な关心事となっている。本研究は、直交流中にあり、三方向、すなわち軸方向、主流方向および流れとの直交方向に自由に振動する一本および複数本の柔軟円柱に作用する渦励振の現象について、実際の運用に近い環境下での水槽実験を通して、新しい知見を得ることを目的とした。この目的を達成するために、この論文では柔軟円柱の振動振幅と振動数、流体力係数と振動数、軸張力と振動数、複数本の柔軟円柱の振動の渦励振現象について、水槽での実験を実施し、考察している。

本論文は9章から成り立っている。

第1章から第3章では、本論文の目的、方法、構成を述べ、次にこれまでの渦励振の研究について詳細に解説し、その中で、実際の現場で用いられているような、周りの流体との質量比が1に近くかつ大きな長さ対直径比の柔軟円柱に初期張力がかかる状態において、一本の柔軟円柱や複数本の柔軟円柱に作用する渦励振の現象が十分に解明されていないことを明らかにしている。そして水槽実験において、初期張力や軸剛性の設定法、円柱に作用する渦励振や流体力の計測法について述べている。

第4章では、初期張力がかかる一本の柔軟円柱に作用する渦励振に関する実験の結果を示し、静水中の円柱の固有振動数と円柱直径で無次元化された流速に対する主流方向および流れとの直交方向の柔軟円柱の振動振幅の変化や、抗力や揚力の流体力係数の変化について、初期張力や軸剛性をパラメータとして考察している。

第5章から第7章では、二本の柔軟円柱を用いて、前後並び、横並び、斜め並びと配置を変え、後流側の円柱の動的挙動に着目して考察を行っている。

第8章では、正方形の配置にした四本の柔軟円柱を用いて、後流側の円柱の動的挙動に着目して考察を行っている。

第9章は、この論文全体の結論を述べている。

本論文によって示された主な結果をまとめると、以下のとおりである。

### 1) 一本の柔軟円柱について

- a) 初期張力を大きくすると、振動振幅が小さくなり、揚力変動が非常に大きくなる。
- b) 流れとの直交方向の振動のロック・イン（渦励振の振動数が円柱の固有振動数に引き込まれる現象）の無次元流速に占める領域は、初期張力が大きくなると狭まり、一方、軸剛性が大きくなると広がる。
- c) 渦励振の主流方向に対する卓越周波数と流れとの直交方向の卓越周波数の比は、ほぼ2.0であるが、流れの主流方向における渦励振のロック・インの領域では、1.0となり、一方、流れとの直交方向における渦励振のロック・イン領域における流れとの直交方向の振動振幅が最大となる上側分岐域では、最も大きい初期張力に対して4.0に達する。
- d) 張力の平均値および変動値の無次元流速に対する増加率と振動数の無次元流速に対する増加率は、軸剛性が大きくなると増加し、初期張力が大きくなると減少する。

### 2) 複数本の柔軟円柱について

- a) 前後並びの配置にした二本の柔軟円柱の場合、実験で用いた二本間の距離の範囲において、下流側の円柱では、一本の円柱で見られるような流れとの直交方向の振動における上側分岐域の形成が見られず、一本の円柱の場合のロック・イン領域を超えて振動振幅が大きな領域が拡大する。また実験で用いた二本間の距離の範囲すべてにおいて、下流側の円柱の流れとの直交方向の振動では、前方の円柱の伴流に影響によって、第二モード領域に入っても、振動数が最大値を持つようになる。また下流側の円柱の平均抗力係数は、円柱間の距離が大きくなるにつれて徐々に小さくなる。大きい無次元流速では、下流側の円柱の平均抗力係数は約1.15であり、一本の円柱の場合や上流側の円柱の約半分となっている。また下流側の円柱の抗力係数の変動成分は、小さな無次元流速では、一本の円柱の場合より大きな値を持つ。

- b) 横並びの配置にした二本の柔軟円柱の場合、小さな円柱間の距離では、無次元流速が小さい場合は流れとの直交方向の振動におけるロック・イン現象は見られない。一本の円柱の場合に初期分岐域が見られる無次元流速の範囲では、互いの円柱が逆位相の動きで流れとの直交方向の振動におけるロック・イン現象が見られる。一本の円柱の場合に上側分岐域が見られる無次元流速の範囲では、流れとの直交方向の振動におけるロック・イン現象は見られず、円柱間の流れが主流に平行でなくなり、卓越振動数が大きくなる。さらに無次元流速が大きくなると、両円柱に作用する渦励振の相互作用はなくなる。
- c) 正方形配置にした四本の柔軟円柱の場合、前後の円柱の運動の相互作用が左右の円柱の相互作用よりも顕著である。

以上のように、本論文は、実際の運用に近い環境下での水槽実験を通して渦励振の現象を考察したものである。これまで十分に明らかにされてこなかった、周りの流体との質量比が1に近くかつ大きな長さ対直径比の柔軟円柱に初期張力がかかる状態における初期張力や軸剛性をパラメータとした一本や複数本の柔軟円柱に作用する渦励振の現象を解析し、新しい知見を与えるものと評価される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【28】

氏名	許 維 軍 (Xu, Weijun)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25642 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	Hydro-elastoplastic response of ship's hull girder in waves (波浪における船体桁の流力弾塑性応答に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 藤久保 昌彦 (副査) 教授 大沢 直樹 教授 村川 英一 准教授 飯島 一博

## 論文内容の要旨

Ultimate longitudinal bending strength of a ship's hull girder is an essential input to the ship structural design to ensure the safety of ships in extreme conditions. From the viewpoint of the risk-based design of ships, however, not only the ultimate strength of a hull girder but also the consequence of the hull girder collapse, i.e. how and to what degree the hull girder collapses in waves, needs to be evaluated, since the severity of the collapse is associated with the loss of the ship, its cargo, human lives, etc.

Progressive collapse analysis to evaluate the ultimate bending strength of the hull girder considering the buckling and yielding of structural elements is usually performed in a quasi-static manner by monotonously increasing the curvature of a cross section. However, the actual path of the progressive collapse behavior is followed neither by imposing forced displacement nor by imposing force. Instead, it can be followed only when the

interaction between elastoplastic structural deformation and fluid forces is taken into account. The post-ultimate strength capacity of the hull girder is also an important factor to evaluate such a consequence of the collapse.

The primary objective of the present study is to rationally assess the consequence of the ship's hull girder collapse in extreme wave loads. The dynamic collapse behavior of the hull girder in a large single wave is pursued numerically and experimentally based on the box-shape ship. Some important parameters to predict the severity of the collapse are specified based on the analytical solution. The severity of collapse of a bulk carrier in extreme waves is predicted based on a generic ship. Most significant interests are focused on two points. One is the interpretation of the numerical/experimental results by the analytical solution. The other is to clarify to what extent the hull girder may collapse in an extreme wave at an exceedance probability of 1/1000 in short-term sea states. Four sub-tasks are performed for achieving the objectives.

- A hydro-elastoplasticity approach based on the strip theory to predicting the dynamic collapse behavior of the ship's hull girder in waves is proposed and validated by scaled model tank tests.
- Parameters on which the severity of the collapse depends are clarified based on a box-shape ship.
- Experimental investigations into the collapse behavior of a box-shape hull girder subjected to extreme wave-induced loads are performed.
- The quantitative evaluation on the severity of collapse of the bulk carrier in extreme waves is addressed by utilizing the hydro-elastoplasticity approach.

The main conclusions obtained by numerical/experimental studies on the box-shape ship model can be summarized as follows:

- 1) The numerical simulation method can predict the collapse behavior both qualitatively and quantitatively. The method is validated against the tank tests using the box-shape scaled model.
- 2) It is clarified that the hull girder rapidly collapses to extreme loads after the ultimate strength is reached. The collapse is terminated when unloading starts at the collapsed section and the bending rigidity recovers.
- 3) The extent of collapse of the ship's hull girder depends both on its load carrying capacity model and load model. In particular, the reduction of the load carrying capacity after the ultimate strength and the slope after the ultimate strength largely affect the collapse behavior. Given the same magnitude of the external loads, the load with shorter time duration results in the smaller extent of collapse.
- 4) The above parametric dependences of the extent of collapse are clearly explained by the closed-form formula derived from the analytical solution.
- 5) They are also partly confirmed by the tank tests and small tank experiments under whipping loads. i.e. different collapse behaviors can be attained by changing the moment-displacement relationships of the scaled model. The smaller extent of collapse is observed for whipping loads induced by dropping a mass object.
- 6) Cumulative collapse tests are performed in a series of focused waves with fixed amplitude. As for the cumulative collapse, the increase rate of collapse is small at the beginning of the cycles. Then, it increases once the collapse starts to enter the path having reduction of load carrying capacity. This tendency can be explained by the closed-form formula, too.

The collapse behavior of a Capesize bulk carrier under an extreme wave in a severe short-term sea state is investigated by using the numerical simulation. The bending moment-rotational angle relationships obtained by using the program code, HULLST, which is based on the Smith's method are employed. It has been shown that:

- 7) Given the same amplitude of the extreme wave, the extent of collapse is smaller for the hogging than for sagging primarily due to the higher ultimate strength in hogging and the larger reduction of the capacity after the ultimate strength in sagging, and secondarily due to the slower reduction rate of the capacity after the ultimate strength in hogging.
- 8) These behaviors can be explained by employing the closed-form formula. On the other hand, the accuracy of the analysis results in the large deformation range obtained by using the HULLST code is yet to be confirmed

since the Smith's method employs a few assumptions including the Navier hypothesis of the cross-section, the one-frame length of the model and the collapse pattern of the stiffened plates over the one frame. FE analysis over a one hold length model should be employed for comparison, and then, the collapse pattern should be checked in terms of the deflection and strain distributions in the large deformation range. This should be further pursued in the future.

## 論文審査の結果の要旨

近年、船体構造のリスクベース設計法の導入が進められつつある。リスクが、破損確率と被害度の積で定義されることから、リスクベース設計法では破損確率だけではなく、被害度、すなわち「破損する場合にどの程度まで損傷が進むか」を評価することが求められる。このためには、弾塑性範囲における構造と流体の連成（流力弾塑性応答）や動的影響を考慮して、船体構造の崩壊現象を忠実に再現することが必要である。本論文では、船体桁の縦曲げ崩壊を対象として、構造の最終強度後の耐力低下を考慮した流力弾塑性解析モデルを考案し、崩壊変形量に関する支配パラメータを明らかにするとともに、水槽試験による計算結果の検証を行っている。さらに実船の崩壊変形量について考察している。その概要は、以下の通りである。

第1章では、本研究の背景について述べ、本論文の目的と構成を説明している。

第2章では、船体を2つの剛体梁と非線形回転バネにモデル化し、流体力については非線形ストリップ法を適用して、波浪中船体桁の流力弾塑性応答の数値解析モデルを定式化している。箱形浮体モデルの数値解析結果より、縦曲げ崩壊による船体桁の変形量（回転バネの塑性回転角）は、座屈崩壊による最終強度後の断面耐力の低下、変形による静的復原力分布の変化、慣性力の作用、等の影響を含む船体桁全体の力学平衡条件から決まり、特に最終強度後の断面耐力の低下率が、崩壊変形量の支配的パラメータの一つであることを見いだしている。

第3章では、同じ剛体・回転バネモデルについて、断面の曲げモーメント・回転角関係を区分線形化することにより、船体桁の流力弾塑性応答の解析解を導出している。これを基に、荷重速度が緩やかで準静的な崩壊挙動の場合の崩壊変形量を、荷重と断面強度および浮体の静的復原力係数に関する陽な数式で与えている。一方、荷重の作用時間が短く、衝撃的な応答の場合は、同じ荷重振幅でも崩壊変形量は小さいことを明らかにしている。これは、慣性力が変形を抑制する効果を持つことと、塑性変形が成長するためには、弾性的除荷を生じることなく荷重が一定時間、同一方向に作用することによる。本研究成果は、大型船舶で問題となるスラミング後の過渡振動（ボイッピング）の影響度評価に直接的に関係する成果である。そのほか、最終強度後の剛性低下率など各種パラメータに対する崩壊変形量の依存性を明らかにしている。

第4章では、実船と強度的に相似な水槽試験模型を設計し、過渡水波中の崩壊試験ならびにボイッピングを模擬した繰り返し衝撃負荷試験を行っている。曲げモーメント・回転角関係や荷重速度を変えて得られた試験結果は、数値解析結果および解析解とよく一致し、計算法の妥当性が示されている。

第5章では、ばら積貨物船の流力弾塑性応答を解析している。ばら積貨物船は二重底を有するため、サギング状態よりもホギング状態の方が、一般に最終強度が高く、また荷重再配分によって最終強度後の耐力低下が緩やかである。これらのことことが、崩壊変形量に有意に影響することを明らかにしている。

第6章では、本論文で得られた研究結果を総括するとともに、今後の課題を示している。

以上のように、本論文は縦曲げ崩壊による船体桁の変形量とこれに対する影響因子を、流力弾塑性応答解析により初めて定量的に明らかにしたものである。これらの成果は、船体構造のリスクベース安全性評価の確立に資するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	ファイサル マハムディン Faisal Mahmuddin
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25643 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	Design Optimization of a Floating Breakwater (浮き消波堤の設計最適化)
論文審査委員	(主査) 教授 柏木 正 (副査) 教授 加藤 直三 教授 青木 伸一 准教授 篠浦 宗彦

### 論文内容の要旨

From technical and economical points of view such as construction cost, transportability, environmental friendliness, and design flexibility, floating-type breakwaters are more preferable to be installed in a near-shore area than conventional gravity-type ones. However, because of complex hydrodynamic characteristics, applications of this type of floating breakwater seem to be still limited. The present designs for floating breakwaters are based mostly on intuitive trial and error and thus less efficient especially in finding shape geometry with higher wave-reflection performance over a wide range of wave frequencies. Accordingly, it is needed to develop an optimization scheme to determine semi-automatically and efficiently the shape of a floating breakwater which has high performance in the range of wave frequencies to be considered. In order to meet that technical demand, this dissertation presents a scheme for the design optimization of floating breakwaters and its verification and validation through experiments and numerical computations.

The design starts with seeking an optimal 2D model shape. For this purpose, an optimization method called Genetic Algorithm (GA) combined with Boundary Element Method (BEM) is employed as the main calculation method. In hydrodynamic computations using BEM, it is assumed that the free surface around a floating body extends to infinity and the water depth is also infinite. The accuracy of computed results by BEM is confirmed by checking satisfaction of the energy conservation principle and the Haskind-Newman relation for the wave-exciting forces. Moreover, since a floating body to be obtained will be of asymmetric shape and BEM is based on the potential-flow theory, an experiment using a manufactured asymmetric model is also conducted for both motion-fixed and motion-free conditions to confirm applicability of BEM. The results are favorable in the degree of agreement, convincing us of usefulness and correctness of the 2D analysis based on BEM.

After the above confirmation of the calculation method, the optimization is then performed using the combination of GA and BEM. In GA optimization, each side of body surface is represented by a Bezier curve which can be drawn conveniently by a set of control points. This set of control points represents a chromosome of an individual model. 8 control points encoded using binary number are used to draw a Bezier curve. The optimization starts by generating a certain number of random individuals. After that, genetic operators such as reproduction, crossover, mutation, and elitism are applied to form the next generation which satisfies certain fitness functions as a measure of the performance. In the present work, the roulette wheel selection method is

used for reproduction, the single-point crossover method based on the crossover probability is used for crossover, and mutation is implemented with the mutation probability. The fitness of each model is defined by the area of transmission-wave coefficient over the wave frequencies considered. Moreover in the present study, GA is implemented with a constraint that the transmission-wave coefficient must be less than 0.4 at maximum even at the longest possible wavelength considered. The process is repeated until there is no improvement anymore for certain numbers of generations so that the final model obtained is considered to be the optimal one.

However, the optimal performance obtained in the 2D analysis is expected to be different to some extent from that in real situation, because floating breakwaters in reality are finite in longitudinal length and the waves may be incident upon with oblique angle. In order to investigate 3D effects due to finite longitudinal length, the performance of the corresponding model in the 3D case is also analyzed. Higher Order Boundary Element Method (HOBEM) is employed for this purpose. The computations are performed for some different body lengths, and 3D effects on the wave-induced motions and wave elevation on the free surface around the floating breakwater are then discussed. Furthermore, for consideration in installation of a 3D real model especially in the body mooring, the drift forces induced by waves are also computed and its characteristics and 3D effects are discussed.

The main conclusions of the present study are:

1. A numerical analysis using 2D BEM on floating breakwaters with asymmetric shape has been performed, and its accuracy and correctness were confirmed by checking satisfaction of theoretically-proven relations such as energy-conservation and Haskind-Newman relations and also through a comparison with model experiments newly conducted in a wave channel using an asymmetric model of floating body.
2. An optimization scheme based on GA combined with BEM has been exploited to find semi-automatically and efficiently the optimal shape of a floating breakwater model which has a smaller value (less than 0.4 at maximum) of the transmission-wave coefficient over the range of wavelength of  $1 < \lambda/B < 7$  (where  $\lambda$  is the wavelength and  $B$  is the breadth of the body).
3. By computing with HOBEM for the corresponding 3D model with optimized shape at the transverse section and some different longitudinal lengths up to  $L/B = 20$ , a different performance from that of the 2D model was realized as 3D effects. However, it was confirmed that the trend in variation of wave-induced body motions or the free-surface wave elevation with respect to the wavelength becomes similar to the 2D one as the longitudinal body length increases.
4. 3D wave effects on the hydrodynamic forces and resultant wave-induced body motions were confirmed to be not so large. However, the free-surface wave elevation was found to be much dependent on the measurement position, that is, spatially three dimensional even near the middle of a longer body.
5. The drift force for a longer body (even for the case of  $L/B = 8$ ) was virtually the same as that for the 2D body in values over the range of all wave frequencies considered, and thus the 2D analysis can be used for evaluation of the wave drift force in the design.

### 論文審査の結果の要旨

湾内での各種の養殖目的などで、ある特定海域に静穏域を実現するためには、比較的環境に優しく、しかも設置および撤収が容易で建造コストが安いなどの理由から、浮き消波堤が好まれる。しかしながら、一般的には浮体の流体力学的な特性が複雑であるため、非常に広い波周波数領域のすべてで消波性能に優れた浮体形状を求めるることは容易ではなく、これまでの設計の殆どは、試行錯誤的に行っており効率的ではない。したがって、消波性能に優れた浮き消波堤の形状を効率良く、ほぼ自動的に決定できる最適化手法の開発が期待されている。その要求に応えるために、本論文では浮き消波堤の設計最適化手法を提示し、その手法の妥当性を水槽実験と数値計算を通して検証している。

まず本論文の前半では、消波性能に優れた浮体の2次元断面形状を求めるために、遺伝的アルゴリズムと境界要素

氏 名	オレクシイ ボンダレンコ Oleksiy Bondarenko
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 4 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学 位 論 文 名	Ensuring Safe Operation of Ship Propulsion Plant in Actual Seas (実海域での船舶推進プラントの安全な運転を確実にするための研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 柏木 正 (副査) 教 授 戸田 保幸 准教授 梅田 直哉 准教授 箕浦 宗彦

### 論文内容の要旨

The released statistics of incidents in the world wide fleet reveal a great reduction in the number of casualties of merchant ships and at the same time confirm that the ship machinery continues to be the major cause of serious faults, followed by groundings and collisions. Moreover in ship accidents which were attributed to weather, grounding and fire/explosion, the propulsion plant failures may have been a contributory or initiatory factor. Although the operation of ships in actual seas has received much research attention in recent time covering safety, economy and performance aspects, the safety of propulsion plant operation within the framework of ship operation has been considered scarcely.

The problem of propulsion plant safe operation is defined as the operation with minimum risk of accidents or faults, which can cause the loss of ship propulsion. The operational conditions of a propulsion plant closely interrelate with those of a propeller disturbed by waves and ship hull transitional motions. Thus the concerned problem of safe operation of propulsion plant is extended to consideration of an entire ship operation in actual seas. However the ship navigating in actual seas is a heterogeneous system which consists of various subsystems and involves two major fields of expertise: naval architecture and marine engineering. In order to systematize the assessment of propulsion plant safe operation, the Formal Safety Assessment (FSA) methodology, adopted by the International Maritime Organization (IMO) has been exploited.

In accordance with the FSA methodology at the initial stage, the preliminary identification of events and propulsion plant elements that may lead to hazardous incidents was performed based on the experience of propulsion plant operation and using a "brainstorming" technique with the support of Fault Tree Analysis (FTA). These made it possible to deduce the cause consequence tree of loss of ship propulsion, and to identify the most hazardous scenarios, i.e. engine slow/shut down protection and turbocharger failure, which can result in the loss of ship propulsion. In order to quantify these events, the entire ship propulsion plant model consisting of hull, propeller and engine has been formulated as the deterministic time domain model and as the statistical model in the domain of stochastic variable.

In the concerned ship propulsion plant model, the sub-model of propeller torque is based on a quasi-steady

法を組み合わせた最適化手法に関する計算法の詳細を述べている。境界要素法による流体力学的な計算では、無限水深の広い海域における完全流体を仮定し、エネルギー保存則や波浪強制力に関する Haskind-Newman の関係を数値的に調べることによって計算精度を確認している。左右非対称浮体に対する流体力学的な計算結果の妥当性を示すために、模型を用いた造波水路での実験を行い、浮体の動揺、透過波、反射波に関する計測値と計算値を比較して、良好な一致度を確認している。次に、この境界要素法と遺伝的アルゴリズムを組み合わせた最適化手法によって、消波性能に優れた浮体形状の探索が行われている。本論文での遺伝的アルゴリズムでは、浮体表面の左右非対称の形状が Bezier 曲線で表されるが、この浮体形状データはその浮体モデルの染色体と見なされ、また最適化計算では、幾つかの浮体モデルをランダムに作り、再生 (reproduction)、交叉 (crossover)、突然変異 (mutation)、エリート保存戦略 (elitism)などの遺伝的操作によって、ある適応度関数を満たす次の世代を形成する。本論文では、再生にはルーレット選択法を、交叉には交叉確率に基づく一点交叉法を、また突然変異には突然変異確率を用いた計算が行われている。各浮体モデルの性能指標としての適応度関数は、透過波係数を  $C_T$  と表すとき、 $1-C_T$  の値を設計で考えるべき波周波数の全域にわたって積分した面積で定義している。すなわちこの値が大きい方が高性能である。さらに、 $C_T$  の値が必ず 0.4 以下で、かつ 0.4 となる波長ができるだけ長くなるように制約条件を付加して最適化計算を行っている。得られた性能に改善が見られなくなるまでこの計算プロセスを繰り返し行うが、その繰り返し計算の途中における浮体形状、計算が収束した後の（すなわち最適化された）浮体形状を示し、それらの妥当性について論じている。

以上の計算はすべて 2 次元問題として行っているが、実際の浮き消波堤は有限な長さであり、また波は浮体に対して斜めに入射してくるため、2 次元解析で得られた浮体の性能は、実際の状態とはある程度異なることが考えられる。そこで本論文の後半では、有限な長さに起因する 3 次元影響について検討するために、3 次元浮体に対する性能解析が行われている。この浮体の横断面形状は 2 次元の最適化計算で得られたものと同じであり、それを長手方向に引き伸ばすことによって 3 次元浮体を作り出している。また流体解析には、3 次元高次境界要素法を用い、浮体に働く流体力、波浪中動揺振幅、浮体周りの水面変位分布を計算し、2 次元計算値と比較することによって 3 次元影響について論じている。さらに、実際の浮き消波堤では係留が必要になることを考慮し、波による定常漂流力も 2 次元理論、3 次元理論の両方で計算し、波漂流力に対する 3 次元影響についても論じている。

本研究によって示された主な結果をまとめると、以下のとおりである。

- (1) 左右非対称形状の浮き消波堤に対して 2 次元境界要素法を適用し、理論的に証明されている関係式を数値的に調べることによって計算精度を確認するとともに、浮体模型を用いて造波水路で行った実験結果との比較によって、浮き消波堤の性能解析法としての妥当性を確認した。
- (2) この 2 次元境界要素法を遺伝的アルゴリズムに組み込み、最適浮体形状をほぼ自動的に求めることができる最適化手法を提示した。それによって、 $1 < \lambda / B < 7$  ( $\lambda$ : 波長、 $B$ : 浮体幅) の波長域において、透過波係数が最大でも 0.4 以下となる浮体形状を実際に示した。
- (3) 浮体の有限長さに起因する 3 次元影響を調べるために、2 次元最適化手法で求めた断面形状を有し、浮体長さが異なる 3 次元浮体に対して高次境界要素法を適用した数値解析を行った。その結果、浮体に働く流体力や波浪中浮体動揺に対する 3 次元影響は大きくないが、浮体周りの水面変位は、浮体長さが長くなると 2 次元計算値と似た傾向を示すものの、 $L/B = 20$  ( $L$ : 浮体長さ、 $B$ : 浮体幅) の長い浮体の中央断面位置でも、波振幅が計測場所によって異なることが示された。
- (4) 波漂流力に対する 3 次元影響も比較的小さく、計算した波周波数領域の殆どで、2 次元計算値に浮体長さを掛けた値は 3 次元計算値と実用上大きな差ではなく、設計では 2 次元解析法による計算値を用いることが可能であることが示された。

以上のように、本論文は、性能の良い浮き消波堤の開発に対して、遺伝的アルゴリズムと境界要素法を組み合わせた最適化手法を導入し、その妥当性を水槽実験などで検証するとともに、有限長さによる流体力学的な 3 次元影響についても数値計算によって考察したものであり、新しい浮き消波堤の開発・設計に資するものであると評価される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

open-water characteristic in which two dominant dynamic effects were introduced: the first is the dynamics of axial inflow velocity comprising the wave orbital motion and ship hull transitional motions (surge, heave and pitch); the second is the effect of propeller emergence often referred to as the propeller racing. The propeller and engine are connected through the propeller shaft rotational dynamics, thus in order to represent the operation of propulsion engine in part of torque generation, a quasi-steady cycle-mean modeling approach for the engine thermodynamic processes was adopted in this thesis. Besides modern propulsion engines comprise a speed control system in which the governor plays a key role. The correctness of the developed statistical model of ship propulsion plant was confirmed through a comparison with the results obtained by a stochastic simulation in the time domain, and the model was found acceptable over the wide range of sea states.

The evaluation of complete ship propulsion plant performance over the wide range of sea states shows a dilemma in the engine speed control. Engine speed governors as a rule are tuned for calm sea condition to keep the engine speed constant at the expense of change of fuel flow rate. However as the sea condition changes from moderate to severe, the propeller load demand inevitably rises and the calm sea like control becomes inadmissible due to the possibility of turbocharger compressor surge, which is an unacceptable risk. The readjustment of the speed governor can significantly reduce the fluctuation of fuel flow rate but at the expense of increased engine speed fluctuations which may reach the overspeed limit. Thus the optimal balance between the admissible fluctuation of fuel flow rate and the engine speed is a necessary condition to ensure the safe operation of propulsion plant in actual seas, which can be maintained based on the concept of Safety Window introduced in this thesis.

The main conclusions of the present study are:

1. The experts' judgment and experience of propulsion plant operation made it possible to develop a qualitative cause-consequence model for the loss of ship propulsion. Moreover the probabilistic formulation of a complete model of ship operation, connecting three main objects hull-propeller-engine, allowed to establish interconnection between the ship navigating conditions and the propulsion plant operation and thus made it possible to calculate the occurrence probability of loss of ship propulsion.
2. The analytical description of propeller torque statistics in terms of the energy density spectrum and probability density function was obtained by virtue of the statistically linear representation of propeller racing function and introduction of weight functions for representation of nonlinear interactions between the components. The proposed method shows good agreement with numerical results.
3. The statistical model of propeller torque clearly shows contribution of various components (i.e. inflow velocity and propeller racing) to the total fluctuation over the wide range of sea states. Besides it shows the effect of propeller racing on the wave energy spectrum which consists in the reallocation of frequency components of that spectrum, thus facilitating the formulation of optimal control system for the propulsion plant.
4. In order to assess and consequently ensure the safe operation of propulsion plant, the concept of Safety Window in engine transient operations was introduced based on the engine load diagram and the turbocharger-engine joined operation. With respect to the latter, a clear insight into the principle of turbocharger compressor operation allowed defining a stability factor of compressor, and then interconnection between the stability factor and propulsion engine operation has been found as well.
5. Since the propulsion plant model provides information about two state variables of engine rotational speed and turbocharger rotational speed and the stability factor of compressor is significantly affected by the turbocharger rotational speed, consideration of the second state variable is rather important for the formulation of control action (fuel flow rate) to the engine. Thus, the novel multi-input single-output type of control system considered in this thesis has shown promising performance with respect to the propulsion plant safe operation, but there is still room for improvement in this type of control.

世界における船舶の海難事故に関する公開された統計値によると、商船の事故は大きく減少しているものの、重大な非全損事故の主な原因是船の機械装置のトラブルであり、座礁と衝突がその次であるということに変わりはない。さらに、悪天候・座礁・火災に起因する全損海難事故においては、船舶推進プラント（船体・プロペラ・エンジンから成るシステム）におけるトラブルが引き金であったと想像される。最近、実海域における船舶の運航は、安全性、経済性、性能面に關係して注目を集めているが、船舶推進プラントの運転における安全性について取り扱った研究は非常に少ない。

船舶推進プラントの安全な運転は、船の推進機能を失う原因ともなり得る事故や過失のリスクを最小とする運転であると定義され、その推進プラントの作動状態は、波や船体運動によって変動するプロペラの作動状態と密に関係している。したがって推進プラントの安全な運転の問題は、実海域における船全体システムの運転の問題でもある。しかしながら、実海域を航行している船は幾つかの異質なサブシステムから成り立っており、その理解には造船工学と舶用機関工学という二つの専門分野の知識が必要である。推進プラントの安全な運転評価を系統的に行うために、国際海事機関によって採用されている総合的安全評価（Formal Safety Assessment: FSA）の方法論が開発してきた。

初期段階での FSA 方法論に則りして、船舶推進プラントの運転経験に基づくとともに過失樹状解析の支援によるブレインストーミング手法を用いて、危険な事故に結び付くかもしれない重要な出来事や推進プラント要素を予備的に調査し、それによって、エンジン出力の低減・停止、ターボチャージャーの故障という最も危険なシナリオが船舶の推進機能喪失という結果になり得ることを特定している。さらに本論文では、これらの事象を定量化するために、船体・プロペラ・エンジンから構成される船舶推進プラント全体を、時間領域での決定論的なモデルとして、また確率変数を用いた統計解析モデルとして定式化している。

船舶推進プラントモデルにおけるプロペラトルクのサブモデルは、準定常なプロペラ単独試験の結果に基づいているが、二つの重要な動的影響、すなわち、1) 波の粒子運動と船体運動から成るプロペラ軸方向の変動流の影響、2) プロペラレーシングと呼ばれるプロペラの空中露出の影響が考慮されている。プロペラと船のエンジンは、プロペラ軸の回転運動を通して関連しているので、エンジンの作動を表現するために、本論文ではエンジンの熱力学過程に対して準定常の周期平均的取扱い方を探用している。加えて、最近の舶用エンジンはガバナーが重要な役割を果たす速度制御システムを搭載しているので、それも適切にモデル化している。開発された船舶推進プラントの統計解析モデルが正しいことは、時間領域でのシミュレーションによる結果との比較によって確かめられており、提案されたモデルは、広範囲の海象状態に対しても現象を良く表していることが示されている。

広範囲の海象状態における船舶推進プラント性能の算定では、エンジンの速度制御におけるある種のジレンマが示されている。通常、エンジンの速度ガバナーは、燃料投入率の変動を許容して静穏海象状態のエンジン速度を一定に保つように調整されている。しかしながら、海象状態が厳しくなるにつれてプロペラ荷重は必然的に増加し、非常に危険なターボチャージャー圧縮機の大変動が起こり得るために、静穏海象状態に対するような制御は許容されなくなる。速度ガバナーの再調整は、燃料投入率の変動を抑えることができるが、逆に限界値に達するようなエンジン速度の変動制御を犠牲にすることとなる。したがって、実海域における船舶推進プラントの安全な運転を確実にするためには、燃料投入率の許容される変動とエンジン速度の許容される変動の間の最適なバランスを保つことが必要であるが、これに対して本論文では、主機特性平面上に設定された「安全領域」（Safety Window）の考え方に基づいて、そのバランスを維持できることが示されている。

本研究によって示された主な結果をまとめると、以下のとおりである。

- (1) 船体・プロペラ・エンジンから成る船舶推進プラントの専門家の判断と経験を基に、船の推進機能喪失における定性的な因果関係のモデルを開発した。さらに船体・プロペラ・エンジンを結びつける力学的モデルの確率論的な定式化は、船の運航状態と推進プラントの作動状態の関係を明確にし、船の推進機能喪失に関する発生確率の計算を可能にした。
- (2) プロペラレーシングを記述する非線形な特性関数の統計論的な線形化と、要素間における非線形相互作用を表現

するための各要素に対する重み関数の導入によって、エネルギー密度スペクトルと確率密度関数を用いたプロペラトルク変動の統計モデルが解析的に得られた。

- (3) このプロペラトルク変動の統計モデルは、プロペラ流入速度やプロペラレーシングなどに代表される種々の変動成分が、広範囲の海象状態における全体の変動に対してどのように寄与しているのかを明確に示している。さらにそれは、船舶推進プラントのための最適制御システムの定式化を容易にした。
- (4) 船舶推進プラントの安全な運転を評価し、確実にするために、エンジンの動的な作動時における「安全領域」(Safety Window)の考え方を導入しているが、それは、エンジン特性平面上でのターボチャージャーとエンジンの連動に基づいて導入された概念である。また、ターボチャージャー圧縮機の作動原理の洞察によって、圧縮機の安定要素を定義することが可能となり、そしてその安定要素とエンジン作動の関係も見出された。

- (5) 船舶推進プラントのモデルは、エンジンの回転速度とターボチャージャーの回転速度の二つの状態変数について情報を提供しているが、ターボチャージャーの回転速度は圧縮機の安定要素に大きく影響するので、ターボチャージャーの回転速度を考慮する方が、エンジンに対する作動制御の定式化では大切である。

以上のように、本論文は、船体・プロペラ・エンジンが結合されたシステムを船舶推進プラントとして捉え、それを構成する種々の非線形な要素を適切にモデル化することによって、実海域における船舶推進エンジン（主機）に対する安全な運転方法の検討を可能にしたものであり、波浪中船舶推進性能に関する研究に新たな考え方を提供したものと評価される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【31】

氏 名	折 井 靖 光
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 4 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻	
学 位 論 文 名	半導体パッケージの超微細はんだ接合における合金層形成が信頼性に及ぼす影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 上西 啓介 (副査) 教 授 藤本 公三 教 授 大村 悅二

### 論 文 内 容 の 要 旨

情報通信技術や情報社会の発展に伴い、社会が生成・管理する情報量が急速に増えてしまう現象を情報爆発と呼んでいる。このような情報爆発の時代では、膨大な数のセンサーやデバイスがインターネットに接続され、テキストや音声や画像・動画など様々な形式で絶え間なくデータが流し続けられ、ますます、膨大なデータを処理する高性能コンピューターシステムとサービスを受ける携帯機器が重要な役割を担うことになる。ここで問題となってくるのは、ハードウェア機器の高性能化に伴い、半導体チップとプリント配線板の間の接続ピッチが急速に狭くなっていることである。その大きな波は、まず、携帯機器から始まった。携帯機器における高性能化の

要求から、従来のワイヤーボンディング接合から、フリップチップ接合に移行している。従来のワイヤーボンディングのパッド配列を変更せずにフリップチップ接合をするため、バンプ間ピッチは狭く、 $50\text{ }\mu\text{m}$ ピッチとなっている。そのような微細はんだ接合を実現するためには、従来のはんだバンプによる接合から、銅ポストを使ったはんだ接合にすることにより、接合高さを維持しながら、最小限のはんだ量で、接合間の短絡を回避できる。また、接合方法に関しては、低コスト化を実現するため、多数報告されている熱圧着ではなく、リフロー工法によって実現したが、リフロー直後のはんだ部に大きなボイドが観察される問題が発生した。今回の研究により、このボイドが、リフローによる接合過程の中で、冷却時に基板が反ることにより、液体状態のはんだが伸び、固まるときに収縮することによって形成されることを解明し、温度サイクル試験におけるはんだ接合の寿命とは無関係であることを確認した。一方、高性能コンピューターにおいて、高速化、低消費電力化の観点から、半導体デバイスの3次元積層化が必須の技術となり、そのために、従来、半導体デバイスとプリント配線板の間のピッチが、 $150\text{ }\mu\text{m}$ であったものが、半導体チップ間で、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下と急激にそのピッチが狭くなってきている。このような超微細接合において、はんだ量は更に少なくせざるを得なくなり、そのため接合部すべてが、IMC (Intermetallic Compounds)となる。IMC接合にすると、融点が上がるため、3次元積層デバイスのように、縦にチップをシーケンシャルに積層する場合に、繰り返しかかる熱履歴に対して、はんだが再溶融しないため、有効な接合方法として注目されている一方で、IMCが硬い接合となるため、熱膨張係数が異なる異種間接合に働く熱応力に対してはより厳しくなる。そこで、Inはんだを金パッドに接続することより、AuIn<sub>2</sub>のIMCを形成させ、Modulusの小さいIMCにより、応力緩和の可能性を示した。また、チップ間の接続ピッチが狭くなると、接合部の面積も小さくなるため、電流密度があがり、エレクトロマイグレーション (以下EM) の問題も顕著になる。銅ポスト構造は、接合部において電流密度を平均化する効果があり、半導体チップ側の耐EMの効果が得られるが、電子が基板から銅ポストバンプに流れる方向において、プリント配線板の銅パッドがEMにより、消費される問題の解決にはならない。そこで、EM試験前に接合部をエージングにより高温放置をさせ、Cu<sub>3</sub>SnのIMCを成長させることにより、このIMC層がバリアの役割を果たし、耐EMの性能を大きく向上させることができた。このように、熱応力に強く、耐EMを持った超微細はんだ接合の研究は、携帯機器及びコンピューターの高性能化・低消費電力化に不可欠な次世代の半導体パッケージにおいて、最重要課題となっている。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

今後ますます、膨大なデータを処理する高性能コンピューターシステムとサービスを受ける携帯機器が重要な役割を担うと予想される状況に対して、両ハードウェア機器の高性能化のために、半導体チップとプリント配線板の間を狭ピッチで接続する技術の確立が課題となっている。

本研究では、従来のはんだバンプによる接合とは異なり、狭ピッチ接合に適していると考えられる銅ポストを使つたはんだ接合部における接合信頼性について検討を行った。

主な成果は、以下の通りである。

- 1) 半導体チップを可能な限り薄くすることは、接合時の欠陥発生の抑制だけでなく、接合部にかかる応力を低減し、接合部の長期信頼性の確保に有効であることを明らかにした。
- 2) はんだ材料として、クリープ特性に優れ、かつ接合時の加熱・冷却の際、過冷却が起こりにくい材料を用いることにより欠陥発生を抑制できることを明らかにした。
- 3) 接合部形態として、銅ポストの存在は、銅ポストバンプに流れる平均電流密度を低減する効果があることをシミュレーションにより確認した。
- 4) 接合部内に予め金属間化合物層を形成することにより、高電流負荷によって生じるCuのはんだへのエレクトロマイグレーションを抑制することを実験的に確認した。
- 5) 積層チップを有機基板へ搭載した構造において、接合部にAuIn<sub>2</sub>層を形成することにより、接合剤の熱応力を緩和し、シリコン内部へ応力集中を和らげ、高い接合信頼性を示すことを明らかにした。

以上のように、本論文ははんだ微細接合部における化合物層が信頼性に及ぼす影響について、実験とシミュレーションの両手法から学術的に考察を深め、新しい接合部形態、材料、およびプロセスを提案するもので、今後の過酷な使用環境においても、高信頼を確保できる手法であることを実証している。これらの成果は、コンシューマからハイエンド機器にまで至る幅広い電子機器の実装分野において、高機能の実現と信頼性の確保を両立する接合技術として大きな効果が期待できる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【32】

氏 名	よし もと 俊輔
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 25680 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科機能創成専攻
学 位 論 文 名	触覚情報の多重化提示
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 大城 理 (副査) 教授 佐藤 宏介 教授 野村 泰伸

### 論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、複数の情報を一つの感覚伝達経路を使って伝送し、高品質・高機能な感覚を提示する、感覚情報の多重化提示という新しい概念のもと、力触覚提示の利用価値に応じた装置の設計指針を示すものである。視覚や聴覚に比べ、力触覚の提示では装置が情報を遮蔽するため、触覚情報を多重化提示することは困難であった。本研究では、触覚伝達経路の構造に着目し、経路を構成する六つの要素のうち、三つの階層における制御方法を提案することでそれぞれ異なる多重化提示を実現し、力触覚提示の刺激階層と利用価値の関係性を明らかにした。

物体制御による多重化提示では、物体が有する物性そのものを制御し、人工的な力覚と触覚を同時に生成する。その実現方法として、ダイラタント流体の濃度調整による粘性制御方法を提案した。撫で動作を行った際に提示可能な力触覚を感性評価によって分析したところ、力覚と触覚を含む複合的な感覚が生成可能であることが確認された。

受容器制御による多重化提示では、小型な装置によって受容器活動を制御し、人工的な触覚と実際の力覚を同時に生成する。その実現方法として、単一の刺激電極のみを用いて皮膚の機械的な変形情報を伝える方法を提案した。なぞり動作を行った際に提示可能な感覚を調べたところ、質感の一つである粗さの表現が可能であることが確認された。

神経制御による多重化提示では、刺激と知覚の部位が異なるために機械的な遮蔽の問題を解決し、実際の力触覚に人工的な触覚を重複することができる。その実現方法として、指中節に陰極電気パルス刺激を与えることで実際の力触覚を損なうことなく触覚を重複させる手法を提案した。指の押し下げ動作の教示を行ったところ、動作結果から実際の感覚と人工的な感覚が融合して知覚される可能性が示唆された。さらに、微細な道具操作の支援への応用を行ったところ、位置と力をそれぞれ教示可能であることが確認された。

本研究において実現した多重化提示と刺激階層の関係を整理すると、触覚伝達経路において対象物に近い要素を制御するほど仮想感覚の「品質」を向上させる多重化提示を実現でき、脳に近いほど現実感覚の「機能」を向上させる多重化提示を実現できることが明らかとなつた。本研究は、情報が有する「品質」と「機能性」に応じて力触覚提示装置を設

計するための指針として貢献し、力触覚提示の普及を促進するものであると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、感覚情報の多重化提示という新しい概念のもと、力触覚提示装置の利用価値に応じた設計指針に関して述べる。本研究で定める感覚情報の多重化提示とは、複数の感覚情報を同一の感覚伝達経路を使って伝送し、高品質・高機能な情報を提供する技術であり、字幕の重畳表示やステレオ再生など、視覚や聴覚においては実用レベルで利用されている。一方、力触覚における情報の多重化提示は実現が極めて難しい。その理由として、力触覚を提示する刺激装置が情報を機械的に遮蔽するという問題が考えられる。触覚情報は筋骨格系の緊張によって生じる力覚と皮膚の変形によって生じる狭義の触覚の二つの情報から成るが、力覚と触覚を同時に提示することを力触覚における多重化提示の要件とする。多重化提示の実現方法は提示する情報の観点から以下の三つに分類する。

- ・ 人工的な感覚に人工的な感覚を多重化する方法（人工現実感）
- ・ 人工的な感覚に実際の感覚を多重化する方法（拡張仮想感）
- ・ 実際の感覚に人工的な感覚を多重化する方法（拡張現実感）

物体に触れたという力学的な情報は、筋骨格系の緊張と皮膚の変形に変換され、複数の受容器の活動として脳に伝達する。この触覚伝達経路を、物体・道具・身体・受容器・神経・脳の階層に分類する。原理的には、いずれかの階層に対して制御を行なうことで力触覚を生成できる。多重化提示の観点からは、対象物に近いほど刺激装置の空間解像度は高くでき高品質な多重化提示が可能であるのに対し、中枢に近いほど刺激装置の触覚情報への干渉が少ないため機能的な多重化提示が実現できると考えられる。本研究では多重化提示と刺激階層の価値の関係を明らかにするために、物体、受容器、神経に対する制御による多重化提示を提案した。

#### (1) 物体制御による多重化提示

物体制御においては物体そのものにより力覚と触覚を含む複合的な感覚を生成することができるが、実際の感覚は装置によって遮蔽される。従って、人工現実感における多重化提示の要件が満たされる。その実現例としてダイラタント流体の濃度調整による粘性制御を実現し、力覚と触覚を一つの系で同時に提示することができる力触覚提示装置を提案した。本装置を用いて、撫で動作を行った際に提示可能な力触覚を感性評価によって分析したところ、複合的な感覚を生成できることが確認された。

#### (2) 受容器制御による多重化提示

受容器制御においては装置が皮膚に接触するため実際の触覚は得られないが、実際の力覚と人工的な触覚を提示することは可能である。従って、拡張仮想感における多重化提示の要件が満たされる。その実現例として単一の電気刺激によって受容器を刺激し、実際の力覚を共存させながら曲面形状に基づく粗さ感覚を伝送する方法を提案した。なぞりの動作による質感の知覚に関する実験を行ったところ、粗さを基準に段階的な識別が可能であることが確認された。

#### (3) 神経制御による多重化提示

神経制御においては提示可能な触覚の空間解像度が低いため機能は不十分であるが、現実環境から得られる力触覚を損なわない。従って、拡張現実感における多重化提示の要件が満たされる。その実現例として指中節に陰極電気パルス刺激を与えることで実際の力触覚を損なうことなく触覚を重複させる手法を提案した。指の押し下げ動作と道具操作において、力と位置を教示する触覚重畳システムの性能評価を行ったところ、実際の感覚と人工的な感覚の融合が可能であることが示唆され、微細な道具操作を支援できることが確認された。

本研究によって実現された多重化提示と刺激階層の関連性を整理すると、触覚伝達経路において対象物に近い階層を制御するほど仮想感覚の品質を向上させる多重化提示を実現でき、脳に近いほど現実感覚の機能を向上させる多重化提示を実現できることが明らかとなった。触覚情報の多重化提示に関する取り組みは、情報が有する品質と機能性の割合に応じて力触覚提示装置を設計するための指針として貢献し、さらに、力触覚提示の普及を促進することに寄与すると考えられるため、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	Jung Jong-Suck (鄭 鍾錫)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25681 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Magnetodielectric Effect Coupled with Magnetization Reversal in Néel <i>N</i> -type Ferrimagnet SmMnO <sub>3</sub> (N型フェリ磁性体 SmMnO <sub>3</sub> における磁化反転と結合した磁気誘電効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 木村 剛 (副査) 教授 三宅 和正 教授 関山 明

### 論文内容の要旨

Recent discoveries of multiferroics in perovskite rare-earth manganites  $RMnO_3$  ( $R$  = rare-earth), spin-driven ferroelectricity (FE), have attracted considerable interest in terms of theory and potential applications such as memory devices. The spin-driven FE breaking inversion symmetry has revealed in  $RMnO_3$ , which originates from a spiral antiferromagnetic (AF) structure with relatively small ionic radii of the  $R$  (= Tb and Dy) ions  $r_R$ . On the other hand, with relatively large  $r_R$ ,  $RMnO_3$  ( $R$  = La, Sm, and Eu) stabilize in A-type AF and paraelectric structure without breaking the inversion symmetry. Since A-type AF  $RMnO_3$  shows the non-FE nature, it had never been caught a lot of attention in the multiferroics field. However, more recently, A-type AF SmMnO<sub>3</sub> showed an interesting phenomenon, namely, a new type of magnetodielectric (or magnetocapacitive) effect, deserving to be noted. In this study, we report the discovery of the magnetocapacitive effect and aim to clarify microscopic origin of the effect in SmMnO<sub>3</sub>.

For investigation of magnetic and dielectric properties' correlation, single crystals of SmMnO<sub>3</sub> were grown by the floating zone method. Magnetic fields were applied only along the  $c$  axis in the  $Pbnm$  notation ( $B_c$ ) to prepared samples for measurements of magnetization, dielectric constant, and striction, respectively. Additionally, we performed hard and soft x-ray magnetic circular dichroism (XMCD) techniques to confirm magnetic moment configurations of Sm 4f and Mn 3d against various  $B_c$ , respectively. We, here, place great emphasis on "the large magnetocapacitive (MC) effect" observed in relatively high  $B_c$ , which has never been reported in Néel *N*-type ferrimagnet SmMnO<sub>3</sub> so far.

First, we observed magnetic and dielectric properties in absence and presence of  $B_c$  for SmMnO<sub>3</sub>. In the weak  $B_c$ , any coupling between the two properties was not observed, whereas, in the strong  $B_c$ , it showed there is strong coupling among them displayed by abrupt anomalies (or jumps) in the both with a first-order-like phase transition around a compensation temperature ( $T_{comp}$ ), resulting, giving rise to the large MC effect. We suggested that the MC effect is ascribed to simultaneous reversal of ferrimagnetically coupled Sm 4f and Mn 3d moments and is crucially affected by canting angles of Mn moments. To prove our suggestion of the simultaneous both moment reversal, hard XMCD measurement was carried out for powder SmMnO<sub>3</sub>. Though the exact alignment of the Sm and Mn moment against  $B_c$  direction was not defined through the method, it revealed reversal of both XMCD signals of Mn  $K$  and Sm  $L$  edges indicating the reversal of the both moments. Thus, we concluded the large MC effect originates from the Sm 4f and Mn 3d moment reversal at the same time. Furthermore, we represented peculiar asymmetric MC at  $T_{comp}$ , dielectric dispersion commonly appeared in rare-earth manganites, and relaxation time jumps at the transition temperatures ( $T_p$ ).

Second, we investigated striction for A-type AF structure such as SmMnO<sub>3</sub> and EuMnO<sub>3</sub> by means of strain gauge measurement with and without applying  $B_c$ . The result showed significant lattice distortion (magnetostriction) strongly coupled with magnetic configurations such as at  $T_p$  and at coercive fields where the simultaneous reversal occurs and magnetization reversal arises, respectively. We explained the origin of magnetostrictive effect in terms of relative orbital-occupancy change in Mn  $e_g$  electrons. In addition, it revealed that the rare earth moments may enhance the effect.

Finally, we performed soft XMCD to clarify the magnetic states of Sm 4f and Mn 3d below and above  $T_p$  to applied weak and strong  $B_c$  direction for single crystal SmMnO<sub>3</sub>, respectively. Based on obtained XMCD signals of Sm  $M$  and Mn  $L$  edges, we successfully observed reversal of Mn spin angular, Sm spin angular, and Sm orbital angular momenta at  $T_p$  at the same time. We proposed that origin of the MC effect observed in SmMnO<sub>3</sub> is attributed to intimate combination among magnetic configurations, lattice distortion, and  $p$ - $d$  hybridization.

In conclusion, the Néel *N*-type ferrimagnet SmMnO<sub>3</sub>, in which the Sm-Mn moments are strongly-antiparallelly aligned, revealed the notable phenomenon, that is, the close correlation between magnetic and dielectric properties. The correlation crucially affected the dramatic and large magnetodielectric effect induced by the simultaneous reversal of Sm 4f and Mn 3d moments. This newly discovered magnetodielectric material (and effect) may evoke interest in fundamental and practical applications such as magnetic sensors point of view.

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、ペロブスカイト型希土類金属マンガン酸化物の1つであるSmMnO<sub>3</sub>に着目し、新たな電気磁気結合現象の発見、その起源の解明を目的とした研究をまとめたものである。ペロブスカイト型希土類金属マンガン酸化物はその希土類金属サイトを変えることにより、電子軌道秩序状態やマルチフェロイック状態（磁性強誘電性）など多彩な電子状態を取ることが知られている物質群であるが、本論文で取り扱ったSmMnO<sub>3</sub>は従来ほとんど注目されたことのない物

質であった。本論文は、同物質の持つSmモーメントとMnモーメントの反強磁性的相互作用によって生じる特異なフェリ磁性(N型フェリ磁性)状態が同物質の誘電特性に影響を与えることを初めて報告したものである。具体的な成果としては、(i) 同物質の良質単結晶試料を作成し、その磁化および誘電率測定を行うことにより、同物質におけるN型フェリ磁性と関連した顕著な磁気誘電効果(磁場印加による誘電率変化)を発見した。(ii) 同磁気誘電効果の起源解明のため、磁気円二色性および磁気歪みの測定を行った結果、観測された磁気誘電効果が微小な構造変化を伴うこと、さらに温度変化(または磁場印加)に伴うSmおよびMnモーメントの磁化反転に起因するものであることを明らかにした。本論文の内容を要約すると以下の通りである。

- (1) 第1章では、イントロダクションとして、電気磁気効果、マルチフェロイクス、希土類金属マンガン酸化物の電気磁気相図および本論文で取り扱ったN型フェリ磁性を示す $\text{SmMnO}_3$ についてこれまでの研究の沿革を整理したうえで、本研究の目的を述べている。
- (2) 第2章では、研究手法の説明を行い、フローティングゾーン法を用いての単結晶を育成およびその物性測定に関する手順および原理の詳細を述べている。測定手法として、巨視的測定手法(磁化測定・誘電率測定・磁気歪み測定)と微視的測定手法(磁気円二色性測定)といった多角的な物性測定を行っている。
- (3) 第3章では、 $\text{SmMnO}_3$ における磁化および磁場中誘電率測定の結果を示し、N型フェリ磁性の特徴である温度誘起磁化反転に伴う顕著な磁気誘電効果の出現という、新たな磁性と誘電性の結合現象の発見を報告している。
- (4) 第4章では、同物質における磁気歪み測定の結果を示し、前章で報告された磁気誘電効果が微小ながらも構造変化を伴うことを報告し、その起源に関してマンガン電子の軌道状態の占有率変化の観点から説明している。
- (5) 第5章では、磁気円二色性測定の結果およびその解析の詳細について述べられ、観測された磁気誘電効果が温度変化(または磁場印加)に伴うSmおよびMnモーメントの磁化反転に関連するものであると議論している。
- (6) 第6章では、本研究論文が総括されている。

以上のように、本論文研究では、特異なフェリ磁性(N型フェリ磁性)を示すペロブスカイト型マンガン酸化物 $\text{SmMnO}_3$ における様々な巨視的および微視的な物性の詳細を調べ、さらにそれらを総合的に議論することにより、磁気誘電効果の新たな出現機構を提示した。これらの結果は、今後の同研究分野の新展開につながるものと思われる。よって本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【34】

氏名	スリヤダルマ SURYADARMA PRAYOGA ブラヨガ
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25682号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
基礎工学研究科物質創成専攻	
学位論文名	Designing <i>Escherichia coli</i> Cells for Accumulation of Metabolites through Redox Reactions (酸化還元反応を介した代謝物生産のための大腸菌細胞設計)
論文審査委員 (主査)	教授 田谷 正仁
 (副査)	教授 賽川 浩一郎 教授 馬越 大

### 論文内容の要旨

The *E. coli* metabolism was regulated for production of reduced metabolite under an aerobic culture by designing genetic structure and cultivation condition, as internal and external factors, respectively. Chapter 1 deals with investigating the effect of single deletion of genes involved in acetate synthetic pathways on inducing pyruvate accumulation. The deficiency of *pta* or *poxB* genes enhanced the pyruvate production. Although *rpoS* contributed to acetate overflow formation, the disruption of this regulator gene did not affect the elevating pyruvate generation. The *E. coli* cells lacking of this gene mainly directed the carbon flux toward TCA cycle. Chapter 2 describes that the introduction of formate dehydrogenase (FDH) from *Mycobacterium vaccae* into *E. coli* with formate feeding enhanced the accumulation of pyruvate by the regeneration of NADH and  $\text{CO}_2$  from  $\text{NAD}^+$  and formate. It was worthy of note that the examined oxygenation level of the culture was high enough to inactivate lactate dehydrogenase of *E. coli*, which was of benefit to pyruvate accumulation without lactate as a by-product. In Chapter 3, an intracellular NADH level of *pta*-deficient mutant of *E. coli* harboring alanine dehydrogenase from *Geobacillus stearothermophilus* was regulated by introducing FDH pathway under an aerobic culture with formate feeding to enhance the production of alanine, as the target metabolite. The induction of NADH availability by supplementing the medium with formate increased the accumulation of alanine under an aerobic condition. The higher alanine production was further achieved by means of additional formate feeding and enrichment of oxygenation in the course of culture while suppressing the accumulation of pyruvate and lactate. The outcomes presented in this work give a possible application for producing other reduced metabolites derived from pyruvate by the aerobic cultivations of genetically engineered *E. coli* cells.

### 論文審査の結果の要旨

微生物発酵生産において、好気培養条件での代謝産物の生産性向上を目的とし、特に微生物細胞内の酸化還元状態の制御に着目して、ビルビン酸などの物質生産に与える影響を評価した。まず、大腸菌を対象として、好気的かつグルコース濃度の高い培養条件にて、種々の遺伝子欠損が中枢代謝活性に与える影響を確認したところ、酸化ストレス応答遺伝子である $rpoS$ の欠損によって、好気的な代謝経路が活性化され主要な代謝副生産物である酢酸の生成が顕著に抑制されることを明らかにした。また、細胞内の酸化還元状態を制御する新規な手法として、*Mycobacterium vaccae*由来のギ酸脱水素酵素を遺伝子組換えにより大腸菌に導入して培地中に直接ギ酸を添加する培養システムを提案した。この組換え大腸菌の培養を実際に行ったところ、好気的な条件において種々の代謝産物の前駆体であるビルビン酸を高収率で生産することに成功した。さらに、この培養条件において、ビルビン酸から酢酸への生成反応を1ステップ欠損させることで、ビルビン酸のみを選択的に生産できることを示した。次の段階として、ビルビン酸を前駆体としその還元反応により生成される還元型代謝産物の一例として、アミノ酸の一種であるアラニンの生産に着目した。*Geobacillus stearothermophilus*由来のアラニン脱水素酵素をギ酸脱水素酵素と同時に大腸菌に導入し、ビルビン酸からアラニンへの直接変換を行ったところ、酸素供給条件とギ酸供給の量、時間を適正に設定することで非常に高い

アラニンの生産性を達成することができた。また、生産されるアラニンの濃度は培養中に加えるギ酸の濃度やタイミングによって制御できることを示した。

以上、本論文は、微生物発酵生産において、好気培養条件における酸化還元制御の重要性を提示すると同時に、遺伝子組換え手法を駆使して細胞内代謝をデザインすることで微生物培養工学に関する新たな知見を与えるものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【35】

氏名	MASRINA BINTI MOHD NADZIR マスリナ ビンティ モハマド ナジール
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25683 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
基礎工学研究科物質創成専攻	
学位論文名	Characterization of Chondrocyte Fate and Nutrition Property during Cartilage Culture Process (軟骨組織培養プロセスにおける細胞形質および栄養源分布の時間的・空間的特性)
論文審査委員	(主査) 教授 田谷 正仁 (副査) 教授 馬越 大 教授 紀ノ岡 正博

#### 論文内容の要旨

Characterization of the chondrocyte fate and nutrition property during cartilage culture is important towards generating cultured construct with a desired quality for clinical uses. In Chapter 1, the relationship between the morphology of young chondrocytes (population doubling,  $PD = 0$ ) and the structure of high density collagen type I coated substrate (CL substrate) was clarified. It was found that the decay of collagen fibril formation due to preservation caused the spreading of cells, indicating that the non-preserved CL substrate is most suitable for evaluation purpose. Chapter 2 emphasizes comprehension of the influence of  $PD$  levels on chondrocyte fate with age in the cultured cartilage. At the middle age of cell population ( $PD = 5.1$  and 6.6), the high frequency of cells with ALP activity and single hypertrophic cells with collagen type II formation was recognized on the CL substrate and in CL gel, respectively, supporting the consideration that the elevated gene expression of collagen type II was attributed to terminal differentiation rather than redifferentiation. In Chapter 3, a direct measurement system was constructed to estimate the dissolved oxygen (DO) concentration

in the CL gel culture with seeding density of  $2.0 \times 10^6$  cells/cm<sup>3</sup>. In the static culture of CL gel, chondrocytes grew predominantly at the peripheral of the gel and formed barrier to the diffusion of oxygen, subsequently causing the gradient of DO concentration. The insufficient supply of nutrient caused low proliferation in the deeper region of the construct, which leads to the heterogeneity of cell distribution. The improvement of oxygen supply to the culture by shaking condition and with a gas-permeable bottom did not significantly enhance the cell growth at the bottom region, suggesting the limitation of alternative nutrient such as protein. Chapter 4 deals with the diffusion of oxygen and protein at the periphery of cultured cartilage. Using a system mimicking the periphery of CL gel, it was revealed that the transport of large-molecular-weight nutrient was highly influenced by the formation of the extracellular matrix (ECM) in cell aggregates, probably arising from the changes in cell-cell distances and matrix structure. In the last chapter, Chapter 5, a low seeding density culture of  $2.0 \times 10^5$  cells/cm<sup>3</sup> was used to limit the cell growth and ECM production at the periphery of the cultured cartilage. The addition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) to this low seeding density culture enabled the regulation of cell behavior and the formation of desired chondrocyte aggregates.

The results of this research can be applicable for controlling the quality of cultured cartilage as well as generating cultured tissues with specific functions.

#### 論文審査の結果の要旨

再生医療分野における培養組織の品質評価を目的とし、培養軟骨組織内に存在する細胞の挙動解析を行い、細胞形質および栄養源分布の時間的・空間的特性を評価した。まず、コラーゲンゲル内と類似の細胞挙動を可能とする高密度コラーゲン面の調製ならびに保存法をウサギ軟骨細胞の細胞形態変化にて定量的評価を行ったところ、空気雰囲気下では、コラーゲン繊維の崩壊が見られ、結果、脱分化を引き起こす伸展細胞が増え、コラーゲン培養面は空気雰囲気下での保存が好ましくないことを示した。また、ウサギ関節組織から採取した新鮮な若軟骨細胞と継代を経た老細胞を用い、高密度コラーゲン培養面ならびにゲル内での細胞形態・分化に対して定量的評価を行い、3つのポビュレーション（分化細胞、終末分化細胞、脱分化細胞）の細胞頻度が変化し、細胞形質の変化過程を明確化することができた。さらに、コラーゲンゲル内での栄養源供給においては、細胞増殖に伴い酸素消費により酸素濃度が位置的不均一性を有しながら低下し、細胞の位置的不均一性が発生することが分かった。これは、容器振盪ならびに酸素供給方法の工夫により、細胞増殖の改善を行うことができたが、完全には解消できず、酸素以外の増殖律速因子の存在が示唆された。そこで、重要な栄養源であるウシ血清アルブミンを対象に、培養組織内の透過について検討を行ったところ、軟骨細胞から生成される細胞外マトリックスが多くなると、拡散係数が低下するが、一方、酸素の拡散係数は変化しないことが分かった。これより、培養組織内では、細胞外マトリックスが生じることにより、血清アルブミンのようなタンパク（高分子）の拡散が阻止され、細胞への供給が制限され、増殖の低下が生じることが示された。

以上、本論文は、軟骨組織培養におけるプロセス特性を細胞形質および栄養源分布の観点から明らかにした。培養組織の品質評価と制御に関する新たな知見を与えるものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【36】

氏名	ハグバラスト セイエド モハンマド アリ HAGHPARAST SEYED MOHAMMAD ALI
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25684 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	基礎工学研究科機能創成専攻
学位論文名	An AFM study of cell surface mechanics and its correlation with cell physiology and cytoskeleton (原子間力顕微鏡を用いた細胞の機械特性の計測と細胞機能及び細胞骨格との関連性についての研究)
論文審査委員	(主査) 教授 三宅 淳 (副査) 教授 荒木 勉 教授 和田 成生 教授 大竹 久夫

## 論文内容の要旨

Distinct mechanical properties of each cell are now regarded as novel biomarkers. These properties which denote cell state, function and fate are regulated by cytoskeleton. The main components of the cytoskeleton are actin filaments (F-actin). They are bundled and crosslinked by actin-binding proteins into higher-order types of actin networks and structures such as 'stress fibers, filopodia, lamellipodia, cortical actin, basal actin and perinuclear actin cap' which together are referred to as actin cytoskeleton. These biopolymer microstructures dynamically contribute to cellular mechanics and processes under different physiological conditions.

In fact cells sense and respond to forces in the environment through organizing diverse actin microstructures according to their functional demands. Such polymorphism in F-actin organization requires spatial and temporal variations in actin cytoskeleton architecture and results in heterogeneity of mechanical properties across cell surface. Therefore the key cytoskeletal determinants for cell mechanics and morphology probably vary across different cells, and it is essential to determine the dominant actin cytoskeleton assemblies which provide mechanical properties and specific morphology in each cell type and state.

Several techniques have been successfully employed to study cell mechanical properties, including micropipette aspiration, magnetic twisting cytometry, optical traps, and atomic force microscopy (AFM). In particular, AFM can be used to analyze live cells and to investigate their mechanical properties in physiological conditions in a relatively non-destructive manner. A common experimental strategy in studying the cell mechanics with cytoskeleton involvement is to combine AFM with Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM) and actin cytoskeleton modifying drugs which rendering a comprehensive mechano-structural overview of the cells.

The work contained in this thesis focuses on detailed mechanical and cytoskeletal characterization of normal and cancer cell types under both adherent and suspended states, and clarifies the alterations of actin cytoskeleton and elastic modulus during cell cycle. It also provides better insights into the possible links between actin cytoskeleton structures, mechanical features and physiological states of the cells. In addition development of a virtual reality system for displaying the mechanical properties of diverse cells

and broad distribution of elastic values is explained. The presented findings are expected to have prime implications for biomedicine, biotechnology and biomechanics.

## 論文審査の結果の要旨

細胞はアクチン分子などによる細胞内骨格を形成することで形を保ち、特定の機能を実現している、しかし、これまで細胞の持つ状態・形態の多様さ、評価の困難さ等が、計測と理解を困難にしていた。

ハグバラスト セイエド モハンマド 別君の研究は、力学特性の観点から細胞機能の総合的な理解に資すること目的とし、新たな方法の開発と幾つかの重要な細胞の評価を行ったものである。本研究における力学特性測定には、非破壊で直接測定可能な原子間力顕微鏡 (Atomic Force Microscopy; AFM) を用いた。細胞の力学的特性を定量的に表現する方法を確立したことで、機能と構造の相関や細胞種間の比較検討を可能にしたものである。

同君はAFMによって細胞を対象としてもピコ-ニュートンレベルでの測定が確実に行い得ることを示し、多数の測定を行って再現性を確かめた上で、力学的特性をヤング率として表現することで細胞の特性を評価可能であることを実験的に示した。

細胞の取り扱いとして固定系や浮遊系を検討したが、常に正常細胞に比べてがん細胞は柔らかく、幹細胞は硬いことが見いだされた（ヤング率としてそれぞれ一桁以上異なる）。より詳細な検討として、間葉系幹細胞を用いた実験で、正常な細胞では、高度に発展した核周囲のアクチン・キャップが高い表面張力を生成することで、細胞の高さが低くヤング率が高くなる傾向があり、対照的に、ストレス・ファイバーの形成を阻害した細胞では、ヤング率が低くなることを見いだし、上記細胞種のヤング率の違いが、細胞内分子の存在様式と矛盾なく説明されうることを明らかにした。即ち、細胞の内部の分子状態を力学的に評価することができること、その結果が、よりマクロな細胞機能と結び付けることのできることが示されたことで、これまで計測困難であった特性の評価が可能となつた。

本研究では、がん細胞や再生医療等で用いられる幹細胞などに関してその特性の理解を深め、細胞の評価・解析における力学特性の重要性が示されたことで、疾病的診断や安全性の確保に重要な知見を与えたと考えられる。当該研究・技術の発展が、将来的に細胞特性の詳細解明や医療分野へ繋がっていくと期待されることから、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【37】

氏名	た 田 ぶち タケ 豊 田 田中 豊
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 25685 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	基礎工学研究科システム創成専攻
学位論文名	電子スピン量子ビットの制御に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勝浩 (副査) 教授 占部 伸二 教授 井元 信之

## 論文内容の要旨

分子中の不対電子スピン量子ビットは分子外からの影響を受けにくく、長いコヒーレンス時間が期待されており、

高速な量子情報処理デバイスとして研究が行われている。電子スピン量子ビットの状態制御や量子ゲートの実装は、数十GHz のマイクロ波場を用いて電子スピン共鳴により実現される。忠実度の高い量子ゲートを実装するためには電子スピンを正確に制御する必要があり、実験装置によるマイクロ波の波形歪みや、電子スピンと核スピンの結合などを抑圧する必要がある。本研究では電子スピン量子ビットを自由度高く制御することが可能な広帯域の電スピン多重分光装置を構成し、ビラジカル分子を用いて動的デカップリング法による制御位相ゲートを実装した。また波形歪みの改善に取り組み、実験装置に線形応答理論を適用することで、波形歪みを打ち消すような制御入力波形を計算する手法を提案している。この手法を用いて核磁気共鳴による水の水素核スピンの章動実験を行い、正確にスピンを制御できることを示した。さらに量子ビットをユニタリ回転することで緩和の抑制が可能な動的デカップリング法の構成法に関する研究を行い、動的デカップリング波形を数値的に自動構成する手法を提案している。従来の動的デカップリング法の開発には近似が多く、実際の実験においては仮定から逸れるにつれて誤差が生じる。本研究では最適制御理論の枠組みにおいて動的デカップリング波形を生成し、数値最適化を用いることで実験上の制約を取り込むことを可能にした。本研究では電子スピンの位相緩和問題と複数量子ビット間の結合の抑制問題を取扱い、シミュレーションによってその有効性を示した。

### 論文審査の結果の要旨

分子中の不対電子スピンは、比較的のコヒーレンス時間が長く、磁気共鳴による操作・観測が可能で、極低温下ではほぼ完全に偏極可能なため、量子ビットの候補として有望である。しかし、量子情報処理を実現するためには、電子スピン量子ビットを精密に制御し、エラーの小さな量子ゲートを実現する必要がある。本論文は、電子スピンを制御するマイクロ波場の誤差、および、電子スピンと環境との結合によるデコヒーレンスと緩和の問題を解決して、電子スピン量子ビットを精密に制御する方法を明らかにしている。

本論文では、100mK以下の極低温下で複雑な波形のku帯マイクロ波磁場を正確かつ強力に照射できる電子スピン共鳴装置を、任意波形発生器と誘電体共振器を用いて開発し、実験を行っている。

スピンに強い振動磁場を照射し、スピンからの微弱な信号を高感度に観測するために高Qの共振器を用いると、共振器の過渡現象による入射波形と共振器内振動磁場波形の顕著な違いのために、スピンの操作に誤差を生じる。本論文では、共振器などによる線形歪みを測定してそれを補償するパルス波形を生成することによって、所望の磁場パルスを精密にスピンに照射する方法を開発している。

本論文では、量子ビットに振動磁場を印加して環境との結合を切ってデコヒーレンスを抑制する動的デカップリングの波形を最適制御理論に基づき数値的に生成する方法を開発している。本方法では、波形生成を非線形計画問題に帰着し、コスト関数をリード数上に構成することで、最適制御理論では必須であった結合係数の詳細な分光を不要にし、数値最適化により磁場強度や帯域幅など実験的制約に柔軟に対応可能としている。2つの例についてシミュレーションによりこの手法の有効性を示している。

以上のとおり、本論文は、電子スピンを量子ビットとして精密に制御するための新たな手法として、共振器などの分散を予め補償したパルスの生成法、および、系の詳細に依らない動的デカップリング波形の数値的生成法を開発しており、博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

【38】

氏名	グイエン チャン ニム NGUYEN CHANH-NHIEM
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25686 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学位論文名	Vision-Based 3D Microsensing for Automated Micromanipulation (画像情報に基づく微細作業自動化用 3 次元計測)
論文審査委員	(主査) 教授 新井 健生 (副査) 教授 佐藤 宏介 教授 飯國 洋二

### 論文内容の要旨

**Abstract:** Vision-based 3D microsensing is a non-contact approach that is used to obtain spatial information of microobjects and end-effectors such as their size, 3D position, and motion, etc. These information are crucial for automated micromanipulation. However, most microbiological objects and some of the common end-effector, e.g., micropipettes, are transparent, which complicates 3D microsensing by machine vision. In addition, the time performance of vision-based microsensing has to be considered for motile microbiological objects to keep track of and further handle them automatically. Thus, the problems to be addressed in this thesis are 1) Accurate 3D microsensing of both transparent microobjects and transparent end-effectors, 2) High-speed 3D microsensing of end-effectors and immotile/motile microbiological objects. The solutions to these two problems are proposed based on the motility of the object.

In this thesis, the real-time vision-based microsensing of immotile transparent microobjects and end-effectors is achieved by using an All-In-Focus imaging system which is so called because it provides an image of the object as if “all” part of the object is “in-focus”. Two algorithms are proposed to obtain reliable 3D information of spherical transparent microobjects and elongated transparent end-effectors. An automated pick-and-place experiment of multisized immotile microobjects was performed and more than 70% success rate could be achieved.

For motile microobjects, high-speed vision-based 3D microsensing is carried out by utilizing the defocused features calculated at their border region in the frequency domain using Fast Fourier Transform. Using these features, tracking of motile microbiological objects could be achieved with 1kHz frame rate.

High-speed vision-based 3D microsensing is also achieved for a moving elongated transparent end-effector. From the focused position along the elongated direction of the end-effector in a defocused image, the 3D position of the end-effector's tip could be found when it was moving in high-speed in its workspace of 100 $\mu$ m in z-axis.

### 論文審査の結果の要旨

微細計測技術の進歩は様々な細胞特性の計測を可能にし、細胞生物学の発展に貢献するとともに様々なバイオロボットシステムの発展を促進し、ライフサイエンスの重要なツールとなっている。ライフサイエンスのさらなる発展に寄与するために、画像情報に基づく微細3次元計測技術の確立が切望されている。マイクロマニピュレーションが扱う微小対象は2つに分類され、一つは微生物学的な対象物体であり、もう一方はそれらを操作するためのエンドエフェクタを含むツールである。最近の研究では、画像情報を用いて動きのない微生物やエンドエフェクタの3次元位置を取得する手法が提案されているが、活発に動き回る微生物や、高速に移動するエンドエフェクタをリアルタイムで計測する技術は確立されておらず、ビジョンなどの非接触なツールに基づく微細3次元計測技術の手法が切望されている。本研究で提案する全焦点画像生成システムは、対象とする3次元空間内のすべての物体に焦点が合っている状態の画像を作製する技術であり、リアルタイムに微生物の観察を行う上で極めて優れた手法である。このシステムの特徴は全焦点画像から奥行き情報を得ができる点である。ただし、システムに搭載されているピエゾアクチュエータに起因する振動を原因とするノイズ除去が大きな課題である。全焦点画像生成システムにおける奥行き情報の信頼性向上するために、微小物体とエンドエフェクタそれぞれの3次元位置計測を高速に実現する手法の提案が本研究の骨子である。

微生物が高速に動き回る場合には高速な微細3次元計測が求められる。対象物の境界の小さな領域に離散フーリエ変換を適用すると、透明な微小物体の回折パターンから3次元位置を正確に計測することが可能となる。提案手法では、同様に単眼の画像システムにおいて3次元情報を獲得可能な全焦点画像生成システムに比べ、計算量が抑えられており、1kHzという高速な処理を実現できている。そのため、浮遊細胞や微小生物など、動き回る物体の追跡が可能である。また、本提案アルゴリズムは、透明なほかの様々な物体にも適応できる汎用性を有している。

次に、動き回る微小物体を操作するためのマイクロハンドに搭載された2本のマイクロフィンガーの3次元計測手法を提案している。提案手法では、細長いエンドエフェクタに焦点が合う位置からエンドエフェクタの先端の3次元位置を推定する点がポイントとなっている。マイクロビペットとマイクロフィンガーは同じような細長い形状をしているため、提案アルゴリズムは生物学実験や操作で多用されるマイクロビペットにも適用できる。

生物学的な物体とエンドエフェクタの双方に対する微細3次元計測を実装し、高速マイクロマニピュレーションシステムとして構築することにより、10 $\mu$ mから100 $\mu$ mのサイズを有する動的対象物の実時間追跡や、高速把持ハンドリングなどの微細作業の自動化を合わせて実証している。

以上の通り、マイクロ環境における動的対象物や透明対象物の実時間3次元計測技術の新たな手法を提案し、これに基づき新たなマイクロマニピュレーションシステムの構築可能性を示し、マイクロロボティクスのバイオ分野への適用可能性も検証しており、マイクロロボティクスとそのバイオ応用の研究分野に大きく貢献をしている。ロボット工学における学術的かつ技術的貢献をもたらしており、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【39】

氏 名	タニカーン ウィーラウト THANHAKAM WEERAWUT
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 25687 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学 位 論 文 名	Single Channel Noise Suppression Based on Speech and Noise Spectral Models (音声とノイズのスペクトルモデルに基づく単一チャネルノイズ除去)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 飯國 洋二 (副査) 教授 乾口 雅弘 教授 大塚 敏之

### 論文内容の要旨

The purpose of this research is to achieve single channel noise suppression based on speech and noise spectral models. This thesis consists of two main parts. The first part describes stationary noise suppression and the second part describes impulsive noise suppression.

First, a stationary noise suppression algorithm using Maximum a Posteriori (MAP) estimation with a speech spectral amplitude probability density function (speech PDF) is investigated. An estimated speech spectrum is given as a MAP solution which is obtained from the speech PDF. A useful speech PDF has been established and is entirely characterized by two shape parameters. Speech can be efficiently extracted when these parameters are properly applied. However, the speech property should be considered as a time-variant function. In this case, the fixed speech PDF cannot track the property change. In this research, under the assumption that the speech PDF changes according to signal to noise ratio (SNR), the author proposes adaptive shape parameters which are derived from real-speech PDFs in various narrow SNR intervals. The proposed adaptive shape parameters can track the change of the speech property, and give an appropriate MAP solution which is identical to the estimated speech spectrum. The effectiveness of the proposed method was examined and compared to conventional algorithms. The simulation results showed that the proposed method improved segmental SNR around 6 and 9 dB when the input speech signal was corrupted by white and tunnel noise signals at input SNR of 0 dB, respectively.

Second, an impulsive noise suppression method is investigated. This method utilizes a zero phase (ZP) signal which is defined as the IDFT of a spectral amplitude. In the impulsive noise suppression research, we assume that a speech signal has periodicity in a short observation, i.e., its spectral amplitude has values at equally spaced frequencies. In this case, the corresponding ZP signal becomes also periodic. This assumption is especially appropriate for a voiced speech which is mainly arisen

in speech signals. On the other hand, we assume that a noise spectral amplitude is approximately flat. In this case, its ZP signal takes nonzero values only around the origin. Actually, many impulsive noise signals have such property. Under these assumptions, the ZP signal of a speech signal embedded in impulsive noise in an analysis frame becomes a periodic signal except around the origin. Hence, replacing the ZP signal around the origin with the ZP signal in the second or latter period, we get an estimated speech ZP signal. Taking DFT of it gives the estimated speech spectral amplitude. The IDFT of the estimated speech spectral amplitude with the observed spectral phase provides the estimated speech signal in time domain. The major advantage of this method is that it can suppress impulsive noise without a prior estimation of the noise spectral amplitude, while the a prior estimation of the noise is indispensable in most stationary noise suppression methods. Moreover, it is shown that the proposed impulsive noise suppressor can also be available to suppress stationary wide-band noise. Simulation results showed that the proposed noise suppressor improved the SNR more than 5dB for stationary tunnel noise and 13dB for impulsive clap noise in a low SNR environment.

#### 論文審査の結果の要旨

单一チャネルノイズ除去は、ひとつのマイクロフォンで取得した1系列の観測信号から、ノイズを除去し、音声信号だけを取り出す技術であり、携帯電話、TV会議システム、音声認識装置などの応用分野において重要な役割を果たす。ノイズ除去は、音声とノイズのスペクトルモデルが適切でない場合には十分なノイズ除去性能が得られないという問題がある。本論文では、観測信号に含まれるノイズが、定常的に存在する場合、突発的に生じる場合の二つの場合について、それぞれに有効なスペクトルモデルを導出し、そのモデルに基づいたノイズ除去法を示している。

定常的に存在するノイズに対しては、ガウス分布によるスペクトルモデルがよく適合することが知られており、ノイズよりも、音声のスペクトルモデルの設定が重要となる。まず、実際の音声信号のヒストグラムをバラメトリック関数を用いて表現することで、現実的かつ有用なスペクトルモデルを導出している。その際、スペクトルモデルをSNR (signal to Noise Ratio)に応じて複数導出している。そして、この結果に基づき、SNRに応じてスペクトルモデルを変更するノイズ除去法を導出し、従来法よりもノイズ除去性能が改善されることを明らかにしている。

突発的に生じるノイズに対しては、ほぼ平坦なスペクトルモデルを利用している。このモデルは、ゼロ位相信号と呼ばれる領域では、原点付近にのみ値をもつ信号に変換される。一方、音声に対しては、周期的なゼロ位相信号を与えるスペクトルモデルを仮定している。両者の性質から、突発性ノイズ除去アルゴリズムを導出し、その有効性を実際のノイズを用いたシミュレーションによって確認している。

本論文は、実際の音声およびノイズを効果的に表現するスペクトルモデルを導いたという点に新規性が認められる。また、その有効性をアルゴリズム解析およびノイズ除去シミュレーションにより確認している。よって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【40】

氏名	テイラヴィッタヤンクーン THEERAVITHAYANGKURA CHAYOOTH チャヨット
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25688 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学位論文名	Dynamic Rotational Gait Control for Symmetrical Legged Robot (対称型脚ロボットの動的回転歩容制御)
論文審査委員	(主査) 教授 新井 健生 (副査) 教授 大塚 敏之 教授 宮崎 文夫

#### 論文内容の要旨

This research proposed a new dynamic rotational walking motion for multi-legged robot. Legged robot has abilities to isolate their body from terrain irregularities, avoid undesirable footholds, and regulate their stability. These abilities are very useful in terms of locomotion. Furthermore, legged robot has high flexibility when it comes to motion design. Therefore, with the author own multi-legged robot unique omnidirectional design, the author proposed a dynamic rotational motion for multi-legged robot to let the robot walk through narrow spaces which standard walking motion could not succeed. To achieve dynamic motion, the motion is realized by using isotropic leg arrangement and the dynamic center of mass control inspired by bipedal robot. There are two controllers used for controlling the dynamic rotational walking motion; Preview Control with cart-table model based on the bipedal robot technique, and the Resolved Momentum Control for manipulating the multi-links robot as a single mass.

In order to practically use the motion in actual environment, many motions are needed, for example, straight motion, turning motions, and rough terrain motions. Previously, the author already proposed the standard straight motion. Therefore, in this study, turning motions and rough terrain motions will be designed. Additionally, the author noticed that in actual environment, such as disaster sites or dangerous areas, viewing ability of an operator is limited by environment itself. This problem inspired the author to aid the motion control by an operator. Consequently, the author came up with the idea of adaptive gait. Adaptive gait here is a gait that let the robot understand and effectively respond to its environment by itself without any command from an operator. In this study, adaptive gait includes body angle compensation to let the robot recognize its present environment and modify its present body angle to balance position by creating a virtual plane, center of mass height compensation to compensate errors in vertical axis that caused by environment with high variations, posture control to adjust robot posture to match with present environment according to posture optimization database created in advanced by using Genetic Algorithms, and stability control containing the online zero moment point compensation for reducing errors from environment in horizontal axis and the compliance control to surplus variation of kinetic energy caused by the differences of terrain level.

Two experiments for turning motions and rough terrain motions are prepared. In the case of experiment on turning motions, left and right continuous motion, and pivot turning motion are tested. On the other hand, in the case of rough terrains experiments, experiments are divided into three parts: inclined-plane as linear variation, step as step variation, and obstacle as impulse variation, to test the robustness of the proposed adaptive gait.

As a result of this research, with the proposed method, the robot could successfully perform left and right continuous turning motions, pivot turning motion, up and down inclined-plane motions with angle of 6.8 and 5.6 degree respectively, step and obstacle motions with the highest height of 20[mml], which is about 7.7% of the robot CoM height, without receiving any commands from user and without falling down by using the proposed

## 論文審査の結果の要旨

不整地狭い環境に対応できる歩行ロボットの研究は遅れており、ロボットの物理的制限や歩行スピードの遅さ、モーションデザインや環境認識等、様々な課題がある。本論文ではこれらの問題を解決し、不整地狭い環境に対応できる効果的な歩行法として、動的回転歩容と未知不整地に対応する方法を提案している。

第一に、腕脚統合型ロボット"ASTERISK"の等方向デザインを利用した動的回転歩容を提案している。ロボットによる動的歩容とは、静的歩容のように体の中心の投影点を支持多角形内に置くことができないので、代わりに動的バランスを保つためにZMPを支持多角形内に置く手法である。実際のロボットでは傾斜面を転がる受動的動作をそのまま実現すること困難であり、2足歩行ロボットで用いられるような質点の移動を模擬する動作を導入している。また、実際に3次元の空間を歩行するために、2足歩行の1脚と2脚の繰り返し歩容モデルを2本脚と3本脚の歩容モデルに適用し、全身の関節角を動的に制御することで回転歩容を実現する手法を提案している。

第二にデザインした歩行方法を発展させるため、右折と左折と限られたエリア内にて曲がる歩行を提案している。右折と左折は曲がる前後の二つの直進歩行をつなぎ合わせ、ロボットの重心の経路を計画する。限られたエリア内にて曲がる歩行はデザインした動的回転歩容と異なり、体を回転せずに脚を1本ずつ動かし曲がる歩行である。

第三に腕脚統合型ロボット"ASTERISK"の動的回転歩容により、不整地に対応するアダプティブ歩容を提案している。アダプティブ歩容には4つのモジュール（姿勢の角度補正、姿勢制御、重心の高さ制御、安定制御）がある。姿勢の角度補正是環境の影響により発生したエラーを除き、不整地でもZMPを求められるように仮想平面を作成する手法を提案している。姿勢制御ではGAによって事前に作成したデータベースに基づいてロボット環境に最適な姿勢を決める手法を提案している。また、重心の高さ制御では環境の影響で発生した誤差を低減し、重心の高さを一定に保つ手法を提案している。また、安定制御ではオンラインZMP補償とコンプライアンス制御を組み合わせた手法を提案している。オンラインZMP補償には環境によって発生された運動方向のエラーを無くす役目が、コンプライアンス制御は脚接地時に発生した衝撃を減少し、弾性的に環境に適応させる機能が付与される。これらのモジュールの組み合せることによりケース・バイ・ケースの歩行計画を改め、動的回転歩容のロバスト性を改良することが可能となる。

提案手法は他のロボットにも実装することが可能であり、例えば4脚ロボットに体の角度補正と重心の高さ制御を同時に実装することで、ロボットの姿勢を地面に平行にさせることができるとなる。さらに、コンプライアンス制御を加えることで柔軟に環境に適応させることができる。これらの3つのモジュールを適用することによって、静的または動的歩行でも、4脚ロボットの場合においても安定性を改善することが可能となる。

以上の通り、多脚ロボットの不整地狭い環境における動的回転歩容について、新たな方法論やシステムの構築を行い、6脚移動ロボットでの実現可能性を示し、移動ロボットの新たな歩行手法の確立に大きく貢献をしている。ロボット工学における学術的かつ技術的貢献をもたらしており、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏名	リ チャン LI CHANG (李 祖)
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25689 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学位論文名	A Study on Indoor Positioning System Using ID Modulated LED Tube Lights (ID変調LED照明管による屋内位置計測システムに関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 宏介 (副査) 教授 飯國 洋二 教授 石黒 浩

## 論文内容の要旨

In recent years, stepping with the popularization of smart phone and the development of mobile communication infrastructure, the conditions for ubiquitous computing society become more and more complete. In the vision of ubiquitous computing society, LBS (Location Based Service) that provides an added value to an unprecedented user experience has been paid a great deal of attention by mobile operators all over the world. As the core technology for LBS, various positioning systems have been studied extensively. For the outdoor environment GPS is mature and common. However, the performance of GPS in indoor environment is bad. Moreover, currently there is no technique whose accuracy and cost are appropriate for deployment in huge areas.

This thesis presents a novel camera-based information transmission system for indoor positioning and navigation. This system, which avoids the use of any expensive equipment, is of particular benefit for infrastructure consumption and is completely portable using a hand-held terminal like smart phone. The high-intensity LED tube light, which is becoming the main illumination device due to its lower power cost and longer lifetime, is employed as optical beacon in this system. LED tubes are modulated to transmit ID information, which can be received by the camera equipped on smart phone. With the captured images of LED tubes which include the ID information, the smart phone can query a database to obtain the current position and orientation via mobile communication. The ID information embedded in LED tube lights has no harm at the illumination function o. The proposed system, which is with fairly low cost and high accuracy both about orientation and position, can be expected to be feasible for deployment in large indoor environment.

In Chapter 3, the basic structure of proposed system is studied. The contents include the method of producing information from modulation LED tubes and the processing of ID recognition and positioning. Experiments are conducted to investigate the recognition rate, positioning accuracy and the performance of employing Kalman filter.

In Chapter 4, we try to expand this system to the cameras with different kinds of exposure time. The recognition method in Chapter 3 has a limit that the exposure time should be set very short (~2ms). We present a method to overcome this limit by using motion blur. Specifically, the user shakes the camera at a proper direction while the exposure time, so that the position of LED tubes changes on the captured image to express a streaked pattern which looks like the bar-code. The streaked pattern can be exploited for ID recognition.

Results of experiment showed that this method is easy to operate for untrained users and can yield a good recognition rate.

In Chapter 5, the method how to ensure correct ID correspondences between physical spaces and virtual maps is studied. The correct correspondences are the precondition of providing correct position information. We proposed pedestrian model which uses the constraint of walking speed to evaluate the possibility that the ID correspondence is correct or not. By using the proposed model, the incorrect ID correspondences could be fined out from the usage records of users and modified. Simulation experiments show that the incorrect correspondences can be modified when there are enough records.

Besides, Chapter 1 gives a belief introduction of the background and motivation; Chapter 2 is the overview of current positioning techniques for indoor environment; Chapter 6 is the conclusion of this thesis.

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、ユーザの位置情報の取得が基本的な要素技術となっているユビキタスコンピューティング分野の位置情報サービスにおいて、既存施設の蛍光灯照明設備インフラに初めて着目し、蛍光管を特殊な符号を埋め込んだLED照明管を交換するだけで設置が完了し、かつ高精度な位置情報を取得できる画像パターン計測のシステム構成論とその位置情報のデータ管理法について独自の議論を行い、精度と作業誤りの両方に対して高信頼性化する手法を含めて、提案と確認実験を包括的に研究した結果を述べたものである。

LED照明管に整列配置されている各LED素子を、通常照明では交流電源の全波で点灯するのに対して、LED 2個ペアを上半波または下半波のいずれかのみで点灯するような整流素子を組み込み、時間平均照度量、空間平均照度量を変動させることなく、瞬時にLEDの点灯・消灯パターンを発生させ、人間には不可視ではあるが、ユーザ端末の内蔵カメラには検知可能なマンチェスターコードに基づく一次元パターン列を表示可能な基本構成を提案している。一次元バーコードのように、このLED一次元パターン列には任意ビットパターンを埋め込むことができ、誤り訂正符号を含めて高信頼度に照明管の固有なIDを符番し、それをユーザ端末が取得できるようになっただけでなく、コンピュータビジョン工学の三次元復元問題を適用し、照明管の両端点の画像内座標から、照明管1本の場合は円周拘束三次元位置姿勢を与える、照明管2本以上では三次元位置姿勢を与えることができる。これら照明管のローカル座標系に関する三次元位置姿勢と照明管IDから、GPS等の無線ベース座標計測処理による計測精度を大きく超え、最終的に絶対座標系での三次元位置姿勢が取得まで至ることができ、GPS等の無線電波が遮蔽される人工施設内での絶対座標系での三次元位置姿勢取得の問題を解決している。ユーザが把持するユーザ端末は手の揺れによって、内蔵カメラの映るLED一次元パターン列の輝点画像に発生する動きボケ（モーションブラー）の問題に対して、輝点列の直線検出分析と誤り検出符号を組み合わせるアルゴリズムも提案し、これらアルゴリズムが試作装置の実機実験で動作が確認され、計測精度と誤りに関して詳細な分析がなされている点で優れている。

さらに、既存の蛍光灯照明設備の蛍光管をこの提案LED照明管に交換してIDを与えた場合に、LED照明管の経年劣化による交換、清掃や模様替えによる意図しないLED照明管の付け替え作業誤りにより、IDと絶対情報を保持する中央データベースの中のレコードが整合しなくなる問題を新規に問題設定し、人間の歩行をファジィに類した手法で尤度をモデル化し、多人数の歩行の累積分布から不整合のレコードを自動修復するアルゴリズムを提案し、シミュレーション実験で実証している点は実用に即した研究として評価できる。

以上より、本論文が、従来のマーカーベース画像処理やGPS等の無線ベース座標計測処理の研究アプローチとは異なり、可視光通信の観点から実用性の高い拡張を行い、位置計測の設計論と画像計測工学、コンピュータビジョン工学の諸分野それぞれの観点に加え、ユビキタスコンピューティングの観点からも総合的に高く評価される。よって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	小林志寿
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 25707 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 10 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学 位 論 文 名	ガスクロマトグラフィー技術を用いたプロファイリングによる生薬の種・産地判別マーカーの実用的評価法の確立
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 福崎 英一郎 (副査) 教授 村中 俊哉 教授 藤山 和仁 准教授 馬場 健史 教授 大竹 久夫 教授 原島 俊 教授 福井 希一 教授 紀ノ岡 正博 教授 渡邊 肇 教授 仁平 卓也

### 論文内容の要旨

本論文では生薬の種と産地を同時に判別できる簡便なマーカー探索とその評価を目的とした。

第一章では、緒論として本論文における中心技術であるGC/MSメタボロミクス技術および分析対象である生薬研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している問題点を提示した。

第二章では、国内自給率が80%あるが、輸入量の増加しているセンキュウを対象とした、既報のシーケンスを用いた種の判別は市場での実用法として再現性が不十分である。また、産地の判別は官能試験や検鏡でしか市場では行われていない。以上の理由よりセンキュウの種と産地の同時評価を試みた。

GC/MSのプロファイリングデータを用いて、種と産地の要因に従って、多変量回帰モデルを構築した。種・産地判別で選抜した全てのマーカー成分は、群間の比較においてt検定で有意水準5%の有意差を示した。また、唐川芎と川芎、もしくは川芎の中国産と日本産について、box-plotにより一成分マーカーで群間の分離を確認した。さらに、二成分マーカーでは、box-plotにおいて一成分よりも信頼性が増す品質評価マーカーとなることを示した。

第三章では、国内自給率が44%と不十分であるため、中国産が国内に流通しているトウキを対象とした。市場では種と産地の異なるトウキが流通しており、簡便な評価が求められている。そこで、トウキの種と産地の同時評価を試みた。

GC/MSのプロファイリングデータを用いて多変量回帰モデルを、種と産地の要因によるそれぞれの群間で構築した。その種・産地判別マーカーの全ての成分は、t検定における群間比較で有意水準5%の有意差を示した。また、box-plotにおいて一成分、二成分のマーカーで、唐当帰とそれ以外の当帰、もしくは大和当帰と北海当帰について、それぞれの群間の判別を確認することができた。

第四章ではトウキで見出した種の判別マーカーについて、GC-MSより低コスト、かつ高い感度をもつ分析機器GC-FIDによる分析を行った。GC-FID分析についても、それぞれのマーカー成分における群間のt検定、box-plotによるグループ間の比較を行った。その結果、本研究で見出したトウキの種のマーカーがGC-FIDでも応用可能であった。

第五章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では生薬の種と産地を同時に判別できる簡便なマーカー探索とその評価を目的として、マーカーの有用性を検証したものである。

第一章では、緒論として本論文における中心技術である GC メタボロミクス技術および分析対象である生薬研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している問題点を提示している。

第二章では、国内自給率は 8%あるが、輸入量の増加しているセンキュウを対象とした。既報のシーケンスを用いた種の判別は市場での実用法として再現性が不十分である。また、産地の判別は官能試験や検鏡でしか市場では行われていない。以上の理由よりセンキュウの種と産地の同時評価を試みている。

GC/MS のプロファイリングデータを用いて、種と産地の要因に従って、多変量回帰モデルを構築した。種・産地判別で選抜した全てのマーカー成分は、群間の比較において *t* 検定で有意水準 5%の有意差を示した。また、唐川芎と川芎、もしくは川芎の中国産と日本産について、box-plot により一成分マーカーで群間の分離を確認した。さらに、二成分マーカーでは、box-plot において一成分よりも信頼性が増す品質評価マーカーとなることを示している。

第三章では、国内自給率が 44%と不十分であるため、中国産が国内に流通しているトウキを対象とした。市場では種と産地の異なるトウキが流通しており、簡便な評価が求められている。そこで、トウキの種と産地の同時評価を試みている。GC/MS のプロファイリングデータを用いて多変量回帰モデルを、種と産地の要因によるそれぞれの群間で構築した。その種・産地判別マーカーの全ての成分は、*t* 検定における群間比較で有意水準 5%の有意差を示した。また、box-plot において一成分、二成分のマーカーで、唐当帰とそれ以外の当帰、もしくは大和当帰と北海当帰について、それぞれの群間の判別を確認できたといえる。

第四章ではトウキで見出した種の判別マーカーについて、GC-MS より低コスト、かつ高い感度をもつ分析機器 GC-FID による分析を行った。GC-FID 分析についても、それぞれのマーカー成分における群間の *t* 検定、box-plot によるグループ間の比較を行った。その結果、本研究で見出したトウキの種のマーカーが GC-FID でも応用可能になったといえる。

第五章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

以上のように、本論文は GC メタボリックプロファイリングの生薬評価における有用性を実証している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【43】

氏 名	パク マン ジエ (朴 満宰)
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25708 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 10 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学 位 论 文 名	Studies on Excess Electron Transfer in DNA Using Femtosecond Laser Flash Photolysis (フェムト秒レーザーフラッシュフォトリシスによる DNA 内過剰電子移動に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真嶋 哲朗 (副査) 教 授 安蘇 芳雄 教 授 関 修平 教 授 三浦 雅博 教 授 茶谷 直人 教 授 明石 満 教 授 馬場 章夫 教 授 神戸 宣明 教 授 生越 専介 教 授 井上 佳久 教 授 芝田 育也

## 論文内容の要旨

This thesis consists of three chapters on the studies of EET in DNA. This study has been investigated in order to explore the mechanisms of EET in DNA based on the established D-DNA-Ac system using femto-second transient absorption spectroscopy.

In Chapter 1, we directly measured the EET rate in DNA conjugated with tetrathiophene (4T) and diphenylacetylene (DPA) as D\* and Ac, respectively, by femtosecond laser flash photolysis. Employing 4T and DPA is also useful to follow the reaction process by transient absorption spectroscopy, because the reaction intermediates expected for the present D-DNA-Ac can be distinguished by the spectroscopy. It was determined the rate constant of the excess electron hopping through DNA. To the best of our knowledge, this is the first determination of the EET rate constant in DNA.

In Chapter 2, a bithiophene (2T) derivative was used as D. From the dyad systems, in which 2T and a single nucleobase were connected, it was revealed that <sup>1</sup>2T\* donates an excess electron efficiently to T, C, and A, despite A is a well-known hole conductor. The free energy dependence of electron transfer rate was explained on the basis of the Marcus theory. From the DNA hairpins, it became clear that <sup>1</sup>2T\* can inject an excess electron not only to the adjacent nucleobase but also to the second neighbor and so on. From the charge injection rate, the

possibilities of smaller value and/or charge delocalization were pointed out. In addition, EET through consecutive C's was suggested.

In Chapter 3, we investigated EET in DNA by tethering D, N,N-dimethylaminopyrene (APy), to DNA. APy is expected to be a pH-sensitive D, which is useful for detection of DNA sequence and sensing DNA environment. It was revealed that APy changes donor-ability toward DNA at pH close to neutral due to protonation of N,N-dimethylamino group. Laser flash photolysis study on DNA hairpins conjugated with APy and DPA revealed that the excess electron injected from  ${}^1\text{APy}^*$  to DNA can hop through consecutive T's, and was finally trapped by DPA generating DPA $^-$ .

#### 論文審査の結果の要旨

本論文では、これまでに直接観測された例のなかった、DNA 内過剰電子移動をフェムト秒時間分解過渡発光および過渡吸収測定により直接観測することに初めて成功し、DNA 内過剰電子注入過程、DNA 内過剰電荷移動の反応速度などについて述べたものであり、得られた主な結果について要約すると次の通りである。

(1) DNA に tetrathiophene (4T) と diphenylacetylene (DPA) を修飾し、フェムト秒時間分解過渡発光および過渡吸収測定を行った。4T 厄起状態と T との間で電荷分離が起こり、4T から T に電子が移動すること、675 nm に 4T ラジカルカチオンと 500 nm に DPA ラジカルアニオンが観測されたことから、4T から DPA までの過剰電子移動が起こることがわかった。DPA ラジカルアニオンの生成速度は DNA の長さに依存して遅くなり、速度論的解析から T から T への 1 段階 hopping 速度は  $4.4 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$  であることがわかった。

(2) DNA に Bithiophene (2T) を導入し、2T の光照射によって A、C、および T への電子注入過程が観察され、その速度は、Marcus 理論をもとにした自由エネルギーに依存した。また、2T の一重項厄起状態から、隣接核酸塩基だけでなく、3 番目、4 番目の塩基にも電子が注入されること、注入された電子が DNA に非局在化されているか、もしくは小さな  $\beta$  値 ( $k_{\text{fr}} = k_0 \exp(-\beta R_{\text{dm}})$ ) を持つことが示唆された。そして、T と C が適切に配合された DNA の配列では電荷分離効率が増加し、C による電子移動も起こることがわかった。

(3) pH の変化に敏感なジメチルアミノピレン(APy)を電子供与体、DPA を電子受容体として使用した場合、pH8.0 以上のレーザー照射下では、APy から DNA への電子注入過程と DNA 内過剰電子移動過程が確認され、T 間の single step electron hopping 速度定数( $(5.1 \pm 0.9) \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ )を決定した。

以上のように、本論文は、光増感剤から DNA への電子注入過程と、それに続いて起こる DNA 内過剰電子移動および電子受容体までの到達過程について、フェムト秒時間分解過渡発光および過渡吸収測定法を用いて明らかにした。本研究で明らかになった DNA 内過剰電荷移動の反応機構は、正電荷移動機構との対比からも興味深く、さらに、化学、生物学、工学分野だけではなくナノ材料などの先端産業との関連からも今後の展開が期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【44】

氏名	半田恒久
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25709 号
学位授与年月日	平成 24 年 11 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学位論文名	厚鋼板の溶接 T 継手部における脆性き裂伝播停止性能確保に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 南二三吉
(副査)	教授 才田一幸 教授 村川英一 准教授 大畠充
	名古屋大学大学院工学研究科マテリアル理工学専攻准教授 田川哲哉

#### 論文内容の要旨

脆性き裂アレスト設計の二重安全化という新たなアレスト設計の実現に向けた検討を行った。本研究では、第一段階として、大型コンテナ船ハッチサイドコーミングにおいて、万一発生・伝播した脆性き裂を強力甲板とハッチサイドコーミングの T 継手構造不連続部で停止させることを考え、第二段階として、万一 T 継手構造不連続部を脆性き裂が走り抜けた場合には、強力甲板に適用した鋼板母材のアレスト性能により脆性き裂を停止させることを想定した。

まず、脆性き裂アレスト設計二重安全化の第一段階、すなわち T 継手構造不連続部における脆性き裂伝播停止性能の確保を目指し、脆性き裂伝播停止挙動に及ぼす構造不連続の影響を調査した。その結果、構造不連続寸法(未溶着幅)が長くなるに伴い、T 継手部に突入する脆性き裂は停止しやすくなり、未溶着部を設けた継手構造とすることにより、通常の極厚造船 EH 級鋼を適用した T 継手において突入する脆性き裂が停止しうることが分かった。未溶着部の存在により脆性き裂が停止しやすくなるのは、き裂がフランジ内部に拡大する段階での応力拡大係数が未溶着部の存在により小さくなるためと考えられた。

次に、脆性き裂アレスト設計二重安全化の第二段階のアレスト対策に必要となる、鋼板(強力甲板)母材の脆性き裂伝播停止性能の向上ため、鋼板の低温韧性と集合組織に着目し、脆性き裂伝播停止靭性に及ぼすそれぞれの因子の影響度を明らかにし、脆性き裂伝播停止靭性向上メカニズムを考察した。脆性き裂伝播停止温度には、鋼材靭性はもとより、集合組織の果たす役割が大きく、脆性き裂伝播停止温度と材料特性の相関を表すパラメータとして、 $v\text{T}_{\text{rs}}(\text{°C}) - 12X_{(100)} - 22X_{(211)}$  が導かれた。すなわち、シャルピー破面遷移温度  $v\text{T}_{\text{rs}}$  が低く、(100)面配向度  $X_{(100)}$  および(211)面配向度  $X_{(211)}$  が高いほど、き裂停止性能が高くなることが分かった。集合組織を有する鋼板のき裂停止性能が高くなるのは、き裂伝播中に微細分岐発生を伴うためと考えられた。また、構造不連続の無い完全溶込み T 継手に対する評価を安全側評価と位置付け、脆性き裂伝播を阻止するのに必要な脆性き裂伝播停止靭性  $K_{\text{ca}}$  値を考察した。その結果、完全溶込み T 継手部のフランジ内を拡大するき裂の応力拡大係数はき裂最深部で最も大きく、き裂最深部がフランジ表面から 30~40mm(フランジ板厚の 1/2~2/3) の位置に拡大した段階で最小となり、この最小値が必要  $K_{\text{ca}}$  値になることがモデル

実験とFEM解析により示された。

最後に、荷重条件が実船条件と等価となる超大型試験条件を明確にし、脆性き裂アレスト設計二重安全化の第一段階と第二段階の各段階における安全性を実船条件相当の超大型試験で検証し、脆性き裂アレスト設計の二重安全化が有用な設計概念になり得ることを確認した。

### 論文審査の結果の要旨

船舶海洋分野においては、中国・韓国に代表されるアジア諸国の経済成長に伴う市場の国際化により、世界規模で海上輸送量が増大し続けており、特に、コンテナ船の大型化には著しいものがある。コンテナ船は、積載能力や荷役効率向上のために上部開口部を大きくとった構造となっていて、強力甲板およびハッチサイドコーミングには高い応力がかかる。このため、部材を高強度化・厚肉化する必要があるが、そうすればするほど、破壊防止設計をより確実なものにする必要がある。本研究は、この問題に対して、大型コンテナ船における「脆性き裂アレスト設計の二重安全化」という新たな設計思想を導入し、万一ハッチサイドコーミングで脆性き裂が発生したとしても、第1段階として強力甲板との溶接T継手部で停止させる、第2段階として脆性き裂が溶接部を通り抜けたとしても強力甲板で確実に停止させる、ことを目的とした設計手法の開発・構築を図っている。本論文で得られた主たる結論をまとめると以下のようである。

(1) 第1段階の脆性き裂伝播停止、すなわち、ハッチサイドコーミングと強力甲板との溶接T継手部で脆性き裂を伝播停止させるには、T継手部に未溶着部を設ける不連続構造とすることが有効である。これは、T継手ウェブを伝播してきた脆性き裂がフランジに突入する時点では、未溶着部の存在によりき裂の応力拡大係数(破壊駆動力)が増加するものの、き裂がフランジ内部に突入すると、①未溶着部の存在によるき裂分離効果と、②き裂の埋没効果(フランジ表層部は破壊しにくいので埋没型のき裂となること)により、未溶着部のない完全溶込み継手に比べて、応力拡大係数の低下が大きいことによる。

(2) 第2段階の脆性き裂伝播停止、すなわち、万一脆性き裂が溶接T継手部を通り抜けたとしても強力甲板で停止させるには、強力甲板の低温韌性向上と集合組織(特に(211)面の集合組織)の活用が有効である。集合組織の活用は従来ではない新しい知見であり、集合組織を活用すると、低温韌性がそれほど優れなくとも脆性き裂の伝播を阻止できる。この効果を定量化すべく、脆性き裂伝播停止靱性Kcaを集合組織の配向度と低温靱性(破面遷移温度で代表)の関数として表現し、Kcaと材料特性の相関関係を導いている。

(3) (211)面の集合組織の活用により脆性き裂伝播停止能が向上するのは、き裂伝播過程でき裂の微細分岐が生じ、それによってき裂の応力拡大係数が低減することによる。この効果により、脆性き裂伝播停止に必要な鋼板靱性Kcaは、脆性き裂がフランジに突入する時点での応力拡大係数よりも小さくてよく、板厚50mmを越える造船用EH級厚鋼板の場合、約5,000N/mm<sup>3/2</sup>であることを示している。

(4) 第1段階および第2段階のき裂伝播停止を、脆性き裂伝播による応力反射波の影響が小さい実船規模の大型試験で確認し、本論文の提案の「脆性き裂アレスト設計の二重安全化」の考え方の有効性を検証している。

以上のように、本論文は大型コンテナ船で発生しうる脆性破壊を対象とし、万一脆性き裂がハッチサイドコーミングで発生したとしても、第1段階として強力甲板との溶接T継手部で停止させる、第2段階として脆性き裂が溶接部を通り抜けたとしても強力甲板で停止させる、という「脆性き裂アレスト設計の二重安全化思想」を提案し、実船で十分実現可能な設計法であることを検証している。ここで開発された設計手法は、コンテナ船やバルクキャリアなどの大型船舶構造の安全性評価分野、ならびに、大型溶接構造の健全性評価工学の発展に資するところが大である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【45】

氏名	アイヤダ・アルンスリ Aiyada Aroonsri
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25712号
学位授与年月日	平成24年11月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	Pleiotropic control of secondary metabolism and morphological development by KsbC, a butyrolactone-autoregulator receptor homologue in <i>Kitasatospora setae</i> (放線菌 <i>Kitasatospora setae</i> におけるオートレギュレーターレセプターモチーフ因子KsbCの二次代謝及び形態分化への関与)
論文審査委員	(主査) 教授 仁平 卓也 (副査) 教授 藤山 和仁 教授 原島 俊 教授 福崎 英一郎 教授 渡邊 肇 教授 福井 希一 教授 村中 俊哉 教授 大竹 久夫 教授 紀ノ岡 正博 教授 金谷 茂則 教授 永井 健治

### 論文内容の要旨

本論文は、有用物質を生産する*Kitasatospora*属放線菌の二次代謝制御機構について、遺伝子または物質レベルでの解析を行い、二次代謝産物の生産調節を担う制御因子の機能を解明するのと同時に、新規物質とその生合成遺伝子を同定し、その生合成メカニズムの推定から、放線菌の属を超えた二次代謝制御機構の普遍性や相違性と、物質生合成の新たな反応酵素系について論じたものであり、全体を4章で構成している。

第1章は、緒論であり、抗生物質などの有用物質生産における放線菌の優位性を述べ、代表的な*Streptomyces*属放線菌や*Kitasatospora*属放線菌を含む稀少放線菌などの、二次代謝に注目した諸性質について論じた。次に、*Streptomyces*属放線菌の二次代謝制御機構において、中心的位置を占める特定低分子によるシグナル伝達機構について、各々のシグナル機構についてシグナル分子(チロラクトン型自己調節因子)とシグナル受容体の機能について述べた。最後に、本論文で明らかにした新規β-カルボリン化合物の産生生物分布、その薬理効果と生合成機構に関する研究状況について述べた。

第2章では、*Kitasatospora*属放線菌のうち、有用物質バフィロマイシンを生産する*Kitasatospora setae*において、チロラクトン型自己調節因子の受容体タンパク質をコードすると推定されるksbC遺伝子の機能解析を行った。系統樹解析の結果、KsbCタンパク質は、*Streptomyces*属放線菌の受容体タンパク質群と同一のクレードに属するものの、最も外側に位置することがわかった。したがって、既知の*Streptomyces*属受容体と機能が異なる可能性を明らかにした。また、ksbC遺伝子の機能破壊株の表現型

解析から、*ksbC*遺伝子がバフィロマイシンと未知化合物Xの両生産に関与すると同時に、気中菌糸形成などの形態分化にも関与していることを明らかにした。*Streptomyces*属受容体機能と比較して、二次代謝と形態分化に対する複雑な制御機能をKsbC受容体が担うことを示した。

第3章では、第2章で発見した未知化合物Xの化学構造を知るために、精製物を調製し、そのNMRスペクトラムなどの光学的情報を取得した。取得情報に基づき、未知化合物Xの化学構造を推定したところ、今までに報告されていない新規β-カルボリン化合物であることを明らかにし、未知化合物Xをキタセタリンと命名した。異種発現系を用いた化合物解析から、キタセタリン生合成に関わると予想される遺伝子を複数、獲得した。これらの遺伝子がβ-カルボリン化合物の生合成系に関与するという報告はなく、細菌由来のβ-カルボリン生合成遺伝子の取得に、初めて成功した。

第4章は、結論であり、本研究で得られた諸結果を総括した。まず、放線菌の二次代謝制御機構について、属レベルでの特徴を述べると共に、本論文で明らかにした二次代謝の新たな制御メカニズムについて示した。最後に、本成果をもとにした遺伝子工学的手法による新規薬剤の開発など合理的な薬剤デザイン方法について述べた。

#### 論文審査の結果の要旨

多数の有用生物活性物質を生産する微生物である放線菌では、多様な化合物の产生に関わるとされる生合成遺伝子群が30近くゲノム上に休眠している。これらの休眠遺伝子群を活用できれば、様々な有用化合物を発掘することが可能になる。それには、放線菌が有用化合物をどのようにして生産しているかを理解することが重要である。したがって、大多数の有用化合物が二次代謝産物として生産されることから、放線菌の二次代謝制御機構を遺伝子レベルで解明することが鍵となってくる。本論文は、*Kitasatospora*属放線菌の二次代謝制御機構について、遺伝子または物質レベルでの解析を行い、二次代謝産物の生産調節を担う制御因子の機能を解明するのと同時に、覚醒された新規物質とその生合成遺伝子を同定したものである。得られた知見を要約すると以下の通りである。

- 1) 有用物質バフィロマイシン生産菌 *Kitasatospora setae*において、二次代謝誘導シグナル分子の受容体の機能を遺伝子レベルと物質レベルの解析から明らかにしている。これらの解析から、この受容体が既知制御モデルとは異なる複雑な機能を、二次代謝と形態分化において発揮していることを新しい知見として得ている。また、受容体の機能変異により、物質の新たな生産誘導を検出したことから新規物質探索系の新たな方法を提示している。
  - 2) 受容体変異による二次代謝制御経路の改変から生産した化合物の化学構造を同定し、生産誘導された化合物が今までに報告されていない物質であることを明らかにし、キタセタリンと命名した。異種発現系を用いた化合物解析から、キタセタリン生合成に関わる複数の新規遺伝子を獲得し、キタセタリンの基本骨格形成に関わる遺伝子単離として、細菌において初めて成功している。
- 以上のように、本論文では、新規化合物を探索するために必要と考えられる放線菌の二次代謝制御機構に関わる遺伝的情報を集めるために、シグナル受容体の機能、その制御経路の改変による新規物質生産に関するさまざまな知見が示されている。本研究で得られた成果は、生物活性物質の探索系構築に貢献するとともに、放線菌二次代謝制御に新たな概念を提示するなどにインパクトある影響を与えるものと期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【46】

氏 名	ユウ フェイジエン You Huijuan (游 慧娟)
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25713 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 11 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学 位 論 文 名	Development of a molecular reel for mechanical manipulation of single-molecule DNA (DNAを巻き取る「分子リール」の開発: DNAの曲げを操る新手法)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 紀ノ岡 正博 (副査) 教 授 大竹 久夫 教 授 原島 俊 教 授 福崎 英一郎 教 授 渡邊 肇 教 授 福井 希一 教 授 村中 俊哉 教 授 金谷 茂則 教 授 藤山 和仁 教 授 仁平 卓也 教 授 永井 健治 東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻教授 野地 博行

#### 論文内容の要旨

##### Chapter 1 Introduction

Many significant protein-DNA interactions involve sharp bending and looping of double-stranded DNA (dsDNA) with curvature radius of 2–20 nm. A remarkable example is the histone-DNA complex in eukaryotic cells; genomic DNA is wrapped around histone complexes with radii of 4.5 nm. The mechanistic properties of the histone-DNA complex are thought to be involved in the control of transcription activity. Most transcription factors also deform DNA by bending or looping DNA strands to regulate gene expression. DNA condensation occurs in extremely small viral capsids (radius of 15–50 nm) and is another example involving extensive winding or bending of DNA. Thus, revealing the mechanical properties of DNA is crucial for understanding the molecular mechanisms of DNA-protein systems, and has been a focal issue in the physicochemical research on DNA.

Mechanical property of DNA has been described by the worm-like chain (WLC) model as a rod that is smoothly bent by thermal energy. The resistance of DNA to thermal bending is characterized by single parameter called persistence length ( $L_p$ , 40–50 nm). However, the WLC model is refuted when DNA is tightly bent and its curvature diameter is smaller than the  $L_p$ . Recent experiments have suggested that the breakdown of the WLC model for tightly bent DNA might be caused by deformations such as kinks or melting bubbles, but those findings are still controversial.

Fundamental aspects of DNA bending mechanics have been studied using biochemical bulk measurements and by pioneering single-molecule DNA stretching experiments. However, previous measurements were based on the analysis of thermal bending of DNA, tight bending to curvature radius of 2–20 nm was rarely occurred thermally. Therefore, methodology that controls the bending curvature of DNA is required to explore the micromechanics of tightly bent DNA.

## Chapter 2: Material and methods

Chapter 2 focuses on the construction of the experimental system. Conventional mechanical manipulation of DNA was limited to large-scale attempts, such as stretching or twisting DNA. Bending or looping of DNA on small scales has been difficult to achieve. The uniqueness of our construction is that the rotary motor protein F<sub>1</sub>-ATPase was used as a molecular reel to wind DNA. In this chapter, F<sub>1</sub>-ATPase structure and single-molecule manipulation of F<sub>1</sub> was introduced first. As a molecular reel for DNA winding, F<sub>1</sub> has an ideal size; the radius of the central shaft of the  $\gamma$  subunit is ~1 nm. Later, optical tweezers technique for applying force to DNA was introduced. Finally the assembly methods of DNA and F<sub>1</sub>-ATPase and beads was introduced.

## Chapter 3: Persistence length of DNA measured by stretching experiment

In this chapter, the force-extension curve for single-molecules dsDNA was measured. The persistence length of dsDNA at small bending condition was measured based on the fit of force-extension curve. Verification of the experimental system was one purpose of this experiment, since the persistence length was sensitive to buffer conditions such as ion strength and Mg<sup>2+</sup> concentration. Another purpose was to correct the extension of wound dsDNA in winding experiment. We obtained a persistence length of 48 nm, which is consistent with previous measurement.

## Chapter 4: Persistence length of DNA measured by winding experiment

The molecular reel was built using F<sub>1</sub>, a magnetic bead, and the Fab fragment of the anti-digoxigenin (DIG) antibody. The anti-DIG antibody was covalently cross-linked to the  $\gamma$  subunit of F<sub>1</sub> and connected to the magnetic bead through biotin-streptavidin interaction. The complex of the  $\gamma$  subunit, anti-DIG Fab fragment, and the magnetic bead acted as a rotor while the  $\alpha_3\beta_3$  stator was immobilized on the glass surface. DNA molecules of 8.7 kb labelled with DIG and biotin at distal 5' ends were grabbed through the anti-DIG Fab fragment of the reel and a streptavidin-coated polystyrene bead that was trapped using optical tweezers. By manually rotate the magnetic bead using a magnetic tweezers system, dsDNA was wound around the molecular reel.

The bending stiffness of dsDNA was determined from the winding tension (0.9–6.0 pN) and the diameter of the wound loop (21.4–8.5 nm). Our results were in good agreement with the conventional WLC model and a persistence length of 54 ± 9 nm was estimated. This value agrees well with persistence length measured from stretching experiment (~48 nm). This agreement suggests that sharply bent dsDNA retains the same mechanical properties as dsDNA in the relaxed state, implying that deformation of dsDNA, such as local melting or kinking, does not occur in the present condition.

## Chapter 5: General conclusions

The data of this study was analyzed with other non-harmonic models for comparisons with WLC model. The data fit better with WLC model than other models. The potential applications of our experimental system are also discussed, such as sequence-dependent bendability of dsDNA and the effect of dsDNA topology on the affinity of DNA-associating proteins. Our molecular reel system is expected to be applicable for the elucidation of the molecular mechanism of DNA-associating proteins on highly bent dsDNA strands.

### 論文審査の結果の要旨

DNAは生命の遺伝情報が刻まれたヒモ状の高分子であり、細胞の中では非常にコンパクトに折りたたまれている。細胞内でDNAを折りたたまれた状態に維持することは、DNAの保存や遺伝子の発現スイッチを制御する上で重要である。遺伝子スイッチング機構を理解するには、DNAの曲げ弾性の研究は重要である。本論文では、分子ヒモであるDNAを巻き取る「分子リール」を開発して、DNAの曲げに必要な具体的な力とエネルギーを明らかにした。

第1章においては、研究の背景、先行研究における問題点について紹介してある。DNAの硬さを記述するもっとも一般的であるミミズ鎖 (Worm-like chain) モデルは持続長 L<sub>p</sub> (persistence length) というパラメーターによって特徴付けられている。持続長 L<sub>p</sub> はフィラメントの向きの自己関数係数である。従来のパルクの実験と1分子DNAの伸張実験の結果はミミズ鎖モデルでと一致している。しかしながら、生体内、ヒストンタンパク質と転写因子が積極的にDNAを数~10数ナノメートルの曲率半径に折り曲げている。今まで、DNAをきつく曲げる方法がないから、数~10数ナノメートルの曲率半径範囲ではミミズ鎖モデルの正当性はまだ検証されていない。

第2章においては、実験の手法を紹介してある。具体的に1) 分子リールとして使った回転分子モーターF<sub>1</sub>-ATPase。2) 力学操作のための光ビンセット。3) DNAをF<sub>1</sub>モーターに固定する方法を紹介してある。

第3章においては、一分子DNAの伸長実験によって、DNAの力-伸長曲線 (force-extension curve) が測定された。この実験によって、DNAの持続長 L<sub>p</sub> を求めた。この値は長いDNAが熱エネルギーによって曲がれた平均的な性質を示している。

第4章においては、DNAを巻き取る実験によって、DNAを直径 8.5~20 ナノメートルのループ状に曲げるのに必要な力 (0.9~6.5 ピコニュートン) を直接計測する実験を行っている。この結果はミミズ鎖モデルによくフィットして、さらここで求めた L<sub>p</sub> の値が第3章で測定した L<sub>p</sub> が同じ範囲であることから、DNAがきつく曲げられた時の弾性エネルギーもミミズ鎖モデルと一致することがわかった。

第5章においては、本研究の意義、今後の展望について議論している。今回の実験の意義が、DNA結合タンパク質がDNAを曲げるのに必要な力とエネルギーを明らかにした。その結果、一部のDNA-タンパク質複合体が形成する時の結合しやすさ、安定性などの問題をエネルギー的観点から再考が必要であることが示された。このように、今回の研究は、遺伝子スイッチングに関するエネルギー論の実験的・理論的な基礎の一部を確立した。さらに、今回開発した分子リールはDNA分子の1分子操作、DNAのマイクロメカニクスの研究に新たな道具を提供している。DNAの配列と曲げやすさには相関があり、遺伝子スイッチングに関係するとの説がある。今回開発したシステムを応用して、DNAの配列と曲げやすさの関係を検証する。また遺伝子のスイッチのオン/オフをなうDNA結合タンパク質は特定の曲率半径を持つDNAに結合しやすいと言われている。本計測システムと、DNA結合タンパク質1分子イメージング技術を併用すれば、この点も直接計測することが可能である。本研究は細胞の遺伝子スイッチング機構の解明に重要な意義があり、方法論としても貢献している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【47】

氏名	志方宣之
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25714号
学位授与年月日	平成24年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻
学位論文名	製品とサービスを融合させたビジネスの競争優位性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 上西 啓介 (副査) 立命館大学大学院テクノロジー・マネジメント研究科テクノロジー・マネジメント専攻教授 玄場 公規 教授 梅田 靖 教授 山本 孝夫 教授 大村 悅二

### 論文内容の要旨

社会の成熟化と共に、主だった製品は社会の隅々まで行きわたりつつある。これに従い、製品の販売の市場に

対して、販売した後のアフターマーケットの市場が相対的に増大してきている。

さらに、アジア諸国の低価格製品に打ち勝つためには、単一製品だけでなく、製品とサービスを融合させたシステムの創出が必要と考えられる。

これらに対応するためには、製品単体性能の競争力だけではなく、製品導入時のコンサルティング、フィッティング、アフターサービスも含めた総合的な競争力に着目し、それを高める努力が製造業の課題であると考えられる。本研究では、以下事項をリサーチ・クエスチョンとした。

(1) 製品にサービスを融合させたビジネスにおける最適な企業戦略。

・イノベーション戦略：インクリメンタル・ラディカル。

・企業組織：垂直統合、水平統合（もしくは専業化）。

(2) 顧客便益を向上させ、企業側の生産性を向上させるための具体的な製品戦略。

・製品アーキテクチャ：モジュラー、インテグラー。

(3) 製品とサービスを組み合せることによって得ることができるシナジーはどんなものか。

・顧客便益：多様なニーズへの対応。

・企業側の便益：生産性向上、顧客接点拡大。

この結果、本研究で得られた具体的な成果を記す。

第3章「レンタルビジネスにおける製品とサービスを融合させたシステムの研究」。

介護保険制度下のケアベッドのレンタルビジネスの事例を取り上げ、製品とサービスを融合させたシステム性能最大化の手法について、研究を行った。

その結果、C社の製品は、アーキテクチャル・イノベーションの手法を用い、各ユニット間の連結の仕方を、従来から変化させることによって、製品を革新している。その製品性能は他社と比較して、それほど高いレベルのものではないにも関わらず、レンタルビジネスにおいて、新たな付加価値を生む新しい相互作用を生み出していると考えられる。

第4章「販売ビジネスにおける製品とサービスを融合させたシステムに関する研究」。

(1) 製品とサービスを組み合わせたシステム性能を最大化するためには、製品を革新することが必要である。

(2) そのためには、製品の標準化を進めると共に、そのアーキテクチャをモジュラーとすることで高度な機能と生産性の両立が可能となる。

(3) これにより、顧客に対して生涯に渡るサービスを提供できるようになる。その結果、製品販売のみで完了するビジネスと比較して、顧客との接点を拡大することができる。

第5章「製品とサービスを融合させたビジネス・モデルと製品戦略に関する研究」。

専業メーカーに、垂直統合型企業である川村義肢が打ち勝つためには、核である義肢・装具に対する研究開発リソース投入量を増加させ、この分野での他社優位性を確保する必要があることがわかった。

## 論文審査の結果の要旨

社会の成熟化と共に、主だった製品は社会の隅々まで行きわたりつつある。これに従い、製品の販売の市場に対して、販売した後のアフターマーケットの市場が相対的に増大してきている。さらに、アジア諸国の低価格製品に打ち勝つためには、単一製品だけでなく、製品とサービスを融合させたシステムの創出が必要と考えられる。

これらに対応するためには、製品単体性能の競争力だけではなく、製品導入時のコンサルティング、フィッティング、アフターサービスも含めた総合的な競争力に着目し、それを高める努力が製造業の課題であると考えられる。

本論文で得られた具体的な成果を記す。

第3章「レンタルビジネスにおける製品とサービスを融合させたシステムの研究」では、以下の示唆を得た。

先行研究では、製品販売に補完的なサービスを後付けすることによって、システム性能を拡大する戦略の提案に留まっていた。本研究では、介護保険制度下のケアベッドのレンタルビジネスの事例を取り上げ、製品とサービスを融合させたシステムの全体最適化を指向した戦略について研究を行った。

(1) 製品とサービスを融合させたシステムを最適化するためには、製品自体を革新することが必要である。

(2) モジュラー・アーキテクチャの採用により、顧客ニーズに対応した多様な製品開発が可能になる。

第4章「販売ビジネスにおける製品とサービスを融合させたシステムに関する研究」では、義肢装具販売ビジネスにおいて、製品とサービスを融合させたシステム性能を拡大し、競争優位性を獲得するための戦略についての研究を行い、以下の示唆を得た。

(1) 製品とサービスを融合させたシステムを最適化するためには、製品を革新することが必要である。

(2) そのためには、製品の標準化を進めると共に、そのアーキテクチャをモジュラーとすることで高度な機能と生産性の両立が可能となる。

(3) これにより、顧客に対して生涯に渡るサービスを提供できるようになる。その結果、製品販売のみで完了するビジネスと比較して、顧客との接点を拡大することができる。

第5章「製品とサービスを融合させたビジネス・モデルと製品戦略に関する研究」では、製品とサービスを融合させた福祉用具ビジネスにおいて2種類のビジネス・モデルを取る企業を比較、分析、研究を行い、以下の示唆を得た。

(1) 専業企業に、垂直統合型企業である川村義肢が打ち勝つためには、核である義肢・装具に対する研究開発リソース投入量を増加させ、この分野での他社優位性を確保する必要がある。

(2) 義肢・装具と車いす、ケアベッド、シーツ等との親和性も高め、セットで提案を可能とする製品戦略が必要である。

以上のように、本論文は、製造業がサービス化するための一つの戦略を提起し、それを一般化している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	Naciye Esma Tirtom ナジエ エスマ ティルトム
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 25716 号
学位授与年月日	平成 24 年 12 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	Mechanical Modulation of Inhibitory Pausing State and ATP binding of V <sub>1</sub> -ATPase (1 分子操作法による V <sub>1</sub> -ATPase の反応の角度依存性に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 紀ノ岡 正博 (副査) 教授 大竹 久夫 教授 原島 俊 教授 福崎 英一郎 教授 渡邊 肇 教授 福井 希一 教授 村中 俊哉 教授 金谷 茂則 教授 藤山 和仁 教授 仁平 韶也 教授 永井 健治 東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻教授 野地 博行

### 論文内容の要旨

#### Chapter 1 Introduction

V<sub>1</sub>-ATPase is a rotary molecular motor, which hydrolyzes ATP while its shaft, composed of D and F subunits, rotates in counterclockwise direction. However, physiological role of V<sub>1</sub>-ATPase is to synthesize ATP, where the shaft rotates in clockwise direction. So, rotation direction of the shaft changes with the chemical reaction being held. This phenomenon is called as mechanochemical coupling. This coupling is also observed in F<sub>1</sub>-ATPase, which is evolutionarily related homolog of V<sub>1</sub>-ATPase. In both proteins, chemical reactions are regulated by rotation of the shaft: If the shaft rotates in clockwise direction, equilibrium between ATP hydrolysis and synthesis shifts towards synthesis, and if rotates in counterclockwise direction, then vice versa.

Studying the angular modulation of chemical reactions will reveal insights about the coupling mechanisms of both V<sub>1</sub>- and F<sub>1</sub>-ATPases. However, F<sub>1</sub>-ATPase has been studied extensively and its mechanochemical coupling mechanism was almost deduced. At this point, focusing on V<sub>1</sub>-ATPase will help us to understand how similar or different these proteins are as rotary ATPases. So, this study started with analysis of angular modulation of ATP binding affinity in V<sub>1</sub>-ATPase.

#### Chapter 2 Two Pauses of V<sub>1</sub>-ATPase and Mechanical Modulation of long pause state

The biochemical ATPase assay of V<sub>1</sub> suggested that all active V<sub>1</sub> molecules, after a while, completely lose their activities. To prevent the interference from this inactive state to the modulation experiment, characterization of this pausing state was necessary. Therefore, before continuing with angular modulation of ATP binding affinity, first, these pauses were studied. During the rotation assay of single V<sub>1</sub> molecules, the existence of this

irreversible final pause was confirmed and called as 'long pause' hereafter. In addition, a new pause was discovered, which frequently interrupted V<sub>1</sub>'s rotation. This pause was reversible and second-scale therefore was called as 'short pause'. Short pause was not predicted from biochemical assay, so it is a new finding of this study.

Later, the angular positions and kinetic constants of these pauses were characterized. Angular positions of pauses were determined to be same as that of ATP binding and hydrolysis, which makes the rotation scheme of V<sub>1</sub>-ATPase more complicated than that of F<sub>1</sub>-ATPase. Finally, the long pause state of V<sub>1</sub>-ATPase was mechanically modulated to see whether V<sub>1</sub> will resume rotation or not with external energy input. With magnetic field, the magnetic bead which was attached to shaft of V<sub>1</sub>-ATPase was modulated. The bead was rotated to a certain angle, and stalled there for a specific period of time, and then released. Upon this type of stall-and-release experiment, two general behaviors were observed: V<sub>1</sub> either went back to original angle and continued to stay in long pause state, which was called as 'Failure in Reactivation' or resumed rotation, which was called as 'Reactivation'. The probability of 'Reactivation' was calculated and, its stall angle dependency was determined. Reactivation was observed starting from +70°, reaching its maximum value at +110°. Including ADP in the chamber buffer suppressed the reactivation probability drastically, implying that long pause state is the ADP-inhibited state of V<sub>1</sub>. This part of my study showed that chemical reactions of V<sub>1</sub> can be efficiently modulated by rotation of the shaft.

#### Chapter 3 Mechanical Modulation of ATP-binding Affinity of V<sub>1</sub>-ATPase

After characterization of pauses of V<sub>1</sub>-ATPase, I continued with the main objective, which is to study the angular modulation of ATP binding of V<sub>1</sub>-ATPase. Stall-and-release experiments were performed at non-saturating [ATP] where we observed clear ATP binding dwells. Upon release from the magnetic field, two behaviors were observed: One is going back to original binding angle, called as 'off' event, and the other is stepping to next binding angle, called as 'on' event. 'off' event implies that at the time of release from the magnetic field, V<sub>1</sub> was not bound ATP therefore could not generate torque needed for stepping to the next angle. After many trials, the probability of 'on' event ( $P_{on}$ ) among whole number of trials was calculated.  $P_{on}$  increased depending on stall angle and stall time. From the stall time vs  $P_{on}$  graph, rate constants of ATP binding and release were determined, both of which exponentially increased with stall angle. Torque generated by ATP binding was estimated from the slope of  $k_{off}$  as 4 pN·nm, which is almost 1/6<sup>th</sup> of the whole torque. ATP binding generated larger torque in F<sub>1</sub>-ATPase, almost 11 pNm, which implies that ATP binding, is not the primary torque generating step in V<sub>1</sub>-ATPase. ATP binding affinity was successfully modulated, and torque by ATP binding was calculated in this chapter.

#### Chapter 4 General Conclusion and Future Work

This study showed, for the first time, the mechanical modulation of chemical reactions in V<sub>1</sub>-ATPase. The chemical reactions that were analyzed were long pause state and ATP binding of V<sub>1</sub>-ATPase.

Meanwhile a sec-scale, reversible 'short pause' was discovered during V<sub>1</sub> rotation. Even though its angular position and kinetic constant were determined, these findings did not give a clue about the physiological role of short pause. So, further research is necessary for this pause as discussed in 'Future Work' section.

Modulation experiment suggested that long pause represents the ADP-inhibited state of V<sub>1</sub>, which is an inhibitory state caused by not releasing the hydrolysis product, ADP.

Finally, I think that this study will pave way for new ideas in both science and applied technology.

### 論文審査の結果の要旨

生物モーターには、アクチン、ミオシン系やダイニン、チューブリン系のようなリニア分子モーターと、F型-ATP合成酵素や細菌のペニン毛のような回転分子モーターがある。本論文の研究対象である V-ATPase は、F型-ATP合成酵素と

構造的相同性を持つ回転分子モーターであり、ATP の加水分解で得られる化学エネルギーを回転運動という形で力学エネルギーに直接的に変換することができる興味深い性質を持つ。その構造的相同性から、V<sub>1</sub>-ATPase は F 型-ATP 合成酵素と同様の作動機構で、エネルギー変換を行っていると考えられていたが、昨今の 1 分子計測によって、その作動機構は大きく異なることが明らかになりつつある。本論文では、1 分子操作計測によって、その作動機構の詳細な違いの解明に切り込んでいる。

第一章では、V<sub>1</sub>-ATPase に関する一般的な知見を紹介している。

具体的には、1) V<sub>1</sub>-ATPase の生体内での機能および生理学的な重要性。2) V<sub>1</sub>-ATPase の立体構造。3) 回転分子モーターとしての V<sub>1</sub>-ATPase の回転機構に関するものである。

第二章では、新たに発見された 2 種類の不活性化メカニズム（回転運動の停止状態）を紹介している。

新たに発見された V<sub>1</sub>-ATPase の 2 種類の不活性化状態は、F 型 ATP 合成酵素の ADP 阻害状態と同等のものであると考えられるが、不活性化状態に陥るもしくは不活性化状態から活性化するメカニズムは F 型 ATP 合成酵素と大きく異なることが示されている。

第三章では、ATP の結合過程で出力される回転トルクの大きさを 1 分子操作法によって定量的に計測している。

ATP の加水分解は、ATP の結合、分解、生成物である ADP および無機リン酸の解離の 4 つの反応過程から構成され、F 型-ATP 合成酵素では、それぞれの反応過程で出力される回転トルクの大きさが計測されている。その計測では、ATP の結合過程で出力される回転トルクが全回転トルクの半分以上を占めており、つまりは F 型 ATP 合成酵素の回転運動は主に ATP の結合によって駆動されていることが明らかにされていた。一方、本論文の計測では、V<sub>1</sub>-ATPase は、ATP の結合過程で 4 pNm の回転トルクしか出力しないことが示され、この値は、F 型 ATP 合成酵素と比較すると非常に小さいことがわかった。すなわち、V<sub>1</sub>-ATPase では ATP の結合以外の反応過程が主となり回転運動が駆動されているのである。これは、近年明らかにされた V<sub>1</sub>-ATPase の立体構造を基にした結晶学的な予想とも整合性がとれる結果である。

第四章では、F 型 ATP 合成酵素との比較から V<sub>1</sub>-ATPase の回転機構について議論している。

Boyer の回転触媒説では、基質の結合および生成物の解離によって大きな回転トルクが発生し、回転運動が駆動されると考えられていた。この説は F 型 ATP 合成酵素では実証されたが、V<sub>1</sub>-ATPase はこの説の限りではないことが判明した。つまりは、本論文によって、V<sub>1</sub>-ATPase は F 型 ATP 合成酵素とは全く異なる作動原理に基づいて回転していることが証明されたのである。今後、他の反応過程の出力する回転トルクの大きさも計測することができれば、両者の違いだけでなく類似している点も明確になるであろう。それらの知見がそろった暁には、ATP の加水分解を駆動力とする分子モーターの普遍的な作動原理を導き出すことが可能になると考えられる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名 クラユヒナ エレナ  
Krayukhina Elena

博士の専攻分野の名称 博士（工学）

学 位 記 番 号 第 25717 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 24 年 12 月 18 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

工学研究科生命先端工学専攻

学 位 論 文 名 Biophysical characterization of pharmaceutical antibodies using size-exclusion chromatography and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity

（サイズ排除クロマトグラフィーと超遠心沈降速度法を用いた抗体医薬品の生物物理学的特性解析）

論 文 審 査 委 員

（主査）

教 授 福井 希一

（副査）

教 授 福崎 英一郎 教 授 藤山 和仁 教 授 原島 俊

教 授 大竹 久夫 教 授 村中 俊哉 教 授 渡邊 肇

教 授 紀ノ岡 正博 教 授 金谷 茂則 教 授 仁平 卓也

教 授 清水 浩 教 授 四方 哲也 教 授 永井 健治

## 論文内容の要旨

### Abstract

In this study, biophysical characterization of a number of commercial pharmaceutical antibodies was performed by using size-exclusion chromatography (SEC) and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity (AUC-SV). The AUC-SV experiments conducted at different rotational speeds revealed that antibody conformation can be accurately measured at 20,000 rpm. To account for the observed dependence of antibody hydration on rotational speed, it is suggested that correction factors should be introduced to the equation describing the process of sedimentation. A standard operating procedure for the precise quantification of aggregates in immunoglobulin preparations by using AUC-SV was designed. Following the developed procedure, it was shown that AUC-SV can be effectively applied to support the results obtained by SEC. Finally, by using AUC-SV, it was demonstrated that the percentages of higher order aggregates measured by the SEC method specifically designed for the regulation purposes do not represent the actual values. The findings of this study can have many important applications in therapeutic antibody research, such as in investigations of the effect of various formulation conditions on the stability of antibodies.

### Chapter 1. General Introduction

Upon exposure to a variety of stresses encountered during manufacturing, pharmaceutical antibodies can undergo conformational changes. Induced conformational changes affect antibody stability and activity. Moreover, perturbations of antibody native structure may lead to the formation of aggregates, which cause loss of the therapeutic efficacy and induce allergic reactions. Therefore, it is essential to perform biophysical characterization of pharmaceutical antibodies to ensure safety and quality of antibody drug products. Several analytical techniques can be employed for the biophysical characterization of pharmaceutical samples, including

size-exclusion chromatography (SEC) and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity (AUC-SV). The objectives of this study are to evaluate the conformational stability of antibodies by using AUC-SV and to assess the level of antibody aggregates present in the formulations by using AUC-SV to cross-validate the SEC results.

#### **Chapter 2. Effects of rotational speed on the hydrodynamic properties of pharmaceutical antibodies measured by analytical ultracentrifugation sedimentation velocity (AUC-SV)**

In general, the measured by AUC-SV hydrodynamic parameters are assumed to be speed-independent. For this reason, the influence of rotational speed on the hydrodynamic properties of antibodies has not been investigated. The objective of the present chapter is to investigate the effect of rotational speed on the hydrodynamic parameters of antibodies for the conformational analysis. Two antibodies were studied by AUC-SV at five different rotor speeds, and acquired data were analyzed using SEDFIT and UltraScan computer programs. The measured frictional ratio and molecular weight were inversely proportional to rotational speed and the most accurate estimations of both parameters were achieved at 20,000 rpm. It was confirmed that antibody adopted conformation similar to that revealed by X-ray crystallographic analysis. These findings clearly demonstrate that AUC-SV is a powerful tool for the accurate conformational analysis of pharmaceutical antibodies.

#### **Chapter 3. Aggregation analysis of pharmaceutical human immunoglobulin preparations using size-exclusion chromatography (SEC) and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity (AUC-SV)**

Due to a nonspecific binding of protein aggregates to packing material of the SEC column, which was previously reported, the results of SEC should be verified using different analytical techniques. The objective of this chapter is to demonstrate that AUC-SV can effectively be used for the quantification of aggregates in pharmaceutical immunoglobulin preparations and to confirm the performance of SEC. For this purpose, a standard operating procedure for the measurements of aggregates using AUC-SV was developed. Following the procedure, seven formulations, four liquid and three lyophilized, were studied by using AUC-SV and obtained results were compared with those of SEC under standard conditions. AUC-SV and SEC provided similar results of quantification of aggregates. Thus, it is demonstrated that AUC-SV can be effectively used for the aggregation analysis of immunoglobulin preparations and to confirm the performance of SEC.

#### **Chapter 4. Role of analytical ultracentrifugation sedimentation velocity (AUC-SV) in the regulation of biopharmaceutical drugs**

To ensure performance of the optimized SEC method, it is important to evaluate its results using alternative methods. The objective of this chapter is to confirm the performance of the SEC method specifically designed for regulation purposes by using AUC-SV. Seven pharmaceutical antibodies formulations, four liquid and three lyophilized, were studied by using AUC-SV and SEC using optimized elution conditions. The amounts of dimeric and higher order aggregates determined by the SEC analysis were higher than those estimated by AUC-SV. The SEC method with optimized conditions provided estimation of higher order aggregates of more than 1.0%. However, AUC-SV analysis revealed that the actual value was less than 1.0%.

#### **Chapter 5. General conclusion**

AUC-SV is a powerful tool for the comprehensive biophysical characterization of pharmaceutical antibodies. It can yield useful information regarding conformational stability of antibody in various formulations used during manufacturing steps. AUC-SV provides higher resolution than SEC, particularly for high-molecular weight aggregates. By using AUC-SV, it is possible to assess whether the optimized SEC method accurately quantifies aggregates.

#### **List of publications**

1. Krayukhina, E., Uchiyama, S., Fukui, K., 2012a. Effects of rotational speed on the hydrodynamic properties of pharmaceutical antibodies measured by analytical ultracentrifugation sedimentation velocity. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47, 367-374.
2. Krayukhina, E., Uchiyama, S., Nojima, K., Okada, Y., Hamaguchi, I., Fukui, K., 2012b. Aggregation analysis of pharmaceutical human immunoglobulin preparations using size-exclusion chromatography and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity. *J. Biosci. Bioeng.*, doi: 10.1016/j.jbiosc.2012.07.021
3. Nojima, K., Krayukhina, E., Uchiyama, S., Fukui, K., Okada, Y., Hamaguchi, I., 2012. Appropriate evaluation of globulin aggregates and oligomers in human plasma derived intravenous immunoglobulin (in preparation, to be submitted to Vox Sang.).

4. Krayukhina, E., Iwasaki, H., Nojima, K., Uchiyama, S., Okada, Y., Hamaguchi, I., Fukui, K. Quantification of antibody aggregates by high-performance size-exclusion chromatography and ultra-performance liquid chromatography (in preparation).

#### **論文審査の結果の要旨**

本論文は、タンパク質の溶液中でのコンフォメーションと分散状態の定量的解析を実現する超遠心分析沈降速度法（沈降速度法）を確立し、実際に抗体医薬やイムノグロブリン製剤中の抗体のコンフォメーションと凝集体含量を解析することで、沈降速度法の有効性を示している。

第一章は、抗体医薬の物理化学分析は製造コストのみならず副作用の観点からも不可欠である。そこでCPUの計算速度の向上により数値解析を用いた沈降データの直接解析が可能となった超遠心分析沈降速度法（沈降速度法）が注目を浴びつつあることが述べられている。

第二章は、沈降速度法でコンフォメーション解析を行う際には、適切な回転速度で測定を行う必要があることを述べている。とくに20,000rpmで測定を行えば沈降速度法によりコンフォメーションを正確に評価可能であることが述べており、実際、抗体について沈降速度法により摩擦係数（実測値）を求めたところ、結晶構造解析により得られている三次元座標を基にビーズモデリング法により求めた摩擦係数（計算値）と良く一致しており、溶液中で結晶構造と類似のコンフォメーションをとっていることが示されている。

第三章は、沈降速度法の測定および解析手順の最適化を行い、高精度で再現性良く凝集体含量を定量可能な手順を確立した後、確立した手法により市販の7種類のイムノグロブリン製剤についてPBSを用いて解析を行った結果を示している。その結果、全ての製剤についてSECで求めた凝集体含量は沈降速度法より求めた値よりも大きくなっています。現行の基準値について検討の余地があることが示されている。

最後に得られた知見を総括しバイオ医薬分析における沈降速度法の有効性と将来展望について記述している。

本論文は、バイオ医薬品の溶液中でのコンフォメーション解析と凝集体定量を沈降速度法により実現する測定条件を見出し、沈降速度法が医薬品開発および品質管理における要請に十分に応えられる手法であることを示している。また、SEC法による凝集体定量はピークの分離方法によって異なる凝集体含量となる等の課題を内包しており、沈降速度法による結果のバリデーションが必要であることを示している。これらの結果はバイオ医薬品開発における沈降速度法の有用性を示すものであり、生物工学、医薬品の化学工学の分野で貢献するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	山 本 泰
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25718 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科機械物理工学専攻	
学 位 論 文 名	粒子追跡型数値解析技術に基づく沸騰遷移出力予測の信頼性向上
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 片岡 熊 (副査) 教授 赤松 史光 電気通信大学情報理工学研究科知能機械工学専攻教授 大川 富雄 准教授 吉田 憲司

### 論 文 内 容 の 要 旨

沸騰水型原子炉燃料（以下、BWR 燃料）の沸騰遷移発生が開始する出力である限界出力を予測する目的のサブチャンネル解析手法があるが、入力パラメータを実験結果に基づいてチューニングする必要があり、本来の意味での予測は困難であった。本研究は、この課題を解決することを目的として実施した。

はじめに BWR 燃料の沸騰遷移現象について調査した。特に、燃料棒間隔を保持する複数個のスペーサが BWR 燃料の沸騰遷移現象及びメカニズムについて、実験的に解明を試みると共に、サブチャンネル解析と CFD 解析を組み合わせてスペーサ形状による限界出力変化の予測を試みた。その結果、スペーサの直上流でスペーサの影響により液膜の流れが阻害され、限界出力を低下させる効果は小さいこと、スペーサによる蒸気流の乱れによる液滴付着促進効果をサブチャンネル解析コードに組み込むことで、スペーサ形状変更による限界出力への影響を定性的に評価できることを示した。

次に、スペーサ形状変更に伴う限界出力変化の定量的予測を目的として気相を Large Eddy Simulation、液滴運動をラグランジュ法により解くことで、二相流中に構造物が存在する流れ場の液滴運動を解析した。液滴は変形等を考慮せず、剛体粒子として模擬した。この結果をサブチャンネル解析コードの入力とすることでスペーサ形状変更による限界出力変化の定量的予測が可能であることを示した。

また、限界出力に影響が大きい液滴付着率に関する基礎的な検討を実施した。完全に発達した円管内乱流中の液滴緩和時間、気相 Re 数の液滴付着率に及ぼす影響について、液滴に加わる抗力に加えて揚力も考慮した数値解析を用いて調査した。その結果、壁面座標系で無次元化した液滴緩和時間  $\tau_t$  が 20 以下の小さい粒子は主に揚力によって壁面へ付着した。20 <  $\tau_t$  < 100 の粒子に対しては慣性力と揚力の両方が影響し、それよりも大きい粒子に対しては、慣性力が粒子付着を妨げる方向に作用するようになることが示された。また気相 Re 数により液滴付着率が変化することも示した。

さらに液滴濃度の液滴付着率への影響について調査した。その結果、粒子付着率は粒子濃度が増加するほど減少した。液滴付着率の液滴濃度依存性の解析結果は経験的な相関式と良く一致した。また、液滴濃度の増加とともに、気相の乱流変動速度は減少した。この傾向は、液滴付着率の傾向と同様であり、乱流変動速度と粒子付着率には強い相関がみられた。粒子による乱流の変調が、高粒子濃度条件における粒子付着率の減少の主たる原因の一つであることを示した。また解析結果を元に、液滴濃度と液滴付着率の関係を記述する相関式を提案した。

以上、本研究ではサブチャンネル解析手法というマクロな解析手法に液滴運動解析というよりミクロな手法を組み合わせ BWR 燃料の限界出力予測を可能とすることができた。このように、より詳細な二相流解析結果から得られる情報を、よりマクロな二相流解析に入力値や相関式という形で反映させることで二相流解析評価の信頼性向上につなげることができると考える。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

沸騰水型原子炉燃料（以下、BWR 燃料）の沸騰遷移発生が開始する出力である限界出力を予測するサブチャンネル解析手法があるが、これまでの手法では予測に用いるパラメータを実験結果に基づいて経験的に与える必要があり、実験結果を用いることなく純粹に解析的に予測することは困難であった。本研究は、この課題を解決し解析により限界熱流束を予測する手法を確立したものである。

まず BWR 燃料の沸騰遷移現象について調査した。特に、流れによって生ずる燃料棒の振動抑制、および燃料棒間隔を保持するため複数個のスペーサが BWR 燃料の沸騰遷移現象及びメカニズムについて、実験的に解明を行うと共に、サブチャンネル解析と CFD 解析を組み合わせてスペーサ形状による限界出力変化の予測手法を開発した。その結果、スペーサの直上流でスペーサの影響により液膜の流れが阻害され、限界出力を低下させる効果は小さいこと、スペーサによる蒸気流の乱れによる液滴付着促進効果をサブチャンネル解析コードに組み込むことで、スペーサ形状変更による限界出力への影響を評価できることを示した。

次に、スペーサ形状変更による限界出力変化の定量的予測を目的として気相を格子乱流モデル (Large Eddy Simulation (LES))、液滴運動をラグランジュ法により解くオイラー-ラグランジュ (Eulerian-Lagrangian (E-L)) コードを用いて、二相流中に構造物が存在する流れ場の液滴運動を解析した。液滴は変形等を考慮せず、剛体粒子として模擬した。この結果をサブチャンネル解析コードの入力とすることで実験結果を用いることなくスペーサ形状変更による限界出力変化の定量的予測が可能であることを示した。

また、限界出力に影響が大きい液滴付着率に関する基礎的な検討を実施した。完全に発達した円管内乱流中の液滴緩和時間、気相レイノルズ数  $Re$  の液滴付着率に及ぼす影響について、液滴に加わる抗力に加えて揚力も考慮した数値解析を用いて調査した。その結果、壁面座標系で無次元化した液滴緩和時間  $\tau_t$  が 20 以下の小さい粒子は主に揚力によって壁面へ付着した。20 <  $\tau_t$  < 100 の粒子に対しては慣性力と揚力の両方が影響し、それよりも大きい粒子に対しては、慣性力が粒子付着を妨げる方向に作用するようになることが示された。また気相  $Re$  数により液滴付着率が変化することも示した。

さらに液滴濃度の液滴付着率への影響についても検討を行った。その結果、粒子付着率は粒子濃度が増加するほど減少した。液滴付着率の液滴濃度依存性の解析結果は経験的な相関式と良く一致した。また、液滴濃度の増加とともに、気相の乱流変動速度は減少した。この傾向は、液滴付着率の傾向と同様であり、乱流変動速度と粒子付着率には強い相関がみられた。粒子による乱流の変調が、高粒子濃度条件における粒子付着率の減少の主たる原因の一つであることを示した。また解析結果を元に、液滴濃度と液滴付着率の関係を記述する相関式を提案した。

以上のように、本論文は BWR 燃料の限界出力を解析的に予測する手法を確立するとともに、それに関連する種々の物理的な素過程を解明し、有用な相関式を提案している。この結果は基礎的な学術分野においても、また実際の機器への応用においても極めて有用なものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	酒 井 真 理
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 1 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科環境・エネルギー工学専攻	
学 位 論 文 名	Less-invasive Cancer Therapy by the Combination of Drug Delivery System and Quantum Energy (量子エネルギーと薬物輸送システムを組み合わせた低侵襲がん治療技術の基礎的研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 栗津 邦男 (副査) 教 授 堀池 寛 准教授 村田 勲

### 論 文 内 容 の 要 旨

癌の治療法には様々なものがあるが、放射線治療の様に体外からのエネルギー投入を用いた低侵襲な治療法が重要度を増している。しかし外部エネルギー投入型の治療法では深部に生じた癌を治療する際に周囲の正常組織をも傷つける可能性がある。光線力学療法 (Photodynamic Therapy: PDT) やホウ素中性子捕足療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) では、薬物療法の癌選択性と組み合わせる事によってこの問題点を抑制することができる。これらの治療をより効果的に行うためには、薬剤の集積性を向上させる事が重要である。本研究では新規薬剤輸送システム HVJ-E を用いて、PDT と BNCT の治療方法改善に向けた研究を行った。

第2章では PDT の治療効果向上を目的とし、HVJ-E を用いて光感受性物質の細胞内集積性とそれに伴う細胞毒性の向上について検討を行った。PDT はレーザーによって薬剤を励起し、そこから発生する活性酸素種によって治療を行う。腫瘍内光感受性物質の上昇が進行がんへの適応拡大には不可欠である。HVJ-E を用いた結果、従来の方法に比べ約 20 倍の薬剤集積性が得られた。また従来法に比べ 10 倍以上の高い殺細胞効果も確認する事ができた。本研究により PDT に対しての HVJ-E の有用性が示された。また細胞生存率との比較より、HVJ-E の薬剤輸送先が細胞毒性を誘起する場所であると考えられ、HVJ-E の BNCT への応用可能性が示された。

第3章では、加速器を用いた低中性子フラックス BNCT の実現に向けて検討を行った。BNCT は中性子と  $^{10}\text{B}$  の核反応を利用した治療法であるが、現在は中性子源に原子炉が必要となっている。加速器中性子源の開発が活発に行われているが中性子フラックスの向上が難しく実現していない。そこで HVJ-E を用いて腫瘍内ホウ素濃度を向上させ低線量での BNCT が行えないか検討した。シミュレーションによって BNCT に向けた中性子場の構築を行った。その後 HVJ-E による腫瘍内ホウ素の増加を確認し、HVJ-E を用いた BNCT を実施した。その結果、 $10^6 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  という従来必要とされていたフラックスの 1/100 程度のフラックスでも殺細胞効果を得る事ができた。ホウ素濃度の上昇によって、低フラックスでの BNCT が可能になると共に、高速中性子や  $\gamma$  線の寄与が低減できることを示した。

第4章では高 LET 放射線の DNA 損傷への影響について研究を行った。BNCT では高 LET 放射線が主な細胞毒性をもたらすが、その影響度は十分に解明されておらず、正確な線量評価ができない。高 LET 放射線は  $\gamma$  線による細

胞障害よりも直接的な DNA 損傷が大きく、損傷が近接して生じやすい。そこで高 LET 放射線の影響評価をする上で重要な DNA 損傷の違いを確認するため、大腸菌を用いて、X 線と He 線に対する応答を調べた。その結果、He 線では SOS 応答と呼ばれる修復機構の寄与が X 線に比べ 1/3 程度となることが分かった。またその違いが細胞の生育条件にも依存する事が分かった。腫瘍には様々な状態の細胞が存在するため、効果的な治療には腫瘍内細胞の特性や存在する環境が重要な可能性が示された。

第5章では本研究で得られた結果をまとめ、本論文を総括した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位請求論文「Less-invasive Cancer Therapy by the Combination of Drug Delivery System and Quantum Energy」は、量子ビームと薬物輸送システムを組み合わせることによって低侵襲で効果的ながん治療を実現しようとする、先進的な治療に向けた重要な研究である。本論文において得られた主な結果は以下の 3 項目に要約できる。

- (1) レーザーと光感受性物質を組み合わせたがん治療法；光線力学療法 (PDT) に対しての薬物輸送システムの応用を検討した。遺伝子治療等に用いられ、前立腺がんへの応用でも実績のある非ウイルスベクター；センダイウイルスエンベロープ (HVJ-E) に光感受性物質を封入し、PDT の効果を確認した。その結果、光感受性物質の効果的な細胞内輸送を確認し、殺細胞効果の向上も確認することができた。この HVJ-E の効果は細胞株ごとに差異があり取り込み量は細胞表面の様態に影響されると考えられた。また PDT による殺細胞効果は単に細胞内光感受性物質の量に依存せず、細胞株ごとに感受性が違うことが確認された。1 つの腫瘍から樹立された細胞においても、感受性の違う細胞グループの存在が確認された。1 つの腫瘍から樹立された同一 DNA を持つ腫瘍細胞を形態により分類し PDT を行ったところ、光感受性物質の取り込み量や殺細胞効果に大きな差が見られた。PDT を行った際の活性酸素種の発生量の違いや、腫瘍細胞の増殖・生存に関係するとされるサイトカイン (VEGF) の産生量の違いが確認され、感受性の違いの一因と考えられた。これらのことから効果的な PDT を行うためには感受性の低い細胞を基準とした治療の必要性が示された。
- (2) 热中性子とホウ素 10 を組み合わせたがん治療法；ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) に対して薬物輸送システムを応用することで、低中性子フラックスでの治療が行えないか検討を行った。本論文では大阪大学強力 14MeV 中性子工学実験装置 (OKTAVIAN) を中性子源として使用し、モンテカルロシミュレーションを用いて熱中性子場の構築を行った。この結果、OKTAVIAN で  $10^{-4} \text{ n/s/cm}^2/\text{source neutron}$  の熱中性子フラックスが得られる実験場を構築できた。またこの時の  $\gamma$  線・高速中性子線は BNCT の効果を確認する上で十分に低く抑えられていることもシミュレーションから確認された。さらに前章でも使用した HVJ-E を用いることで細胞内ホウ素濃度を高め、低中性子フラックス・高ホウ素濃度による BNCT での殺細胞効果を実証した。BNCT に向けた新規のホウ素薬剤の開発は活発に行われており、本論文は今後 BNCT 用中性子源に要求される性能が低減される可能性を示した。
- (3) 大腸菌を用いて、高 LET 放射線による DNA 損傷や生育環境がもたらす放射線抵抗性について検討を行った。放射線を用いた治療では放射線や活性酸素種による DNA の破壊が殺細胞効果の大きな要因となっているが、ガンマ線や X 線などの LET の低い放射線と  $\alpha$  線や炭素線などの LET の高い放射線では DNA の損傷状態が異なっている。この事が治療効果を検討する上の線量計算において重要であるため、高 LET 放射線の DNA への影響を詳細に知る必要がある。本論文は大腸菌の野生株と DNA 修復遺伝子欠損株を比

較することによって、高 LET 放射線の DNA 損傷やその修復機序について研究を行った。その結果、様々な DNA 修復遺伝子の欠損株に放射線照射を行ったが、単独の欠損株では有意な感受性の増大が見られたのは SOS 応答関連遺伝子の欠損株のみであった。高 LET 放射線でも低 LET 放射線と同様に SOS 応答が必要であることが示されたが、SOS 応答による回復は低 LET 放射線照射時よりも小さくなっていた。また放射線照射前後の細胞の培養条件が放射線感受性に大きな影響を示すことが確認された。放射線照射前後の培養を富栄養培地で培養した場合に高い放射線抵抗性を示すが、前後どちらかを最少培地で培養した場合には放射線抵抗性の向上が見られなかった。またこの培地依存的抵抗性には SOS 応答が必要であった。さらに高 LET 放射線照射時にもこの培地依存的抵抗性が生じないことが分かり、SOS 応答後の DNA 損傷修復に違いがあると考えられた。これらの研究結果は今後高 LET 放射線による DNA 損傷とその修復過程を知る上で重要な知見である。

以上の様に本論文は、薬物輸送システムを用いることによって量子ビームによる低侵襲ながん治療の可能性拡大を示すものである。また量子ビームを用いた医療応用技術の発展や機序解明に大いに貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 【52】

氏 名	お 越 智 浩
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25729 号
学位 授 与 年 月 日	平成 24 年 12 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学 位 論 文 名	ガスクロマトグラフィー／質量分析を用いたメタボローム解析に基づくチーズ品質評価技術の開発とその応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福崎 英一郎  (副査) 教 授 村中 俊哉 教 授 藤山 和仁 教 授 大竹 久夫 教 授 原島 俊 教 授 福井 希一 教 授 紀ノ岡 正博 教 授 渡邊 肇 教 授 仁平 卓也 教 授 永井 健治 教 授 金谷 茂則

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文はガスクロマトグラフィー／質量分析 (GC/MS) に基づく成分プロファイリングによりチーズの官能特性を表現することができる品質評価技術の開発とその応用を目的として、官能予測モデルの構築、ガスクロマトグ

ラフィー／水素炎イオン検出器 (GC/FID) を用いた工程管理や品質管理の現場への展開、そしてチーズ熟成工程のモニタリングにおける運用方法についてまとめたものである。

第 1 章では緒論として、チーズとは何か、その規格、世界における生産量と消費量、及び製造工程を概説し、次にチーズ品質評価と評価技術の現状を提示し、メタボロミクスについての研究とその食品分野への活用をまとめた上で、チーズにおけるメタボロミクス研究をなぜ行うのかという本研究の目的を述べた。

第 2 章では、主として我が国で最も一般的に食されるchedarチーズ及びgoatチーズについて、得られた結果が一般性と拡張性をもつよう選定した熟成度の異なるサンプル群に対して GC/MS を用いた成分プロファイリングを行い、訓練されたパネルによる分析的な官能評価でこれらチーズサンプルを定量化した官能特性との相関を確認し、官能予測モデルを構築し、重要な寄与を示す化合物を示した。

第 3 章では、GC/MS を用いた成分プロファイリングによるチーズ品質評価技術を工程管理や品質管理の現場に展開することを想定し、GC/FID を用いて官能予測モデルを再構築し、GC/MS との互換性を明らかにすることで GC/FID を用いたメタボリックフィンガープリンティングが有力な選択肢であることを示した。また、それ自身ではピーク同定ができないという GC/FID の課題点については、同タイプのカラムを用いた GC/MS とクロマトグラムを対応させることにより簡便にピーク同定可能であることを示した。

第 4 章では、GC/MS を用いたメタボリックプロファイリングによるチーズ品質評価技術の応用展開として、熟成条件を科学的に決定し、あるいは熟成工程を管理することを想定してchedarチーズの熟成経過のモニタリングに適用し、熟成による経時的变化を捉え、製造条件の違いが熟成中のメタボリックプロファイルに及ぼす影響を解析し、また官能特性との関係をモデル化し、熟成の工程管理マーカーとなり得る化合物を選抜した。

第 5 章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はガスクロマトグラフィー／質量分析 (GC/MS) に基づく成分プロファイリングによりチーズの官能特性を表現することができる品質評価技術の開発とその応用を目的として、官能予測モデルの構築、ガスクロマトグラフィー／水素炎イオン検出器 (GC/FID) を用いた工程管理や品質管理の現場への展開、そしてチーズ熟成工程のモニタリングにおける運用方法について検討し、その結果をまとめたものである。

第一章では緒論として、チーズとは何か、その規格、世界における生産量と消費量、及び製造工程を概説し、次にチーズ品質評価と評価技術の現状と問題点を提示し、メタボロミクスについての研究とその食品分野への活用をまとめた上で、本研究の目的を述べた。

第二章では、主として我が国で最も一般的に利用されるchedarチーズ及びgoatチーズについて、得られた結果が一般性と拡張性をもつよう選定した熟成度の異なるサンプル群に対して GC/MS を用いた成分プロファイリングを行い、一方で、世界的に認められた分析的官能評価手法でこれらチーズサンプルの官能特性を定量化し、多変量解析により、2 つの官能特性について精度の高い官能予測モデルを構築することに成功し、重要な寄与を示す化合物を示した。

第三章では、GC/MS を用いた成分プロファイリングによるチーズ品質評価技術を工程管理や品質管理の現場に展開するために、導入コストが低い GC/FID を用いて官能予測モデルを再構築して GC/MS との互換性を明らかにし、またピーク同定ができないという GC/FID 使用上の課題について同じタイプのカラムを用いた GC/MS とクロマトグラムを対応させることにより簡便にピーク同定可能であることを示した。本研究を現場で活用する際に GC/FID を用いたメタボリックフィンガープリンティングが有力な選択肢であることを示し、産業的な利用の可能性を拡大したといえる。

第四章では、GC/MS を用いたメタボリックプロファイリングによるチーズ品質評価技術の重要な応用として、熟成工程のモニタリングへの運用を検討した。使用原料の相違をメタボリックプロファイルの相違として捉え、判別分析法を利用して特徴的な化合物を抽出し、Box-plot により個別に比較した。また官能特性との関係をモデル化した。そして熟成の工程管理マーカーとなり得る化合物を探索し、個別のグラフで挙動を確認した。これらから、本研究を幅広くチーズの熟成モニタリングへ運用する際の基盤となる方法論を示した。

第五章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

以上のように、本論文は GC/MS を用いたメタボリックプロファイリングのチーズ品質評価における有用性及び実用性を実証している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 論文審査の結果の要旨

金属結晶材料の変形特性は、内部の原子レベル欠陥の挙動に支配されているため、その詳細な理解には原子モデリング法による解析が有効である。しかしながらダイナミクスを取り扱う原子モデリング法は解析可能な時間が短く、原子拡散をはじめ、原子振動に比べて長い時間で起こる材料変形に寄与する各種スローダイナミクス現象を捉えることができない。本論文では長時間の原子レベル欠陥挙動の解析が可能な時間拡張原子モデリング法を開発し、それを用いて金属結晶材料中の原子拡散ダイナミクスの詳細を明らかにすることを通じて、原子拡散挙動と金属結晶材料の機械的特性との関係を明らかにしている。学位論文は全5章から構成されている。

第1章で序論を述べ、第2章では本研究で開発した時間拡張原子モデリング手法 adaptive boost 法の理論と計算機上での実現法について述べている。開発した adaptive boost 法では、位相空間での存在確率分布を分子動力学法による位相空間サンプリングにより評価し、その存在確率分布から自由エネルギー曲面を平坦にするブーストボテンシャルを求める。そしてこの平坦になった自由エネルギー曲面に対して分子動力学計算を実施することで、原子レベルの長時間解析を可能としている。本章の後半では、 $\alpha$ 鉄中の炭素拡散の解析やこれまでの手法との比較を通じて adaptive boost 法の有効性を確認している。第3章では開発した adaptive boost 法を用いて  $\alpha$ 鉄中の転位付近での炭素拡散現象の解析について述べている。その中で、転位と炭素との協調運動の存在や、転位芯での侵入型固溶原子の高速拡散方向が従来から述べられてきた転位芯方向ではなく結晶のすべり方向と共に共役すべり方向であることを明らかにしている。第4章では拡散によって支配されているナノ金属結晶のクリープ変形のメカニズムを、分子動力学計算を用いて明らかにし、ナノ金属結晶のクリープ変形の構成方程式を提案している。最後に第5章で結論を述べている。

このように本論文では時間スケールの壁を超えるための手法を提案し、これまで計算によって取り扱われてこなかった固体材料中の拡散現象の解析を可能とするとともに、解析結果から材料変形に関連した幾つもの重要な知見を得ており、博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

### 【53】

氏名	石井 明男
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26084 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
基礎工学研究科機能創成専攻	
学位論文名	時間拡張原子モデリング法による材料欠陥中における拡散現象に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 尾方 成信 (副査) 教授 平尾 雅彦 教授 小林 秀敏 准教授 萩 博次 准教授 君塚 肇

### 論文内容の要旨

金属結晶材料の変形特性は、内部の原子レベル欠陥の挙動に支配されているため、その詳細な理解には原子モデリング法による解析が有効である。しかしながらダイナミクスを取り扱う原子モデリング法は解析可能な時間が短く、原子拡散をはじめ、原子振動に比べて長い時間で起こる材料変形に寄与する各種スローダイナミクス現象を捉えることができない。本学位論文では長時間の原子レベル欠陥挙動の解析が可能な時間拡張原子モデリング法を開発し、それを用いて金属結晶材料中の原子拡散ダイナミクスの詳細を明らかにすることを通じて、原子拡散挙動と金属結晶材料の機械的特性との関係を明らかにしている。学位論文は全5章から構成されている。

第1章で序論を述べ、第2章では本研究で開発した時間拡張原子モデリング手法 adaptive boost 法の理論と計算機上での実現法について述べている。開発した adaptive boost 法では、位相空間での存在確率分布を分子動力学法による位相空間サンプリングにより評価する。そして、その存在確率分布から自由エネルギー曲面を平坦にするブーストボテンシャルを求める。この平坦になった自由エネルギー曲面に対して分子動力学計算を実施することで、原子レベルの長時間解析を可能とする。最後に、 $\alpha$ 鉄中の炭素拡散の解析やこれまでの手法との比較を通じて adaptive boost 法の有効性を確認している。第3章では adaptive boost 法を用いて  $\alpha$ 鉄中の転位付近での炭素拡散現象の解析について述べている。転位芯での侵入型固溶原子の高速拡散方向が、従来から述べられてきた転位芯方向ではなく、転位のすべり方向と共に共役なすべり方向であることを明らかにしている。第4章では主として拡散によって支配されているナノ金属結晶のクリープ変形のメカニズムを、分子動力学計算を用いて明らかにし、ナノ金属結晶のクリープ変形の構成方程式を提案している。最後に第5章で結論を述べている。

### 【54】

氏名	杉浦 陽介
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26085 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
基礎工学研究科システム創成専攻	
学位論文名	A Comb Filter with Flexible Notch Gain and Bandwidth (柔軟なノッチゲインと除去帯域幅をもつくし型フィルタ)
論文審査委員	(主査) 教授 飯國 洋二 (副査) 教授 潮 俊充 教授 大塚 敏之

### 論文内容の要旨

くし型フィルタは、周波数軸上で等間隔に零点を配置できるフィルタであり、観測信号から周期性雑音を除去することができる。雑音の周波数にくし型フィルタの零点の周波数（ノッチ周波数）を一致させることで、くし型フィルタは雑音を完全に除去することができる。しかし、所望信号が雑音と同じ周波数で成分を含む場合、くし型フィルタ

のノッチゲインおよび除去帯域幅が周波数で一定であるため、所望信号が劣化する。ここで、ノッチゲインはノッチ周波数における観測信号の除去量を決めるフィルタゲインであり、除去帯域幅はフィルタのパワーが2分の1以下になる周波数帯域である。この問題を解決するために、本論文ではノッチゲインと除去帯域幅をそれぞれノッチ周波数ごとに任意に調整できるくし型フィルタについて提案する。提案法は、従来のくし型フィルタに2つの線形位相FIRフィルタを導入することで実現している。各FIRフィルタはノッチゲインと除去帯域幅をそれぞれ独立に調整する。さらに、適応的にノッチゲインと除去帯域幅を調整するために、提案したくし型フィルタに入力信号から相関信号のみを抽出できる線形予測器を導入する。くし型フィルタの出力信号を線形予測器に入力させ、その出力パワーを最小化するように2つのFIRフィルタを調整することで、適切なノッチゲイン、除去帯域幅を得る。最後に、柔軟なノッチゲイン、除去帯域幅をもつ單一正弦波抽出フィルタを導出する。また、導出したフィルタの応用として、楽音のピッチ推定器について検討する。提案したくし型フィルタの設計例により、任意のノッチゲイン、除去帯域幅が実現できていることを確認した。正弦波除去シミュレーションでは、適応的にノッチゲイン、除去帯域幅を調整することで、従来のくし型フィルタや線形予測器に対して出力SNRを改善できた。ピアノ音のピッチ推定実験では、提案したピッチ推定器が単音、複数音どちらに対しても正しくピッチを検出できていることが明らかになった。

#### 論文審査の結果の要旨

くし型フィルタは、周波数軸上で等間隔に零点を配置できるフィルタであり、観測信号から周期性雑音を除去する際に有用になる。くし型フィルタの零点の周波数（ノッチ周波数）を雑音の周波数に一致させることで、くし型フィルタは雑音を完全に除去することができる。しかし、所望信号が雑音と同じ周波数で成分を含む場合、くし型フィルタのノッチゲインおよび除去帯域幅が周波数で一定であるため、所望信号が劣化するという問題がある。

この問題を解決するために、本論文ではノッチゲインと除去帯域幅をそれぞれノッチ周波数ごとに任意に調整できるくし型フィルタについて提案している。提案法は、従来のくし型フィルタに2つの線形位相FIRフィルタを導入することで実現している。各FIRフィルタは、ノッチゲインと除去帯域幅をそれぞれ独立に調整している。さらに、適応的にノッチゲインと除去帯域幅を調整するために、提案したくし型フィルタに入力信号から相関信号のみを抽出できる線形予測器を導入している。最後に、柔軟なノッチゲイン、除去帯域幅をもつ單一正弦波抽出フィルタを導出しておき、その応用として楽音のピッチ推定器について検討している。提案したくし型フィルタの設計例では、任意のノッチゲイン、除去帯域幅が実現できていることを確認している。周期性雑音の除去シミュレーションでは、適応的にノッチゲイン、除去帯域幅を調整することで、従来のくし型フィルタや線形予測器に対して出力SNRを改善している。ピアノ音のピッチ推定実験では、提案したピッチ推定器が単音、複数音どちらに対しても正しくピッチを検出できていることを明らかにしている。

本論文は、ノッチゲインと除去帯域幅をフィルタで調整した点に新規性が認められる。また、その有効性を設計例および雑音除去シミュレーションにより確認している。よって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【55】

氏 名	ディラン フェアチャイルド グラース Dylan Fairchild Glas (Dylan F. Glas)
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26086 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学 位 論 文 名	The Network Robot System: Enabling Social Robots in the Real World (ネットワークロボットシステム：実世界で働く社会的ロボットの実現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 石黒 浩 (副査) 教 授 新井 健生 教 授 西田 正吾

#### 論文内容の要旨

近年、社会的なヒューマン-ロボットインタラクションの研究が進み、ロボット研究における主要な分野の一つとなってきた。社会的な仲間としてのロボットを実現するための基礎技術が進歩している。

しかし、このようなロボットは、研究室の外ではほとんど見られない。実社会でサービスを提供するロボットの実現には依然として課題がある。本論文では、いくつかの基本的な課題を示した上で、実社会でサービスを提供するロボットを、実現するためのソフトウェアフレームワークを提案する。

本論文では、「ネットワークロボットシステム」という手法を提案する。本手法では環境に設置されたユビキタスセンサや環境知能を使用してロボットによる道案内の対話力を強化し、人間が複数のロボットを遠隔操作することで対話における難しい認識や判断を支援し、ネットワーク上の協調サーバや共用情報サーバを用いて複数のロボットを協調させたサービスや個人的なサービス提供を実現する。

本論文は、研究室内での実装・実験にとどまらず、公共空間や商業施設における実験やデモンストレーションなどのリアルワールドの経験に基づく。こうした経験に基づいて、ソフトウェアフレームワークの要件とそれぞれの要件に対する実用プロトタイプを示す。フィールド実験におけるいくつかのプロトタイプの実用例と、実際の公共空間や商業施設における複数のソーシャルロボットの例を示す。

## 論文審査の結果の要旨

この博士論文では、人と対話するようなロボットを日常生活の場で動作させるための一連の研究が「ネットワークロボット」というコンセプトに沿って、6編のジャーナル論文、1編の国際会議論文に対応する内容が報告されている。

1つ目に人位置追跡技術について、環境内にレーザレンジファインダを複数台設置して、これらの出力を形状モデルを利用して統合する方式が提案された。2つ目として、このセンサネットワークに関するキャリブレーション方法が報告されている。これらの技術が、ネットワークロボットのアプローチによる研究の基盤となっている。3つ目の研究では、このセンサネットワークの応用として、大量に観測した軌跡から、ロボットが環境情報を学習し、歩いてくる人に効率的にアプローチする方式が報告されている。

4つ目に、各ロボットが対話を始めるタイミングを自律的に調整することで、オペレータの限られたリソースを効率的に利用することで、複数台の対話ロボットを遠隔操作するための方法が報告されている。5つ目の研究は、システムの補助なしに複数台のロボットを操作するオペレーターがユーザを大きく待たせてしまうという問題、オペレーターが時間感覚を失いがちになるという認知的側面にあることを解明した。

6つ目の研究では、これらの技術を背景に、システムのより高次の要素であるロボットの対話行動をデザインするためのプログラム環境が報告されている。

7つ目の研究では、これらの技術・知見が統合されたシステムについて報告されている。ネットワークロボットのコンセプトと、実現例、フィールド実験まで含めた体系的な研究が報告されている。

これらの研究は、ロボットを日常生活の場で動作させる研究に大きく貢献するものであり、これらを体系的に「ネットワークロボット」というコンセプトに沿ってまとめた点も優秀である。よって、本論文は博士論文として価値あるものとして認める。

## 論文内容の要旨

近年、量子力学の基本的な性質を、情報通信・処理に応用する量子情報科学の研究が進展している。例えば、特定の問題を高速に解ける量子計算や、不確定原理により盗聴を排除する量子暗号などがある。その量子情報の扱い手として、光子は、単一の量子のゲート操作や状態検出が容易であること、重ね合せ状態が壊れにくいことと言った特徴を持つ、有力な担体である。光子を用いた量子情報処理の一つの方法として、波長板やビームスプリッタなどの線形光学素子を用いる方法がある。この方法では、ビームスプリッタにおける光子の量子干渉が重要な役割を果たす。本研究では、理想的な量子干渉性を実現する方法を確立し、さらにそれを用いた大規模光量子回路の実現に向けた研究を行った。

二光子間で完全な量子干渉を起こすには、二つの光子が全く同一な状態である必要がある。本研究では、パラメトリック蛍光対を用いた単一光子源において、同一性が最も高くなる条件を理論・実験の両面から検証した。まず、先行研究では見過ごされていた、非線形結晶内の蛍光の生成確率の不均一性を考慮した理論を構築した。そして、実験的な検証の結果、よく一致していることを確認、また、既報告最高値96%の明瞭度を光子生成率4倍以上で実現した。

統いて、この光源を用いてこれまで実現されていない制御スワップ操作の光量子回路による実現を目指した。制御スワップ操作は、量子計算の基本ゲートであると共に、様々な応用に利用できる。2008年の理論提案は、3個の量子ゲート（量子干渉）が連結された複雑な光路干渉計を必要とし、その安定化が問題であった。そこで本研究では、特殊な光学素子を用いたコンパクトで安定な光量子回路の実装方法を発案した。さらに、従来なされていた個々のゲートに対するエラー解析理論を拡張し、発案した光量子回路の詳細なエラー解析を行った。また、考案した光量子回路を実際に構築、個々の動作状況に基づくエラー解析により、古典限界を超えた制御スワップ操作が期待できることを確認した。

## 論文審査の結果の要旨

近年、量子力学の基本的な性質を、情報通信・処理に応用する量子情報科学の研究が進展している。その量子情報の扱い手として、光子は、単一の量子のゲート操作や状態検出が容易であること、重ね合せ状態が壊れにくいことと言った特徴を持つ、有力な担体である。本論文は、光子の半透鏡上の2光子量子干渉を利用した光量子回路の実現と、その為に必要不可欠な良質な単一光子源に関して研究したものである。

まず本論文では、パラメトリック蛍光対を用いた単一光子源において、同一性が最も高くなる条件を理論・実験の両面から検証している。谷田真人君は、先行研究で見過ごされていた、非線形結晶内の蛍光の生成確率の不均一性を考慮した理論を構築、さらに、実験的な検証の結果、よく一致していることを確認するとともに、その研究に基づき、既報告で世界最高値にならぶ96%の明瞭度を、光子生成率4倍以上で実現した。これは、光子を用いた量子情報科学における重要な成果であり、米国光学会の学会誌である、Optics Express誌にフルペーパーとして発表されている。

また谷田真人君は、この光源を用いて、これまで実現されていない「制御スワップ操作」の光量子回路の実現を目指した。谷田真人君は、3個の量子ゲート（量子干渉）が連結された複雑な光路干渉計からなる2008年の理論提案を、特殊な光学素子を用いたコンパクトで安定に実装するオリジナルな方法を発案、さらに、従来なされていた個々のゲートに対するエラー解析理論を拡張し、発案した光量子回路の詳細なエラー解析を行った。また、考案した光量子回路を実際に構築、個々の動作状況に基づくエラー解析により、古典限界を超えた制御スワップ操作が期待できることを確認している。制御スワップ操作は、量子計算の重要な基本ゲート操作であるとともに、量子指紋認証など興味深いあらたな量子プロトコルへの応用も可能であり、本研究によりその実現可能性が明確に示されたことは大きな成果である。

以上の成果は、光子を用いた量子情報通信処理の進展に大きく貢献するものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【56】

氏名	谷田 真人
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26087 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	The realization of highly indistinguishable heralded single photon sources and the implementation of a Controlled-SWAP photonic quantum circuit (高い同一性を持つ伝令付单一光子源の実現と制御スワップ光量子回路の実装)
論文審査委員	(主査) 招へい教授 竹内 繁樹 (副査) 教授 井元 信之 教授 小口 多美夫

## 論文審査の結果の要旨

氏名	SHENG PENG (盛 鵬)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26088 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	Control of Spin-Dependent Quantum Interference in Magnetic Tunnel Junctions with Fe Ultrathin Layer (Fe 超薄膜電極トンネル接合におけるスピン依存量子干渉効果の制御)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 義茂 (副査) 教授 矢田 博一 教授 吉田 博

## 論文内容の要旨

Electron confinement in quantum wells (QWs) has been extensively studied in semiconductor and metallic heterostructures. It has proven to be a powerful approach to tuning the electronic structure and to tailoring new functionalities in devices such as interlayer exchange coupling between ferromagnets. Quantum confinement of spin polarized electrons is therefore of great interest for both fundamental and applied spintronics. The work presented in this thesis focuses on spin-dependent quantum interference in Cr/ultrathin Fe/MgO/Fe MTJs. The goal of the research work in this thesis is to understand and control this phenomenon.

First of all, experiment method and results about quantum well resonant peak positions versus the continuous Fe thickness were presented, indicating a clear signature of quantum well states in the ultrathin Fe (001) electrode, confirmed the discrepancy in experiment and first-principle theoretical calculation. The correlation of the  $\Delta 1$  band in the  $\Gamma$ -H dispersion of bcc Fe and periodicity of resonant peak was also studied in details.

And then, to investigate the origin of the discrepancy discussed above, experimental results on Fe/MgO and Cr/Fe interface were discussed, which illustrate the influence of interface on quantum well resonant peak positions.

Last the influence of quantum interference on modulation TMR ratio in MTJs with the change of voltage and ultrathin Fe electrode thickness was investigated. In addition, the role of growth conditions and interface flatness in quantum well effect was also been investigated and discussed. This study paves the way for controlling spin-dependent quantum interference and their influence on TMR, which is able to develop new functionalities in industry applications.

提出された論文は電子の持つ電荷とスピンの双方を巧みに利用する新しい技術・学問分野であるスピントロニクスの研究分野に関するものである。当該研究は、その中でも中心的な役割を果たしている強磁性トンネル磁気抵抗素子の電極膜厚を精密に制御することにより電極内に量子井戸準位を形成し、電極の電子状態とスピン依存電気伝導特性の関係について詳細に研究したものである。論文では以下の4つの結果が述べられている。即ち、(1)試料の作製と構造の評価、(2)微分電気伝導度測定による量子井戸準位の同定、(3)界面構造の影響の評価、(4)量子井戸準位の形成によるトンネル磁気抵抗効果の制御の試みの4点である。

以下に内容の詳細を説明する。(1)試料は分子線エビタキシー法により超高真空中でMgO(001)研磨面を基板として作製された。MgO(001)面上にCr, Auのバッファーを成長することにより基板よりさらに平坦な表面を得たのちにFeを作長した。シャッターを基板上で移動しながらFeを蒸着することにより場所により膜厚のことなるWedge状のFe超薄膜を作製した。膜の構造は反射高速電子線回折のパターンから、膜厚はその強度の振動より求められた。膜は体心立方構造であり(001)面エビタキシャル成長が確認された。また、250°Cのアニールによる平坦性の改善が確認された。Fe(001)薄膜の上にMgOおよび上部Fe電極を蒸着してトンネル磁気抵抗素子を作製した。(2)素子の微分コンダクタンスの印加電圧および膜厚依存性を室温で詳細に測定した。その結果、微分コンダクタンススペクトルには明瞭な振動構造が現れた。簡単な理論的考察との比較からスペクトルのピークが量子井戸準位のエネルギー準位に対応すると考えることにより量子井戸準位の膜厚依存性を得た。結果は理論計算による予想と1原子層の食い違いを示した。(3)そこで、界面構造を調べるために磁気光学効果の膜厚依存性およびXMCDの測定を行った。その結果、Fe/Cr界面1原子層の磁化が失われていることが分かった。このことから理論計算との不一致はFe/Cr界面のFeのCr中への拡散が原因ではないかと推測された。(4)量子井戸準位は主に磁化が平行の時の電気伝導度の増減として現れる。したがって、量子井戸準位を素子の使用時のバイアス電圧に合わせたエネルギーにすることにより実際に素子を使用する時の磁気抵抗効果を増大できると考えられる。作製した素子について微分磁気抵抗効果のバイアス依存性を調べたところ量子井戸準位のエネルギーに対応するバイアス電圧において磁気抵抗効果の増大が観察された。以上の結果は、トンネル磁気抵抗効果を人為的に制御する方法を提示するのみでなく、電子状態とスピン依存伝導の関係に関する理解を深めるものである。

この成果は、既に国際的な英文論文誌2編の論文として掲載される(1編は出版済み、1編はアクセプトの段階)。それ以外にも国際会議において4回の発表を行い確実な評価を得ている。

候補者が高度な技術を要する実験を行い、素子の不完全性などの詳細を明らかにしたことは高く評価でき、今後、電子状態の制御された系のスピントルクの解明などより独創性の高い研究の遂行が期待される。発表も明解であり質問への受け答えは的確であった。以上より本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。

氏名	小西克典
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26089 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	Amplification Properties of MgO-Based Magnetic Tunneling Junctions (MgO トンネル障壁磁気トンネル接合における增幅特性)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 義茂 (副査) 教授 矢田 博一 教授 木村 剛

## 論文内容の要旨

MgOトンネル障壁を用いた強磁性トンネル接合(MTJ)素子において巨大な磁気抵抗効果が発見されたのをきっかけに、MTJ素子を用いた新たなデバイスの研究が盛んに行われている。その範囲は固体磁気メモリのような受動素子ばかりではなく、マイクロ波発振器などの能動素子にも及んでいる。これらに加え、不揮発性論理回路実現の為に、論理演算機能とスピントランジスタの持つ記憶機能を併せ持ったスピントランジスタと呼ばれる三端子デバイスに期待が寄せられている。これまでのスピントランジスタに関する実験では室温において増幅作用は実現されておらず、本研究においては、新たな構造・原理を持ったスピントランジスタを提案・作製し、増幅特性を中心に評価をおこなった。

提案する新たなスピントランジスタは低面積抵抗のMTJ素子とそれとは電気的に絶縁された金属線から構成されており、金属線に流した電流により発生する磁界を利用し、MTJ素子のフリー層の磁化反転を誘起する。これによりMTJ素子の出力が変化し、金属線に入力した電力よりも、磁化反転による出力の変化分が大きければ、このデバイスは増幅作用を持つデバイスであるといえる。

MgO障壁を有するMTJ素子に微細加工を施し上記構造を作製し、室温における増幅作用の評価を行ったところ、電力増幅率5.6を得ることに成功した。さらに、実験で得られた値と理論値を比較することで、デバイスの設計方針を示した。次に、外部からアシスト交流磁界を印加し有効的な保磁力を下げた状態での評価を行い、電力増幅率130及び5.7のファンアウトを得た。同時に不揮発性についても言及し、提案したデバイスが不揮発性論理回路の基本素子となる可能性を示した。

一般的な強磁性体の共鳴周波数がGHz帯にある性質を利用して、上記スピントランジスタにおける高周波の増幅作用についても評価を行った。外部磁場を変えながら増幅率を系統的に測定した結果はマクロスピントランジスタと定性的に一致した。得られた増幅率は1未満ではあったものの、1を超える増幅率を得る為のMTJ素子の設計方針を示した。

## 論文審査の結果の要旨

提出された論文は電子の持つ電荷とスピントランジスタの双方を巧みに利用することを目的とした新しい技術・学問分野であるスピントロニクスに関するものである。当該研究は、その中でも中心的な役割を果たしている強磁性トンネル磁気抵抗素子の物理的な性質をうまく引き出すことによりスピントロニクスの分野にかけていた能動素子を実現したものである。論文では以下の2つの結果が述べられている。(1)磁気抵抗率と磁場感度とが高く、低抵抗であるトンネル磁気抵抗素子とコブレーナー型マイクロ波伝送路を組み合わせたトランジスタ構造(磁界駆動型スピントルクトランジスタ)を提案し、その電力・電流増幅特性を理論的に予想した。そして、実際に素子を作成して直流電力増幅・直流電流増幅を実証するとともに、論理素子として1以上のファンアウトを得ることが可能であることを示した。(2)同様な素子に高周波電流を印加することにより交流の電力増幅についての検討を行った。その結果、交流信号として数GHz程度の周波数を用いて素子の磁気共鳴を誘起することにより電力増幅率が増大し最大で電力増幅率0.07を得た。

以下、これら的内容について詳説する。

### (1) 磁界駆動型スピントルクトランジスタの作製と直流増幅駆動特性の研究

トンネル磁気抵抗素子の材料としては、既にハード磁気ディスク用の読み出しセンサーとして実用化されているCoFeB/MgO/CoFeBトンネル磁気抵抗膜を利用した。この膜は低抵抗でありかつ高い磁気抵抗比を示すため本研究に適している。磁化フリー層の保持力を下げるために、磁化フリー層をFeNi/Ru/CoFeB多層構造とする工夫も行った。この膜を $0.5 \times 2 \mu\text{m}^2$ の矩形断面を持つピラー状に加工したのちに上部に幅 $2 \mu\text{m}$ のコブレーナー型マイクロ波伝送路を作製した。コブレーナー型マイクロ波伝送路に直流電流を印加して磁化を反転するために必要な電力(電流)と磁化反転によるトンネル磁気抵抗素子の出力電力(電流)の変化の比から電力(電流)増幅率として、5.6(0.8)という値を得た。さらに交流バイアス磁界の印加により保持力を実質的に減少させて電力(電流)増幅率として、130(4.9)という値を得た。このことにより本素子を論理回路として用いた場合のファンアウトとして5.7という実用的な値を得ることに成功した。

### (2) 磁界駆動型スピントルクトランジスタによる高周波電力の増幅特性の研究

前述の素子に高周波電流を印加した。周波数を磁気共鳴周波数(2-6GHz)とすることにより出力が増大することを確

認した。さらに、磁界の印加方向などを工夫することにより最大で0.07という電力増幅率を得た。マイクロマグнетイクスシミュレーションとの比較から、シミュレーション上の最適条件は実現していないことが分かった。これは、素子内部の磁区の形成などによるものと考えられた。

以上の成果は、既に国際的な英文論文誌5本の論文として掲載された(そのうち主著は2編)。それ以外にも国内外の会議において多数の発表を行うとともに1編の解説論文(日本語・共著)を執筆するなど高い評価を得ている。候補者が高度な技術を要する実験とその物理モデルの構築を同時に新しい分野を拓いたことは特に高く評価できる。発表も明解であり質問への受け答えは的確であった。以上より本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。

【59】

氏 名	ひら おか ゆう じ 治
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 0 9 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Exploration for multiferroics in hexaferrites (六方晶フェライトにおけるマルチフェロイクスの探究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 木村 剛 (副査) 教授 鈴木 義茂 教授 関山 明

## 論文内容の要旨

マルチフェロイクスとは強誘電性と[反]強磁性を同時に示すような物質を指す。2003年にTbMnO<sub>3</sub>においてらせん磁気構造に由来するマルチフェロイクスが初めて発見され、このような物質においては巨大な電気磁気効果(電場で磁化[または、磁場で電気分極]を誘起)が観測されている。この種のマルチフェロイクスは新世代のデバイスへの応用が期待されているが、動作温度が40K以下の極めて低温であることなどの問題があり実用には至っていない。しかし、鉄の酸化物の一一種である六方晶フェライト系ではより高温までこの種のマルチフェロイクスが存在することが報告されており、多結晶体だがZ型Sr<sub>3</sub>Co<sub>2</sub>Fe<sub>24</sub>O<sub>41</sub>では室温以上でもマルチフェロイクス性質が観測された。私はY型六方晶フェライト(Ba, Sr)<sub>2</sub>Ni<sub>2</sub>Fe<sub>12</sub>O<sub>22</sub>において新たにマルチフェロイクスを発見し、その起源を中性子線回折などを用いて明らかにした。また、酸素アニールや、結晶育成の方法を変えるなどして、その性能の改善に成功した。また、この種のマルチフェロイクスではらせん磁気構造のカイラリティー、つまり、右巻きらせんか左巻きらせんかが電気分極の方向を決める為、重要な秩序変数となっている。らせんカイラリティーの空間分布、つまりスピントランジスタによるカイラリティーの空間分布を観察することは大きな関心事であった。共鳴円偏光X線回折法により、マルチフェロイクス性Y型六方晶フェライトBa<sub>0.5</sub>Sr<sub>1.5</sub>Zn<sub>2</sub>Fe<sub>12</sub>O<sub>22</sub>[ZnY(1.5)]とBa<sub>0.5</sub>Sr<sub>1.5</sub>Ni<sub>2</sub>Fe<sub>12</sub>O<sub>22</sub>[NiY(1.5)]のプローパー型らせん磁気構造において詳細なスピントランジスタによるカイラリティーの空間分布を観察することに成功した。スピントランジスタによるカイラリティーの空間分布を観察することに成功した。

磁性と強誘電性が共存する物質は近年マルチフェロイクスと呼ばれ、このうち特に「らせん磁気秩序」起因のマルチフェロイクスは強誘電特性に対する大きな磁場効果が観測されることから、新規なデバイスへの応用が期待されている。しかしながら、これまで見つかっているらせん磁気秩序起因のマルチフェロイクスの多くは動作温度の低さや効果の小ささなどの問題があり、同研究分野は基礎研究の域を脱していない。そこで本論文では、鉄酸化物の一一種である六方晶フェライト系に着目し、同系における新たな高温動作マルチフェロイクスの探索を目的とした。その結果、Y型六方晶フェライト ( $Ba, Sr_2Ni_3Fe_{10}O_{22}$ ) が従来にない高温で電気磁気効果を示すことを発見し、その起源を中性子線回折測定などにより明らかにし、また酸素アニールや結晶育成の方法を変えるなどして、その電気磁気特性の向上に成功した。この種のマルチフェロイクスにおいて、強誘電分極の向きはらせん磁気構造のカイラリティ（右巻きまたは左巻きらせん）で決定されるが、円偏光共鳴X線回折の手法を用いることにより、Y型六方晶フェライトにおける同カイラリティの空間分布、すなわちスピンドミルドメイン構造を観測することに成功した。本論文の内容を要約すると以下の通りである。

- (1) 第1章では、序章として、マルチフェロイクス、電気磁気効果、六方晶フェライト、円偏光共鳴X線回折をおよびその磁性体研究への適用についてのこれまでの研究の沿革を整理したうえで、本研究の目的を述べている。
- (2) 第2章では、研究手法の説明を行い、六方晶フェライトの単結晶育成およびその物性測定に関する手順および原理を述べている。測定手法として、巨視的測定手法（磁化測定・誘電率測定）と微視的測定手法（中性子線回折・円偏光共鳴X線回折測定）といった多角的な物性測定を行っている。
- (3) 第3章では、結晶育成が困難なZ型六方晶フェライトの単結晶育成の詳細について報告している。
- (4) 第4章では、Y型六方晶フェライトの単結晶育成の詳細および第2章に挙げた巨視的および微視的測定の結果の詳細を示し、同物質における従来にない高温での電気磁気効果発現の発見およびその起源がらせん磁気秩序に起因するものであることを報告している。
- (5) 第5章では、らせん磁気秩序起因の電気磁気効果を示すY型六方晶フェライト単結晶に対する円偏光共鳴X線回折の測定の結果を示し、右巻きらせんと左巻きらせんのドメイン構造観測の成功について報告している。
- (6) 第6章では、本研究論文が総括されている。

以上のように、本論文研究では、複数種の六方晶フェライトの単結晶作成、その高温での電気磁気効果発現の発見、その起源の解明につながるらせん磁気秩序構造を明らかにし、さらに円偏光共鳴X線回折というユニークな手法でのらせんドメインの観測、といった様々な巨視的および微視的な物性の詳細を調べ、それらを総合的に議論することにより、同物質が高温動作のマルチフェロイクスとなることを実証した。これらの結果は、今後の同研究分野のさらなる展開につながるものと認められる。よって本論文は博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	すぎ た とも ひこ 杉 田 智 彦
博士の専攻分野の名称	博 士（工学）
学 位 記 番 号	第 2 6 0 9 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 论 文 名	Electrochemical Micromachining of Silicon-Based Materials Using Fine Needle Electrodes (微細電極を用いたシリコン系材料の電気化学的微細加工)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松村 道雄  (副査) 教 授 平井 隆之 教 授 福井 賢一 准教授 池田 茂

## 論文内容の要旨

シリコン、シリコンカーバイド、ガラスは電子デバイスや太陽電池、センサーなどに広く用いられており、その微細加工は重要なプロセスである。これまでに金属粒子を触媒として用いたウエットエッティングにより、接触粒子と接触したシリコンに微細孔が形成できることが知られていた。本研究では、この現象を電気化学的な微細加工プロセスに展開するとともに、対象とする材料をシリコンカーバイドとガラスにも拡張した。

シリコンの加工においては、正電位を印加した針状電極の先端をフッ化水素酸中においてシリコン基板に接触させることにより、接触部位に微細孔を形成することができた。シリコン基板の特性、金属の種類等を変えて詳しく調べ、得られた結果を半導体電気化学のモデルに基づいて考察し、孔形成がシリコン／金属／溶液の3相界面で特異的に進行する酸化エッティングによって起こることを明らかにした。なお、p型シリコン基板を用いた場合には、シリコンの過剰な酸化により孔周辺の腐食が起こるなどの問題があったが、針状電極に正負の電位を矩形波として印加することにより、この問題を大きく低減させることに成功した。この効果は、負電位を印加することにより、正電位印加時にp型シリコン内部に過剰に注入された正孔が回収されるためであると説明できる。

シリコンカーバイドについては、シリコンの場合より高い電圧を必要とするが、シリコンの場合と同様に孔形成を行うことができた。この場合、溶液に硫酸を添加すると、加工速度を速める効果があることもわかった。

ガラスの加工は、フッ化アンモニウム水溶液中で、正電位を印加した電極先端をガラス基板に接近させることにより行った。この場合、水の酸化に伴い電極近傍のpHが低下するために電極近傍にフッ化水素酸が生成し、電極近傍のガラスが溶解し孔が形成された。このとき、酸の発生に加えpHバッファー効果も期待できる亜硫酸塩を溶液に添加すると、孔形成速度の向上とともに加工精度も向上することがわかった。

## 論文審査の結果の要旨

シリコン、シリコンカーバイド、ガラスは電子デバイスや太陽電池、センサーなどに広く用いられており、その微細加工はそれらの製造における重要な工程である。これまでに金属粒子を触媒として用いたウエットエッチングにより、接触粒子と接触したシリコンに微細孔が形成できることが知られていた。本研究では、この現象を電気化学的な微細加工プロセスに展開するとともに、対象とする材料をシリコンカーバイドとガラスにも拡張した。

シリコンの加工においては、正電位を印加した針状電極の先端をフッ化水素酸中においてシリコン基板に接触させることにより、接触部位に微細孔を形成した。シリコン基板の特性、金属の種類等を変えて詳しく調べ、得られた結果を半導体電気化学のモデルに基づいて考察し、孔形成がシリコン／金属／溶液の3相界面で特異的に進行する酸化的エッチングであることを明らかにした。 $p$ 型シリコン基板を用いた場合には、孔周辺の腐食が起こるなどの問題があったが、針状電極に正負の電位を矩形波として印加することにより、この問題を大きく低減させることに成功した。この効果は、負電位の印加により、 $p$ 型シリコン内部に過剰に注入された正孔が回収されるためであると説明された。

シリコンカーバイドについては、シリコンの場合より高い電圧を必要とするが、シリコンの場合と同様に孔形成を行うことができた。この場合、溶液に硫酸を添加すると、加工速度を速める効果があることも見出した。

ガラスの加工は、フッ化アンモニウム水溶液中で、正電位を印加した電極先端をガラス基板に接近させることにより行った。この場合、水の酸化に伴い電極近傍のpHが低下するために電極近傍にフッ化水素酸が生成し、電極近傍のガラスが溶解し孔が形成された。酸発生を効果的に行うことができる亜硫酸塩を溶液に添加すると、孔形成速度の向上とともに加工精度が向上することも見出した。

以上の論文内容は、学術的また応用的に意義が高いことから、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【61】

氏 名	上野直遵
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26092 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Low-Temperature Synthesis of Nanostructured Zinc Oxide Films Using Inorganic/Organic Composites (無機有機複合体を用いた酸化亜鉛ナノ構造体薄膜の低温合成)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 西山 憲和 (副査) 教授 平井 隆之 教授 松村 道雄

## 論文内容の要旨

酸化亜鉛は3.37 eVの広いバンドギャップエネルギーや60 meVの高い励起結合エネルギーを持つため、半導体や発光材料、透明電極、色素増感型太陽電池などへの応用が期待されている。また、懸念される資源、環境問題も少ないため非常に注目を集めている。

本研究では優れた光学的、電気的性質を有する酸化亜鉛薄膜を低温で合成することを目的として、無機有機複合体を用いた酸化亜鉛の新規な合成手法を開発した。

Chapter 1 酸化亜鉛薄膜の特性や合成法、応用に関する最近の研究動向を記した。

Chapter 2 配向性の高い酸化亜鉛ナノロッドの合成を行った。亜鉛を含む無機有機複合体を種層として用いることによって従来法より低温での合成を可能とした。複合体中では、有機種に含まれるイオンが亜鉛イオンと交換することによって層状構造を取ると同時に、亜鉛の分散性を高めていることを確認した。

Chapter 3 酸化亜鉛ナノロッドの形態制御および合成メカニズムの解明に関する研究を行った。酸化亜鉛ナノロッドの合成は複合体に含まれる亜鉛が酸化亜鉛へと変化した後に始まることが確認され、酸化亜鉛合成反応における無機有機複合体の役割を明らかにした。

Chapter 4 無機有機複合体を種層として酸化亜鉛ナノシートの合成を行った。合成の際に中間生成物の安定性を制御し、反応性を変えることにより、酸化亜鉛の形態制御を可能とした。合成した酸化亜鉛ナノシートは透明性と導電性を併せ持っていた。酸化亜鉛ナノシートの膜厚制御や不純物のドープによる導電性の向上を可能にした。

Chapter 5 無機有機複合体に含まれる有機種を鋳型としてメソポーラス酸化亜鉛薄膜の合成を行った。比表面積の増加により酸化亜鉛の酸素欠損が増大した結果、酸化亜鉛の導電性を高めることができた。亜鉛と有機種の混合比による透明性への影響を明らかにした。また、不純物のドープによる導電性能向上を行った。

Chapter 6 上記結果の総括を記した。

## 論文審査の結果の要旨

酸化亜鉛は優れた光学的、電気的特性を持ち、安価であることから光学材料やエレクトロニクス材料としての利用が期待されている。しかし、高品質な酸化亜鉛を得るために高コストなプロセスが必要となるため、酸化亜鉛の利点である経済性をいかせておらず、安価な合成方法が求められている。

本研究では高品質な酸化亜鉛を低温で得るために、無機有機複合体を種層として用い、基板上に規則的に配列した酸化亜鉛ナノロッドを合成する手法を開発した。本合成法では、無機有機複合体中では無機種である亜鉛が全体に均一に分散しており、酸化亜鉛の核生成を促進させることができ、そのため従来法と比較して低温で均一酸化亜鉛ナノロッドの合成が可能となった。

さらに光学的、電気的性質を向上させるために、酸化亜鉛の形状を制御することによってシート状の酸化亜鉛薄膜を合成した。また、水熱反応時に用いる溶媒の種類を変えて酸化亜鉛の核発生および成長に及ぼす影響を解明した。シート状の酸化亜鉛薄膜は高い可視光透過率を有することを明らかにした。さらに、耐熱性のないフレキシブルな基板上にも合成できることを確認した。

また、無機有機複合体 (Zn/トリブロックコポリマー Pluronic F127 (F127)) を形成させ、有機鋳型であるトリブロックコポリマーを焼成除去することにより、メソポーラス酸化亜鉛を合成した。酸化亜鉛の表面積を増加させることで結晶表面に局在している酸素欠損が増大し、酸化亜鉛の導電性が向上することを確認した。さらに、AlやBなどの異種元素を導入することで、導電性が向上することを確認した。また、複合体中の亜鉛と界面活性剤のモル比がメソポーラス酸化亜鉛の可視光透過率に与える影響について明らかにした。

以上、本論文は、(1)無機有機複合体を種結晶として用いた酸化亜鉛の低温水熱合成法の開発、(2)酸化亜鉛ナノロッド/ナノシートの形態制御法の開発と形成メカニズムの解明、(3)有機鋳型法によるメソポーラス酸化亜鉛薄膜の合成について述べたものであり、博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

【62】

氏 名	木 畑 貴 行
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 2 6 0 9 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Study on Size-Controlled Synthesis and Catalytic Properties of Subnano Palladium Clusters Encapsulated within Dendrimers (カプセル状デンドリマーに内包したサブナノPdクラスターのサイズ選択的合成と触媒作用に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 實川 浩一郎 (副査) 教授 北山 辰樹 教授 西山 憲和 名誉教授 金田 清臣 准教授 水垣 共雄

論 文 内 容 の 要 旨

効率的な物質変換を可能にする反応プロセスの開発では触媒の設計が重要であり、特に固体触媒では活性点となるナノ粒子の性質を制御することが新しい触媒開発の鍵である。数個から十数個の金属原子からなる「サブナノ金属クラスター」は、従来のナノ粒子に比較してさらに広い比表面積と高い配位不飽和度をもち、新しい触媒材料として期待されているが、不安定で凝集しやすくサイズ選択的な調製が困難であるため、まだ触媒材料として充分な検討が行われていない。本研究ではサブナノPdクラスターをサイズ選択的に合成して安定化させ、またその空間も反応場として利用できるデンドリマーを利用して、デンドリマーに内包したサブナノPdクラスターの触媒作用を検討した。

本論文の第一章では金属ナノ粒子のサイズ選択的な合成法と触媒作用をまとめ、またマクロリガンドとなるデンドリマーの特徴もあわせて、本研究の基礎となる知見を記述した。第二章では明確な分子構造をもつデンドリマーの特徴を活かし、その内部に形成される空孔を制御場としてサブナノ粒子を自在に調製できることを明らかにした。またこれを触媒として用いたアリル位置換反応ではクラスターサイズの増大に伴って反応速度が増大し、従来のナノ粒子触媒とは逆のサイズ効果がサブナノPdクラスター触媒にあることを明らかにした。さらにX線吸収法を含む各種の分光化学的手法によってこれらクラスターの特性を解明した。第三章では、コアとシェルで異なる分岐構造を持つハイブリッドデンドリマーを合成し、コアからシェルへの電子移動を利用した新規触媒作用を明らかにした。パラジウムクラスターの場合、デンドリマーの世代数の増大によって触媒活性が増大する「デンドリマー効果」が発現した。

以上サブナノサイズのPdクラスターでは、構成原子数の違いやデンドリマーとの相互作用の違いによりPdクラスターの電子状態の変化が引き起こされ、特異的な触媒作用が発現することを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は規則性と配位性の構造を持つデンドリマーの特性を活かして、その内部空間にサブナノサイズのパラジウム微粒子を選択的に合成し、微粒子とデンドリマーとの複合した触媒作用に関する研究を記述したものである。

数個から十数個の金属原子から構成される「サブナノ金属クラスター」は、従来のナノ粒子に比較してさらに広い比表面積と高い配位不飽和度をもち、新しい触媒材料として期待されているが、不安定で凝集しやすくサイズ選択的な調製が困難であるため、まだ触媒材料として充分な検討が行われていない。本研究ではコア-ブランチ-シェルの明確な分子構造をもつデンドリマーの特徴を活かし、その内部に形成される規則的空孔を反応場として、サブナノPdクラスターのサイズを制御して自在かつ安定的に調製できることを明らかにした。これを触媒として用いたアリル位置換反応では、クラスターサイズの増大に伴って反応速度が増大し、従来のナノ粒子触媒の場合とは逆のサイズ効果がサブナノPdクラスター触媒にあることを明らかにした。さらにX線吸収法を含む各種の分光化学的手法によってこれらクラスターの特性を解明した。また、コアとシェルで異なる分岐構造を持つハイブリッドデンドリマーを合成して、コアからシェルへの電子移動を利用した新規触媒作用を明らかにし、Pdクラスターではデンドリマーの世代数の増大によって触媒活性が増大する「デンドリマー効果」が現われることを見いただした。

以上、サブナノサイズのPdクラスターでは、構成原子数の違いやデンドリマーとの相互作用の違いによりPdクラスターの電子状態の変化が引き起こされ、特異的な触媒作用が発現することを明らかにした。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値のあるものとして認める。

【63】

氏 名	菅 恵 飼
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 2 6 0 9 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Study on Liposome Membrane Design for Recognition of Biomacromolecules and Control of Their Conformation (生体高分子認識のためのリポソーム膜デザインならびに高次構造の制御に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 馬越 大 (副査) 教授 田谷 正仁 教授 平井 隆之 准教授 島内 寿徳

論 文 内 容 の 要 旨

リポソーム膜は、水中でリン脂質が自己組織的に形成する分子集合体であり、近年では、特定の条件において各種生体関連分子と相互作用する事が明らかになりつつある。本研究では、リポソーム膜を生体高分子の認識ならびにその機能誘導を実現するための「場」として活用する事を目的とする。

無細胞タンパク質合成系を利用して、遺伝子発現を構成する各素過程(i)転写、(ii)翻訳、(iii)Foldingに及ぼす各種リポソーム膜の共存効果を解析した。特に、GFP遺伝子発現において、リポソーム膜の相状態および表面電荷密度が制御

因子となる事を明らかにした。さらに、RNA分子およびUnfoldしたGFP分子は複数の相互作用を介してリボソーム膜と選択的に相互作用する事を示した。

各種蛍光プローブ(DPH, Laurdan, TNS)を用いて、リン脂質2成分から構成されるリボソーム膜の2次元界面にミクロ相分離構造が形成される事を示した。さらに、脂質膜界面上のナノ秩序構造(ナノドメイン)検出を目的とするDPH-TEMPO消光法を新たに開発し、約13-36 Åのナノドメインを検出する事を明らかにした。

一本鎖RNAとリボソーム膜との相互作用について検討した結果、液晶相( $I_d$ )正電荷リボソーム膜と比較して、不均一相( $I_d+I_o$ )正電荷リボソーム膜では、一本鎖RNAは高次構造を維持したままリボソーム膜と相互作用する事を明らかにした。膜の不均一性(ナノドメイン形成)が、各種生体高分子の選択的な相互作用の誘導において重要な役割を担う事を示した。生体高分子の選択的な相互作用(認識)には、(i)静電相互作用、(ii)疎水性相互作用、(iii)脱水和に伴う表層環境の変化、(iv)水素結合、(v)認識点のナノ構造の合致が必要であり、これらを最適に誘導するためのリボソーム膜表層デザイン手法を明らかにした。以上の知見に基づきデザインされたリボソーム膜が、生体高分子(Hammerhead ribozyme, 他)と選択的に相互作用し、さらにその高次構造を制御する事を示した。

本論文では、リボソーム膜の物理化学的特性の解析手法、ならびに、生体高分子との相互作用機構の解析手法を確立し、分子認識のためのリボソーム膜表層デザイン手法の一端を明らかにした。本研究で示した結果および方法論は、リボソーム膜を始めとする自己組織系界面における分子の振舞いの解明ならびにその応用へと展開できると期待される。

### 論文審査の結果の要旨

リボソーム膜は、水中でリン脂質が自己組織的に形成する分子集合体であり、生体高分子(核酸、タンパク質)と相互作用する事が明らかになりつつある。しかし、分子集合体(システム)としてのリボソーム膜の役割が明らかになりつつある一方、ミクロ(分子)視点からのリボソーム膜の振舞いならびに生体高分子の認識機構については未だ解明されていない。リボソーム膜を生体高分子認識のための「場」として活用するための、体系的な膜デザイン手法の確率が必要である。

本学位論文では、リボソーム膜と生体高分子(一本鎖RNA, ポリペプチド, 他)との選択的な相互作用およびその高次構造の制御のための方法論について体系的に検討されており、生体高分子を認識するためのリボソーム膜デザイン手法ならびに高次構造を制御するための手法について提案した。第1章では、リボソーム膜共存下における生化学プロセスとして無細胞遺伝子発現系について、現象論的な解析によりプロセス全体を制御する鍵となる生体高分子を明らかにする手法が確立された。特に、無細胞GFP遺伝子発現系の翻訳およびFolding過程においてリボソーム膜が一本鎖RNA(mRNA, tRNA)およびポリペプチド分子と選択的に相互作用する事を示し、リボソームの膜特性(表面電荷密度、相状態)が各素過程反応を制御する因子である事を明らかにした。第2章では、リボソーム膜をはじめとするベシクル膜全般にも応用可能な膜特性解析手法について検討された。リボソーム膜の2次元界面におけるミクロ相分離状態およびナノ秩序構造(分子クラスタ構造)を解析する手法を確立した。ここでは、各種蛍光プローブ(DPH, Laurdan, TNS)を利用してリボソーム膜の物理化学的特性を解析すると共に、新たに開発したDPH-TEMPO消光法によりナノサイズの脂質膜ドメイン構造の検出を行った。第3章では、ミクロな視点でのリボソーム膜と生体高分子との相互作用機構について検討された。リボソーム膜により生体高分子(一本鎖RNA, ポリペプチド)の選択的相互作用を誘導する手法を確立した。一本鎖RNA(mRNA, tRNA)分子に着目することで、これらRNA分子がリボソームの膜特性依存的に相互作用する事が明らかとなり、さらにリボソーム膜がRNA分子の高次構造ならびに機能を制御する事を見出した。第4章では、上記で得られた知見に基づいてデザインしたリボソーム膜による生体高分子(核酸・ポリペプチド, 他)の認識ならびに構造・機能制御が検討された。ケーススタディとして、生体高分子であるHammerhead ribozymeならびにtRNAに着目し、各分子を認識するリボソーム膜をデザインし、さらにRNA分子の高次構造が制御される事を明らかにした。

以上の様に、本学位論文では、リボソーム膜のミクロ相分離ならびにナノドメイン構造を解析する手法を体系的に検討した上で、生体高分子(一本鎖RNA, ペプチドなど)を認識ならびにその高次構造を制御する手法について示されている。以上の知見は、自己組織系を「場」として活用するための新しい化学工学の基盤技術の創成に展開可能である事を示している。よって、博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。

【64】

氏名	菅野義経
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26095号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	Studies on Selective Organic Transformations by Semiconductor Photocatalysts Loaded with Platinum and Palladium Nanoparticles (白金およびパラジウムナノ粒子を担持した半導体光触媒による選択的有機変換に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 平井 隆之 (副査) 教授 松村 道雄 教授 實川 浩一郎 准教授 白石 康浩

### 論文内容の要旨

本論文は、白金(Pt)およびパラジウム(Pd)ナノ粒子を担持した半導体光触媒による選択的有機変換についての研究を記述したものである。本論文は6章より構成される。

第1章から第4章では、PtおよびPdナノ粒子を担持した二酸化チタンを光触媒として、半導体のバンドギャップ励起を反応開始とする物質変換プロセスを研究した。第1章では、Ptナノ粒子を担持した二酸化チタン(Pt/TiO<sub>2</sub>)を、フェニレンジアミンを含むアルコールに懸濁させて紫外光を照射することにより、ベンズイミダゾール類が迅速かつ選択的に生成することを明らかにした。第2章では、Pdナノ粒子を担持した二酸化チタン(Pd/TiO<sub>2</sub>)を光触媒として用いることにより、エタノールを水素源として、有害な芳香族アミン化合物の水素化脱窒素反応を室温下で効率よく進行させることを明らかにした。第3章では、一级アミンを溶解させたアルコールにPd/TiO<sub>2</sub>触媒を懸濁させて紫外光を照射すると、アルコールをアルキル化剤として、対応する二级アミンが高選択的に生成することを明らかにした。第4章では、有機ハロゲン化合物をアルコールに溶解させ、Pd-Pt合金ナノ粒子を担持した二酸化チタンの存在下で紫外光を照射すると、アルコールを水素源として脱ハロゲン反応が効率よく進行することを明らかにした。

第5章および第6章では、可視光を光源として利用する物質変換について記述した。第5章では、酸化タングステン上にPtナノ粒子を担持した触媒を用いると、可視光(>420 nm)照射下、分子状酸素を酸化剤とするシクロヘキサンの部分酸化が選択的に進行することを明らかにした。第6章では、Pt/TiO<sub>2</sub>が可視光照射(>450 nm)下、アルコール類の酸素化を効率よく触媒することを明らかにした。

以上のように本研究では、PtおよびPdナノ粒子を担持した半導体光触媒を用いる光触媒反応についての研究を行い、選択的な有機変換へ応用するための指針を示した。

### 論文審査の結果の要旨

半導体酸化物を用いる光触媒反応により有機化合物を選択的に変換する技術は、クリーンかつ省エネルギーな有機合成法を開発できる可能性があり、大きな注目を集めている。本論文は、白金(Pt)およびパラジウム(Pd)ナノ粒子を担持した半導体酸化物により、半導体-金属ナノ粒子の接合により発現する光触媒機能と、金属ナノ粒子特有の

触媒機能を組み合わせ、選択的に物質変換を進める方法に関する研究を記述したものである。

まず第1章から第4章では、PtおよびPdナノ粒子を担持した二酸化チタンを光触媒として、半導体のバンドギャップ励起を開始反応とする物質変換プロセスを研究した。特に注目すべき成果として、Ptナノ粒子を担持した二酸化チタンを、フェニレンジアミンを含むアルコールに懸濁させて紫外光を照射することにより、医薬品の原料となるベンズイミダゾール類が迅速かつ選択的に生成することを明らかにした。本反応系ではPtナノ粒子の光触媒および触媒作用による連続反応の進行により、迅速かつ選択的なベンズイミダゾール生成が実現される。本反応系は、酸および酸化剤を必要とせず室温下でベンズイミダゾール生成を進める初めての反応系である。

さらに、Pdナノ粒子を担持した二酸化チタン光触媒の機能について研究し、エタノールを水素源として有害な芳香族シアン化合物の水素化脱窒素反応を室温下で効率よく進行させることや、アルコールをアルキル化剤とする一級アミンからの二級アミン合成が高選択的に進行することを明らかにした。また、Pd-Pt合金ナノ粒子を担持した二酸化チタンを用いると、アルコールを水素源とする脱ハロゲン反応が効率よく進行することを明らかにした。

第5章および第6章では、可視光を光源として利用する物質変換について記述している。まず、可視光によりバンドギャップ励起する酸化チタングステン上にPtナノ粒子を担持した触媒を用いると、可視光照射下、分子状酸素を酸化剤とするシクロヘキサンの部分酸化が選択的に進行することを明らかにした。さらに、Ptナノ粒子を担持した二酸化チタンは、可視光吸収に基づくPtナノ粒子のインターバンド遷移により、Pt上の電子が二酸化チタンの伝導帯へ効率よく注入されることによるアルコール類の酸素酸化を効率よく触媒することを明らかにした。

以上のように本研究では、PtおよびPdナノ粒子を担持した半導体酸化物を用いる光触媒反応について研究し、選択的な有機変換へ応用するための指針を示すものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【65】

氏 名	すみ や し ひろ	角 谷 繁 宏
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)	
学 位 記 番 号	第 2 6 0 9 6 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻	
学 位 論 文 名	Studies on Colorimetric and Fluorometric Sensors for Selective Detection of Metal Cations and Anions (金属イオンおよびアニオンの選択的検出を目的とする発色および発光センサーに関する研究)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平井 隆之	
	(副査) 教 授 松村 道雄 教 授 實川 浩一郎 准教授 白石 康浩	

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、特定の金属イオンおよびアニオンの選択的検出を目的とした発色および発光センサーに関する研究を記述したものである。本論文は7章より構成される。

第1章から第4章では、金属イオン( $Hg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ )を選択的に検出できるセンサーを開発した。第1章では、ローダミンに環状ポリアミンを結合させた分子が、 $Hg^{2+}$ に対して選択的に発光することを見出した。第2章では、クマリンにチ

オウレアを結合させた分子が、水溶液中の $Hg^{2+}$ に対して選択的に蛍光消光を示すことを見出した。第3章では、第2章の分子設計に基づき、7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾールにチオウレアを結合させた分子を合成し、本分子の $Hg^{2+}$ に対する蛍光応答およびチオウレアの脱硫反応による電子状態の変化を調べた。第4章では、クマリン-アミド-ジピコリルアミン連結分子が、極めて性質の類似した $Zn^{2+}$ と $Cd^{2+}$ に対して異なる発光を示すセンサーとなることを明らかにした。

第5章から第7章では、スピロビラン骨格を基盤とした分子設計により、シアノ化物イオン( $CN^-$ )を選択的に検出する分子センサーを開発した。第5章では、フルオレセイン-スピロビラン複合体が、水溶液中の $CN^-$ に対して選択的に発色応答を示すことを見出した。第6章では、クマリン-スピロビラン複合体が、水溶液中の $CN^-$ を選択的かつ高感度に蛍光検出できることを見出した。第7章では、クマリン-スピロビラン複合体とN-イソプロピルアクリラミドから成るコポリマーが、水中の $CN^-$ を選択的かつ高感度に蛍光検出することが可能であり、かつ簡単な酸処理・加熱により再生・回収できるセンサーとなることを明らかにした。

以上のように本研究では、金属イオンおよびアニオンに対して選択的に発色および発光応答を示すセンサーの開発を行い、特定イオン種の選択的検出を目的とした分子センサーの設計指針を示した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

特定のイオン種に対して発色または発光挙動を変化させる分子センサーは、汎用の分光分析装置により簡便かつ迅速にイオン種を検出できるため、生化学および環境分析の分野で注目を集めている。しかしながら、多くのセンサーは目的のイオン種に対する選択性が低く、センシングは困難である。本論文は、特定の金属イオンおよびアニオンの選択的検出を目的とした発色および発光センサーに関する研究を記述したものである。

本研究は、第1章から第4章の金属イオンセンサーに関する研究と、第5章から第7章のシアノ化物イオンセンサーに関する研究に大別される。それぞれ、分子の設計・合成を行い、応答特性の検討とともに、種々の分析をもとにして応答メカニズムを詳細に検討している。

本研究は、第1章から第4章の金属イオンセンサーに関する研究と、第5章から第7章のシアノ化物イオンセンサーに関する研究に大別される。それぞれ、分子の設計・合成を行い、応答特性の検討とともに、種々の分析をもとにして応答メカニズムを詳細に検討している。

第1章から第4章では、水銀と錯形成または反応することにより蛍光検出するセンサーを開発し、その検出メカニズムを明らかにしたほか、性質が似ているため選択的な検出が困難な $Zn^{2+}$ と $Cd^{2+}$ を発光波長の違いにより区別できる蛍光センサーの開発に成功した。

第5章から第7章では、スピロビラン骨格を基盤とした分子設計により、シアノ化物イオン( $CN^-$ )を選択的に検出する分子センサーを開発した。これは、スピロビランに紫外線照射して開環して生じるメロシアニン構造のスピロ炭素に、シアノ化物イオンが求核相互作用することに基づいたセンサー分子の設計に基づいている。

まず、第5章では、フルオレセインとスピロビランを複合した分子を設計・合成し、この分子が水溶液中のシアノ化物イオンに対して選択的に発色応答を示すことを示している。次に、第6章では、第5章での分子設計をさらに発展させ、蛍光応答を示すシアノ化物イオンセンサーの開発を行った。設計・合成したクマリン-スピロビラン複合体はシアノ化物イオン存在下でクマリン由来の青色蛍光を出現させ、 $0.5 \mu M$ を検出限界とする高感度のシアノ化物イオンの定量が可能であることを示している。

さらに、第7章では、第6章で開発した蛍光発光型センサーを回収・再利用が可能なセンサーへ発展させることを目的として、クマリン-スピロビラン複合体とN-イソプロピルアクリラミドから成る感温性コポリマーを合成した。このポリマーは水への溶解度が高いため、有機溶媒を用いることなくシアノ化物イオンを選択的かつ高感度に蛍光検出することが可能である。また、ポリマーは温度上昇にともない凝集するため、遠心分離により溶液から簡単に回収でき再利用が可能であることを明らかにした。

以上のように本研究では、金属イオンおよびアニオンに対して選択的に発色および発光応答を示すセンサーの開発を行い、特定イオン種の選択的検出を目的とした分子センサーの設計指針を示すものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	能 島 明 史
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26097 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Design of Gold Nanoparticle Catalysts Supported on Inorganic Crystallines for Green Organic Transformations (環境調和型物質変換を指向した固定化金ナノ粒子触媒の開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 實川 浩一郎 (副査) 教授 真島 和志 教授 平井 隆之 名誉教授 金田 清臣 准教授 水垣 共雄

### 論文内容の要旨

地球環境問題に対する関心が高まっている今、エネルギー・資源の消費を最小限とし高選択的に目的物質を得る高効率プロセスの開発が切望されている。特に固体触媒は反応溶液からの分離・回収および再使用が容易で、また固定化した金属種と担体が協奏的に機能し、分子性の均一系触媒に観られない特異な触媒作用を示すという利点を有するため、従来の化学プロセスを一新する分子変換反応系への応用が期待される。本論文では無機結晶性化合物を担体に用いた新規金ナノ粒子固定化触媒を開発し、金ナノ粒子と担体との協奏効果を利用した液相条件での高選択的官能基変換反応への展開に関して記述した。

第一章では、環境調和型物質変換のプロセス開発における固体触媒的重要性と、これまでに報告されている液相条件下での固定化金ナノ粒子の触媒作用について概説した。第二章から第七章では、塩基性層状無機化合物のハイドロタルサイト(HT:  $Mg_6Al_2(OH)_16CO_3$ )表面に金ナノ粒子を固定化して調製したAu/HT触媒について、各種の分光化学的手法によるキャラクタリゼーションを行った。各章で、このAu/HTを用いたアルコール類の酸素酸化、アミン類のダブルカルボニル化、2-アミノフェノール誘導体のシクロカルボニル化、エポキシドの脱酸素化およびアリル化合物の水素化分解における各種の環境調和型反応系の開発について記述した。第八章、第九章では、生体硬組織の成分で、高い吸着能と親水性を有するハイドロキシアパタイト(HAP:  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ )の表面上に金ナノ粒子を固定化したAu/HAPを開発し、これがヒドロシランからシラノールへの水中酸化反応および含酸素化合物であるアミド、スルホキシド、ピリジンN-オキシドの脱酸素反応を高効率で促進する固体触媒となることを述べた。

以上をまとめ、本研究ではHTおよびHAPの表面に固定化した金ナノ粒子が、担体との協奏効果により特異な触媒作用を発現し、様々な環境調和型の官能基変換反応に対して高活性・高選択性を示す固体触媒となることを示した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は天然に存在する無機結晶性化合物を担体に用いた新規固定化金ナノ粒子触媒の開発と、液相での選択的官能基変換反応における触媒作用に関する研究を記述したものである。

塩基性層状無機化合物であるハイドロタルサイト[HT:  $Mg_6Al_2CO_3(OH)_{16}$ ]の表面吸着能などの特性を利用して、平均

粒子径2.7 nmの金ナノ粒子を高分散かつ高選択的にHT表面上に調製できることを明らかにした。このようなHTの表面塩基性と金ナノ粒子を協奏的に機能させる触媒設計によって得られたHT固定化金ナノ粒子(Au/HT)は、環境調和型のアルコールの酸素酸化反応や、アミン類の酸化的カルボニル化反応に高い触媒活性を示すことを見出した。また、Au/HTによるアルコールやCOの活性化を利用することでヒドリド性水素を金ナノ粒子上に生成させ、エポキシドからアルケンへの脱酸素反応やアリル化合物の高選択性な水素化分解反応を高効率で促進するグリーンな触媒反応系の開発にも成功した。

生体硬組織の主成分であるハイドロキシアパタイト[HAP:  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ]表面に固定化した金ナノ粒子(Au/HAP)が、シランからシラノールへの水中酸化反応に高活性・高選択性を有する固体触媒となることを示し、これはHAP表面上の金ナノ粒子によるシランのSi-H結合活性化に起因することを明らかにした。さらにAu/HAPによるシランの活性化を利用すると、アミドやスルホキシド、ピリジンN-オキシドが効率的に脱酸素され、それぞれ対応するアミン、スルフィドおよびピリジンが高選択性に得られるを見出した。

以上、本研究ではHTおよびHAPの表面に固定化した金ナノ粒子が、結晶性無機担体と金ナノ粒子との間で生じる特異な協奏効果により、種々の環境調和型液相官能基変換反応における高活性・高選択性な固体触媒となることを明らかにした。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものとして認める。

氏 名	林 啓 太
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26098 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	Study on Characterization Method of Membrane Surface of Surfactant-Vesicles and Control of Membrane-Membrane Interaction (界面活性剤ベシクルの膜表面特性の解析手法ならびに膜-膜間相互作用の制御に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 馬越 大 (副査) 教授 田谷 正仁 教授 西山 審和 准教授 島内 寿徳

### 論文内容の要旨

界面活性剤は水中で自己集合・自己組織化して脂質2分子膜構造を有する閉鎖小胞体(ベシクル構造)を形成する。この界面活性剤ベシクルは、界面活性剤単分子では観察されない様々な特性(膜特性)を有する事が知られている。従来から、膜特性とベシクル膜の挙動(凝集、膜融合、分子との相互作用など)との関連性が指摘されているものの、既存の手法で解析される膜特性は限定されている。本研究では、界面活性剤ベシクルの膜特性を体系的に解析する手法を確立し、各ベシクル膜の特徴を分類すると共に、異なるベシクル同士の膜-膜間相互作用(Membrane-Membrane Interaction)と膜特性との関係性を明らかにした。さらに、上記の知見に基づいて、界面活性剤ベシクル膜とリン脂質2分子膜(生体膜)との膜-膜間相互作用の制御という観点から、適切な薬剤輸送担体を設計する手法を示した。第一章では、各界

面活性剤ベシクル(リポソーム, Span80ベシクル)の膜特性を様々な蛍光プローブ(DPH, TMA-DPH, Laurdan, ANS), および、誘電分散解析法を用いて評価した。各ベシクルを対象に、“Fluid”(膜流動性), “Flexible”(ヘッドグループの運動性), “Wet”(極性)という3つの観点から、界面活性剤ベシクルの膜内部および膜表面における膜特性を体系的に解析・分類した。第二章では、前章で解析した膜特性に基づいて、異なるベシクル同士の膜-膜間相互作用(Membrane-Membrane Interaction)について各膜特性との関係性を検討した。さらに、塩酸ドキソルビシン(DOX)とベシクル膜の相互作用に関する検討を行った。第三章では、膜特性が膜-膜間相互作用の合理的制御の鍵である事に基づき、リン脂質2分子膜との相互作用に適した膜特性を有するベシクル膜、という視点から、効果的な薬剤送達が可能な薬剤輸送担体の設計指針を示した。また、より複雑なデザイン(vesicle-in-vesicle, タンパク質のベシクル表面への修飾)についても膜特性に基づいて議論した。本研究で明らかにした膜間同士の相互作用は基本的な膜特性に基づいて導かれた結果であり、今回明らかにした一連の膜特性は薬剤輸送担体のみだけではなく、他の多くの膜上で起こる反応を制御する指標となり得ると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

ベシクルは界面活性剤から構成される、2分子膜構造を有する閉鎖小胞体である。これらベシクルは、ベシクル膜を介して相互作用(膜-膜間相互作用)することが知られている。この膜-膜間相互作用は、主に膜流動性に基づき議論されてきたが、定性的、断片的な検討しかされておらず、詳細なメカニズムは未だ明らかではない。また、流動性以外にも、単分子には見られないベシクル特有の特徴(膜特性: 運動性、極性 etc.)が多く存在するが、流動性以外の膜特性に關しても、膜-膜間相互作用に対する寄与についてあまり議論されていないのが現状である。

本学位論文では、異なるベシクル間同士の膜-膜間相互作用と3つの膜特性(流動性、運動性、極性)に関して、その関連性が明らかにされている。すなわち、異なるベシクル間同士の相互作用は各ベシクルの膜特性の差異により誘導される。また、この膜特性の差異により誘導される膜-膜間相互作用は、ベシクル-ベシクル間といった単純な系だけではなく、細胞膜のような複雑な構造の系にも適用可能であるということを明らかにした。1章では、界面活性剤ベシクルの膜特性(流動性、運動性、極性)を体系的に検討している。3種類の界面活性剤ベシクル(ゲル相リポソーム、液晶相リポソーム、人工脂質ベシクル)について膜特性を体系的・定量的に評価されている。これらの界面活性剤ベシクルの膜特性を比較すると、人工脂質ベシクルであるSpan80ベシクルが全てのパラメータにおいて最も高い値を示すことが明らかとされている。2章では、膜特性の差異と膜-膜間相互作用の関連性が示されている。ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)における一連の過程(薬剤の封入、細胞膜との相互作用、Lipid Mixingによる膜特性変化)において、ベシクル膜特性がどのように影響するかについて、検討されている。特に、異なるベシクル同士の膜と膜との相互作用を考えた場合、それぞれの膜特性を比較し、流動性、運動性の差異が大きいほど、極性を示すGP<sub>(340)</sub>値の差異が小さいほど、相互作用しやすいということが示されている。3章では、この膜特性の差異と膜-膜間相互作用の関連性に基づき、がん細胞膜と相互作用しやすい薬剤キャリアの設計指針が示されている。実際、細胞膜と膜特性が大きく異なると考えられるSpan80ベシクルと、膜特性が類似していると考えられるPOPCリポソームでは、Span80ベシクルの方ががん細胞に取り込まれたことが明らかとされている。このように、DDSを1つのケーススタディとして、膜特性の差異は膜-膜間相互作用を制御する重要な因子であることが示されている。

以上の様に、本学位論文では、界面活性剤ベシクルの膜特性について体系的・定量的解析する手法を検討すると共に、ベシクル間の膜特性の差異が、膜-膜間相互作用を制御しているということが示されている。この基本的な膜特性の差異と膜-膜間相互作用の関連性は、DDSを始めとする膜-膜間相互作用を基盤とする諸技術に応用可能であることが示されている。よって、博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。

【68】

氏名	のぶ 信 末 俊 平
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26099号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	Generation of Novel Polycyclic Aromatic Compounds by Tandem Cyclization of Macrocyclic Aryleneethynlenes (大環状アリーレンエチニレンの連続環化による新奇多環状芳香族化合物の創出)
論文審査委員	(主査) 教授 戸部 義人 (副査) 教授 直田 健 教授 宮坂 博 准教授 草部 浩一

#### 論文内容の要旨

デヒドロベンゾアレン(DBA)は、ベンゼン環と三重結合から構成される環状アリーレンエチニレン類の一種である。過去においてはDBAの芳香族性に関する研究が主になされてきたが、近年はその特徴的な骨格の構造に関する研究や、アセチレン部位の高い反応性を利用した構造変換の前駆体としての研究が盛んになされている。以上の観点から申請者は、DBAの構造的特徴を利用してプロペラ構造をもつ化合物の動的挙動、およびアセチレン部位を複数有することによる反応性の高さを利用した多環状構造への変換に関する研究を行った。

まず、14員環を有する[14]DBAを一つの羽根の構成要素とし、中心ベンゼン環に対して三つの羽根部位を有するプロペラ型化合物の動的挙動について、X線構造解析、温度可変NMR測定、量子化学計算により調査を行った。その結果、予想したよりもアセチレン部位が柔軟に曲がることにより隣接する羽根が速く反転することを明らかにした。

次に、[14]DBAを反応基質とし、三重結合炭素間の連続的な結合形成によりこれまでに合成が困難であった新奇な多環状構造への変換について検討した。その結果、求核剤の付加により誘起される連続的な環化反応と前例の無い環化二量化により、インデノフルオレン骨格から形成される新奇多環状芳香族化合物が得られることを見出した。

さらに、上記の結果から着想を得た分子設計に基づき、インデノフルオレン骨格を含む新奇な多環状芳香族化合物の合成と構造ならびに物性に関する研究を行った。まず、インデ[2,1-a]フルオレン骨格が二つの二重結合で結ばれた骨格を有する二量体の合成を行い、ねじれたシクロオクタテトラエン構造による顕著な反芳香族性を示すことを見出した。さらに、インデノ[2,1-c]フルオレン構造が環状に縮環した大環状共役化合物の合成を行い、8および20員環共役系に起因する著しい反芳香族性と、インデノフルオレン骨格による比較的大きな一重項ピラジカル性を示すことを明らかにした。

#### 論文審査の結果の要旨

デヒドロベンゾアレン(DBA)は、ベンゼン環と三重結合から構成される環状アリーレンエチニレン類の一種である。近年、その特徴的な骨格の構造に関する研究や、アセチレン部位の高い反応性を利用した構造変換反応の前駆体としての研究が盛んになされている。以上の観点から、本論文は、DBAの構造的特徴に関わる構造化学的研究

究、および複数のアセチレン部位に起因する高い反応性を利用した合成化学的研究の成果について記述したものである。

第1章では、DBAを含む環状アリーレンエチニレン類の研究に関する背景について述べている。

第2章では、14員環を有する[14]DBAを一つの羽根の構成要素とし、中心ベンゼン環に融着した三つの羽根部位を有するプロペラ型化合物に関して、X線構造解析、温度可変NMR測定、量子化学計算に基づきその動的挙動について調査、研究した。

第3章では、[14]DBAを反応基質として用い、三重結合炭素間の連続的な結合形成による新奇な多環状構造への変換について述べている。求核剤の付加により誘起される連続的な環化反応と前例の無い環化二量化により、インデノフルオレン骨格から形成される新奇多環状芳香族化合物が得られることを見出し、その反応機構について考察した。

第4章では、第3章の結果から着想を得た分子設計に基づき、インデノフルオレン骨格を含む新奇な多環状芳香族化合物の合成と構造ならびに物性について述べている。すなわち、インデノ[2,1-a]フルオレン骨格が二つの二重結合で結ばれた骨格を有する二量体を合成し、そのねじれたシクロオクタテトラエン構造による顕著な反芳香族性について議論した。

第5章では、第4章の発展としてインデノ[2,1-c]フルオレン構造が環状に縮環した大環状共役化合物を合成し、8員環および20員環共役系に起因する著しい反芳香族性、インデノフルオレン骨格による比較的大きな一重項ピラジカル性について考察した。

以上のように、本論文は、DBAを構成単位とする化合物の動的挙動およびDBAの反応性の高さを利用してこれまで例のない反応について述べており、DBA類縁体ならびに多環芳香族化合物の分子設計に関して重要な知見を与えた。これらの結果は、共役パイ電子系化合物の化学の発展に貢献するものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものとして認める。

## 【69】

氏 名	山 内 宏 昭
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 0 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
基礎工学研究科物質創成専攻	
学 位 論 文 名	光圧を用いた銀ナノ構造作製に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮坂 博
	(副査) 教 授 戸部 義人 教 授 芦田 昌明

## 論 文 内 容 の 要 旨

光と物質との力学的相互作用（放射圧）に基づく光トラッピング法は、溶液中の微粒子の捕捉・操作に用いられている。1970年代のAshkinらによる光トラッピング技術の発明当初、捕捉可能な対象は主にマイクロメートルサイズの物質であったが、研究の進捗とともに1990年代以降には数十ナノメートルサイズの物質の操作も可能となり、最近では高分子鎖や金属ナノ粒子、タンパク質複合体などの幅

広いナノ物質の光操作や空間パターニングへの応用なども報告されている。また近年、放射圧発生用レーザー光の波長と被捕捉物質の吸収帯が近い場合には、共鳴効果による放射圧の増強が誘起できることが理論的に予測され、より微小な物体の光トラッピングも試みられている。

本研究では光トラッピング技術をこのような微粒子の捕捉・操作のみならず、新たに化学反応を効率良く進行させる反応場の創成に応用することを目的に研究を行った。一般に光トラッピング条件では、単なる放射圧の発生のみならず温度上昇も誘起する。そこで、まずこの上昇温度を見積もるために蛍光相関分光法を用いた測定を行うとともに、コンピューターシミュレーションにより温度上昇と光補足の関係を明らかにした。次に、光還元反応による銀ナノ構造体の生成を対象に、光圧の影響を検討した。光還元反応によって作製した構造物は走査型電子顕微鏡(SEM)で観測し、暗視野顕微鏡で散乱特性を評価した。その結果、従来の光還元法で作製した構造物に比べて光圧存在下で作製した構造物は、より均一な形態に加えて強い散乱特性を示し、効率良く還元反応が進行することが明らかとなった。以上の点から、光輻射場で働く力や温度の定量的な値を基に、光圧存在下での銀ナノ構造作製法について研究を総括した。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、銀イオンの光還元反応によるナノ粒子生成過程に対し、トラッピング光を用いたナノ粒子のサイズ・形状の制御を目的とした研究結果について述べたものである。

光トラッピング法は、溶液中におけるマイクロメートルから数十ナノメートルサイズのナノ物質の光操作や空間パターニングに広く用いられている。本研究ではこれらの微粒子の捕捉・操作のみならず、これらを組み合わせて化学反応を制御することを目的に研究を行っている。一般に光トラッピング条件では、単なる放射圧の発生のみならず局所的な温度上昇も誘起する。そこで、この局所的な上昇温度を見積もるために蛍光相関分光法を用いた詳細な測定を行い、入射レーザー光強度による温度上昇と光捕捉能の関係を定量的に明らかにしている。次に紫外光還元反応による銀イオン水溶液中における銀ナノ構造体生成を対象に、トラッピング光として近赤外レーザーを用い光圧の影響について研究を行った。その結果、紫外光のみの光還元法で作製した場合には異方的な数マイクロメートルサイズの銀構造物が生成するのに対して、トラッピング光の存在下では100ナノメートル程度の粒径を持つ球状のナノ粒子が生成すること、またその粒径分布も10%程度と小さいことを見出した。紫外および近赤外レーザー光の強度や溶液のイオン濃度などに対する依存性を詳細に検討した結果、捕捉物質に対して異なるサイズ依存性を持つ光圧の勾配力と散乱力の競合の結果、勾配力が優勢となる粒径を持つ銀粒子の選択的捕捉および選択されたナノ粒子の温度上昇による成長反応の抑制の二つの因子が、粒径分布の狭いナノ粒子の生成に重要な役割を果たすことを明らかにしている。またこの手法を銀ナノ細線作製に展開し、密度の高い均質な銀ナノ細線作製に応用可能であることを示した。

以上の結果は、化学反応による微小物質作製に対して光圧がサイズ選択性の捕捉のみならず局所温度上昇を通して反応の抑制にも寄与すること、またこれらの効果を利用することにより微小物質の生成の制御が可能となることを示したものであり、博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	山 本 一 之
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26101 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科機能創成専攻
学位論文名	圧入組立構造の分割鉄心を用いたモータ生産工法の開発
論文審査委員	(主査) 教授 宮崎 文夫  (副査) 教授 辻本 良信 教授 小林 秀敏

## 論文内容の要旨

モータの高効率化、小型軽量化は、地球温暖化防止のための環境対策として大きく貢献できる開発テーマの 1 つである。本研究は、モータの生産技術に関する重要な課題である巻線の高密度化を取り組んだ。

近年、分割した鉄心に高密度に巻線した後、鉄心を組立てる「分割鉄心」を用いた工法が採用されている。一般に鉄心を分割するだけでは生産性が低くなりコストが上昇するため、製品開発の初期から十分な生産設計を実施して、生産規模に応じた工法を構築する必要がある。これまで、分割鉄心を用いた工法は自動化設備を導入して大量生産する小型モータへの採用が進んでいるが、本研究では採用が進んでいないモータ分野へ分割鉄心を適用拡大する開発を実施した。

まず、燃料ポンプ用 DC モータを開発対象に、大量生産される DC モータの電機子に分割鉄心を適用する開発を実施した。DC モータの電機子は磁極が外周側を向いた構造であるため、分割鉄心を採用すると分割面がコイルの内周側に位置して鉄心の組立が困難となる。そこで、シャフトを圧入するだけで簡単に組立できる「スライド型分割鉄心」を呼ぶ分割鉄心構造を提案した。鉄心製造や巻線などに自動化に適した工法を確立し、燃料ポンプ用モータの小型軽量化、高効率化を達成した。

つぎに、空調機に用いられる圧縮機モータを開発対象に、中大型のブラシレス DC モータに分割鉄心を適用する開発を実施した。大きな設備投資ができない多品種少量の中大型モータには分割鉄心の適用は進んでいない。そこで、簡易な圧入組立により小さな固定子を得られる「部分圧入組立型分割鉄心」と呼ぶ分割鉄心構造を提案した。高密度に巻線された精度のよい固定子を低コストで得られる工法を確立し、圧縮機モータの高効率化を達成した。

提案した分割鉄心は圧入によって容易な組立ができる構造を共通としており、高い生産性からそれぞれの生産規模に応じたモータの量産を可能にした。

## 論文審査の結果の要旨

モータは、磁気作用による回転現象が 1800 年代前半に発見され、その基礎理論についても 1900 年代初頭には一応の完成を見ており、現在までに約 200 年もの長い歴史を持つ製品である。現在モータは、全世界で年間 70 億台以上生産されており、そのうち約 80% が日本の企業によって作られている。一方、日本の全電力使用量の 57% をモータが消費しており、電力から動力への変換機であるモータの高効率化を推し進めることができ、地球温暖化対策の重要な課題の 1 つとなっている。

本研究は、地球温暖化を防止する環境対策に大きく貢献し得るテーマとしてモータの小型軽量化、高効率化を取り上げ、特にモータの生産技術に関する重要な課題である巻線の高密度化を取り組んだものである。巻線の高密度化を達成するために、本研究では分割鉄心を用いた工法を採用している。一般に鉄心を分割するだけでは生産性は低下するが、生産規模に応じた最適な工法を確立し、性能の達成と同時に低コスト化を実現している。

本研究で提案した分割鉄心の構造は、分割した鉄心の組立に圧入工法を用いることを特徴としている。この特徴を活かし、鉄心製造や巻線、鉄心組立などの全ての工法を最適に構成できる生産工法を確立した。また、提案した生産工法が、大量生産の小型モータと多品種少量生産の中大型モータの 2 つの大きく異なる領域のモータに対して適用できることを実証した。すなわち、前者に対しては燃料ポンプ用 DC モータに適用し、巻線密度が従来よりも 2 倍向上し、約 40% の小型軽量化、約 35% の消費電流削減を達成した。また後者に対しては圧縮機モータに適用し、約 30% の軸方向寸法の小型化と、約 20% の重量低減を実現し、使用する全回転領域で総合効率を 1~3% 改善した。

以上のように、本研究は高性能のモータを広く普及させるための基盤技術を大きく進展させるものであり、博士 (工学) の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	PHAM HANG THI THU
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26102 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科機能創成専攻
学位論文名	MUSCLE SYNERGIES: EXTRACTION AND IMPLEMENTATION IN UPPER LIMB MOVEMENT CONTROL (上肢運動制御における筋シナジーの抽出と実装)
論文審査委員	(主査) 教授 宮崎 文夫  (副査) 教授 田中 正夫 教授 新井 健生

## 論文内容の要旨

Robotics plays an important role in many areas of human life. One of its important applications is in rehabilitation. Solving the redundancy problem is a key issue to improve the dexterity and stability of robots' performance so that they can work compliantly and safely with humans. This requires an understanding of the neuro-mechanical control of limb movements, which is necessary to integrate biological information with the mechanical system into a single architecture that is more flexible and more adaptive to a variety of environments. This understanding is also needed for the effective design of interfaces to transfer the skillful movements of humans to robots.

The synergy hypothesis suggests muscle synergies as a solution to the redundancy problem. On the other hand, the equilibrium point hypothesis is a promising hypothesis in motor control to interpret the physiology of movements. Inspired by the synergy hypothesis and the equilibrium-point hypothesis, we proposed two concepts, the agonist-antagonist (A-A) ratio and A-A activity, as variables to investigate muscle synergies. The derivation of the A-A

ratio and A-A activity concepts was based on the analogy between the biological system and a robot system with antagonistic artificial muscles. The A-A ratio is directly and linearly related to the equilibrium joint angle for a desired motion. The A-A activity is directly and linearly associated with the joint stiffness at any equilibrium joint angle. We expected that these concepts would be applicable to the biological system, providing variables to extract muscle synergies from muscle activities.

We then provided a method to extract and implement muscle synergies from the human electromyography (EMG) for human upper limb movements. We conducted a hand-force production task to investigate the mechanisms of the human's skillful hand-movement at producing force while manipulating objects. Using principle component analysis (PCA) algorithm, we reduced the dimension of the EMG dataset. Furthermore, using a linear regression analysis, we estimated the hand-force deviation in response to the reduced data of the measured EMGs with the constraint that all muscle contractions were isometric. A high correlation between the EMGs and the hand-forces was observed. From the regression model, muscle synergies can be extracted. While other methods cannot clarify the mechanisms of how the synergies generate forces, we can explain physical meanings of the extracted muscle synergies. Considering a polar coordinate frame centered on the shoulder joint, one synergy seemed to generate hand-forces in the angular direction, while the other synergy seemed to create hand-forces in the radial direction. This interpretation suggests a simple method to generate desired movements through two synergies resulted from a unique combination of multiple muscles.

Based on the human analysis results of the hand-force production task, we hypothesized a framework for motor control of the human upper limb. The framework suggests a simple and unique solution to generate upper limb movements. To implement the framework to musculoskeletal robot control, we proposed a synergy-based control method using two synergies as manipulated variables. This synergy control method is simple and flexible to be applicable to more complicated musculoskeletal robotic systems and for a wide range of tasks.

Finally, we conducted experiments to observe the performance of two human subjects in a coordinated task. The observed role sharing would be helpful to improve the performance of musculoskeletal robots that involve in interaction tasks with human.

### 論文審査の結果の要旨

ヒトは関節まわりに拮抗的に配置された多数の筋群を巧みに制御することで、生物特有のしなやかな運動を実現している。中枢神経系からこれらの抹消筋群へ送られる運動指令には、ヒトの意図する運動学情報や剛性情報が含まれていると考えられる。これらの情報を明らかにすることが「ヒトの運動制御」分野の主要な研究目的の1つとなっているが、未だに明確な答えは見出されていない。本研究は、骨格筋の活動電位を記録したEMG（筋電図）からこれらの情報を抽出する方法を提案するとともに、ヒトと同様な筋骨格構造を持つロボットの運動制御に適用する方法を示したものである。

研究の核となるのが、平衡点仮説に基づく拮抗駆動の生体筋と空気圧ゴム人工筋のアナロジーである。1対の空気圧ゴム人工筋によって拮抗駆動される1関節モデルに対して、筋拮抗比と筋活性度を定義すると、これらがそれぞれ平衡点である関節角度と関節剛性に対応することを理論的に示すとともに、この関係が多関節モデルにも拡張できることをまず示した後、同様の概念をEMGに適用することにより、EMG信号からヒトの意図する運動学情報（平衡点）と剛性情報を抽出し、それらが実際の計測値と高い相関があることを示している。

研究のもう1つの核は、多数の拮抗筋群の協調的な振る舞いを筋シナジーとしてEMG信号から抽出する点にある。上肢の運動中のEMGから抽出した筋拮抗比と筋活性度をそれぞれ主成分分析することにより、中枢神経系から抹消筋群へ送られる運動指令が少數の筋シナジー（拮抗筋群の組み合わせ）の重み付き線形和で表現できることを明らかにするとともに、その結果を空気圧ゴム人工筋駆動の上肢筋骨格ロボットに適用し、上肢を手先座標で直接的に制御できることを示した。

以上のように本研究は、未だに十分解明されていないヒトの運動制御の理解を深化させ、ヒトと同様な筋骨格構造を持つロボットの制御技術を大きく進展させる可能性大であり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【72】

氏名	朴正敏	(Jung Min Park)
博士の専攻分野の名称	博士（工学）	
学位記番号	第26103号	
学位授与年月日	平成25年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
基礎工学研究科システム創成専攻		
学位論文名	Preparation and Characterization of BiFeO <sub>3</sub> Films by Using Magnetic-Field-Assisted Pulsed Laser Deposition (磁場印加レーザ堆積方法によるビスマスフェライト膜の作製と評価)	
論文審査委員	(主査) 教授 白石 誠司	
	(副査) 教授 高井 幹夫 教授 酒井 朗 准教授 金島 岳	

### 論文内容の要旨

ビスマスフェライト(BiFeO<sub>3</sub>)は強誘電体と反(弱)磁性を室温で併せ持つマルチフェイク材料として注目を浴びている。特に多結晶BiFeO<sub>3</sub>膜は大きな分極が得られ、非強誘電体としてデバイス応用が期待される。これまでBiFeO<sub>3</sub>膜の応用に向けて、多結晶BiFeO<sub>3</sub>薄膜に対する研究が主であった。しかし、センサ、アクチュエータの応用の場合、2μm以上の厚みの膜が必要である。BiFeO<sub>3</sub>は膜作製中にBiやBi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が揮発しやすく、化学量論的比からのずれから大きな漏れ電流が生じ、室温で強誘電性の評価が難しい。そのため、厚いBiFeO<sub>3</sub>膜についての報告は少なく、評価はまだ不十分であり、幅広い応用に対しても限界がある。本研究はBiFeO<sub>3</sub>膜の厚みの限界を解決し、幅広い厚みの範囲でのBiFeO<sub>3</sub>膜を作製し、評価を行った。BiFeO<sub>3</sub>膜作製では新たに蒸着方法として磁場印加レーザ堆積方法を行い、磁場中でplumeの状態とそれが膜の微細構造に及ぼす影響などを究明した。

まず膜の作製前に磁場によるplumeの軌道の変化と、それが微細構造に及ぼす影響をシミュレーションで見積もった。磁場中でのplumeの軌道はLorenzt forceにより螺旋状となり基板側に絞られることが分かった。そのような粒子は基板に角度をもってランダムに届くことから膜の微細構造に影響を与え、柱状構造となることが予想された。

実験では真空チャンバの中に磁場印加するため、超伝導磁石を設置し、0.1Tから0.4Tの磁場を基板の垂直方向に印加した。Bi<sub>1-x</sub>Fe<sub>x</sub>O<sub>3</sub>焼結体ターゲットを用い、基板温度530°C、酸素分圧0.1Torr、蒸着時間30分でPt/TiO<sub>x</sub>/SiO<sub>x</sub>/Si基板上にBiFeO<sub>3</sub>膜を作製した。膜の厚みと蒸着レートは磁場に依存し磁場が増加すると共に膜厚みと蒸着レートも増加した。特に0.4Tの磁場と30分の蒸着時間で1.8 μmの柱状構造の厚い膜が得られた。得られた膜は室温でP-E履歴曲線が得られ、残留分極と抗電界はそれぞれ62 μC/cm<sup>2</sup>、178 kV/cmで、圧電係数(d<sub>33</sub>)は50pm/Vであった。また、速い蒸着レートの下で90°off-axis蒸着を行ったところ、磁場によるplumeの変化からdroplet freeのBiFeO<sub>3</sub>膜が得られた。そしてepitaxial BiFeO<sub>3</sub>膜を磁場印加で作製した結果、磁場の大きさによって成長メカニズムが変わり、電気特性に影響を与えた。0.1Tの磁場を印加の下で作製されたBiFeO<sub>3</sub>膜は室温と80Kで飽和P-E履歴曲線が得られ、残留分極と抗電界はそれぞれ46 μC/cm<sup>2</sup>、345 kV/cmであった。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は製膜中に磁場を印加したパルスレーザ蒸着法(PLD)により、1.8 μmと厚く高品質なBiFeO<sub>3</sub>薄膜の作製およびその評価を行ったものである。BiFeO<sub>3</sub>はマルチフェイク材料として知られているが、その薄膜は大きな残留分極

を示し鉛フリー強誘電体材料としても期待されている。しかし、数百nm程度の厚みの薄膜については多くの報告があるが、数μmと比較的厚く特性のよい膜を得ることは困難であり、センサ・アクチュエータなどへも応用するためには、この問題を解決する必要がある。そこで、磁場印加PLDによりブルームを変化させ、厚膜の作製を試みた。まず、磁場を印加することでブルーム中の粒子の軌道が変化し、密度が高くなることを計算により確認した。さらに磁場を印加すると粒子の軌道が変化し、基板に対して斜めにランダムな方向から入射するため、シミュレーションにより膜成長過程を調べた。その結果、得られる薄膜が柱状構造となることが予想された。次に、実際に超伝導コイルを導入したPLD装置を用い、最大0.4 Tの磁場を印加しPt/Si基板上にBiFeO<sub>3</sub>膜の作製を行った。フレーミングカメラによりブルームの時間変化を観察したところ、磁場を印加することで発光強度の増大が見られ、製膜速度も向上した。得られた薄膜は良好な電気特性を示し、室温で強誘電性に基づくP-E<sub>H</sub>ステリシスも観測できた。このように良好な特性が得られたのは、ブルーム中の粒子密度が高く膜成長速度が大きいためBiの再蒸発が抑制されたことが原因のひとつと考えられる。さらに磁場印加中で作製した膜は柱状構造となり、1.8 μmの膜において50 pm/Vのピエゾ定数を得た。最後に、単結晶基板上への作製を行い、エピタキシャル成長に及ぼす磁場の影響についても調べた。このように、磁場印加PLDによる製膜プロセスの解析および薄膜作製・評価を行い、さらに比較的厚く特性のよいBiFeO<sub>3</sub>薄膜の作製に成功しており、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【73】

氏名	曾我美明
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26104 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学位論文名	An Adaptive Howling Canceller Based on Distance Information (距離情報に基づく適応ハウリングキャンセラ)
論文審査委員	(主査) 教授 飯國 洋二 (副査) 教授 佐藤 宏介 教授 大塚 敏之

### 論文内容の要旨

講演会などで拡声装置を使用する際、ある周波数において、ハウリングと呼ばれる発振現象が生じることがある。このとき、ハウリングとなる周波数はスピーカーからマイクロホンへのフィードバックパスの特性に依存して決まる。このような背景から、多くのハウリングキャンセラに関する研究は、スピーカーからマイクロホンまでのフィードバックパスを適応フィルタで求めることを目標としてきた。ただし、環境によりフィードバックパスは変化するため、適応フィルタは高速な収束速度が要求される。しかし、適応フィルタの推定精度と収束速度にはトレードオフの関係があるため、高速かつ高精度にフィードバックスを推定することが困難であった。

そこで、申請者はフィードバックパスを推定せずに、スピーカーマイクロホン間の距離情報のみを用いてハウリングを除去する、DBHC法(Distance-Based Howling Canceller)を提案した。この方法は、ハウリングとなる周波数の候補はスピーカーマイクロホン間の距離に依存するという特性を利用して導出された。DBHC法ではスピーカーマイクロホン間の距離情報のみを用いるため、高速に環境変化に追従できる。DBHC法では、パイロット信号を放射し距離を推定し、ハウリングとなり得る複数の周波数候補を選び、これらをノッチフィルタ継続接続することにより除去している。

定し、ハウリングとなり得る複数の周波数候補を選び、これらをノッチフィルタ継続接続することにより除去する。しかしながら、DBHC法を実用化するためには、音質劣化に関する解決すべき2つの問題があった。1つ目の問題は、ハウリングの周波数候補を一様に除去することによって生じる音質劣化である。多くの周波数成分が継続接続ノッチフィルタにより削られてしまうため、出力音質が劣化する。2つ目の問題は、パイロット信号の振幅が不連続に変化することによって生じるショットノイズである。本論文では、これら音質劣化問題の解決法を提案する。1つ目の解決策は、ハウリング候補のスペクトルパワーに応じて、継続接続ノッチフィルタの周波数特性を適応的に変化させる方法である。2つ目の解決策は、非可聴帯域に周波数成分を持つパイロット信号を使用することである。パイロット信号の振幅を滑らかに変化させるため、窓関数をかけている。提案法の性能を評価するため、DSP(Digital Signal Processor)を用いて提案するハウリングキャンセラを実現した。評価結果から、提案法は従来法よりも、高い音質を達成している。

### 論文審査の結果の要旨

講演会などで拡声装置を使用する際、ある周波数において、ハウリングと呼ばれる発振現象が生じることがある。このとき、ハウリングとなる周波数はスピーカーからマイクロホンへのフィードバックパスの特性に依存して決まる。このような背景から、多くのハウリングキャンセラに関する研究は、スピーカーからマイクロホンまでのフィードバックパスを適応フィルタで求めることを目標としている。ただし、環境によりフィードバックパスは変化するため、適応フィルタは高速な収束速度が要求される。しかし、適応フィルタの推定精度と収束速度にはトレードオフの関係があるため、高速かつ高精度にフィードバックスを推定することが困難である。

本論文では、フィードバックパスを推定せずに、スピーカーマイクロホン間の距離情報のみを用いてハウリングを除去する、DBHC法(Distance-Based Howling Canceller)を提案している。この方法は、ハウリングとなる周波数の候補はスピーカーマイクロホン間の距離に依存するという特性を利用して導出されている。DBHC法ではスピーカーマイクロホン間の距離情報のみを用いるため、高速に環境変化に追従できる。DBHC法では、パイロット信号を放射し距離を推定し、ハウリングとなり得る複数の周波数候補を選び、これらをノッチフィルタ継続接続することにより除去している。

DBHC法を実用化するためには、音質劣化に関する解決すべき2つの問題がある。1つ目の問題は、ハウリングの周波数候補を一様に除去することによって生じる音質劣化である。多くの周波数成分が継続接続ノッチフィルタにより削られてしまうため、出力音質が劣化する。2つ目の問題は、パイロット信号の振幅が不連続に変化することによって生じるショットノイズである。本論文は、これら音質劣化問題の解決法を提案している。1つ目の解決策は、ハウリング候補のスペクトルパワーに応じて、継続接続ノッチフィルタの周波数特性を適応的に変化させる方法である。2つ目の解決策は、非可聴帯域に周波数成分を持つパイロット信号を使用することである。パイロット信号の振幅を滑らかに変化させるため、窓関数をかけている。提案法の性能を評価するため、DSP(Digital Signal Processor)を用いて提案するハウリングキャンセラを実現している。評価結果から、提案法は従来法よりも、高い音質を達成している。

本論文では、スピーカーマイクロホン間の距離情報のみを用いてハウリングを除去するという点に新規性が認められる。また、その有効性をDSPによる性能評価により確認している。よって、博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

## [74]

氏 名	なか た 佳 弘
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
基礎工学研究科システム創成専攻	
学 位 論 文 名	筋骨格ロボットの柔軟動作を実現するリニア電磁アクチュエータの開発 とその応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 石黒 浩  (副査) 教授 新井 健生 教授 大塚 敏之

## 論 文 内 容 の 要 旨

複雑で不確定な要素を多く含む実環境において、安全で柔軟に動作できるロボットのための要素技術の研究・開発を目的とし、粘弾性を変化できるリニア電磁アクチュエータおよび、そのアクチュエータで構成される筋骨格ロボットの研究を行った。実環境にうまく適応して生活している生物は、外力に対して柔軟に応答できるメカニズムを持っている。そこで、生物を模倣した機能を実装することで実環境での活動に適したロボットの実現を目指した。アクチュエータが生物の筋と同様に柔軟性を変化させることができ、生物と同様の構造を持つ筋骨格ロボットは、エンドエフェクタの外力に対する応答を前もって修飾することができるため、高速なセンサシステム無しに予期しない衝突に対して事後の振る舞いを設計できる利点を持つ。本論文では、はじめに力制御によって筋のように粘弾性を変化できる柔軟なアクチュエータとして電磁力駆動のリニアモータについて述べる。ロボットへの搭載を目的に、小型・高出力が実現できる新しい構造を提案し、大型で出力が小さいという従来のリニアモータ研究における課題を解決するとともに、生産性・堅牢性にも優れたリニア電磁アクチュエータの試作評価を行った。さらに、磁気ギア効果を応用した出力/質量比の高いリニアアバーニアモータを開発した。次に、2つの関節を同時に駆動する二関節筋を含む3対6筋構造を持つ一脚・腕ロボットについて述べる。エンドエフェクタの外乱に対する応答は3つのパラメータで定義される剛性楕円体で決まり、開発したロボットでは各パラメータすなわち剛性を調整することで外乱に対する振る舞いを事前に設計できる。着地時の脚先端位置に対するロボットの重心位置に応じて剛性楕円体を調整し、脚の傾きを立て直す制御法を提案し、一脚ロボットによる連続跳躍を実現した。また、腕ロボットを用いて、エンドエフェクタの剛性楕円体の特性と手先の軌道に与える影響を調べた。本研究の貢献は、外力に対する粘弾性を変化できるリニア電磁アクチュエータおよび二関節筋を有する筋骨格ロボットにより、エンドエフェクタの剛性楕円体の制御を行えるメカニズムを開発したことにある。このことは、多様な外乱を含む日常空間で活動できるロボットにとって重要な機能である。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

この博士論文では、外力に対して安全で柔軟に動作する筋骨格ロボットのための要素技術の研究・開発を目的として、出力の粘弾性を調整できる高出力のリニア電磁アクチュエータと、それを応用した筋骨格ロボットの研究が報告されている。なお、本論文の内容は4編のジャーナル論文、4編の国際会議論文をまとめたものである。

第2章では、ロボットへの搭載を目的に、リニア電磁アクチュエータの小型・高出力化のための要点を明らかにし、

従来のリニアモータ研究における課題を解決するアクチュエータの構造について説明されている。磁石と軟磁性体を組み合わせて用いることで、出力の向上だけでなく、生産性・堅牢性にも優れたアクチュエータが実現されている。

第3章では、前章で提案したアクチュエータに対して、磁気ギア効果を応用することで、出力/質量比が高く、可動範囲の大きいリニアアバーニアモータを提案している。

第4章では一脚・腕ロボットにおいてエンドエフェクタの剛性特性を調整し、外乱に対する振る舞いを事前に設計できるシステムの提案を行っている。2つの関節を同時に駆動する二関節筋を含む3対6筋構造を持つロボットでは、楕円体で表されるエンドエフェクタの剛性特性の3つのパラメータを、アクチュエータの弾性を調整するだけで設計できる。これを利用して、着地時の脚先端位置に対する一脚ロボットの重心位置に応じて剛性楕円体を調整し、脚の傾きを立て直す制御法を提案し、連続跳躍を実現したことが報告されている。

本研究の貢献は、外力に対する粘弾性を変化できるリニア電磁アクチュエータと二関節筋を有する筋骨格ロボットにより、エンドエフェクタの剛性楕円体の制御を行えるメカニズムを開発したことである。また、物理的インタラクションが可能なロボットの開発にあたり、出力と応答性の観点から新しいアクチュエータを提案して用いるアプローチは優秀である。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## [75]

氏 名	さ 佐 とう 藤 真
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 0 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
基礎工学研究科システム創成専攻	
学 位 論 文 名	脊髄誘発磁場分析に適した磁場源モデル
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 鈴木 貴  (副査) 教授 名和 範人 教授 糸崎 秀夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

脊髄及び末梢神経は、脳と他の器官との間で行われる信号伝達の媒体となる器官である。信号伝達に伴う神経活動によって体内に生じた微小電流は、体内外に磁場を誘発する。脊髄誘発磁場分析 (Magnetspinography: MSG) は、この磁場を測定、分析することによって、その信号伝達を可視化する技術であり、神経機能障害の障害部位特定技術としての実用化が期待されている。本論文の目的は、MSGに適した磁場源モデルを提唱することである。ここで扱う磁場源モデルとは、生体神経活動を表現する電流モデルに、分析時に用いる磁場計算手法を組み合わせたものである。本論文では、磁場源の推定誤差に関する問題解決と、測定された生体磁場の再現を軸に、2種類の磁場計算手法と3種類の電流モデルを検討、提唱した。まず磁場計算手法について、第1の手法、Sarvasの公式は、従来のMSGで用いられてきたものであるが、電気伝導率分布を計算に正しく反映させることができない問題があった。本論文では、第2の手法、Geselowitz 方程式を用いることにより、その問題を解決した。次に電流モデルについて、従来用いられてきた第1のモデル (神経経路に沿って相反するモーメントを有する一対の電流双極子を用いるモデル) に内在した推定誤差に関する問題を、2つの電流双極子間

の距離を固定することによって解決した。第2のモデル（神経経路に垂直に流入する電流を複数の電流双極子で表現するモデル）では、第1のモデルと比較して、よりノイズに強いことを示唆した。第3のモデル（神経経路に沿って配置された多数の電流双極子によって広がりを持つ電流を表現するモデル）では、第1のモデルより高い生体磁場の再現性を有していることを示した。結論として、今後のMSG研究においては、Geselowitz方程式を用いて磁場計算を行い、広がりを持つ電流モデルを扱う磁場源モデルが適していることを示した。

### 論文審査の結果の要旨

信号伝達障害は脊髄や末梢神経に対する疾患のひとつであり、高齢化社会を迎え、その診断・治療法の改良は生活の質を保証するものとしてニーズが高まっている課題である。神経の機能は形態だけでは診断がつかない場合があり、超伝導量子干渉計による生体磁場計測は、非侵襲的で時間分解能の高い医療検査法として実用化が期待されているものである。現在の生体磁場理論では、神経を伝達する磁場源は双極子の組である4重極を指標とする主電流と、主電流が引き起こし、神経・骨・筋肉の形状に依存する体積流との和であること、また主電流が磁場を発生させる過程は準静的であることが標準とされている。申請者はこの理論を下敷きとし、多チャンネルでの観測磁場から磁場源を推定する逆源探索問題を定式化するとともに、ファントムデータとの照合実験を繰り返し、実効的な数理モデルと逆問題解法アルゴリズムを開発してその実効性を確認してきた。本論文の顕著な寄与として以下の3点が挙げられる。第1は、周辺組織を層状平面と置いて体積流を単純化したSarvasモデルにおいて、主電流である4重極の方向や間隔を変更することで推定誤差を10分の1から20分の1に減少させたこと。第2は、主電流と体積流についての2つのGeselowitz方程式を連立させ境界要素法を適用して、複雑な周辺組織の形状を忠実に取り込んだ体積流と広がりを持った主電流を同時に取り扱う数理モデルと数値シミュレーション法を考案し、肘部誘発磁場で観察された非対称な体積流や正中神経刺激誘発磁場で観察された回転磁場パターンを理論的に証明したこと。第3は標準骨格モデルと形態情報に基づく神経回路抽出を行い、適切な境界要素サイズや逆源探索パラメータを検証できるインシリコファントムを構築したことである。これらの研究は、数理的方法によって脊髄誘発磁場源分析の実用化を促進したものであり博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 論文内容の要旨

臨床評価において、メタ・アナリシスは複数の臨床試験を処置効果などの特定の指標で定量的に要約することを目的とする。昨今ではとくに、処置効果の統合に留まらず、処置に適応の良好な患者集団の抽出を意図した方法が注目される。メタ回帰は処置効果と平均共変量値との「試験間の関係性」をもってこの種の解析を実行する汎用の方法であるが、平均年齢や男性割合といった要約値（Aggregate Data: AD）に対してモデルを構築する点が種々の問題を生じさせる。試験間の関係性は一般に交絡の影響を受けやすく、個体の応答と共に共変量値との「試験内の関係性」を適正に反映しない場合も少なくない。試験内の関係性の推測にはもとの臨床試験で観測された個別患者データ（Individual Patient Data: IPD）の利用が必須となるが、諸種の理由から解析者がそれらをすべて収集できるとは限らず、IPDとADが混合して収集される場合が想定される。

ADのみが利用できる場合に、試験間と試験内の両方の関係性を推定する方法が提案される。そこでは、IPDに対するモデルの周辺化によって導出される尤度を用いて、試験均一性の条件のもと、試験内の関係性が推定される。IPDとADが混合して収集される場合に対しても、上述のADに対する尤度と独立にIPDに対する尤度を構成することで、提案法はIPDの併用を容易に実現する。数値検証により、利用可能なIPDの割合に応じた試験内の関係性の推定精度が算出され、IPDの収集計画を立案する際の一つの指針が提供された。さらに、IPDの併用を意図した従来法に比べ、提案法が試験内の関係性のより優れた推定量を与えることが示唆され、それは利用可能なIPDの割合が少ない場合にとくに顕著であった。

既存のメタ・アナリシスに対するブレイク・スルーとして、擬似的に生成されたIPDに基づく方法が提案される。これは、上述のADに対する尤度をその構造に含むため、試験内の関係性の推測に関して上記で提示されたすべての便益を保持する。加えて、擬似IPDの利用は多様な接近法の適用を可能とし、擬似IPDに対して新たに形成される患者部分集団を対象とした併合解析など、既存の方法論では成しえなかつた新たな知見の創出が期待される。

### 論文審査の結果の要旨

メタ・アナリシスは、臨床評価において、複数の臨床試験の結果を定量的に併合する方法である。近年では、処置効果が顕著に表れるような患者集団（性別、年齢、人種など）を抽出することを意図して、集団の属性を表す共変量を組み入れたモデルを考えるのが一般的である。しかしながら、メタ回帰と呼ばれる、従来の要約統計値を対象とするモデリングでは、試験と共に変量の間に生じる交絡の影響を受けやすく、個々の患者がもつ特性が処置効果に与える影響を適切に捉えることができない場合が多い。本研究では、もとの臨床試験で採取される個別患者データを利用し、処理と共に変量の「試験内」関係を考慮したモデルを考える。ただし、個別患者データを完全な形で入手することは、様々な理由から困難を伴うため、不完全なデータを補うための方法が必要である。

本論文では次の二つの方法が提案され、文献事例の検討やシミュレーションにより、その性能評価が行われた。  
(1) 個別患者データに対する確率分布を未入手のデータに関して周辺化し、その尤度に基づいて推測を行う。数値検証により、提案法が既存の方法に比べて試験内関係の良好な推定を行うことが示された。入手可能な個別患者データの割合が少ない場合に、とくに既存の方法との差が顕著であった。  
(2) (1) の周辺化によって得られた尤度に基づいて、未入手のデータを乱数によって擬似的に生成する。ひとたび生成すれば、個別患者データに対するモデルと同様の推測方法が用いられる。頻度流、Bayes 流の両接近法に基づいて、その推測方法が定式化された。本提案法でも、試験内関係の良好な推定を行うことが示された。さらに、擬似生成データに基づいて、処置効果の高い患者集団の特性を具体的な形で提示可能であることも示された。

以上の結果は、臨床評価の現場で抱える問題点を大きく解決しうる可能性をもっており、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【76】

氏名	山口祐介
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第26107号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科システム創成専攻
学位論文名	META-ANALYSIS METHODS BASED ON SIMULATED INDIVIDUAL PATIENT DATA (シミュレーションによる個別患者データに基づくメタ・アナリシスの方法)
論文審査委員	(主査) 教授 下平英寿 (副査) 教授 狩野裕 教授 内田雅之 准教授 坂本亘

氏名	乾祐巳
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26143号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学位論文名	Structures and Redox Regulations of Metal Complexes Having Bioactive Nitrogen Heteroaromatics (生体内含窒素複素環化合物を有する金属錯体の構造及び酸化還元制御)
論文審査委員	(主査) 教授 福住 俊一  (副査) 教授 宮田 幹二 教授 伊東 忍 筑波大学数理物質研究科教授 小島 隆彦 教授 菊地 和也 教授 伊東 一良 教授 高井 義造 教授 金谷 茂則 教授 渡部 平司 教授 兼松 泰男

## 論文内容の要旨

生体内での分子内及び分子間での非共有結合性相互作用は、タンパク質及び酵素の構造及び反応の厳密な制御を可能とする上で必要不可欠である。非共有結合性相互作用による分子の自己集合や自己組織化の研究において、複素環化合物はその構成要素として重要な役割を果たしている。生体内には複素環化合物が数多く存在し、それらはヘテロ原子を起点とする分子間水素結合やπ共役系に基づくπ-π、CH-π、カチオン-π相互作用を有する。また、複素環は非共有電子対による金属イオンへの配位を容易に行うことができる。

また、生体内での自己集合や自己組織化といった現象を人工的に利用しようとする研究が、超分子化学として発展してきた。近年では、錯体化学においても自己集合、自己組織化の概念が広く取り入れられ、Metal-Organic Framework(MOF)や超分子金属錯体(SCC)として盛んに研究が行われている。さらに、分子間非共有結合性相互作用に基づく分子の性質及び反応性の制御は、興味深い超分子構造の形成にとどまらず、集積体の構成分子固有の機能を越えた、集積体としての新たな機能の創出に向けて重要な方法論となり、新しい化学分野への展開が期待できる。しかし、これまでの研究では、集積体を構成する分子特有の機能を活用するよりも、いかに集積体構造を制御し、選択的に特異な構造を形成させるかが主眼におかれてきた為、集積体の機能開発に着目した研究は殆ど行われてこなかった。

本博士論文は、生体内複素環化合物の非共有結合性相互作用によって組織化された集合体の形成挙動と反応性への影響についての研究を、生体モデルからバイオインスピアード材料としての機能発現に至るまで展開し、まとめたものである。本博士論文は全四章で構成される。

第一章では、グアニン分子の分子間水素結合に基づく四量体(G-カルテット)構造の結晶構造解析と、熱力学的な解析を用いて有機溶液中でのG-カルテットの形成挙動の詳細について明らかにした。また、G-カルテットとポルフィリン分子との超分子会合体形成における、分子間相互作用の直接的な観測について述べた。

第二章では、生体中では直接的な知見が得られにくい非共有結合性相互作用が複素環補酵素の酸化還元電位に与える影響についての知見を得たため、モデル化合物としてルテニウム(II)-ブテリン錯体を用いて、水素結合による分子認識及び超分子形成により酸化還元電位がどのように制御されるかについて詳細に明解した。

第三章では、特有の機能をもつ複素環補酵素を、金属イオンへの配位結合により集積化することで得られる、集積体としての固有の機能発現を指向した研究について述べた。複素環補酵素を架橋配位子として用いた場合、分子間非共有結合性相互作用による超分子化や、自己組織化を利用した新しい機能を発現するアロキサジン架橋Ir(III)四核錯体が合成できることを明らかにした。

第四章では、溶液中で安定な複素環補酵素を架橋配位子とする集積型金属錯体の合成を行うために必要な、架橋配位子の設計手法について述べると共に、3つの架橋アロキサジン配位子において可逆な6電子還元過程を示す、アロキサジン架橋Ir(III)六核錯体の合成と酸化還元挙動の解明に成功した。

最後に、以上の結果の総括を記した。

## 論文審査の結果の要旨

本博士論文は、生体内複素環化合物の非共有結合性相互作用によって組織化された集合体の形成挙動と反応性への影響についての研究を、生体モデルからバイオインスピアード材料としての機能発現に至るまで展開し、まとめたものである。その内容は以下のようにまとめられる。

第一章では、グアニン分子の分子間水素結合に基づく四量体(G-カルテット)構造の結晶構造解析と、熱力学的な解析を用いて有機溶液中でのG-カルテットの形成挙動の詳細について明らかにしている。また、G-カルテットとポルフィリン分子との超分子会合体形成における、分子間相互作用の直接的な観測について述べている。

第二章では、生体中では直接的な知見が得られにくい非共有結合性相互作用が複素環補酵素の酸化還元電位に与える影響についての知見を得たため、モデル化合物としてルテニウム(II)-ブテリン錯体を用いて、水素結合による分子認識及び超分子形成により酸化還元電位がどのように制御されるかについて詳細に明解している。

第三章では、特有の機能をもつ複素環補酵素を、金属イオンへの配位結合により集積化することで得られる、集積体としての固有の機能発現を指向した研究について述べている。複素環補酵素を架橋配位子として用いた場合、分子間非共有結合性相互作用による超分子化や、自己組織化を利用した新しい機能を発現するアロキサジン架橋Ir(III)四核錯体が合成できることを明らかにしている。

第四章では、溶液中で安定な複素環補酵素を架橋配位子とする集積型金属錯体の合成を行うために必要な、架橋配位子の設計手法について述べると共に、3つの架橋アロキサジン配位子において可逆な6電子還元過程を示す、アロキサジン架橋Ir(III)六核錯体の合成と酸化還元挙動の解明に成功している。

以上のように、本論文は様々な含窒素複素環化合物の集積体の単結晶X線結晶構造解析による構造決定を行い、酸化還元挙動を中心とした反応性についての知見を示したものであり、高く評価できる。本博士論文で得られた知見は、いずれも生体内のみならず、生体外でも利用・応用可能な集合体構造に関する基礎的な情報を与えるものであり、今後の更なる生体研究や材料研究への展開を大いに期待させる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 論文審査の結果の要旨

氏名	上原了
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26144号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学位論文名	超好熱古細菌由来Tk-subtilisinの高温適応と成熟速度に関する研究 Studies on the thermal adaptation and maturation rate of Tk-subtilisin from a hyperthermophilic archaeon
論文審査委員	(主査) 教授 金谷茂則 (副査) 教授 福住俊一 教授 宮田幹二 教授 菊地和也 教授 高井義造 教授 伊東一良 教授 渡部平司 教授 伊東忍 教授 兼松泰男

## 論文内容の要旨

超好熱古細菌 *Thermococcus kodakarensis* が分泌する Tk-subtilisin は、高度な安定性を有する菌体外プロテアーゼであり、現存のプロテアーゼが抱える安定性の問題を克服する新規産業酵素として実用化が進んでいる。Tk-subtilisin はプロペプチドを含む不活性な前駆体として菌体外に分泌された後、カルシウムイオンの結合によるフォールディング、プロペプチドの自己切断と分解を経て成熟化することが明らかとなっている。本酵素は宿主が生育する高温環境において最も効率良く機能していると推測されるが、その構造や成熟化がどのようにして高温環境に適応してきたかは明らかではない。本研究では、Tk-subtilisin の構造と成熟化の高温適応機構を解明すること、また多様な環境において Tk-subtilisin を効率良く成熟化させるための手法を開発することを目的として研究を行った。第1章では、Tk-subtilisin に結合する7つのカルシウムイオン (Ca1-Ca7) がその構造と成熟化に果たす役割を解析した。その結果、Ca1, Ca6 と Ca7 は Tk-subtilisin の構造安定性に、Ca2-Ca5 はそのフォールディングに寄与することが明らかとなった。Tk-subtilisin のカルシウム結合数は同酵素のファミリーでは最多であり、構造中のカルシウムイオンが異なる機能を持つことを本研究により初めて示した。第2章では、Tk-subtilisin に特異的な挿入配列である IS1 が高温環境における成熟化に及ぼす影響を明らかにするため、その欠損変異体の成熟化を解析した。その結果、IS1 はプロペプチド切断前のプロ体構造を特異的に安定化し、そのフォールディングと Ca1 サイトの形成に必要であることが明らかとなった。一次配列の保存性からこの挿入配列は一部の超好熱性古細菌のサチライシンが共通して獲得した高温環境への適応機構であることが提案された。第3章では、Tk-subtilisin のプロペプチド C 末端のロイシンをプロリンへと置換することでその成熟化速度の変化を試みた。プロリンは Tk-subtilisin の基質結合ポケットに対する親和性が最も低く、プロペプチド C 末端のプロリン変異はその阻害能を低下させることで Tk-subtilisin の成熟化を大幅に促進し、その結果低温における成熟化を可能にすることが明らかとなった。第1章から第3章までの研究成果により、超好熱性プロテアーゼの新しい高温適応機構をはじめて明らかにし、更に高温環境とは異なる環境においても効率良く生産・運用するための新たな制御方法を提案した。本研究は、新規産業用プロテアーゼである Tk-subtilisin の生化学的特性の解明を行ったというだけでなく、その実用的な制御方法の提案を行ったという点で非常に意義深い。

本研究では、超好熱古細菌 *Thermococcus kodakarensis* から菌体外に分泌されるプロテアーゼ Tk-subtilisin が宿主の生育する高温環境において機能するための構造と成熟化機構を明らかにし、その成熟化速度を理論的に制御する新たな手法を提案した。本研究内容は、超好熱菌由来プロテアーゼの高温環境への適応機構を初めて明らかにした点、また新規産業酵素である Tk-subtilisin の実用的な制御方法を提案した点において、学術・産業の両面において意義深い。第1章では、Tk-subtilisin に結合する Ca<sup>2+</sup> を欠損させた変異体の構造、生化学的特性を解析することにより、Tk-subtilisin の 7 個の Ca<sup>2+</sup> がフォールディングと熱安定性に対してそれぞれ異なる役割を持つことを明らかにした。これらの異なる役割を担う Ca<sup>2+</sup> を利用した Tk-subtilisin の新たな耐熱化機構を提案している。次いで、第2章では、Tk-subtilisin の持つ特異的な挿入配列 IS1 (Gly70-Pro82) について、その欠損変異体の成熟化における構造や熱安定性の変化を解析することにより、IS1 はプロ体の安定化に特異的に寄与し、Tk-subtilisin が高温環境で成熟化するために必要な配列であることを明らかにした。この挿入配列の保存性に基づき、高温環境に生育する古細菌のプロテアーゼが共通の戦略で環境に適応してきたことを提案している。さらに、第3章では、高い安定性と強い結合能を持つ Tk-subtilisin のプロペプチド (Tkpro) の C 末端に存在するロイシンを、Tk-subtilisin の結合部位に対する親和性が最も低いプロリンに置換することにより、本来高温でのみ速やかに起こる Tkpro の分解が促進され、Tk-subtilisin の成熟化が低温でも効率良く進むことを明らかにした。得られた変異体のプロペプチドの構造、生化学的特性の解析を行うことにより、Tkpro の C 末端への変異導入は、Tkpro の阻害機能のみを特異的に変化させて Tk-subtilisin の成熟化速度を制御するのに有効であること、また基質特異性という既知の情報に基づいて予測することが可能な成熟化速度変化の手法であることを提案している。第1章から第3章までの研究成果により、Tk-subtilisin の高温環境への適応機構を解明し、高温環境とは異なる環境においても Tk-subtilisin を効率良く生産・利用するための新たな制御方法を提案した。

以上のように、本論文は、これまで研究例のない超好熱由来プロテアーゼの構造と成熟化の高温環境への適応機構を明らかにした上で、その特徴的な成熟化を理論的に制御し、より効率的に利用するための実用的な手法を提案している。超耐熱性プロテアーゼという特徴を活かして、高温で Tk-subtilisin による異常プリオラン蛋白質の分解を行う新規医療用洗剤の開発が現在進んでいるが、今回提案した成熟化速度の制御方法は、どのような使用環境においても Tk-subtilisin を効率良く生産・利用することを可能にするので、本酵素の産業酵素としての利用範囲をより拡大することに貢献したと考えられる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	佐川 隆亮
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26145 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	透過型電子顕微鏡によるカーボンナノチューブ内包ナノ結晶の構造解析 Structure Analysis of Nanocrystals Encapsulated in Carbon Nanotubes by Transmission Electron Microscopy
論文審査委員	(主査) 教授 高井 義造 (副査) 教授 金谷 茂則 教授 福住 俊一 教授 宮田 幹二 教授 菊地 和也 教授 伊東 忍 教授 伊東 一良 教授 渡部 平司 教授 兼松 泰男

### 論文内容の要旨

本論文は、カーボンナノチューブ(CNT)に内包された未知の構造を持つ酸化モリブデン結晶の構造解析を透過型電子顕微鏡(TEM)により行い、試料局所領域から取得した電子線回折パターンの解析やチューブ軸方向からの断面TEM観察を行った結果、内包結晶がチューブ軸に関して軸対称性を持った、円筒状の原子配列を有しているのを明らかにしたものである。

以下に、各章ごとの要旨を総括する。

第1章では、本研究の背景について述べた。これまでに行われてきたCNT内包ナノ結晶の構造解析法について概説しながらそれぞれの特徴について説明し、本研究の位置づけを明らかにした。

第2章では、TEMの対物レンズに残存している球面収差を画像処理によって補正する三次元フーリエフィルタリング法について理論的侧面から説明した。そして、本手法がCNT内包結晶のような球面収差の影響を大きく受ける試料の場合に有用であると結論した。

第3章では、大気中での加熱処理により酸化モリブデン結晶がCNTに内包された現象について述べた。まず初めに試料作製法について述べ、高分解能TEM像から内包結晶が有する面間隔を測定した。X線を利用した組成分析および電子状態分析の結果、内包結晶は六価のモリブデンの周りに酸素が六配位八面体構造をとっている酸化モリブデン結晶であると推定された。文献値との照会により内包結晶は既存の物質ではなく、未知の構造を持つ酸化モリブデン結晶であると結論した。

第4章では、CNTに内包された未知の構造を持つ酸化モリブデン結晶の三次元結晶構造を知るために、バンドル状の内包CNTならびに一本の内包CNTからの電子線回折パターンを取得・解析した結果、モリブデン原子がチューブ軸に関して軸対称的に、リング状に配列していると推測し、構造モデルを提案した。チューブ軸方向からの断面TEM観察の結果、CNT内部に構造モデルと良く一致するリング状に配列した原子カラム像を観察することができた。そして、内包酸化モリブデン結晶は酸素八面体が頂点同士を共有したものがチューブ軸に沿って円筒状の構造を取っていると結論した。

第5章では、CNTに内包された炭化モリブデンナノ結晶の断面TEM観察を行った。断面観察の結果、結晶はサ

ブナノメートルオーダーのサイズにも関わらずCNT内で並進対称性を持ち平行四辺形状の格子を組んでおり、安定な{111}ファセットを有しているのを観察することが出来た。これにより、CNTに内包されたナノ結晶物質の観察においてチューブ軸方向からの断面観察が持つ有用性を示した。

第6章では、CNTに内包された円筒状構造を持つ酸化モリブデン結晶をTEM内で加熱することにより、高密度の流体状になった酸化モリブデンを供給源として二酸化モリブデン結晶が生成される様子を原子分解能をもって動的に捉えた。これにより、流体と固体間の化学反応を直視するためのCNTのナノ試験管としての有用性を示した。

最後に総括として、本論文のまとめと今後の展望について述べた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、カーボンナノチューブ(CNT)に内包された未知の構造を持つ酸化モリブデン結晶の構造解析を透過型電子顕微鏡(TEM)により行い、試料局所領域から取得した電子線回折パターンの解析やチューブ軸方向からの断面TEM観察を行った結果、内包結晶がチューブ軸に関して軸対称性を持った、中空円筒状の原子配列を有しているのを明らかにしたものである。

第1章では、これまでに行われてきたCNT内包ナノ結晶の構造解析法について概説しながらそれぞれの特徴について説明し、本研究の位置づけを明らかにしている。

第2章では、TEMの対物レンズに残存している球面収差を補正する三次元フーリエフィルタリング法について説明し、本手法がCNT内包結晶のような球面収差の影響を大きく受ける試料の場合に有用であると結論している。

第3章では、大気中での加熱処理により酸化モリブデン結晶がCNTに内包された現象について述べている。まず試料作製法について述べ、高分解能TEM像から内包結晶の格子面間隔を測定した。組成分析および電子状態分析の結果、内包結晶は六価のモリブデンの周りに酸素が六配位八面体構造をとった酸化モリブデン結晶であると推定している。文献値との照会により、内包結晶は既存の物質ではなく未知の構造を持つ酸化モリブデン結晶であると結論している。

第4章では、CNTに内包された未知の構造を持つ酸化モリブデン結晶の結晶構造を知るために束状の内包CNTならびに一本の内包CNTからの電子線回折パターンを取得し解析した結果、モリブデン原子がチューブ軸に関して軸対称的に、リング状に配列していると推測し構造モデルを提案している。チューブ軸方向からの断面TEM観察の結果、CNT内部に構造モデルと良く一致するリング状に配列した原子カラム像を観察している。そして、酸化モリブデン結晶は酸素八面体が頂点同士を共有したものがチューブ軸に沿って円筒状に配列した構造を有している、と結論している。

第5章では、CNTに内包された炭化モリブデンナノ結晶の断面TEM観察を行っている。断面観察の結果、結晶はサブナノメートルオーダーのサイズにも関わらずCNT内で並進対称性を持ち平行四辺形状の格子を組んでおり、安定な{111}ファセットを有していることを明らかにしている。これにより、CNTに内包されたナノ結晶物質の結晶構造解析においてチューブ軸方向からの断面観察が持つ有用性を示している。

第6章では、CNTに内包された円筒状構造を持つ酸化モリブデン結晶をTEM内で加熱することにより、高密度の流体状になった酸化モリブデンが発生し、これを供給源として二酸化モリブデン結晶が生成される様子を原子分解能をもって動的に捉えている。これにより、流体と固体間の化学反応を直視するためのCNTのナノ試験管としての有用性を示している。

以上のように、本論文はCNT内部という極小空間に閉じ込められた物質の結晶構造解析法について記述したものであり、その成果は電子顕微鏡学、材料科学の今後の発展に寄与するものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	橋 元 達 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 4 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科生命先端工学専攻
学 位 論 文 名	生体超分子援用プロセスの高機能化と新規光電子デバイスへの応用に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 渡部 平司  (副査) 教 授 金谷 茂則 教 授 福住 俊一 教 授 宮田 幹二 教 授 菊地 和也 教 授 伊東 忍 教 授 高井 義造 教 授 伊東 一良 教 授 兼松 泰男

## 論 文 内 容 の 要 旨

現在、半導体デバイスでは、金属ナノ粒子に発現する量子効果や局在表面プラズモン共鳴(LSPR)等の現象を利用し、新たな機能を付加した新機能デバイスの実現に期待が寄せられている。そのような状況の中、金属ナノ粒子を基板上に選択配置する技術として、フェリチンタンパク質を利用したボトムアップ型バイオナノプロセスが注目されつつある。本研究では、従来のトップダウン型半導体プロセスにバイオナノプロセスを組み合わせることで、新規光電子デバイスを実現することを目的としている。第1章では、本研究の背景について述べ、フェリチンタンパク質によるデバイス作製の現状とその課題を明確にしている。第2章においては、金属ナノ粒子選択配置技術の基礎となっているTiアブタマー修飾フェリチンタンパク質(TBF)のTi選択吸着機構の解明に取り組み、非イオン性界面活性剤であるTWEEN20の役割、及びTBFの選択吸着に求められる表面電荷分布の条件を明らかにしている。さらに、得られた知見を基に、TBFによる金属ナノ粒子選択配置技術において、金属パターンを用い、 $\text{SiO}_2$ 膜の電気的欠陥の生成・回復を利用する新たな手法を提案している。また、第3章では、フェリチンタンパク質に内包可能な金属ナノ粒子のサイズと種類の制限を突破し、プラズモニック機能デバイスへ応用するため、遺伝子改変フェリチンタンパク質(TFG)を用いたFerritin-based encapsulation systemによる金ナノ粒子選択配置技術を検討している。その結果、TGFは、粒子のサイズや形状によらず、金ナノ粒子周囲に配位可能であること、また、TGFで覆われた金ナノ粒子(TFG-GNP)は、大面積からナノスケールの範囲で選択配置できることを示している。さらに、基板上に配置したTGF-GNP層のプラズモニック特性は、粒子間の凝集を抑制することで、溶液中の独立した金ナノ粒子と同様の特性を示すことを実証している。さらに第4章では、TGF-GNP層をプラズモニック機能デバイスに利用するために、金ナノ粒子周囲のタンパク質除去処理法として、大気圧Heプラズマ処理を検討し、その優位性を示している。そして、第5章において、半導体プロセスとバイオナノプロセスの融合の成果として、新規光電子デバイスを提案・作製している。可視域で透明なNb-doped  $\text{TiO}_2$ 膜とショットキー接合を形成するAu電極、及び、Ferritin-based encapsulation systemにより集積した金ナノ粒子から構成される新規光電子デバイスを作製し、金ナノ粒子のLSPRに起因する信号を電気的に検出することに成功している。第6章では、これらの研究成果をまとめて総括している。

以上のように、本論文では、TBFの選択吸着機構を解明し、フェリチンタンパク質による金属ナノ粒子配置技術のデバイス応用範囲を拡大すると共に、ボトムアップ型バイオナノプロセスとトップダウン型半導体プロセスの融合により、新規光電子デバイスを作製することに成功している。特に、提案した新規光電子デバイスは、金ナノ粒子をプラズモンアンテナ兼バイオセンシング部として利用するものであり、将来、電子回路やバイオセンサーを半導体チップ上に集積した超小型バイオセンサーチップを実現に導く基盤技術となることが期待できる。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

現在、半導体デバイスでは、金属ナノ粒子に発現する量子効果や局在表面プラズモン共鳴(LSPR)等の現象を利用し、新たな機能を付加した新機能デバイスの実現に期待が寄せられている。そのような状況の中、金属ナノ粒子を基板上に選択配置する技術として、フェリチンタンパク質を利用したボトムアップ型バイオナノプロセスが注目されつつある。本研究では、従来のトップダウン型半導体プロセスにバイオナノプロセスを組み合わせることで、新規光電子デバイスを実現することを目的としており、学術的にも優れた成果をあげている。

第1章では、本研究の背景について述べ、フェリチンタンパク質を利用したバイオナノプロセスによるデバイス作製の現状とその課題を明確にしている。第2章においては、金属ナノ粒子選択配置技術の基礎となっているTiアブタマー修飾フェリチンタンパク質(TBF)のTi選択吸着機構の解明に取り組み、非イオン性界面活性剤であるTWEEN20の役割、及びTBFの選択吸着に求められる表面電荷分布の条件を明らかにしている。さらに、得られた知見を基に、TBFによる金属ナノ粒子選択配置技術において、金属パターンを用い、 $\text{SiO}_2$ 膜の電気的欠陥の生成・回復を利用する新たな手法を提案している。また、第3章では、フェリチンタンパク質に内包可能な金属ナノ粒子のサイズと種類の制限を突破し、プラズモニック機能デバイスへ応用するため、遺伝子改変フェリチンタンパク質(TFG)を用いたFerritin-based encapsulation systemによる金ナノ粒子選択配置技術を検討している。その結果、TGFは、粒子のサイズや形状によらず、金ナノ粒子周囲に配位可能であること、また、TGFで覆われた金ナノ粒子(TFG-GNP)は、大面積からナノスケールの範囲で選択配置できることを示している。さらに、基板上に配置したTGF-GNP層のプラズモニック特性は、粒子間の凝集を抑制することで、溶液中の独立した金ナノ粒子と同様の特性を示すことを実証している。さらに第4章では、TGF-GNP層をプラズモニック機能デバイスに利用するために、金ナノ粒子周囲のタンパク質除去処理法として、大気圧Heプラズマ処理を検討し、その優位性を示している。そして、第5章において、半導体プロセスとバイオナノプロセスの融合の成果として、新規光電子デバイスを提案・作製している。可視域で透明なNb-doped  $\text{TiO}_2$ 膜とショットキー接合を形成するAu電極、及び、Ferritin-based encapsulation systemにより集積した金ナノ粒子から構成される新規光電子デバイスを作製し、金ナノ粒子のLSPRに起因する信号を電気的に検出することに成功している。第6章では、これらの研究成果をまとめて総括している。

以上のように、本論文では、TBFの選択吸着機構を解明し、フェリチンタンパク質による金属ナノ粒子配置技術のデバイス応用範囲を拡大すると共に、ボトムアップ型バイオナノプロセスとトップダウン型半導体プロセスの融合により、新規光電子デバイスを作製することに成功している。特に、提案した新規光電子デバイスは、金ナノ粒子をプラズモンアンテナ兼バイオセンシング部として利用するものであり、将来、電子回路やバイオセンサーを半導体チップ上に集積した超小型バイオセンサーチップを実現に導く基盤技術となることが期待できる。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	山本淳志
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26147号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	Hierarchical Construction of Porous Organic Salts Composed of Ammonium Sulfonates Based on Supramolecular Approach (スルホン酸アミン塩を用いた多孔質有機塩の超分子アプローチによる階層的構築)
論文審査委員	(主査) 教授 宮田 幹二 (副査) 教授 金谷 茂則 教授 福住 俊一 教授 菊地 和也 教授 伊東 忍 教授 高井 義造 教授 伊東 一良 教授 渡部 平司 教授 兼松 泰男

### 論文内容の要旨

本博士論文は、スルホン酸とアミンからなる超分子集合体を核構造として、機能性有機多孔質構造を階層的に設計・構築することを目的として行われた研究をまとめたものである。本論文は、緒言、第一章～第六章および総括より構成される。

緒言では、本研究の背景および目的、意義について述べた。

第一章では、ナフタレン-2-スルホン酸とn-ブチルアミンの有機塩が形成する超分子集合体の、外部刺激応答的な動的挙動について述べた。変化前後の集合体はいずれも電荷補助型の水素結合によるシート状ネットワークから形成されており、すり潰しおよび熱によって可逆的に集合様式と発光色調を変化させた。これらの結果から、スルホン酸アミン塩を用いた集合体設計の有用性を示した。

第二章では、トリフェニルメチルアミンと種々の多環式芳香族モノスルホン酸からなる超分子集合体の集積による、非共有結合性の有機多孔質構造の階層的な構築手法について述べた。本手法では、スルホン酸アミン塩が形成するキューブ状の電荷補助型水素結合ネットワークを有した分子集合体(超分子クラスター)を核構造として用いた。モノスルホン酸をリンカーとしてこの核構造を集積することで、ダイヤモンド状ネットワーク構造を有した有機多孔質構造(多孔質有機塩)を多様な機能性分子から系統的に構築できる革新的な手法を示した。

第三章では、9,10-ジクロロアントラセン-2-スルホン酸を用いた多孔質有機塩の、包接分子依存的な構造と発光特性について述べた。包接分子を変化させることで、青から黄色までの幅広い発光色調を示す多孔質有機塩を同一の核構造から得た。発光特性と構造の比較から、発光色調が包接分子の大きさに応じて変化する構造の違いに依存していることを明らかとした。これらの結果から、優れた多様性を有する多孔質構造を構築できる階層的な設計手法の有用性と、構造多様性が付随する光電子特性にも影響を与えることを示した。

第四章では、アントラセン-2-スルホン酸を用いた多孔質有機塩の、水蒸気暴露による包接分子の放出および発光挙動の制御について述べた。超分子クラスター内の水素結合ネットワークへの水分子の特異的な付加が、クラ

スターの形状変化を通じて多孔質有機塩の構造全体へと伝播していることを、単結晶X線構造解析から明らかとした。この結果から、超分子クラスターが多孔質構造の核構造としてだけでなく刺激応答部位としても有用であり、外部刺激応答的な特性を構造に与えていることを示した。

第五章では、相補的な水素結合部位を有する8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸を用いた、水素結合での超分子クラスターの集積による多孔質有機塩の構築について述べた。強さ、指向性などに優れた非共有結合である水素結合を用いることで、包接分子の脱離吸着に応じて構造が可逆的に伸縮するしなやかな多孔質有機塩を構築した。この結果から、多孔質有機塩は多様なリンカーモル子の導入によって構造特性や柔軟性を幅広く変化させることができ可能であることを示した。

第六章では、単純な蛍光性ジスルホン酸であるスチルベン-4,4'-ジスルホン酸をリンカーモル子として用いた多孔質有機塩について述べた。モノスルホン酸に代えてジスルホン酸を用いて核構造同士を連結することで、極めて安定な細孔構造による可逆的な気体吸着特性と、吸着分子応答的な発光特性を示す多孔質有機塩を構築した。このように多様な有機多孔質構造を系統的に構築した例は本系が初めてである。以上のような研究結果から複合および新規機能を有した様々な有機多孔性物質の創出の新しいアプローチについて示すことができた。

総括では、本研究によって得られた成果を要約し、本論文の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、有機低分子を用いた多様な機能性多孔質構造の構築を大きな目的としている。この目的に対し、スルホン酸アミン塩からなる超分子集合体を核構造とした階層的なアプローチを行っている。このアプローチにより多様な有機多孔質構造を構築し、その結果に基づいて新しい設計手法を確立している。本研究は、有機固体中における分子配列の「階層性」を巧みに利用した設計であり、結晶工学の分野において重要な知見を与えるものであるとともに、有機多孔質構造の「空間と機能のデザイン」を可能とする革新的なものである。本論文の主な成果を以下に要約する。

(1) ナフタレン-2-スルホン酸とn-ブチルアミンの有機塩を用いることで、水素結合を核構造とした二種類の超分子集合体を構築し、これらの構造間で外部刺激に応答した可逆的な転移が起こることを明らかにしている。

(2) アントラセン-2-スルホン酸のような種々の多環式芳香族モノスルホン酸とトリフェニルメチルアミンを組み合わせた有機塩を用い、超分子集合体を核構造とした有機多孔質構造(多孔質有機塩)を階層的に構築している。スルホン酸の種類によらず特異的に形成する電荷補助型水素結合性の核構造を、多環式芳香族部位間での相互作用によって集積させることで、多様な多孔質有機塩の構築手法を確立している。

(3) 階層的な設計手法をもとに、多環式芳香族スルホン酸の一つである9,10-ジクロロアントラセン-2-スルホン酸をトリフェニルメチルアミンと組み合わせることで、取り込んだ分子に応じた構造を有した多孔質有機塩を構築している。この多孔質有機塩では、多様な構造に起因した青から黄色までの発光色調も達成しており、取り込んだ分子に応じた構造に由来する発光色調変化を初めて達成している。

(4) 多環式芳香族モノスルホン酸に代えて8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸を用い、相補的な水素結合による核構造の集積による多孔質有機塩の構築している。この多孔質有機塩は分子の脱離・吸着に応じて構造が伸縮するしなやかな構造特性を有している。このように水素結合を階層的に用いた有機多孔質構造を初めて構築し、設計手法の高い汎用性を実証している。

(5) さらなる構造設計に基づき、モノスルホン酸に代えてジスルホン酸を用いた多孔質有機塩を構築している。この多孔質有機塩は、非常に高い構造安定性と発光特性を兼ね備えており、選択的な気体吸着および分子応答的な発光特性を有機多孔性物質において初めて実現している。

以上のように本論文は、スルホン酸アミン塩からなる超分子集合体を利用した階層的な構造設計を提案することで、細孔構造の構築だけでなく光電子特性を融合した機能性有機多孔質構造の系統的な構築を行っている。これらの成果は、有機固体化学、超分子化学、結晶工学や光化学など幅広い分野の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	森 本 祐 麻
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26148 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学 位 論 文 名	Control of Activity and Formation Mechanism of Non-Heme Iron(IV)-Oxo Complex (非ヘム鉄四価オキソ錯体の反応性の制御および生成反応機構)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 福住 俊一  (副査) 教授 宮田 幹二 教授 菊地 和也 教授 伊東 一良 教授 伊東 忍 教授 高井 義造 教授 金谷 茂則 教授 渡部 平司 教授 兼松 泰男

## 論文内容の要旨

光合成では光エネルギーを利用して水を四電子酸化し酸素を発生させ、得られた電子を使って糖を生成することで化学エネルギーを貯蔵している。一方で、発エルゴン的な過程である酸素の四電子還元は、好気呼吸ではアデノシン三リニ酸の生成に利用され、代謝においては基質の酸化反応に利用されている。このように水と酸素の相互変換は地球上のエネルギー変換、物質変換において重要な役割を担っている。生体はこれらの過程で、高原子価金属オキソ錯体と呼ばれる共通の反応活性種を利用している。高原子価金属オキソ錯体とは鉄四価やマンガン五価等の高い原子価を持つ中心金属に、酸化物イオンが配位した化学種であり、非常に高い電子受容性、プロトン受容性と酸化物イオン供与性を持っているため、高い反応活性と多様な反応性を有している。高原子価金属オキソ錯体による基質の酸化反応の機構および、その生成機構を理解することは、生命現象を理解し、さらに生体系を参考にした効率的な人工系を構築する上で重要である。

本論文では以上との観点からルイス酸による鉄四価オキソ錯体の反応性の制御(前半四章)と、低原子価アクリア/ヒドロキソ錯体の酸化的活性化および酸素の還元的活性化を経る鉄四価オキソ錯体生成反応(後半三章)について論じており、序論と本論七章、結論から構成されている。

序論では本研究の背景とその目的、意義が述べられている。

第一章ではルイス酸として働く金属イオンが鉄四価金属オキソ錯体と相互作用することによって、その電子受容性を顕著に高めることを示した。そしてその相互作用が鉄四価オキソ錯体の配位環境を歪ませるほど強く相互作用することを結晶構造から明らかにした。

第二章でルイス酸として働く金属イオンが鉄四価オキソ錯体の電子受容性を高めるメカニズムについて、平衡論、速度論的に考察し、金属イオンと金属オキソ錯体の結合生成が電子移動と共役して起こることを明らかにした。

第三章ではルイス酸による鉄四価オキソ錯体の電子受容性の変化が C-H 結合の切断を伴う基質の酸化反応に与える効果について検討し、その反応機構を明らかにするとともに、生成物の選択性が基質の持つ酸化電位によって切り替わることを示した。

第四章ではプロトンが鉄四価オキソ錯体の電子受容性に与える効果についてまとめ、これまで別々に取り扱われることの多かったプロトンと金属イオンについて、これらのカチオンの持つ電子移動の加速効果がルイス酸性度という定量的な尺度を持って統一的に説明できることを示している。

第五章では光合成反応中心で見られるような金属アクリア錯体の段階的酸化反応による高原子価金属オキソ錯体生成反応がプロトン受容体の存在によって顕著に加速されることを示している。

第六章では水素供与体存在条件下における、酸素分子を酸化剤かつ酸素源とする鉄四価オキソ錯体生成反応について、反応中間体である鉄三価スーパーオキソ錯体による基質の C-H 結合の均一開裂を経由する場合があることを示している。

第七章では、酸素および水素供与体存在条件下系において鉄二価錯体から生成した鉄四価オキソ錯体がさらに基質の C-H 結合を切断して有機ラジカルを生成する反応を開始段階として、ラジカル連鎖反応が開始され過酸化水素が触媒的に生成し、未反応の鉄二価錯体が過酸化水素によって酸化されることで自己触媒的に鉄四価オキソ錯体が生成する反応機構を明らかにした。

第五章では光合成反応中心で見られるような金属アクリア錯体の段階的酸化反応による高原

子価金属オキソ錯体生成反応がプロトン受容体の存在によって顕著に加速されることを示した。

第六章では水素供与体存在条件下における、酸素分子を酸化剤かつ酸素源とする鉄四価オキソ錯体生成反応について、反応中間体である鉄三価スーパーオキソ錯体による基質の C-H 結合の均一開裂を経由する場合があることを示した。

第七章では、酸素および水素供与体存在条件下系において鉄二価錯体から生成した鉄四価オキソ錯体がさらに基質の C-H 結合を切断して有機ラジカルを生成する反応を開始段階として、ラジカル連鎖反応が開始され過酸化水素が触媒的に生成し、未反応の鉄二価錯体が過酸化水素によって酸化されることで自己触媒的に鉄四価オキソ錯体が生成する反応機構を明らかにした。

結論では、以上の結果について総括し、今後の展望について記した。

## 論文審査の結果の要旨

本博士論文は、ルイス酸による鉄四価オキソ錯体の反応性の制御と、低原子価アクリア/ヒドロキソ錯体の酸化的活性化および酸素の還元的活性化を経る鉄四価オキソ錯体生成反応について論じたものである。その内容は以下のようにまとめられる。

第一章ではルイス酸として働く金属イオンが鉄四価金属オキソ錯体と相互作用することによって、その電子受容性を顕著に高めることを示している。そしてその相互作用が鉄四価オキソ錯体の配位環境を歪ませるほど強く相互作用することを結晶構造から明らかにしている。

第二章ではルイス酸として働く金属イオンが鉄四価オキソ錯体の電子受容性を高めるメカニズムについて、平衡論、速度論的に考察し、金属イオンと金属オキソ錯体の結合生成が電子移動と共役して起こることを明らかにしている。

第三章ではルイス酸による鉄四価オキソ錯体の電子受容性の変化が C-H 結合の切断を伴う基質の酸化反応に与える効果について検討し、その反応機構を明らかにするとともに、生成物の選択性が基質の持つ酸化電位によって切り替わることを示している。

第四章ではプロトンが鉄四価オキソ錯体の電子受容性に与える効果についてまとめ、これまで別々に取り扱われることの多かったプロトンと金属イオンについて、これらのカチオンの持つ電子移動の加速効果がルイス酸性度という定量的な尺度を持って統一的に説明できることを示している。

第五章では光合成反応中心で見られるような金属アクリア錯体の段階的酸化反応による高原子価金属オキソ錯体生成反応がプロトン受容体の存在によって顕著に加速されることを示している。

第六章では水素供与体存在条件下における、酸素分子を酸化剤かつ酸素源とする鉄四価オキソ錯体生成反応について、反応中間体である鉄三価スーパーオキソ錯体による基質の C-H 結合の均一開裂を経由する場合があることを示している。

第七章では、酸素および水素供与体存在条件下系において鉄二価錯体から生成した鉄四価オキソ錯体がさらに基質の C-H 結合を切断して有機ラジカルを生成する反応を開始段階として、ラジカル連鎖反応が開始され過酸化水素が触媒的に生成し、未反応の鉄二価錯体が過酸化水素によって酸化されることで自己触媒的に鉄四価オキソ錯体が生成する反応経路を明らかにした。

以上のように本博士論文に示された高原子価金属オキソ錯体の生成および反応制御に関する知見は、高原子価金属オキソ錯体を鍵中間体とする効率的な酸化反応系をより緻密に構築するための基礎的な知見となるものであり、高く評価できる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	岡 田 淳
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26149 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学 位 論 文 名	超好熱菌由来タンパク質の遅い変性反応の解析 Studies on the slow unfolding pathway of proteins from hyperthermophile
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 金谷 茂則 (副査) 教授 福住 俊一 教授 宮田 幹二 教授 菊地 和也 教授 高井 義造 教授 伊東 一良 教授 渡部 平司 教授 伊東 忍 教授 兼松 泰男 京都府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻教授 高野 和文

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、超好熱菌由来の非常に安定なタンパク質の物性を熱力学や速度論から解析し、さらに、そのタンパク質の進化的背景を踏まえて考察することで、超好熱菌由来のタンパク質の物性に関する基本的な理解を得た。第一章では、好熱性RNase Hの平衡論的安定性と速度論的安定性をタンパク質の進化的背景の観点から比較した。好熱性RNase Hは高い平衡論的安定性を示したが、変性反応速度は宿主の進化的背景に強く依存していた。これは超好熱古細菌と超好熱細菌由来タンパク質が異なった耐熱化の戦略によって高温環境に適応していることと関連する。第二章では、 $\alpha$ -ヘリクツスN末端領域のプロリン残基が、超好熱古細菌由来タンパク質(Tk-RNase H2)の熱安定性や変性、復元機構にどのような影響をおよぼすかを調べた。その結果、 $\alpha$ -ヘリクツスN末端領域のプロリン残基は、非常に高い安定性を有するTk-RNase H2においても中温生物由来タンパク質における場合と同様に加算的な安定性への寄与を示した。しかし、Tk-RNase H2の遅い変性反応には疎水性相互作用のような大きな影響を与えなかった。これは、プロリン残基による安定化は主に変性状態のタンパク質に寄与する影響であって、天然構造にあまり影響しないためと考えられる。第三章では、遅い変性反応を示すタンパク質である超好熱古細菌由来Tk-RNase H2と超好熱細菌由来Tm-RNase H2の変性過程を、超安定なプロテアーゼである超好熱菌由来Tk-subtilisinを用いたpulse proteolysis法により追跡するという新しい手法で解析した。その結果、Tk-RNase H2の変性過程は、多数の中間状態を介した多状態反応であることが確認できた。そして、Tk-RNase H2の遅い変性反応にはN末端領域が重要な役割を担い、C末端領域は復元反応と構造安定性に寄与していることが示唆された。一方、超好熱細菌由来Tm-RNase H2の変性過程は中間体を介さない二状態反応を示した。このことは、古細菌由来Tk-RNase H2と細菌由来Tm-RNase H2は、その宿主の進化的背景に依存した異なる変性機構を有していることを示唆している。さらに、本実験手法がタンパク質の変性過程を解析する手段として有効であることを示した。

以上のように本論文は今まで議論されることの少なかった、宿主の進化的背景とタンパク質の安定性、変性機構に関連性があることをはじめて実験的に示した点で意義深い。さらに、タンパク質の変性過程について既存の方法では観測できない詳細な情報を得ることが可能な解析方法を提案した点で有益である。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、超好熱菌由来の非常に安定なタンパク質の物性を熱力学や速度論に基づき解析し、さらに、そのタンパク質の進化的背景を踏まえて考察することで、超好熱菌由来タンパク質の物性に関する基本的な理解を得ることができた点で意義深い。第一章では、好熱性 RNase H の平衡論的安定性と速度論的安定性をタンパク質の進化的背景の観点から比較した。好熱性 RNase H は高い平衡論的安定性を示したが、変性反応速度は宿主の進化的背景に強く依存していた。これは超好熱古細菌と超好熱細菌由来タンパク質が異なった耐熱化の戦略によって高温環境に適応していることと関連する。第二章では、 $\alpha$ -ヘリクツス N 末端領域のプロリン残基が、超好熱古細菌由来タンパク質(Tk-RNase H2)の熱安定性や変性、復元機構にどのような影響をおよぼすかを調べた。その結果、 $\alpha$ -ヘリクツス N 末端領域のプロリン残基は、非常に高い安定性を有する Tk-RNase H2 においても中温生物由来タンパク質における場合と同様に加算的な安定性への寄与を示した。しかし、Tk-RNase H2 の遅い変性反応には疎水性相互作用のような大きな影響を与えなかった。これは、プロリン残基による安定化は主に変性状態のタンパク質に寄与する影響であって、天然構造にあまり影響しないためと考えられる。第三章では、遅い変性反応を示すタンパク質である超好熱古細菌由来 Tk-RNase H2 と超好熱細菌由来 Tm-RNase H2 の変性過程を、超安定なプロテアーゼである超好熱菌由来 Tk-subtilisin を用いた pulse proteolysis 法により追跡するという新しい手法で解析した。その結果、Tk-RNase H2 の変性過程は、多数の中間状態を介した多状態反応であることが確認できた。そして、Tk-RNase H2 の遅い変性反応には N 末端領域が重要な役割を担い、C 末端領域は復元反応と構造安定性に寄与していることが示唆された。一方、超好熱細菌由来 Tm-RNase H2 の変性過程は中間体を介さない二状態反応を示した。このことは、古細菌由来 Tk-RNase H2 と細菌由来 Tm-RNase H2 は、その宿主の進化的背景に依存した異なる変性機構を有していることを示唆している。さらに、本実験手法がタンパク質の変性過程を解析する手段として有効であることを示した。

以上のように本論文は今まで議論されることの少なかった、宿主の進化的背景とタンパク質の安定性、変性機構に関連性があることをはじめて実験的に示した点で意義深い。さらに、タンパク質の変性過程について既存の方法では観測できない詳細な情報を得ることが可能な解析方法を提案した点で有益である。

よって本論文は博士論文として価値のあるものと認める。

氏 名	内 方 崇 人
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26150 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学 位 論 文 名	超臨界流体技術を基盤とした酸化リン脂質分析技術の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 福崎 英一郎 (副査) 教授 渡邊 肇 教授 村中 俊哉 教授 大竹 久夫 教授 原島 俊 教授 福井 希一 教授 紀ノ岡 正博 教授 仁平 卓也 教授 藤山 和仁 教授 金谷 茂則

## 論文内容の要旨

本論文では超臨界流体技術として超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析 (SFC/MS) やオンライン超臨界流体抽出-超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析 (SFE-SFC/MS) を用いて、従来法による分析が困難であった酸化リン脂質の異性体分析や暗黒無酸素条件で抽出分析可能な分析系の構築を行い、その有用性を検証した。

第一章では、緒論として超臨界流体技術および分析対象である酸化リン脂質研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している問題点を提示した。

第二章では、リン脂質である多価不飽和脂肪酸を有するホスファチジルコリンを用いてラジカル酸化により酸化リン脂質標準品を調製し、各種分析条件を検討することでSFC/MSを用いた酸化リン脂質分析系の構築を行った。種々の分析条件を検討したところ、2Ethylpyridineカラムを用いることで酸化修飾基ごとに分離することが確認でき、既存の分析系では分離できなかった異性体の分離結果も得られた。また、それぞれの酸化リン脂質のMS/MS分析を行い、得られたプロダクトイオンの情報からポジティブモードを用いてヒドロキシド、ネガティブモードを用いてエポキシドの同定を行った。さらに本分析系を生体サンプルであるマウス肝臓中の酸化リン脂質に適用したところ、それぞれの修飾基を有する酸化リン脂質を検出することができた。また、これまで分析できなかつたエポキシドの位置異性体も検出可能であった。この結果により分離能の高いSFCと質量分析を組み合わせたSFC/MS/MSが、酸化リン脂質の分析に有用であることを示した。

第三章では、暗黒無酸素状態で抽出分析可能なオンラインSFE-SFC/MS/MSシステムを構築し、血漿中酸化リン脂質の分析への適用を取り組んだ。まず、抽出、分離工程を分ける分析システムの検討を行い、次に、抽出条件、分析条件の検討を行うことで、オンラインSFE-SFC/MS/MSシステムを構築した。本分析システムを用いることで血漿3 μLからリン脂質134種の分子種を検出することが可能となった。また、酸化リン脂質分析に適用したところ血漿10 μLから酸化リン脂質を検出することができた。さらに、従来の液液抽出法と比較検討したところ、抽出効率、安定性がSFEの方が高いことがわかった。以上より、リン脂質、酸化リン脂質分析のためのオンラインSFE-SFC/MS/MSシステムを構築することができ、その有用性を示した。

第四章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では超臨界流体技術として超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析 (SFC/MS) やオンライン超臨界流体抽出-超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析 (SFE-SFC/MS) を用いて、従来法による分析が困難であった酸化リン脂質の異性体分析や暗黒無酸素条件で抽出分析可能な分析系の構築を行い、その有用性を検証したものである。

第一章では、緒論として本論文における中心技術である SFC および分析対象である酸化リン脂質研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している問題点を提示している。

第二章では、リン脂質である多価不飽和脂肪酸を有するホスファチジルコリンを用いてラジカル酸化により酸化リン脂質標準品を調製し、各種分析条件を検討することでSFC/MSを用いた酸化リン脂質分析系の構築を行っている。種々の分析条件を検討したところ、2Ethylpyridineカラムで酸化修飾基ごとに分離することが確認でき、既存の分析系では分離できなかった異性体の分離結果も得られている。また、それぞれの酸化リン脂質のMS/MS分析を行い、得られるプロダクトイオンの情報からポジティブモードを用いてヒドロキシド、ネガティブモードを用いてエポキシドの同定を行っている。さらに本分析系を生体サンプルであるマウス肝臓中から酸化リン脂質の本分析に適用したところ、酸化リン脂質を検出することができる。これらの結果より、様々な修飾基を有し、生体中に微量にしか存在しない酸化リン脂質の分離分析に、分離能の高い分離が可能な SFC と質量分析を組み合わせた SFC/MS/MS が有用であることを示している。

第三章では、暗黒無酸素状態で抽出分析できるオンライン SFE-SFC/MS/MS の特性を実用的に応用することで、血漿中リン脂質、酸化リン脂質の分析系の構築に取り組んでいる。抽出、分離工程を分ける分析システムの検討を行い、

オンライン SFE-SFC/MS/MS システムを適用している。また、抽出条件、分析条件の検討を行うことで、血漿 3 μL からリン脂質 134 種の分子種を検出することが可能となっており、酸化リン脂質については血漿 10 μL から抽出分析を行うことで検出すること可能となっている。さらに、従来の液液抽出法と比較検討したところ、抽出効率、安定性が SFE の方が高いことが示されている。以上より、リン脂質、酸化リン脂質分析のための暗黒無酸素条件で、抽出工程の必要なハイスクープなオンライン SFE-SFC/MS/MS システムを構築することができたといえる。

第四章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

以上のように、本論文は従来技術では分離分析できなかつた酸化リン脂質分析への超臨界流体技術の有用性を実証している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 【85】

氏名	叶 晓 婷 (Ye Xiaoting)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26151 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科生命先端工学専攻	
学位論文名	Development of a novel, simple technology for designing a chimeric metabolic pathway, synthetic metabolic engineering (合成代謝工学-キメラ型代謝経路構築のための簡便かつ新たな技術の開発)
論文審査委員	(主査) 教授 大竹 久夫 (副査) 教授 福崎 英一郎 教授 村中 俊哉 准教授 本田 孝祐

## 論文内容の要旨

The integration of biotechnology into chemical manufacturing has been recognized as a key technology to build a sustainable society. However, the practical applications of biocatalytic chemical conversions are often restricted due to their complexities involving the unpredictability of product yield and the troublesome controls in fermentation processes. One of the possible strategies to overcome these limitations is to eliminate the use of living microorganisms and to use only enzymes involved in the metabolic pathway. The use of recombinant mesophiles producing thermophilic enzymes at high temperature results in denaturation of indigenous proteins and elimination of undesired side reactions; consequently, highly selective thermophilic biocatalytic modules comparative to the purified enzymes can be readily prepared. By rationally combining those modules together, artificial synthetic pathways specialized for chemical manufacturing could

be designed and constructed. In this thesis, the author developed this novel, simple technology and designated it as "synthetic metabolic engineering".

To construct such an artificial pathway, four steps are included: 1) appropriate selection of thermostable enzymes; 2) expression in mesophilic hosts (e.g., *Escherichia coli*); 3) preheating of the cell suspension at high temperature (typically at 70°C for 30 min) to disrupt the cell membrane and to inactivate the indigenous host enzymes; and 4) rational combination of those catalytic modules at adequate ratio to achieve the stoichiometrical conversion.

#### Chapter 2: Construction of a non-ATP-forming Embden-Meyerhof (EM) pathway and its application in lactate production

A chimeric EM pathway with balanced consumption and regeneration of ATP and ADP was constructed by using a mixture of nine recombinant *E. coli* strains, each one of which overproducing either one of the seven glycolytic enzymes of *Thermus thermophilus*, the cofactor-independent phosphoglycerate mutase of *Pyrococcus horikoshii*, or the non-phosphorylating glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Thermococcus kodakarensis*. By coupling this pathway with the *Thermus* malate/lactate dehydrogenase, a stoichiometric amount of lactate was produced from glucose with an overall ATP turnover number of 31.

#### Chapter 3: Direct conversion of glucose to malate by synthetic metabolic engineering

Chapter 3 focused on the applicability of synthetic metabolic engineering to the direct conversion of glucose to malate. Reversible carboxylation of pyruvate catalyzed by the malic enzyme ( $\Delta G^0' = +7.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) derived from *T. kodakarensis* was coupled with the thermodynamic favorable non-ATP-forming EM pathway to achieve the redox balance and to shift the overall equilibrium towards malate production ( $\text{glucose} + 2 \text{ HCO}_3^- \rightarrow 2 \text{ malate} + 2 \text{ H}_2\text{O}$ ,  $\Delta G^0' = -121.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). The enzyme was observed to exhibit both pyruvate carboxylation (pyruvate +  $\text{HCO}_3^-$  + NADPH → malate + NADP<sup>+</sup> +  $\text{H}_2\text{O}$ ) and pyruvate reduction (pyruvate + NADPH +  $\text{H}^+$  → lactate + NADP<sup>+</sup>) activities. By increasing the  $\text{HCO}_3^-$  concentration, the reaction specificity could be redirected to the malate production. As a result, direct conversion of glucose to malate can be achieved with a molar yield of 60%.

#### Chapter 4: Conclusions

This work demonstrated a wide applicability of synthetic metabolic engineering to the production of desired metabolite on demand with thermodynamic prediction of the production yield. The concept of *in vitro* synthetic-pathway biotransformation is not new but its feasibility in practical application has been largely restricted mainly owing to the prejudice that *in vitro* biotransformation is too costly for producing low-value biocommodities. However, the comparative cost analysis between *in vivo* and *in vitro* fermentation processes demonstrated that this interpretation is not necessarily true and that the development of stable

standardized enzyme modules will provide economical advantages to the use of *in vitro* systems.

Synthetic metabolic engineering enables a one-step preparation of highly selective and stable biocatalytic modules via simple heat-treatment of the recombinant mesophiles having thermophilic enzymes. More importantly, it is, in principle, applicable to all thermophilic enzymes as long as they can be functionally expressed in the host, and thus would be potentially applicable to the biocatalytic manufacture of any chemicals or materials on demand.

#### 論文審査の結果の要旨

微生物およびそれに由来する酵素などの生体触媒を利用した化学品生産プロセス、いわゆるバイオプロセスは、バイオテクノロジーの主要な産業応用例のひとつである。エネルギー問題への関心の高まりから、化学品生産の場においても化石資源に依存した産業構造からの脱却が求められており、バイオ燃料生産に代表されるように再生可能資源を出発物質とした有用化学品生産のためのバイオプロセス開発に力が注がれている。これらの開発研究例のうち、各種オミクス解析により得られた情報をベースに、微生物ゲノムを人為的に改変し、所望の化学品を高効率に生産させるための「微生物工場」を構築する一連の技術体系は、近年、「代謝工学」とも呼ばれ、バイオプロセスの応用範囲を押し広げるものとして大きな注目を集めている。一方、代謝工学的アプローチをはじめ、生きた微生物を化学品生産のための触媒とする発酵生産においては、目的物質の高い生産効率とその再現性を両立させるためには複雑な培養制御が必要とされ、化学品生産の場に生体触媒反応を導入するにあたっての大きな障壁となっている。本論文の第1章では、代謝工学的手法による化学品生産の実例を紹介するとともに、既存の発酵生産技術のメリット・デメリットが俯瞰されている。さらにそのデメリットを解消し、バイオプロセスの利便性を高めるための新技術として、本論文の骨子となる新技術、「合成代謝工学 (synthetic metabolic engineering)」の概略が述べられている。合成代謝工学とは、目的物質生産のための代謝経路を構築する必要最小限の酵素群を *in vitro* で合理的に組み合わせ、化学品生産に特化した人工代謝経路を構築しようとするものであり、既存の発酵生産に見られる「生きた微生物を取り扱う」がゆえの煩雑性を解消することを最大の目的とする。本章でも触れていくとおり、単離酵素を用いた *in vitro* での人工代謝経路構築に関する報告例はこれまでにも複数散見されるが、この際、問題となるのは、複数の代謝酵素を副反応が無視できるレベルにまで精製する作業の手間とコストであった。これに対し、合成代謝工学では、代謝酵素のソースを(超)好熱菌とし、まずこれらの遺伝子を大腸菌などの汎用的な中温性細菌で過剰発現させる。得られた組換え中温菌体を加熱処理に供したのち、人工経路構築のための触媒モジュールとしてそのまま使用する。加熱処理により、宿主由来の酵素タンパク質のほとんどは不可逆的に失活するため、精製酵素と同レベルの高い選択性を有した耐熱性生体触媒モジュールが簡便に調製可能となる。

第2章、および第3章では、合成代謝工学的アプローチが実際の化学品変換に利用可能であることを実証すべく、独自にデザインされた人工経路の構築と動作確認が行われている。このうち、第2章では異なる(超)好熱菌に由来する複数の解糖系酵素群をアンセンブルすることにより、ATP/ADP 収支の合致した(すなわち ATP を生成しない)キメラ解糖系を構築し、本経路を通じたグルコースからの乳酸生産が可能であることを実証している。ATP/ADP や NAD(P)<sup>+</sup>/NAD(P)H などの各種補酵素の *de novo* 合成能力を有さない *in vitro* 代謝システムでは、構築した経路内でこれらの消費/再生のバランスを合致させることが重要である。本章では、好熱性細菌である *Thermus thermophilus* 由来の解糖系 (Emden-Meyerhof 経路、EM 経路) 酵素群のうち、ATP 生産に携わる酵素反応を、超好熱性アーキアである *Thermococcus kodakarensis* 由来の non-phosphorylating glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPN) で置換することにより、経路内での ATP および ADP の消費と再生のバランスがはかられている。結果的に、本経路を通じてグルコースから乳酸への変換反応が収率 100% で達成され、期待どおり ATP/ADP の経路内ターンオーバーが可能であることが実証されている。これら基幹コンセプトの実証に加え、人工経路中の代謝流束最適化法の確立、耐熱性酵素

の合理的選択によるアロステリック阻害の回避など、研究過程で示された各々の知見は、今後、合成代謝工学的アプローチによる、より多彩な人工経路の構築に向けての重要な礎となろう。

第3章では、前章にて構築されたATP非生産型のキメラ解糖系にピルビン酸への還元的炭酸固定反応を触媒するマリックエンザイムをカップリングすることで、グルコースからのリンゴ酸生産を取り組んでいる。マリックエンザイムによる触媒反応は、正の自由エネルギー変化 ( $\Delta G^{\circ} = +7.3 \text{ kJ/mol}$ ) を伴うものであるため、反応平衡は脱炭酸反応側に大きく傾いている。一方、構築されたキメラ型解糖系は、ATPの生産を伴わないので、通常の解糖系に比べより大きな負の自由エネルギー変化 ( $\Delta G^{\circ} = -136 \text{ kJ/mol}$ ) を伴う。従って、両者をカップリングすることにより、マリックエンザイムが触媒する反応を炭酸固定反応側にシフトさせることができるとなる。必要十分数の酵素モジュールのみから経路を構築する合成代謝工学では、副生物としての種々の代謝産物の生成や、通常の発酵生産では不可避免な菌体増殖が伴わないので、有機合成反応と同様に熱力学的な反応収率の予測が可能であることが示された点は非常に意義深い。同章では、さらにマリックエンザイムによる炭酸固定反応の基質が二酸化炭素ではなく重炭酸イオンであること、また同酵素が重炭酸イオン非依存的なピルビン酸の還元による乳酸生産をも触媒しうることなど、化学品生産にマリックエンザイムを応用するにあたって重要となるうる知見を副次的に得ることにも成功している。

第4章ではこれらの結果を総括し、既存の発酵生産技術の欠点を解決しうる技術としての合成代謝工学のフィージビリティについて議論している。上述のとおり、精製酵素を用いた *in vitro* の人工経路構築とこれらを用いた物質生産に関してはすでに複数の報告がなされている。これらの報告のうち、*in vitro* 人工経路の実生産への応用可能性を評価するパラメーターとして各酵素の総括のターンオーバー数 (total turnover number, TTN) について言及した報文を引用し、本博士論文で構築された経路中における耐熱性酵素群のTTNが既存の発酵生産技術を凌駕しうるレベルにあることを示している。

以上のように、本論文はバイオプロセスにおける諸問題への解決策として、「合成代謝工学」という新たな技術体系を提案するとともにその応用可能性を明示したものであり、同分野の研究者に大きなインパクトを与えるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	賴 萍 (Lai Ping)
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 5 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用生物工学専攻
学 位 論 文 名	Effect of gallic acid on trypsin digestion of bovine milk proteins (没食子酸が牛乳タンパク質のトリプシン消化に与える影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村中 俊哉 (副査) 教 授 福崎 英一郎 教 授 藤山 和仁 教 授 紀ノ岡 正博 教 授 大竹 久夫 教 授 原島 俊 教 授 渡邊 肇 教 授 福井 希一 教 授 金谷 茂則 教 授 仁平 卓也 教 授 永井 健治

## 論 文 内 容 の 要 旨

### Chapter 1. General introduction

Phenolic compounds (PCs) are a diverse group of chemicals. They are widely distributed in the plant kingdom and, therefore, commonly found in plant-based foods and beverages. PCs can interact with food proteins, which can be either detrimental or beneficial. Gallic acid (GA) is a natural PC with well-known antioxidant properties. GA is also known to bind with proteins and affect their bioavailability. Since GA is frequently present in foods, the functional properties of foods may be influenced by the interaction of individual food proteins with GA. However, there is little research about the effect of GA on enzymatic digestion process of food proteins and their products. The objective of this study is to determine such effects using model systems. Hence we evaluated the effect of interaction between GA and two bovine milk proteins,  $\beta$ -lactoglobulin ( $\beta$ -LG) and  $\alpha$ -casein ( $\alpha$ -CN), on their trypsin digestion.

### Chapter 2. Effect of gallic acid on trypsin digestion of bovine $\beta$ -lactoglobulin

In the chapter 2, the effect of GA on trypsin digestion of  $\beta$ -LG was investigated. GA showed no effect on the initial rate of  $\beta$ -LG digestion. However, after 1.5 h of digestion, the observed degree of hydrolysis of  $\beta$ -LG was lower in the presence than that in the absence of GA. The peptides released from  $\beta$ -LG were characterized by liquid chromatography/ion trap-time of flight-mass spectrometry and thirty peptides were identified. In particular, four new peaks were obtained following trypsin digestion of  $\beta$ -LG in the presence of GA. Met<sup>7</sup>, Met<sup>24</sup> and Met<sup>146</sup> in the newly appeared peptides were revealed to be quickly oxidized to methionine sulfoxide residues during digestion.

### Chapter 3. Effect of gallic acid on trypsin digestion of bovine $\alpha$ -casein

In this chapter, the effect of GA on trypsin digestion of commercial  $\alpha$ -CN which contains  $\alpha_{s1}$ -CN and  $\alpha_{s2}$ -CN, and the peptides released during digestion were investigated. GA showed no effect on the initial

rate of the digestion. However, the apparent degree of hydrolysis achieved its maximum value after 1 h, then decreased in the presence of GA, strongly suggesting that the cross-linking occurred between hydrophobic peptides once released from  $\alpha$ -CN by trypsin digestion. In the presence of GA, three peaks derived from  $\alpha_{\text{sl}}$ -CN disappeared and three new peaks appeared in high-performance liquid chromatography analysis. In these peptides, two Met residues corresponding to Met<sup>135</sup> and Met<sup>196</sup> in  $\alpha_{\text{sl}}$ -CN were oxidized to methionine sulfoxide residues. The oxidation of Met<sup>196</sup> was quicker than that of Met<sup>135</sup>. The inhibitory activity of TTMLW ( $\alpha_{\text{sl}}$ -CN 193–199) against angiotensin I-converting enzyme (ACE) was reduced slightly by the oxidation of its Met residue.

#### Chapter 4. Discussion

The reason why the time course of  $\alpha$ -CN in the presence of GA gave a maximum value during digestion while that of  $\beta$ -LG did not, might be related to the difference in the ratio of hydrophobic peptides derived from these two proteins, which are easily cross-linked with each other. Met residues in the  $\alpha_{\text{sl}}$ -CN-derived peptides were oxidized at different time depending on their positions in the peptides.

#### Chapter 5. General conclusion

In interpreting the findings of the studies, two points are worth highlighting. First, GA showed no effect on the initial rate of  $\beta$ -LG and  $\alpha$ -CN trypsin digestion. Second, GA induced two types of reactions on  $\beta$ -LG and  $\alpha$ -CN digestion products, cross-linking between hydrophobic peptides and oxidation of Met residues. Moreover, the result of ACE inhibitory assay indicated that Met oxidation might not affect biological properties of TTMLW. This is the first study showing that GA influenced the profile of peptide-fragmentation and induced Met-residues oxidation during trypsin digestion of proteins, and elucidating that the positions of individual Met residues in the peptides may influence their susceptibility to GA induced Met-oxidation.

#### 論文審査の結果の要旨

一般にポリフェノールと呼ばれる多様なフェノール性化合物は植物由来の食品中に豊富に含まれ、緑茶に含まれるカテキン類に代表されるように、その生理活性によってヒトの健康維持および増進への効果が期待されている。これらのフェノール性化合物にはタンパク質と相互作用するものが知られているが、その相互作用が食品中のタンパク質の消化に与える影響については研究がなされていなかった。本論文では、フェノール性化合物の一一種である没食子酸が牛乳に含まれるタンパク質のトリプシン消化に与える影響を解析し、これを初めて明らかにしている。

第1章では緒論として、まず、フェノール性化合物の多様性、没食子酸とその関連化合物について、次に、牛乳に含まれるタンパク質について、統いて、タンパク質とフェノール性の相互作用について、これまでの知見が解説されている。これらの知見、および、数種のフェノール性化合物を用いた予備実験の結果を踏まえ、本論文の目的を、没食子酸が牛乳タンパク質の消化に与える影響を明らかにすることに設定したことが記載されている。

第2章では、牛乳タンパク質として $\beta$ -ラクトグロブリンに着目している。 $\beta$ -ラクトグロブリンを没食子酸と共に試験管内にてトリプシン消化に供したところ、 $\beta$ -ラクトグロブリン単独を消化させた場合と比較して、見かけの加水分解度の低下が観察された。また、LC/IT-TOF-MS にて生じたペプチドを詳細に分析したところ、ペプチド中のメチオニン残基が没食子酸によって酸化されていることが明らかになったことが記載されている。

第3章では、前章で明らかにされた事象が他のタンパク質にも適応されるかを確認するために、牛乳タンパク質である $\alpha$ -カゼインを用いて同様の実験を行った。この結果、 $\alpha$ -カゼインにおいても没食子酸による加水分解度の低下およびメチオニンの酸化が確認された。さらに、メチオニンの酸化はペプチドの配列もしくはタンパク質中の位置特異的に生じることが明らかになった。また、 $\alpha$ -カゼインの消化によって生じる生理活性ペプチドの活性がメチオニンの酸化によっては低下されないことを確認している。

第4章では、第2章および第3章の結果を踏まえた考察が展開されている。これまでの知見より没食子酸は水溶液中でキノン体に酸化されることが予想され、このキノン体がトリプシン消化で生じたペプチド間の架橋を行ったため、見かけの加水分解度の低下が観察されたと考えられている。また、HPLC のプロファイルからこの架橋は特に疎水性のペプチドで顕著に生じていると予想されている。同様にメチオニンの酸化もキノン体との反応によって生じていると

予想されている。これらの結果から、他のフェノール性化合物あるいはタンパク質を用いた研究を推進する必要があると結論づけられている。

第5章では本研究で得られた結果が総括されている。本論文で没食子酸がタンパク質の消化に与える影響、即ち疎水性ペプチドの架橋とメチオニン残基の酸化が初めて明らかにされたことが述べられている。

以上のように、本論文からタンパク質の消化に低分子が影響するという重要な知見が得られ、この知見は食品産業に貢献すると期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【87】

氏名	大西祥晴
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26153号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Studies on Indium(III)-Catalyzed Coupling Reactions Using Carbon-Carbon Multiple Bonds as Nucleophilic Moieties (炭素–炭素多重結合を求核部位として活用する三価インジウム触媒反応に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 馬場章夫 (副査) 教授 三浦雅博 教授 芝田育也 教授 明石満 教授 井上佳久 教授 真嶋哲朗 教授 神戸宣明 教授 安蘇芳雄 教授 茶谷直人 教授 生越専介 教授 関修平

#### 論文内容の要旨

本研究では有機化合物の炭素–炭素多重結合を求核部位に利用する炭素–炭素結合形成反応の開発を目的として、数種類のカップリング反応に成功した。求電子種を十分に活性化させる能力に加えて、酸素官能基などの配位部位を持つ基質や生成物の共存下でも失活しないという特徴的な性質を有したハロゲン化インジウムを始めとするルイス酸の起用が反応達成の鍵であった。また、求核種の適切な位置に隣接基を導入することで、炭素–炭素結合形成後の中間体を安定化させる工夫を考案した。

#### 第1章：エノールアセテートを直接求核剤としたカルボニル化合物の $\alpha$ -アルキル化反応

耐プロトン性と中程度のルイス酸性を有する $\text{InI}_3$ ,  $\text{GaBr}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$ を触媒として用いることでアルコールとエノールアセテートの直接カップリング反応を達成した。本手法は幅広いアルコールおよびエノールアセテートに適用可能であり、多様な $\alpha$ -アルキル化されたカルボニル化合物の合成に成功した。また、ハロゲン化インジウムとシ

シリハライドを組み合わせた複合触媒を用いることで、より活性の低いシリルエーテルやアルキルエーテル、アセテートをアルキル化剤としたカップリング反応が効率的に進行することを見出した。

#### 第2章：エノールアセテートの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの直接Michael付加反応

$\text{InCl}_3/\text{Me}_3\text{SiCl}$ 複合触媒によるエノールアセテートの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの直接Michael付加反応を達成した。Michael付加生成物は全てエノールアセテートとして安定に単離可能であった。得られたエノールアセテート生成物に $\text{Bu}_3\text{SnOMe}$ を添加することで得られるスズエノラートを用いたラジカルカップリング反応やニトロソアルドール反応を達成して、官能基化された1,5-ジケトンの合成に成功した。

#### 第3章：アルキルクロリドを用いたプロパルギルアセテートもしくは $\beta$ -アルキニルエステルとのカスケード反応

適切な位置にエステル部位を有するアルキンを求核種とした二種類の炭素-炭素結合形成反応を達成した。アルキンとしてプロパルギルアセテートを用いた場合、アルキルクロリドとのカスケード反応により $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物が効率良く得られた。一方、 $\beta$ -アルキニルエステルを用いた反応では環化反応を伴うアルキン部位のカルボ-オキシカルボニル化が進行してラクトンが得られることを見出した。両反応では $\text{InCl}_3$ が効果的な触媒として作用した。

#### 論文審査の結果の要旨

本学位論文では有機化合物の炭素-炭素多重結合を求核部位に利用する炭素-炭素結合形成反応の開発を目的として、数種類のカップリング反応に成功している。求電子種を十分に活性化させる能力に加えて、酸素官能基などの配位部位を持つ基質や生成物の共存下でも失活しないという特徴的な性質を有したハロゲン化インジウムを始めとするルイス酸の起用が反応達成の鍵である。加えて、求核種の適切な位置に隣接基を導入して炭素-炭素結合形成後の中間体を安定化させる工夫を考案している。

#### 第1章：エノールアセテートを直接求核剤としたカルボニル化合物の $\alpha$ -アルキル化反応

耐プロトン性と中程度のルイス酸性を有する $\text{InI}_3$ ,  $\text{GaBr}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$ を触媒として用いることでアルコールとエノールアセテートの直接カップリング反応を達成している。本手法は幅広いアルコールおよびエノールアセテートに適用可能であり、多様な $\alpha$ -アルキル化されたカルボニル化合物の合成に成功している。また、ハロゲン化インジウムとシリルハライドを組み合わせた複合触媒を用いることで、より活性の低いシリルエーテルやアルキルエーテル、アセテートをアルキル化剤としたカップリング反応が効率的に進行することを見出している。

#### 第2章：エノールアセテートの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの直接 Michael 付加反応

$\text{InCl}_3/\text{Me}_3\text{SiCl}$ 複合触媒によるエノールアセテートの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの直接 Michael 付加反応を達成している。Michael 付加生成物は全てエノールアセテートとして安定に単離可能である。得られたエノールアセテート生成物に $\text{Bu}_3\text{SnOMe}$ を添加することで得られるスズエノラートを用いたラジカルカップリング反応やニトロソアルドール反応を達成して、官能基化された1,5-ジケトンの合成に成功している。

#### 第3章：アルキルクロリドを用いたプロパルギルアセテートもしくは $\beta$ -アルキニルエステルとのカスケード反応

適切な位置にエステル部位を有するアルキンを求核種とした二種類の炭素-炭素結合形成反応を達成している。アルキンとしてプロパルギルアセテートを用いた場合にはアルキルクロリドとのカスケード反応により $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物が良好な収率で得られている。一方、 $\beta$ -アルキニルエステルを用いた反応では環化反応を伴うアルキン部位のカルボ-オキシカルボニル化が進行してラクトンが得られることを見出している。両反応では $\text{InCl}_3$ が効果的な触媒として作用している。

以上のように、本論文は配位部位を有する化合物存在下においても求電子種の効率的な活性化が可能であるハロゲン化インジウムの触媒的利用、および炭素-炭素結合形成反応における中間体の安定化に寄与する隣接基を求核種に導入した点により、炭素-炭素多重結合を求核部位としたカップリング反応の開発に成功している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【88】

氏名	おの 尾上 まさみ ひろ洋
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26154 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科応用化学専攻	
学位論文名	Studies on the Synthesis of Cyclic Organosilicon Compounds via Carbon-Silicon Bond Cleavage (炭素-ケイ素結合の切断を経る環状有機ケイ素化合物の合成に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 茶谷 直人 (副査) 教授 神戸 宣明 教授 生越 専介 教授 三浦 雅博 教授 井上 佳久 教授 明石 満 教授 馬場 章夫 教授 関 修平 教授 真嶋 哲朗 教授 安蘇 芳雄 教授 芝田 育也

#### 論文内容の要旨

本研究では、テトラオルガノシランの炭素-ケイ素結合の切断を経る多様な環状有機ケイ素化合物の合成反応について研究を行った。本論文は以下の三章から構成されている。

第一章では、有機リチウム試薬を用いた炭素-ケイ素結合の切断を経る六員環状有機ケイ素化合物合成反応について述べた。これまでに知られていた炭素-ケイ素結合の切断を伴うケイ素上での置換反応が、種々の六員環状ケイ素化合物合成にも適用可能であることを見出した。得られた実験結果より、六員環形成反応の速さがリンカーポジションに依存することを明らかにした。また、シリル基上の置換基の検討結果から、本反応が五配位シリケート中間体を経て進行することが示唆された。

第二章では、ロジウム錯体を触媒として用いた新規シロール骨格形成反応について述べた。これまでにほとんど例がない触媒的な炭素-ケイ素結合の切断を伴う分子内環化反応によるジベンゾシロール合成反応を見出した。これに加えて、オルト位にシリル基を有するフェニルボロン酸と内部アルキンとの分子間カップリング反応へと展開することにより、多様性構築に優れた新たな触媒的ベンゾシロール誘導体合成反応を確立した。また、本反応の高い官能基許容性を活かすことで、これまでに合成例のない新規環状シロール骨格を構築することができた。

第三章では、第二章で述べた反応の鍵である、ロジウムによる炭素-ケイ素結合切断過程の反応機構を調べる実験を行い、その結果を考察した。ケイ素上の立体的および電子的な置換基効果を調べることにより、本反応が典型的なシリケート中間体を経る機構ではなく、ロジウム特有の機構によって進行していることが示唆された。さらに、反応をエナンチオ選択性的な炭素-ケイ素結合の切断へと展開し、キラルケイ素中心を持つキラルベンゾシロールを合成した。

以上のように、本論文では、種々の金属試薬存在下、通常不活性なテトラオルガノシラン誘導体の炭素-ケイ素結合の切断を伴う新しい反応を見出し、さまざまな環状有機ケイ素化合物合成反応へと適用できることを明らかにした。

#### 論文審査の結果の要旨

有機ケイ素化合物はケイ素に由来する特異な反応性および物性を示し、有機合成化学において重要な位置を占める化合物群である。したがって新しい有機ケイ素化合物合成法の開発は現在でも価値ある研究課題である。本論文では、不活性な第四級有機ケイ素化合物の炭素-ケイ素結合の切断を経る環状有機ケイ素化合物合成反応について述べられている。

第一章では、量論量の有機リチウム試薬を用いた六員環ケイ素化合物合成反応について、また第二章および第三章では、ロジウム触媒を用いたシロール誘導体合成反応について、合成的観点および機構的観点からそれぞれ述べられている。適切な有機金属試薬を用いることで、通常不活性な炭素-ケイ素結合の切断を起こすことが本研究の鍵である。特に第二章で述べられる反応は、これまでにほとんど例の無い触媒的な炭素-ケイ素結合の切断を含むという点で意義深い。いずれの反応においても、新しく見出した反応の特徴を活かすことにより、従来合成困難であった新規環状ケイ素骨格を構築することが可能である。

第三章では、ロジウムによる炭素-ケイ素結合の切断が、リチウムを用いた場合とは異なる機構で進行することを明らかにしている。この結果は、本手法をさらに汎用な反応へと展開させるための指標となることが期待される。また限定的な結果ではあるが、エナンチオ選択性的な炭素-ケイ素結合の切断反応により、不斉ケイ素中心を有するベンゾシロールが合成できることも見出している。

以上のように、本論文は種々の有機金属試薬を用いることで通常不活性な炭素-ケイ素結合を切断し、さまざまな環状有機ケイ素化合物が合成できることを明らかにしている。この成果は、有機ケイ素化合物合成において、クロロシランやヒドロシランに依存しない新たな方法論を提案するものであり、有機合成化学の発展に貢献するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	星 本 陽 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学 位 論 文 名	Studies on Catalytic Transformation of Aldehydes via $\eta^2$ -Coordination to Nickel(0) (0価ニッケルへの $\eta^2$ -配位を鍵とするアルデヒドの触媒的分子変換反応に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 生越 専介 (副査) 教 授 茶谷 直人 教 授 神戸 宣明 教 授 三浦 雅博 教 授 井上 佳久 教 授 明石 満 教 授 馬場 章夫 教 授 関 修平 教 授 真嶋 哲朗 教 授 安蘇 芳雄 教 授 斎田 育也

#### 論文内容の要旨

本研究では、カルボニル基のNi(0)に対する  $\eta^2$ -配位を鍵とするアルデヒドの分子変換方法の開発を行った。これらの反応の達成には電子供与能が高いN-ヘテロサイクリックカルベン配位子を用いることが重要であった。

本論文は五章構成となっており、第一章では緒言を述べた。

第二章では、Ni(0)触媒を用いたアルケンの分子内ヒドロアシル化反応によるベンゾサイクリックケトンの新規合成法の開発を行った。錯体化学的手法を用いることで、 $\eta^2:\eta^2$ -エナール錯体、さらにオキサニッケラサイクルを単離し、これらが本触媒反応に関与していることを明らかにした。本反応は、脱カルボニル反応を回避した高効率かつ環境に与える負荷が少ないヒドロアシル化反応である。

第三章では、Ni(0)が、アルデヒドの二量化によるエステル合成反応(Tishchenko反応)の高活性な触媒となることを見出した。本反応は、ビス( $\eta^2$ -アルデヒド)Ni(0)錯体の形成を鍵としていることを錯体化学的なアプローチにより示した。

更に、第四章では第三章で得られた知見を交差Tishchenko反応の開発へと展開した。Ni(0)触媒存在下、脂肪族アルデヒドと芳香族アルデヒドを反応させることで選択性的に单一の交差エステルが生成した。これは、百年以上に渡り、有機合成における課題として多くの化学者がその開発に挑戦してきた交差Tishchenko反応を、世界で初めて達成したものである。また、反応速度論に基づく考察により、本反応はジオキサンニッケラサイクル中間体からの $\beta$ -水素脱離を経由して進行していることを明らかとした。

第五章では、( $\eta^2$ -アルデヒド)Ni(0)錯体におけるオキサニッケラシクロプロパン構造の寄与を利用した、アリールシランの求電子付加を経由するベンゾオキサシロール合成を開発した。

典型金属、及び遷移金属を用いたアルデヒドの活性化、それに続く分子変換反応は今日の有機化学において必要不可欠な手法の一つである。本研究はカルボニル基の Ni(0)に対する  $\eta^2$ -配位を鍵とするアルデヒドの分子変換方法の開発に従事したものであり、これらの結果は、従来の  $\eta^1$ -配位を経る反応では実現できないアルデヒドの変換反応を複数達成した。主な成果を要約すると以下の通りである。

1. Ni(0)触媒を用いたアルケンの分子内ヒドロアシル化反応によるベンゾサイクリックケトンの新規合成法の開発を達成している。錯体化学的手法を用いることで、 $\eta^2:\eta^2$ -エナール錯体、さらにオキサニッケラサイクルを単離し、これらが本触媒反応に関与していることを明らかにしている。本反応は、脱カルボニル反応を回避した高効率かつ環境に与える負荷が少ないヒドロアシル化反応であるため高い評価に値する。
2. Ni(0)が、アルデヒドの二量化によるエステル合成反応 (Tishchenko 反応) の高活性な触媒となることを示している。本反応は、ビス( $\eta^2$ -アルデヒド)Ni(0)錯体の形成を鍵としていることを錯体化学的なアプローチにより示している。
3. 上記 2 で得られた知見を交差 Tishchenko 反応の開発へと展開している。Ni(0)触媒存在下、脂肪族アルデヒドと芳香族アルデヒドを反応させることで選択的に单一の交差エステルが生成することを示している。これは、百年以上に渡り、有機合成における課題として多くの化学者がその開発に挑戦してきた交差 Tishchenko 反応を、世界で初めて達成したものであるため非常に高い評価に値する。また、反応速度論に基づく考察により、本反応はジオキサニッケラサイクル中間体からの  $\beta$ -水素脱離を経由して進行していることを明らかにしている。
4. ( $\eta^2$ -アルデヒド)Ni(0)錯体におけるオキサニッケラシクロプロパン構造の寄与を利用した、アリールシランの求電子付加を経由するベンゾオキサシロール合成を開発している。

以上のように、本論文は遷移金属への  $\eta^2$ -配位を鍵とするアルデヒドの分子変換方法の開発に取り組み、従来の方法とは一線を画する手法を発展させた。加えて、反応機構研究を錯体化学および物理化学的視点から評価しており、論理的な考察が丁寧に成されている。本論文で得られた知見は、当該分野の応用化学研究の発展を大いに促すと期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	ほん しょう よし ひと
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26156 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学 位 论 文 名	Studies on Local Charge-Carrier Transport in Organic Semiconductors and Their Interfaces Probed by Microwave (マイクロ波プローブによる有機半導体中および半導体材料界面の局所的電荷輸送特性評価に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 関 修平 (副査) 教 授 井上 佳久 教 授 三浦 雅博 教 授 茶谷 直人 教 授 明石 満 教 授 馬場 章夫 教 授 神戸 宣明 教 授 生越 専介 教 授 芝田 育也 教 授 真嶋 哲朗 教 授 安蘇 芳雄

## 論文内容の要旨

近年、アモルファスシリコンの代替を目指し、polythiophene などに代表される有機半導体が種々の電子デバイスへと応用されている。電子デバイスへの応用に際し、重要視される物理量として電荷キャリア移動度  $\mu$  ( $\text{cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) が挙げられる。この電荷キャリア移動度は、デバイスの性能を大きく左右する物性の一つであるが、有機材料中の電荷キャリアの移動度はその合成・精製方法や構造的な理由から、電荷キャリアのトラップサイトとなる不純物や表面構造、グレイン境界などの構造欠陥が多く含まれる。これは、移動度が素子作製の条件に強く依存し、何桁も異なることを意味する。有機半導体の伝導特性に関する統一的な解釈を可能にするモデルの提案のためのも、外的要因が少ない条件下で有機物が示すべき本来の移動度を測定することは、有機半導体材料を用いた電子デバイスのさらなる活躍の場を広げるための最重要事項である。そこで、本学位論文では、有機半導体がもつ本質的伝導特性評価を行うための測定手法の開発、およびその測定手法から得られた有機半導体の電気伝導性の評価に関する一連の研究をまとめた。本学位論文の構成は、序論では、過去のマイクロ波空洞共振器から得られる諸物性の研究報告を例に挙げ、それらを基に電気伝導度の導出を行うことで、マイクロ波分光法により得られた電荷輸送特性について論述した。第一章では、マイクロ波分光法をもじいて、 $\sigma$ 共役分子骨格に沿った分子内電荷キャリア移動度測定に関する研究を論述した。 $\sigma$ 共役分子骨格を有する polysilane は、側鎖による骨格の剛直性制御が可能である。骨格の剛直性は共役の広がりと相関しており、電荷輸送特性の向上には共役の拡張が最も重要である。そこで、光学活性側鎖基を導入し、極限まで骨格を固定することで  $\sigma$ 共役分子骨格が有する最大分子内ホール移動度の算出を行ったところ、polysilane 中では最も高い、 $0.36 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$  というアモルファスシリコンに迫る値が得られた。以上から、 $\sigma$ 共役分子骨格は側鎖による強い構造規制で、アモルファスシリコンに匹敵する性能があることが実験的に示された。第二章では、 $\pi$ 共役骨格固定の方法論について論述した。 $\pi$ 共役骨格の共役平面性の向上は電気伝導特性において非常に重要である。そこで polythiophene 骨格において高い平面

性を維持し、電荷付与に伴う構造緩和の影響を極限まで抑えた自己貫通型polythiopheneの分子内ホール移動度を求めたところ $0.9 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ と $\sigma$ 共役分子骨格と同様、 $\pi$ 共役骨格においてもアモルファスシリコンに匹敵する性能があることが実験的に示された。第三章ではマイクロ波分光法をさらに応用し、有機半導体-絶縁体界面の電気伝導特性に関する研究について論述した。pentacene-絶縁体界面に局在した電荷の局所的運動をマイクロ波でプローブする新規手法により得られたホール移動度は、バンド伝導を示唆する結果であった。以上、本学位論文では、マイクロ波を用いた電荷キャリア移動度測定手法の開発と測定により、種々の有機半導体の本質的電荷キャリア移動度の解明と物性予測を可能とした点が本研究の最大の成果である。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、有機半導体がもつ本質的伝導特性評価を行うための測定手法の開発、およびその測定手法から得られた有機半導体の電気伝導特性の評価に関する一連の研究結果から、有機エレクトロニクス材料開発に向けた本質的伝導特性の解明を目指している。本論文で得られた主たる研究成果は以下の通りである。

- (1) 研究の根幹である電気伝導度測定の原理を導出し、マイクロ波分光法により得られる電荷輸送特性について論述している。また、従来の直流電場を用いた電荷キャリア移動度測定法Time-of-Flight (TOF) 法、Field-Effect Transistor (FET) 法における問題点を指摘し、その解決策としてのマイクロ波交流電場を用いたFlash-Photolysis Time-Resolved Microwave Conductivity (FP-TRMC) 法の優位性を議論している。
- (2) 2種類の共役主鎖骨格 ( $\sigma$ 共役骨格、 $\pi$ 骨格) をもつ高分子に注目し、側鎖による主鎖骨格の構造自由度の抑制から、高分子鎖上への電荷に対する再配向エネルギーの極小化を図り、分子鎖内の高い電荷移動度の実現を目指している。 $\sigma$ 共役骨格を有する分子には、側鎖による骨格の剛直性制御が可能なpolysilaneを選択している。特に、過去の報告例から、最も剛直な骨格を有する光学活性側鎖有するpolysilaneを選択している。FP-TRMC 法により得られた分子鎖内部のホール移動度からは、側鎖による $\sigma$ 共役骨格の構造規制次第では、無機半導体で最も広く用いられているアモルファスシリコンの性能に匹敵する可能性があることを提案している。 $\pi$ 共役骨格有する分子についても、縮環構造、被覆環状構造を有するpolythiophene誘導体を用いながら骨格構造と分子鎖内ホール移動度の相関を求め、 $\pi$ 共役骨格に関する分子設計の指針を提案している。FP-TRMC法により得られた分子鎖内ホール移動度からは、 $\sigma$ 共役骨格同様に $\pi$ 共役骨格についてもアモルファスシリコンの代替材料としての可能性を十分に保証するものであることを示している。
- (3) Pentaceneを用いたFET素子のPentacene-絶縁体界面に注目し、パルク中とは異なる界面の分子配向、結晶性を反映した本質的伝導特性評価を行うための新規測定手法(Field-Induced Time-Resolved Microwave Conductivity: FI-TRMCM) の開発、方法論について述べられている。FI-TRMC法により、空気中のpentacene移動度測定において局所運動領域における電子輸送が確認され、電荷キャリアの局所的運動の本質的伝導特性評価に対する優位性が示されている。さらに、ホール移動度からは、バンド伝導を支持する結果が得られている。
- 以上のように、本論文は、マイクロ波を用いた電荷キャリア移動度測定手法の開発により、種々の有機半導体の本質的電荷キャリア移動度の解明と物性予測を可能とした点で有機エレクトロニクス分野の発展に極めて高い意義がある。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【91】

氏名	あさ 麻野 敦 資
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26157 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Studies on 1-Dimensional Polymer Nanostructures with Functional Surfaces Prepared by Single Particle Nano-Fabrication Technique (一次元高分子ナノ構造体の単一粒子反応を利用した形成と機能化に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 関 修平 (副査) 教授 井上 佳久 教授 三浦 雅博 教授 茶谷 直人 教授 明石 満 教授 馬場 章夫 教授 神戸 宣明 教授 生越 専介 教授 芝田 育也 教授 真嶋 哲朗 教授 安蘇 芳雄

### 論文内容の要旨

高分子に放射線を照射するとイオン化、励起をへて、分解や架橋が起こる。放射線照射によって生成した、イオン・ラジカルといった励起種は、イオン分子反応、ラジカル反応によって、共有結合の解離、結合の生成などが複雑な形で生じる。主な過程として、高分子鎖の切断、側鎖の解離、高分子鎖間での架橋が挙げられる。多くの高分子では、主鎖の切断と架橋が共に進行するが、切断が主として生じる分解型、架橋が主として生じる架橋型の高分子が存在する。照射伴うエネルギー付与から引き起こされる化学反応は、多くの場合低分子化合物を用いたモデリングが良い近似を与えるが、高分子材料中では、溶解特性・強度などの巨視的物性も分子量に強く依存しているため、少ない架橋点や反応点が決定的な影響を与える。荷電粒子の放射線化学ではターゲットを通して放射線照射によって架橋型の反応を示す高分子を選択した場合、付与されるエネルギーによりイオントラック内にイオン・ラジカルといった反応性の中間体を生成し、分子間架橋反応を介した高分子材料のゲル化を引き起こす。このようにエネルギー付与による励起種が生じる限定空間における化学反応により、粒子の飛跡に沿ったナノ構造体を生成することができる。高エネルギー荷電粒子を利用した、単一粒子ナノ加工法 (single particle nano-fabrication technique, SPNT) は光や放射線を収束させて構造体を形成するのではなく、単一の粒子を用いて一つのナノ構造体を形成することが可能である。以上の背景のもと、本学位論文では、生体・合成高分子をベースとしたナノ構造体形成とその機能化を目的に、タンパク質・機能性材料からのナノ構造体形成に取り組み、生体高分子のみから構成されるナノ構造体、および機能性分子を内包したナノ構造体の形成を行った。さらに、化学反応を利用して表面修飾によるナノ構造体への機能性付与を目指し、分子内に反応点を有する高分子材料を設計・合成し、ナノ構造体の形成・表面の機能化に取り組んだ。本論文は、緒言および三つの章から構成されており、第一章では、タンパク質をベースとした一次元ナノ構造体の形成について議論した。SPNTを利用しタ

ンパク質から直接ナノ構造体を形成することに成功した。また酵素反応による構造体の崩壊が観察されたことから、SPNTがタンパク質のアミノ酸配列をある程度維持したままナノ構造化されていることが明らかとなった。第二章では、合成高分子をベースとしたナノ構造体の機能化および形状制御について議論した。ナノ構造化可能な高分子材料に機能性分子を混合することにより、機能を保持したナノ構造体の直接的な形成に成功した。また高分子材料への化学修飾やγ線照射により形成されるナノ構造体の断面半径を制御することが可能であった。第三章では、分子内に反応点を有するポリスチレンのナノ構造体形成および機能化について議論した。分子内に反応点を有するポリスチレンは高い架橋効率を示し、現像条件による配向制御・凝集構造の制御が可能であった。またナノ構造体表面は反応性を維持しており表面修飾が可能でタンパク質を被覆した一次元ナノ構造体の形成に成功した。以上、本学位論文では、一次元高分子ナノ構造体の単一粒子反応を利用した形成と機能化に成功した点が本研究の最大の成果である。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、単一粒子反応を利用したタンパク質・機能性材料をベースとした直接的な機能性ナノ構造体の形成、および化学反応を利用した表面修飾によるナノ構造体の機能化に関する一連の研究により、形成されたナノ構造体の内部・表面構造の解明、効率的なナノ構造体の機能化の開発を目指している。本論文で得られた主たる研究成果は以下の通りである。

- (1) 高エネルギー荷電粒子が高分子材料内で引き起こす単一粒子反応を利用したナノ構造体形成手法である Single Particle Nano-Fabrication Technique (SPNT) を用いることにより、一般的に微細加工が困難とされる生体高分子からの直接的なナノ構造体形成について述べられている。さまざまなタンパク質からのナノ構造体形成により、SPNTの幅広い材料に対しての適用可能性を示唆している。さらに、形成された生体高分子ナノ構造体に対して酵素分解反応、表面修飾反応を利用することにより構造体の内部・表面構造の解明、構造体形成後のタンパク質の機能の保存性が議論されている。
- (2) 放射線架橋が困難な機能性材料からの直接的な機能性ナノ構造体形成手法を提案している。シクロデキストリンを内包したナノ構造体形成では、ガス検知センサーの高感度化を実現し、SPNTにより形成されるナノ構造体の有用性を実証している。また、架橋反応の促進を目的とした高分子材料への官能基導入により、ナノ構造体形成に適した反応基の模索を行い、高い機械的強度・アスペクト比を示すナノ構造体形成に成功している。
- (3) 分子内に反応点を有するポリスチレン誘導体が高い架橋効率を示すことに注目し、高い機械的強度を有するナノ構造体の形成、現像手法・条件によるナノ構造体の配向・凝集構造の制御が述べられている。さらに分子鎖内に存在する反応点は、放射線に対する架橋反応を促進させるだけでなく、ナノ構造体形成後も反応性が維持されている。同時に化学反応を利用したナノ構造体表面への生体・合成高分子の修飾・機能化が可能であることが示されており、トップダウン的な侧面を有するナノ構造体形成手法であるSPNTと、ボトムアップ的な手法である表面修飾反応を組み合わせることにより、既存の手法では実現困難なサイズ領域での新しい機能性ナノ構造体の形成手法を提案している。また新しい反応起点としてフェニルアセチレン部位を導入することにより、従来ナノ構造化が困難であった低分子化合物からの直接ナノ構造体形成が可能であることが示されている。

以上のように、本論文は、単一粒子反応を利用したナノ構造体形成手法により、生体・合成高分子をベースとしたナノ構造体形成・機能化に成功している。生体高分子の直接的なナノ構造体形成、化学修飾による機能化が可能な表面を有するナノ構造体の開発により、従来の概念を覆す新しい微細加工分野の開拓として極めて高い意義がある。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	栗 女 泰 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用化学専攻
学 位 论 文 名	Studies on Sulfur Dioxide Gas Sensors Based on Ag <sup>+</sup> or Zr <sup>4+</sup> Ion Conducting Solid Electrolytes (銀イオンまたはジルコニウムイオン伝導体を用いたSO <sub>2</sub> ガスセンサに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 今中 信人
	(副査) 教 授 井上 豪 教 授 町田 憲一 教 授 桑畠 進 教 授 大島 巧 教 授 林 高史 教 授 南方 聖司 教 授 宇山 浩 教 授 平尾 俊一 教 授 安藤 陽一 教 授 古澤 孝弘

### 論文内容の要旨

本研究では、長期間安定してSO<sub>2</sub>ガスを検知可能な固体電解質型ガスセンサの開発を目的とした。本研究で得られた主な成果を以下に示す。

第一章では、低温でSO<sub>2</sub>ガスを検知可能なガスセンサの開発を目指し、固体電解質として熱安定性、機械的強度及びイオン伝導性に優れた新規な銀イオン伝導体(Ag<sub>2.6</sub>Sc<sub>1.8</sub>Nb<sub>0.2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)を選択し、参照極として低温でも電気抵抗の低い銀金属を、検出補助極として硫酸銀(Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)を用いたSO<sub>2</sub>ガスセンサを作製し、そのSO<sub>2</sub>ガス検出特性について調べた。その結果、本センサは450°Cにおいて可逆かつ理論的にSO<sub>2</sub>ガス濃度を検知可能であることが明らかとなった。

第二章では、長期間安定してSO<sub>2</sub>ガス濃度を検知可能な固体電解質型SO<sub>2</sub>ガスセンサの開発を目指した。固体電解質として高いイオン伝導性を有し、高濃度のSO<sub>2</sub>ガス雰囲気中でも分解されない4価のジルコニウムイオン伝導体(Zr<sub>39/40</sub>TaP<sub>2.9</sub>W<sub>0.1</sub>O<sub>12</sub>)を選択し、イットリア安定化ジルコニア((ZrO<sub>2</sub>)<sub>0.92</sub>(Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>0.08</sub>)を参照物質に、オキシ硫酸ラントン(La<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)に低融点を示す0.8Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>+0.2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>共晶混合物(融点: 530°C)を固溶させた0.7La<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-0.3(0.8Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>+0.2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)を検出補助極に用いたガスセンサが、480°Cにおいて1ヶ月以上安定してSO<sub>2</sub>ガス濃度を検知可能であることを明らかにした。

第三章では、センサ素子構造の改良及び検出補助極の形態制御によりジルコニウムイオン伝導体を用いたSO<sub>2</sub>ガスセンサの低温作動化を目指した。センサ素子抵抗を低減するために参照極として、ジルコニウムイオン伝導体上にジルコニウム金属を用い、また、高イオン伝導性を示す0.7La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>-0.3(0.8Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>+0.2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)にポリメタクリル酸メチル(PMMA)を添加することで表面積を増大させた検出補助極を新たに開発した結果、400°Cにおいて1ヶ月以上SO<sub>2</sub>ガス濃度を可逆かつ理論的に検知可能なセンサの開発に成功した。

### 論文審査の結果の要旨

申請者は、環境及び人体に対して悪影響を与える亜硫酸ガス(SO<sub>2</sub>)を検知できるガスセンサの開発を目指し、センサ素子の改良、新しい検出補助極材料の開発ならびに検出補助極材料の形態制御を行うことにより、固体電解質型ガスセンサの長期安定性および低温作動化の実現に成功した。ここで申請者は、従来のセンサにおける課題点であった低温領域におけるセンサ素子の電気抵抗の高さを克服するために、固体電解質として熱安定性、機械的強度及びイオン伝導性に優れたAg<sup>+</sup>イオン伝導体(Ag<sub>2.6</sub>Sc<sub>1.8</sub>Nb<sub>0.2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)に着目した。さらに、参照極として電気抵抗の低いAg金属を用いた新しい構成のセンサ素子を開発し、そのSO<sub>2</sub>ガス検出特性を調べた結果、450°CでのSO<sub>2</sub>ガス検知を実現している。また、申請者は開発したガスセンサの特性劣化が、被検ガスであるSO<sub>2</sub>ガスによって引き起こされる固体電解質材料の分解に起因していることに着目し、被検ガスに対する耐久性的観点から固体電解質材料の探索を行った。その結果、Zr<sup>4+</sup>イオン伝導体(Zr<sub>39/40</sub>TaP<sub>2.9</sub>W<sub>0.1</sub>O<sub>12</sub>)が高濃度のSO<sub>2</sub>ガス雰囲気中でも分解されることなく安定であることを見出し、それを構成材料としたガスセンサが長期間安定してSO<sub>2</sub>ガスを検知できることを明らかとしている。

また、申請者は化学的安定性に優れた母体化合物に硫酸塩を固溶させた新しい検出補助極材料の開発も行なっており、より低融点を示す硫酸塩を母体化合物に固溶させた検出補助極材料が低温でのSO<sub>2</sub>ガス検知に効果的であることを明らかとしている。さらに、ポリメタクリル酸メチル(Polymethymethacrylate; PMMA)を添加することで比表面積を増大させた検出補助極材料をZr<sup>4+</sup>イオン伝導体及びZr金属と組み合わせることで400°CにおいてSO<sub>2</sub>ガスを検知できることも明らかとしている。

以上のように、本論文ではセンサ素子の改良、新しい検出補助極材料の開発及び検出補助極材料の形態制御を行うことにより、セシサの実用化の課題となっているセンサ作動温度の低下及び長期安定性の向上を実現することに成功している。本論文で得られた知見は、SO<sub>2</sub>ガスのみならず、他のガスを対象としたセンサへの応用も期待できることから、今後の固体電解質型ガスセンサの開発において一つの重要な指標となり得るものであり、ガスセンサの実用化に大きく寄与するものであると考えられる。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	え 江 とう かず 馬
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26159号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Synthesis and Characterization of Topological Insulators and Related Materials (トポロジカル絶縁体およびその関連物質の合成と物性研究)
論文審査委員	(主査) 教授 安藤 陽一 (副査) 教授 今中 信人 教授 桑畠 進 教授 井上 豪 教授 大島 巧 教授 林 高史 教授 南方 聖司 教授 宇山 浩 教授 平尾 俊一 教授 町田 憲一 教授 古澤 孝弘

### 論文内容の要旨

本論文においては、新しい機能性材料であるトポロジカル絶縁体およびその関連物質を対象に、単結晶作製・磁気輸送特性測定を主な手法として新たなトポロジカル絶縁体の化学と物理を発見・解明する事を指して行った研究の結果をまとめた。

第1章では、トポロジカル絶縁体に関するこれまでの研究開発の経緯と現状について述べ、本研究の目的と意義を概括した。

第2章では、スピントラベル相互作用が強いナローバンドギャップ半導体であるPbSの輸送特性測定を行った研究について述べた。観測されたShubnikov-de Haas (SdH) 振動の振舞いは電流と磁場の向きの相対関係に依存しており、それがスピントラベルの違いによって生じている事を示した。さらにこの物質では磁気抵抗の角度依存性に特異的な振舞が見られ、その要因として、スピントラベル相互作用、static skin effect、古典輸送領域から量子輸送領域へのクロスオーバー、の三者が関係している事を論じた。これにより、スピントラベル相互作用が強い物質系の輸送現象に現れる振舞を理解する上で有用な知見を得た。

第3章では、トポロジカル絶縁体物質として注目されているBi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>の詳細な輸送特性測定を行った研究について述べた。5×10<sup>18</sup> cm<sup>-3</sup>の電子濃度を持つ単結晶試料における極低温磁気抵抗測定の結果、顕著な角度依存振動現象が観測された。同じ試料で観測されたSdH振動からBi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>のフェルミ面の形状を決定し、その結果を用いて磁場中抵抗の角度依存性をシミュレートする事により、観測された現象の起源が3次元のフェルミ面のランダウ量子化によるものである事を明らかにした。

第4章では、鉛を主要元素として含む混晶組成化合物であるPb(Bi<sub>1-x</sub>Sb<sub>x</sub>)<sub>2</sub>Te<sub>4</sub>という物質に関する研究について述べた。角度依存光電子分光(ARPES)測定の結果、この物質がこれまで実証されていなかった鉛系物質で初のトポロジカル絶縁体である事が明らかになった。またこの物質では組成xを変化させる事により、キャリアの符号をn型からp型にまで変化させる事が可能であると判明した。一方、輸送特性の測定結果からは、キャリアの符号

が変化する付近の組成であっても、バルクのキャリア濃度を十分に小さくするのが難しい事が明らかになった。これは $Pb(Bi_{1-x}Sb_x)2Te_4$ における主な結晶欠陥が元素の相互置換であり、その制御が困難であることによるものと考えられるこを議論した。

第5章では鉛系化合物でホモガス系列を形成する( $PbSe$ )<sub>*s*</sub>( $Bi_2Se_3$ )<sub>*m*</sub>の研究について述べた。ARPES測定の結果、この多層ヘテロ構造物質ではそのヘテロ界面にトポジカルな表面状態が存在する事が明らかになった。また実験から得られたバンド構造は、組成式の*m*に対応した系統的な変化を示し、これは過去に行われた $Bi_2Se_3$ の超薄膜での研究で報告された層数に対応したバンド構造の変化とよく似ている事が明らかになった。これは $Bi_2Se_3$ 層がこの物質中では実質的に量子井戸になっており、そのため電子状態の量子化が起こっている事を示唆するものであることを議論した。これにより、トポジカル表面状態を人工的に制御する上で有用な知見を得た。

第6章では、本研究で得られた成果とその意義を要約した。

論文審査の結果の要旨

本論文はトポジカル絶縁体という新しい種類の固体物質を対象に、その学理の確立および応用に向けた新物質の開発を目指して行われた研究をまとめたものである。得られた主な成果を要約すると以下の通りである。

(1) トポロジカル絶縁体と同様に強いスピン軌道相互作用によって物性が支配されているスピンホール絶縁体の候補物質である PbS を対象とした輸送特性の測定を行い、その物質の単純なフェルミ面からは説明できない異常な角度依存磁気抵抗の振舞を観測している。測定された種々の輸送特性を解析し、スピン軌道相互作用がもたらす影響、static skin effect の影響、等のいくつかの要因がその振舞に関係しているという事を論じており、これまで見い出されていなかったスピン軌道相互作用が強い物質系の新しい輸送現象の振舞の詳細を報告したといえる。

(2) トポロジカル絶縁体  $\text{Bi}_2\text{Se}_3$  の輸送特性測定を行い、そこで観測された磁気抵抗の角度依存振動現象に対して、その起源が 3 次元フェルミ面のランダウ量子化にある事を詳細な理論解析によって明らかにしている。ここで得られた知見は、 $\text{Bi}_2\text{Se}_3$  および他のトポロジカル絶縁体での輸送特性測定において 2 次元と 3 次元のフェルミ面を区別する際に大有用だといえる。

(3) 鉛系化合物の  $Pb(Bi_{1-x}Sb_x)_2Te_4$  が新たなトポジカル絶縁体である事を実証しており、この実験当時まだ報告がなかった鉛系物質におけるトポジカル絶縁体をいち早く発見した研究である。またこの物質ではその組成を変化させることにより伝導キャリアの符号を反転させる事が出来る事を明らかにしており、化学ボテンシャルを広い範囲で制御できるトポジカル絶縁体として有用であることを示した重要な結果だといえる。

(4) 鉛系化合物でホモガス系列を形成する( $\text{PbSe}_5$ )<sub>n</sub>( $\text{Bi}_2\text{Se}_3$ )<sub>3m</sub>に着目した研究を行い、そのヘテロ構造の界面でトボロジカルな表面状態が存在する事を見い出している。この結果は、自然に構成されるヘテロ構造物質がトボロジカル絶縁体の新たな研究対象となり得る事を示しているのに加えて、トボロジカル表面状態を人工的に制御する方法の新たな可能性を提示するものとして、大変に有用だといえる。

以上のように本論文では、トポロジカル絶縁体およびその関連物質における角度依存磁気抵抗測定を用いた詳細な輸送特性の研究によってこれらの物質における輸送現象の学理の確立に貢献しているに加えて、鉛系化合物で斬新なトポロジカル絶縁体の物質開発を行う事によりこれまで比較的限られていた研究対象を広げる事に貢献している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

— [94]

氏名 大村 聰  
 博士の専攻分野の名称 博士(工学)  
 学位記番号 第26160号  
 学位授与年月日 平成25年3月25日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
                   工学研究科応用化学専攻  
 学位論文名 Development of Chirality-Organized Redox-Active Conjugates with  
                   Oligoanilines  
                   (不斉組織化されたレドックス活性なオリゴアニリン共役系の開発)  
 論文審査委員 (主査)  
                   教授 平尾俊一  
                   (副査)  
                   教授 今中信人 教授 井上豪 教授 宇山浩  
                   教授 大島巧 教授 桑畠進 教授 林高史  
                   教授 南方聖司 教授 町田憲一 教授 安藤陽一  
                   教授 古澤孝弘

## 論文内容の要旨

本論文は、 $\pi$  共役系高分子ポリアニリンの不齐構造制御およびその部分構造を用いた新規 $\pi$  共役系の開発を目的としたものであり、緒言、本論3章、および総括より構成されている。得られた知見を総括すると以下のようになる。

緒言では、本研究の目的と意義ならびにその背景について述べた。すなわち、 $\pi$  共役系高分子の持つ導電性などの特性や、金属との錯形成に基づく金属含有ポリマーについて、これまでの報告例を紹介した。また、不齊構造誘起された $\pi$  共役系高分子の研究や機能化、不齊の発現方法に関する報告例について言及した。これらの背景の中で、 $\pi$  共役系高分子のひとつとして、ポリアニリンに関するこれまでの研究展開例を他の $\pi$  共役系高分子の例を交えながら言及し、従来とは異なる手法に基づいたポリアニリンの不齊構造誘起によって得られることが期待される構造特性および電子的特性を明らかにする必要性を示した。

第一章では、アミノ酸部位を導入したポリアニリンについて、アミノ酸部位としてアラニン構造を有する部位を導入したアニリン誘導体を合成し、重合反応によって得られたポリアニリン誘導体において、アニリン鎖部位の不齊構造が誘起されることを紫外可視吸収および円二色性スペクトルの測定により明らかとしている。オリゴアニリン誘導体を用いた溶液状態におけるプロトンNMR実験およびFT-IR測定により、アミノ酸部位のカルボニル基とアニリン鎖部位のアミノ基の間で分子内水素結合が形成され、分子内水素結合形成に基づくアニリン鎖部位の不齊構造誘起が起こることを見出している。

第二章では、ポリアニリンの部分構造であるフェニレンジアミン誘導体を用いた検討において、アミノ酸部位の導入による分子内水素結合形成により、フェニレンジアミンおよびその酸化体であるキノンジイミン部位において不齊構造誘起されていることを明らかとしている。また、レドックス中間体であるラジカル種において、分子内水素結合の形成によりラジカル種が安定化され、不齊構造が保持されていることを分光学的見地より明らかとしている。さらに、導入するアミノ酸部位の位置を変化させることにより、アニリン鎖の立体を制御可能であることを単結晶構造解析およびプロトンNMR実験より明らかとした。

第三章では、第二章で研究したフェニレンジアミン誘導体およびその前駆体化合物において観測された、発光特性について言及している。これらの誘導体はレドックス活性を有しており、レドックス状態を変化させることにより発光挙動のスイッチングが行えることを発光スペクトル測定により明らかとしている。

総括では、以上の研究結果をまとめ、不斉構造を有する $\pi$ 共役系の開発における基礎的な知見を多く提供できることを示した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、不斉構造制御された $\pi$ 共役系高分子ポリアニリンを土台として用いる新規共役系の開発を目的としたものであり、得られた知見を総括すると以下のようになる。

(1) 後述する化合物の前駆体であるフェニレンジアミン誘導体において、発光特性を示すことを見出している。この誘導体はレドックス活性を有しており、レドックス状態を変化させることにより発光挙動のスイッチングが行えることを発光スペクトル測定により明らかとした。また、芳香環に導入する置換基の位置を変化させることにより、発光波長の調節が可能であることを示している。

(2) アミノ酸部位を有するオリゴアニリン誘導体を合成し、溶液状態における $^1\text{H}$  NMR 実験およびFT-IR 測定により、アミノ酸部位のカルボニル基とアニリン鎖部位のアミノ基の間で分子内水素結合の形成を見出した。分子内水素結合に基づいた不斉構造が誘起されることを、UV および CD スペクトルの測定より明らかとしている。

(3) ポリアニリンの部分構造であるフェニレンジアミンおよびキノンジイミン誘導体を用いた検討において、アミノ酸部位の導入による分子内水素結合形成により不斉構造誘起されることを明らかとしている。また、レドックス中間体であるラジカル種において、分子内水素結合の形成により不安定ラジカル種が安定化され、不斉構造が保持されていることを分光学的見地より明らかとした。

(4)(3)の誘導体において、導入するアミノ酸部位の位置を変化させることにより、アニリン鎖の立体を制御可能であることを単結晶構造解析および $^1\text{H}$  NMR 実験より明らかとした。また、レドックス中間体であるラジカルカチオン種が分子内水素結合により安定化され、不斉構造が保持されることを見出している。

(5) アミノ酸部位を有するキノンジイミン誘導体において、パラジウム塩との錯形成に基づき不斉構造を有する二核の金属錯体が得られることを示した。X 線結晶構造解析および CD スペクトルより不斉構造特性を明らかとし、CV 測定より錯形成に基づくレドックス特性の検討を行っている。

以上のように、本論文はポリアニリンおよびその誘導体の不斉構造制御およびレドックス特性に関する基礎科学的な研究であり、アミノ酸部位の導入による分子内水素結合の形成に基づくアニリン鎖部位の不斉構造誘起、分子内水素結合形成に起因するレドックス中間体ラジカル種の安定化、および部分構造における発光特性の制御等の知見が得られており、 $\pi$ 共役系分子の機能化の開発に貢献するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【95】				
氏名	柿倉泰明	かきくらやすあき	明	
博士の専攻分野の名称	博士(工学)			
学位記番号	第 26161 号			
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
工学研究科応用化学専攻				
学位論文名	Construction of Multidimensional and Hierarchical Hemoprotein Assemblies on Substrate Surfaces			
(基板上における多次元および階層状ヘムタンパク質集合体の構築に関する研究)				
論文審査委員	(主査) 教授 林 高史			
(副査) 教授 南方 聖司 教授 井上 豪 教授 宇山 浩 教授 今中 信人 教授 大島 巧 教授 桑畑 進 教授 平尾 俊一 教授 町田 勝一 教授 安藤 陽一 教授 古澤 孝弘				

### 論文内容の要旨

近年、バイオデバイスを指向して、基板上でのタンパク質の配列および積層化が試みられている。本論文ではその足掛かりとして基板上にタンパク質の集合体を構築する研究について記述した。本研究では、構成単位となるタンパク質としてヘム分子と特異的な相互作用を示すヘムタンパク質を用いた。ヘム分子を人工的にヘムタンパク質表面に共有結合で修飾し、ヘムタンパク質間に特異的な相互作用を誘起することで、2次元状または階層状ヘムタンパク質集合体を基板上に構築した。

第2章では、直鎖状ヘムタンパク質と、要分子を用いた2次元ヘムタンパク質ネットワークを基板上に構築する手法と、それらの集合挙動について記述した。ヘムタンパク質表面に合成ヘムを部位特異的に修飾し、余剰のヘムを除去してモノマーユニットを調製した。顕微鏡観察の結果、合成ヘムとタンパク質マトリックス間での相互作用による直鎖構造の形成を確認した。モノマーユニットに対して、分岐点の役割をする要分子であるヘム3量体分子を添加すると、多数の枝分かれ構造を有する2次元ネットワークが構築された。さらにモノマーユニットと要分子の比率を変化させると、ネットワークのモルフォロジーが大きく変化することを明らかにした。

第3章では、金基板上に修飾したヘム分子を起点として直鎖状ヘムタンパク質集合体を固定することで、階層状に積層したヘムタンパク質集合体の構築と特性について記述した。種々の分析法から、ヘムタンパク質集合体が電極表面に対して垂直方向に構築されていること、ヘム分子由来のレドックス特性を保持していることを示した。

第4章では、第3章の手法を応用して、光励起に基づく光電流発生が可能であるタンパク質集合体を電

極上に構築し、積層化が光電変換特性に与える影響について論じた。ヘムタンパク質集合体中のヘム分子の中心原子を鉄から亜鉛に置換したヘムタンパク質集合体を調製し、これを金電極上へ修飾した。これらの電極を用いてカソード方向への光電流発生実験を行ったところ、単層の亜鉛置換タンパク質を修飾した電極を用いた場合に比べて最大で5.2倍の光電流を観測した。したがって、亜鉛置換ヘムタンパク質の積層化によって、光電変換効率が向上したことを実証した。

最後に、第5章で特異的相互作用を介したヘムタンパク質集合体の基板上での構築について総括し、集合化したタンパク質をベースとしたマテリアルやデバイスの展開や応用への可能性について記述した。

#### 論文審査の結果の要旨

近年、バイオデバイスを指向して、基板上でのタンパク質の配列および積層化が試みられている。本論文ではその足掛かりとして基板上にタンパク質の集合体を構築する研究について記述している。本研究では、構成単位となるタンパク質として、ヘム分子を補因子として特異的に結合するヘムタンパク質を用いている。具体的にはヘム分子を人工的にヘムタンパク質表面に共有結合で修飾し、ヘムタンパク質間に特異的な相互作用を誘起することで、2次元状または階層状ヘムタンパク質集合体を基板上に構築することを試みている。

まず、第1章では、本研究の背景、関連研究の紹介、実施した研究の意義及び本論文の概要について論じている。

第2章では、直鎖状ヘムタンパク質と、要(かなめ)分子を用いた2次元ヘムタンパク質ネットワークを基板上に構築する手法と、それらの集合挙動について論じている。ヘムタンパク質表面に合成ヘムを部位特異的に修飾し、余剰のヘムを除去してモノマーユニットを調製し、これを顕微鏡観察したところ、合成ヘムとタンパク質マトリックス間での相互作用による直鎖構造を形成することを確認している。特に、モノマーユニットに対して、分岐点の役割をする要分子であるヘム3量体分子を添加すると、多数の枝分かれ構造を有する2次元ネットワークが構築され、さらにモノマーユニットと要分子の比率を変化させると、ネットワークのモルフォロジーが大きく変化することを明らかにしている。

第3章では、金基板上に修飾したヘム分子を起点として直鎖状ヘムタンパク質集合体を固定することで、階層状に積層したヘムタンパク質集合体の構築と特性について記述している。種々の分析法から、ヘムタンパク質集合体が電極表面に対して垂直方向に構築されること、およびヘム分子由来のレドックス特性を保持することを示している。

第4章では、第3章の手法を応用して、光励起に基づく光電流発生が可能であるタンパク質集合体を電極上に構築し、積層化が光電変換特性に与える影響について論じている。ヘムタンパク質集合体中のヘム分子の中心原子を鉄から亜鉛に置換したヘムタンパク質集合体を調製し、これを金電極上へ修飾した。これらの電極を用いてカソード方向への光電流発生実験を行ったところ、単層の亜鉛置換タンパク質を修飾した電極を用いた場合に比べて最大で5.2倍

の光電流を観測しており、亜鉛置換ヘムタンパク質の積層化によって、光電変換効率が向上したことを実証している。

最後に、第5章で特異的相互作用を介したヘムタンパク質集合体の基板上での構築について総括し、集合化したタンパク質をベースとしたマテリアルやデバイスの展開や応用への可能性について記述している。

以上のように、本論文は、基板上における多次元および階層状タンパク質集合体の構築について達成し、実施された種々の評価について詳しく議論を展開している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【96】

氏名	長町俊希
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26162号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Development of Novel Synthetic Methods and Reaction Media for Selective Functionalization of Fullerenes (フラーレンの選択的官能化を指向した新規官能化および反応媒体の開発)
論文審査委員	(主査) 教授 南方聖司 (副査) 教授 桑畠進 教授 大島巧 教授 井上豪 教授 林高史 教授 今中信人 教授 宇山浩 教授 平尾俊一 教授 町田憲一 教授 古澤孝弘 教授 安藤陽一

#### 論文内容の要旨

本論文はフラーレンの選択的官能化を指向した新規合成法および反応媒体の開発を目的としたものであり、緒言、本章3章、および総括から構成されている。得られた知見を以下に要約する。

緒言では、本研究の目的と意義ならびにその背景について述べた。即ち、フラーレンそのものの一般的な特徴、あるいはC<sub>60</sub>誘導体の有用性について言及した。また、C<sub>60</sub>の特異な化学的性質を活用した、適用可能な種々の合成法に関して概略した。C<sub>60</sub>の官能化の際の2つの代表的な問題点であるC<sub>60</sub>の低溶解性および、反応制御に関してとりあげ、それらの解決法として2つのアプローチを示した。

第一章では、反応性に富む窒素-ハロゲン結合を有する化合物に着目することで、加熱条件を必要としないイミノフラーレンのモノ付加体選択的な合成法を見出した。スルホンアミドに作用させるハロニアム源を選

択することにより、ヨウ素化剤を用いるとアザフレオイドを、臭素化剤ではアジリジノフラー<sup>レ</sup>ンをC<sub>60</sub>から直接的かつ選択的に合成できた。本系における反応活性種がN,N-ジハロアミドであることを明らかにし、ラジカル経路により反応が進行していることを実験的に証明した。さらに、合成したイミノフラー<sup>レ</sup>ンを有機薄膜太陽電池に適用し、電子輸送物質としての可能性を示した。

第二章では、C<sub>60</sub>の新奇反応媒体としてMCM-41を活用し、C<sub>60</sub>が難溶な媒体中での選択的官能化を検討した。MCM-41に内包したC<sub>60</sub>の複合体を活用した場合にのみ、ヘキサン中での共役ジエンとのDiels-Alder反応が生起することを見出し、MCM-41の固体溶媒としての新たな機能性を示した。また、C<sub>60</sub>を内包せず、MCM-41を系中に添加するだけでもC<sub>60</sub>が細孔内部に分散し、Diels-Alder反応が進行することを明らかにした。MCM-41の細孔内の空間が反応効率に大きく影響することを示し、MCM-41が反応場、ならびに空間的な反応制御の2つの機能を有する反応媒体であることを見出した。

第三章では、TBDMS-γ-シクロデキストリン(TBDMS-γ-CD)をC<sub>60</sub>の選択的官能化のための反応点制御、および可溶化の手段として活用した。C<sub>60</sub>をトルエン中でTBDMS-γ-CDと作用させることにより1対2包接複合体が得られるることを明らかにし、その構造を各種分光法により同定した。また、得られた複合体が、C<sub>60</sub>が難溶である非極性媒体への高い溶解性を示すことを確認した。合成反応への応用として、ジエンとのDiels-Alder反応を検討し、C<sub>60</sub>が難溶である媒体中での選択的なモノ付加体の合成に成功した。さらに、CDの包接能、および複合体の高溶解性を活用し、C<sub>60</sub>のフラー<sup>レ</sup>ン混合物からの選択的な抽出、および薄膜形成が可能であることを見出した。

総括では、以上の研究結果をまとめ、本研究により、C<sub>60</sub>が抱える反応のコントロール、および溶解度の問題を同時に解決する糸口が提供されたことについて述べた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文はフラー<sup>レ</sup>ンの選択的官能化を指向した新規合成法および反応媒体の開発を目的としたものであり、得られた知見を以下に要約する。

(1) 反応性に富む窒素-ハロゲン結合を有する化合物に着目することで、加熱条件を必要としないイミノフラー<sup>レ</sup>ンのモノ付加体選択的な合成法を見出している。スルホンアミドに作用させるハロニウム源を選択することにより、イミノフラー<sup>レ</sup>ンの2つの構造異性体をC<sub>60</sub>から直接的かつ選択的に合成できることを明らかにし、本反応がラジカル経路により進行していることを実験的に証明している。

(2) 合成したイミノフラー<sup>レ</sup>ンを有機薄膜太陽電池に適用し、PCBMを超えるエネルギー変換効率を示す電子輸送物質としての可能性を示している。

(3) C<sub>60</sub>の新奇反応媒体としてMCM-41を活用することにより、C<sub>60</sub>が難溶であるヘキサン媒体中でのC<sub>60</sub>とシクロペ<sup>ン</sup>タジエンの選択的なDiels-Alder反応が生起することを見出し、MCM-41の固体溶媒としての機能性を示すことに成功している。また、C<sub>60</sub>を内包せず、MCM-41を系中に添加するだけでもC<sub>60</sub>が細孔内部に分散し、Diels-Alder反応が進行することを明らかにしている。さらに、MCM-41の細孔内の空間が反応効率に大きく影響することを示し、MCM-41が反応場、ならびに空間的な反応制御の2つの機能を有する反応媒体であることを見出している。

(4) C<sub>60</sub>をトルエン中でTBDMS-γ-CDと作用させることにより1対2錯体が合成できることを明らかにしている。この構造は、各種分光法により同定し、得られた複合体が、C<sub>60</sub>が難溶である非極性媒体への高い溶解性を示すことを確認している。

(5) 本複合体の合成反応への応用として、C<sub>60</sub>が難溶である媒体中でのDiels-Alder反応を検討し、C<sub>60</sub>が難溶である媒体中のモノ付加体の選択的な合成に成功している。この選択性の発現は、TBDMS-γ-CDがC<sub>60</sub>表面を被覆することに起因すると結論づけている。さらに、CDの包接能、および複合体の高溶解性を活用し、C<sub>60</sub>のフラー<sup>レ</sup>ン混合物からの選択的な抽出、および薄膜の形成に成功している。

以上のように、本論文では2つのイミノフラー<sup>レ</sup>ンの温和な条件下でのモノ付加体選択的な新規合成法を見出している。さらに、空間的、あるいは非共有結合的な反応点制御機能を有する反応媒体を開発することにより均一系では

困難であった選択的なモノ付加体合成を成し遂げている。本研究で得られた知見は、C<sub>60</sub>が抱える反応のコントロール、および溶解度の問題を解決する糸口となり、フラー<sup>レ</sup>ン化学の発展に大きく貢献するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【97】

氏名	布谷直義
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26163号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科応用化学専攻	
学位論文名	Studies on Tetravalent Ion Conducting Solid Electrolytes (4価イオンを伝導種とする新規なイオン伝導性固体に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授今中信人 (副査) 教授安藤陽一 教授町田憲一 教授桑畑進 教授井上豪 教授大島巧 教授林高史 教授南方聖司 教授宇山浩 教授平尾俊一 教授古澤孝弘

### 論文内容の要旨

本研究では、固体中における4価イオンの伝導性を決定する要因を解明するため、構造中の構成カチオンおよび伝導4価イオン種が4価イオン伝導性に与える影響を調べ、さらに、4価イオン伝導経路に関する結晶学的考察を行なった。本研究で得られた主な成果を以下に記す。

第1章では、4価イオン伝導性に与える構成カチオンの影響を調べるため、NASICON型構造を有するHfNb(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>を母体とし、Nb<sup>5+</sup>イオンおよびP<sup>5+</sup>イオンサイトを、イオン半径が異なり、かつ高価数のW<sup>6+</sup>イオンで部分置換したHf<sub>1-x/4</sub>(Nb<sub>1-y</sub>W<sub>y</sub>)<sub>5/(5+y)</sub>P<sub>3-x</sub>W<sub>x</sub>O<sub>12</sub>を合成した。Nb<sup>5+</sup>イオンおよびP<sup>5+</sup>イオンの各サイトへのW<sup>6+</sup>イオン置換量を制御した結果、4価イオン伝導性には、格子体積の増加によるHf<sup>4+</sup>イオン伝導経路の拡大による寄与、および高価数のW<sup>6+</sup>イオンの導入によるHf<sup>4+</sup>イオンとO<sup>2-</sup>イオンとの間に働く静電的相互作用の低減による寄与が影響していることを明らかにし、Hf<sub>3.85/4</sub>(Nb<sub>0.8</sub>W<sub>0.2</sub>)<sub>5/2.85</sub>P<sub>2.85</sub>W<sub>0.15</sub>O<sub>12</sub>において、最大のHf<sup>4+</sup>イオン導電率を実現した。

第2章では、イオン伝導性に与える伝導4価イオン種の影響を調べるため、異なる4価イオン種を伝導種とする固体電解質のイオン伝導性を比較した。NASICON型4価イオン伝導体であるMnNb(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(M:4価イオン)について、導電率、活性化エネルギー、伝導経路サイズ、および伝導種の電気陰性度の関係を調べた結果、伝導4価イオン種以外の構成イオンが同じである場合、活性化エネルギーは伝導種の電気陰性度よりも伝導経路の大きさに、また、導電率は伝導経路サイズよりも伝導種の電気陰性度に依存することが明らかになった。さらに、本研究により、

これまでに報告されている伝導4価イオン種である $Zr^{4+}$ イオンおよび $Hf^{4+}$ イオンに加えて、伝導4価イオン種として $Ti^{4+}$ 、 $Sn^{4+}$ 、 $Ge^{4+}$ イオンも固体中を伝導できることが明らかになった。

第3章では、固体中における4価イオン伝導を結晶学的に実証するため、NASICON型構造よりも結晶構造解析に適した単純な構造・組成を有する $Te_2MoO_7$ を合成し、そのイオン伝導特性を調べた。 $Te_2MoO_7$ の導電率は高温領域においてNASICON型4価イオン伝導体に匹敵する高い値であり、また、Tubandt電気分解により伝導種は $Te^{4+}$ イオンのみであることがわかった。また、 $Te_2MoO_7$ について、Rietveld法による結晶構造解析、および最大エントロピー法による電子密度分布解析を行なった結果、固体中における $Te^{4+}$ イオンの伝導経路を解明し、4価イオン伝導を結晶学的に実証することに成功した。

### 論文審査の結果の要旨

申請者は、4価イオンを伝導種とするイオン伝導性固体において、固体中での4価イオン伝導性を決定する要因の解明に成功している。ここで申請者は、NASICON型構造を有する4価の $Hf^{4+}$ イオン伝導体( $HfNb(PO_4)_3$ )を母体として選択し、その $P^{5+}$ イオンおよび $Nb^{5+}$ イオンサイトに、イオン半径が異なり、かつより高価数の $W^{6+}$ イオンを部分置換した結果、4価イオン伝導性には、格子体積の増加による $Hf^{4+}$ イオン伝導経路の拡大による寄与、および高価数イオンの導入による $Hf^{4+}$ イオンと $O^{2-}$ イオンとの間に働く静電的相互作用の低減による寄与が影響していることを明らかにしている。

また、申請者はこれまでに4価イオン伝導種として不適当とされてきた $Ti^{4+}$ イオン、 $Ge^{4+}$ イオン、および $Sn^{4+}$ イオンも、固体中を伝導できることを見出している。さらに、異なる4価イオン種を伝導種とするNASICON型4価イオン伝導体 $MNb(PO_4)_3$ ( $M = Zr, Hf, Ti, Ge, Sn$ )に関して、導電率、イオン伝導の活性化エネルギー、伝導経路サイズ、および伝導種の電気陰性度の関係を調べた結果、伝導4価イオン種以外の構成イオンが同じである場合、活性化エネルギーは伝導種の電気陰性度よりも伝導経路の大きさに、また、導電率は伝導経路サイズよりも伝導種の電気陰性度に主に依存することを明らかにしている。

さらに申請者は、層状構造を有する $Te_2MoO_7$ が、新規な4価の $Te^{4+}$ イオン伝導体であることを発見している。開発した $Te_2MoO_7$ の結晶構造解析および電子密度分布解析を行なった結果、固体中における $Te^{4+}$ イオンの伝導経路を解明し、4価イオン伝導を結晶学的に実証することにも成功している。

以上のように、本論文は4価イオン伝導性に与える構成元素の影響および伝導4価イオン種の影響を調べ、さらに、結晶構造中の4価イオン伝導経路に関して結晶学的な考察を行うことにより、固体中での4価イオン伝導性を決定する要因の解明に成功している。4価イオン伝導体について体系的にまとめた本論文は、固体電解質分野での先駆的な研究と位置づけることができ、その学術的な意義は極めて高いと判断する。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【98】

氏名	辛 蓉 (Yuanrong Xin)
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26164 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Fabrication of Polycarbonate-Based Monoliths via Non-Solvent Induced Phase Separation and Their Applications (貧溶媒誘起相分離法を利用したポリカーボネートモノリスの合成と応用)
論文審査委員	(主査) 教授 宇山 浩 (副査) 教授 平尾 俊一 教授 古澤 孝弘 教授 桑畠 進 教授 井上 豪 教授 大島 巧 教授 林 高史 教授 南方 聖司 教授 今中 信人 教授 町田 憲一 教授 安藤 陽一

### 論文内容の要旨

This thesis deals with the fabrication of polycarbonate-based monoliths by non-solvent induced phase separation (NIPS) method. Through appropriate modification, these materials can be utilized in various fields. The results obtained through this study are summarized as follows.

In chapter 1, the first successful fabrication of polycarbonate (PC) monoliths with open-cellular three-dimensional continuous structure in a single piece via NIPS method is demonstrated. The resultant PC monoliths possess relatively large surface area. The morphology of the obtained monoliths can be easily tuned by varying the fabrication parameters. It can be observed that with the increase of polymer concentration, molecular weight, non-solvent ratio, and the decrease of standing temperature, both the mean pore size and the skeleton size of the PC monolith become smaller. In addition, the result of DSC shows that the crystallization of PC is induced during the phase separation of the NIPS method to form the monolith with excellent thermostability.

In chapter 2, a blend monolith consisting of PC and poly(3-hydroxybutyrate-*co*-3-hydroxyhexanoate) (PHBH) with different mixed ratio is fabricated successfully through the NIPS method. The results of SEM and DSC suggest that inside the blend monolith, PC and PHBH phases well disperse into each other. The NIPS method provides a new approach to fabricate blend monoliths by tuning the phase separation conditions. Through aminolysis reaction, the branched polyethylenimine (PEI)-modified PC-PHBH blend monolith is prepared. The resulting monolith has good chelating ability for  $Cu^{2+}$ . The maximum adsorption is found at pH 4.8. The chelating order of the monolith is  $Cu^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+}$  and no chelation is found for  $Na^+$  and  $K^+$ . Monoliths have characteristic properties suitable for applications of water treatment

such as large surface area and high mass transfer. Furthermore, the immobilization of functional molecules on the monolith will expand their industrial applications. Therefore, the PEI-modified PC-PHBH blend monolith has large potential for various usages including removal of toxic metal ions in wastewater treatment.

In chapter 3, a novel kind of polycarbonate carrying the allyl group (BM-PC) is synthesized through solution polymerization. The BM-PC monolith with interconnected porous structure is fabricated via NIPS method. By graft polymerization of *N*-isopropylacrylamide (NIPAM), a thermo-sensitive monolith is prepared and its reversible on-off switching property is certified by release behaviors of rhodamine B at different temperatures.

In chapter 4, a bio-based PC derived from a renewable terpene derivative is synthesized successfully through melt polymerization of terpene diphenol (TPD) and diphenol carbonate (DPC) without any catalysts. The melt polymerization enables the production of bio-based polycarbonates involving no use of toxic phosgene. By tuning of the feed ratio as well as polymerization temperature and time, the optimum conditions (TPD/DPC=1.14, 230 °C and 3 h) are established. The TPD-based polycarbonate (TPD-PC) exhibits higher  $T_g$  than a conventional bisphenol A-based polycarbonate. A bio-based monolith with interconnected porous structure is fabricated successfully from TPD-PC and PHBH through NIPS method.

### 論文審査の結果の要旨

本論文は貧溶媒誘起相分離法（NIPS）によるポリカーボナート（PC）モノリスの作製に関するものであり、他の樹脂とのブレンドや適切な修飾を通して多様な分野で利用できる材料に関する研究成果をまとめたものであり、その内容を要約すると以下のとおりである。

- 三次元の連通孔構造を有するビスフェノールA型PCのモノリスをNIPS法で作製している。クロロホルムを良溶媒に、シクロヘキサンを貧溶媒に用いる相分離条件を構築することで、均一なモノリスの作製条件を明らかにしている。このモノリスは高い比表面積を有し、モルフロジーはモノリスの作製パラメーターで制御されている。ポリマー濃度、分子量、貧溶媒を増やすことで、また、静置温度を低くすることで孔径と骨格径が小さくなることを見出している。DSCの分析結果から相分離時に結晶化が誘起され、耐熱性に優れたモノリスが形成することを示している。
- PCと微生物産生ポリエステル（3-ヒドロキシピラートと3-ヒドロキシヘキサノアート共重合体（PHBH））のブレンドモノリスをNIPS法で作製している。通常、ポリマー種により相分離条件が異なるためにブレンドモノリスの作製は困難であるが、共通する適切な相分離条件を見出すことで興味深いブレンドモノリスを得ている。DSC分析からPCとPHBHは相溶せず、お互いに良好に分散していることを明らかにしている。また、このブレンドモノリスを分岐ポリエチレンジミンで修飾することでモノリス表面にポリアミン鎖を導入している。このポリアミン鎖を利用することで、このモノリスは高効率に重金属を捕捉している。銅イオンを最も効果的に捕捉し、ニッケルイオンやコバルトイオンにも高い親和性を示すことを見出している。
- アリル基を側鎖に有するPCのモノリスをNIPS法により作製し、これを基点とする温度応答性ポリマー（ポリ(*N*-イソプロピルアクリラミド)）をグラフトすることでモノリスに温度応答機能を付与している。
- 再生可能資源であるテルペンジフェノールを用いるバイオベースPCを新たに開発している。テルベンジフェノールとジフェニルカーボナートの仕込みをはじめとする重合条件を適切に設定することで高分子量のバイオベースPCを得ている。また、このバイオベースPCとPHBHのブレンドモノリスを作製している。

以上のように、本論文は貧溶媒誘起相分離を基盤技術としたポリカーボナートモノリスの作製法の開拓と環境用途を中心とする機能材料への応用を検討している。これらの結果は多孔質材料の分野における基礎・応用の両面から重要な知見を与えていている。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【99】

氏名	齊藤正一郎
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第26165号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学位論文名	第一原理計算による半導体・絶縁体界面の研究
論文審査委員	(主査) 教授 森川 良忠 (副査) 教授 渡部 平司 教授 森田 瑞穂 准教授 後藤 英和 教授 安武 潔 教授 桑原 裕司 教授 山内 和人 教授 齊藤 勝義

### 論文内容の要旨

近年のコンピュータの性能の向上は著しく、家庭向けのコンピュータは、数年前のスーパーコンピュータ並みの性能をもつほどである。このように急速に発展してきたコンピュータの性能は、電子デバイスの心臓部であるMOSFET(Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect-Transistor)のダウンサイ징と集積化により支えられている。MOSFETのダウンサイ징において、キャリアが移動する半導体・絶縁体界面の原子レベルでの欠陥密度の高さによって、電子デバイスの性能および動作の安定性が決定される。近年のMOSFETのチャネル長はナノメートルオーダーにまでダウンサイ징されてきており、これまでより正確な欠陥の制御が求められることは必ずである。

電子デバイスの性能を上げるには、電子の量子力学的な振る舞いを考慮する必要があり、実験的手法のみで半導体・絶縁体界面のキャリアの移動を制御するのは困難であると考えられる。そこで、計算機を用いた理論研究によって、実験結果の解釈を与える研究分野が古くから注目されている。こういった理論研究のうち、「第一原理(first-principles)計算」は物質科学研究に携わる者であれば、一度は耳にしたことのある言葉となりつつある。今日までに提案されてきた様々な第一原理計算手法の中でも、1964年にKohnらによって提案された密度汎関数理論は、計算量の少なさと計算精度の高さからよく利用されている。近年では、実験結果の解釈にとどまらず、第一原理計算によって予測された材料特性を利用して電子デバイスの実用化が行われるなど、実験科学と相補的な役割を担いつつある。

今までに様々な密度汎関数理論に基づく第一原理計算手法が提唱されてきているが、本研究では、実空間差分法による第一原理計算手法を用いる。実空間差分法の長所は、空間メッシュ上の電子の波動関数の値を直接計算するため、原子軌道展開法のように基底関数の非直交性による精度の劣化がない。また、平面波展開法のように周期関数で電子の波動関数を展開しないため、境界条件を任意にとることが可能である。一方で、実空間差分法による第一原理計算手法は、空間メッシュと原子核との相対的な位置関係によって系の全エネルギーが非物理的な振動をするという問題をもっていた。しかし、1999年に小野・広瀬らが開発したTimesaving Double-Grid法により、計算量の増大を招くことなく、この非物理的な振動を抑えることが可能になり、実空間差分法による第一原理計算手法が実用的なものとなった。

しかし、密度汎関数理論に基づく第一原理計算を用いて、半導体や絶縁体の電子状態を計算するとバンドギャ

ップを過小評価するという問題がある。これは、密度汎関数理論における交換・相間相互作用に局所密度近似や一般化勾配近似を用いて近似することが原因であることがわかっている。しかし、バンドギャップを正確に計算できる交換・相間相互作用の近似式はまだ見つかっていないのが現状である。半導体・絶縁体界面の電子状態を調べる上で、バンドギャップの過小評価は致命的であり、より正確に交換・相間相互作用を計算できる手法を開発することは急務である。現在までにバンドギャップを高精度に評価する交換・相間相互作用の近似手法として、ハイブリッド汎関数法、GW近似、OEP(Optimized Effective Potential)法などが提案されてきている。本研究では、より高精度に半導体や絶縁体の電子状態を計算するために、これらの中でも最も計算量の少ないハイブリッド汎関数法を実空間差分法による第一原理計算プログラムへ組み込んだ。

本研究の後半では、開発された第一原理計算プログラムを用いて、二つの半導体・絶縁体界面の研究を取り扱った。一つめは、Ge/GeO<sub>2</sub>界面の原子構造や電子状態の研究である。2020年までにはMOSFETのダウンサイ징による性能の向上は厳しくなると言われている。そこで、高速電子デバイス向けのMOSFETの性能を向上させるために、半導体をSiよりも移動度の高い材料に替えることが提案されている。特に、Geは正孔・電子移動度とともにSiよりも2~3倍高く、飛躍的に動作速度を向上させることができると考えられている。また、GeはSiに比べてバンドギャップが小さいため、電子デバイスの省電力化にも貢献すると期待されている。本研究では、まずGe/GeO<sub>2</sub>界面およびSi/SiO<sub>2</sub>界面の酸化過程における原子放出の確率を比較し、Ge/GeO<sub>2</sub>界面の方が低欠陥密度であることを証明した。また、実験で得られる界面欠陥密度と比較することにより、本研究結果の妥当性を評価した。次に、Ge/GeO<sub>2</sub>界面におけるダンギングボンド欠陥と水素およびフッ素との相互作用を計算し、Ge/GeO<sub>2</sub>界面では水素よりもフッ素の方がダンギングボンド欠陥の終端化原子種として適切であることを示した。最後に、GeO<sub>2</sub>膜中のGeの配位数に着目し、さらに欠陥密度の低いGe/GeO<sub>2</sub>界面の作成指針を第一原理計算によって提案した。

二つめの半導体・絶縁体界面の研究では、パワーMOSFETとして期待されているSiC/SiO<sub>2</sub>界面を取り扱った。SiCは、Siよりもバンドギャップが約3倍大きく、絶縁破壊電界強度が高いので、デバイスの大きさをより小さくすることが可能である。また、SiCは熱伝導度も高いため、高温動作が可能であり、冷却装置の小型化にも貢献する。SiCを用いたパワーMOSFETの問題点の一つは、低いチャネル移動度である。これまでに報告されている最も高いチャネル移動度でも、4H-SiCのバルク中のキャリア移動度の10分の1程度である。低いチャネル移動度の原因是、酸化中に導入されるSiC/SiO<sub>2</sub>界面における多種の欠陥であると考えられている。SiCはSiと異なり、C原子を含むため、酸化中のC原子の挙動が研究されてきている。高解像度透過型電子顕微鏡によるSiC/SiO<sub>2</sub>界面の観察では、界面に過剰のC原子が存在すると言われている。一方で、X線光電子分光法を用いてSiC/SiO<sub>2</sub>界面の結合状態を調べると、界面はほとんどSi-O結合に支配されており、過剰のC原子は存在しないと報告されている。本研究では、はじめにSiC/SiO<sub>2</sub>界面モデルを数種類作成し、各モデルにおけるSiCとSiO<sub>2</sub>の格子定数不整合比を比較することによって、第一原理計算で実用的に扱えるSiC/SiO<sub>2</sub>界面モデルを探査した。次に、SiC基板の酸化中にC原子はCO分子として放出されることを裏付けた後、SiC表面およびSiC/SiO<sub>2</sub>界面からのCO分子放出は酸化中に起こりやすいことを示し、X線光電子分光法の観測から得られるSiC/SiO<sub>2</sub>界面には過剰のC原子が存在しないという知見が正しいことを実証した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、大きく分けて、プログラム開発とアプリケーションの部分がある。まずプログラム開発の部分では、密度汎関数理論における交換項の近似の精度を向上させる手法の実装を行っている。通常の密度汎関数理論に基づく第一原理計算では、交換・相間相互作用に、局所密度近似(LDA)や一般化勾配近似(GGA)を用いて近似するが、これらの近似を用いると、半導体や絶縁体の励起状態が正しくシミュレーションできないという問題がある。そこで、本論文では、ハートリー・フォック方程式に表れる厳密な交換相互作用を実空間差分法によって計算するプログラムを開発した。さらに、組み込んだプログラムを用いて、簡単なIV族やIII-V族半導体のバルクにおけるブリランゾーン中の対称性の高いk点から別のk点への遷移エネルギーの比較を行い、LDAやGGAよりも実験値によく一致していることを示した。計算機科学の観点からは、並列計算機が台頭してくる中で、第一原理計算プログラムの並列化効率を高める必要がある。実空間差分法に基づく第一原理計算は、平面波展開法に基づく第一原理計算に比べて、実空間での

並列化が比較的平易であり、大規模なシミュレーションを行うことが可能である。本論文では、実空間差分法を用いて厳密な交換相互作用を計算し、高精度に大規模な材料の電子状態をシミュレーションすることを可能としている。

アプリケーションの部分では、エレクトロニクス分野で重要な二つの半導体・絶縁体界面の研究を取り扱っている。一つめは、ゲルマニウム(Ge)とその酸化物(GeO<sub>2</sub>)界面である。Geはシリコン(Si)に比べてバルク中のキャリア移動度が2~3倍高く、Siを凌駕する高速電子デバイスの実現が可能であると考えられている。しかし、Ge/GeO<sub>2</sub>界面には多量の欠陥が存在するため、電子デバイスのキャリア移動度は、バルク中のキャリア移動度よりも小さい。本論文では、Ge/GeO<sub>2</sub>界面は、Si/SiO<sub>2</sub>界面よりも本質的に界面欠陥準位密度が低いことを第一原理計算のみを用いて世界で初めて予測した。その後、実験的手法を用いてGe/GeO<sub>2</sub>界面はSi/SiO<sub>2</sub>界面よりも界面欠陥準位密度が低いことが確認された。また、本論文では、Ge/GeO<sub>2</sub>界面では、O-Ge-O結合が界面歪を緩和するように柔軟に変化するため、低欠陥であることを解明している。

次に、Ge/GeO<sub>2</sub>界面におけるダンギングボンド欠陥と水素(H)およびフッ素(F)との相互作用をシミュレーションしている。本計算結果から、Ge-H結合は非常に弱いため、H原子を用いてダンギングボンド欠陥を終端化することは難しい。実験的にもGe/GeO<sub>2</sub>界面に水素アニールを施しても、界面欠陥準位密度が低くならないことから、本計算結果が妥当であると考えられる。一方で、Ge-F結合は非常に強く、Geのバンドギャップ中にもF原子の準位が見られないことから、Ge/GeO<sub>2</sub>界面のダンギングボンド欠陥を終端化するには、H原子よりもF原子の方が適切であることがわかり、実験科学にフィードバックすることに成功している。

最後に、Ge(001)基板直上のGeO<sub>2</sub>構造はGe原子に対して六配位の方が安定であることを第一原理計算により証明している。本計算で提案した六配位GeO<sub>2</sub>構造は、元の四配位GeO<sub>2</sub>構造に比べて、格子定数不整合比が小さく、エネルギー的にも安定である。また、六配位GeO<sub>2</sub>構造と四配位GeO<sub>2</sub>構造の混晶界面を計算することによって、六配位GeO<sub>2</sub>構造はGe/GeO<sub>2</sub>界面の広い範囲で存在する可能性を示唆している。したがって、六配位GeO<sub>2</sub>構造をGe(001)基板上に作成することによって、さらに欠陥密度の低いGe/GeO<sub>2</sub>界面が作成できることを第一原理計算により提案している。

二つめの半導体・絶縁体界面の研究では、次世代のパワーデバイスとして期待されているSiC/SiO<sub>2</sub>界面を取り扱っている。SiCは、Siよりもバンドギャップが約3倍大きく、絶縁破壊電界強度が約10倍高いので、パワーデバイスへの応用が期待されている。また、SiCは、熱伝導度も高いため、高温動作が可能であり、冷却装置の小型化にも貢献すると言われている。SiCを用いたパワーデバイス実現の問題点の一つは、低いチャネル移動度である。これまでに報告されている最も高いチャネル移動度でも、4H-SiCのバルク中のキャリア移動度の10分の1程度である。低いチャネル移動度の原因是、酸化中に導入されるSiC/SiO<sub>2</sub>界面における多種の欠陥であると考えられている。SiCはSiと異なり、C原子を含むため、酸化中のC原子の挙動が研究されてきている。高解像度透過型電子顕微鏡によるSiC/SiO<sub>2</sub>界面の観察では、界面に過剰のC原子が存在すると報告されている。一方で、X線光電子分光法を用いてSiC/SiO<sub>2</sub>界面の結合状態を調べると、界面はほとんどSi-O結合に支配されており、過剰のC原子は存在しないと報告されている。本研究では、はじめにSiC/SiO<sub>2</sub>界面モデルを四種類作成し、各モデルにおけるSiCとSiO<sub>2</sub>の格子定数不整合比を比較することによって、第一原理計算で実用的に扱えるSiC(0001)/β-tridymite SiO<sub>2</sub>(001)界面を提案している。次に、実際の4H-SiC(0001)表面モデルおよび4H-SiC(0001)/β-tridymite SiO<sub>2</sub>(001)界面モデルを用いて、酸化中のCO分子放出の確率を調べ、いずれの場合でも酸化中にCO分子放出が起こりやすいことを示している。一方で、酸化中にCO分子として界面からC原子が放出されない場合は、C原子がSiO<sub>2</sub>膜中に残存する可能性がある。そこで、SiO<sub>2</sub>膜中からのCO分子放出のエネルギー利得を計算し、CO分子放出は起こりにくいという結論に至った。二次イオン質量分析法によってSiO<sub>2</sub>膜中のC原子の密度を調べると、SiO<sub>2</sub>膜中にC原子はほとんど存在しないということが実験的にわかつているため、本計算結果と合わせると、SiO<sub>2</sub>膜中にC原子が残存する可能性は極めて低い。したがって、C原子は酸化中にSiC/SiO<sub>2</sub>界面から放出されるため、界面には過剰のC原子が存在しないというX線光電子分光法を用いた実験結果を支持していると結論付けている。

以上のように、本論文は第一原理電子状態計算手法の改良を行うとともに、半導体デバイスで重要な半導体・絶縁体界面について実験的手法のみでは分析しにくい界面構造や電子状態を明らかにし、より望ましい界面を作成するための指針を与えており、計算機科学および物質科学に大きく貢献している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	定 國 嶽
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 6 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	工学研究科精密科学・応用物理学専攻
遷移金属を用いた触媒表面基準エッティング法による機能性材料の平坦化加工	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山内 和人 (副査) 教 授 森川 良忠 教 授 遠藤 勝義 教 授 森田 瑞穂 教 授 安武 潔 教 授 桑原 裕司 教 授 渡部 平司 准教授 佐野 泰久

## 論文内容の要旨

科学技術の永続的発展には、ワيدギャップ半導体に代表される新たな機能性材料の台頭が望まれる。その物性を究極的に発現させるための高度な精密加工技術が要求されており、精密加工技術の最終工程である研磨技術の発展が必要不可欠である。本論文では、遷移金属を触媒として溶液中分子の解離吸着反応により加工が進行する触媒表面基準エッティング(catalyst-referred etching, CARE)法を提案し、複数の機能性材料表面を幾何学的、結晶学的に完全性高く平坦化した研究成果をまとめている。

第1章では、本研究の背景、目的及び本論文の構成について述べた。

第2章では、遷移金属である白金を触媒として用い、フッ化水素酸を加工液として用いたCARE法による4H-SiC(0001)表面の平坦化加工について述べた。加工後表面は1バイレイヤー高さのステップテラス構造により構成される原子レベルで平坦な表面であることを示した。高分解能透過型電子顕微鏡を用いた観察により、そのテラス幅は基板のオフ角に依存せず広狭交互であり、結晶の積層構造に起因して形成されることを明らかにした。また、第一原理計算を用いた計算機シミュレーションにより反応過程を解析した結果について示した。

第3章では、純水を加工液として用いたCARE法によるGaN(0001)表面の平坦化加工について述べた。計算機シミュレーションにより実現可能性を解析した結果について示した。加工後表面は4H-SiC(0001)表面同様に平坦であり、1バイレイヤー高さのステップテラス構造により構成されることを述べた。GaN表面にも広狭交互のテラス構造が観察されたが、その形成原因は4H-SiCの場合とは異なることを明らかにした。また、紫外光照射援用プロセスを導入し、加工能率を10倍へと向上した結果について述べた。

第4章では、本加工法を用いて機能性酸化物材料の平坦化加工を行った結果について述べた。いずれの加工材料においても原子レベルで平坦な表面が作製可能であることを述べた。

第5章では、触媒に着目し高能率加工条件を探査した。本加工法における触媒作用は溶液中分子の解離吸着反応の促進であり、不完全に占有されたd電子軌道を有する遷移金属が触媒として有効である。触媒活性の優れる複数の遷移金属を見出すとともに、触媒電位や溶液pHを制御することで高能率加工を実現した。

第6章では、光電気化学反応と固体酸触媒を用いたCARE法について述べ、GaN(0001)表面の平坦化加工を行った。高能率に平坦な表面を作製可能であり、前処理工程として有用であることを示した。

第7章では、本研究を総括し、主たる結果についてまとめた。

スラリーを一切使用せず完全性の高い表面を実現可能であることは、従来技術に対して本加工法が有する大きな優位性である。とりわけスラリーの使用が嫌忌されるデバイスプロセスにおける応用展開が有望である。また、材料本来の特性が露出する理想的平坦表面の作製技術は、産業的側面に限定されず学術的にも有用性が認識されている。本技術の確立は、先進の材料工学・表面工学の発展に寄与するものと期待する。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、化学エッティングに基準面を導入した化学研磨法である、触媒表面基準エッティング(catalyst-referred etching, CARE)法の提案、加工特性の考察、ならびに機能性材料表面の高精度平坦化加工を行った結果についてまとめたものであり、主な成果を要約すると以下の通りである。

- (1) Pt触媒とフッ化水素酸を用いたCARE法により平坦化処理した4H-SiC(0001)基板表面を、原子間力顕微鏡および透過型電子顕微鏡(transmission electron microscopy, TEM)により観察しており、原子レベルの平坦性を確認している。また、基板オフ角に依存せず1バイレイヤー高さのステップテラス構造が存在し、そのテラス幅が広狭交互であることを明らかにしている。高分解能TEMにより取得した構造像をもとに、第一原理計算による解析結果を参照し、1バイレイヤー毎に露出するヘキサゴナル面とキューピック面のうち表面エネルギーの小さい後者が幅の広いテラスを構成していることが示されている。
- (2) 遷移金属を触媒として用い、H<sub>2</sub>O分子の解離吸着反応により加工が進行するCARE法を提案し、不完全に占有されたd電子軌道を有するCr, Ni, Pt等を触媒材料として選択することで、各種機能材料をエッティング可能であることが示されている。一方、d電子軌道が閉殻であるAuやAgを用いた場合においては一切の加工が成されないことを明らかにしている。
- (3) SiC, GaN, ZnO, サファイア、石英ガラス基板表面の高精度平坦化処理が可能であることを実証している。加工後表面がいずれもラフネス0.1 nm rms程度に極めて平坦であり、単結晶材料においては全てパンチングのない1バイレイヤー高さのステップテラス構造によって構成されることが示されている。また、加工特性が触媒表面状態に強く依存することを見出しており、触媒電位と溶液pHの制御による高能率加工に成功している。
- (4) 紫外光照射プロセスの導入による高能率化が検討されている。これは、CARE法の加工起点がステップ端であることを鑑み、光電気化学反応によりテラス上に微小ピットを形成することで加工速度が増加すると考えたものである。低オフ角であるGaN基板に対して加工実験を行い、10倍の速度を得ることに成功している。
- (5) 光電気化学反応と固体酸触媒を用いた化学研磨法をCARE法の前処理プロセスとして導入することにより、ラッピング処理後GaN基板をスラリーの使用無く高能率・高精度に平坦化処理する二段階研磨プロセスを実現している。

以上のように、本論文は化学エッティングに基づくダメージレスかつ高能率な平坦・平滑化を実現する触媒表面基準エッティング法を提案し、各種機能性材料の平坦表面創成が可能であることを実証しており、工業的ならびに学術的発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	永野 幹典
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 6 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学 位 論 文 名	高精度非球面スーパーミラーの作製と中性子集光デバイスへの応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 山村 和也  (副査) 教授 遠藤 勝義 教授 山内 和人 教授 森田 瑞穂 教授 安武 潔 教授 桑原 裕司 教授 森川 良忠 教授 渡部 平司

## 論文内容の要旨

中性子は高い軽元素識別能、物質透過力を有し、また物質の磁気的性質の検出が可能という特異な性質をもつた量子ビームである。現在、大強度陽子加速器施設J-PARCから得られる世界最高レベルのパルス強度の中性子ビームを用いた物性研究が注目されている。しかしながら、J-PARCで発生される中性子ビームを持ってしても非常に強度が弱い。測定時間の短縮、空間分解能の向上、S/N比の向上を目的として、非球面形状のスーパーミラーによる微小集光技術の開発が進められている。実用的な集光ミラーを作製しようとした場合、集光ミラーにはサブマイクロメートルレベルの形状精度、サブナノメートルレベルの表面粗さを有しながらも大面積かつ大きな曲率が必要となり、長期的なミラーの安定性、アライメントの容易さから、非球面形状に形状創成したミラー基板上にスーパーミラーを成膜する作り込み非球面スーパーミラーデバイスの開発が求められている。本研究では、作り込み非球面スーパーミラーデバイス作製プロセスの開発ならびに中性子集光デバイスへの応用をおこなった結果についてまとめている。以下に、本論文の構成について述べる。

第1章では、本研究の背景ならびに目的について述べた。第2章では、非接触無歪加工である数値制御ローカルウェットエッチング法による合成石英ガラス基板の形状創成技術について述べた。共沸濃度のフッ化水素酸をエッチャントとして用いることで、加工中のエッティングレートの変動を1%以下に抑えることに成功し、本手法により決定論的に形状創成が可能であることを示した。第3章では、中性子集光用非球面スーパーミラーを高精度かつ高能率に作製するため、精密研削、数値制御ローカルウェットエッチング、小径パッドを用いた低圧研磨によるミラー基板作製技術とイオンビームスパッタ成膜による多層膜成膜技術を組み合わせたプロセスの開発について述べた。本プロセスを用いることで、膜総数1200層のNiC/Ti多層膜を剥離することなく成膜し、長さ400 mmの楕円面スーパーミラーを形状誤差0.39 μm p-v、表面粗さ0.2 nm rmsで作製することに成功した。作製したミラーの中性子集光性能を評価した結果、未集光時と比較してピーク強度で52倍の集光ゲイン、集光幅0.128 mmの微小集光を達成した。第4章では、大強度の中性子ビーム集光を実現するため多重ミラーデバイスの開発を検討した。ミラーの多重化においては、基板の厚さ部分における吸収損失を極力抑えるためミリメータ厚の楕円面ミラーを高精度に作製する必要がある。工具の位置制御によって形状創成をおこなう通常の機械加工では固定時の変形、加工圧力による変形、スプリングバック等によりミリメータ厚の基板をサブマイクロメートルレベルの形状精度で加工することは大変困難である。薄型基板に対して、加工圧力がかからない非接触無歪加工である数値制御ロー

カルウェットエッチング法を適用することで、厚さ1 mmの楕円面ミラー基板を形状誤差0.5 μm p-v以下で作製することに成功した。4枚の1 mm厚さミラーを多重配置することで、小型大開口集光デバイスを実現した。第5章では、各ミラーデバイスの集光型小角散乱実験、位置分解型即発ガンマ線分析への適用を検討した。その結果、高いS/N比での測定、位置分解能の高精度化、中性子ビームによるマイクロメートルオーダーの構造解析の実現の可能性が示唆された。第6章では、本研究の総括をおこなった。

## 論文審査の結果の要旨

J-PARC(日)、SNS(米)、ISIS(英)に代表される大強度陽子加速器施設が建設され、それらで発生する大強度のパルス中性子ビームを用いた計測技術が注目を浴びている。主に用いられる中性子ビームの波長は1-10 Åで、X線と同様に散乱、回折現象を利用する。特に軽元素に対する高い識別能を利用して水素化合物や生体高分子の立体構造解析等の物性研究が精力的に行われている。しかしながら、中性子のビーム強度はSPRING-8等の第3世代放射光施設におけるX線と比較して弱いために測定に多大な測定時間を要する。この問題を解決すべく、様々な中性子集光光学素子の開発が進められている。物質レンズや磁気レンズは単色化された冷中性子ビームの集光に対しては有効であるが、2 Å以下の熱中性子の集光は難しく、また上記の施設で得られる中性子ビームを最大限利用するには白色パルスビームの集光が必要となるが色収差なく集光するのは困難である。そこで、色収差なく白色パルスビームを微小集光する光学素子として、非球面スーパーミラーが注目されている。そして、この非球面スーパーミラーにはサブマイクロメートルレベルの形状精度とサブナノメートルレベルの表面粗さが要求される。

本研究では、精密研削技術、非接触の化学的加工法である数値制御ローカルウェットエッチング(NC-LWE: Numerically Controlled Local Wet Etching)法による形状創成技術、ならびにイオンビームスパッタ成膜による多層膜形成技術を組み合わせた高能率かつ高精度な非球面スーパーミラー作製プロセスを開発し、本プロセスを用いて作製した作り込み非球面スーパーミラーを適用した中性子集光デバイスによるサブミリメートルレベルの微小集光技術の応用についてその成果をまとめている。本研究で得られた主な成果は次の通りである。

- (1) エッチャントの供給・吸引を同時にこなう同軸2重パイプ構造の加工ノズルを開発し、LWEにおける石英ガラスの基礎加工特性について調査している。体積加工速度のエッチャント温度・濃度依存性について考察し、共沸濃度のフッ化水素酸(HF)をエッチャントとして用いることで、加工中の体積加工速度の変動を1%以下に抑えることに成功している。
- (2) 作り込み非球面スーパーミラーの作製を目的として、精密研削、NC-LWE、小径パッドを用いた低圧研磨によるミラー基板作製技術とイオンビームスパッタ成膜による多層膜形成技術を組み合わせたミラー作製プロセスを開発している。その中で、スーパーミラー成膜時に発生するGPaレベルの膜応力による破碎剥離の原因がミラー基板に導入された加工変質層に由来することを明らかにしている。HF浸漬と低圧研磨による加工変質層除去後NC-LWEによるダメージフリー加工を適用することで、多層膜の剥離がなく、サブマイクロメートルレベルの形状精度とサブナノメートルレベルの表面粗さを有する非球面スーパーミラーの作製が可能であることを実証している。開発した作製プロセスを適用し、長さが400 mmの楕円面スーパーミラーを試作し、集光幅0.128 mm、集光ゲイン52倍という世界最高レベルの集光性能を達成している。
- (3) ミリメータ厚さの楕円面ミラー基板を多重配置した小型大開口集光デバイスを開発している。LWEによる非接触ダメージフリー加工により、他の手法では加工が困難である厚さが1 mmの楕円面ミラー基板をサブマイクロメートルレベルの形状精度とサブナノメートルレベルの表面粗さで作製できることを実証している。また作製したミラーに必要とされるアラメント精度を算出し、要求精度を達成するためのミラー保持機構を設計・開発している。作製した多重集光デバイスの中性子集光性能を評価し、本集光デバイスが原子炉、パルス中性子源を問わず、世界中の中性子ビームラインへ導入可能であることを実証している。
- (4) K-B配置による2次元集光デバイスの開発・評価をおこなっている。その結果、 $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ の集光径を達成し、作製した集光デバイスが高温高圧実験等の微小ビームを必要とするビームラインに非常に有効なキーデバイ

スであることを実証している。また作製した集光デバイスを用いて、即発 $\gamma$ 線分析、集光型小角散乱実験をおこない、中性子ビームを用いた各種計測技術における集光デバイスの有用性を示している。

以上のように、本論文は中性子集光デバイスを構成する非球面スーパーミラーの新しい作製プロセスを提案・開発し、各種中性子測定における集光デバイスの有用性を実証している。本研究で提案・開発されているミラー作製プロセスならびに集光デバイスは、長期的な安定性、アライメントの容易さからも、世界中の中性子ビームラインへの導入が可能であり、中性子科学、ひいては物性研究の飛躍的な発展において大きな役割を果たすことが期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【102】

氏 名	岡 田 昌 や
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26168 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	Raman microscope imaging and analysis of molecular dynamics in a living cell (ラマン顕微イメージングによる生細胞内分子の動態解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 河田 聰  (副査) 教授 井上 康志 教授 萩行 正憲 京都府立医科大学大学院医学研究科・細胞分子機能病理学教授 高松 哲朗 准教授 藤田 克昌

### 論 文 内 容 の 要 旨

Understanding the molecular dynamics in a cell is an important step for exploring biological phenomena. Optical microscopy, especially fluorescence microscopy, has contributed to reveal the molecular dynamics due to its capability of live cell imaging. For further investigation of molecular dynamics, Raman microscopy is promising because it provides ensemble cell spectral information including molecular species and its structures. In addition, label-free observation is possible because Raman microscopy detects vibrational frequency of cellular molecules.

In this research, I aimed to image and analyze molecular dynamics in a living cell using Raman microscopy.

In chapter 1, imaging of a living cell using Raman scattering is explained. Raman scattering at molecular vibration was interpreted by the classical and quantum theory. Then, past researches about Raman analysis of cellular molecules using Raman microscopy was introduced. For live cell imaging, a slit-scanning Raman microscope was built. A sample was irradiated with a line-focused laser. Raman scattering signals were detected from multiple focus spots on the line simultaneously.

Chapter 2 represents the observation of apoptosis, which is the suicide of unwanted cells in a body. Apoptosis is triggered by cytochrome c release from mitochondria to cytoplasm. Cellular cytochrome c was imaged with high sensitivity by enhancing its Raman scattering by resonant Raman effect. Apoptosis was induced to a HeLa cell by inhibiting DNA transcription with a cancer drug. Through Raman imaging of the apoptotic cell in time, the release of cellular cytochrome c from mitochondria to cytoplasm was observed. In the release process, Raman scattering intensity of cytochrome c was maintained. When cytochrome c in a cell is oxidized, no Raman scattering of cytochrome c was detected from the cell. These results suggest that the redox state of cellular cytochrome c was maintained during its release from mitochondria to cytoplasm. This analysis provided a new insight about the molecular mechanism of apoptosis.

In chapter 3, using resonant coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) is discussed for detecting cytochrome c with higher sensitivity. With resonant Raman effect, CARS intensity of cytochrome c solution increased. However, the detection limit with the resonant CARS was several to several tens of mM. Since concentration of cellular cytochrome c is several tens of  $\mu$ M, I concluded that resonant CARS is not suitable to observe cellular cytochrome c.

In chapter 4, I examined the imaging capability of small molecules with molecular weights of several tens to hundreds by using Raman microscopy. Small molecules cannot be labeled because their properties change by labeling with conventional large tags. Therefore, a tiny tag is desirable for imaging of small molecules. Raman microscopy can detect a tiny tag. Here, I used alkyne as a tiny tag. Alkyne has an unique Raman peak, and it is detectable in a cell without interference from other Raman peaks of cellular biomolecules. As a demonstration, I loaded EdU, an alkyne-tagged dU commonly used as a cellular probe for DNA synthesis, in living HeLa cells and observed it with Raman microscopy. After 21 hrs, corresponding to the HeLa cell cycle time, almost all cells had EdU in their nuclei. This result implies that alkyne did not disturb the functions of dU in the cells.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位論文は、ラマン散乱顕微鏡を用いて、生きた細胞における分子の動態観察を試みた研究をまとめたものである。その成果は、以下の通りである。

- ・生きた細胞を十分な時間分解能でイメージングできるラマン散乱顕微鏡を自作している。ライン照明を励起光とすることで、細胞内複数点からのラマンスペクトルを同時に検出している。生きた HeLa 細胞を試料とし、2 分間で  $20 \times 360$  ピクセルの画像を取得している。
- ・抗がん剤によりアポトーシスした HeLa 細胞を、5 分毎にラマンイメージングしている。750  $\text{cm}^{-1}$  の空間分布を観察することで、シトクロム c がミトコンドリアから細胞質へと拡散する様子を捉えている。
- ・拡散時、シトクロム c のラマンスペクトルの形状は変化しないことを見出している。この結果は、拡散時にシトクロム c の酸化還元状態が変化しなかったことを示している。この結果を裏付けるため、細胞内のシトクロム c を過酸化水素水で酸化し、シトクロム c のピークが消えることを確認している。
- ・シトクロム c を高感度に検出するには、可視光を励起波長とし、シトクロム c の共鳴ラマン散乱を得ることが効力であることを示している。
- ・ラマン散乱が弱く検出が難しい細胞内分子を観察するため、ラマンタグを用いたイメージング法を提案している。ラマンタグとしてアルキンを用い、その分子量は蛍光標識に比べて 10 倍以上小さい。このため、巨大な蛍光標識を用いて観察できない微小な DNA 分子等の観察に利用できることを述べている。原理検証のため、アルキンをスクレオチドの一種である dU (デオキシリブジン) にタグした EdU を HeLa 細胞に取り込ませ、ラマン観察している。その結果、細胞核から EdU 内のアルキンに由来するラマンピークを  $2123 \text{ cm}^{-1}$  の位置に検出している。細胞と EdU を 21 時間培養すると全ての細胞核に EdU が集積したことから、アルキンは dU の機能を阻害しなかつたと結論づけている。

以上のように、本学位論文では、ラマン散乱顕微鏡を用いて、細胞内シトクロムcの分布変化、酸化還元状態の解析や微小な分子の観察を行っている。特に、酸化状態の解析や、微小な分子の観察は、従来の顕微鏡法（蛍光顕微鏡法等）では困難である。そのため、本学位論文は、応用物理学、特に生体の計測光学において寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【103】

氏 名	國 貞 雄 治
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26169 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学 位 論 文 名	洗浄及び修飾固体表面上での水素分子の核スピン転換に関する理論的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 笹井 秀明 (副査) 教授 小林 慶裕 教授 民谷 栄一 教授 森川 良忠

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、固体表面上での水素分子の吸着状態や、共吸着した表面修飾分子が水素分子の核スピン転換に与える影響を明らかにした。また、酸素分子を用いた表面反応性の制御に関する知見を得た。

第1章では研究背景を紹介し、本論文の目的と概要を述べた。

第2章では、原子核の量子ダイナミクスが水素分子の核スピン転換に及ぼす影響に着目して研究を行った。まず、第一原理電子状態計算に半経験的な分散力補正項を取り込んだ計算手法を援用し、Ag(111)表面上での水素分子の吸着状態を明らかにした。次にクーロン相互作用とフェルミ接触相互作用による二次の振動を考慮した遷移確率計算を援用し、Ag(111)表面上では束縛回転の影響により、自由回転の場合に比べ核スピン転換が促進されていることを明らかにした。また、この促進作用はAg(111)表面と水素分子の反結合軌道間の電子遷移が水素分子配向依存性を持つためであるとした。さらに、核スピン転換に伴う分子-表面間振動励起は起きないことも示した。

第3章では、Ag(111)表面上での酸素分子の吸着状態に関する研究について述べた。まず、密度汎関数理論に基づく第一原理電子状態計算を援用し、Ag(111)表面上での酸素分子の吸着状態及び磁気状態を明らかにした。このとき、酸素分子が表面に吸着することにより酸素分子中のp電子の縮退が解け、分子内電子遷移が起こることを明らかにした。また、解離吸着の場合、0.5 MLという高被覆率な準安定強磁性状態が存在することを明らかにし、この強磁性状態の起源が、Ag(111)表面を介して酸素原子間に働く超交換相互作用と

Ruderman-Kittel-Kasuya-Yosida(RKKY)相互作用であることを示した。さらに、この高被覆領域領域における酸素原子の面内方向及びサブサーフェースへの拡散における活性化障壁を調査した。これらの結果から、低温領域において強磁性状態が安定に存在できることが示した。

第4章では、酸素分子吸着Ag(111)表面上での水素分子の核スピン転換に関する研究について述べた。まず、密度汎関数理論に基づく第一原理電子状態計算に半経験的な分散力補正項を取り込んだ計算手法を援用し、酸素分子吸着Ag(111)表面上での水素分子の吸着状態を明らかにした。その結果、酸素分子が吸着Ag(111)表面上においては、水素分子は自由拡散し、酸素分子近傍に局在する可能性があることを明らかにした。次に磁気双極子相互作用及びフェルミ接触相互作用による一次の振動を考慮した遷移確率計算を援用し、酸素分子吸着Ag(111)表面上での核スピン転換時間を得た。その結果、酸素分子近傍に存在する水素分子は、酸素分子から原子スケールで不均一な磁場を受け、速やかに核スピン転換を起こすことを示した。

第5章では、本論文を総括し、今後の展望を述べた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

次世代のクリーンなエネルギー源として、水素が応用面から注目されている。しかし、水素をエネルギー源として実用化するには、水素の効率的な貯蔵・運搬技術の向上や燃料電池の動作効率の向上などの課題が存在する。特に水素分子は質量が非常に小さいため、零点振動やトンネル効果等の量子効果の影響を無視することが出来ない。また、水素分子が等核二原子分子の場合、原子核の交換に対する反対称性に関する量子統計的性質から核スピンと分子回転運動が結合している。さらに、分子配向や分子回転状態の違いにより固体表面での反応性が異なる。そのため、新規水素貯蔵材料や新規燃料電池用電極触媒などの開発においても、核スピンと原子核の量子ダイナミクスを考慮し、固体表面近傍での水素分子の振る舞いを理解する必要がある。本論文では、第一原理電子状態計算と、水素分子の量子性を考慮した第一原理量子様態計算、及び核スピン転換に関する振動計算を援用して、固体表面上での水素分子の量子ダイナミクスや、共吸着した表面修飾分子が核スピン転換に与える影響の解明を目的としている。また、Ag(111)表面上での酸素分子の吸着状態に着目し、酸素分子を用いた表面反応性の制御に関する知見を得ることも目的としている。本論文における主な成果を要約すると以下の通りである。

#### (1) Ag(111)表面上での水素分子の核スピン転換：

Ag(111)表面上での水素分子の吸着状態を確認している。特に、表面平行方向に回転軸を持つ分子回転において無視できないポテンシャル異方性が存在することを示し、表面近傍において水素分子は束縛回転状態であることを明らかにしている。この束縛回転状態を考慮することにより、実験的に報告されたものと定量的に一致する吸着エネルギーを得ている。これらの知見から、van der Waals力補正を導入した密度汎関数理論に基づく第一原理計算と水素分子の量子性を考慮した第一原理量子様態計算を組み合わせた手法の有効性を指摘している。また、クーロン・コンタクトモデルによる二次の振動を考慮した遷移確率計算を援用し、Ag(111)表面上での核スピン転換時間を得ている。その結果、表面近傍での束縛回転の影響により、Ag(111)表面上での水素分子の核スピン転換が加速されることを示している。この核スピン転換の加速が、Ag(111)表面と水素分子の反結合軌道間の電子遷移の分子配向依存性のためであることを明らかにしている。

(2) Ag(111)表面上での酸素分子の分子状吸着構造と磁気状態 :

Ag(111)表面上での酸素分子の分子状吸着構造を明らかにしている。Ag(111)表面上で酸素分子はブリッジサイトに分子状吸着し、その吸着エネルギーは水素分子のものより6倍程度大きいことを明らかにしている。この時の酸素分子1個当たりの磁気モーメントが $1.04 \mu_B$ であることも明らかにしている。また、酸素分子が表面に吸着することにより酸素分子中のp電子の縮退が解け、分子内電子遷移が起こることが磁気モーメントの大きさを決定する上で重要であることを指摘している。

(3) Ag(111)表面上での0.5 ML酸素原子超構造の磁気状態と安定性 :

Ag(111)表面上での酸素分子の解離吸着構造を確認している。Ag(111)表面上での酸素分子の解離吸着に対して $1.23 \text{ eV}$ の活性化障壁が存在することを明らかにしている。解離吸着した場合、0.5 MLという高被覆率な準安定状態が存在し、この時、酸素原子1個あたりの磁気モーメントが $0.32 \mu_B$ の強磁性状態であることを指摘している。また、この高被覆率領域における強磁性状態の起源が、Ag(111)表面を介して酸素原子間に働く超交換相互作用とRuderman-Kittel-Kasuya-Yosida(RKKY)相互作用であることを示している。さらに、0.5 ML酸素原子超構造中の酸素原子の面内方向及びサブサーフェースへの拡散における活性化障壁が、それぞれ $0.81 \text{ eV}$ と $0.79 \text{ eV}$ であることを明らかにしている。これらの知見から、160 K以下の低温領域において強磁性酸素原子超構造が安定に存在できると指摘している。

(4) 酸素分子吸着Ag(111)表面上での水素分子の核スピン転換 :

酸素分子吸着Ag(111)表面上での水素分子の吸着構造を確認している。その結果、酸素分子から距離を取って吸着した水素分子は表面上を自由拡散することができることを示している。また、酸素分子近傍では清浄Ag(111)表面上の場合に比べ、水素分子の吸着エネルギーが大きくなることも示している。これらの知見から、酸素分子が共吸着しているAg(111)表面上においては、水素分子は自由拡散し、酸素分子近傍に局在する可能性があることを指摘している。さらに、磁気双極子相互作用及びフェルミ接触相互作用による一次の振動を考慮した遷移確率計算を援用し、酸素分子吸着Ag(111)表面上での核スピン転換時間を得ている。その結果、酸素分子近傍に存在する水素分子は、酸素分子から原子スケールで不均一な磁場を受け、速やかに核スピン転換を起こすことを明らかにしている。これらの知見から、水素分子の拡散を考慮した水素分子の核スピン転換機構を提案している。

以上のように、本論文は清浄及び酸素分子吸着Ag(111)表面上での水素分子の吸着構造と核スピン転換時間に関する、第一原理電子状態、原子核運動の第一原理量子様態計算、及び核スピン転換に関する摂動計算を援用し、理論的研究を行っている。また、不純物による表面触媒活性の制御に向け、Ag(111)表面上での酸素分子の吸着構造及び磁気状態に関して、第一原理電子状態計算を援用し、理論的研究を行っている。得られた知見は基礎的な面のみならず、固体表面触媒活性の制御等の社会に現在必要とされている技術開発に関しても有益であり、応用物理学、特に物性物理学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認められる。

【104】

氏 名	にし	西	たに	谷	じゅん	いち
博士の専攻分野の名称	博	士	(工学)			
学 位 記 番 号	第	2	6	1	7	0
学 位 授 与 年 月 日	平成	25	年	3	月	25
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当					
工学研究科精密科学・応用物理学専攻						
学 位 論 文 名	テラヘルツ領域における反強磁性体の高速スピンドイナミクスの検出と その制御					
論 文 審 査 委 員	(主査)					
	教 授	萩行	正憲			
	(副査)					
	教 授	笹井	秀明	教 授	菅原	康弘
	東京大学物性研究所教授	末元	徹			

### 論文内容の要旨

近年、スピントロニクス、スピンドオプティクス、マグノニクスといった電子スピンを利用した新規工学分野が注目されている。この分野の基礎研究として、光パルス及びテラヘルツ波パルスによる高速スピンドイナミクスの検出や磁性の高速制御に関する研究が盛んに行われている。高速スピンドイナミクスの検出法としては、従来、磁気カーフラーデー効果や磁気第2高調波を用いた光ポンププローブ法が利用されてきた。近年では、テラヘルツ領域( $0.1\sim10 \text{ THz}$ 程度の周波数領域)における電子スピン応答について調査するために、テラヘルツ分光を用いた手法が提案・開発されている。本研究では、磁性体における高速スピンドイナミクスを観測する強力な実験手法として、主にテラヘルツ波放射分光法を利用した。光パルスを試料に照射した際に放射されるテラヘルツ波形を時間領域分光で観測し、その放射機構を明らかにすることで試料のミクロな物性に関する知見が得られる。テラヘルツ波放射分光法は、これまで主として半導体中の光キャリアの高速応答やコヒーレントフォノンの検出に適用してきた。最近、強磁性体についてテラヘルツ波放射分光法を適用すると、磁化あるいは電子スピノンの高速応答を反映したテラヘルツ波放射が得られることが報告されており、より直接的に電子スピン応答が検出できる手法として期待されている。

本研究では、反強磁性体におけるピコ秒領域の高速スピンドイナミクス及びその緩和過程等に関する新しい知見を得るために、反強磁性体にテラヘルツ波放射分光法を適用した。そして、超短光パルスにより励起されるコヒーレント反強磁性マグノンからのテラヘルツ波放射を初めて見出し、その励起機構及びテラヘルツ波放射機構を明らかにした。これにより反強磁性体の電子スピンの高速時間変化を追跡するのにテラヘルツ波放射分光法が有力な手法であることを実証できた。さらに、光パルス列を用いた反強磁性マグノンの振幅の増強や減衰、励起光パルスの偏光状態の切り替えによる反強磁性マグノンの位相制御といった基本的なコヒーレント制御を達成することができた。

また、高速スピンドイナミクスに関する研究に加え、磁性体内における電子の磁気的散乱に関する詳細な知見を得ることは、スピントロニクスデバイス等を開発する上で非常に重要な要素である。本研究では、光ポンプ-テラヘルツプローブ分光を用いて、反強磁性体における光励起キャリアの存在を確認し、光励起キャリアの生成過程やその磁気的散乱過程に関する知見を得た。

本研究で推進した「光・電磁波」と「電子スピン」の超高速相互作用に関する基礎物性研究は、次世代高速ス

ピンデバイス等の工学的応用に向けた先導的研究として非常に意義があると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

従来のエレクトロニクスに代わる、電子スピニンを情報伝達媒体に用いるスピントロニクスの開発が盛んに進められている。スピントロニクスデバイスの高速化のためには、より高速に電子スピニンを制御する必要がある。そこで光あるいは電磁波パルスを用いた電子スピニンの制御あるいは検出手法に興味が持たれている。ところがこれらを実現するために重要な役割を担う光・電磁波パルスと電子スピニン系の相互作用についてほとんど知られていない。これらを明らかにするとともに、電子スピニンの高速制御及び高速応答検出法を確立することが望まれている。

第1章では、テラヘルツ分光法を用いた高速スピンドライナミクスの検出とその制御の意義を説明し、本研究の目的と概要を述べている。

第2章では、本論文での実験結果を考察する上で必要な電子スピニンや磁性に関する物理の基礎を解説している。

第3章では、本研究で使用するテラヘルツ時間領域分光法について説明している。すなわち、透過測定、テラヘルツ波放射分光、および、光ポンプ-テラヘルツプローブ分光の原理及び解析法を示している。

第4章では、実際に構築して使用した実験装置を説明し、用いた試料（一酸化物3d遷移金属酸化物単結晶、反強磁性体）の基礎的物性を述べている。

第5章では、反強磁性体に光パルス照射することでコヒーレントな電子スピニン波（コヒーレントマグノン）が励起され、そのマグノンからテラヘルツ波パルスが放射されることを示している。コヒーレントマグノンからのテラヘルツ波放射現象は著者が初めて見出した現象である。光パルス列を試料に照射することで、マグノンのコヒーレント制御が可能であることを示している。さらに、励起光パルスの偏光状態を制御することでコヒーレントマグノンの極性制御を実現している。

上記の励起光パルスの偏光依存性を試料が線形磁気複屈折を持つことを考慮して注意深く解析した結果、コヒーレントマグノンは現象論的には逆ファラデー効果により励起されていることを明らかにしている。微視的には磁気ラマン過程であることを論じている。

第6章では、光パルス照射によって試料中に励起された電子の振る舞いを光ポンプ-テラヘルツ波プローブ分光により調べている。電子遷移が2光子吸収によるd-d遷移であることを明らかにしている。励起された電子は自由キャリア的に振る舞い、その緩和時間が特異な温度依存性を示すことを見出している。その結果から、励起電子の緩和過程にはマグノンによる電子の散乱が大きく寄与していることを明らかにしている。

以上のように、本論文は光及びテラヘルツ波パルスを用いた電子スピニンの高速制御及び検出という新規研究手法の開発に成功し、それらを用いて遷移金属酸化物における光及びテラヘルツ波と電子スピニンの相互作用について新たな知見を得ている。これらの先駆的成果は応用物理学、特に今後開発が期待される高速スピントロニクスの発展やマグノンを情報伝達媒体に用いる新規概念であるマグノニクスの開発に大いに寄与する。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【105】

氏名	トリアティ デヴィ ケンチャナ ウング Triati Dewi Kencana Wungu
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第26171号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科精密科学・応用物理学専攻
学位論文名	THEORETICAL STUDY ON LITHIUM-MONTMORILLONITE (リチウム-モンモリロナイトに関する理論的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 笹井 秀明 (副査) 教授 菅原 康弘 教授 Prabhat Verma 大阪大学科学教育機器リノベーションセンター教授 岡田 美智雄 准教授 Wilson Agerico Diño

### 論文内容の要旨

Montmorillonite (MMT) is a subject of interest within the area of many applied sciences such as mineralogy, environment protection, and electrochemistry. This material is technologically important and widely used as electrolyte since it is known to have good ion-conducting properties. Furthermore, since MMT plays important role in electrochemistry applications, understanding its properties is essential to predict its effects on other elements and compounds during chemical reactions. In this study, properties of MMT from electronic structure point of view are explored and described using first principles calculation based on the density functional theory (DFT).

In Chapter 2 of this dissertation, a short review on the main constituent layers and the essential features of MMT are described to provide a clear picture of constructing modified-MMT structure at a molecular level. Naturally occurring MMT consists of layers made up of two silicate tetrahedron fused to an edge shared with either aluminum or magnesium hydroxide octahedral layer. The layers are tightly bonded to each other and form a stack with regular Van Der Waals gap between each layer referred to as interlayer gallery. The isomorphic substitution within the layers is responsible for the layer to have negative charges that creates very strong attractive forces for adsorption of either water molecules or cations on the MMT.

In Chapter 3, DFT calculation is performed to investigate the absorption of Li in dry MMT. This study is conducted to investigate the mechanism of Li absorption and to clarify the stable position of Li whether in the tetrahedral or in the octahedral layer energetically. It is found that Li is absorbed in the vacant octahedral layer and transfers its electron to the adjacent atoms to compensate for the existing net charge of MMT caused by isomorphic substitution. The OH groups located in the octahedral layer undergo reorientation perpendicular to the MMT surface as a result of their interaction with Li. A relatively small charge transfer occurred in between Li and H of OH and the formation of Li-H bond is observed. The charge transfer among the atoms perturbs the apical oxygen that bridges the octahedral and tetrahedral layer which in turn affects the Si-O bond length.

In nature, the isomorphic substitution in MMT takes place not only in the octahedral layer, but also in the silicate tetrahedral layer, or in both layers. Usually for substitution in the tetrahedral layer, one of the Si atoms at the upper tetrahedral layer is replaced by Al atom. Note that the substitution replaces a high valent

element with a low valent one. To extend the understanding on the microscopic structure-property relationship, the effect of the isomorphic substitutions in the upper tetrahedral layer and the role of the Li distribution in the dry MMT are studied with detailed explanation and are presented in the fourth chapter (chapter 4). It is found energetically and based on the density of states analyses, the stability and the property of dry Li-MMT respectively depend on the neutral form of Li-MMT structure; an insulator-like behavior is obtained for the structure having neutral charge. On the other hand, an extra charge from Li which leads to an unbalanced of Li-MMT charge contributes to metallic-like behavior in Li-MMT.

In dry Li-MMT, the bonding forces between layers of MMT are relatively strong. However, when Li-MMT is exposed to humidity the bonding forces become weaker. This weak bonding allows water or any polar fluids to penetrate easily between the unit cell layers. The hydrated Li-MMT thus swells and shows high ionic conductivity. In chapter 5 of this dissertation, water adsorption on Li-MMT is studied to investigate the origin of Li-MMT conductivity by comparing the dissociation energy of O-H of the water molecule and the barrier for migration of Li-atom on the MMT surface. It is found that the electric charge carriers are not the conducting protons as none of H atoms are dissociated from water molecule. Furthermore, Li can migrate easily from the MMT surface toward the water molecule forming a weak covalent bond with the O atom of the water molecule. This migration indicates that Li atom may become the electric charge carrier (conducting cation) on the H<sub>2</sub>O/Li-MMT.

After the study of the interaction of water molecule on Li-MMT, the mechanism of water adsorption on Li-MMT is discussed in the last chapter of this dissertation (chapter 6). The mechanism of H<sub>2</sub>O adsorption in Li-MMT is explained by considering the geometric structure, the charge transfer among the neighboring atoms, and the density of states analysis. It is observed that H<sub>2</sub>O molecule does not penetrate the upper layer of Li-MMT due to the dominance of Coulombic repulsion between the H<sub>2</sub>O molecule and the surface of Li-MMT. Instead of penetrating the upper layer of MMT, the O atom, being the most electronegative of the highly polar H<sub>2</sub>O molecule, is more attracted to the Li atom. With H<sub>2</sub>O molecule adsorbed on Li-MMT, migration of Li to the octahedral layer of MMT is not observed, as opposed to Li migration occurrence in the dry Li-MMT previously mentioned in the chapter 3. In addition, Li protrudes out from the MMT surface and tends to be attracted toward H<sub>2</sub>O molecule. Moreover, the higher the concentration of H<sub>2</sub>O molecule, the stronger is the tendency of Li to be attracted toward H<sub>2</sub>O molecule. In the system with a large water content ((1x1) system), charge sharing between the protruded Li and H<sub>2</sub>O molecule is more intense as compared with the system having lower water content ((1x2) system). Therefore, the protruded Li in the (1x1) system slightly pushes H<sub>2</sub>O molecule resulting in a more tilted H<sub>2</sub>O molecular orientation with respect to the z axis, becoming almost parallel with y axis. The tilted H<sub>2</sub>O molecular orientation of the (1x1) system is confirmed in the density of states analyses in which the H<sub>2</sub>O molecular state 3a1 contains more of the p<sub>y</sub> orbital character. On the other hand, the H<sub>2</sub>O molecule state 3a1 of the (1x2) system contains more of the p<sub>z</sub> orbital due to the more upright H<sub>2</sub>O molecule orientation.

## 論文審査の結果の要旨

モンモリナイト(MMT)は安価であり、高いイオン伝導性を持つことから電気化学などの幅広い分野から注目を集めている材料である。MMTは高いイオン伝導性を生かして、リチウムイオンバッテリーなどへの応用が期待されているが、その伝導機構は未だに解明されていない。そのため MMT のイオン伝導特性や伝導機構を理論的に解明することは、安価で性能のよい次世代燃料電池の開発に重要であると考えられる。

本論文は密度汎関数法に基づく第一原理計算を用いて、電子構造の観点からリチウム-モンモリナイト(Li-MMT)のイオン伝導性に関する性質を解明することを目的としている。電解質として使用する際に考えられる、水が周囲に存在する環境(H<sub>2</sub>O 分子が吸着した状態)と乾燥した状態での 2 種類の Li-MMT でのイオン伝導特性が探査されている。また、自然から産出する MMT は Al がバルクにて八面体層を構成した材料と、一部が表面層に析出し、表面の Si と置換した材料の 2 種類が存在することが知られている。これらの材料は異なる伝導特性を持つが、その性質の差はこれまで理論的に調査されてこなかった。そこで本論文では、Li-MMT 上に H<sub>2</sub>O 分子が吸着した場合だけでなく、Li-MMT における Al の状態による物性の変化に着目して、Si を Al に置換した Li-MMT の電子状態も解析している。

本論文の成果を要約すると以下のとおりである  
1) MMT への Li の吸着に関して得られた結果は、Li が MMT 中の八面体層中に吸着することを示している。この吸着は MMT の構造変化による効果であり、特に八面体層中の OH 基群の構造変化による寄与が大きいことを指摘している。その機構として、まず、OH 基群は Li との相互作用により、MMT 表面と平行に回転することを示している。その結果、OH 基中の H と Li 間に O-H 間に比べて相対的に小さな電子移動が起こり、Li-H 間に共有結合が形成され、Li の八面体層中への吸着構造が安定化することを指摘している。  
2) Li-MMT 上への H<sub>2</sub>O の吸着は、H<sub>2</sub>O の吸着機構と Li-MMT の伝導性の起源の観点から探査している。Li-MMT への H<sub>2</sub>O の吸着機構は幾何学的構造と原子間の電子移動並びに電子密度に着目して解析している。これらの解析から、近距離での Li-MMT 表面と H<sub>2</sub>O 分子間のクーロン斥力により、H<sub>2</sub>O は Li-MMT の表面層を透過せず吸着にとどまっていることを確認している。吸着時には、最も負の電荷を帯びた H<sub>2</sub>O 分子中の O 原子が Li 原子に引き寄せられている。また、乾燥した Li-MMT では観測されている八面体層中の Li 原子の移動が阻害され、H<sub>2</sub>O 分子が吸着している Li-MMT では見られないことを見出している。加えて、八面体層に吸着している Li 原子が Li-MMT 表面に析出して、H<sub>2</sub>O 分子に引き寄せられることを明らかにしている。  
3) Al の状態による Li-MMT の電子状態の変化については、Al がバルクにて八面体層を構成している場合と表面の Si を置換している場合との結果を解析している。吸着エネルギーを比較することで、Al が表面に存在すると、Li は表面により強く束縛され、Li イオン伝導が困難になり、イオン伝導特性が悪化することを指摘している。また、電子状態の比較から、Al が表面にある場合は Li-MMT が電子伝導性を持つことを明らかにしている。Li-MMT は燃料電池の電解質材料として応用を期待されているが、電解質は電子伝導特性を持たないことが求められている。そのため、Al が表面に析出した Li-MMT は電解質材料として不適であり、バルクにて八面体層を構成している場合のみ電解質材料に適合することが明らかになった。  
4) H<sub>2</sub>O 分子の H-OH 結合のエネルギーと MMT 表面での Li 原子の拡散障壁を比較することで、H<sub>2</sub>O から H は解離せず、H 原子とプロトンは電気伝導の担い手とならないことを示している。加えて、Li 原子が MMT 表面から容易に H<sub>2</sub>O 分子へと移動可能であり、H<sub>2</sub>O 中の O 原子と弱い共有結合を作ることを明らかにしている。これらの結果から H<sub>2</sub>O が吸着した Li-MMT では Li が電気伝導の担い手(伝導イオン)となる可能性を指摘している。

これらの結果は、電解質液の代わりにポリエチレンなどからなる高分子ゲルを用いてリチウムポリマーバッテリーなどに適用可能な Li イオン伝導機構に関する重要な知見を提供している。解析は特性評価にとどまらず、その特性の電子論的起源にまで達し、マテリアルデザインに貢献する優れた研究である。以上のように本論文は次世代エネルギーの科学技術開発に重要な指針を与えることができ、応用物理学、特に物性物理学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	アブドゥラ アリ アブドゥラ サルハーン Abdulla Ali Abdulla Sarhan
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26172 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科精密科学・応用物理学専攻	
学位論文名	Dynamics of Electron Transport through Adsorbate on Metal Surfaces and through Oxygen Vacancies in Metal/Insulator/Metal Interfaces
(金属表面上の吸着子及び金属 / 絶縁体 / 金属界面内の酸素欠損を介した電子輸送ダイナミクス)	
論文審査委員	(主査) 教授 笹井 秀明  (副査) 教授 菅原 康弘 教授 Prabhat Verma 教授 萩行 正憲 東京大学物性研究所教授 小森 文夫 准教授 Wilson Agerico Diño

## 論文内容の要旨

This dissertation is an accumulation of three different researches centered on electron transport in several designed systems. The systems were constructed on the basis of experimentally examined situations. In the first two researches, electron tunneling from a scanning tunneling microscope (STM) tip through molecules held on a surface was modeled. In the first case, the interaction on electrons was taken into account while in the second case structural distribution of molecules was scrutinized. Instead of surfaces, the third research focused on the transport through interfaces of the metal/metal oxide/ metal structure.

At first, the electron transport through the melamine molecule was studied. Melamine molecules adsorbed on a Cu (100) surface were investigated by the density functional theory (DFT) calculations with the dynamical matrix method. On the basis of calculation results, a model Hamiltonian for a system composed of STM, a melamine molecule, and a Cu surface was proposed, taking into account electron-vibron (electron-molecular vibrations) interactions within the melamine molecule. Then, the electronic current was formulated by the nonequilibrium Green's function (NEGF) method. Results show that current is affected by the electron-vibron interactions defined in the melamine molecule through its controllable structural changes. The rectification and fluctuation of current are triggered by low-energy electron-vibron interactions. Furthermore, the electron-vibron interaction effect is found to be enhanced as temperature increases to where higher-energy vibrons begin to be excited at lower energies. However, current becomes uniform at higher temperatures, which shows an undesired sensitivity. The weakening of the electron-vibron interaction of the out-of-molecular-plane vibrational motion can transfer the melamine molecule in its tautomerization state into a current rectifier. The reduction or induction of the repulsion of lone pairs of consecutive N atoms causes the induction or reduction of the low-energy in-plane vibrational motion, which in turn causes the switching of the I-V characteristics between less stable melamine tautomers.

Secondly, structures of deuterium (D) adsorbed on germanium (001) surface were studied by the DFT calculations and by the STM. Two structures of dihydride adsorption were identified on the Ge (001) surface by STM measurements and confirmed by DFT calculated topographies. Also, differences in structural stabilities were explained based on binding strength differences with Ge and on hybridization effect of the s-orbital of D with the Ge p states. The excitation mode of 0.18 eV observed in the STM  $dI/dV$  spectrum was found to correspond to the DFT calculated D-Ge stretching vibration mode of 0.17 eV.

Finally, oxygen vacancy effect on the electronic state of Pt/NiO/Pt capacitor-like system is theoretically investigated by DFT-based first-principles calculations. The potential energy profile for electrons at the interface between Pt and NiO is found to play a major role on the transport properties alternations where conduction path begin to construct. Oxygen vacancies effect is summarized in the induction of a spatially localized spin-polarized state near the Fermi level of the surrounding Ni ions. Also, electron transport through O vacancy filaments (conduction paths) is via s-orbital sub-bands. We have found that the absence or presence of a vacancy near the interface at the edges of the vacancy filament causes a conductance jump from  $\sim 0$  to  $10^2/h$  respectively which corresponds to clearly observable switching.

## 論文審査の結果の要旨

新規ナノデバイスの設計・開発において、表面・界面系での電子輸送特性を微視的な観点から理解することは非常に有用である。そこで本論文では、第一原理計算と電子輸送に関する理論計算を援用し、複合構造体での電子輸送特性の解明を目的としている。二つの電極と様々な自由度を含む中間領域から構成される構造に着目し、中間領域の様々な自由度が電気伝導特性に与える影響に関して統一的な理解を目指している。特に中間領域として、分子振動を考慮したメラミン/Cu(001)系、表面構造と表面振動を考慮したGe(001)上の重水素、及び酸素欠損の生成を考慮したNiO絶縁体に着目している。本論文における主な成果を要約すると以下の通りである。

## (1) Cu(001)表面上のメラミン分子を介した電子輸送:

密度汎関数理論(DFT)に基づく第一原理計算を援用し、Cu(001)表面上に吸着したメラミンの吸着状態を明らかにしている。また、動的マトリックス法に基づき、電子・分子振動結合定数を示している。さらに、メラミン分子を介して走査トンネル電子顕微鏡(STM)探針と Cu(001)表面の間に流れるトンネル電流を、非平衡グリーン関数法に基づき定式化している。その結果、メラミンの構造変化に伴い、電子・分子振動相互作用を介してトンネル電流が変化することを示している。特に低エネルギー領域の電子・分子振動相互作用により、トンネル電流の揺らぎや整流作用が引き起こされることを見出している。これは、互変異性化が起こることにより、表面垂直方向の分子振動が関与する電子・分子振動相互作用が小さくなること、及びメラミン中の N 原子孤立電子対間の相互作用が変化するため表面平行方向の分子振動特性が変化するためであることを示している。また、電子・分子振動相互作用の温度依存性も調べており、高温領域ではエネルギーの高い分子振動が励起されやすくなるため、電子・分子振動相互作用が促進されることも明らかにしている。

## (2) Ge(001)上の重水素を介した電子輸送:

Ge(001)表面上の重水素の吸着状態を明らかにしている。特に Ge(001)表面において、重水素原子の s 電子と Ge の p 電子の混成作用の異なる 2 種類の重水素二量体吸着構造が存在することを、STM 実験と DFT に基づく第一原理計算から明らかにしている。また、STM 実験により得られた微分コンダクタンス中に観測されている 0.17 eV の励起モードが、重水素-Ge 伸縮振動モードであることを第一原理計算の結果から示している。

## (3) Pt/NiO/Pt における NiO 内の酸素欠損を介した電子輸送:

DFT に基づく第一原理計算を援用し、層状構造 Pt/NiO/Pt の電子状態における NiO 中の酸素欠損の影響を明らかにし

ている。特に酸素欠損が存在することにより、NiO/Pt 界面が金属的な電子状態に変化することを示している。この酸素欠損の影響は、Fermi 準位近傍にスピン偏極電子状態が形成されるためであることを明らかにしている。また、酸素欠損フィラメントが Pt 電極を接続した場合、s 電子から形成されるサブバンドを介して電子輸送が起り伝導バスとなることを見出している。この結果により、酸素欠損フィラメントと Pt 電極界面近傍での酸素欠損の有無により、伝導度が 0 と  $1e^2/h$  間で変化し、スイッチとして利用できることを示している。

本論文で提唱されたモデル化の枠組みは、メゾスコピック領域における電子輸送に関する問題を解決する方法論を与えるものである。特に、振動や原子欠損などの様々な自由度を含んだ電子輸送特性を明らかにすることにより、ナノデバイスに必ず存在する表面・界面の影響を正確に理解することができる。このような知見は、微細化・高度化が進むナノデバイスの設計・開発において重要性を増している。そのため、得られた知見は基礎的な面のみならず、省エネルギーデバイスの開発等の社会に現在必要とされている技術開発に関しても有益であり、応用物理学、特に物性物理学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認められる。

### 【107】

氏 名	余 俊	（JUN YU）
博士の専攻分野の名称	博士（工学）	
学 位 記 番 号	第 26173 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学 位 論 文 名	Plasmonic Enhancement and Quenching in Tip-Enhanced Fluorescence Microscopy (先端増強蛍光顕微鏡におけるプラズモニック電場増強と消光)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 河田 聰 (副査) 教授 パルマ プラバット 教授 菅原 康弘 教授 小林 慶裕 基礎工学研究科准教授 橋本 守	

### 論 文 内 容 の 要 旨

Fluorescence is the emission of light by a substance that has absorbed light or some other type of energy. Practically, it occurs when electrons of a substance relax to their ground electronic state after being excited to a higher electronic state by absorbing some type of energy. One important application of fluorescence is optical microscopy. In pursuit of high-resolution fluorescence imaging beyond diffraction limit, tip-enhanced fluorescence nano-imaging has been developed in the last decade. The concept of this tip enhancement is based on the enhanced light field localized at the apex of a metallic nanotip. This enhanced light field is originated from the resonant excitation of abundant electron oscillations that are

known as surface plasmons. The resonant surface plasmons can be excited by laser irradiation to a metallic nanotip at resonant wavelength. They produce extremely strong light field, which can enhance fluorescence if a sample is placed close to the nanotip. The enhanced light field is extremely confined to the metallic nanotip and its strength decreases exponentially as a function of distance from the metal surface. Thus, the effect of tip enhancement on fluorescence is dependent on tip-sample separation. The smaller tip-sample separation is, the larger fluorescence is enhanced. However, besides enhancement there is another phenomenon known as quenching occurring to diminish fluorescence intensity. Quenching happens when a metallic nanotip gets very close to or mostly in contact with a fluorescent sample. The excited electrons of the fluorescent sample supposed to relax through fluorescence emission can instantly transfer their energy to the metal surface. In contrast to the effect of tip enhancement, fluorescence is diminished more by the effect of tip quenching as tip-sample separation goes smaller. Therefore, there are two competing processes affecting fluorescence intensity when a metallic nanotip is induced to a fluorescent sample. As a result of tip-sample separation dependent enhancement and quenching, the strongest fluorescence intensity exists at a certain tip-sample separation. Till now, many studies have been done to decrease quenching effect by keeping a separation between tip and sample. However, the tip-sample separation was not so accurate to get the strongest fluorescence intensity. In this dissertation, I studied a technique to find out the optimal tip-sample separation. Through tip-sample separation control, tip-sample separation dependent enhancement and quenching of fluorescence intensity is detected and it obviously indicates the optimized tip-sample separation. By constructing optical nano-images through the fluorescence intensity at this optimized tip-sample separation, high-resolution tip-enhanced fluorescence images are obtained.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

蛍光イメージングの分解能を向上させるため、金属ナノチップによるプラズモン増強効果を利用した研究が活発である。しかし、増強効果とは別に、金属ナノチップと蛍光分子が十ナノ以下の近距離に存在するとき、金属ナノチップは蛍光消光を同時に引き起す。蛍光強度を最大化するためには、金属ナノチップと蛍光分子間の距離をナノメートル・オーダーで制御する必要がある。本学位申請論文は、チップ増強蛍光顕微鏡におけるプラズモン増強と消光に関する研究をまとめたものである。その成果は以下の通りである。

- 原子間力顕微鏡のタッピングモードを利用してチップ-試料間距離の動的制御を行っている。チップのタッピング振動と同期させたマルチチャネル Photon Counter を利用し、金属ナノチップ-試料間距離をナノメーター・オーダーで制御する技術を開発している。本手法により、チップ-試料間距離を 0.3 nm の精度、最大 110 nm の距離まで制御できることを見出している。
- 銀でコーティングしたシリコンチップを用い、単層カーボンナノチューブのラマン散乱光強度がチップ-試料間距離に依存して変化することを実証している。先端からのプラズモン増強電場が、チップ-試料間距離の関数として指数関数的に減衰曲線を示すことを明らかにしている。これは、蛍光シグナルにも同様の電場増強効果を及ぼすことが予想される結果である。さらに、近接場と遠方場のラマン信号を一度に検出しながら試料上でチップを走査し、遠方場からの信号を *in situ* で除去することで、12 nm の空間分解能で高コントラストなラマン画像を得られることを実証している。
- 量子ドットの蛍光強度のチップ-試料間距離依存性を検証した結果、増強効果と消光効果の両者を観察することに成功し、チップ-試料間距離が 5.7 nm で蛍光強度が最大となることを見出した。チップ-試料間距離を最適な位置に保った状態でチップ増強蛍光画像の測定を行った結果、チップ増強蛍光イメージを得ることに成功してい

る。また、得られたチップ増強近接場蛍光イメージから、チップ-試料間距離の精度と本手法の実用性について考察している。

以上のように、本学位申請論文はチップ-試料間距離をナノメーター・オーダーで制御する技術を確立しており、金属ナノチップによる蛍光の増強および消光効果について理論及び実験的に新たな知見を得ている。これらの成果は、蛍光分子イメージングへの応用を通じてナノ材料科学分野への貢献が期待できる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【108】

氏 名	馬 祥 敏	(Zongmin Ma)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)	
学 位 記 番 号	第 2 6 1 7 4 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学 位 論 文 名	工学研究科精密科学・応用物理学専攻 Surface Charge Measurements with High Sensitivity and High Resolution Using Kelvin Probe Force Microscopy (ケルビンロープ力顕微鏡による表面電荷の高感度・高分解能測定に関する研究)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 菅原 康弘	
	(副査) 教授 萩行 正憲 教授 井上 康志	
	理学研究科教授 松本 卓也	

論 文 内 容 の 要 旨

Surface charge (or potential) distributions of being very significant properties of materials influence various physical and chemical processes on surfaces, and they have been measured using Kelvin probe force microscopy (KPFM) and electrostatic force microscopy (EFM) combined with noncontact atomic force microscopy (NC-AFM). Two types of KPFM detecting conservative force interactions, the frequency-modulation (FM) method and the amplitude-modulation (AM) method, have been developed. FM-KPFM has the advantage of being sensitive to short range interactions, and therefore, high spatial resolution is achievable. By contrast, AM-KPFM has the advantage of high potential sensitivity, and it is possible to obtain atomic resolution with low ac bias voltages. However, AM-KPFM is sensitive to long-range interactions, and the strong averaging effect of the cantilever decreases the spatial resolution of this method. An increasing artifact to the topographic signal in FM-KPFM is

higher than in AM-KPFM because separation of the topographic and potential signals in FM-KPFM is harder.

In KPFM, when the tip moves closely over an adatom the relatively high bias voltage that is applied between the tip and the sample can induce a considerable tunneling current. Frequency shift increases linearly with this current and can be interpreted as a phantom force. It seriously affects the measurements of the surface potential and measurable frequency shift contrast that is obtained by simultaneous KPFM/NC-AFM measurements on semiconductor surface. When it comes to interpretations of the origin of the atomic contrast in the local contact potential difference (LCPD) images, they are still not fully understood, and several controversy hypotheses are discussed theoretically and experimentally. In the case of semiconductors, some authors attribute the atomic resolution in KPFM images to possible artifacts of the topographic feedback, of resonant tunneling, to the bias induced polarization or to quantum mechanical resonance, etc.

In short, it is necessary to develop novel methods to combine advantages both in FM- and AM-KPFM with high potential/spatial sensitivity and low artifact, and it is also important to eliminate the phantom force effect and to give unambiguous interpretations of the origin of the atomic LCPD images. Consequently, in this doctoral dissertation our fundamental concern will be to develop novel KPFM measurement techniques to solve these problems.

We propose a surface potential measurement method. This method is based on the heterodyne (i. e., frequency conversion technique) and AM-KPFM techniques. We report that this method improves the sensitivity of short-range forces and reduces the surface potential measurement crosstalk that is induced by topographic feedback, which we called heterodyne AM-KPFM. The stray capacitance effect on potential measurements is investigated by KPFM at room temperature (RT) in FM, AM and heterodyne AM methods. We show theoretically that the distance-dependence of the modulated electrostatic force in AM-KPFM is much weaker than in FM- and heterodyne AM-KPFMs, and that the stray capacitance of the cantilever, which seriously influences potential measurements in AM-KPFM, is almost completely eliminated in FM- and heterodyne AM-KPFMs. We experimentally confirm that the CPD in AM-KPFM which compensates the electrostatic force between the tip and the surface is much larger than in FM- and heterodyne AM-KPFMs. This is due to the stray capacitance effect. We also compare the corrugations in the LCPD among the three modes, and find that the LCPD corrugation in AM-KPFM is much weaker than in FM- and heterodyne AM-KPFMs under low ac bias voltage conditions. We attribute the very weak LCPD corrugation in AM-KPFM to an artifact induced by the topographic feedback. Besides that, potential sensitivity in heterodyne AM-KPFM is similar to that of FM-KPFM due to the high cantilever  $Q$  value under vacuum, and quantitative surface potential measurements are demonstrated.

Besides, a novel FM-KPFM without feedback method is introduced to eliminate the phantom force and to find the origin of the atomic LCPD images theoretically and experimentally. We illustrate how the phantom force is

induced by the tunneling current (DC bias voltage) and in turn changes the electrostatic attraction between the tip and the sample, and we explain how the FM-KPFM without feedback technique eliminate the phantom force. By comparing FM-KPFM with and without feedback, FM-KPFM without feedback at different bias voltage, we pointed out that the phantom force can be removed by the FM-KPFM without feedback method; and we provide a new explanation experimentally for which the combination of tip induced the charge and the chemical force by the orbital hybridization is responsible for the origin of the atomic LCPD images of semiconductor surfaces utilizing FM-KPFM without feedback technique.

#### 論文審査の結果の要旨

試料の表面電位（あるいは表面電荷）は、多くの物理化学過程を左右する極めて重要な物性である。表面電位の空間分布を高感度・高分解能に撮像するため、探針・表面間に働く静電気的相互作用を検出するケルビンプローブ力顕微鏡が用いられている。高分解能に表面電位を測定するためには、カンチレバー（板ばね）・表面間の静電気的相互作用ではなく、探針・表面間の静電気的相互作用を選択的に検出する必要がある。また、これまでのケルビンプローブ力顕微鏡では、直流バイアス電圧を印加するため、導電性の試料に対しては、探針・試料間にトンネル電流が流れ、試料表面下の拡がり抵抗のため電圧降下が生じる。表面電位を精度よく測定するためには、トンネル電流による電圧降下の影響を除去する必要がある。

本学位申請論文は、ケルビンプローブ力顕微鏡における表面電位測定に関する研究をまとめたものである。本論文における主な成果を要約すると以下の通りである。

- (1) 振幅変調のケルビンプローブ力顕微鏡では、カンチレバーの2次共振モードを利用して表面電位を検出している。しかし、距離依存性が弱い静電気力を測定するため、カンチレバー（板ばね）の表面電位測定への寄与が大きい。そこで、距離依存性が強い静電気力を測定できるように、ヘテロダイイン技術を利用した振幅変調のケルビンプローブ力顕微鏡を提案した。本手法により、探針の表面電位測定への寄与が非常に高まることを実証した。
- (2) 周波数変調、振幅変調、ヘテロダイイン振幅変調の3種類のケルビンプローブ力顕微鏡に対して、シリコン表面を取り上げ、原子スケールの表面電位の比較を行った。周波数変調とヘテロダイイン振幅変調の場合、表面電位のコントラストは非常に高く、探針の表面電位測定への寄与が支配的であることを実証した。他方、振幅変調の場合、表面電位のコントラストは非常に低く、測定された表面電位は、表面形状測定のための探針・表面間距離制御のアーティファクトであることを実証した。
- (3) トンネル電流による電圧降下の影響を除去するため、直流バイアス電圧を印加せずに表面電位を測定できるケルビンプローブ力顕微鏡を開発した。また、局所的な表面電位の探針・試料間距離依存性の測定から、原子スケールの表面電位の撮像機構についても考察した。

以上のように、本学位申請論文は、ケルビンプローブ力顕微鏡による表面電位の高感度・高分解能測定に関して研究したものであり、基礎的な面のみならず、応用の面でも有益な知見を得ており、応用物理学、特にナノ計測学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【109】

氏名	かしまんた
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第26175号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学位論文名	磁性流体および磁性エラストマーを用いたソフトアクチュエータの研究
論文審査委員	(主査) 教授 平田 勝弘 (副査) 教授 荒井 栄司 教授 中谷 彰宏 教授 南埜 宣俊 教授 浅田 稔 教授 安田 秀幸 教授 菅沼 克昭

#### 論文内容の要旨

本論文は磁性流体および磁性エラストマーを用いたソフトアクチュエータに関する研究内容の報告であり、7章からなる。

緒論では、機能性材料を用いたソフトアクチュエータの研究動向およびその応用事例を概観し、それらに対する磁性流体、MR流体、磁性エラストマーの位置づけについて述べた。また、本論文の対象と目的についても明らかにした。

第2章では、本研究で扱う物理現象の磁性流体の支配方程式の導出について論じた。マクスウェル方程式からは磁性流体解析に対しては渦電流を考慮する磁場の支配方程式を、磁性エラストマーに対しては永久磁石を含む静磁場の支配方程式を導出した。また、連続体の保存則から、流れ場に対しては非圧縮性のナビエ・ストークス方程式を、粘弹性場に対してはナビエの方程式を支配方程式として導出し、構成方程式とともに連続体を記述する場の方程式を導出した。

第3章では、磁性流体を用いたソフトアクチュエータの基礎的な検討を行った。まず電磁場に対しては2次元有限要素法を用いた離散化手法を、流れ場についてはレベルセット法および安定化有限要素法を用いた自由表面を含む界面挙動の取り扱いについて述べた。最後に電磁場から導かれる磁気力と表面張力を外力として、これらを連成させた磁性流体の連成解析手法を示し、交流磁場印加時の磁性流体の挙動を数値計算から求め、計算モデルと同様の実験装置を用いて検証を行った。以上の結果を元に、ソフトアクチュエータとしての磁性流体の可能性について検討した。

第4章では、磁性エラストマーの材料特性について述べた。まず、磁性エラストマーの作成手順を述べ、シランカップリング処理を用いた鉄粉のシリコーンへの分散特性改善について述べた。続いて平均粒子直径と粒子密度に着目し、作成した磁性エラストマーの測定により、磁化過程と弾性特性を明らかにした。

第5章では、磁性エラストマーを用いたソフトアクチュエータの提案を行った。磁性エラストマーの磁気回路および磁気回路の変形を考慮した動作原理を提案し、また作成したアクチュエータの変位、発生力、減衰特性を測定した。これらの実験結果から、ソフトアクチュエータとして磁性エラストマーの適用可否の考察を行った。

第6章では、磁性エラストマーアクチュエータとしての特性改善を図るために数値解析が有用であるという点から、計算手法の提案と検証を行う。まずMPS法による離散化手法について論述する。次に3次元辺要素有限要素法を用いた磁場計算手法を述べ、得られた磁場から節点力法を用いてエラストマー内部の電磁力計算方法を行う手

法を論述した。以上を元に粒子データと節点データの整合を取り、MPS法と有限要素法の連成解析手法を提案した。最後に、提案した解析手法を用いて静磁場中の磁性エラストマーの挙動を解析し、観察結果との比較を通して解析手法の妥当性について検討を行った。

結論では、第5章までの内容を総括し、本研究で得られた最終的な成果を要約した。

### 論文審査の結果の要旨

近年、メカトロニクス技術の多様化・複雑化に伴い、従来の剛性の高い電磁アクチュエータを補完する低剛性のソフトアクチュエータの研究が盛んである。本論文では、磁場応答性の機能性材料である磁性流体および磁性エラストマーに着目する。これらの材料は鉄粒子を流体・エラストマーへ安定に分散して作成され、磁場印加によって変形を生じる機能性材料であり、磁場制御によってアクチュエータとしての応用が期待できる。しかし従来の研究では、磁性流体・磁性エラストマーを用いたアクチュエータでは磁気回路設計が効率的に利用されているとは言いがたく、発生変位・発生応力とも不十分である。従って新しい駆動原理によるアクチュエータの開発を行う必要があり、そのためには磁場による変形を考慮した数値解析手法の開発が不可欠である。

本論文では、磁性流体および磁性エラストマーを用いたソフトアクチュエータ開発のために、新しい駆動原理のソフトアクチュエータの検討と、磁性エラストマーに対する数値解析手法の開発を行う。磁性流体への基礎的な検討として、磁性流体に交流磁場を印加した際に生じる流体の振動現象に対し、有限要素法を用いた磁場と流体の連成解析結果と実験結果との比較によって磁性流体の振動現象が有限要素法を用いて解析可能であることを明らかにする。磁性エラストマーへの基礎的な検討として、磁性エラストマーを用いた新しい駆動原理のソフトアクチュエータを開発し、実験により駆動原理を検証する。加えて磁場印加による磁性エラストマーの変形問題へ粒子法（MPS法）と有限要素法の弱連成による数値解析手法を提案し、簡易的なモデルを用いて実験検証を行う。本論文で明らかにされている主な点は、具体的には以下の通りである。

- (1) 二次元節点要素有限要素法を用いて電磁場と自由表面を有する流体の連成解析を行い、磁性流体の運動を定式化するとともに、数値解析結果と実験結果との比較を通して、本手法で磁性流体の管内振動現象が扱えることを確認している。
- (2) 電磁石をシリコーンエラストマーと磁性エラストマーとで二重に覆う新しい原理の磁性エラストマーソフトアクチュエータを提案し、実験により発生力、変位、周波数応答特性を明らかにしている。
- (3) 磁性エラストマーの数値解析のための粒子法（MPS法）と三次元辺要素有限要素法とを連成させた解析手法を提案し、解析結果と実験結果との比較により、磁性エラストマーの変形現象に対し提案手法が有効であることを明らかにしている。

以上のように、本論文は磁性流体の運動に関する数値解析と実験検証、磁性エラストマーを用いたソフトアクチュエータの提案と実験検証、磁性エラストマーの数値解析手法の提案とその実機検証を行うことを通してこれらの有用性を明らかにしており、今後の磁場駆動するソフトアクチュエータ開発の基盤としての応用が期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【110】	
氏 名	こも 菰 田 夏 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 7 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学 位 論 文 名	銀ナノワイヤを用いた印刷アンテナの作製と特性評価
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菅沼 克昭 (副査) 教 授 平田 勝弘 産業科学研究所招へい教授 大塚 寛治 准教授 能木 雅也 教 授 浅田 稔 教 授 中谷 彰宏 教 授 南埜 宣俊 教 授 安田 秀幸

### 論文内容の要旨

本研究では、プリンテッドエレクトロニクス分野で注目を浴びている銀ナノワイヤを高周波用配線、特にアンテナ用配線の配線材料として着目し、その電気的特性に関する知見を得た。また、印刷技術ならではのフレキシブルで高機能なアンテナ作製を行った。以下にまとめる。

第2章では、銀ナノワイヤを銀ペースト材料として高周波用配線としての評価を行った。

銀ナノワイヤベーストで作製した銀ナノワイヤ印刷配線の体積抵抗率は、最も低くても $21 \mu\Omega\text{cm}$ と、バルク銀の10倍程度と大きな値ではあったものの表面は非常に滑らかであることが確認された(表面粗さ(Ra): $0.8 \mu\text{m}$ 未満)。

高周波線路では、電磁波が導電部の表面部に集まつてくる表皮効果と呼ばれる性質があり、この滑らかな表面は高周波特性のアプリケーションに大きな利点であった。実際にフィラーの異なる種々の銀ペースト、銅箔で評価を行うとどの配線材料よりも表面が滑らかで $0.5$ から $5.0 \text{ GHz}$ の範囲で良好な高周波特性を示した。 $100^\circ\text{C}$ で加熱してもその表面平滑性は損なわれないため、プラスチック基板上にも適応可能であった。アンテナ配線材料としての銀ナノワイヤの新しい用途を提案した。

第3章では、さらなる低損失な配線材料として銀塩インクを取り上げた。

銀塩インクは有機銀錯体が溶媒にイオンの形で溶融しているインクで析出時に非常に小さな銀クラスターが基板を覆うため、表面が非常に滑らかで鏡面のような光沢を有する特徴がある。一方で銀塩インクは正味銀量が非常に小さいため $1 \mu\text{m}$ 程度の薄膜しか作成できない。高周波線路では、電磁波が導電部の表面部に集まつてくる性質があるものの数GHzでは、表面から數 $\mu\text{m}$ 程度の部分に電磁界が生じるため、銀塩インク単体では損失が大きくなることが分かった。銀塩インクの鏡面のような滑らかな表面と高導電性を活かす方法として圧膜の配線表面へインクジェット印刷で重ね塗りする方法を提案した。印刷後の配線表面は非常に滑らかで、光沢のある表面が得られ高周波特性の向上に寄与した。さらに、インクジェット印刷を用いることでマスクレス、非接触であることから既にパッケージングが行われている製品のアンテナ特性向上にも効果があることを実験で証明した。

第4章、第5章では、第2章、第3章で得られた知見をもとに基板の影響を評価した。低温で作製できる銀ナノワイヤとセルロースナノファイバー基板という新たな紙基板を用いて折り畳み可能な印刷アンテナを作製した。一般的な紙であるパルプ紙上の銀ナノワイヤ印刷アンテナでは、その $10\sim30 \mu\text{m}$ 幅のマイクロサイズのセルロース

繊維による大きな表面粗さが感度を悪化させたがセルロースナノペーパーでは繊維のサイズが20~60 nmと非常に小さく、パルプ紙に比べて著しくスムーズな表面が得られたことで、セルロースナノファイバー上のアンテナはプラスチックアンテナと同等の高周波特性を得ることができた。また、感度は落ちるもの、銀ナノワイヤの特徴である高アスペクト比、高導電性を利用した透明導電膜を応用した透明アンテナの作製を行った。銀ナノワイヤ印刷アンテナは、その配線部と基板部の複雑なネットワーク構造のため、高い折り曲げ性を示した。銀ナノワイヤとセルロースナノファイバーという高アスペクト比な材料を組み合わせることで、好感度で折り曲げ可能な新たな機能アンテナを提案した。

以上、銀ナノワイヤの導電性の高さとアスペクト比の高さというメリットを用いることで今までにない新しいアンテナを提案することができた。電子機器に限らず、あらゆるものに通信機能が付与されている現代のニーズに合ったアンテナ評価、研究は今後の社会発展に多大な貢献ができるものと自負する。

#### 論文審査の結果の要旨

プリンテッド・エレクトロニクスは、機能性ナノインクと印刷技術を用いてエレクトロニクス機器を製造する次世代の産業技術として期待されている。本研究では、この分野で実用が期待される銀ナノワイヤをナノインクとし、高周波用配線、特に、アンテナ用配線材料として評価を行い、種々の電気的特性に関する知見を得た。また、印刷技術ならではのフレキシブルで高機能なアンテナ作製を行い、本技術の可能性を検討した。その結果として、以下の成果が得られている。

- (1) 作製した銀ナノワイヤ印刷配線は、体積抵抗率は  $2.1 \times 10^{-5} \Omega \text{cm}$  程度であり銀の10倍程度大きいが、0.5GHzから5.0 GHzの高周波範囲で、種々の異なるフィラーを用いた銀ベーストや銅エッチング箔により形成したアンテナより良好な周波数応答特性を示した。この効果は、銀ナノワイヤ配線の表面粗さ (Ra) が  $0.8 \mu\text{m}$  以下になり、この平滑さが有効に働いたためであることが示された。
- (2) 銀塩インクで描画した配線では、含有銀量が少なく  $1 \mu\text{m}$  程度の厚さになる。このため、数 GHz の周波数では表面から数  $\mu\text{m}$  程度の部分に電磁界が生じ、銀塩インク単体の配線で損失が大きくなることが分かった。そこで、銀塩インクを銅配線など厚膜表面へインクジェット印刷で重ね塗りする方法を提案した。印刷後の配線表面は平滑で光沢があり、高周波特性の向上に寄与した。
- (3) 銀ナノワイヤとセルロースナノファイバー基板を用い、折り畳み可能な印刷アンテナを作製した。市販のパルプ紙上の銀ナノワイヤ印刷アンテナは、その  $10 \sim 30 \mu\text{m}$  幅の粗大セルロース繊維による表面粗さが感度を悪化させたが、セルロースナノファイバー基板では繊維のサイズが  $20 \sim 60 \text{ nm}$  と非常に小さくスムーズな表面が得られ、プラスチックアンテナと同等の優れた高周波特性を得ることができた。
- (4) 銀ナノワイヤの特徴である高アスペクト比、高導電性を利用した透明導電膜を応用し、透明アンテナの作製評価を行った。銀ナノワイヤ印刷アンテナは、高感度であるばかりでなく、基板のセルロースナノファイバーとの密着性に優れ、優れた折り曲げ性を有することが明らかになった。

以上のように、本論文は、銀ナノワイヤの高導電性と高アスペクト比、更にセルロースナノファイバーを用いた基板の特長を生かし、これまでに無い新しい印刷アンテナの製造方法を提案することができた。本技術は、あらゆる物に通信機能が付与されるこれからの中のニーズに対し、少なからぬ貢献ができるものと期待される。

よって本論文は、博士論文として価値あるものと認める。

【111】

氏名	坂元創一
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26177号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学位論文名	銀フレークを用いた焼結接合に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 菅沼 克昭 (副査) 教授 上西 啓介 准教授 萩原 幸司 教授 安田 秀幸 教授 平田 勝弘 教授 中谷 彰宏 教授 南塙 宣俊 教授 浅田 稔

#### 論文内容の要旨

低炭素社会の実現に向けて、Siの物性値からくる限界を乗り越える新たな半導体として、SiCやGaNなどのワイドバンドギャップ半導体が注目を集めている。SiC半導体素子を用いることでパワーデバイスの低損失化、小型化および、軽量化が可能であり、家電機器や産業用途機器、鉄道、電力系統などの幅広い分野への利用が検討されている。SiCパワーデバイスの利点をフルに引き出すためにSiCパワーデバイスの動作温度は、250°C ~ 300°Cまで上昇すると予想されている。そのため、新たなパワーデバイス用のパッケージング材料、特にダイボンディング材料は、過酷な温度環境に耐える必要がある。

本研究では、大きな表面積（表面エネルギー）を有する扁平状Agフレークを用いて低温接合可能であり、耐熱性および信頼性の高い新たな接合材料を提案した。扁平状Agフレークは、大きな表面積（表面エネルギー）を有しているため、Agナノ粒子と同様に表面の有機物コーティングが除去されることで非常に活性な表面状態になる。また、点接触である球状Ag粒子と比較して、面接触である扁平状Agフレークは、非常に大きな接触面積を有している。これらの駆動力によってAgフレーク間の焼結は大きく促進され、結果として、低温(<300°C)・低荷重(<1MPa) 焼結において、従来の接合材料である高Pbはんだ合金と同等の接合強度を得ることに成功した。また、扁平状Agフレークを用いた接合材料は、Agフィラーとアルコールのみで構成されており、焼結接合後はAgのみになるため、高温環境下(SiCパワーデバイスの予想動作温度)においても問題なく使用可能であった。加えて、焼結後の扁平状Agフレーク接合層は、均一なポーラス構造を形成しているため、バルクAgと比較して小さいヤング率を有していた。そのため、扁平状Agフレーク接合層は、ダミーチップであるSiC、Siと基板であるDBC基板間の熱膨張係数のミスマッチに起因する機械的熱ストレスを緩和し、結果として、SiC、Siダイアタッチメントの長期信頼性を得ることに成功した。

以上の結果より、高い耐熱性と熱信頼性を有する、低温・低荷重焼結接合技術として扁平状Agフレークを用いた接合法を検討し、その接合機構を明確化した。さらに検討した扁平状Agフレークベースト接合技術の接合信頼性評価を行い、Si、SiCパワーデバイスへの実用化の可能性について調査した。

## 論文審査の結果の要旨

ワイドギャップ半導体は、次世代の高効率電力変換パワーデバイスとして、200°Cを超える厳しい環境での高温動作が期待されている。この高温温度域で用いるデバイス構成材料には、温度ばかりではなく酸化や熱応力などの極めて厳しい条件が課せられ、これまでの半導体を構成する材料の見直しが必要とされている。中でも、ダイアタッチ材料は最も電子部品の信頼性確保に重要となるが、現行のダイアタッチ材料に用いられる高鉛はんだや開発途上の鉛フリー高温はんだ候補材料は、いずれも200°Cを超える高温における諸特性は不十分である。このように、次世代パワーデバイスの動作温度の大幅な上昇を可能にするため、新たな高レベルの耐熱性を有する接合技術の確立が急務である。そこで本研究では、Ag粒子を用いた焼結接合技術に取り組み、以下の成果を得た。

- 1) Agナノ粒子、フレーク状粒子、ミクロンサイズ粒子の接合ペーストを用い、被接合材としてAgめっき、Au/Niめっきなど表面処理したCu板、あるいは、未処理のCu板を接合すると、フレーク状のAgフィラーを用いた接合ペーストとAgめっきCu板の組み合わせで、接合条件が大気中で300°C以下の温度で0.4MPa程度の低荷重を負荷すると、45MPa以上の優れたせん断接合強度が得られる。
- 2) ミクロンサイズAgフレーク接合ペーストを用いて作製したCu接合体は、-40°C~180°Cの温度サイクル試験ではほとんど組織も変化せず強度劣化がない。温度サイクルの高温側温度を250°Cまで上昇させると、温度サイクル中にAg接合層中のAgフレーク間の焼結が進行するが、接合直後の高強度は1000サイクルまで維持される。
- 3) マイクロサイズAgフレーク接合ペーストを用いSiウエハ、SiCウエハをCu張りセラミックス基板にダイアタッチすると、-40°C~180°Cの温度サイクルにおいてはほとんど強度劣化がない。-40°C~250°Cの温度サイクルで多少の強度低下は生じるもの、1000サイクルまで十分な強度が維持される。接合強度のわずかな低下は、Ag焼結接合層の劣化影響ではなく、Cu張りセラミックスの劣化である。

以上のように、本論文は200°C以上の温度範囲で実用が期待される新たな耐熱性接合材料として、ミクロンサイズAgフレーク接合ペーストを用いダイアタッチ接合特性を評価したところ、接合相手材にAgめっきを施すことで200°C程度の低い接合温度から十分な強度を与え、200°Cを超える温度範囲までの耐熱接合を可能にすることを明らかにした。本技術は、次世代パワーデバイスの高温動作へ向けた技術開発において、多大の貢献が期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【112】

氏名	朴 聖源 (Sungwon Park)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26178 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学位論文名	High-power semiconductor die-attachment: Application of Zn with minor metal additions (高出力半導体ダイアタッチ技術: 微量元素添加Znの応用)
論文審査委員	(主査) 教授 菅沼 克昭 (副査) 教授 安田 秀幸 准教授 古矢 真人 教授 浅田 稔 教授 中谷 彰宏 教授 平田 勝弘 教授 南塙 宣俊

## 論文内容の要旨

ワイドギャップ半導体であるSiCは、絶縁破壊電圧が高く高温動作が可能であり、次世代パワーデバイスとして注目されている。その動作温度は250°Cになると期待されており、従って、300°C程度まで耐えられる実装材料が必要とされている。特に、ダイアタッチ材料には、優れた耐熱性に加えて、従来のダイアタッチ材料にない高い放熱特性や耐疲労性が要求され、これらの厳しい条件を満足できるダイアタッチ技術の開発が急がれている。これまでダイアタッチ材料として用いられてきた高温はんだは約85~97wt%のPbを含有しており、世界的な鉛フリー化の中で代替材料の開発が強く求められている。これまで、鉛フリー高温はんだとして、Bi-2.5Ag, Au-20Sn/Au-3Si, Zn-Al, Zn-Sn, Cu-Sn, Sn-Sb合金等が提案されているが、これらの鉛フリー高温はんだには様々な問題が報告されている。以上の背景より、高い信頼性を有する新たなダイアタッチ材料の開発が必要となっている。

純Znはなんだは、融点が420°Cとワイドギャップパワー半導体の動作温度より十分に高く、従来の高温はんだ材料と比較して、低い電気抵抗率( $6 \times 10^{-6} \Omega\text{cm}$ )と優れた熱伝導率(114 W/mK)を有し、SiCのダイアタッチ材料として注目されている。

一方、純Znは比較的の脆性で酸化速度が速いため、ダイアタッチ高信頼性を得るために延性付与と大気中や高温高湿環境における耐酸化性改善が必要とされる。そこで本学位論文では、金属間化合物を多量に形成しない範囲で、他の元素を微量添加し、Znの延性改善と酸化の抑制について調べた。微量元素を添加することで、Znの結晶粒微細化による延性改善に効果があり、酸化抑制にも効果があることが明らかになった。

微量元素を添加したZnを高温はんだとして用い、Cu基板との界面反応を調べ、SiCダイとDBC基板のダイアタッチ信頼性を評価した。微量元素添加はCu基板とZnはんだ間の金属間化合物成長を抑えると共に-50~300°C範囲の熱衝撃試験でもクラックが全く発生せず、優れた信頼性を示した。

微量元素を添加した純Znはんだは、優れたSiC用ダイアタッチはんだ候補と成り得ることが明らかとなった。さらに、Znはコストにおいて非常に高いメリットを有している。以上の結果から、微量元素を添加したZnは、次世代SiCパワーデバイスのダイアタッチ材料として期待できる材料であると結論した。

#### 論文審査の結果の要旨

ワイドギャップ半導体であるSiCは、絶縁破壊電圧が高く高温動作が可能であり、次世代パワーデバイスとして注目されている。その動作温度は250°Cに及ぶことが期待されており、従って、動作安全範囲を見込んで300°C程度まで耐えられる実装材料が必要とされる。なかでも、ダイアタッチ材料には、優れた耐熱性とともに、従来のダイアタッチ材料にない高い放熱特性や耐熱疲労性も要求され、これらの厳しい条件を満足できるダイアタッチ技術の開発が急がれている。

本研究では、ダイアタッチ材料として注目されている純Znはんだへの微量元素の添加に着目し、はんだ材料としての特性変化とダイアタッチ信頼性を調べた。純Znに、金属間化合物を多量に形成しない範囲で、Cr、Ti、Ca等の他の元素を微量添加し、Znの延性改善と酸化の抑制について評価した。主な成果は、以下のようにまとめられる。

- (1) 微量元素の添加は、Znの結晶粒微細化による延性改善と酸化抑制の両方に効果がある。なかでも、Crの0.1wt%程度添加合金が、耐酸化性の向上に最も優れた抑制を示す。
- (2) 微量元素を添加したZnを高温はんだとして用い、Cu基板との界面反応を調べ、SiCダイとDBC基板が良好にダイアタッチされる。微量元素添加はCu基板とZnはんだ間の金属間化合物成長を抑えると共に、-50~300°C範囲の熱衝撃試験でもはんだ中に亀裂の発生がない優れた信頼性を示す。
- (3) 純Znを用い、メタライズ無しでSiウェハの直接接合が可能である。この接合は、Zn-Siの自己制御型共晶反応により穏やかな反応で進行し、粗大な化合物層を形成しない。これによって、既存のAu系はんだを用いる場合より優れた接合強度を示す。さらに自己反応制御ができることで、接合界面におけるSiの急激な拡散によるボイドの形成を抑制することができる。

以上、本論文では、微量添加元素が純Znダイアタッチ材料の延性や耐酸化性を改善することを見いだし、また、純ZnはんだがSiウェハとメタライズ無しで直接接合できることを明らかにし、優れた新世代のパワー半導体デバイス用ダイアタッチはんだと成り得ることを明らかにした。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	フセイン ムスタファ Husain Mustafa
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26179 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学 位 論 文 名	Design and Development of Magnetic Variable Transmission (磁気可変速機の設計開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平田 勝弘 (副査) 教 授 荒井 栄司 教 授 中谷 彰宏 教 授 南埜 宣俊 教 授 浅田 稔 教 授 安田 秀幸 教 授 菅沼 克昭

#### 論文内容の要旨

The objective of this study is the development and analysis of techniques to realize magnetic variable transmission. At the time of the beginning of this study, there were many patents and researches on magnetic transmission but no published research on variable transmission. Magnetic variable transmission is useful in many applications such as wind power generation, power tools, automotives, and so on.

The magnetic gear is contactless and quiet in operation, and it requires no lubrication. In addition, it slips when overloaded. On the other hand, the mechanical gear requires frequent maintenance and may break down when overloaded.

A high performance magnetic gear based on the concept of modulated magnetic flux was theoretically investigated by Atallah et al in 2001 based on an improved design of an old patent. The developed gear was operational at a fixed gear ratio.

In this work, several techniques have been proposed to realize magnetic variable transmission. The first technique is based on the concept of pole changing. This technique has been validated by finite element analysis (FEA) and by experiment. The second technique uses several magnetic gears with different topologies forming a multi-element magnetic gear. This method has been validated by FEA. The developed techniques

are a good beginning of a new research that is predicted to grow rapidly towards industrial and commercial applications.

The theory of operation of magnetic gears has been improved using a basic model that gives a clear and simple insight into the concept of the magnetic gearing. Torque equations that include design parameters have been derived. In addition, guidelines for the design and optimization of magnetic gears have been developed which can be used as a tool for a quick and approximate design process before making an FEA model.

#### 論文審査の結果の要旨

近年、磁気を利用して非接触で動力を伝達する技術の研究が盛んで、その中でも磁気減速機が注目を集めている。磁気減速機は、従来の機械式減速機とは異なり、非接触で動力を伝達するため、摩耗が発生せず、メンテナンスフリー運転が実現可能である。また、過負荷時には脱調するため、トルクリミッターを使わなくても、装置保護や人命保護に効果的である。したがって、クリーンルーム内の搬送装置、宇宙空間の機器、さらにヒューマノイドロボットの関節など、機械式減速機を利用するが困難な部分への適用が期待されている。特に、高調波磁束を利用した磁気減速機は高い減速比と伝達トルクを実現できることから注目されている。しかし、従来提案してきた磁気減速機の減速比は固定で可変することができないため、可変速可能な磁気減速機への要求が高まっている。

本研究の目的は、減速比を変化可能な磁気減速機を提案し、有限要素法解析を用いて動作原理を明らかにするとともに、試作機による実験検証を行い、提案した磁気可変速機の有効性を明らかにすることにある。また、本磁気減速機の動作原理について、設計パラメータを含むトルク式を導出し、有限要素法解析に入る前段階にて活用できる簡易設計ツールを開発した。本論文で明らかにされている主な点は、具体的には以下の通りである。

- (1) 従来、2つの磁気歯車に磁石が利用されていたが、これを電磁石に置き換え、各磁極に巻かれたコイルに印加する電流を指定することによって、2つの磁気歯車の磁極数の組み合わせを変化させることができる磁気減速機を提案し、その有効性について有限要素法解析と実機による実験検証にて明らかにしている。
- (2) 第二の方法として、トポロジで複数の磁気歯車を使用して多素子の磁気減速機を形成する構造を提案している。このマルティエレメント磁気減速機について、有限要素法を用いた解析によってその有効性を明らかにしている。
- (3) 等価磁気回路にもとづく理論による磁気減速機の簡易特性予測ツールを開発している。これにより、有限要素法による詳細解析の前段階にて設計パラメータの絞り込みを可能とできる。

以上の研究は、産業用および商用アプリケーションとして急速に成長すると予測されている磁気減速機の基盤技術となると思われる。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【114】

氏 名	みず ぐち ゆきこ
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26180 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科知能・機能創成工学専攻	
学 位 論 文 名	機械的応力により発生・成長する Sn ウィスカにおける発生・成長要因 と結晶方位の関係性
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 菅沼 克昭 (副査) 教授 掛下 知行 教授 平田 勝弘 教授 中谷 彰宏 教授 南塙 宣俊 教授 浅田 稔 教授 安田 秀幸

#### 論文内容の要旨

機械的応力により発生・成長する Sn ウィスカについて、周囲の結晶粒との結晶方位関係を調べることにより、Sn ウィスカの発生・成長メカニズムと抑制策に対する知見を得ることを目的とし、本研究を行なった。博士論文は、第1章 緒論、第2章～第4章は研究結果、第5章 総括、参考文献、研究業績、謝辞とした。以下に、本研究（第2章～第4章）で得られた知見をまとめる。

第2章では、機械的応力による Sn ウィスカの発生と結晶方位の関係性を見出すため、Sn ウィスカが多発する Sn-Cuめっきを試料として用い、SEM（走査型電子顕微鏡）による形態観察、および EBSD（後方散乱電子線回折图形）による結晶方位解析を行なった。その結果、Sn-Cuめっきに機械的応力を付与すると、再結晶化や結晶粒成長により粗大な結晶粒が形成され、また Sn の双晶も形成されることが明らかとなった。機械的応力により発生・成長する Sn ウィスカは、多くの場合、この新たに形成された双晶粒から、応力によるひずみを緩和するために、発生・成長すると結論された。

第3章では、Sn ウィスカの成長過程における屈曲・湾曲部の形成と結晶方位の関係性を見出すため、Sn-Cuめっきを試料として用い、SEM、EBSD、TEM（透過型電子顕微鏡）の手法を用いて、結晶方位の観点から屈曲や湾曲部の解析を行なった。その結果、Sn ウィスカは、30°未満、約 60°、約 90° など、特定の角度で屈曲や湾曲する場合が多いことがわかった。また、Sn ウィスカの屈曲部や湾曲部は、双晶や多結晶となっていることもはじめて実験的に示された。屈曲部や湾曲部の角度と双晶や多結晶部分の結晶方位との関係から考察すると、Sn ウィスカの屈曲部や湾曲部が形成される要因は、双晶変形やすべり変形などの塑性変形によるものであると結論された。

第4章では、Sn ウィスカが抑制された Sn-Ag-Cuめっきと Sn ウィスカが多発する Sn-Cuめっきについて、SEM、EBSDによる解析により微細構造を比較し、Sn ウィスカの発生・成長を抑制するための微細構造について考察した。リフロー処理を行なった Sn-Ag-Cuめっきは、機械的応力を 38 日間付与後も Sn ウィスカが未発生であった。解析の結果、この Sn-Ag-Cuめっきの Sn 結晶粒は、μm 径の柱状晶を有しておらず、Sn ウィスカが多発する Sn-Cuめっきに比べて粗大であった。また、機械的応力を 38 日間付与した後も、微細構造の変化は認められなかった。本研究の結果から、Sn ウィスカを抑制するためには、柱状ではない Sn の結晶構造を構築することが必要であり、その 1 つの解決策は、粗大な結晶粒を有し、機械的応力による微細構造変化（双晶変形を含む）が起きにくめつき構造を構築することである。リフロー処理を行なった Sn-Ag-Cuめっきは、Sn ウィスカが抑制されためつき最も最も

良い例の1つと結論された。

### 論文審査の結果の要旨

鉛フリーSn系めっきを施したコネクタとフレキシブルプリント基板などの電子部品の嵌合部において、機械的応力によりSnウィスカが発生・成長し、電子・電気機器の回路を短絡させることが問題となっている。機械的応力により発生・成長するSnウィスカは、常温で自然発生するSnウィスカに比べて成長速度が2桁以上速いことから、特異なメカニズムで発生・成長すると推察される。しかし、そのメカニズムは十分には理解されておらず、Snウィスカの成長を抑制するための抜本的な対策が必要とされた。そこで本研究では、Snウィスカが多発するSn-Cuめっきを試料として用い、Snの結晶方位が機械的応力型ウィスカの発生・成長におよぼす影響を詳細に観察し、以下の成果を得た。

- 1) 機械的応力を掛けたSn-Cuめっき試料のSEM観察及びEBSD結晶方位解析により、再結晶化や結晶粒成長により粗大な結晶粒が形成され、またSnの双晶が形成される。双晶は主として{301}双晶であり、その数は応力付与前の約20倍に増加する。Snウィスカは、新たに形成された双晶粒からひずみを緩和するために、発生・成長する。
- 2) Snウィスカの成長過程における屈曲・湾曲部の結晶方位の解析から、30°未満、約60°、約90°など、特定の角度で屈曲や湾曲する場合が多い。Snウィスカの屈曲部や湾曲部は、双晶や多結晶を形成する。Snウィスカの屈曲部や湾曲部が形成される要因は、双晶変形やすべり変形などの塑性変形によるものである。
- 3) Sn-Ag-CuめっきはSnウィスカが抑制されることを見出した。その原因を理解するためSnウィスカが多発するSn-Cuめっきとの比較を行った結果、両者の結晶粒微細構造に差があることが明らかになった。Sn-Ag-CuめっきのSn結晶粒は柱状晶を有せず、Snウィスカが多発するSn-Cuめっきに比べて粗大である。
- 4) リフロー処理により、Sn-Ag-Cuめっきは、機械的応力を38日間付与した後も結晶粒など微細構造の変化は認められず、ウィスカの発生がほとんど認められない。ウィスカを抑制するためには、粗大な結晶粒を有し機械的応力による微細構造変化が生じにくいめっき構造を構築することが望ましい。リフロー処理を行なったSn-Ag-Cuめっきは、ウィスカが抑制されるめっきの最も良い例である。

以上のように、本論文は、これまでほとんど理解されてこなかった機械的応力が付加された場合に発生するSnウィスカについて、発生・成長メカニズムに関する金属学上の基礎的知見を与えていた。特に、機械的応力付加に伴うSn結晶粒の微細構造変化が双晶変形を伴い、この双晶発生がウィスカ発生・成長に伴うことが明らかにされている。さらに、機械的応力付加によるウィスカ発生を避けるためには、粗大な結晶粒形成が効果的であることも示され、電子・電機産業におけるウィスカ問題解決への貢献も大きいと期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【115】

氏 名	福 井 はる 世
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科知能・機能創成工学専攻	
学 位 論 文 名	切削工具用被膜材料の高性能化に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 安田 秀幸 (副査) 教 授 荒木 秀樹 准教授 古矢 真人 教 授 中谷 彰宏 教 授 浅田 稔 教 授 菅沼 克昭 教 授 平田 勝弘 教 授 南埜 宣俊

### 論文内容の要旨

本論文では、ドライ・ニアドライ切削や高速切削への本格的移行に際し、工具寿命の観点から高硬度（ならびに耐摩耗性被膜に必要とされる高強度）と耐酸化性を両立させた被膜材料、ならびに切削油剤を削減あるいは不要とする極低摩擦被膜材料の創成とその過程で得られた現象を科学的・定量的に捉えて被膜材料設計の一一般化を目指した。被膜材料の高性能化のためには、被膜の残留応力を被膜中で制御し表面で高圧縮応力とすること、結晶粒径を微細化させること、工具すくい面の摩擦低減が重要であることを報告した。

第1章は緒論であり、目的と概要をまとめた。

第2章では被膜の耐欠損性と耐剥離性の両立を目指し、TiAlN膜中の圧縮残留応力制御を目的に基板バイアス電圧値を勾配変化させる方策を提案し、SPRING-8のシンクロトロン放射光を使った応力の深さ方向分布測定で検証した。その結果、基盤バイアス電圧値の変化に対応し内部応力値が変化することを明らかにし、最表面の応力を高めることで膜の耐チッピング性が向上することを示した。

第3章ではAlCrN膜は高温での膜特性に優れ高速加工で耐逃げ面摩耗性は良好であるが、ノッチ摩耗が進行してしまう課題を指摘した。

第4章では膜の密着性を向上させる目的で耐酸化特性はAlCrN膜に比べて低いが密着性と韌性に優れるTiAlN膜とナノ多層膜を形成させる方策を提案し、その効果を結晶配向性ならびに微細構造組織評価により検証した。その結果、nmオーダーの層厚で異種の膜を繰り返し積層すると、結晶粒径が微細化し、各々単層の場合の物性に比べて特性が向上でき、また異種界面の増加でクラック伝搬性を抑制できることを見出した。

第5章では刃先への凝着が問題でアルミニウム合金のドライ加工は従来事実上不可能であったが、低μ材料であるDLCをコーティングする方策を提案し、DLCコーティング工具と被削材間の摩擦係数が切りくず生成過程に与える影響に関して検証した。その結果、すくい面での摩擦係数が小さい工具を用いると切削抵抗および切削温度が減少することが、有限要素法を用いた切削シミュレーションによっても得られ、実際の切削結果と定性的に一致すること、ドライ加工にも適用可能なことを示した。

第6章は結論であり各章の結果、考察を総括した。

ドライ・ニアドライ切削や高速切削への本格的移行において、工具の十分な寿命を確保するために高硬度（耐摩耗性被膜に必要とされる高強度）と耐酸化性を両立させた被膜材料および切削油剤を削減あるいは不要とする極低摩擦被膜材料の開発が求められている。しかし、機械工学を中心に発展してきた切削技術の研究では、切削方式や切削条件、工具形状、振動などを対象にした研究が多く、工具材料に関する研究は限定的である。そのため、経験に依存した材料開発や選択が多く、学術的な体系化がなされていない。本論文は、切削工具の高性能化に対して最も重要な被膜材料の創成とその過程で得られた現象を科学的に捉えて被膜材料設計の一般化を目指している。

第2章では、被膜の耐欠損性と耐剥離性の両立を目指し、TiAlN膜中の圧縮残留応力の制御を目的にPVD法において基板バイアス電圧を勾配変化させる手法を開発し、SPRING-8のシンクロトロン放射光を使った応力の深さ方向分布の測定によりその効果を検証している。基板バイアス電圧の変化に応じて、膜内部の残留応力が変化する現象を定量的に明らかにし、膜表面の圧縮応力を高めるように基板バイアス電圧を制御することにより耐チッピング性が向上したTiAlN膜の作製を実現している。

第3章ではAlCrN膜の特性を調べている。AlCrN膜は、高温での膜特性に優れ高速加工で耐逃げ面摩耗性は良好であるが、ノッチ摩耗が進行するという課題を明らかにしている。

第4章では母材と膜の密着性を向上させる目的で、AlCrN膜に比べて、耐酸化特性は低いが密着性と韌性に優れるTiAlN膜に注目し、AlCrNとTiAlNのナノ多層膜を形成させる手法を開発し、ナノ多層膜の結晶配向および微細組織を詳細に調べている。その結果、nmオーダーの周期でAlCrNとTiAlNを積層すると、結晶粒径が微細化し、AlCrN膜あるいはTiAlN膜が単体で膜を形成している場合に比べて、膜特性を向上できることを見いだしている。さらに異相界面の増加によりクラックの伝搬を抑制できることを明らかにしている。

第5章では、低摩擦材料であるDLC（ダイヤモンドライカーボン）を工具材料にコーティングする手法を開発し、刃先への凝着が起こるためドライ加工が困難であったアルミニウム合金においてDLCコーティング工具と被削材間の摩擦係数が切りくず生成に与える影響を明らかにしている。すくい面での摩擦係数が小さい工具を用いると切削抵抗および切削温度が減少することを、実験および有限要素法を用いた切削シミュレーションにより明らかにしている。これらの成果に基づいてアルミニウム合金のドライ加工が可能であることを示している。

以上のように、本論文は、残留応力を制御する手法、ナノスケールの多層構造による結晶粒の微細化、工具すくい面の摩擦を低減するコーティングを報告しており、切削工具用被膜開発分野への応用が期待されるだけでなく、学術的意義も高い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	なり成岡健一
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26182 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学 位 論 文 名	Humanoid robots that crawl, stand, and walk utilizing synergistic musculoskeletal bodies (筋骨格身体の協応性を利用したヒューマノイドロボットのロコモーション)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 細田 耕 (副査) 教 授 浅田 稔 教 授 大須賀 公一 准教授 杉原 知道 教 授 中谷 彰宏 教 授 平田 勝弘 教 授 南埜 宣俊 教 授 安田 秀幸 教 授 菅沼 克昭

## 論文内容の要旨

ヒトと同等の運動能力を有するヒューマノイドロボットの開発は工学の究極の目標のひとつであるが、両者の運動能力には依然として大きな隔たりがある。ロボットの運動性能を飛躍的に高めるためには、ヒトの運動の背後に存在するメカニズムをより深く理解し、ロボットの設計および制御に還元することが不可欠である。

近年の身体性認知科学研究では、ヒトやロボットの運動において、脳、身体、環境の三者間の動的相互作用を規定する身体性が極めて重要な意味を持つことが指摘されている。本研究では、特にヒトの身体基盤である筋骨格系に着目し、その複雑な構造や柔軟性から生じる協応的作用がロコモーションを中心とする運動においてどのような役割を果たしているのかを、ロボットを用いた構成的手法により調査した。ヒトの代表的運動である這行（ハイハイ）、立位姿勢の維持、二足歩行の三種類を対象とし、空気圧人工筋骨格系を有するヒューマノイドロボットを用いてそれらの運動を実現させ、筋の駆動パターンやコンプライアンス等の実験条件を変えながら、運動における筋骨格系の役割を詳細に調査した。

第一に、乳幼児型の筋骨格身体を有するロボットを開発し、ハイハイの学習過程における筋骨格身体の役割について調べた。人工筋骨格系と神経振動子系を組み合わせたモデルを提案し、振動子パラメータの最適化によって四肢および体幹の筋の協調的関係が形成されることを示した。また、脊椎の姿勢および剛性が及ぼす影響について実験的に明らかにした。

第二に、極めて複雑な成人型筋骨格身体を有するロボットを開発した。立位姿勢を維持するための足首戦略を実装し、身体のコンプライアンスを変化させながら振る舞いを観察することで、筋骨格身体の役割を明らかにした。また、ヒトの筋電位に基づく筋駆動パターンによる二足歩行を実現した。

第三に、全身の協応的作用に基づく二足歩行について、より詳細に調査可能な成人型筋骨格ロボットを開発し、身体ダイナミクスを利用した三次元歩行を実現させた。また、生体力学分野で提唱されている歩行特徴Roll-over shapeに着目し、その生成と制御において、足首関節の姿勢と剛性が重要な役割を果たしていることを構成的に明らかにした。さらに、ヒトの機能解剖学的な特性を有する足部モデルを開発して歩行ロボットに実装し、足底腱膜のコンプライアンスが二足歩行に及ぼす影響について実験的に示した。

## 論文審査の結果の要旨

本博士論文は、ヒトの運動生成における身体の役割について、ロボットを用いた構成的手法を用いて論じたものである。脳、身体、環境の三者間の動的相互作用を通じて運動が生成されるという身体性認知科学的立場に立脚しつつ、その相互作用を規定するヒトの筋骨格系身体に着目し、その構造から生じる協応性と運動との連関について調査するため、空気圧人工筋を利用した人工筋骨格系を有するヒューマノイドロボットを開発している。ヒトの代表的運動として這行、立位維持、二足歩行を取り上げ、複数のロボットによってそれらの運動を実現させるとともに、運動の背後に存在するメカニズムについての詳細な考察が示されている。

第一に、乳幼児型の筋骨格身体を有するロボットを開発し、乳幼児の代表的移動形態である這行運動の学習過程における筋骨格身体の役割が述べられている。人工筋骨格系と神経振動子系を組み合わせたモデルを提案し、振動子パラメータの最適化によって四肢および体幹の筋の協調的関係が形成されること、および脊椎の姿勢と剛性が学習を促進することが明らかにされた。第二に、極めて複雑な成人型筋骨格身体を有するロボットを開発し、立位姿勢を維持するための足首戦略を提案している。また、筋骨格身体のパラメータを変化させながら外乱に対する安定性を詳細に調査し、全身のコンプライアンスが安定性の向上に寄与することを明らかにしている。また、ヒトの筋電位データに基づく筋駆動パターンによる二足歩行が実現されている。第三に、全身の協応的作用に基づく二足歩行について、より詳細に調査可能な成人型筋骨格ロボットを開発し、身体ダイナミクスを利用した三次元歩行が実現されている。また、生体力学分野で提唱されている歩行特徴 Roll-over shape に着目し、その生成と制御において、足首関節の姿勢と剛性が重要な役割を果たしていることが明らかにされた。さらには、ヒトの機能解剖学的な特性を有する足部モデルを開発して歩行ロボットに実装し、足底腱膜のコンプライアンスが二足歩行に及ぼす影響について実験的に示されている。

以上のように、本論文は運動生成における筋骨格身体の役割について、空気圧人工筋骨格ヒューマノイドを用いた新規かつ多角的な結果が示されている。ヒトの運動メカニズムの理解のみならず、ロボットの運動性能の向上にも貢献する成果であり、その学術的意義は極めて大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【117】

氏名	佐藤範和
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26183 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科機械工学専攻
学位論文名	自動車に関わる移動境界・複雑形状流れ問題の数値解析に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 梶島 岳夫 (副査) 教授 田中 敏嗣 教授 芝原 正彦 准教授 竹内 伸太郎

## 論文内容の要旨

自動車分野において熱と流体に関わる現象（熱流体現象）は多岐にわたって存在し、その現象解明とそのための数値計算（熱流体計算）技術の構築は、設計開発および基礎研究において極めて重要である。近年、自動車の高速化と軽量化が進むなか、車体周りの流れ場が車両運動に与える影響が増大し、それらの関係解明は安全性・快適性の向上において重要な研究課題である。一方、環境対応車の普及など、自動車技術は現在大きな転換期を迎えている。既存技術の性能向上に加え、革新的技術の創出を行ううえで、複雑形状を詳細に再現した熱流体計算の必要性が高まっている。以上の背景から本論文では、(1)運動する車体周りに生じる空気力の変動特性の把握と支配的な流体現象の解明、(2)複雑形状への適用性に優れ、高い予測精度を有する熱流体計算法の構築について検討した。まず(1)に関して、本論文では、これまで扱われることが少なかった、地面に垂直な方向の車両運動を対象とし、移動境界計算法の一つである ALE (Arbitrary Lagrangian-Eulerian) 法を用いて、上下・ピッチ運動する車両模型周りの流れ場のLES (Large Eddy Simulation) を実施した。一方、(2)に関して、複雑形状の流れ場における格子生成を容易にする計算法として期待される直交格子法について、物体境界近傍の計算精度を向上するための離散化手法を新たに提案した。本論文は以下の 6 章から構成される。

第1章では、研究背景と研究目的を述べた。

第2章では、質量、運動量、運動エネルギーの保存性を向上した ALE 法の離散化手法について述べ、振動円柱周りの流れ場を対象に精度検証を実施した。

第3章では、第2章で示した ALE 法を用いて、上下・ピッチ運動する車両模型周りの流れ場の LES を実施し、各運動で生じる支配的な流体作用を抽出するとともに、空気力の変動特性との関係を明らかにした。

第4章では、流体計算における直交格子法の高精度化を目的に、物体境界近傍の離散化手法を新たに提案し、層流域と乱流域での精度検証により有効性を示した。

第5章では、第4章で示した直交格子法を温度場計算に拡張し、複数の温度境界条件に対する離散化手法を提案するとともに、精度検証により有効性を示した。

第6章では、本論文で得られた知見を総括した。

本論文は、自動車に関わる熱流体計算において、保存則に対する整合性と境界近傍の計算精度を向上させた方法を提案し、空力問題への適用例および基本問題での計算精度の検証例を示したものである。その成果は、自動車分野における熱流体現象の諸問題に対する数値計算技術の新たな応用を開拓する工学的意義を有する。

## 論文審査の結果の要旨

近年の自動車技術において、熱と流体に関わる現象（熱流体現象）に関する数値計算技術の高度化は、高速化・軽量化と安全性・快適性を両立させるとともに、環境対応車に関する革新的技術を創出するための基盤として、設計開発および基礎研究において極めて重要である。

本論文は、以上の背景から、(1)運動する車体周りに生じる空気力の変動特性の把握と支配的な流体現象の解明、(2)複雑形状への適用性に優れ、高い予測精度を有する熱流体計算法の構築に取り組んだ結果をまとめたものである。本論文の成果は次のように要約できる。

1. 移動境界計算法の一つである ALE (Arbitrary Lagrangian-Eulerian) 法について、質量、運動量、運動エネルギーの保存性を向上した離散化手法を提案し、振動円柱周りの流れ場に適用してロックインの振動数域と渦放出の形態が実験結果に良好に一致することを確認することにより、精度の検証を実施している。
2. LES (Large Eddy Simulation) モデルを上記の計算方法に組み込むことにより、上下運動ならびにピッチ運動する車両模型の周りの乱流域をシミュレートし、変位に対する流体力のリサージュ曲線の解析から、物体の高さまたは角度の変位およびそれらの速度と角速度に起因する変動成分に分離評価する方法を提案し、空気力の非定常特性に及ぼす渦運動の影響を明らかにしている。
3. 複雑な形状の流れ場に適用するための直交格子法の高精度化を目的として、物体境界近傍の離散化手法を新たに

提案し、傾斜壁や曲面壁を有する基礎的な流れ場に適用して従来の埋め込み境界法に対する優位性を実証し、層流域と乱流域での精度検証によりその有効性を示している。

4. 上述の直交格子法を温度場計算に拡張し、ディリクレ型ならびにノイマン型の双方の温度境界条件に対する離散化手法を提案するとともに、強制対流伝熱問題に対する厳密解との比較による精度検証によりその信頼性を示している。

以上のように、本論文は、熱流体现象の数値シミュレーションにおける最も重要な要請である保存性を維持しつつ、複雑な境界形状を有する熱流動場の解析に適した直交格子法においても精度を向上させる計算手法を提示し、自動車関連技術のみならず広範な工学的応用に対する熱流体解析技術の進展に寄与するものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【118】

氏 名	せん が りょう すけ
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26184 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科機械工学専攻
学 位 論 文 名	Nanosized electromechanical devices consisting of carbon nanotubes (カーボンナノチューブを用いたナノ電子機械デバイス)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中山 喜萬 (副査) 教 授 濱谷 陽二 教 授 高谷 裕浩

### 論 文 内 容 の 要 旨

ナノデバイスはマクロスケールでは実現できない機能を発現し得ることから広い分野で注目を集めている。このナノデバイスを構成する材料として、優れた機械特性、ユニークな電気特性などからカーボンナノチューブ(CNT)が注目されている。しかし、CNTを一分子レベルで操作、加工、評価することの困難さから、実験的に性能検証された例は極めて少ない。本研究では、CNTの性質を最大限に活用する三つのデバイス、(1)ナノ高周波数振動子、(2)回転式アクチュエータ、(3)生体分子用計測センサーの構築・実現に向けて、基礎となる現象およびメカニズムの解明と製作に必要な要素技術の研究に取り組んだ。実施内容および成果は以下のとおりである。

ナノ高周波数振動子は、CNT表面のなめらかさを活用したデバイスで、両端が太くなったダンベル型CNTの内部に内包したカプセル状CNTがGHz以上の高周波数で往復運動することが期待される。本研究では、両端を開じた空間内のカプセル状CNTの往復運動に関して、透過電子顕微鏡(TEM)内でその温度依存性を調べ、カプセル状CNTの往復運動が熱エネルギーによって駆動していること、その速度が極めて速い可能性を見出し、目的とするデバイスが十分実現可能であるとの見通しを得た。さらにTEM内における通電加熱と引張塑性変形によりダンベル型CNTの作製に成功し、デバイス実現に向けて重要なCNTの加工技術を構築した。

回転式アクチュエータは、捻じれを伴った扁平CNTの一端を固定し、これに扁平・円筒状態遷移を導入することにより自由端に回転往復運動を与えるものである。扁平・円筒状態間の可逆遷移は、本研究で見いだしたCNTの新物理現象であり、電流により制御できる。分子動力学シミュレーションにより、状態遷移が熱エネルギーによって誘起されることを明らかにし、また、高出力( $\sim 5\text{nN} \cdot \text{nm}$ )かつ高速応答( $\sim 10\text{GHz}$ )の回転式アクチュエータが実現可能であるとの見通しを得た。

CNTを使った生体分子用計測センサーでは、生体一分子レベルの計測を可能にするCNTアームの加工手法を研究した。CNTアームには液中における力計測、振動計測に耐えうる剛直な部分と生体一分子のみを捕捉するための細い先端部分が必要である。これらの要求を満たすため、先鋭化手法、直径の大きいCNTと細いCNTの接合手法、CNTと基板をC<sub>60</sub>分子で固定する手法を構築した。これらの技術により作製したCNTアームは、タンパク質間相互作用力計測に使用され、一分子同士の反応を捉えることに成功し、一分子計測におけるCNTアームの優位性を示した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ナノテクノロジーの重要な点は、微小スケールの構造を制御して新しい機能を創出するところにある。カーボンナノチューブ(CNT)はこれを担う素材として注目されており、その優れた機械特性と特徴的な電気特性から微小サイズの電子機械デバイスを構築する上で魅力的かつ重要な素材である。しかし、CNTを一分子レベルで操作、加工、評価することの困難さから、実験的な研究例は極めて少ない。本研究は、CNTの性質を最大限に活用する三つのデバイスを取り上げ、これらの実現に向けて基礎となる物理現象とその機構を解明するとともにデバイス製作に必要な要素技術の構築に取り組んだものである。主な成果を要約すると以下のとおりである。

- (1) 両端を開じたCNT空間内に内包したカプセル状CNTが自由空間内を室温で往復運動することは、透過電子顕微鏡(TEM)により観察されているが、その運動の駆動源については未解明であった。試料温度を高くすると運動が激しくなることを明示し、電子線エネルギーや温度勾配ではなく、熱エネルギーが駆動源であることを明らかにした。これにより、すり鉢状ボテンシャルをもつ両端が太いダンベル型CNTの内部に内包されたカプセル状CNTがGHz以上の高い周波数で振動し得ることを指摘した。さらに、このナノ高周波数振動子の実現に向けて、TEM内において通電加熱し引張塑性変形を施すことによりCNTをダンベル状に加工する技術を構築した。
- (2) 一定以上の内径の太いCNTは扁平状態にあるが、電流の増減により扁平・円筒状態間を可逆的に遷移することを実験的に見いだし、その状態遷移が熱エネルギーによって誘起されることを分子動力学シミュレーションにより明らかにした。また、この現象を利用した回転式アクチュエータを提案した。捻じれを伴った扁平CNTの一端を固定し、これに扁平・円筒状態遷移を導入することにより自由端に回転往復運動を与えるというもので、高出力( $\sim 5\text{nN} \cdot \text{nm}$ )かつ高速応答( $\sim 10\text{GHz}$ )が見込めることを示した。
- (3) 生体一分子レベルの力計測と質量計測を可能にするCNTアームの加工手法を構築した。CNTアームには液中における力計測、振動計測に耐えうる剛直な部分と生体一分子のみを捕捉するための細い先端部分が必要である。これらの要求を満たすため、CNT先端の先鋭化手法、太いCNTと細いCNTの接合手法、CNTと基板をC<sub>60</sub>分子により固定する手法を構築した。これらの要素技術を基に作製したCNTアームは、タンパク質間相互作用力計測に使用されて一分子間の反応を捉えることに成功し、一分子計測におけるCNTアームの優位性が確認された。

以上のように、本論文では、新しい素材であるCNTが発現する物理現象とその機構を明らかにすると共にCNTの加工要素技術を構築し、微小サイズのCNT電子機械デバイス開発への道を拓いた。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	なかむらのぶお夫
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26185 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科機械工学専攻
学位論文名	エコビジネス・プランニング方法論の提案
論文審査委員	(主査) 教授 梅田 靖 (副査) 教授 上西 啓介 教授 赤松 史光 准教授 福重 真一

### 論文内容の要旨

我が国を始めとする先進国の製造業が直面している二つの重大な危機、持続可能性に係わる危機と、新興国製造業の成長に伴う相対的な競争力の低下の危機、を乗り越えていくための一つの方向性として、環境配慮を競争優位性の基軸とした、エコビジネスを創出していくことが求められている。しかしながら、このようなエコビジネスに対して大きな期待が寄せられているのに加え、様々な概念・ツールが提唱されているにもかかわらず、成功例、挑戦例はまだ多いとはいえない。

そこで、本研究では、企業内で新たなエコビジネスの案を提案することを容易にする、有用性の高いエコビジネス・プランニング方法論の提案を行った。

第 2 章「既存エコビジネスの事例分析」では、企画検討から創業の段階に着目した既存エコビジネス創出の事例分析を行い、エコビジネスの創出に係わる 7 つ特徴、(1)エコビジネスが創造する環境価値、(2)エコビジネス特有のビジネスモデル・イノベーション、(3)エコビジネス創出の 8 つの出発点、(4)アイディア発想からエコビジネス創出までのプロセス、(5)アイディア創出の困難さ、(6)エコビジネスを実現する方策の存在、(7)エコビジネス評価の困難さ、を明らかにした。

第 3 章「エコビジネス・プランニングに係わる既存手法」では、従来のビジネスプランニングにおける考え方、手法、及びエコビジネス・プランニングに関わる既存研究や技法についての調査を行った上で、先のエコビジネスの 7 つの特徴を踏まえ、エコビジネス・プランニングの枠組みと支援のための 3 つ課題、(i)外部性の存在、(ii)ビジネスモデルの再構築、(iii)専門家の存在、を明らかにした。

第 4 章「エコビジネス・プランニング方法論の提案」では、6 つのアプローチに基づく、ニーズ設定、ニーズ構造化、種ビジネスの提示、アイディア発想、アイディア結合、アイディアスクリーニング、エコビジネス・ビジネスモデル策定、定量評価の 8 つの STEP からなるエコビジネス・プランニング方法論の提案をした。

第 5 章「エコビジネス・プランニング支援システム」では、第 4 章で提案したエコビジネス・プランニング方法論を実装した、5 つのエコビジネス・プランニングツールとエコビジネス事例データベースから構成されるエコビジネス・プランニング支援システムを開発した。

第 6 章「ケーススタディ」では、提案したエコビジネス・プランニング方法論と開発したエコビジネス・プランニング支援システムの有用性を検証するため、6 回のワークショップを開催した。6 回のワークショップを通じて、162 個のアイディア、48 個のエコビジネス・アイディア案、16 個のエコビジネス・ビジネスモデル案を創出することができ、またワークショップ参加者から高い評価を得ている。

第 7 章「考察」では、第 6 章で実施したケーススタディの結果を基に、本方法論のアプローチの有効性に関する考察、支援システムに関する考察、ワークショップに関する考察を行った。

第 8 章「結論」では、まず、本研究の結論として、(i)本方法論及び本支援システムによって、エコビジネス・プランニングの特徴は、プロセスではなく、エコビジネス特有のコンテンツにあること、(ii)外部性を有する環境価値が宝の山になる可能性があること、を示した。その上で、残された今後の課題、(1)ビジネス構造図を用いたエコビジネス・ビジネスモデル案の評価、(2)エコビジネス・プランニング支援システムでの支援の充実、(3)エコビジネス事例データベースの提示方法の検討、(4)更なるワークショップの実施を示した。最後に、本方法論の活用によって、より多くの人がエコビジネス創出の検討に係われるようになり、より多くのエコビジネス・ビジネスモデル案が検討されるようになる。その結果として、多くの優れたエコビジネスが創出できるようになり、我が国を始めとする先進国製造業にとっての次の時代の競争優位性を生み出すことができるという本研究の展望を示した。

### 論文審査の結果の要旨

我が国を始めとする先進国製造業が直面している二つの重大な危機、すなわち、持続可能性に係わる危機、および、新興国製造業の成長に伴う相対的な競争力の低下の危機を乗り越えていくための一つの方向性として、環境配慮を競争優位性の基軸とした、エコビジネスを創出していくことが求められている。しかしながら、様々な概念・ツールが提唱されているにもかかわらず、成功例、挑戦例はまだ多いとはいえない。これに対して、本研究は、企業内で新たなエコビジネスの案を提案することを容易にする、有用性の高いエコビジネス・プランニング方法論の提案をおこなっている。

まず、既存エコビジネス創出の事例分析を行い、エコビジネスの創出に係わる 7 つ特徴を明らかにしている。これは、(1)エコビジネスが創造する環境価値、(2)エコビジネス特有のビジネスモデル・イノベーションの存在、(3)エコビジネス創出の 8 つの出発点、(4)アイディア発想からエコビジネス創出までのプロセス、(5)アイディア創出の困難さ、(6)エコビジネスを実現する方策の存在、および、(7)エコビジネス評価の困難さである。また、従来のビジネスプランニングにおける考え方、手法、および、エコビジネス・プランニングに関する既存研究や技法についての調査を行い、先のエコビジネスの 7 つの特徴を踏まえ、エコビジネス・プランニングの枠組みと支援のための 3 つ課題、(i)外部性の存在、(ii)ビジネスモデルの再構築、(iii)専門家の存在、を明らかにしている。

以上の問題分析に基づき、上記 3 つの課題を解決するために、本研究は、6 つのアプローチに基づく、ニーズ設定、ニーズ構造化、種ビジネスの提示、アイディア発想、アイディア結合、アイディアスクリーニング、エコビジネス・ビジネスモデル策定、定量評価の 8 つの STEP からなるエコビジネス・プランニング方法論の提案をしている。さらに、このエコビジネス・プランニング方法論を実装した、5 つのエコビジネス・プランニングツールとエコビジネス事例データベースから構成されるエコビジネス・プランニング支援システムを開発している。

さらに、提案したエコビジネス・プランニング方法論と開発したエコビジネス・プランニング支援システムの有用性を検証するため、6 回のワークショップを開催し、その結果を分析している。6 回のワークショップを通じて、162 個のアイディア、48 個のエコビジネス・アイディア案、16 個のエコビジネス・ビジネスモデル案を創出することができ、またワークショップ参加者から高い評価を得ている。

結論として、(i)本方法論及び本支援システムによって、エコビジネス・プランニングの支援のための 3 つの課題を解消できること、(ii)エコビジネス・プランニング方法論の特徴は、プロセスではなく、エコビジネス特有のコンテンツにあること、(iii)外部性を有する環境価値が宝の山になる可能性があること、を示している。さらに、本方法論の活用によって、より多くの人がエコビジネス創出の検討に係わることが可能になり、より多くのエコビジネス・ビジネスモデル案が検討されるようになる。その結果として、多くの優れたエコビジネスが創出できるようになり、我が国を始めとする先進国製造業にとっての次の時代の競争優位性を生み出すことができるという本研究の展望を示している。

以上のように、本論文はエコビジネス・プランニングに対して、事例、方法論両面の現状分析から、新たな二つの

エコビジネス固有のビジネスモデル・イノベーションを示した上で、有用性の高いエコビジネス・プランニング方法論、およびそれに基づく計算支援システムを開発し、実際のエコビジネス・プランニング ワークショップに適用し、有用性を検証している。以上の意味で、工学的意義のある成果を示しており、また、工業的価値が極めて高い。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

て新しいシナリオを容易に作成できるようにする方法論を提案することや、様々なシナリオを組み合わせて俯瞰的な視点から持続可能性について検討するシナリオを作成することが挙げられる。

### 論文審査の結果の要旨

【120】	
氏名	みずの ゆうじ 水野 有智
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26186号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科機械工学専攻
学位論文名	持続可能社会シナリオの設計支援方法論の研究
論文審査委員 (主査)	教授 梅田 靖
(副査)	教授 下田 吉之 教授 藤田 喜久雄 准教授 福重 真一

### 論文内容の要旨

現在の大量生産・大量消費・大量廃棄型の製造業は持続可能ではなく、持続可能な製造業の実現が求められている。それに対しては個々の技術開発と同時に、その技術が普及したときに社会に与える影響を評価する、あるいは持続可能社会の実現に必要な技術とは何かを考えることが重要な課題となる。この課題に対して、持続可能社会や製造業の将来像をシナリオ(持続可能社会シナリオ:持続可能社会の将来像とそこに至るまでの道筋を、文章を用いて書いたもの)によって描くことは1つの有効なアプローチである。しかし、複雑な社会の将来を考えることは本質的に困難であるため、シナリオの作成もまた困難であるという課題があった。

そこで本研究では、持続可能社会シナリオの作成に必要な一連の行為、すなわちシナリオの「構想」、「記述」、「評価」のサイクルをシナリオの設計と定義し、持続可能社会シナリオの計算機による設計支援を行うことをその目的とした。しかし、シナリオの設計を行うための計算可能なモデルも、計算機上におけるシナリオ設計プロセスも、その支援のための手法もこれまで提案されていない。

これらの問題を解決するために、本研究では以下のアプローチを取った。(1)設計対象表現として、計算可能なシナリオモデルを提案する。(2)シナリオの設計プロセスとその中に含まれる「構想」や「記述」、「評価」の設計操作を支援する手法を提案する。(1)については、シナリオの設計プロセスにおける「構想」の過程で生み出される情報を表現するモデルを含めたシナリオモデルを提案することで、シナリオ設計者が設計根拠を参照したり、試行錯誤的にシナリオの設計を行うことを支援するとした。(2)については、現在の状況から将来を探索するフォアキャスティング(FC)型、目標とする将来を最初に設定して、そこから現在にさかのぼるバックキャスティング(BC)型の2形式の設計プロセスを提案し、その設計プロセスを支援する支援方法論を提案した。本研究で提案する手法を実装したシナリオ設計支援システムを開発し、実行例として「電気自動車普及社会シナリオ」をFC型で、「持続可能製造業シナリオ」をBC型で設計し、提案した方法論で実際にシナリオを作成できることを確かめた。今後の展開として、提案したシナリオ設計手法を用いて様々なシナリオを作成し、それらのシナリオを再利用し

持続可能社会の実現は、近年新たに設定された人類共通の夢と言ってよい。その実現のためには個々の技術開発とともに、その技術が普及したときに社会に与える影響を評価する、あるいは持続可能社会の実現に必要な技術とは何かを考えることが重要な課題となる。この課題に対して、持続可能社会シナリオ、すなわち、持続可能社会の将来像とそこに至るまでの道筋を文章として記述したもの、によって描くことは1つの有効なアプローチである。しかし、複雑な社会の将来を考えることの難しさ故に、シナリオの作成もまた困難であるという課題がある。

本研究では、持続可能社会シナリオの作成に必要な一連の行為を「シナリオの設計」と定義し、持続可能社会シナリオの計算機による設計支援を行うことをその目的とする。

この目的を達成するために、本研究ではまず、シナリオ作成プロセスをシナリオの「構想」、「記述」、「評価」のサイクルとしてモデル化している。これに基づき、設計対象表現として、計算可能なシナリオモデルを提案している。具体的には、シナリオの設計プロセスにおける「構想」の過程で生み出される情報を表現するモデルを含めたシナリオモデルを提案している。このモデルを用いることで、シナリオ設計者が設計根拠を参照したり、シナリオの構想から段階的にシナリオ文章を作成するプロセスを支援したりすることが可能であることを示している。

さらに、シナリオ設計の「構想」、「記述」、「評価」の各段階における設計操作を支援する手法を提案している。すなわち、現在の状況から将来を探索するフォアキャスティング(FC)型、および、目標とする将来を最初に設定してそこから現在にさかのぼるバックキャスティング(BC)型の2つの形式に基づいた2つの設計プロセスを提案しており、さらにこれに基づいた、設計支援手法を提案している。

提案した手法の有効性を検証するために、本手法を実装したシナリオ設計支援システムを開発し、実行例として「電気自動車普及社会シナリオ」をFC型で、「持続可能製造業シナリオ」をBC型で設計し、提案した方法論で実際にシナリオを作成できること、および、FC型、BC型それぞれ固有の特性に合わせて適切な設計支援が行えることを確かめている。

以上のように、本論文は持続可能社会シナリオの設計方法論を提案し、それを計算機に実装してその有効性を検証しており、新規性があり、工学的価値が高い。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	Rouhollah Ahmadi ルハラ アハマディ
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26187 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科機械工学専攻	
学位論文名	A study on the thermal-hydraulic structure in subcooled flow boiling (サブクール流動沸騰の熱流動構造の研究)
論文審査委員	(主査) 教授 片岡 熱 (副査) 教授 赤松 史光 電気通信大学情報理工学研究科知能機械工学専攻教授 大川 富雄 准教授 吉田 憲司

### 論文内容の要旨

Prediction of the void fraction profile in the subcooled flow boiling region is of considerable practical importance in evaluating the two-phase flow instabilities in boiling channels and the neutron moderation and fuel burnup in nuclear reactor cores. In this study, bubble dynamics in water subcooled flow boiling was investigated through visualization using a high-speed camera. The test section is a vertical rectangular channel, and a copper surface used as a heated surface. Main experimental parameters are the pressure, mass flux, liquid subcooling and surface wettability. However, considering the high-temperature and radiation environments in nuclear reactors, the surface of low contact angle is more practicable used as the heated surface. On the surface with low contact angle, several experiments were conducted under low void fraction conditions close to the onset of nucleate boiling. It is observed that no bubbles stayed at the nucleation sites at which they were formed. Depending on the experimental conditions, the following two types of bubble behavior were observed after nucleation: (1) lift-off from the heated surface followed by collapsing rapidly in subcooled bulk liquid due to condensation, and (2) sliding along the vertical heated surface for a long distance. Since the bubble lift-off was observed only when the wall superheat was high, the boundary between the lift-off and the sliding could be determined in terms of the Jakob number. Based on the bubble behavior in high wettable surface, discussion was made for the possible mechanisms governing the bubble dynamics. Using visual investigation, mechanism of net vapor generation is developed for low pressure and moderate pressure condition.

In low pressure condition, at high liquid subcooling close to the condition of the onset of nucleate boiling, all the bubbles were lifted off the heated surface immediately after the nucleation to disappear quickly in the subcooled bulk liquid due to condensation. It was found that the void fraction did not increase significantly unless the liquid subcooling became low enough for some bubbles to be reattached to the heated surface after the lift-off. When the reattachment took place, the bubble lifetime was substantially elongated since the bubbles slid up the vertical heated surface for a long distance after the reattachment. It was concluded that in the atmospheric pressure conditions tested in this work, the bubble reattachment to the heated surface

was a key phenomenon to cause the sharp increase of the void fraction at the point of net vapor generation.

Observations in moderate pressure show that as bubbles nucleate on the heated surface, they depart from nucleation sites and slide on the heated surface. In the course of sliding, some bubbles grow and travel to the downstream flow and some bubbles collapse in subcooled liquid. Near the condition of ONB, because only few small bubbles nucleate on the heated surface, vaporization rates and therefore void fractions remain in low value. It is found that when the condition of OSV is reached, the vaporization rates vigorously increase while condensation rates remain low. The measurement results reveal that, the volume of the collapsing bubbles is a small fraction of whole bubbles volume, owing to their small size. In contrast, the production of few big sliding bubbles in a wide ranges of bubble size make the vigorous increase of vaporization rates, right after the condition of OSV. In following, it is revealed that the big sliding bubbles are mainly formed in the wake region of the preceding sliding bubbles. Therefore, the significant increase of the void fraction at OSV is contributed to the formation of big sliding bubbles which is induced by the wake-effect of the preceding sliding bubbles.

Finally, the influence of contact angle on bubble dynamics and void evolution is explored in visual investigation. Close to ONB condition, it is observed that bubble behavior is essentially different as surface contact angle is changed. Bubbles stick to nucleation site in hydrophobic surface, and they depart from nucleation site in hydrophilic surface. In hydrophobic surface, bubble departure as a preliminary triggering mechanism is observed at NVG condition. In atmospheric pressure condition, it is observed that in some nucleation sites bubble departure follows by bubble reattachment to contribute void fraction increase sharply when the condition of OSV reaches. In elevated pressure, bubble departure coincides with the wake-effect of the preceding sliding bubble to cause void fraction significantly increases at OSV.

### 論文審査の結果の要旨

強制対流サブクール沸騰においてポイド率分布を正確に予測することは、原子炉の中性子減速や燃焼度並びに沸騰流路の二相流不安定の評価に極めて重要である。本研究では高速度ビデオによる可視化によって強制対流サブクール沸騰における気泡のダイナミックスを研究したものである。試験部は垂直上向きの矩形流路であり、伝熱面には銅を用いた。主たる実験パラメータは圧力、質量流速、液のサブクール度、伝熱面の濡れ性である。原子炉における高い伝熱面温度と放射性照射環境を考慮して伝熱面の濡れ性としては小さい接触角のものを用いた。こうした伝熱面を用いて核沸騰開始点に近い低いポイド率条件で実験を行った。実験結果では沸騰核には気泡がとどまらないことが観察された。実験条件によって次の二つのタイプの気泡挙動が観察された。一つは気泡が伝熱面を離れてサブクール液中で凝縮により急速に崩壊するもの、もう一つは伝熱面にそって長距離滑りながら上昇するものである。気泡の伝熱面からの離脱は高い伝熱面過熱度においてのみ観察された。気泡の離脱と伝熱面を滑りながら上昇する現象の境界はヤコブ数によって決定された。濡れ性のよい伝熱面での気泡挙動の観察から気泡のダイナミックスを支配するメカニズムについて考察を行い、これに基づき低圧ならびに中程度圧力における実質的な蒸気生成位置を決定するモデルを開発した。

低圧でサブクール度が大きい場合には沸騰開始直後の状態においてすべての気泡は伝熱面を離脱して凝縮により消滅した。サブクール度が小さくなりいくつかの気泡が伝熱面に再付着するようになるまでポイド率は目立った上昇をしなかった。再付着が起こると気泡の存在時間は長くなり伝熱面に沿って長い距離滑りながら上昇するようになった。本研究におけるような大気圧に近い低い圧力では実質的な蒸気生成位置でのポイド率の急速な上昇は気泡の伝熱面への再付着によるものであることが明らかとなった。

中程度の圧力では沸騰核から発生した気泡は伝熱面に沿って滑りながら上昇した。その過程において一部の気泡は成長しつつ下流へ流れていき、一部の気泡はサブクール液中で消滅した。沸騰開始点直後では小さな気泡のみが伝熱面に発生しポイド率は小さいが、気泡が離脱して伝熱面を滑り始めると蒸発率は急激に大きくなり、大きな気泡がそれに先行する気泡の後流領域で成長し、ポイド率は急速に大きくなつた。

伝熱面の濡れ性の影響については、沸騰開始点直後では、撥水性の伝熱面では気泡は気泡核から離脱した。この結果伝熱面の濡れ性は実質的な蒸気生成にも大きな影響を及ぼす。

ばすことが明らかとなった。

以上のように、本論文は原子炉等の沸騰伝熱装置における強制対流サブクール沸騰のポイド率と気泡挙動を正確に予測する手法を確立するとともに、それに関連する種々の物理的な素過程を解明し、有用なモデルを提案している。この結果は基礎的な学術分野においても、また実際の機器への応用においても極めて有用なものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【122】

氏 名	鄭 光 云 (Kwang-Woon Jung)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26188 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科機械工学専攻
学 位 論 文 名	CFRP の高速レーザ切断法および CFRP と各種金属とのレーザ直接接合法 に関する基礎研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 片山 聖二
	(副査) 教 授 高谷 裕浩 教 授 近藤 勝義 准教授 藤原 順介

### 論 文 内 容 の 要 旨

CFRP（炭素繊維強化プラスチック）は、金属に比べて軽量で高強度であるから、航空産業や自動車産業などの多くの産業分野に利用が拡大している。一方、CFRPの最終製品は、成形加工のみで完成させることができるので、切断や穴加工技術が必要である。そのため、機械加工法やアプレーシブウォータージェット加工法が以前から広く使用してきた。しかし、工具の摩耗損失、層間剥離の問題が起こりやすく、長い加工時間とともに高速切断が困難であった。これらの問題を解決する一つの方法として、レーザを用いたCFRPの切断研究が活発に報告されてきた。しかし、これらの報告では、CFRPのレーザ切断時にすべて切断用ヘッドから供給されるアシストガスの使用における低速度（≤1 m/min）で実験を行い、CFRPの貫通切断が得られたが、レーザとCFRPの長い相互作用時間によって切断面に数mm程度の広い熱影響部が形成することがわかった。そこで、本研究では、熱的ダメージによる母材の強度低下がなく、約100 μm以下の狭い熱影響部を有する良好な切断品質を得るために、三種類の高品質レーザを用いてPAN系またはPITCH系CFRPの高速レーザ切断実験を実施した。まず、ディスクレーザによるレーザ出力10 kW、切断速度0.25 m/sで板厚3 mmのPAN系CFRPの切断結果、1パスで貫通切断が可能であったが、レーザの入熱量が大き過ぎるため、切断部表面に数mm程度の広い熱影響部が形成し、引張試験後母材強度が約5～14 %程度減少した。それで、レーザの入熱量を小さくするため、速度制御がよいレーザスキャナヘッドを用いてもっと速い速度でマルチパスレーザ切断実験を実施した。速度5 m/s、一回毎の待機時間1 sおよび焦点位置0 mmで実験を行った結果、出力2～5 kWではすべて貫通切断が1分以内で可能であり、切断面に約50 μm以下の狭い熱影響部が生成し、なお、引張試験後母材の強度低下がない高品質なレーザ切断品質が得られた。また、PAN系CFRPではなく、PITCH系CFRPの高速レーザ切断時にも切断面に熱影響部がほとんど発生しなく、強度低下ない良好な切断品質が得られた。一方、切断面品質を改善する可能性を確認するため、極めて高い出力密度を持つシングルモードド

アイバーレーザによるCFRPの高速レーザ切断結果、出力1 kWまたは2 kWで貫通切断が可能であり、切断面に約100 μm以下の狭い熱影響部が得られた。さらに、同等の出力で得られたディスクレーザものより加工時間を大きく短縮できた。そして、ピコ秒パルスレーザによるCFRPのレーザ切断結果、適切なレーザの入熱量とレーザビームの照射間距離を適切に選択すると、熱影響部がほとんど発生しない良好な切断品質が得られたが、加工時間が數十分程度で長くなり、大きな問題になった。

また、切断や穴加工以外にも多くの産業分野にCFRPを活用するため、高機能性・高柔軟性を持つハイブリッド構成品を生産できる接合加工技術が必要である。これまでのCFRPと金属の接合は、接着剤による溶着およびボルトなどの機械的な締結が多く利用されてきた。しかし、揮発性有機化合物が発生し、接着に長時間を要し、なお、設計の自由度が制限され、生産性が上がらない問題があった。これらの問題を解決する一つの方法として、本研究では、片山らが開発した金属と樹脂のレーザ直接接合法を適用し、ディスクレーザと半導体レーザを用いてCFRPと各種金属の接合の可能性およびその接合機構について検討した。その結果、PAN系CFRPとステンレス鋼、アルミニウム合金および亜鉛めっき鋼板のレーザ直接接合の可能性を確認し、作製した接合継手に対して引張せん断試験結果、それぞれ約4800 N、3000 Nおよび3300 Nの最大荷重を有する強固な接合継手が得られた。接合部界面の微細構造の特性を考察した結果、数百μm以下の多くの気泡は樹脂と金属のレーザ直接接合時の接合部界面に近いところに局部化されではなく、炭素繊維の高い熱伝導率と配列特性によって溶融したCFRP中の全域に発生した。その気泡の発生および熱分解後急速な膨張に起因する高圧力によって溶融した樹脂は活発に流动したことがわかった。そして、接合部界面に生じる接合機構について考察した結果、溶融した樹脂は金属表面上に存在している数nmの酸化皮膜と原子・分子レベルでしっかりと溶着されていることがわかった。このことから、接合部界面で化学結合または物理的結合（ファンデルワールス力）が可能であることが推察された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

CFRP（炭素繊維強化プラスチック）は、金属に比べて軽量で高比強度であるから、航空産業や自動車産業、スポーツ分野などの産業分野に利用が拡大している。一方、CFRPの最終製品は、成形加工のみで完成させることができ難困であるため、切断や穴加工が必要である。そのため、従来、機械加工法やアプレーシブウォータージェット加工法が使用されてきている。しかし、工具の摩耗損失やCFRPの層間剥離が起こりやすく、高速切断が困難であり、加工時間が長いという問題点がある。これらの問題を解決する一つの方法として、レーザを用いたCFRPの切断法が研究開発されている。しかし、これらの報告では、厚さ1～2 mmのCFRP板の貫通切断が可能であるが、数mmの広い熱影響部が形成し、高品質な切断部の作製が困難であると判断されてきている。

そこで、本研究では、高品質なレーザ切断部を高速度に作製するため、3種類の高品質レーザを用いて板厚3 mmのPAN系およびPITCH系CFRPの切断実験を行っている。まず、各種PAN系CFRPのディスクレーザによる切断では、出力10 kW、移動速度0.25 m/s(15 m/min)の高パワー・高速度の条件で、1パスで貫通切断が可能であることを明らかにしている。そして、切断面の熱影響部幅は約0.2 mm程度と従来の報告より熱影響部幅を狭くできることを明らかにしている。しかしながら、レーザ切断試験片の引張強度は熱影響の悪影響で母材強度の約85～95%程度に低下することも明らかにしている。そこで次に、高速ビーム移動の可能なレーザスキャナを用いて、PAN系およびPITCH系CFRPの切断実験を実施している。その結果、出力2～5 kW、移動速度5 m/s(300 m/min)の超高速の条件では、20～50パスの繰返し照射により、約50 μm以下の狭い熱影響部で、強度低下のない高品質なレーザ切断品の作製が可能であることを明らかにしている。さらに、加工時間の短縮と切断面品質の改善を目的として、極めて高いパワー密度を持つシングルモードファイバーレーザおよびピコ秒パルスレーザによるCFRPの切断実験を行った結果、ファイバーレーザでは、出力1 kWまたは2 kWで、同出力のディスクレーザより加工時間が半分程度に短縮できることを証明し、ピコ秒パルスレーザでは、適切な条件(2.5 W, 10 Hz, 0.2 m/s)を選択すると、熱影響部がほとんど見られない良好な切断部の作製が可能であることを明示している。しかし、後の者の場合、1000 パスでも板厚3 mmの貫通切断ができず、加工時間が極めて長くなることが懸念されることを指摘している。そこで、時間短縮を目指してさらに高出力・高繰返し・高速の条件(12.5 W, 50 Hz, 1 m/s)で

レーザ切断を行うと、広い熱影響部が形成してしまい、高出力化では熱の蓄積を抑制する必要があることが示されている。このことから、ピコ秒の極短パルスレーザは適切な条件で極めて高品質な切断が可能であるが、加工時間の短縮は困難であると結論されている。

次に、CFRPをさらに広範囲な産業分野に活用するためには、高機能なハイブリッド品が生産できる接合加工技術が必要である。これまでのCFRPと金属の接合は、接着剤による溶着およびボルトなどの機械的な締結が利用されている。しかし、接着剤では揮発性有機化合物が発生し、接着に長時間を要するし、機械的な結合法では設計の自由度が制限され、生産性が上がらないという問題点がある。そこで、これらの問題を解決する一つの方法として、ディスクレーザと半導体レーザを用いて、CFRPと金属の接着剤を用いない直接接合の可能性とその接合機構について検討している。その結果、PA基のPAN系CFRP(板厚3mm, 板幅20mm)とステンレス鋼、アルミニウム合金および亜鉛めっき鋼板の異材において検討され、レーザ直接接合が可能であり、作製した接合継手の引張せん断最大荷重(強度)は、それぞれ約4800N、3000Nおよび3300Nで、強固な接合継手が作製できることは明らかにされている。また、接合部界面の微細構造について検討した結果、サブmm以下の小さい気泡が炭素繊維の周囲に発生し、溶融したCFRPのプラスチック基母材の全域に発生していることが示されている。そして、その気泡の発生による急速な膨張により高圧力が発生し、溶融したCFRP樹脂が流動して金属表面の凹部に入り込み、金属表面を覆う数nmの酸化皮膜と原子・分子レベルでしっかりと溶着し、強固な接合部が作製できることを明らかにしている。このことから、接合部界面ではアンカー効果と化学結合および物理的結合(ファンデルワールス力)が起こっていることが推察されている。なお、大きな気泡が多く存在すると、引張試験での破断は、その大きな気泡を伝播するように起こるため、破断経路となることが示され、大きさと量の最適化が必要であることも明らかにされている。すなわち、CFRPと金属のレーザ直接接合部の気泡の発生は、界面の密着性向上に良好な効果があるが、破断経路の一部となり、マイナスの効果もあること、そして、その発生状況は、金属と樹脂のレーザ直接接合の場合、金属界面に近いところに局在して発生している状況と異なり、炭素繊維周辺に形成することも明らかにされている。

以上のように、本論文は、CFRPのレーザ高速切断法について多数の重要な知見を得るとともに、CFRPと金属のレーザ直接接合法について世界で初めてトライし、高強度接合継手の作製が可能であることを示したものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 【123】

氏 名	アン ピョン ジン (An Byungjin)
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26189 号
学 位 授 与 年 月 日	平成25年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科機械工学専攻	
学 位 論 文 名	数値解析によるターボポンプにおけるキャビテーション不安定現象に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 梶島 岳夫 (副査) 教授 田中 敏嗣 教授 矢野 猛

### 論文内容の要旨

ターボ機械に生じるキャビテーションは、流量が著しく非定常または不均一となる不安定現象を引き起こし、機器の性能低下や損傷、騒音の主な原因になる。その代表例として、液体燃料ロケットエンジン用ターボポンプのインデューサがあり、これらの高性能化と安全のため、キャビテーション不安定現象の予測と制御は不可欠である。翼列のキャビテーション流れでは、翼間ごとに不均一なキャビティ領域が移動する旋回キャビテーション、キャビティの体積変動が流路系と相互作用して激しい流量変動を引き起こすキャビテーションサージが知られている。前者は翼列内の局所的不安定現象、後者は輸送系のシステム不安定現象に分類される。両者は密接な関係があると考えられるが、因果関係や遷移過程は未解明である。実験で翼列内部流れを計測すること、液体水素や液体酸素を用いることは困難である。現状では、水による実験結果と比較して妥当性が検証された数値計算法を用い、実際の作動流体による性能を予測することが最も現実的であると考えられる。そこで、キャビテーションの物理モデルと数値シミュレーション手法の進展が工学的に重要なテーマと位置づけられている。

本論文は、著者らが所属する研究グループで独自に開発しているキャビテーション乱流モデルを発展させ、システム不安定現象の解析に関する管路系応答モデルを取り入れることにより、ターボポンプのインデューサにおける局所不安定のパターンを明らかにし、さらにシステム不安定への遷移過程を検討した結果を取りまとめたもので、以下の8章から構成されている。

第1章では、ターボポンプにおけるキャビテーション不安定に伴う技術的な課題を示し、これに対する従来のキャビテーション流れ解析法の有効性を論じ、本研究の背景と目的を明示した。

第2章では、非定常キャビテーション流れ場を解析するために用いた数値計算法について述べた。

第3章では、翼周りのキャビテーション流れの実験結果を参照し、本研究で用いられたキャビテーションモデルの有効性と、乱流モデルが数値計算結果に与える影響を示した。

第4章では、翼列における旋回キャビテーション挙動の数値計算を行い、非定常キャビテーションの伝播に関する普遍的な関係式を提示した。

第5章では、キャビテーション数の低下につれて旋回キャビテーションからキャビテーションサージへ遷移する傾向に着目し、流量一定の流入境界条件を設けた流れ場で再現された旋回キャビテーション流れを解析し、旋回モードとは別に、サージに移行すれば顕在化すると考えられているモードと検出できることを示した。

第6章では、第5章で予測した指標の周波数で変動する強制流量変動を旋回キャビテーション流れ場に与え、

その応答特性を調べることにより、サージ発生の診断方法としての有効性を確認した。

第7章では、翼列流れの状況に応じて流量が変動する簡便な一次元モデルで管路システムを近似し、第5章で抽出したサージへの遷移を示唆するモードに近いモードの変動が大きく成長することを確認することで、サージそのものをシミュレートしなくとも、第6章で実施した応答解析によってこれを予測できる可能性があることを実証した。

第8章では、以上の結果を総括した。

本研究は、ターボポンプの翼列における旋回キャビテーション流れからキャビテーションサージへの遷移過程を初めて明らかにしたものであり、困難な実験や高負荷の計算によってサージを再現しなくとも予測できる手法を提示した点で、液体燃料ロケットエンジンなどの開発の高度化および低コスト化に寄与するものである。

#### 論文審査の結果の要旨

ターボポンプ内の低圧領域に生ずる空洞現象(キャビテーション)は、羽根車内に生じる旋回キャビテーションのような局所不安定から配管系との相互作用によるキャビテーションサージのようなシステム不安定に発展する場合、機器の性能低下や損傷の原因となる。近年、ターボ機械を小型化・軽量化するために高速化が進んでおり、キャビテーションが発生する条件で作動させることを前提とした設計も少なくない。そのため、キャビテーション不安定現象の解明および抑制が重要な研究課題となっており、特に液体水素・液体酸素を扱うロケットエンジンのポンプの開発では、コストや安全性の観点から数値シミュレーションに対する期待が高まっている。

本論文は、ロケットエンジン用ターボポンプに装着されるインデューサを対象として、その翼端領域を模擬した二次元翼列内のキャビテーション流れに数値シミュレーションを適用し、旋回キャビテーションの特性ならびにサージへの遷移の過程を調べた結果をまとめたものである。本論文の成果は次のように要約できる。

1. キャビテーションをともなう非定常流れの解析に対して、均質流体モデル、空洞成長モデルおよびレイノルズ平均乱流モデルから構成される実用的な計算手法を構築し、Clark-Y翼型の周りの流れに適用して、キャビテーション数の減少によって翼の揚力が低下するブレイクダウン特性を再現できることを実証している。
  2. インデューサ内の流れにおいて、実験的に観察されている旋回キャビテーションおよび交互翼キャビテーションを再現し、部分キャビテーションの伝播、成長、旋回の特性を示す線図を提示し、これらの関係を定式化している。
  3. 旋回キャビテーション発生時のキャビティ体積変動を詳細に解析し、一定流量のもとにサージを示唆する周波数を探索し、該当する周波数の流量変動を与えたときの応答を調べることによりサージモードを予測する手法を提案し、配管系の一次元モデルを接続したシミュレーションによって現実にサージに発展することを実証している。
- 以上のように、本論文は、回転軸の振れ回りの原因となる旋回キャビテーション、過大な圧力変動を引き起こすキャビテーションサージといった代表的なキャビテーション不安定現象を扱い、前者の伝播特性を定式化するとともに後者への遷移の過程を数値シミュレーションによって明らかにしたもので、実験が困難な流体機械の設計手法の進展および事故解析の高精度化に寄与するものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【124】

氏 名	唐 辛 育 (Tang Xinrui)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26190 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科機械工学専攻	
学 位 論 文 名	Ultraprecision Micromachining of Hard Material with Cutting Point Swivel Machining by Using a Non-rotational Tool with Special Chamfer (特殊チャンファ付き非回転工具を用いた刃先移動加工法による高硬度材料の超精密マイクロ加工)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 榎本 俊之 (副査) 教授 高谷 裕浩 教授 山内 和人

#### 論文内容の要旨

Recently, in accordance with the technical development and miniaturization of information equipments, the demand of optical elements with high precision and miniaturization has been increasing. The optical elements including lenses are manufactured by the mold, so it is requested to fabricate the mold with high precision, miniaturization and complex shape. In the machining of the mold, the tool is pushed into the material, and the unnecessary part is removed by moving the tool, so the shape of tool is transferred into the surface. To obtain the surface with high shape accuracy and roughness, there is a proposition that of how to suppress the tool wear in the machining. There are a large number of investigations to solve this proposition, from the view-point like tool materials, the shape of tool, surface treatment, machining conditions and so on. However, in the machining of hard material, to keep the high precision machining as long as possible, the serious issue is the shortage of tool life.

This study focuses on the『Machining method』to suppress the tool wear and to increase the tool life in the machining of hard material. This study aims to create a new machining method which has the ability to suppress the tool wear, and to realize high precision machining at the same time. Then, by investigating the mechanism of the proposed machining method and applying

it to the machining of complex shape, it is confirmed that a new machining method which has the ability to suppress tool wear and to realize ultraprecision machining is constructed.

In Chapter 1, the machining technology of the hard material, especially the investigations of the tool wear are summarized, and the background of this research work is introduced.

In Chapter 2, the mechanism of the brittle fracture in the machining of hard material and the effect of the tool with negative rake angle is introduced. Then, a method which is called『cutting point swivel machining』, by using the tool with special chamfer, which has the same negative rake angle along the rake face and the circle cross section of tool shape, is proposed. By compensating the setting error, it is confirmed that ultraprecision machining can be realized by using this cutting point swivel machining. The effect of the tool wear suppression is verified by the cutting experiment of SiC. It is found that good surface can be obtained by suppressing the tool wear at the same time.

In Chapter 3, it aims at investigating the mechanism of the cutting point swivel machining. It is found that the cutting point swivel machining has the ability to change the actual cutting direction in the machining. At this time, the moving distance of the cutting edge becomes longer than the conventional machining to remove the same volume of workpiece. Thus, the actual cutting width can be reduced and the cutting force can be reduced at the same time. In addition, by using the broad part of the cutting edge, the tool wear can be reduced substantially. Then, the relationship between cutting force and the speed ratio is investigated. It is found that the cutting force can be reduced by increasing the speed ratio. After that, it is found that the tool wear can be suppressed by increasing the speed ratio. However, when the speed ratio is increased furthermore, the tool wear becomes severe. As a result, it is shown that there is an appropriate speed ratio which has the ability to suppress the tool wear to the least.

In Chapter 4, to machine the complex shape, the cutting point swivel machining is applied to the creation of curved microgrooves. It is confirmed that microgroove with arbitrary curvature can be machined with good accuracy by using cutting point swivel machining. Then, to compare with ball end milling, which is mostly used in the machining of curved surface, it is found that although the efficiency of cutting point swivel machining is worse, the tool wear is less than that of ball end milling, and high precision machining can be obtained for a longer time. At last, the cutting point swivel machining is applied to the machining of curved surface. It is confirmed that both good shape accuracy and surface roughness can be obtained by using cutting point swivel machining.

In Chapter 5, this study is summarized.

As above, a new machining method which is called cutting point swivel machining is proposed in this study. The cutting point swivel machining is applied to curved microgrooving and the machining of curved surface. As a result, it is confirmed that the machining of complex shape with tool wear suppression can be realized. The use of this new machining technology can contribute significantly to the machining technology with high precision and complex shape, which is requested in the machining of mold.

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、高硬度材料からなる金型を高精度に切削加工することを目的に、工具摩耗を大幅に抑制できる加工法として、新たな刃先移動加工法の提案を行っている。さらに、提案した加工法のメカニズムを解明するとともに、その応用としてマイクロ曲線溝加工と自由曲面加工に適用している。

第1章「緒論」においては、高硬度材料の加工技術、特に工具摩耗に関する従来の研究の概要をまとめ、本研究の着想に至った背景を述べている。

第2章「刃先移動加工法の提案」においては、まず工具すくい角を負にすることで、硬脆材料を加工する際に発生する脆性破壊を抑制できる加工現象について述べている。刃先周方向で均一な負のすくい角と円弧形状の断面を持つ特殊チャンファ付き工具を使用し、工具摩耗の抑制を期待できる「刃先移動加工法」についての提案を行い、あわせて加工機械に対する工具セッティング誤差による高精度加工実現について検討を行っている。さらに、代表的な高硬度材料であるSiCを被削材とした切削実験を実施し、従来の加工法と比較し提案加工法では工具寿命を2倍以上に伸ばすことができ、また工具摩耗の抑制にともない良好な表面性状を得られることを明らかにしている。

第3章「刃先移動加工法のメカニズム」においては、刃先移動加工法の摩耗抑制メカニズムについての検討を行っている。加工後の切削表面の観察から、刃先移動加工法は実質的な切削方向が変化していることを明らかにするとともに、刃先移動方向の速度比と切削力の関係を評価することによって、速度比を増加させると切削力を低減できることを示している。また、速度比を徐々に増加させるにともない工具摩耗が低減するが、一定の速度比をこえると逆に工具摩耗が激しくなることから、速度比にはある最適値が存在することを示唆している。

第4章「刃先移動加工法の応用」においては、刃先移動加工法を曲線状の溝加工と曲面加工に適用した結果を述べている。その結果、任意の曲率を持つ溝加工において本提案手法により良好な加工特性を得られることを示している。特に、従来の自由曲面加工法にはボールエンドミリングが多用されてきたが、高硬度材料の加工においては著しい工具摩耗が生じてしまうことが問題となっていた現状に対し、刃先移動加工法を適用することで工具摩耗を抑制しながら高精度な自由曲面の創成が可能であることを明らかにしている。

第5章「結論」においては、以上の章の要約を行うとともに、今後の展望について述べている。

以上のように、本論文は金型として使用される高硬度・硬脆材料の新しい切削方法、すなわち刃先移動加工法を提案し、そのメカニズムの解明、実用化検証を行うという極めて独創的かつ有用性の高い加工法技術研究についてまとめあげたものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	イクシェル ヘオルヒナ ラミレス アルビーサル Ixchel Georgina Ramirez Alpizar
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26191 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	工学研究科機械工学専攻
学 位 論 文 名	A Study on the Dynamic Nonprehensile Manipulation of Deformable Objects (柔軟物体の動的非把持マニピュレーションに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 東森 充 (副査) 教 授 金子 真 教 授 大須賀 公一 教 授 森島 圭祐

### 論文 内 容 の 要 旨

The manipulation of an object made by a robot can be generally classified into two main types: grasping manipulation and nonprehensile manipulation. The former makes use of fingers to grasp or pick the object with dexterity and precision; while the latter uses a plate or a probe and manipulates the object without grasping it. The nonprehensile manipulation scheme was discussed in this work, which aimed to develop a manipulation strategy to rotate a deformable object effectively on a plate. A novel idea in this work was to aggressively utilize the object's dynamic deformation generated by high-speed vibrations of a simple flat plate. Such deformation of the object can drastically contribute to produce a fast and stable rotation. At first, for theoretical and simulation analysis, a viscoelastic multi-nodal model was introduced to represent the dynamic behavior of a deformable object. Through simulation analysis, it was discovered that the object's rotational behavior changes with respect to the plate's motion frequency in a way that is similar to a biped transitioning from a sliding to a walking and to a running gait. Also, the optimal plate motion and the optimal friction coefficient leading to the object's maximal angular velocity were obtained. The first one depends on the angular acceleration of the plate, while the second one depends on the type of gait-like behavior of the object. Next, it was explored how to estimate the physical parameters of a deformable object by a nonprehensile approach. In the proposed manipulation scheme, the object's high frequency in bending vibration is converted to a low frequency rotating motion as a result of the friction effect together with the object's gait-like behavior. This suggested that the information of two physical parameters of the object: the natural bending frequency and the friction between the object and the plate were included in the object's rotational velocity. Based on this idea, the

transition of the object's rotational velocity was characterized by a Lorentzian distribution function. Then the correlations of the Lorentz function parameters with the object's physical parameters were revealed. Using these correlations, an estimation method of these parameters by only observing the object's rotation velocity was proposed. Simulation and experimental results were shown to verify the validity of the proposed method.

### 論文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、柔軟物体の非把持形態によるダイナミックマニピュレーションについて議論し、プレート型エンドエフェクタを有するロボットマニピュレータを用いて、効果的に柔軟物体の回転運動を操作する戦略を提案している。

第 1 章では、非把持形態による柔軟物体のマニピュレーションについて、期待できる利点を整理し、本研究の動機を示している。また、従来のマニピュレーション手法の分類を示し、提案手法の位置づけを明確にしている。

第 2 章では、はじめに、非把持形態によるマニピュレーションを実現するためのプレート型エンドエフェクタおよびロボットマニピュレータの設計指針について示している。次に、プレートの 2 自由度運動（並進、回転）を用いた対象物回転操作の基本原理を示した後、基礎実験の結果として柔軟物体が剛体よりも高速に回転することを示し、柔軟物体の動的変形挙動が高速かつ安定な回転運動に多大に貢献することを明らかにしている。

第 3 章では、プレート上における柔軟物体の動的挙動を表現するシミュレーションモデルを導入している。柔軟物体は、粘弾性ユニットによって結合された質点ノード群によりモデル化し、粘弾性ユニットは並進、曲げ、ねじりの 3 自由度が組み込まれている。また、対象物の粘弾性パラメータを実験的に推定する手法および推定結果を示している。

第 4 章では、対象物の回転速度を最大化するための最適化問題について議論している。はじめに、食品の回転操作について、シミュレーションと実験結果が定性的に一致することを示し、モデルの妥当性を評価している。ここでは、柔軟物体の回転挙動について二足歩行運動との類似性を発見し、プレート運動周波数の増加に従って、すり足、歩行、走行の順に変化していくことを明らかにしている。次に、シミュレーション解析により、対象物の回転速度を最大化する最適プレート運動を獲得し、動的安定かつ高速な回転運動を生成するためには、プレートの回転角加速度が支配的であることを明らかにしている。さらに、歩行タイプに依存した最適摩擦係数が存在することも明らかにしている。

第 5 章では、提案した操り戦略をベースに、非把持形態により対象物の物理的パラメータを推定する手法について提案している。はじめに、プレート運動周波数の増加に対する対象物の回転速度遷移がローレンツ分布関数によって近似できることを示し、2 つの物理的パラメータ（対象物の曲げ固有角振動数および摩擦係数）と 2 つの分布関数のパラメータに相関関係が存在することを明らかにしている。次に、この性質に基づき、対象物の 2 つの物理的パラメータを推定する手法を提案し、シミュレーションおよび実験により有効性を確認している。

第 6 章では、本研究の成果と今後の課題をまとめている。

以上のように、本論文は非把持形態による柔軟物体のダイナミックマニピュレーション手法を提案し、シミュレーションおよび実験により有効性を示している。ここで得られた知見は、学術的な価値を有するだけでなく、将来的に、食品製造分野あるいはバイオ・医療分野における柔軟物ハンドリングへの応用が期待できるものと見受けられる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	山口修一
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26192号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科機械工学専攻
学位論文名	インクジェットによる1滴1細胞プリンティングに関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 森島 圭祐
(副査)	教授 金子 真 教授 大須賀 公一 準教授 東森 充

### 論文内容の要旨

本論文は、文字や画像を出力するインクジェットプリンターに使われている、ピエゾ方式のインクジェット技術を応用して、20ミクロンスケールの粒子や細胞を安定して吐出させるための研究を行うと共に、インクジェットヘッドから吐出される液滴の1滴中に1細胞のみを含んだ状態で、指定した位置に1細胞をプリントしていく手法の研究、およびそのプリントを自動で行う研究を行った。

第1章「序論」では、従来のインクジェット技術を応用した細胞の吐出やプリンティングについての研究を整理し、これまでの課題を明らかにすると共に、本研究の背景や本研究の目的を明らかにした。

第2章「インクジェットヘッド」では、各種方式や吐出原理を比較する中で、本研究に必要とされるヘッドの構造について明確にした。

第3章「インクジェットヘッドの制御方法」では、ヘッドのアクチュエータであるピエゾ素子の駆動方法について、Pull-Push方式とPush-Pull方式を比較して、本研究に有効な駆動方式の考察を行った。

第4章「インクジェット液滴の撮影と計測」では、ヘッドから吐出される粒子や細胞懸濁液の飛行状態を高速度撮影可能とする装置やヘッドのノズル先端部内部を撮影可能とする装置を検討した。

第5章「ポリスチレンビーズ懸濁液の安定吐出」では、ヘッドのノズル部が可視化可能なガラスからなる、ピエゾインクジェットヘッドを用い、直径が10μmと20μmのポリスチレンビーズをノズル径や吐出駆動波形を変えて実験を行い、粒子を吐出させる場合ピエゾ素子に印加するパルスはPush-Pull方式の波形が適していること、粒子を安定吐出させるためには、インクジェットヘッドのノズル径はPush-Pull方式では粒子径の3倍以上が必要であることを明らかにした。

第6章「1滴に1個のビーズ／細胞を実現するインクジェット吐出方法」では、ノズル先端部が可視化可能なヘッドを用い、ポリスチレンビーズと昆虫細胞sf9を実際に吐出させて、1滴で吐出可能な領域をPull-Push方式とPush-Pull方式との2方式で調査した。その結果、Push-Pull方式の方が吐出領域が広くかつ、吐出領域と非吐出領域が混在していないこと、1滴1細胞の吐出を実現するには、Push-Pull方式が適していることを明らかにした。

第7章「1滴に1細胞を実現した、細胞プリンティング」では、Push-Pull方式を用いて、可視化されたノズル先端部の画像データを用いることにより、目視手動操作によって、高い確率で、1滴に1細胞のみが含まれた状態で指定位置に細胞を1個ずつプリントする手法を確立した。また、ヘッドから吐出された細胞が着滴後、どの程度ダメージを受けているか動物細胞sf9とマウス骨格筋細胞C2C12で検証し、細胞膜に対する大きなダメージは無いこと、インクジェット吐出された細胞は、細胞培養すると正常に分裂することを明らかにした。

第8章「1滴1細胞プリンティングの自動化」では、手動で行われてきた1滴1細胞を、画像処理を用いて行うためのシステムの開発や、細胞を高い確率でプリントする手法について研究した。その結果、高い確率で安定して1細胞を指定位置にプリントすることを実現した。

第9章「結論」では、以上の結果を踏まえて総括を行い、今後のインクジェット細胞プリンティングについての将来性や展望について述べた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、インクジェットプリンターに使われているピエゾ方式インクジェット技術を応用して、20ミクロンスケールの粒子や細胞を安定して吐出させるための研究を行うと共に、ヘッドから吐出される液滴1滴中に単一の細胞のみ含んだ状態で指定した位置に印刷する手法とその自動化に関する研究を行ったものである。

第1章では、従来のインクジェット技術を応用した細胞の吐出やプリンティングについての研究を整理し、これまでの課題を明らかにすると共に、本研究の背景と目的を記述している。

第2章では、各種方式や吐出原理を比較する中で、本研究に必要とされるヘッドの構造について記述している。

第3章では、ヘッドのアクチュエータであるピエゾ素子の駆動方法について、Pull-Push方式とPush-Pull方式を比較して、本研究に有効な駆動方式の考察を行っている。

第4章では、ヘッドから吐出される粒子や細胞懸濁液の飛行状態を高速度撮影可能とする装置やヘッドのノズル先端部内部を撮影可能とする装置について検討を行ったことを示している。

第5章では、ヘッドのノズル部が可視化可能なガラスからなる、ピエゾインクジェットヘッドを用い、直径が10μmと20μmのポリスチレンビーズをノズル径や吐出駆動波形を変えて実験を行い、(1)粒子を吐出させる場合ピエゾ素子に印加するパルスはPush-Pull方式の波形が適している (2)粒子を安定吐出させるためには、インクジェットヘッドのノズル径はPush-Pull方式では粒子径の3倍以上が必要であることを明らかにしている。

第6章では、ノズル先端部が可視化できるヘッドを開発し、ポリスチレンビーズと昆虫細胞sf9を実際に吐出させて、1滴で吐出可能な領域をPull-Push方式とPush-Pull方式との2方式で調査した結果、Push-Pull方式の方が吐出領域が広くかつ、吐出領域と非吐出領域が混在していないこと、1滴1細胞の吐出を実現するには、Push-Pull方式が適していることを明らかにしている。

第7章では、Push-Pull方式を用いて、可視化されたノズル先端部の画像データを用いることにより、目視手動操作によって、高い確率で、1滴に1細胞のみが含まれた状態で指定位置に細胞を1個ずつプリントする手法を確立したことを記述している。また、ヘッドから吐出された細胞が着滴後、どの程度ダメージを受けているか動物細胞sf9とマウス骨格筋細胞C2C12で検証し、細胞膜に対する大きなダメージは無いこと、インクジェット吐出された細胞は、細胞培養すると正常に分裂することを明らかにしている。

第8章では、1滴1細胞プリンティングを、画像処理を用いて行うための自動化システムの開発や、細胞を高い確率でプリントする手法について検討した結果、高い確率で安定して1細胞を指定位置にプリントできることを実証している。

第9章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述している。

以上のように、本論文はインクジェット方式により細胞を安定して吐出させるための新手法を提案・実行するとともに、1滴中に単一細胞を含んだ状態で、極めて高い効率で指定された位置に単一細胞を自動的に印刷することに成功している。これらの成果は、再生医療や製薬等のライフサイエンス分野を支える基盤技術として重要なものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	今 川 浩 一
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26193 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学 位 論 文 名	摩擦攪拌プロセスによる鉄鋼の表面硬化法の開発とそのメカニズムの解明
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 藤井 英俊 (副査) 教授 荒木 秀樹 教授 中田 一博

### 論文内容の要旨

本研究では、基地組織および黒鉛形状の異なる4種の鉄鋼材に摩擦攪拌プロセスを適用し、安定した鉄鋼材の表面硬化手法を確立するとともに、最適なプロセス条件範囲ならびに硬化メカニズムを明らかにすることを目的とした。またその硬化メカニズムを基に、粉末を用いて基材を合金化させるプロセスである摩擦攪拌粉末プロセスにより、低炭素鋼に炭素粉末を添加することで、焼入れ性の向上を試みた。

第1章は、緒論であり、研究目的について述べた。

第2章では、研究背景として鉄鋼材の特徴および摩擦攪拌接合、摩擦攪拌プロセスの原理、特徴について述べ、FSPが微細組織および相変態に与えるプロセス条件の影響に関する研究の必要性を明確にした。

第3章では、パーライト系鉄鋼に摩擦攪拌プロセスを施し表面硬化を試みた。その結果、局所的な入熱とそれに伴う大きな冷却速度により、安定して硬度 700 HV 以上・硬化層を 1 mm 以上得ることができることを明らかとし、摩擦攪拌プロセスが鉄鋼の表面硬化に非常に有用な方法であると示した。

第4章では、従来法では困難であるフェライト系鉄鋼に摩擦攪拌プロセスを施し表面硬化を試みた。その結果、黒鉛組織から基地組織への炭素の拡散およびマルテンサイト変態を可能とする冷却速度を同時に達成することで基地組織を全面マルテンサイト化することが可能であり、広範囲に硬化層を得ることができることを明らかにした。

第5章では、摩擦攪拌プロセスの主なプロセス因子であるツール回転速度・ツール移動速度・ツール押付け荷重に加え、ツール前進角、ツール形状が鉄鋼の表面硬化の適正条件および得られる硬化層に及ぼす影響について検討した。その結果、新たな指標  $q$  を用いることで、FSPによる鉄鋼の表面硬化適正範囲をより明確にするとともに、接触面積、材料に加わる圧力に着目することで、より効率的な入熱の供給を可能とした。

第6章では、低炭素鋼の焼入れ性向上を目的として摩擦攪拌粉末プロセスを施した。その結果、炭素粉末分散を目的とする 1 パス目と、炭素拡散による硬度上昇を目的とする 2 パス目の複合プロセスとすることで、基材の炭素量を増加させることができることを可能であることを

明らかにした。

第7章では、本研究で得られた主な結果について総括した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、工業用材料として広く用いられている鉄鋼材に対して摩擦攪拌プロセス(FSP)を適用することで、安定した表面硬化技術を確立することを目的として研究を行っている。具体的には、基地組織、黒鉛形状がそれぞれ異なる鉄鋼に対して、摩擦攪拌プロセスを行い、得られる組織にプロセス条件が及ぼす影響を調査し、その硬化メカニズムについて明らかにしている。主な結果を要約すると以下の通りである。

- (1) FSP は、局所的な加熱が可能であるため、十分に温度を上げた場合においても冷却速度を大きく維持することができる。そのため、微細なマルテンサイトが生成し、従来の表面硬化法を大幅に上回る 700 HV 以上の高い硬度を安定して広範囲・均一に得ることが可能である。
- (2) FSP を用いた場合、従来法では不可能であるフェライト系鉄鋼においても、黒鉛組織から基地組織への炭素の拡散およびマルテンサイト変態を可能とする冷却速度を同時に達成することで基地組織を全面マルテンサイト化することが可能であり、安定して広範囲に硬化層が形成できる。
- (3) 適正条件範囲を比較した場合、基地組織に炭素量が少なく、黒鉛組織からの炭素の供給を必要とするため、フェライト系鉄鋼の適正範囲は高入熱側に偏る。一方、パーライト系鉄鋼は、基地組織中に炭素を十分に含んでいることから、黒鉛組織からの炭素の供給は必要なく、小さな入熱量でも硬化が可能である。また、フェライト系同士で比較した場合、黒鉛形状の違いにより熱伝導性が異なるため、片状黒鉛鉄の方がより大きな入熱量を必要とするが、逆に大きな入熱を与えた場合でも、入熱過剰による硬度不足が生じにくい。
- (4) ツール前進角について検討した結果、片状黒鉛鉄にツール前進角を 0° としプロセスを行うことで、ツールと材料の接触面積が増加し、入熱量が増加することが明らかとなった。これにより、プロセス条件による装置への負荷が大幅に低減できる。また、ツール表面積について検討した結果、ツール底面に凹みを設けた凹形ツールを用いることで、低荷重のプロセス条件(平坦ツールと比較して凹φ10 ツールでは 16 %、凹φ15 ツールでは 36 % の荷重減)でも、平坦ツールを用いた場合と同等の硬化層を形成可能であることを明らかにした。
- (5) 低炭素鋼の焼入れ性向上を目的として摩擦攪拌粉末プロセス(FSPP)を行った結果、炭素粉末分散を目的とする 1 パス目と、炭素拡散による硬度上昇を目的とする 2 パス目の複合プロセスとすることで、基材の炭素量を増加させ、部分表面硬化が可能であることを明らかにした。

以上のように、本論文は基地組織および黒鉛形状の異なる各種鉄鋼材に摩擦攪拌プロセスを適用し、その硬化メカニズムについて詳細に検討されている。本研究で得られた内容は、鉄鋼材の部分表面改質に対して重要な知見を与えしており、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	岡 田 周 裕
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 9 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	Design of Core-shell Catalyst for Efficient One-pot Reaction (高効率ワンポット反応を目指したコアシェル触媒の設計)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 山下 弘巳 (副査) 教授 田中 敏宏 教授 藤本 慎司

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、環境に優しい反応方法として注目されているワンポット酸化反応について、反応活性及び目的生成物の収率向上を目的に、新規に“Pd触媒コア-遷移金属含有メソポーラスシリカシェル”コアシェル触媒の設計を行った。

第1章では、研究背景、研究目的、および論文の構成を述べた。

第2章では、シェル形成による反応物質の拡散性への影響を調査するため、異なる細孔チャネル長のメソポーラスシリカを作製し、細孔チャネル長が触媒反応に与える影響を調査した。結果、1 nm程度以下の分子を扱う反応においてはあまり影響はなかったが、それ以上のサイズの分子では細孔チャネル長が物質拡散性に影響を与え、触媒活性に大きく影響することがわかった。

第3章では、シリカ担体へのPdナノ粒子の新規な担持方法として無電解析出法を検討した。結果、無電解析出法を利用することで従来法(含侵担持法)に対し、より小さく、かつ均一なPd粒子の担持が可能となることが分かり、含侵担持法で作製したPd触媒に対し、無電解析出法で作製したPd触媒は高活性であることを見出した。

第4章では、新規に設計した“Pd触媒コア-Ti含有メソポーラスシリカシェル”コアシェル触媒、及び、これまで用いられてきたPd位置を特に制御していないPd担持Ti含有メソポーラスシリカやPd担持Ti含有ゼオライトをそれぞれ作製し、過酸化水素合成とスルフィド酸化反応を組み合わせたワンポット酸化反応にて比較を行った。結果、コアシェル触媒は従来触媒に対し、3倍以上も高活性かつ収率が10%程度向上することがわかった。本研究によりワンポット反応においてコアシェル構造が有効であることが明らかとなった。

第5章では、前章で作製した“Pd/SiO<sub>2</sub>@Ti含有メソポーラスシリカ”コアシェル触媒のシェル構造について、シェルの細孔径、およびシェルの厚みについて制御を行い、それぞれを最適化することでさらなる活性向上を検討した。結果、最適化により従来触媒に対し約20倍以上の高活性化に成功した。

第6章では、第4章で作製したコアシェル触媒についてメソポーラスシリカに含まれる遷移金属種をTiからFeに変更し、フェノールのワンポットヒドロキシル化反応を検討した。結果、第4章同様、Pd触

媒をコアとする“Pd/SiO<sub>2</sub>@Fe含有メソポーラスシリカ”コアシェル触媒が最も高活性となり、コアシェル構造が様々なワンポット酸化反応に対して適した構造であることがわかった。

第7章では、2-Cyclohexene-1-oneの新規な合成方法を述べた。Pd触媒によるフェノールの水素化反応において酸素を添加することで2-Cyclohexene-1-oneが生成することを新たに見出した。

最後に第8章において論文を総括した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、環境に優しい反応方法として注目されているワンポット酸化反応について、新規に“Pd/SiO<sub>2</sub>コア-遷移金属含有メソポーラスシリカシェル”コアシェル触媒の設計を行うことで、反応活性及び目的生成物の収率向上を検討している。

本論文は以下のように要約される。

(1) コアシェル触媒の作製方法を新規に開発することで、Pd粒子の担持位置制御を可能にしている。これによりPd粒子をシェル内側、シェル中にランダム、シェル外側に担持したコアシェル触媒をそれぞれ作製し、過酸化水素生成とスルフィド酸化反応を組み合したワンポット酸化反応において、Pd担持位置(過酸化水素生成サイト)のワンポット酸化反応活性への影響を検討している。Pd粒子をシェル内側に配した“Pd/SiO<sub>2</sub>コア-Ti含有メソポーラスシリカシェル”コアシェル構造とすることで、生成した過酸化水素がTiサイトに効率良く接触できるようになり、ワンポット酸化反応活性が大幅に向かることを見出している。

(2) コアシェル触媒について、Ti含有メソポーラスシリカシェルの細孔径やシェル厚の最適化を行って、スルフィドのワンポット酸化反応のさらなる高効率化を検討している。細孔径・シェル厚とともにワンポット酸化反応の活性・収率に大きく影響することを見出しており、これらを最適化することで、これまでに用いられてきたPd担持チタノシリケート(TS-1)触媒に対し約20倍もの高活性化を実現している。

(3) コアシェル触媒の設計が、スルフィドだけでなく広範なワンポット酸化反応の高効率化に効果的であるかを確認するために、フェノールのワンポット酸化反応について検討を行っている。スルフィドのワンポット酸化反応と同様に、本反応においてもコアシェル触媒の設計が触媒活性及び目的生成物の収率向上に大きく寄与することを見出している。

(4) コアシェル触媒研究の過程において得られた知見・技術を、Pd担持メソポーラスシリカ触媒を用いた鈴木-宮浦カップリング反応におけるメソポーラスシリカ粒子のサイズ制御による高効率化、無電解析出法による高活性なナノサイズPd担持シリカ触媒の作製、酸素共存下でのフェノールの水素化による2-シクロヘキサン-1-オンの新規合成法の開発に展開している。

以上のように、本論文は触媒の構造を設計することで、ワンポット酸化反応などの大幅な高効率化に成功しており、材料工学分野の基礎・応用面に大きく貢献する研究内容である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	園村浩介
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26195号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学位論文名	層状ペロブスカイト型マンガン酸化物 $\text{La}_{n-nx}\text{Sr}_{1+nx}\text{Mn}_n\text{O}_{3n+1}$ ( $n = 1, 2$ ) の磁性と中性子による磁気構造解析
論文審査委員 (主査)	教授 掛下知行
(副査) 教授 中谷亮一 准教授 井藤幹夫 准教授 福田隆 講師 寺井智之	

## 論文内容の要旨

層状ペロブスカイト型マンガン酸化物  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_{1+x}\text{Mn}_4$  ( $n = 1$ ) および  $\text{La}_{2-2x}\text{Sr}_{1+2x}\text{Mn}_2\text{O}_7$  ( $n = 2$ ) は金属絶縁体転移、電荷整列相転移および超巨大磁気抵抗効果などの特異な現象を示すため、スピントロニクス材料への応用が期待されている。また、これらの現象は  $\text{Mn}3d$  電子の持つ電荷、スピノン、軌道の間の強い相関により発現することが示唆されており、これら相関について調査することは、次世代スピントロニクス材料の開発に有益な知見を与えることが出来るため、非常に重要である。しかしながら、 $n = 1, 2$  の酸化物における電荷、スピノン、軌道の間の相関を考える上で必要な磁気相図が明確になっていない。そこで、 $n = 2$  の酸化物については、単結晶を用いて中性子回折測定を行い、正確な磁気相図を作成すること目的とした。あわせて、磁気構造と  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みおよび  $3d$  軌道電子の  $e_g$  軌道の占有率との関係に関する実験を行い、電荷、スピノン、軌道の相関を確かめた。また、 $n = 1$  の酸化物については、Ising型、XY型およびHeisenberg型のうちのどの相互作用の型を持つスピングラスなのかを磁化測定を用いて明らかにすることを目的とした。

第1章においては、本研究の背景を述べた後、目的と意義について述べた。

第2章においては、 $n = 2$  の酸化物の単結晶を用いた中性子回折測定を行い、磁気構造を調査した。その結果、磁気モーメントが  $c$  軸方向から傾いた Tilted-FM 構造および CAFM 構造を新たに見出し、また磁気構造が組成および温度に対して連続的に変化することがわかった。

第3章においては、励起状態における磁気構造と  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みおよび軌道の占有率との関係について調査するために、 $n = 2$  の酸化物の組成  $x = 0.307$  における  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みおよび電子密度分布の温度依存性を放射光粉末X線回折測定を用いて調査した。その結果、30 Kにおいては、 $\text{MnO}_6$  八面体が  $c$  軸方向に伸びており、軌道は  $3z^2-r^2$  軌道の占有率が高く、磁気モーメントの向きは  $c$  軸方向を向くことがわかった。一方、80 Kにおいては、 $\text{MnO}_6$  八面体が 30 Kと比べて相対的に  $c$  軸方向に縮んでおり、 $3z^2-r^2$  軌道に対して相対的に  $x^2-y^2$  軌道の占有率が高くなり、磁気モーメントの向きは  $ab$  面内方向を向くことがわかった。

第4章においては、上述した対応関係について、さらなる知見を得るために、静水圧下における中性子回折測定を行い、 $n = 2$  の酸化物の組成  $x = 0.315$  における磁気構造の静水圧依存性について調査した。0.8 GPaまでの静水圧の負荷により、磁気モーメントと  $c$  軸とのなす角  $\theta$  はほとんど変化しないのに対し、隣接する  $\text{MnO}_2$  二重層間の磁気モーメントのなす角  $\chi$  は互いに平行から反平行へと変化することを明らかにしている。この結果は  $\text{MnO}_2$  二重層間における磁気的な相互作用の符号が  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みに対して非常に敏感であることを明らかにしている。

の符号が、 $\text{MnO}_6$  八面体の歪みに対して非常に敏感であることがわかった。

第5章においては、 $n = 1$  の酸化物の組成  $x = 0.268, 0.410$  におけるスピングラスが Ising 型、XY 型および Heisenberg 型のうちのどの相互作用の型を持つスピングラスなのかを調査した。その結果、組成  $x = 0.268$  のスピングラスは Heisenberg 型のスピングラスであり、組成  $x = 0.410$  のスピングラスは XY 型に近い Heisenberg 型のスピングラスであることがわかった。これらスピングラスの違いは、 $n = 2$  と同様に、組成に対して  $\text{MnO}_6$  八面体が変化したことによって、 $e_g$  軌道 ( $3z^2-r^2, x^2-y^2$ ) の占有率が変化したために生じたと考えられる。

第6章では、本研究で得られた成果を総括した。

## 論文審査の結果の要旨

スピントロニクス材料として近年注目されている  $\text{Mn}3d$  電子の電荷、スピノンおよび軌道の自由度に強い相関を持つ層状ペロブスカイト型マンガン酸化物  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_{1+x}\text{MnO}_4$  ( $n = 1$ ) および  $\text{La}_{2-2x}\text{Sr}_{1+2x}\text{Mn}_2\text{O}_7$  ( $n = 2$ ) における磁性と中性子回折および直流・交流帶磁率測定より明らかにし、前述の自由度の相関に関する詳細な知見を得ている。得られた知見を以下に示す。

- (1)  $n = 2$  において  $x$  が 0.3 近傍の組成の酸化物単結晶を用いた中性子回折測定により磁気モーメントが  $c$  軸方向から傾いた Tilted-FM 構造および CAFM 構造を新たに見出すとともに、磁気構造が組成および温度に対して連続的に変化することを明らかにしている。得られた結果をもとに、 $x$  が 0.3 近傍の組成に関する詳細な磁気相図を初めて決定している。
- (2) 励起状態における磁気構造と  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みおよび軌道の占有率との関係について調査するため、放射光粉末 X 線回折測定により  $n = 2$  の酸化物の組成  $x = 0.307$  における  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みおよび電子密度分布と温度の関係を調査し、励起状態においても基底状態と同様に  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みによる結晶場の変化を介して磁気モーメントの向きと  $3d$  軌道電子の占有率が変化すること、すなわち、スピノンと軌道の自由度に対応関係があることを明らかにしている。
- (3) 静水圧下における中性子回折測定により  $n = 2$  の酸化物の組成  $x = 0.315$  における磁気構造と静水圧の関係を調査し、0.8 GPaまでの静水圧の負荷では磁気モーメントと  $c$  軸とのなす角  $\theta$  はほとんど変化しないが隣接する  $\text{MnO}_2$  二重層間の磁気モーメントのなす角  $\chi$  は互いに平行から反平行へと変化することを明らかにしている。この結果は  $\text{MnO}_2$  二重層間における磁気的な相互作用の符号が  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みに対して非常に敏感であることを明らかにしている。
- (4)  $n = 1$  の酸化物の組成  $x = 0.268, 0.410$  におけるスピングラスの臨界指数を直流および交流帶磁率測定より求め、組成  $x = 0.268$  のスピングラスは Heisenberg 型の相互作用であり、組成  $x = 0.410$  のそれは XY 型に近い Heisenberg 型の相互作用であることを明らかにし、この違いが  $n = 2$  の酸化物と同様に  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みによる結晶場の変化により定性的に説明できることを示している。

以上のように、本論文は  $\text{Mn}3d$  電子の電荷、スピノンおよび軌道の自由度が複雑に絡み合った層状ペロブスカイト型 Mn 酸化物における各自由度の相関関係を  $\text{MnO}_6$  八面体の歪みによる結晶場の変化を通じて統一的に説明している。これら得られた知見は、層状ペロブスカイト型 Mn 酸化物のみならず強相関電子系と呼ばれる他の遷移金属酸化物にも適用が可能であり、磁気科学の基礎および新規スピントロニクスデバイスの開発など材料工学に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	辻 勝 宏
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26196 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	希土類添加酸化亜鉛の発光機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤原 康文 (副査) 教授 掛下 知行 教授 山下 弘巳 鹿児島大学大学院理工学研究科准教授 寺井 慶和

### 論文内容の要旨

希土類添加酸化亜鉛（ZnO:RE）は、希土類元素とZnOの両者の優れた特徴を有した新材料であり、次世代の発光材料として期待されている。しかしながら、その作製および発光機構に関する研究は少なく、応用を目指した基礎的研究が必要不可欠である。本研究ではZnO:REにおける発光機構に着目し、エネルギー輸送機構や発光中心の形成メカニズムなどを系統的に調べることにより、発光機構の解明と高輝度化に向けた研究を行った。

本論文は、以下に示す全7章から構成されている。

第1章では、序論として研究の背景と目的について述べた。

第2章では、ZnO:REの発光特性を評価するにあたり、これまでの希土類添加半導体の報告例やその特徴、希土類イオンの発光機構について述べた。

第3章では、まず従来報告されているZnO:REの結晶品質に問題があることを指摘した。そこで、この問題を解決するため、本研究ではスパッタリング併用有機金属堆積(MOCVD)法という独自の手法によりZnO:REの成長を行った。作製した試料の構造評価を通じて、c軸配向性の高い、高品質なZnO:RE薄膜が得られていることを明らかにした。

第4章では、赤色発光を示すユロピウム(Eu)イオンを添加したEu添加ZnO (ZnO:Eu)における発光機構の評価を行った。その結果、熱処理を行った試料において、ZnO母体からEu<sup>3+</sup>イオンへのエネルギー輸送によるEu<sup>3+</sup>発光が観測された。また、酸素中熱処理により導入される侵入型酸素とEu<sup>3+</sup>イオンとの複合欠陥により、Eu<sup>3+</sup>発光中心が形成されることを示した。形成された発光中心は少なくとも12種類あり、そのうちの僅かな発光中心がエネルギー輸送に関与していることを明らかにした。発光特性のEu濃度依存性を検討し、高濃度領域においてはZnO母体とEu<sup>3+</sup>イオンの両方で非輻射遷移が生じ、発光強度の減少が生じることを明らかにした。

第5章では、Eu発光強度の高輝度化に向けて、ZnO:Euに対する不純物共添加効果について検討した。共添加元素には金(Au)を選択し、Au共添加時のEu発光特性の変化について評価を行った。その結果、Auを共添加することにより、Eu<sup>3+</sup>イオンの周辺構造は変化せず、形成された欠陥準位を介した新たなエネルギー輸送機構が生じることを明らかにした。

第6章では、ZnO:Euにて明らかになった発光機構がZnO:Euに特有のものかを判断するために、Sm添加ZnO (ZnO:Sm)、Yb添加ZnO (ZnO:Yb)を作製し、その発光特性について評価を行った。いずれの試料においても、酸素中熱処理により発光中心が形成されること、高添加濃度では発光強度が減少することから、ZnO:Euで見出した発光機構はZnO:REに共通のものであることを明らかにしている。

た発光機構はZnO:REに共通のものであることを明らかにした

第7章では、本研究で得られた知見を総括した。

### 論文審査の結果の要旨

希土類添加酸化亜鉛（ZnO:RE）は、希土類元素とZnOの両者の優れた特徴を有した新材料であり、次世代の発光材料として期待されている。しかしながら、その作製および希土類発光機構に関する研究は少なく、応用を目指した基礎的研究が必要不可欠である。本論文は、希土類発光の機構解明と高輝度化を目的に、ZnO:REにおけるZnO母体から希土類イオンへのエネルギー輸送過程や希土類発光中心の形成メカニズムについて纏めたものであり、以下の知見を得ている。

- (1) 既に報告されているZnO:REの結晶品質に問題があることを指摘し、この問題を解決するため、スパッタリング併用有機金属堆積(SA-MOCVD)法という独自の手法によりZnO:REの成長を行っている。作製した試料の構造評価を通じて、c軸配向性の高い、高品質なZnO:RE薄膜が得られることを明らかにしている。
- (2) 赤色発光を示すEuイオンを添加したEu添加ZnO (ZnO:Eu)における発光特性の評価を行っている。その結果、熱処理を施した試料において、ZnO母体からEu<sup>3+</sup>イオンへのエネルギー輸送によるEu<sup>3+</sup>発光が観測している。また、酸素中熱処理により導入される侵入型酸素とEu<sup>3+</sup>イオンとの複合欠陥により、Eu<sup>3+</sup>発光中心が形成されることを明らかにしている。形成された発光中心は少なくとも12種類あり、そのいくつかがエネルギー輸送に関与していることを見出している。発光特性のEu濃度依存性を検討し、Eu高濃度領域においてはZnO母体とEu<sup>3+</sup>イオンの両方で非輻射過程が生じ、発光強度が減少することを明らかにしている。
- (3) Eu発光強度の高輝度化に向けて、ZnO:Euに対する不純物共添加効果について検討している。共添加元素にはAuを選択し、Au共添加時のEu発光特性の変化について評価している。その結果、Auを共添加することにより、Eu<sup>3+</sup>イオンの周辺構造は変化せず、形成された欠陥準位を介した新たなエネルギー輸送過程が生じることを明らかにしている。
- (4) ZnO:Euにおいて明らかになった発光機構がZnO:Euに特有のものかを検証するために、Sm添加ZnO (ZnO:Sm)、Yb添加ZnO (ZnO:Yb)を作製し、その発光特性について評価している。その結果、いずれの試料においても、酸素中熱処理により発光中心が形成されること、高添加濃度では発光強度が減少することから、ZnO:Euで見出した発光機構はZnO:REに共通のものであることを明らかにしている。

以上のように、本論文は次世代発光材料の一つであるZnO:REにおいて、特徴的なZnO母体から希土類イオンへのエネルギー輸送過程を明らかにするとともに、希土類発光の高輝度化に向けて不純物共添加によるその制御可能性を示す等、新しい知見を与えていることから、材料工学分野に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	野田慶一
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26197号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学位論文名	鉄シリサイド半導体におけるひずみによるバンド構造制御に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 藤原 康文
(副査)	教授 掛下 知行 教授 山下 弘巳
	鹿児島大学大学院理工学研究科准教授 寺井 慶和

### 論文内容の要旨

半導体ベータ鉄シリサイド( $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>)はバンドギャップ付近の状態密度がFeの3d電子に支配されているため、ひずみとバンド構造に強い相関が存在するという特徴を有している。これまでに、第一原理計算により、ひずみがないバルク単結晶は間接遷移型半導体であるのに対し、Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>薄膜は、Si基板と $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>のヘテロ界面で生じるひずみによりバンド構造が変化し、直接遷移する可能性が示唆されている。しかし、実験的にはSi基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>の遷移型は明らかにされておらず、ひずみによるバンド構造変化も実証されていない。本論文は、 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>におけるひずみによるバンド構造制御を検証することを目的とし、実験および理論的視点からそのひずみ制御の実現可能性についてまとめたものである。本論文は以下に示す8章からなっている。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的と意義を述べた。

第2章では、本研究の研究対象である $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>についてその特徴などを詳細に述べた。 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>はひずみとバンド構造の相関に関して数多くの第一原理計算による報告が存在しており、これらは本研究のもととなるものである。本章ではこれらの計算結果についても詳細を述べた。

第3章では、試料作製に用いた分子線エピタキシー装置や基板洗浄方法など、試料作製に関わる事柄について詳細に述べた。また、試料評価方法について原理等を述べた。

第4章では、Si基板上への $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>成長における最適成長条件の探索を行った。その結果、既報告よりも良好な配向性を持つ試料の作製に成功した。

第5章では、Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜について、ひずみとバンド構造変化の検証を行った。バルク単結晶試料とSi基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜の比較、および、異なるSi/ $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>ヘテロ界面数を持つ試料の直接遷移エネルギーを比較することにより、ヘテロ界面に起因したひずみが $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>のバンド構造に影響を及ぼすことを実証することに成功した。また、Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜に対して、熱処理や成長条件により格子変形を導入したこと、その格子変形に対応して直接遷移エネルギーが減少すること、格子変形と $E_g$ は同一系統上でシフトすることが明らかになり、これまで第一原理計算で理論面のみで示されていたひずみとバンド構造の相関を初めて実験的に実証することに成功した。また、 $a$ 軸格子定数をあと0.21%程度伸長させることができれば直接遷移化に至る可能性を示す知見が得られた。

第6章では、第5章で得られた格子変形の値を用いて、実際の試料に即した条件で第一原理計算を行い、 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>

のバンド構造に対するひずみの効果の更なる検証を行った。その結果、 $a$ 軸と $b$ 軸の伸長が $E_g$ 減少に寄与すること、また、Fe-Fe原子間距離の伸長が $E_g$ 減少に寄与する可能性を明らかにした。

第7章では、Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜に対して第三元素添加によりひずみ制御を行うことを目指した。AlとGeについて、 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜へ添加可能のこと、また、添加により格子定数が増加することを実証でき、今後の $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜ひずみ制御技術の確立に向けて重要な指針が得られた。

第8章では、本論文を総括した。

### 論文審査の結果の要旨

半導体ベータ鉄シリサイド( $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>)はバンドギャップ付近の状態密度がFeの3d電子に支配されているため、ひずみとバンド構造に強い相関が存在するという特徴を有している。これまでに、第一原理計算により、ひずみがないバルク単結晶は間接遷移型半導体であるのに対し、Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>薄膜は、Si基板と $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>のヘテロ界面で生じるひずみによりバンド構造が変化し、直接遷移する可能性が示唆されている。しかしながら、実験的にSi基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>の遷移型は明らかにされておらず、ひずみによるバンド構造変化も実証されていない。本論文は、 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>におけるひずみによるバンド構造制御を検証することを目的とし、実験および理論的視点からそのひずみ制御の実現可能性について纏めたものであり、以下の知見を得ている。

- (1) 分子線エピタキシャル技術を基盤として、Si基板上への $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>成長における最適成長条件の探索を行っている。その結果、既報告よりも良好な配向性を有する試料の作製に成功している。
- (2) Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜について、ひずみとバンド構造変化の検証を行っている。バルク単結晶試料とSi基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜の比較、および異なるSi/ $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>ヘテロ界面数を持つ試料の直接遷移エネルギーを比較することにより、ヘテロ界面に起因したひずみが $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>のバンド構造に影響を及ぼすことを実証している。また、Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜に対して、熱処理または成長条件を変化させて格子変形を導入することにより直接遷移エネルギー( $E_g$ )が減少すること、そして格子変形の導入方法に依存せず格子定数の変化量と $E_g$ の減少量に相関があることを明らかにしている。これにより、これまで第一原理計算で理論面のみで示されていたひずみとバンド構造の相関を初めて実験的に実証している。 $a$ 軸格子定数を更に0.21%程度伸長させることにより、直接遷移化に至る可能性を示唆する知見を得ている。
- (3) 実際の試料に即した条件で第一原理計算を行い、 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>のバンド構造に対するひずみの効果の更なる検証を行っている。その結果、 $a$ 軸と $b$ 軸の格子定数伸長が $E_g$ 減少に大きく寄与すること、更に原子間距離まで着目して調べたところ、Fe-Fe原子間距離の伸長が $E_g$ 減少に寄与する可能性を明らかにしている。
- (4) Si基板上 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜に対して第三元素添加によりひずみ制御を行うことを目指している。AlとGeについて、 $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜へ添加可能であること、また、添加により格子定数が増加することを実証しており、今後の $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>エピタキシャル膜ひずみ制御技術の確立に向けて重要な指針を得ている。

以上のように、本論文は $\beta$ -FeSi<sub>2</sub>におけるひずみによるバンド構造制御について、実験および理論の両面から系統的に明らかにするとともに、第三元素添加によるバンド構造の能動的制御の実現可能性を提案する等、新しい知見を与えており、材料工学分野に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	福 康二郎
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位 記 番 号	第 26198 号
学位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	Design of Highly-ordered Metal Nanoparticles and Catalytic Applications for Green Chemical Reactions 高次制御された金属ナノ粒子の設計とグリーン・ケミカル触媒反応への応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 山下 弘巳 (副査) 教授 田中 敏宏 教授 藤本 慎司

## 論文 内 容 の 要 旨

本論文では、高効率な触媒および光触媒反応に応用可能な金属ナノ粒子の設計を目的とし、マイクロ波誘導加熱やシングルサイト光触媒を利用した新規な高次制御法を創製するとともに、種々のグリーン・ケミカルな触媒反応への応用を検討した。

第 1 章では、研究背景、研究目的、および論文の構成について述べた。

第 2 章では、アンモニアの分解無害化と水素エネルギーの回収に利用可能な高性能 Pt-TiO<sub>2</sub> 光触媒の調製について検討した。マイクロ波の急速・均一加熱を用いることで、TiO<sub>2</sub> 上での微粒子かつ高分散な Pt ナノ粒子の調製に成功し、従来法で調製した同触媒よりも効率的なアンモニア分解活性を示しながら、高い水素製造能を有していることが明らかとなった。

第 3 章では、特異な触媒性能を示す Cu ナノ粒子の新規なサイズ制御法として、表面配位子を利用したマイクロ波加熱プロセスを検討したところ、表面配位子の炭素鎖長の違いによって、そのサイズを自由に制御できることを明らかにした。Cu ナノ粒子のサイズに応じて水素化反応に対する触媒活性も大きく異なり、反応条件に応じたサイズを有する Cu ナノ粒子の創製が可能になった。

第 4 章では、局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) による表面電荷密度の増大を利用した触媒性能の向上を目指して、Ag ナノ粒子のサイズ・色彩制御を検討した。マイクロ波加熱とメソポーラスシリカのメソ細孔構造を活用することにより、サイズ・形状制御が達成され、それに由來した色彩制御も同時に可能となった。アンモニアボランからの水素製造において、Ag-LSPR 誘起促進効果による触媒性能の向上が確認され、反応に応じたサイズと光環境に応じた色彩を有する Ag ナノ粒子を設計することで、より効率的な触媒反応への応用が達成された。

第 5 章では、有害な気相メタノールの分解に有用な Pt 触媒の開発を検討した。CeO<sub>2</sub>/ZSM-5 を Pt ナノ粒子の担体として利用した Pt/CeO<sub>2</sub>/ZSM-5 複合触媒を設計することで、Pt-CeO<sub>2</sub> 間の強い相互作用による Pt の微粒子化と、ZSM-5 の有機物濃縮効果による相乗効果が発現し、メタノールの気相分解反応に対して、温和な

条件下で高い触媒性能を示した。

第 6 章では、第 5 章で設計した Pt/CeO<sub>2</sub>/ZSM-5 複合触媒を用いて、揮発性有機化合物 (VOC) の酸化分解反応への応用を検討した。アセトアルデヒドの酸化分解において、Pt の微粒子効果と ZSM-5 の吸着濃縮効果の相乗効果が発現することで、より高い触媒性能が発揮され、CeO<sub>2</sub> と ZSM-5 量のバランスが効率的酸化分解反応に重要な因子であることが明らかとなった。

第 7 章では、孤立高分散な Ti 種を含有したメソポーラスシリカの光触媒作用を利用して光析出法 (PAD) によって、微粒子な Pd-Ni 合金ナノ粒子の調製が可能になることを見出した。本方法で調製した Pd-Ni 合金ナノ粒子は、水素化反応に対して特異的に高い性能を示すことが明らかとなり、従来触媒を凌駕する水素化性能を有する合金ナノ粒子触媒の設計に成功した。

最後に第 8 章において、論文を総括した。

## 論文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、高効率な触媒および光触媒反応に応用可能な金属ナノ粒子の設計を目的として、マイクロ波誘導加熱やシングルサイト光触媒、酸化物の複合担体を利用した新規な高次制御法を創製するとともに、種々のグリーン・ケミカルな触媒反応への応用を行っている。

本論文は、以下のように要約される。

(1) アンモニアの分解無害化と水素エネルギーの回収に利用可能な高性能 Pt-TiO<sub>2</sub> 光触媒の調製について検討している。マイクロ波の急速・均一加熱を用いることで、TiO<sub>2</sub> 上での微細かつ高分散な Pt ナノ粒子の調製に成功しており、従来法で調製した同触媒よりも効率的なアンモニア分解活性を示しながら、高い水素製造能を有していることを明らかにしている。

(2) 特異な触媒性能を示す Cu ナノ粒子の新規なサイズ制御法として、表面配位子を利用したマイクロ波加熱プロセスを検討しており、表面配位子の炭素鎖長の違いによって、そのサイズを自由に制御できることを明らかにしている。Cu ナノ粒子のサイズに応じて水素化反応に対する触媒活性も大きく異なり、反応条件に応じたサイズを有する Cu ナノ粒子の創製を実現している。

(3) 局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) による表面電荷密度の増大を利用した触媒性能の向上を目指して、Ag ナノ粒子のサイズ・色彩制御を検討している。マイクロ波加熱とメソポーラスシリカのメソ細孔構造を活用することにより、サイズ・形状制御が達成され、それに由來した色彩制御も実現している。アンモニアボランからの水素製造において、Ag-LSPR 誘起促進効果による触媒性能の向上が確認され、反応に応じたサイズと光環境に応じた色彩を有する Ag ナノ粒子を設計することで、より効率的な触媒反応が達成されている。

(4) 挥発性有機化合物 (VOC) の分解に有用な Pt 触媒の開発を検討している。CeO<sub>2</sub>/ゼオライト (ZSM-5) を Pt ナノ粒子の担体として利用した Pt/CeO<sub>2</sub>/ZSM-5 複合触媒を設計することで、Pt-CeO<sub>2</sub> 間の相互作用による Pt の微粒子化と、ZSM-5 の有機物濃縮効果による相乗効果が発現し、温和な条件下での高効率な VOC 分解に成功している。

(5) 孤立高分散な Ti 種を含有したシングルサイト光触媒と光析出法を組み合わせることで、微細な Pd-Ni 合金ナノ粒子の調製が可能になることを見出している。水素化反応に対して特異的に高い性能を示すことを明らかにしており、従来触媒を凌駕する水素化性能を有する合金ナノ粒子触媒の設計に成功している。

以上のように、本論文は、金属ナノ粒子触媒の新規高次制御法の開発と、高効率な触媒反応への応用を実現しており、材料工学分野の基礎・応用に大きく貢献する研究内容である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	保 原 夏 朗
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 9 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	粒子複合化による固体酸化物形燃料電池の作製とその基礎的特性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 内藤 牧男  (副査) 教授 田中 敏宏 教授 藤原 康文 准教授 阿部 浩也

### 論 文 内 容 の 要 旨

固体酸化物形燃料電池(SOFC)の高出力密度化を目的として、電極反応が起こる電極-電解質界面の微細構造制御に資する粉体材料の作製に関する研究を行った。電極の作製には、触媒/電解質の複合粒子を用い、複合粒子の作製には電極の量産化に貢献すると期待される機械的手法を適用した。得られた複合粒子の特性を評価するとともに、複合粒子から作製された電極の基礎的特性を評価した。得られた結果を基に、複合粒子を空気極および燃料極に搭載した燃料極支持円形平板型SOFC単セルを作製し、その基礎的特性を評価した。

第1章では、固体酸化物形燃料電池が、将来のエネルギー産業と地球環境に適した高効率発電の一役を担うことの期待について、本研究の背景にあるエネルギー事情について述べた上で、固体酸化物形燃料電池の発電原理と、出力損失原因となる主たる電圧損失について説明した。更に、その損失を低減し、高出力密度化を実現するための電極における反応活性点(三相界面)の増大と、それを実現する電極微細構造を作るための低コストの機械的手法による複合粒子作製手法に着目したことを述べた。そして、本研究を行うにあたり、既存の火力設備を基準として、出力密度2W/cm<sup>2</sup>と目標を定めたことについて説明した。

第2章では、空気極用触媒電極材料に、空気極材料として一般的に用いられているペロブスカイト型酸化物La<sub>0.8</sub>Sr<sub>0.2</sub>MnO<sub>3</sub>(以下LSMと略記する)と電解質材料の中でも高イオン伝導度の(Sc<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>0.1</sub>(CeO<sub>2</sub>)<sub>0.01</sub>(ZrO<sub>2</sub>)<sub>0.89</sub>(スカンジア安定化ジルコニア;以下ScSZと略記する)を採用した。そして、機械的手法によるLSM/ScSZ複合粒子を作製し、その特性、並びに得られた空気極の基礎的特性を評価した。

出発原料の粒子サイズ、LSM/ScSZの配合比、粉体に加える投入エネルギー等をパラメータとして、LSM/ScSZ複合粒子を作製した。作製したLSM/ScSZ複合粒子をベースト化し、ScSZペレット上に塗布して1,300°Cで焼成したハーフセルを作製した。そして、交流インピーダンス法による電気化学特性評価と電極の微細構造観察を行った。その結果、LSM/ScSZの配合条件が界面抵抗低減に最も大きく影響することが分かった。

第3章では、機械的手法による粒子複合化において、原料粉体を処理前に一括投入した場合と、ScSZ原料粉を一定処理時間毎に分割投入した場合等の粉体投入方法が、複合粒子特性、並びに複合粒子より作製された電極の基礎的特性に及ぼす影響について検討した。その結果、ScSZ分割投入による方式が、均質な複合粒子の形成と、得られた電極の界面抵抗低減に最も効果のあることが分かった。

第4章では、複合粒子の量産化技術を検討するため、横軸高速剪断型混合機を用いて、LSM/ScSZ複合粒子を作製し、得られた複合粒子の特性評価を行った。さらに、複合粒子より作製された電極の電気化学特性評価を実施し、

本法の有効性について考察した。

第5章では、これまでの章で行った空気極触媒の作製と評価に加えて、(1)実用基盤データとなり得る燃料極触媒の作製と評価、(2)燃料極支持基板の機械特性評価、(3)複合粒子を空気極および燃料極触媒層に搭載した燃料極支持円形平板型SOFC単セルの作製と、作動温度600~900°Cにおける電池特性評価を行った。

単セルの電池特性評価の結果、900°Cにおける界面抵抗は小さく、機械的手法により作製した複合粒子の触媒作用が効果的に現れた。また、900°Cにおける電池出力は最高で2.7W/cm<sup>2</sup>となり、当初目標の1,000°Cでの出力密度2W/cm<sup>2</sup>を満足する結果を得た。

第6章「総括」では、本研究を要約し、今後の展望を述べた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

固体酸化物形燃料電池は、二酸化炭素削減に寄与する環境適合型の高効率発電システムであるが、その実用化に向けてはコスト低減の観点から電池のコンパクト化が必要であり、電池全体の容積に対する出力密度の向上がその重要課題として挙げられる。そこで本論文では、固体酸化物形燃料電池の高出力密度化を目的として、電極反応が起こる電極-電解質界面の微細構造制御に資する複合粒子の作製に関する基礎研究を行うとともに、複合粒子により得られた電極、並びに燃料極支持平板型の単電池の基礎的特性を評価した。複合粒子の作製には、量産化に期待できる機械的手法を適用した。得られた主な成果は、次の通りである。

1) (La<sub>0.8</sub>Sr<sub>0.2</sub>)MnO<sub>3</sub>(以下LSMと略記)粒子表面にイオン伝導度の高い(Sc<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>0.1</sub>(CeO<sub>2</sub>)<sub>0.01</sub>(ZrO<sub>2</sub>)<sub>0.89</sub>(以下ScSZと略記)微粒子を機械的手法により複合化し、得られた複合粒子を固体電解質(ScSZ)上に塗布することにより空気極を作製して複合粒子の特性が電極特性に及ぼす影響を調べている。その結果、LSM粒子表面へのScSZ層の形成と、LSM並びにScSZそれぞれの連続構造の形成が、電極の界面抵抗低減に寄与することを明らかにしている。

2) LSM粉体にScSZ粉体を少量ずつ繰り返し添加することにより粒子を複合化し、得られた複合粒子により空気極を作製した場合、LSM粉体とScSZ粉体全量を同時に複合化処理した場合に比べて、電極の界面抵抗が格段に低減することを見出している。さらに界面抵抗低減が、LSM粒子表面への均質なScSZ被覆層の形成によることを明らかにしている。

3) 複合粒子の量産化技術を検討するため、横軸高速せん断型混合機を用いて、LSMとScSZの複合粒子を作製するとともに、得られた空気極の特性を評価している。その結果、均質なScSZ層をLSM粒子表面に形成するためには、LSM粒子とScSZ粒子から成る粉体層に、圧縮力とせん断力に基づく機械的作用を、繰り返し負荷する必要があることを提言している。

4) 機械的手法により作製された複合粒子を燃料極の作製にも適用し、燃料極支持基板の機械特性の評価を行っている。さらに、複合粒子を空気極、および燃料極に搭載した燃料極支持円形平板型の単電池を試作し、その電池特性評価を行い、高い出力密度を満足することを実証している。

以上のように、本論文は固体酸化物形燃料電池の高出力密度化を目的として、量産化に期待できる機械的手法による複合粒子作製技術を適用してLSMとScSZの複合粒子を作製するとともに、得られた空気極の特性を評価することにより、高性能の空気極作製のための知見を見出している。さらに実際に機械的手法により燃料極支持円形平板型の単電池の基礎的特性を評価することにより、複合粒子を用いて作製した電極が電池の高出力密度化に寄与することを明らかにしており、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	吉 田	じゅん
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)	
学 位 記 番 号	第 2 6 2 0 0 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
学 位 論 文 名	粒子構造制御によるリチウムイオン二次電池用正極の特性向上に関する研究	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 内藤 牧男	
	(副査) 教 授 田中 敏宏 教 授 藤原 康文 准教授 阿部 浩也	

### 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、リチウムイオン二次電池に用いる正極材料において、粒子構造制御による電池特性向上を目指して基礎的な観点から検討した。リチウムイオン二次電池は自動車用途への展開が期待され、更なる高出力化・高安全化が必要とされている。近年、オリビン型構造 ( $\text{LiMnPO}_4$ ) が高安全であるとして注目を集めしており、特に高電位化できる  $\text{LiMnPO}_4$  は将来有望な材料である。しかし、 $\text{LiMnPO}_4$  は電子伝導性・Li拡散性が低いため、レート特性が低く、高出力化ができていない。そこで本論文では、以下の検討を行った。

第1章では、本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、レート特性向上のために微粒子化の影響を検討した。 $\text{LiMnPO}_4$  の微粒子化の影響を明らかにするため、ゾルゲル法で  $\text{LiMnPO}_4$  ナノ粒子を作製した後にボールミルで炭素コートし、焼成条件を変えて粒子径の電池特性へ及ぼす影響を検討した。その結果、700°Cから800°Cにかけて粒子が成長し、それに伴って電池特性が低下することから、粒子径が電池特性へ影響することを明らかにした。

第3章では、レート特性向上のために炭素コート層の影響を検討した。その結果、ケッテンブラックのような粒子径の小さな炭素を用いることにより、コート層が均質化した。このような構造制御により電子伝導バスが形成され、電池特性が向上することが分かった。

第4章では、第2章で述べた粒子サイズの効果を定量的に議論するために、粒子径の異なる  $\text{LiMnPO}_4$  をゾルゲル法と水熱合成法を用いて合成した。粒子径は、ゾルゲル法では 100nm 程度であり、水熱合成法では 40nm 程度であった。これらを十分に Li 脱離させた後に、粒子内に残存した Li を EELS で解析した。その結果、粒子径の小さい場合、残存 Li 量が少なく、電気化学的活性が高いことが分かった。また、粒子表面から約 20nm までは Li が挿入脱離可能であることを見出した。その結果、水熱合成法で作製した  $\text{LiMnPO}_4$  の電池特性が飛躍的に向上する理由を説明できた。

第5章では、第2章から第4章で述べた電池特性向上の理想とする  $\text{LiMnPO}_4$  粒子の合成方法として、機械的手法を検討した。この方法は、ナノ粒子を短時間でワンステップ合成できる。その結果、原料粉体から短時間処理で  $\text{LiMnPO}_4$  を合成できることを実験的に見出した。

得られた粒子の構造は、 $\text{LiMnPO}_4$  の一次粒子は 20nm 程度の微粒子、二次粒子は炭素を含んだ 20μm 程度の顆粒体であり、この構造が電極の充填密度向上に寄与することを明らかにした。

第6章では、 $\text{LiMnPO}_4$  の熱安定性について、粒子構造および結晶構造の観点から議論した。Li 脱離後の  $\text{MnPO}_4$  を、加熱しながら TEM 観察した結果、200°C からデンドライトの生成が観察された。さらに昇温するとデンドライトが増加し、300°C から球形に変形し始めた。以上の結果から、充電状態の電池の熱暴走を防ぐためには、200°C 以下の温度で使用する必要があることを明らかにした。

第7章では、本研究を要約し、今後の展望を述べた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

世界的な環境意識の高まりから、低燃費で環境負荷の少ない電気自動車、プラグインハイブリッド自動車、及びハイブリッド自動車などへの期待は非常に高くなっている。リチウムイオン二次電池は自動車用途への展開が期待されているが、近年、オリビン型構造が高い安全性を持つとして注目されており、その中で  $\text{LiMnPO}_4$  は高電位の正極材料として期待される。しかし  $\text{LiMnPO}_4$  は電子伝導性、Li拡散性が低いため、急速充放電に対応した高出力化が重要な課題となっている。そこで本論文では、 $\text{LiMnPO}_4$  をモデル材料として選定し、その粒子構造制御によるリチウムイオン二次電池用正極の特性向上の可能性について検討した。得られた主な成果は、次の通りである。

- 1) ゾルゲル法により  $\text{LiMnPO}_4$  ナノ粒子を合成した後に炭素コートを行い、焼成条件を変えて粒子径が電池特性に及ぼす影響を調べた結果、焼成温度による  $\text{LiMnPO}_4$  の粒成長により電池特性が低下することを見出している。
- 2)  $\text{LiMnPO}_4$  ナノ粒子表面への炭素コートにおいては、粒子径の小さい炭素を用いることにより、コート層が均質化するとともに良好な電子伝導バスが形成され、その結果、電池特性が向上することを明らかにしている。
- 3)  $\text{LiMnPO}_4$  粒子の粒子径が Li の拡散性に及ぼす影響を、粒子径の異なる二種類の粒子を用いて、Li 脱離処理した後に粒子内に残存した Li を、電子エネルギー損失分光(EELS) 法により解析している。その結果、粒子径の小さいほど残存 Li 量が少なく、粒子表面から約 20nm までは Li が挿入脱離可能であることを見出している。この解析結果により、水熱合成法で作製した粒子径が約 40nm の  $\text{LiMnPO}_4$  の電池特性が、飛躍的に向上した原因を明らかにしている。
- 4) 電池の高エネルギー密度化に寄与する正極電極の高密度化のための  $\text{LiMnPO}_4$  粒子合成法として、粉碎機を応用した機械的手法による粒子合成技術を検討している。この方法を用いて、短時間のワンステッププロセスで、原料粉体から  $\text{LiMnPO}_4$  ナノ粒子を合成し、かつ  $\text{LiMnPO}_4$  ナノ粒子と炭素ナノ粒子から構成される数十 μm の造粒体が作製できることを明らかにするとともに、この造粒体の充填によって正極が高密度化することを見出している。
- 5)  $\text{LiMnPO}_4$  の安全性を評価する観点から、Li が脱離した  $\text{MnPO}_4$  の熱安定性について検討している。加熱しながら  $\text{MnPO}_4$  を TEM 観察した結果、200°C から  $\text{MnPO}_4$  の分解と  $\text{Mn}_2\text{P}_2\text{O}_7$  への構造変化を示唆するミクロ構造の変化を見出したことから、充電状態の電池の安定性確保のために、200°C 以下の温度で使用する必要性のあることを明らかにしている。以上のように、本論文は  $\text{LiMnPO}_4$  をモデル材料として、粒子径、炭素コートがリチウムイオン二次電池用正極の特性に及ぼす影響を明らかにするとともに、正極電極の高密度化を実現するための粒子構造制御手法を提案し、かつ電池の高安全において重要な熱安定性についての基礎的な知見を得ており、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	李 容 喜 (Yong-hee Lee)
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 0 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	Kinetics of martensitic transformation in a Ni <sub>45</sub> Co <sub>5</sub> Mn <sub>36.5</sub> In <sub>13.5</sub> and magnetic transition in an FeRh (Ni <sub>45</sub> Co <sub>5</sub> Mn <sub>36.5</sub> In <sub>13.5</sub> におけるマルテンサイト変態ならびに FeRh における磁気転移のカイネティクス)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 掛下 知行  (副査) 教授 荒木 秀樹 教授 安田 秀幸 准教授 福田 隆 講 師 寺井 智之

### 論文 内 容 の 要 旨

In the present study, kinetics of martensitic transformations has been investigated by using a Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> alloy whose martensitic transformation can be suppressed by the application of magnetic field. In addition, time dependent nature of a first order magnetic transition has been investigated by using an FeRh alloy.

In chapter 1, the background and problems in the interpretation of kinetics of martensitic transformations are introduced.

In chapter 2, the influence of magnetic field on the martensitic transformation of the Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> alloy is clarified. The martensitic transformation temperature decreases with increasing magnetic field, and the transformation is completely suppressed under 2 T field. Furthermore, the martensitic transformation does not occur at 4.2 K even if the magnetic field is removed. However, the martensitic transformation initiates in the heating process after the transformation in the cooling process is suppressed at 4.2 K.

In chapter 3, the time dependent nature of the martensitic transformation in the Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> alloy has been investigated by holding experiments under fixed temperatures and fixed magnetic fields. As a result, it is found that the transformation initiates after a finite incubation time. In addition, it is demonstrated that the TTT diagram of the transformation shows a clear C-curve under the magnetic field of 2 T with a nose located near 150 K.

In chapter 4, the obtained C-curve in TTT diagram is quantitatively analyzed by using a phenomenological model and the free energy difference between the parent and martensite phases obtained by a heat capacity measurement. It is found that the potential barrier of the Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> alloy does not disappear at 0 K even at zero magnetic field. In addition, it is shown that the traditional interpretation of driving force for martensitic transformation cannot explain the supercooling behavior of martensitic transformation in Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> alloy.

In chapter 5, it is shown that the  $M_s$  temperature strongly depends on the cooling rate in Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> alloy. The influence of the cooling rate on  $M_s$  is explained based on the time dependent nature of martensitic transformation.

In chapter 6, it is demonstrated that the first order ferro-antiferro magnetic transition in FeRh shows clear time dependence as observed in martensitic transformation of the Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub>: the transformation initiates after a finite incubation time, and transformation, which initiates in the heating process if the transformation is suppressed in the cooling process.

It is concluded from the present results that the first order transformation are essentially proceeds by a thermal activation process regardless of the its type. In diffusionless transformation such as martensitic transformation and first order magnetic transition, we may neglect the influence of atom diffusion if they occur below 100 K; nevertheless, the nucleation of the product phase requires a thermal activation process.

### 論文 審 査 の 結 果 の 要 旨

L2<sub>1</sub>型を有する Ni-Co-Mn-In 系の磁性形状記憶合金は、温度低下にともない強磁性の母相から反強磁性のマルテンサイト相へと 1 次の構造相変態（マルテンサイト変態）し、磁場によりそのマルテンサイト変態が制御可能な形状記憶合金として近年注目されている。また、B2 型構造を有する FeRh 合金は強磁性から反強磁性へと 1 次の磁気転移を示す代表的な合金として知られている。本論文は、Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub>(at.%)合金と FeRh 合金を用いることにより、マルテンサイト変態ならびに 1 次の磁気転移のカイネティクスを系統的に調査したものであり、以下の知見を得ている。

1. Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金は、零磁場下において 2K/min で連続冷却すると  $M_s = 214$ K でマルテンサイト変態を開始するが、2T 以上の磁場を加えるとマルテンサイト変態が 4.2 K まで抑制されることを示すとともに、4.2 K においては、磁場を除去しても変態が進行しないことを明確にしている。また、変態を抑制した合金を零磁場下において 2K/min で加熱すると  $M_s = 80$  K においてマルテンサイト変態が開始することを見出している。以上の結果から、Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金のマルテンサイト変態は熱活性化により進行する等温変態である可能性を議論している。
  2. Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金を  $M_s$  より数 K 高い温度ならびに  $M_s$  より数 K 低い温度において零磁場下で等温保持すると、明瞭な潜伏時間の後にマルテンサイト変態が進行することを見出すとともに、2T の磁場下で等温保持した場合には、約 150K にノーズを持つ C 曲線が TTT 図に現れることを示している。また、磁場印加により C 曲線が長時間側に移動することを示し、この変態が等温マルテンサイト変態であることを明確にしている。
  3. Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金におけるマルテンサイトの核生成確率を、熱活性化モデルにより解析することで、上記 2 における TTT 曲線の磁場依存性を定量的に説明している。その解析により導出されたパラメータの値と、比熱測定により求めた自由エネルギーをもとに、ポテンシャルバリアの大きさの温度依存性を求めることで、4.2K ではマルテンサイト変態が進行しない理由を説明するとともに、Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金におけるマルテンサイトの核の大きさが 5nm<sup>3</sup> 程度であることを評価している。
  4. FeRh 合金における強磁性から反強磁性への磁気転移もまた、Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金におけるマルテンサイト変態と同様に、潜伏時間を経たのちに変態が開始し、変態量は時間とともに増加することを明確にしている。この結果と、上述した結果より、1 次の相変態は基本的に熱活性化を経て進行するという考え方の妥当性を示している。
- 以上のように、本論文はマルテンサイト変態ならびに 1 次の磁気転移のカイネティクスを Ni<sub>45</sub>Co<sub>5</sub>Mn<sub>36.5</sub>In<sub>13.5</sub> 合金ならびに FeRh 合金における磁場下での変態を調査することにより明確にしたものであり、学術的にも、磁場下での相変態を工業的に利用する上でも有用な知見を多く含んでおり、材料工学の発展に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	肖 飛 (Fei Xiao)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26202 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	工学研究科マテリアル生産科学専攻 Anomalous elastic behavior in Fe-Pd alloys exhibiting a second-order-like FCC-FCT martensitic transformation (2 次に近い FCC-FCT 変態を示す Fe-Pd 合金における特異な弾性挙動)
論文審査委員	(主査) 教授 掛下 知行 (副査) 教授 保田 英洋 准教授 安田 弘行 准教授 福田 隆 講師 寺井 智之

### 論文内容の要旨

In the present study, anomalous elastic behavior and related phenomena in Fe-Pd alloys exhibiting a second-order-like FCC-FCT martensitic transformation (MT) have been investigated. Because the elastic constant  $C'$  significantly decreases with decreasing temperature in this alloy, three characteristics are obtained: a large elastic-like deformation, a critical point in the stress-temperature phase diagram and a large elastocaloric effect. This thesis consists of eight chapters.

In chapter 1, the background and the purpose of the study are described.

In chapter 2, the Pd content dependence on the FCC-FCT MT temperature in Fe-Pd alloys has been studied. The transformation temperature decrease with increasing Pd content up to 33.0 at.% and the transformation is suppressed in alloys including 33.1 at.% and more.

In chapter 3, a large elastic-like strain of about 7.3 % is obtained in an Fe-31.2Pd (at.%) single crystal by compressing in the [001] direction near the transformation temperature (240 K). This large elastic-like strain is essentially attributed to continuous change of structure in a single martensite variant under stress. A yield point appears at strain of 7.3 % and stress of 285 MPa; the residual strain does not recover by heating to 300 K. The main reason of the residual strain is due to the introduction of {111} mechanical twining. The critical resolved shear stress of an Fe-31.2Pd (at.%) single crystal is found to be close to the ideal value.

In chapter 4, it is found that the limit of the elastic strain in Fe-Pd alloys is significantly influenced by temperature, compressive direction and grain boundary.

In chapter 5, the existence of a critical point in the stress-temperature phase diagram of the

Fe-30.8 and 31.2Pd (at.%) single crystals is confirmed by the compressive tests in the [001] direction. Also the related behavior has been analyzed by the Landau model. This critical point appears because the elastically deformed parent phase has the same symmetry as the martensite phase.

In chapter 6, a large elastocaloric effect in a wide temperature range between 240 K and 290 K is obtained in an Fe-31.2Pd (at.%) single crystal due to the significant temperature dependence of the Young's modulus in the [001] direction.

In chapter 7, a high stable damping behavior is observed in martensite phase of Fe-31.2Pd (at.%) alloy, which probably originates from the high density of twinned structure.

In chapter 8, the results obtained in this study are summarized.

### 論文審査の結果の要旨

Fe-Pd 系の強磁性形状記憶合金は、2 次に近いマルテンサイト変態を示し、そのマルテンサイト相において磁場により巨大歪を制御できるため、近年アクチュエータ用材料として注目されている。本論文は、Fe-Pd 系合金がマルテンサイト変態に先立ち、著しい格子軟化を示すことに注目し、その単結晶を用いて、弾性変形挙動ならびに、応力下でのマルテンサイト変態と弾性熱量効果について系統的に調査したものであり、以下の知見を得ている。

1. マルテンサイト変態開始温度が 230K である Fe-31.2 at.%Pd 合金単結晶を [001] 方向から圧縮変形すると、240K では最大約 7.3%、300K では最大約 4.6% もの弾性的変形が実現可能であることを見出すとともに、その弾性的変形は主に応力下における連続的な格子定数の変化、すなわち連続的な構造変化に起因することを明らかにしている。また、塑性変形領域まで変形した際に導入される欠陥は主に{111}タイプの双晶であり、それ以外にも<110>/2 をバーガースベクトルとする完全転位が導入されることを明確にしている。さらに、上記の条件下においては、塑性変形が開始する臨界分解剪断応力は、理想値に極めて近いことを明確にしている。
2. Fe-Pd 系合金単結晶における[011]方向の弾性限界は[001]方向の単結晶の約 1/4 程度であり、また Fe-Pd 系合金多結晶試料における弾性限界は[001]方向の約 1/10 程度であることを見出し、その理由を弾性異方性により解釈している。すなわち、(110)面上の[110]方向への変形に関する弾性定数  $C'$  の値が(100)面上の[010]方向への変形に関する弾性定数  $C_{44}$  に比べて極めて小さいことにより上記の挙動を説明している。
3. Fe-Pd 系合金における[001]方向からの圧縮応力下でのマルテンサイト変態には、臨界点が存在することを明確にしている。すなわち、[001]方向の圧縮応力下におけるマルテンサイト変態に伴う変形歪の大きさは、付加応力の上昇に伴い直線的に低下し、ある臨界応力以上では、変形歪が消失し母相とマルテンサイト相との区別がつかなくなることを示している。また、この挙動を結晶の対称性を考慮して解釈している。
4. Fe-Pd 系合金における[001]方向の弾性的な変形挙動の温度依存性を考慮すると、同合金において巨大な弾性熱量効果が現れるなどを熱力学的解析により予想するとともに、実際に Fe-31.2 at.%Pd 合金において、[001]方向に 100MPa の応力を断熱的に付加・除去することで、約 2K の温度変化が現れることを実証している。

以上のように、本論文は 2 次に近いマルテンサイト変態を利用することで、巨大な弾性変形ならびに巨大な弾性熱量効果が現れるなどを Fe-Pd 系形状記憶合金を用いて実証したものであり、学術的にも、また形状記憶合金を工業的に利用する上でも有用な知見を多く含んでおり、材料工学の発展に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	かし はら まこと
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26203 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学 位 論 文 名	ロータス型ポーラス炭素鋼の作製と機械的性質及び構造部材への応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 宇都宮 裕 (副査) 産業科学研究所招へい教授 中嶋 英雄 教授 中田 一博 教授 中野 貴由 准教授 多根 正和

### 論文内容の要旨

本論文では、窒素ガスを用いて連続帶溶融法でロータス炭素鋼を作製し、機械的性質を明らかにし、その作製条件を基に、ロータス炭素鋼厚鋼板を連続铸造法で作製し、気孔形態に及ぼす影響を明らかにした。そして、ロータス炭素鋼厚鋼板で横形マシニングセンタのサドルを製作し、その機械特性を比較評価した。本論文は以下の全 8 章より構成されている。

第 1 章では、ロータス金属の製造法、機械的性質、窒素を含む鉄鋼材料、工作機械の構造部品の軽量化に関する研究について概観し、本研究の背景と目的を述べた。

第 2 章では、窒素ガス雰囲気で連続帶溶融法を用いてロータス炭素鋼を作製し、その気孔形態を調べた。その結果、窒素 2.5 MPa では、移動速度が増加するに従い、気孔率と平均気孔径は減少することを見出し、これは過冷却度が増加してマトリックス部に固溶する窒素が多くなり、形成される気孔が少なくなったことによることを明らかにした。

第 3 章では、連続帶溶融法を用いてロータス炭素鋼を作製し、機械的性質について調べた。その結果、降伏強度は、気孔率 20%まで減少せず、ノンポーラス炭素鋼より比強度が高いことを見出し、窒素の固溶体硬化によることを解明した。

第 4 章では、連続铸造法を用いてロータス炭素鋼厚鋼板を作製し、窒素とアルゴンの混合ガスで作製したロータス炭素鋼厚鋼板には、気孔同士の合体による気孔の粗大化が少なく、均一で微細な気孔が分布し、窒素 2.5 MPa で作製したものは厚鋼板端部に傾いた微細な気孔同士の合体により粗大気孔を、中央部に微細気孔を有することを明らかにした。

第 5 章では、NiO 粉末を添加し、気孔形態に及ぼす影響について調べた。その結果、NiO 粉末は凝固中に固相から吐き出された窒素のうち雰囲気へ放出される窒素を捕捉し、気孔生成の核となって気孔率を増加させることを明らかにした。

第 6 章では、ロータス炭素鋼厚鋼板を溶接し、接合部の組織、溶接強度について調べた。その結果、引張強度は、両面各 1 層溶接よりも両面各 2 層溶接の方が高いこと、気孔成長方向に垂直方向より平行方向に引張った方が高いことを明らかにした。

第 7 章では、ロータス炭素鋼製サドルを搭載した横形マシニングセンタの機械特性を比

較評価した。その結果、軽量化により、残留振動の抑制および消費電力の削減の効果があること、静剛性、切削性能、ビビリ限界の特性が低下したこと、ロータス炭素鋼厚鋼板特有の構造により比剛性が高まり、重量が 41%と大幅に軽減したにもかかわらず、静剛性は 13~27%の低下に抑えられることを明らかにした。

第 8 章では、本研究の総括を行い、本研究の成果をまとめた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、窒素ガスを用いて連続帶溶融法でロータス型ポーラス炭素鋼を作製し、機械的性質を明らかにした上で、その作製条件を基に、連続铸造法でロータス型ポーラス炭素鋼厚鋼板を作製し、気孔形態に及ぼす影響を明らかにしている。さらに、作製されたロータス型ポーラス炭素鋼厚鋼板を用いて、横形マシニングセンタのサドルを試作し、その機械特性を評価している。本論文は以下の全 8 章より構成されている。

第 1 章では、ロータス金属の製造法、機械的性質、窒素を含む鉄鋼材料、工作機械の構造部品の軽量化に関する研究について概観し、本研究の背景と目的を述べている。

第 2 章では、窒素ガス雰囲気下で連続帶溶融法を用いてロータス型ポーラス炭素鋼を作製し、その気孔形態を調べている。その結果、窒素 2.5 MPa では、移動速度の増加とともに、気孔率と平均気孔径は減少することを見出し、過冷却度增加による固溶窒素量の増加によって生成される気孔数が減少したためと考察している。

第 3 章では、連続帶溶融法を用いてロータス型ポーラス炭素鋼を作製し、その機械的性質について調べている。その結果、降伏強度は、気孔率 20%以下では気孔率の増加とともに減少が見られず、またノンポーラス炭素鋼より比強度が高いことを見出し、それらの原因が窒素の固溶体硬化にあることを解明している。

第 4 章では、連続铸造法を用いてロータス型ポーラス炭素鋼厚鋼板を作製し、窒素とアルゴンの混合ガス中で作製したロータス型ポーラス炭素鋼厚鋼板では、気孔同士の合体による気孔の粗大化が少なく、均一に微細な気孔が分布することを見いたした。一方、窒素のみで厚鋼板を作製する場合、板端部での傾いた微細な気孔同士の合体により粗大化した気孔が発生することを明らかにしている。

第 5 章では、NiO 粉末を添加し、気孔形態に及ぼす影響について調べている。その結果、NiO 粉末は凝固中に固相から放出される窒素を捕捉して気孔生成の核として働き、気孔率を増加させることを明らかにしている。

第 6 章では、ロータス型ポーラス炭素鋼厚鋼板の溶接を試み、接合部の組織、溶接強度について調べている。その結果、引張強度は、両面各 1 層溶接よりも両面各 2 層溶接の方が高いこと、気孔成長方向の引張強度は垂直方向の強度よりも高いことを明らかにしている。

第 7 章では、ロータス型ポーラス炭素鋼製サドルを作製し、横形マシニングセンタに搭載して機械特性を評価している。その結果、サドルの軽量化は残留振動の抑制および消費電力の削減に効果があること、静剛性、切削性能、ビビリ限界の特性を低下させることを明らかにしている。また、比剛性の増加により重量が 41%と大幅に軽減したにもかかわらず、静剛性は 13~27%の低下に抑えられたことを報告している。

第 8 章では、本研究の総括を行い、本研究の成果をまとめている。

以上のように、本論文はロータス型ポーラス炭素鋼の作製条件を調査し、その機械的性質を明らかにするとともに、作製したロータス型ポーラス炭素鋼から構造部材を作製し、工作機械の特性を評価したものである。学術的に重要な知見を多数含むとともに、ポーラス金属の工業的な応用の大きな可能性を示すもので、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	ひろ 瀬 左 京
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 0 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学 位 論 文 名	「粒界特性制御による電子セラミックス素子の高性能化と新規機能開発に関する研究」
	Improvement of Electrical Properties and Reliability and Development of New Function in Electroceramics by Grain-Boundary Engineering
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 小俣 孝久  (副査) 教 授 掛下 知行 教 授 中谷 亮一 九州大学大学院総合理工学府教授 大橋 直樹

### 論文内容の要旨

本論文は、電子セラミックスの粒界機能に着目し、粒界とその近傍の電気特性を直接評価する技術、粒界特性を制御することによるパリスタ素子の高性能化および新規な機能を有する素子の開発について研究したものである。

第1章では、本研究の背景と目的、第2章では、本研究で使用した積層チップ形状の電子セラミック素子の作製方法について述べた。

第3章では、微粒化された電子セラミックス素子の粒界とその近傍の局所電気特性を評価する技術として走査表面ボテンシャル法に着目し、小型低電圧積層チップパリスタの粒界障壁に印加された電圧を表面ボテンシャルとして計測、可視化することで、障壁の形成状態や局所電気特性を直接的に観察する手法を開発した。

第4、5章では、パリスタ材料として一般的なPr系およびBi系ZnO材料を使用して小型低電圧積層チップパリスタを作製し、静電気に対する耐性、特性劣化挙動について研究し、Pr系ZnO材料がBi系ZnO材料より圧倒的に高い静電気耐性を示すことを明らかにした。材料組成に起因する静電気耐性の違いの原因を明らかにすべく、第3章で開発した手法を用い静電気により劣化した障壁を直接観察し、Bi系、Pr系ZnOパリスタとともに静電気により粒界障壁が非対称に劣化し、Bi系ZnOパリスタでは電極界面のショットキー障壁も劣化していることを明らかにした。また粒界障壁のパルス応答性を研究し、粒界準位が静電気印加後の粒界障壁の緩和速度を律すること、Bi系ZnOパリスタ材料では粒界障壁が静電気の高速パルス電圧に応答しきれず障壁でのエネルギーの吸収が生じるため劣化が発生していることを明らかにした。これらの知見に基づき、高性能な材料の設計指針を提案し、高い静電気耐性を有する0603サイズの低電圧積層チップパリスタの開発に成功した。

第6、7章では、粒界特性の制御により新しい機能を開発すべく、La置換SrTiO<sub>3</sub>セラミックスを研究し、次世代不揮発性メモリーの動作原理として期待される巨大抵抗スイッチング・メモリー特性をバルクセラミックデバイスで発現させることに世界で初めて成功し、薄膜デバイスと同等の大きな抵抗変化を達成した。抵抗スイッチングは主に粒界の抵抗が変化することで発現し、ジュール熱が抵抗スイッチングに強く関与していることを見出した。熱刺激電流などの測定から、抵抗スイッチング現象は酸素欠陥への電子捕獲や欠陥のマイグレーションにより発現していることを明らかにし、高電界とジュール熱により粒界近傍の空間電荷分布が変化し、粒界抵抗が変化するメカニズムを提案した。

第8章では本論文の意義と成果を総括し、その波及成果について述べた。

### 論文審査の結果の要旨

近年、小型通信端末をはじめとする電子ききや家庭用電気製品等の発展・進歩がめざましく、機器の高性能化、小型軽量化が進められており、セラミックスで構成される電子部品にも、更なる小型化、高性能化や新しい機能の付与が強く求められている。本論文は、電子セラミックスの粒界機能に着目し、粒界とその近傍の電気特性の評価技術、粒界特性の制御による既存素子の高性能化と新規機能の創成について研究したものであり、主な成果は以下のとおりである。

- (1) 微粒化された電子セラミックス素子の粒界とその近傍の局所電気特性を評価する技術として走査表面ボテンシャル法に着目し、小型低電圧積層チップパリスタの粒界障壁に印加された電圧を、表面ボテンシャルとして計測、可視化することで、障壁の形成状態や局所電気特性を直接的に評価する手法を世界に先駆けて開発している。
- (2) パリスタ材料として一般的なPr系およびBi系ZnO材料を対象として、小型低電圧積層チップパリスタの静電気にに対する耐性ならびに特性劣化挙動について研究し、Pr系ZnO材料がBi系ZnO材料より圧倒的に高い静電気耐性を示すこと、Bi系、Pr系ZnOパリスタとともに静電気により粒界障壁が非対称に劣化すること、Bi系ZnOパリスタでは静電気により電極界面のショットキー障壁の劣化も生じることを明らかにしている。さらに、Bi系ZnO材料がPr系ZnO材料より静電気耐性に劣るのは、Bi系ZnOパリスタ材料の粒界障壁は静電気の高速パルス電圧への応答性が低いため、粒界障壁でエネルギー吸収が生じることが原因であることを明らかにしている。これらの知見を基に、高性能な材料の設計指針を提案し、高い静電気耐性を有する0603サイズの低電圧積層チップパリスタの開発に成功している。
- (3) La置換SrTiO<sub>3</sub>セラミックスにおいて粒界特性を制御し、次世代不揮発性メモリーの動作原理である巨大抵抗スイッチング・メモリー特性が発現することを世界で初めて見出し、セラミックス素子でありながら薄膜素子と同等の大きな抵抗変化を実現している。この抵抗変化現象にはジュール熱が強く関与しているという視点から研究を進め、抵抗スイッチング現象は酸素欠陥への電子捕獲や欠陥のマイグレーションに起因することを明らかにし、高電界とジュール熱による酸素欠陥への電子捕獲や欠陥のマイグレーションによる、粒界近傍の空間電荷分布の変化により発現するという機構を提案している。

以上のように本論文は、電子セラミックスにおける粒界特性がその機能に及ぼす効果に關し重要な知見を提示しており、今後の電子セラミックスの高性能化や新規機能の開発に資するだけでなく、材料工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	ふる みや しげる
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	工学研究科マテリアル生産科学専攻 相変化光ディスクシステムの物理アドレス方式と高密度・高速・高信頼 データ記録再生技術に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 藤原 康文  (副査) 教 授 掛下 知行 教 授 山下 弘巳 特任教授 山本 和久

### 論 文 内 容 の 要 旨

光ディスクシステムは、メディアの可換性を特徴とし、非接触再生で高い信頼性を有する。これまでに再生専用型のCD、追記型のCD-R、書き換え型のCD-RW等が実用化されたが、ディジタル動画データを記録再生するには、記憶容量やデータ転送速度で課題があった。本論文は、より高効率かつ高精度に情報記憶することができる光ディスクのメディア形態、ドライブ方式を具現化することを目的とし、相変化材料を用いた光ディスクの物理アドレス方式、及び、高密度・高速・高信頼なデータ記録再生技術に関する研究成果を纏めたものである。本論文は以下に示す7章からなる。

第1章 序論： 本研究の背景および目的と意義を述べた。

第2章 メディアサンプルと光ディスク評価装置の開発： 相変化光ディスクシステムの記録再生原理と全体構成を述べた。次いで、相変化光ディスクのサンプルの作製方法を明らかにし、メディアの特性評価と記録再生方式の開発を行うための光ディスク評価装置を開発した。

第3章 相変化光ディスクの物理アドレス方式の開発： 相変化材料Ge-Sb-Teと波長650nm赤色レーザを用いた高信頼書き換え型光ディスクの実現を目指し、ランド&グループの信号トラックに好適な、CAPA(Complementary Allocated Pit Address)方式を提案し、DVD-RAMを実現した。また、波長405nm青色レーザを用いた多層書き換え型次世代光ディスクの実現を目指し、連続グループの信号トラックに好適な、鋸波形状をしたSTW(Saw Tooth Wobble)と局所位相変調によるMSK(Minimum Shift Keying)を併用したウォブルアドレス方式を提案し、BD-R、BD-REを実現している。

第4章 高密度データ記録再生技術の開発： 高密度記録で発生するマーク間の熱干渉を主因とするエッジシフトの課題に対して、バタン適応型記録補償方式を提案した。波長650nm、NA=0.60の光学系と、トラックピッチ0.615μmのランド&グループディスクを用いたDVD-RAMシステムで4.7GB/面の高密度記録を達成した。また、拡張したバタン適応型記録補償方式により、波長405nm、NA=0.85の光学系と、トラックピッチ0.32μmのグループディスクを用いた3層BD-REシステムで33.4GB/層の超高密度記録を達成した。

第5章 高速データ記録再生技術の開発： 相変化材料Te-O-Pdを用いた追記型光ディスクの高速化検討を行った。L-Shapeライトストラテジを提案し、シミュレーションと実験により、2層BD-Rの4~10倍速の記録条件を明確化した。

第6章 高信頼データ記録再生技術の開発： 市場における様々な劣化要因の影響下でも性能マージンを有する高信頼の光ディスクドライブ方式を開発した。記録補償条件を自動最適化するジッタ最小法を提案し、特性のばらつくメディアとドライブの互換性を確保した。また、光ディスク表面に付着する指紋に対して、エンベ加算による2値化再生方式とウォブル検出によるRunning-OPC記録方式を提案し、その影響を低減した。更に、相変化光ディスクの再生信号に好適化したPRML(Partial Response Maximum Likelihood)方式を提案し、再生ストレスに対するマージンを拡大した。

第7章 結論： 本研究の総括を行い、今後の展望について述べた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

光ディスクシステムは、メディアの可換性を特徴とし、非接触再生で高い信頼性を有する。これまでに再生専用型のCD、追記型のCD-R、書き換え型のCD-RW等は既に実用化されているが、ディジタル動画データを記録再生するには、記憶容量やデータ転送速度において課題があった。本論文は、より高効率かつ高精度に情報記憶することができる光ディスクのメディア形態、ドライブ方式を具現化することを目的とし、相変化材料を用いた光ディスクの物理アドレス方式、及び、高密度・高速・高信頼なデータ記録再生技術に関する研究成果を纏めたものであり、以下の知見を得ている。

- (1) 相変化材料 Ge-Sb-Te と波長 650nm 赤色レーザを用いた高信頼書き換え型光ディスクの実現を目指し、ランド&グループの信号トラックに好適な、CAPA(Complementary Allocated Pit Address)方式を提案し、DVD-RAM を実現している。また、波長 405nm 青色レーザを用いた多層書き換え型次世代光ディスクの実現を目指し、連続グループの信号トラックに好適な、鋸波形状をした STW (Saw Tooth Wobble)と局所位相変調による MSK (Minimum Shift Keying)を併用したウォブルアドレス方式を提案し、BD-R、BD-RE を実現している。
- (2) 高密度記録で発生するマーク間の熱干渉を主因とするエッジシフトの課題に対して、バタン適応型記録補償方式を提案している。波長 650nm、NA=0.60 の光学系と、トラックピッチ 0.615μm のランド&グループディスクを用いた DVD-RAM システムで 4.7GB/面の高密度記録を達成している。また、拡張したバタン適応型記録補償方式により、波長 405nm、NA=0.85 の光学系と、トラックピッチ 0.32μm のグループディスクを用いた 3 層 BD-R、3 層 BD-RE システムで 33.4GB/層の超高密度記録を達成している。
- (3) 相変化材料 Te-O-Pd を用いた追記型光ディスクの高速化を検討している。L-Shape ライトストラテジを提案し、シミュレーションと実験により、2 層 BD-R の 4~10 倍速の記録条件を明確化している。
- (4) 市場における様々な劣化要因の影響下でも性能マージンを有する高信頼の光ディスクドライブ方式を開発している。記録補償条件を自動最適化するジッタ最小法を提案し、特性のばらつくメディアとドライブの互換性を確保している。また、光ディスク表面に付着する指紋に対して、エンベ加算による 2 値化再生方式とウォブル検出による Running-OPC 記録方式を提案し、その影響を低減している。更に、相変化光ディスクの再生信号に好適化した PRML (Partial Response Maximum Likelihood) 方式を提案し、再生ストレスに対するマージンを拡大している。

以上のように、本論文は相変化材料を用いた光ディスクシステムが抱える問題点を、物理アドレス方式、及び、高密度・高速・高信頼なデータ記録再生技術の新たな提案により解決するとともに、実デバイスの性能向上に成功する等、新しい知見を与えてることから、材料工学分野に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	ジョン 鄭 樂 薫 (Rock-Hoon Jung)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26206 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学位論文名	Study on the Characterization of Passive Films Formed on Austenitic Stainless Steels under Atmospheric Environments (大気環境にてオーステナイト系ステンレス鋼に生成する不働態皮膜に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 藤本 慎司 (副査) 教授 中谷 亮一 教授 宇都宮 裕

### 論文内容の要旨

本研究では、大気環境にてオーステナイト系ステンレス鋼に生成する不働態皮膜の組成や構造について調査するとともに、それらに及ぼす大気環境因子の影響について検討した。

第1章では、本研究の背景及び目的を述べた。

第2章では、大気環境中の湿度および温度の変化がステンレス鋼表面に生成する不働態皮膜の組成・構造に及ぼす影響をX線光電子分光(X-ray Photoelectron Spectroscopy, XPS)を用いて明らかにするとともに、ステンレス鋼表面に生成する水膜に含まれる塩化物イオンが不働態皮膜に及ぼす影響についても検討した。湿潤大気環境にてステンレス鋼に生成する不働態皮膜は水溶液中で生成するものと異なり、Fe酸化物が多いことが分かった。相対湿度30-70%の場合、Feの酸化が湿度の影響により加速され、さらに相対湿度が70%以下では試料表面にFeの選択溶解が生じるため、十分な水膜が形成されないため時間経過とともにCr濃度は減少すると考えられる。一方、相対湿度が90%のときには、下地金属中では約18%であるCr濃度が、不働態皮膜中では40%近くまで濃縮した。これは、相対湿度90%では70%以下の相対湿度と異なり、試料表面に水膜が形成し不働態皮膜のFeは選択溶解し、実験終了後水洗によって系外に排出されることによって生じたと考えられる。水膜中に塩化物イオンが含まれる場合では、塩化物イオンによってFeの選択溶解が加速され、不働態皮膜中のCr分率もさらに増加した。その際、相対湿度が70%以下の場合において、孔食の発生が確認された。これは相対湿度が70%以下では水膜が徐々に乾燥して水膜中の塩化物濃度が増加し、孔食が起こる臨界塩化物濃度を超えたためであると考えられる。

第3章では、乾湿繰り返し環境におけるオーステナイト系ステンレス鋼不働態皮膜の組成・構造について検討した。乾湿繰り返し環境では不働態皮膜の厚さはほぼ一定であったが、組成は著しく変化した。不働態皮膜の酸化物層中のCr分率は乾湿のサイクルによらず約30%で一定となった。乾湿繰り返し初期にはCrの優先酸化と水膜中のOH<sup>-</sup>によるFeの選択溶解によって不働態皮膜にCrが濃縮した。しかしながら、水膜中に溶解したFe(OH)<sub>aq</sub>は乾燥時に沈殿するため、不働態皮膜水酸化物層中のFe分率は乾湿サイクルとともに増加する。一方、塩化物を含む水膜の場合、乾湿繰り返し環境では酸化物層中のCr分率は約35%、水酸化物層では約25%で一定となる。また、Type316ステンレス鋼に生成する不働態皮膜はType304ステンレス鋼より不働態皮膜が形成するため、乾湿繰り返し環境において、皮膜中のFeの溶解が抑制されてType304ステンレス鋼よりCr分率が低くなったと考察している。

の溶解が抑制されType304ステンレス鋼よりCr分率が低くなったと考えられる。

第4章では、環境中の酸素濃度変化がステンレス鋼表面の不働態皮膜に及ぼす影響とともに様々な汚染物を含む水膜の影響についても検討した。さらに、生成した不働態皮膜の耐食性についても調査した。本実験の温度で、NaCl、MgCl<sub>2</sub>、CaCl<sub>2</sub>は平衡相対湿度以上になると飽和塩の水膜が生成し、その厚さは相対湿度が増加するほど増加すると考えられる。従って、それぞれの塩類を含む水膜厚さはCaCl<sub>2</sub> > MgCl<sub>2</sub> > NaClとなる。水膜が薄いほど不働態皮膜の生成速度が速くなるため、不働態皮膜の厚さはNaCl > MgCl<sub>2</sub> > CaCl<sub>2</sub>の順となったと考えられる。一方、酸素分圧が高いほうが不働態皮膜は厚くなつた。酸素の拡散速度、あるいは飽和酸素濃度も不働態皮膜の成長に影響することが考えられる。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>のSO<sub>4</sub><sup>2-</sup>は安定な不働態皮膜を形成し、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>を含む水膜ではpHの上昇によって不働態皮膜は厚くなることが分かった。恒温恒湿環境に暴露した試料などの動電位孔食電位を測定した結果、孔食電位と皮膜中Cr濃度とは概ね対応していることが分かった。しかし、塩化物を含む水溶液を滴下した場合に、正規分布から外れて高い孔食電位を示す場合があり、塩化物イオンが存在する水溶液環境では塩化物イオンのFe錯体形成によるCr濃縮促進がより強固な不働態皮膜を生成していることが示唆された。

第5章では、本研究で得られた知見を結論として総括した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、大気環境にてオーステナイト系ステンレス鋼に生成する不働態皮膜の組成や構造を調査するとともに、ステンレス鋼の耐食性に及ぼす大気環境因子の影響について検討している。

第1章では、本研究の背景及び目的を述べている。

第2章では、大気環境に暴露したステンレス鋼表面に生成する不働態皮膜の組成と構造に及ぼす温度、湿度および微量塩化物の影響をX線光電子分光(X-ray Photoelectron Spectroscopy)を用いて検討している。相対湿度30-70%の場合、暴露試験中での不働態皮膜の組成・厚さの変化は少ないが、相対湿度が90%のときにはステンレス鋼表面に水膜が形成して不働態皮膜中のFeが選択溶解する。その結果、Cr濃度は下地鋼中では約18at.%であるのに対し、不働態皮膜中ではカチオン分率が40%近くまで濃縮する。さらに水膜中に塩化物が含まれる場合、塩化物イオンはFeの選択溶解を加速し、不働態皮膜中のCr分率がさらに増加することを明らかにしている。一方、相対湿度が70%以下では、孔食発生を確認している。相対湿度70%以下では水膜が乾燥して塩化物濃度が孔食発生の臨界値を越したと考察している。

第3章では、乾湿繰り返し環境におけるオーステナイト系ステンレス鋼不働態皮膜の組成と構造を検討している。不働態皮膜酸化物層中のCr分率は乾湿のサイクルによらず約30%で一定となる。一方、繰り返し初期ではCrの優先酸化と水膜中のOH<sup>-</sup>によるFeの選択溶解によってCrが不働態皮膜に濃縮する。しかしながら、水膜中に溶解したFe(OH)<sub>aq</sub>は乾燥時に沈殿するため、不働態皮膜水酸化物層中のFe分率は乾湿サイクルとともに増加する。一方、塩化物を含む水膜の場合、乾湿繰り返し環境では酸化物層中のCr分率は約35%、水酸化物層では約25%で一定となる。また、Type316ステンレス鋼に生成する不働態皮膜はType304ステンレス鋼より不働態皮膜が形成するため、乾湿繰り返し環境において、皮膜中のFeの溶解が抑制されてType304ステンレス鋼よりCr分率が低くなつたと考察している。

第4章では、環境中の酸素濃度変化と汚染物の影響を検討しているとともに、耐食性についても調査している。NaCl、MgCl<sub>2</sub>、CaCl<sub>2</sub>は大気に接すると平衡相対湿度以上で飽和塩の水膜が生成し、その厚さは相対湿度が大きいほど増加する。従って、各種塩類を含む水膜厚さはCaCl<sub>2</sub> > MgCl<sub>2</sub> > NaClとなる。水膜が薄いほど酸素の供給が促進され不働態皮膜の生成速度が速くなり、不働態皮膜の厚さはNaCl > MgCl<sub>2</sub> > CaCl<sub>2</sub>の順になると考察している。一方、酸素分圧が高いほうが不働態皮膜は厚くなつた。酸素の拡散速度、あるいは飽和酸素濃度も不働態皮膜の成長に影響することが考えられる。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>のSO<sub>4</sub><sup>2-</sup>は安定な不働態皮膜を形成し、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>を含む水膜ではpHの上昇によって不働態皮膜は厚くなることが分かった。恒温恒湿環境に暴露した試料などの動電位孔食電位を測定した結果、孔食電位は皮膜中Cr濃度の増加にもない貴に変化することを明らかにしている。一方、塩化物が水膜に含まれる場合、孔食電位は通常見られる正規分布から外れて高い値を示す場合があり、塩化物イオンがFeとの錯体を形成して水膜中への溶解度を増し、Cr濃縮を促進してより強固な不働態皮膜を生成していると結論付けている。

第5章では、本研究で得られた知見を結論として総括している。

以上のように、本論文では大気環境でステンレス鋼に生成する不働態皮膜の厚さと組成が相対湿度や汚染物により変化し、耐食性の変化をもたらすことを明らかにしている。これらの成果は耐食性金属材料の腐食機構の解明や耐環境性に優れた材料の開発に応用できることが期待され、材料学の発展に大きく寄与するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【141】

氏 名	伊 藤 智 子
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	Clarification of Nano-meter-scale Surface-layer Reaction Mechanisms in Plasma Etching Processes (プラズマエッティングにおけるナノメートル表面層反応機構の解明)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 浜口 智志  (副査) 教 授 平田 好則 教 授 藤原 康文

### 論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、近年の半導体デバイスの微細化の要求から、半導体デバイス製造プロセスのうちの一工程であるプラズマエッティングプロセスの技術開発を目的として行われているものである。本研究では、マルチビーム装置を用いてプラズマ固体表面反応を実験的にシミュレートし、個々の活性種と固体表面との反応を定量的に評価することで、プラズマ固体表面反応の素過程の解明を行った。博士論文は、以下の9章から構成されており、第1章は、緒言であり、本研究の背景およびプラズマエッティングにおける問題点を指摘し、本研究の目的を記述した。

第2章では、本研究で使用するマルチビーム装置等の実験装置および実験方法について述べた。

第3章では、代表的な半導体材料であるSi, SiO<sub>2</sub>, SiNに対して、ハロゲンイオン(F<sup>+</sup>, Cl<sup>+</sup>, Br<sup>+</sup>)ビーム照射を行い、エッティングイールド測定および生成物測定を行うことで、ハロゲンイオンと固体表面反応の評価を行なった。ハロゲンイオンビーム照射によるエッティングイールド測定から、イオン種および入射エネルギーにより、イールドおよび閾値エネルギーが異なること、そして試料材料によっても閾値エネルギーが異なることが明らかとなった。

第4章では、フロロカーボンイオンと試料表面の反応の解明を目的とし、特に入射種に水素原子含まれていることで、エッティング反応にどのような影響を与えるかを明らかにした。水素を含んだフロロカーボンイオン(CH<sub>2</sub>F<sup>+</sup>, CHF<sub>2</sub><sup>+</sup>)をSi, SiO<sub>2</sub>, SiN試料に照射し、エッティングイールド特性およびXPSによる表面分析を行った結果、入射イオンに含まれる水素原子は、エッティング反応を律速するa-CF膜の生成に影響を及ぼしており、膜生成初期段階ではa-CF膜生成を抑制するという役割を、a-CF膜が十分に成長した後においては、a-CF膜の組成を変化させる役割を果たすということが明らかにされている。第5章では、ハロゲンイオンとSiエッティング反応における水素の効果が議論され、従来懸念されていた水素によるエッティング効果はほとんどないことを明らかにした。しかしながら、第7章・8章で議論されるように、高エネルギー水素イオン入射による表面ダメージ生成の影響は無視できない。第6章では、ハロゲンプラズマエッティングの際に生じるSiを含んだエッティング生成物(SiCl<sub>x</sub>, SiF<sub>x</sub>)イオンのSi表面に対するエッティング率が評価されている。さらに、第7章では、プラズマエッティングにおける斜入射イオンが側壁等の試料表面に及ぼすダメージの評価、第8章では、HBr/O<sub>2</sub>プラズマを用いたゲート電極エッティングの際に生じるダメージ層(酸化層)の形成メカニズムの解明が行われている。第8章で記述されている実験結果は、Siダメージ層の厚さがH<sup>+</sup>イオンの入射エネルギーに依存することを明らかにし、特に、現実のゲートエッティングプロセスにも大量に存在するOラジカル入射が、高エネルギーのH<sup>+</sup>イオン照射と同時に行われることにより、Si基板内のOの拡散が

させる役割を果たすということが明らかとなった。

第5章では、HBrプラズマ中に含まれていると考えられる活性種としてHBr<sup>+</sup>イオン、H<sup>+</sup>イオン、およびHラジカルを挙げ、それぞれイオンビーム照射実験を行い、エッティングイールドおよび反応生成物測定を行った。前章で述べたBr<sup>+</sup>イオンビームの照射結果と比較し、HBrプラズマエッティング中の水素の効果について評価を行った。各種条件でイールド測定を行ったが、Br<sup>+</sup>イオンのエッティングイールドとの明確な違いが表れなかった。今回の実験では、ハロゲンイオンとSiエッティング反応における水素の効果を確認することはできなかった。

第6章では、ハロゲンプラズマエッティングの際に生じるSiを含んだエッティング生成物(SiCl<sub>x</sub>, SiFx)と試料表面(Si)の反応に注目した。SiCl<sub>x</sub><sup>+</sup>, SiFx<sup>+</sup>をSiに照射しエッティングイールド測定およびビーム照射時に表面から脱離してくる生成物測定を行うことで、エッティング生成物とSi表面の反応の評価を行ない、入射種に含まれるエッティングに寄与する原子(ハロゲン)およびデポジションに寄与する原子(Si)の割合で、エッティング/デポジションが決定することが明らかとなった。

第7章では、プラズマエッティングにおいて、斜入射イオンが側壁等の試料表面に及ぼすダメージの評価を、TEM観測を用いて行った。その結果、H<sup>+</sup>イオンの場合、試料奥深くにまでダメージ層が形成されること、さらに、ダメージ層の厚さに入射角度依存性がないことを明らかにした。

第8章では、HBr/O<sub>2</sub>プラズマを用いたゲート電極エッティングの際に生じるダメージ層(酸化層)の形成メカニズムの解明を目的としており、イオンビームおよびラジカルビーム同時照射実験を行い、高効率ラザフォード後方散乱光法を用いて形成された酸化層の評価を行ない、酸化膜形成機構の解明を行った。その結果、H<sup>+</sup>イオンの入射エネルギーにSiダメージ層の厚さが依存することが明らかとなった。また、OラジカルとH<sup>+</sup>イオンを同時照射した時のみ酸化層がより厚く生成されていることから、H<sup>+</sup>イオンによりSi結晶への酸素原子の拡散を確認することができた。

第9章は結論であり、本研究で得られた結果について総括を行った。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

増速する事実（增速酸化）を初めて確認している。第9章は結言であり、本研究で得られた結果について総括が行われている。

以上のように、本論文は、現在の最先端半導体超微細化技術で用いられる主要なプラズマ表面相互のほぼすべてを包含する内容となっているが、本論文の特徴は、それらを個別の現象として取り扱うではなく、むしろ、高速イオン照射下の非平衡化学反応として、その物理機構の統一的解明をおこなっていることにある。また、実用上の観点からも、半導体プロセスで極めて重要なエッチング技術に対して、エッチング率や表面状態に関する質の高いデータベースを提供している点も高く評価される。

このように、本論文の成果は、学術的に新規で奥が深く、また、産業応用としての価値も極めて高い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【142】	
氏 名	伊 原 涼 幸
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26208 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	工学研究科マテリアル生産科学専攻 配管の施工過程に伴う残留応力および材料組織の変化挙動と SCC 発生・進展に及ぼす影響に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 望月 正人 (副査) 教 授 南 二三吉 教 授 藤本 慎司 教 授 才田 一幸

#### 論 文 内 容 の 要 旨

第1章では、原子力発電プラントの配管等に顕在化している応力腐食割れに関して、応力腐食割れを有する構造物の寿命評価法について述べるとともに、その発生に対して重要な因子である残留応力を注目し、より詳細な寿命評価を行うためには、表面機械加工後の溶接といった配管の施工過程を考慮した残留応力分布評価の重要性を示した。

第2章では、配管の内面仕上げ等を目的として施される表面機械加工により発生する残留応力分布、および残留応力分布に及ぼす表面機械加工条件の影響の把握を行った。その結果、被削表面においては引張残留応力を示し、表面機械加工条件の影響は表面残留応力に大きく影響することを確認した。

第3章では、表面機械加工後の溶接といった加工を施した場合の残留応力分布の変化余堂の把握を行った。その結果、残留応力分布は施工とともに変化し、溶接部近傍において極大残留応力を示すこと明らかにした。さらに、硬さ分布測定および組織観察を行うことにより、施工過程に伴う残留応力分布の変化に対して溶接熱サイクルにより生じる回復・再結晶に伴う硬さ変化が重要な因子であることを示した。

第4章では、熱サイクルに伴う硬さ変化を加算則として整理するとともに数値解析に適用することにより、施工過程に伴う残留応力変化挙動の評価法の構築を行った。数値解析結果は実験結果と精度良く一致することを確認した上で、極大残留応力は表面加工層が残存する領域において溶接時の残留応力生成機構により発生することを明らかにした。

第5章では、沸騰水型原子力発電プラント模擬環境下において低ひずみ速度引張試験を行うことにより、応力腐食割

れ発生過程に対して確率論的な検討を行った。その結果、き裂深さの確率密度分布の時間変化を応力、時間を閾数として表すとともに、応力腐食割れ進展過程に達するまでの時間、および進展過程に達した時点でのき裂深さの確率密度分布を見積もった。

第6章では、配管の溶接接合過程を対象とした数値解析により配管に存在する残留応力分布を得るとともに、得られた残留応力分布および第5章の結果を用いて、応力腐食割れの発生および進展過程を考慮したき裂進展解析を行った。その結果、応力腐食割れの発生から進展までを考慮した寿命評価を行う際には、配管の施工過程を考慮することが重要であることを示した。

第7章では、本論文を総括した。

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、配管の施工過程に伴う残留応力および材料組織の変化挙動と SCC 発生・進展に及ぼす影響に関するものであり、次の7章で構成されている。以下に各章の概要を示す。

第1章では、原子力発電プラントの配管等に顕在化している応力腐食割れに関して、応力腐食割れを有する構造物の寿命評価法について述べるとともに、その発生に対して重要な因子である残留応力を注目し、より詳細な寿命評価を行うためには、表面機械加工後の溶接といった配管の施工過程を考慮した残留応力分布評価の重要性を示している。

第2章では、配管の内面仕上げ等を目的として施される表面機械加工により発生する残留応力分布、および残留応力分布に及ぼす表面機械加工条件の影響の把握を行い、被削表面においては引張残留応力を示し、表面機械加工条件の影響は表面残留応力に大きく影響することを確認している。

第3章では、表面機械加工後の溶接といった加工を施した場合の残留応力分布の変化余堂の把握を行い、残留応力分布は施工とともに変化し、溶接部近傍において極大残留応力を示すこと明らかにするとともに、硬さ分布測定および組織観察を行うことにより、施工過程に伴う残留応力分布の変化に対して溶接熱サイクルにより生じる回復・再結晶に伴う硬さ変化が重要な因子であることを示している。

第4章では、熱サイクルに伴う硬さ変化を加算則として整理するとともに数値解析に適用することにより、施工過程に伴う残留応力変化挙動の評価法の構築を行い、解析結果は実験結果と精度良く一致することを確認した上で、極大残留応力は表面加工層が残存する領域において溶接残留応力生成機構により発生することを明らかにしている。

第5章では、沸騰水型原子力発電プラント模擬環境下において低ひずみ速度引張試験を行うことにより、応力腐食割れ発生過程に対して確率論的な検討を行い、き裂深さの時間変化を応力、時間を閾数として表すとともに、応力腐食割れ進展過程に達するまでの時間、および進展過程に達した時点でのき裂深さの確率密度分布を見積もっている。

第6章では、配管の溶接接合過程を対象とした数値解析により配管に存在する残留応力分布を得るとともに、得られた残留応力分布および第5章の結果を用いて、応力腐食割れの発生および進展過程を考慮したき裂進展解析を行い、応力腐食割れの発生から進展までを考慮した寿命評価を行う際には、配管の施工過程を考慮することが重要であることを示している。

第7章では、本論文を総括している。

以上のように、本論文は配管の施工過程に伴う残留応力および材料組織の変化挙動と SCC 発生・進展に及ぼす影響に関して独自の手法で解明したものであり、学術的に重要な成果を有している。また、本研究で用いている力学と材料科学の両面からの評価手法は広く生産科学分野への応用が期待され、さらなる工学的発展も期待できる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	辻 村 吉 覧
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 0 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学 位 論 文 名	ガスメタルアーク溶接における金属蒸気を伴うアーク現象とその熱源特性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田中 学  (副査) 教 授 中田 一博 教 授 平田 好則

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、ガスメタルアーク (GMA) 溶接において、鉄蒸気が GMA プラズマや熱源特性に与える影響を明らかにすることを目的として実施したものである。

第1章は緒論であり、本研究の背景と目的、そして研究の方針を述べた。

第2章では、本研究の数値計算シミュレーションにおいて基本となる、定常状態における鉄蒸気の影響を考慮した GMA 溶接の「ワイヤ - アークプラズマ - 溶融池」一体化モデルを構築した。GMA 溶接プロセスのモデル化の際に用いた仮定やモデル化の基礎となる支配方程式、境界条件、計算手法について説明を行った。

第3章では、前章で提示した数値解析モデルを用いて、GMA 溶接中のアーカープラズマに与える鉄蒸気の影響について検討を行った。その結果、GMA 溶接では、ワイヤから発生する鉄蒸気によって、アーカープラズマの中心近傍に鉄蒸気の高濃度域を形成していることがわかった。この鉄蒸気の高濃度域では、温度が低下しており、この温度低下の原因是、放射によるエネルギー損失が著しく増加するためであることが明らかとなった。このように、GMA プラズマは中心近傍における低温の鉄蒸気存在域とその周辺におけるシールドガスプラズマ域の二層構造となっていた。

第4章では、GMA 溶接のプラズマ診断を行う際に用いた、実験装置、測定方法について説明を行った。そして、プラズマ診断を行い、溶滴移行形態による温度分布および鉄蒸気濃度分布を比較・検討を行った。前章で行った数値計算シミュレーションとの比較の結果、数値計算シミュレーションの整合性を確認できた。

第5章では、第2章で提示した数値解析モデルを用いて、GMA 溶接の熱源特性について検討を行った。その結果、鉄蒸気がアーカープラズマ中に混入することで、母材への入熱が大きく減少した。また、自由移行を想定した大電流条件における定常シミュレーション結果は、実験結果とよく一致していた。一方、接触移行を想定した小電流条件では、短絡により母材への入熱が減少するため、あまり一致しなかった。

第6章では、第2章で提示した数値解析モデルを非定常状態の数値計算シミュレーションが行えるよう変更していった。この非定常モデルを用いて短絡移行を伴う数値計算シミュレーションを行った結果、定常シミュレーションではあまり一致しなかった結果が、よく一致するようになった。

第7章は総括であり、本研究で得られた結果について総括した。

## 論文審査の結果の要旨

ガスメタルアーク (Gas Metal Arc = GMA) 溶接プロセスは、アーク放電を利用した消耗電極式の溶接プロセスであり、その現象は非常に複雑なものとなっている。特に、溶融した鉄から発生する鉄蒸気の影響は大きく、その影響は無視できない。このように、GMA 溶接は非常に複雑な現象を伴うため、溶接技能者の経験に大きく依存している。GMA 溶接の高精度な制御や高度な溶接品質のためには、GMA 溶接現象を科学的に捉え、定量的に理解しなければならない。

本論文では、GMA 溶接現象を科学的・定量的に理解するために、「ワイヤ - アークプラズマ - 溶融池」の一体化モデルを構築し、これに基づいた数値計算シミュレーションによる解析を行い、GMA 溶接において、鉄蒸気が GMA プラズマおよび熱源特性に与える影響を明らかにしたものである。

本論文で明らかにされている点は以下の通りである。

- (1) GMA 溶接では、ワイヤから発生する鉄蒸気によって、アーカープラズマの中心近傍に鉄蒸気の高濃度域を形成している。この鉄蒸気の高濃度域では、温度が低下している。この温度低下の原因は、放射によるエネルギー損失が著しく増加するためである。このように、GMA プラズマは中心近傍における低温の鉄蒸気存在域とその周辺におけるシールドガスプラズマ域の二層構造となっている。
- (2) 鉄蒸気がアーカープラズマ中に混入することで、母材への入熱が大きく減少した。また、溶滴としての入熱が中心近傍に加えられることで、溶け込みは中心において最も深くなっている。
- (3) 自由移行を想定した大電流条件における定常シミュレーション結果は、実験結果とよく一致している。一方、接触移行を想定した小電流条件では、短絡により母材への入熱が減少するため、あまり一致しない。
- (4) ワイヤ送給速度とワイヤ溶融速度のバランスによって、ワイヤ突出し長およびアーカ長が変動する定電圧特性のモデルを構築し、非定常シミュレーションを行った。自由移行を想定した大電流条件では、定常シミュレーション結果との違いはほとんどなく、精度良く GMA 溶接の予測が行うことができる。一方、接触移行を想定した小電流条件では、短絡により母材への入熱が減少するため、実験結果とよく一致するようになった。

以上のように、本論文は GMA 溶接において、鉄蒸気が GMA プラズマおよび熱源特性に与える影響を明らかにしたものである。本研究により得られた GMA 溶接における鉄蒸気がアーカープラズマの状態や熱源特性に与える影響に関する知見は、GMA 溶接の溶込み形状等の溶接結果の予測に必要不可欠なものであり、GMA 溶接の高精度な制御や高度な溶接品質に大きく貢献できるものと期待できる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 論文審査の結果の要旨

氏名	永塚 公彬
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26210 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科マテリアル生産科学専攻
学位論文名	ろう材組成の最適化によるセラミックスと超硬合金の異材レーザブレージング接合特性の改善に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 中田 一博 (副査) 教授 村川 英一 教授 田中 学

## 論文内容の要旨

本論文は、ろう材組成の最適化によりセラミックス／超硬合金の異材レーザブレージング接合特性を改善することを目的として実施した。

第1章は緒論であり、本研究の背景および目的を述べた。

第2章では黒鉛を、また第3章ではセラミックスとして、炭化ケイ素、サイアロンおよびアルミナを取り上げ、それぞれ超硬合金を相手材としてレーザブレージングによる接合を行い、Ag-Cuろう材中への活性元素であるTiの添加量が接合特性に及ぼす影響を検討した。透過型電子顕微鏡による微細構造解析の結果、それぞれのセラミックスとろう材との接合界面には、セラミックスの成分元素とTiとの反応相およびCu<sub>x</sub>Tiからなる複層構造の界面反応層が認められ、これらの相が熱力学的に安定であり短時間接合を特徴とするレーザブレージングにおいても反応層が接合界面に均一に形成されることを明らかにした。また、接合体のせん断強度に及ぼすTi添加量には適正値が認められ、いずれの材料でも1.7mass%までは、接合界面に占める反応層形成面積率の増加と共にせん断強度は増加し、それ以上の添加量では、黒鉛では黒鉛母材部破断により飽和し、炭化ケイ素、サイアロンおよびアルミナでは反応層厚さの増加により低下することを示し、Ti添加量によるせん断強度の変化は母材セラミックスおよび界面反応層の強度、ならびに破断形態の変化により説明できることを明らかとした。

第4章では、Ag-Cu-1.7mass%Tiろう材中へのSn添加が界面反応層の形態および接合体のせん断強度に及ぼす影響について検討し、Sn添加によりいずれの接合体においても界面反応層が薄くなることを示すと共に、母材破断を呈した黒鉛および炭化ケイ素接合体ではせん断強度には大きな差異は認められなかったが、界面反応層で破断したサイアロンでは界面反応層が薄くなることによりせん断強度は約2倍に増加することを明らかにした。

第5章および第6章では、レーザブレージング中の有限要素法による熱伝導および応力解析を行うと共に、ろう材厚さが残留応力およびせん断強度に及ぼす影響について検討した。計算結果により、レーザブレージングによる局部的かつ短時間加熱においても接合界面のろう材は均一に加熱されることを明らかにすると共に、冷却中に接合部に隣接した接合体の端部周辺に引張残留応力が発生し、ろう材厚さの増加に伴ないこの引張残留応力が増加し、その値が黒鉛およびセラミックス母材の破断強度を超えた場合には接合部周辺の母材中に割れが発生することを組織観察結果と合わせて明らかにし、ろう材厚さを薄くすることはレーザブレージング接合体のせん断強度特性の改善に大きく貢献することを示している。

本論文は、新しいろう付法であるレーザブレージングに用いるろう材中へのTiおよびSn添加が黒鉛、炭化ケイ素、サイアロンおよびアルミナと超硬合金との異材接合界面構造や接合強度に及ぼす影響、および有限要素法を用いた熱伝導・応力解析によるレーザブレージングプロセス中の熱分布および残留応力分布、ならびに接合部の割れの発生傾向などと継手せん断強度との関係を検討したものであり、以下の事項を明らかにしている。

本論文ではまず黒鉛、炭化ケイ素、サイアロンおよびアルミナを取り上げ、それぞれ超硬合金を相手材としてレーザブレージングによる接合を行い、Ag-Cuろう材中への活性元素であるTiの添加量が接合特性に及ぼす影響を検討している。透過型電子顕微鏡による微細構造解析の結果、それぞれのセラミックスとろう材との接合界面には、セラミックスの成分元素とTiとの反応相およびCu<sub>x</sub>Tiからなる複層構造の界面反応層が形成されることを明らかにし、これらの相が熱力学的に安定であり、短時間接合を特徴とするレーザブレージングにおいても、界面反応層が接合界面に均一に形成されることを明示している。また、接合体のせん断強度に及ぼすTi添加量には適正値が存在することを示し、いずれの材料でも1.7mass%までは、接合界面に占める反応層形成面積率の増加とともにせん断強度は増加し、それ以上の添加量では、黒鉛では黒鉛母材部破断により飽和し、炭化ケイ素、サイアロンおよびアルミナでは反応層厚さの増加により低下することを明らかにしている。

次に、Ag-Cu-1.7mass%Tiろう材中へのSn添加が界面反応層の形態および接合体のせん断強度に及ぼす影響について検討し、Sn添加によりいずれの接合体においても界面反応層が薄くなることを示すと共に、母材破断を呈した黒鉛および炭化ケイ素接合体ではせん断強度には大きな差異は認められず、界面反応層で破断したサイアロンでは界面反応層が薄くなることによりせん断強度は約2倍に増加することを明らかにしている。

さらに、レーザブレージング中の有限要素法による熱伝導および応力解析を行うと共に、ろう材厚さが残留応力およびせん断強度に及ぼす影響について検討している。計算結果により、レーザブレージングによる局部的かつ短時間加熱においても接合界面のろう材は均一に加熱されることを明らかにすると共に、冷却中に接合部に隣接した接合体の端部周辺に引張残留応力が発生し、ろう材厚さの増加に伴ないこの引張残留応力が増加し、その値が黒鉛およびセラミックス母材の破断強度を超えた場合には接合部周辺の母材中に割れが発生することを組織観察結果と合わせて明らかにし、ろう材厚さを薄くすることはレーザブレージング接合体のせん断強度特性の改善に大きく貢献することを示している。

以上のように本論文は局所、短時間加熱を特長とするレーザブレージングによるセラミックスと超硬合金の異材接合維持性の改善に及ぼすろう材の添加元素の影響を明らかにし、最適なろう材組成を提案している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	ふじ わら しん いち
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 26211 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科マテリアル生産科学専攻	
学 位 論 文 名	半導体パッケージにおける異種金属間超音波接合とその接合部信頼性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 廣瀬 明夫 (副査) 教授 藤本 公三 教授 高橋 康夫 教授 上西 啓介

### 論文内容の要旨

微細接合を有する次世代半導体パッケージにおいて、二次実装時に接合部が再溶融しない製造プロセスを実現することは非常に有益である。これまでにも、微細接合部の信頼性について個々の接合部に関する研究は行われていたが、微細接合部を有するパッケージ全体を対象として、高信頼化を目指した例はほとんどみられなかった。そこで本研究では、パッケージ内部品の接合部を 533K リフローでも支障のない金属接合とし、低温で接合が可能な超音波接合によりパッケージ内部品を接合することで、微細接合部における接合信頼性を確保することを目的とした。超音波接合では、実用化されている金属の組み合わせが非常に限られていたこと、接合材の組み合わせが異なると接合信頼性の保証が非常に難しいことが大きな課題であった。

本論文では、半導体パッケージの超音波接合部材として考えられる異種金属の接合性と、接合部の長期信頼性に関して接合界面に形成される化合物の影響に着目し、①接合時に化合物が生成する系 ②接合時には化合物が形成されないが使用環境中に化合物が生成する系 ③化合物が生成しない全率固溶系に分類し、半導体パッケージ内の接合への適用が考えられる金属の組合せについて、それぞれの界面構造の微視的観察を行い、初期接合後の界面構造と信頼性試験後の界面構造から接合信頼性について研究を行った。

本論文は全 7 章で構成されており、先ず第 1 章においては本研究の背景と目的について述べた。

第 2 章において、超音波接合の工業的活用例と、フリップチップ部、ワイヤボンディング部、パワーモジュールの配線接合部における超音波接合の適用と課題についてまとめた。

次に第 3 章において、接合時に化合物を形成する系として Au/AI 接合を取り上げ、微細接合の際の信頼性向上を目的に Au 中に Pd を微量添加した Au 合金パンプを選択し、Au 合金パンプ/AI 電極の超音波接合界面の挙動を、ナノレベルの観察と分析により明らかにした。また、初期接合状態および市場環境を想定した温度サイクル試験後の接合状態を同様に観察および分析し、AI 電極厚の適正化と Pd 添加による接合信頼性向上効果を明らかにした。

次に第 4 章においては、接合時には化合物が形成されないが使用環境中に生成する系として Cu/Sn 接合に着目した。Cu ワイヤボンディングの代替技術として注目されている Cu ワイヤボンディングの超音波接合信頼性について、接合部の応力緩和を目的として軟らかい金属である Sn を介在させる新たな接合の検討を行った。ここでは、Cu 板上へリフロー Sn めっきにより予め Cu-Sn 化合物を形成し、その Sn めっき上から Cu ワイヤボンディングすることで、初期状態で応力緩和機構を有する接合を達成できることをナノスケールの観察と分析により明らかにし、その接合機構について考察した。

さらに第 5 章では、化合物が生成しない全率固溶系として Cu/Ni 接合について検討した。Cu と Ni は全率固溶系の組合せであるため、初期接合が確保できれば接合信頼性低下の原因となりうる接合界面の金属間化合物の形成もなく、信頼性を保証しやすい接合系として非常に有益である。まず荷重や保持時間、超音波振幅をパラメータとして Ni と Cu の適正接合条件を明確にし、次に初期接合後および 473K 高温保持試験後の接合強度と接合界面変化について、引張せん断試験と電界放射型電子顕微鏡によるナノスケール観察により評価し、接合界面には拡散相が存在するが、接合性は確保できることを明らかにした。

以上の研究によって得られた超音波接合に関する成果を元にした各種製品への適用状況や本研究成果の将来製品へ展開について、第 6 章にまとめた。最後に第 7 章により、本研究・開発により得られた知見から、微細接合部における接合信頼性を確保できる半導体パッケージに関する総括を行った。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、微細接合部を有する次世代半導体パッケージに関して、パッケージ内部接合への適用が考えられる金属の組合せを選択し、これらの金属を超音波接合で接合した場合の異種金属接合性と、接合部の長期信頼性についてまとめている。超音波接合界面に形成される化合物が信頼性に及ぼす影響に着目し、①接合時に化合物が生成する系②接合時には化合物が形成されないが使用環境中に化合物が生成する系③化合物が生成しない全率固溶系に関して界面構造のナノレベル観察・分析を行い、初期接合後の界面構造と信頼性試験後の界面構造から各々の系において接合信頼性が確保できることを明確にしている。得られた知見の詳細は以下の通りである。

#### ① 接合時に化合物が形成する接合 -Au/AI 超音波接合-

微細ピッチ化において接合信頼性に課題があるフリップチップボンディングをターゲットとし、Au パンプの代替として、1mass% の Pd を添加した Au 合金パンプと Al パッドの接合性、および信頼性について評価している。その結果、Al パッドと Au 合金パンプの超音波接合では、初期接合性と長期信頼性を考慮した適正 Al 厚が 0.8μm~1.0μm であることを明確にしている。また、接合部近傍に形成される化合物層について SEM、TEM を用いたナノレベルの観察を行ない、初期リフロー後のパンプ/チップ界面には 3μm 程度の Au-Al 反応層が形成されており、その構成は、チップ側から、Al/AuAl<sub>2</sub>/Au<sub>2</sub>Al/Au<sub>3</sub>Al<sub>2</sub> と Au<sub>4</sub>Al 中間組成の層/Au<sub>8</sub>Al<sub>3</sub>-Pd/Au であること、また温度サイクル試験後のチップ/Au パンプ界面には Al の残存は見られず、その構成はチップ側から、Au<sub>8</sub>Al<sub>2</sub> と Au<sub>4</sub>Al 中間組成の層/Au<sub>8</sub>Al<sub>3</sub>-Pd/Au となっており、Au<sub>8</sub>Al<sub>2</sub> と Au<sub>4</sub>Al 中間組成の相が今回の系における最終形成相であることを明らかにしている。さらに、Pd が Au<sub>8</sub>Al<sub>3</sub>-Pd に濃縮することで Al と Au の相互拡散速度を低下させ、反応層の成長を抑制することで接合部の信頼性を向上できることも明確にしている。これらより、微細ピッチ化においても Au 合金パンプの超音波接合で信頼性を向上できることを提示している。

#### ② 使用環境で化合物が形成する接合 -Cu/Sn 超音波接合-

接合時には化合物が形成されないが使用環境中に生成する系として Cu/Sn に着目し、ワイヤ径微細化によるワイヤ強度低減が課題であるワイヤボンディングに関して評価している。Cu ワイヤボンディングでは、剛性が高いため製造工程中に接合部破断が発生する危険性がある。接合部の応力緩和を目的として界面に Sn めっきを施した Cu 板上への Cu ワイヤボンディング性について、ピール試験による接合強度試験や SEM、TEM による接合界面の詳細分析を行っている。まず、接合が困難といわれる Sn と Cu の超音波接合条件の適正条件を見出し、接合が可能であることを明らかにしている。さらに、接合界面のナノレベルの観察・解析から、初期接合界面では部分的に Sn が残存しており、Sn を介在して接合している箇所と Cu ワイヤと Cu-Sn 化合物が直接接合されている箇所が混在していること、Cu ワイヤと Cu-Sn 化合物の接合部では接合界面に酸化膜層はみられず、TEM 格子像より Cu と Cu<sub>3</sub>Sn が直接接合した金属接合であること、Sn が残存した箇所では Cu ワイヤと Sn が Sn 酸化膜を介して接合しており、Cu ワイヤと Sn 酸化膜界面には約 3nm の結晶方位が不明瞭な接合領域が存在することを示している。また长期信頼性に関しては、383K、398K で保持すると、界面に残存している Sn と Cu の反応が進行し、Sn が完全に化合物化することによりピール強さは初期のおよそ 2.0 倍程度に上昇することから、接合初期では Sn が残存した応力緩和性のある接合部が、高温保持後には Au/Au 接合を上回る

強固な接合部が得られることを明確にしている。これより、応力緩和層を有した Cu ワイヤーボンディングが可能であることを初めて明らかにし、本成果を用いることで、ワイヤを微細化した際の接合信頼性を向上することができる。

### ③ 化合物を形成しない全率固溶系の接合 -Cu/Ni 超音波接合-

全率固溶系の組合せである Cu と Ni を接合材として選定し、荷重や保持時間、超音波振幅をパラメータとした初期接合性を評価すると共に、初期接合後および高温放置試験後の接合強度変化について評価・考察を行っている。まずタグチメソッドを用いて最適接合条件（荷重、超音波印加時間、振幅）を導出している。さらに Cu/Ni 接合界面のナノレベルの観察により、接合部界面近傍では Cu の結晶粒径が母材  $12.2\mu\text{m}$  に対して  $2.9\mu\text{m}$  と微細化すること、Cu 結晶粒微細化は、超音波加振に伴う塑性流動起因の再結晶や摩擦熱による動的再結晶に起因することを示している。高温保持試験および試験後の引張試験および組織解析結果から、473K 保持試験では Cu 結晶粒が成長するとともに、接合界面近傍で Cu/Ni のスピノーダル分解に起因する Ni 原子の偏在が生じるが、初期接合強度を維持しており高温保持後も高い信頼性を有していることを明らかにしている。これより、全率固溶系である Cu/Ni の超音波接合が可能であることを見出し、また高温保持後の信頼性についても保証できる可能性が高いことを見だしている。

以上のように、本論文は異種金属間の超音波接合について、ナノレベルの観察および分析から接合界面構造と信頼性の関係を明らかにするものであり、学術的に価値が高い。さらに本技術の実用化にも取り組んでおり、今後の半導体パッケージ開発に大きく貢献すると評価できる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【146】

氏 名	屋 代	恒
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)	
学 位 記 番 号	第 2 6 2 1 2 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
工学研究科マテリアル生産科学専攻		
学 位 論 文 名	X 線分析手法を用いた高性能電池材料電極特性に及ぼすナノ構造の評価 方法に関する研究	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐藤 了平	
	(副査) 教 授 廣瀬 明夫 教 授 藤本 公三 准教授 木村 吉秀 准教授 岩田 剛治	

### 論 文 内 容 の 要 旨

燃料電池や Li イオン(二次)電池は、携帯電話やノート型パソコン等のモバイル機器の電源や、自動車用や家庭用、産業用の据え置き型の電源として、今後飛躍的に発展する分野であると言われている。さらに地球温暖化対策における二酸化炭素排出量削減や、電力供給・蓄電問題に対し、燃料電池や Li イオン電池がその問題解決の一旦を担うことを大きく期待されている。燃料電池や Li イオン電池における電極の役割は、表面化学反応(触媒反応)により水素イオンを生成することや Li イオンの脱挿入を行うことにより、電極特性を促進したり阻害したりする要因として、ナノの結晶相構造、粒子径、表面構造そして格子定数といったナノ構造因子が挙げられているが、これらを総合的かつ簡便に分析・評価する方法が望まれている。

これらの電極特性に及ぼすナノ構造因子を X 線回折法(XRD)、TEM 観察などにより分析・評価しているが、様々な課題があるのが実情である。

本研究では、電極特性に及ぼすナノ構造因子に対する新たな分析・評価方法として、X 線吸収分光法(XAFS)、小角 X 線散乱法(SAXS)、in-situ-X 線回折法(XRD)を提案した。これらの提案した分析手法をナノ構造因子に対する分析・評価方法として適用するために、課題を明らかにし以下の解決法を検討した。

X 線吸収分光法による Pt と Ru の合金化形態の評価のためには、高強度の入射 X 線を必要とする。これは、X 線吸収スペクトルの上に現れる非常に微細な振動成分を抽出してフーリエ変換を行い、結合距離成分に分離するためであり、強度が弱いと微細な振動成分が得られずに、フーリエ変換を行ったとの結合距離成分の分離性が悪くなるためである。そこで、X 線源から出射された発散光を効率よく利用するために、湾曲結晶を用いた分光器を開発して測定した。この方式により、従来型である平板結晶分光方式に比べ 2 衍程度の強度向上を達成し、Pt と Ru の合金化形態を明らかにし、ナノ結晶相構造の分析法として、有効であることを見出した。

小角 X 線散乱法による粒子径の評価のためには、やはり高強度の入射 X 線を有する小角 X 線散乱光学系が必要となる。粒子径が数 nm の粒子からの散乱強度は、散乱角が小さな領域に非常に弱く現れるのが特徴である。従来用いられていた小角 X 線散乱光学系は、X 線源から発せられた発散光を極細のスリットで成型していたために、強度の減衰が非常に大きいのが課題であった。そこで、本研究では放物面多層膜ミラー(平行ミラー)を用いて入射 X 線を成型することで、強度ロスを抑えた小角 X 線散乱光学系を使用して、Pt 粒子の粒径分布の分析・評価を可能にした。

LiFePO<sub>4</sub> 表面上にコーティングされたカーボン膜厚の評価には、小角 X 線散乱法を用いた。強度の向上には前述の多層膜ミラーを用いた光学系を用いた。一般的な小角 X 線散乱光学系では、入射 X 線源として Cu-K $\alpha$  線が用いられるが、試料に Fe が含まれると入射 X 線によって Fe が励起されて多量の蛍光 X 線を発し、それが小角 X 線散乱プロファイル上でバックグラウンド成分となる。コーティングされたカーボン膜厚由来の散乱強度は弱いために、バックグラウンドが高いプロファイルでは、それに埋もれてしまう可能性がある。そこで、本研究では Fe を励起せずバックグラウンドが低くなるような X 線源として Co-K $\alpha$  線を用いることにより、LiFePO<sub>4</sub>/C 系のカーシェルナノ構造を分析・評価出来ることを見出した。

最後に、充放電下での格子定数の変化を評価するためには “in-situ” で測定を行う必要がある。そのため、“in-situ” で測定が可能なセルを開発して、その中に電池を擬似的に組み込み、充放電しながら測定できるようなシステムを構築した。

以上により、燃料電池と Li イオン電池の電極特性に及ぼす主要なナノ構造因子を、新たな工夫を加えた 3 つの X 線分析手法を組み合わせることで分析・評価できることを明らかにした。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

燃料電池や Li イオン(二次)電池は、携帯電話やノート型パソコン等のモバイル機器の電源や、自動車用や家庭用、産業用の据え置き型の電源として、今後飛躍的に発展する分野であると言われている。さらに地球温暖化対策における二酸化炭素排出量削減や、電力供給・蓄電問題に対し、燃料電池や Li イオン電池がその問題解決の一旦を担うことを大きく期待されている。燃料電池や Li イオン電池における電極の役割は、表面化学反応(触媒反応)により水素イオンを生成することや Li イオンの脱挿入を行うことにより、電極特性を促進したり阻害したりする要因として、ナノの結晶相構造、粒子径、表面構造そして格子定数といったナノ構造因子が挙げられているが、これらを総合的かつ簡便に分析・評価する方法が望まれている。

本研究では、電極特性に及ぼすナノ構造因子を明らかにするため、取り扱いが容易な X 線吸収分光法(XAFS)、小角 X 線散乱法(SAXS)、in-situ-X 線回折法(XRD)を用いて、分析・評価する方法の確立を目的に検討を行っている。

その結果、X 線吸収分光法による Pt と Ru の合金化形態の評価のためには、高強度の入射 X 線を必要とする。これは、X 線吸収スペクトルの上に現れる非常に微細な振動成分を抽出してフーリエ変換を行い、結合距離成分に分離するためであり、強度が弱いと微細な振動成分が得られずに、フーリエ変換を行ったとの結合距離成分の分離性が悪くなるためである。そこで、X 線源から出射された発散光を効率よく利用するために、湾曲結晶を用いた分光器を開発して測定した。この方式により、従来型である平板結晶分光方式に比べ 2 衍程度の強度向上を達成し、Pt と Ru の合金化形態を明らかにし、ナノ結晶相構造の分析法として、有効であることを見出している。

小角X線散乱法による粒子径の評価においては、同様に高強度の入射X線を有する小角X線散乱光学系が必要となる。粒子径が数nmの粒子からの散乱強度は、散乱角が小さな領域に非常に弱く現れるのが特徴である。従来用いられていた小角X線散乱光学系は、X線源から発せられた発散光を極細のスリットで成型するために、強度の減衰が非常に大きいのが課題であった。そこで、本研究では放物面多層膜ミラー(平行ミラー)を用いて入射X線を成型することで、強度ロスを抑えた小角X線散乱光学系を使用して、Pt粒子の粒径分布の分析・評価を可能にしている。

LiFePO<sub>4</sub>表面上にコーティングされたカーボン膜厚の評価においては、小角X線散乱法を用いた。強度の向上には前述の多層膜ミラーを用いた光学系を用いた。一般的な小角X線散乱光学系では、入射X線源としてCu-K $\alpha$ 線が用いられるが、試料にFeが含まれると入射X線によってFeが励起されて多量の蛍光X線を発し、それが小角X線散乱プロファイル上でバックグラウンド成分となる。コーティングされたカーボン膜厚由來の散乱強度は弱いために、バックグラウンドが高いプロファイルでは、それに埋もれてしまう可能性がある。そこで、本研究ではFeを励起せずバックグラウンドが低くなるようなX線源としてCo-K $\alpha$ 線を用いることにより、LiFePO<sub>4</sub>/C系のコアシェルナノ構造を分析・評価出来ることを見出している。

また、充放電下での格子定数の変化を評価するためには“in-situ”で測定を行う必要がある。そのために、“in-situ”で測定が可能なセルを開発して、その中に電池を擬似的に組み込み、充放電しながら測定できるようなシステムを構築し、分析・評価を可能にしている。

以上のように、本論文は燃料電池とLiイオン電池の電極特性に及ぼす主要なナノ構造因子を、新たな工夫を加えた3つのX線分析手法を組み合わせることで総合的かつ容易に分析・評価できることを明らかにしたものである。これらの成果は本系に限らず、益々微細・高密度・高機能化する次世代ナノデバイスのナノ構造分析・評価・設計に対して多大な知見を与え、工業的かつ学術的に大きな意義を与えるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

#### 【147】

氏名	いく 幾 世 かず 将
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26213号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科マテリアル生産科学専攻
学位論文名	質量分離イオンビーム装置によるプラズマディスプレイパネル(PDP) セル保護膜のスパッタ解析
論文審査委員	(主査) 教授 浜口 智志 (副査) 教授 平田 好則 教授 藤原 康文

#### 論文内容の要旨

本論文では、プラズマディスプレイパネル(PDP)セル内における保護膜である酸化マグネシウム(MgO)及びその水酸化物である水酸化マグネシウム(Mg(OH)<sub>2</sub>)のスパッタ率のデータベースを構築するため、低エネ

ルギー質量分離イオンビーム装置を用いて種々の実験を行った研究について報告した。本研究で使用したイオンビーム装置は、質量分離器によってビーム中から不純物イオンなどを除去することができ、質量・エネルギー分折器によって照射イオンの質量とエネルギーを正確に測定できるため、本実験は非常に高精度に行われた。

はじめに金基板に対して希ガス(ヘリウム、ネオン、アルゴン、クリプトン、キセノン)イオンを照射し、低エネルギー領域について、金のスパッタ率を詳細に測定した。本装置による測定結果は文献のデータと概ねよく一致し、信頼性のあるフィッティング関数を得られた。この結果から、本装置による測定システムの信頼性が確認された。さらに、ネオン以上の質量をもつ希ガスイオンを照射した場合には、金スパッタ率の照射イオン質量依存性が弱いことも明らかとなった。また、金の自己照射を行った実験では、照射イオンのエネルギーが200eV以下の場合には基板表面への堆積、それよりも高い場合にはスパッタリングが起こることが分かった。

続いてSiO<sub>2</sub>またはポリメタクリル酸メチル樹脂(PMMA)に対してCF<sub>3</sub><sup>+</sup>イオン、さらに紫外線を重畠照射し、重畠の有無によるスパッタ率の変化を比較した。その結果、SiO<sub>2</sub>の場合では、光照射を重畠したほうがビーム単独照射よりもスパッタ率が低下した。一方、PMMAでは、光照射を重畠した場合にそれぞれを単独で照射した場合の合計よりも膜厚減少量が増大した。これらの実験により、イオンビームと紫外線との間に、スパッタリングにおける何らかの相乗効果があることが分かった。

PDPのセル内では、特にMgOの物理的なスパッタが問題となるため、低エネルギー領域における希ガスイオンによるMgOスパッタ率の測定を行った。本実験によって、希ガスイオンによる微結晶MgOのスパッタ率データベースを、完全に近い形で実験的に定めることができた。また、ネオン以上質量の大きな希ガスイオンによるスパッタ率は、照射イオン質量依存性が弱いことも明らかとなった。

MgOと同様の手法で希ガスイオンによるMg(OH)<sub>2</sub>スパッタ率の測定を行った。従来、MgOと比べてMg(OH)<sub>2</sub>はスパッタされやすいと考えられていたが、本研究によって、同一の照射条件では、両者の膜厚減少量はほぼ等しいことが示された。MgOとMg(OH)<sub>2</sub>のスパッタ率を比較すると、同じイオン照射条件下では、Mg(OH)<sub>2</sub>のスパッタ率のほうがやや低いことが明らかとなった。また、MgOや金の場合同様に、ネオン以上質量の大きな希ガスイオンによるMg(OH)<sub>2</sub>スパッタ率は弱い質量依存性を示した。

本研究の実験により、これまで定説とされていた、希ガスによるMgOスパッタ率に明確な質量依存性が存在するという先行研究が誤りであることを証明した。また本研究は、PDP産業への応用のみでなく、スパッタリングの物理を研究する上でも非常に有用な、低エネルギー領域での詳細なデータベースを提供した。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文では、プラズマディスプレイパネル(PDP)セル内における保護膜である酸化マグネシウム(MgO)及びその水酸化物である水酸化マグネシウム(Mg(OH)<sub>2</sub>)のスパッタ率のデータベース構築と、スパッタの物理機構を理解することを最終目的として、低エネルギー質量分離イオンビーム装置を用いて、精度の高いエッティング計測を、様々な材料に対して行った。とくに、本研究の初期には、実験で使用する質量分離イオンビーム装置が、正確なスパッタ率を計測することができるかどうかを、金など、ある特定の希ガスイオン照射によるスパッタ率が幅広く知られている材料を用いて、実験系の正しさを、厳密に議論している。さらに、各種の希ガス(ヘリウム、ネオン、アルゴン、クリプトン、キセノン)イオンによる、金のスパッタ率を、本装置が得意とする低エネルギー領域について、詳細に測定し、新たに、金のスパッタ率データベースを提供している。さらに、ネオン以上の質量をもつ希ガスイオンを照射した場合には、金スパッタ率の照射イオン質量依存性が弱いこと、また、金の自己照射においては、照射イオンのエネルギーが200eV以下の場合には基板表面への堆積、それよりも高い場合にはスパッタリングが起こること等を明らかにした。

本研究の本題は、プラズマディスプレイパネル(PDP)の寿命と発光効率に大きな影響を持つMgO層の、低エネルギー領域におけるスパッタ特性を調べることにある。PDPセル内のMgO膜は、大気圧に近い条件で放電されるプラズマからの低エネルギーイオンばかりでなく、紫外線にも、常に曝されている。本論文では、MgO膜ではないが、別の薄膜材料を用いて、スパッタリングに対する紫外線の重畠照射についても実験を行っており、実際に、紫外線照射がイ

オニによるスパッタプロセスに相乘的に影響する場合があることが明確に示されている。

MgO および、不純物である水の混入において MgO 表面が改質された結果生じると考えられている  $Mg(OH)_2$  に対して、幅広いイオン種と入射エネルギー領域において、本論文が、質の高いデータベースを実験的に構築したことは、本研究の特筆すべき点である。特に、これまで定説とされていた、希ガスによる MgO スパッタ率に明確な質量依存性が存在するという先行研究が誤りであることを証明し、正しいスパッタ率データを実験的に小さな誤差を得たことは、PDP セルの製造プロセス開発研究ばかりでなく、スパッタリング物理の基礎的研究に対して、極めて重要な貢献をしたと考えられる。

以上のように、本論文は、各種材料のスパッタ率の厳密な測定法を開発し、特に、今まで全くといってよいほど知られていなかった低入射エネルギー領域における MgO や  $Mg(OH)_2$  等、各種の材料のスパッタ率に対する質の高いデータベースを提供している。また、個別の材料によらないスパッタの特性（例えば、入射イオンの質量に対するスパッタ率の弱い依存性等）について、実験的に精密なデータを蓄積したうえで、その原因に対する考察が行われている。更に、本研究のデータベースは、高い二次電子放出係数を有する保護膜の（MgO 以外の）材料選定と、放電の高効率化を目指した放電シミュレーション研究など、長寿命で低消費電力の PDP セル開発に必要不可欠な研究に、すでに活用されている。このように、本研究の成果は、学術的に新規で奥が深く、また、産業応用としての価値も極めて高い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

#### 【148】

氏 名	藤野 純司
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26214 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	工学研究科マテリアル生産科学専攻
論 文 審 査 委 員 (主査)	教授 藤本 公三
(副査)	教授 廣瀬 明夫 教授 上西 啓介 准教授 福本 信次

#### 論 文 内 容 の 要 旨

地球温暖化対策や省エネルギーを目的に、効率的に電気エネルギーを生成・輸送・再生するインバータなどの電源制御モジュールが幅広く普及しつつある。また、高速大容量通信を実現する高周波パワーアンプなどの信号増幅モジュールも効率化が求められている。これらパワーモジュールは、高電圧・大電流・高周波制御にともなう高い発熱密度を有しており、放熱設計が重要課題となっている。また、近年、高周波特性に優れた InP や GaN の実用化が進められているが、これらの素子は残留熱応力による特性への影響が大きく、低いプロセス温度の接合技術が求められてきた。

本研究は、パワーモジュールの高品質・高信頼化を目的として、放熱性向上のためのボイドレス実装および実装時の低残留応力化を目指した低温実装技術の確立に主眼をおいて研究を行ったものである。

放熱設計において、重要なことは放熱経路の確保であり、その阻害要因の最も大きなものは、ダイボンディング部界面のボイド形成である。パワーモジュールのダイボンディング部における実装プロセスのその場観察、および、界面反応現象を考察・検討した結果、ダイボンディング部でのボイド形成の主因子として、フラックス等に含まれる溶剤成分および水分の気化によるものと、実装時の界面反応による接合部の低融点化現象であることを明確にした。溶剤成分および水分の気化とともにボイドに関しては、実装部のボイド排出経路の確保に着目し、高融点はんだパンプの形成、大面积ダイボンディング部の分割構造を提案し、接合部に生じるボイドを  $\phi 0.2$  mm 以下にし、その発生箇所も外周部に限定できる実装構造を確立した。また、Au-Sn はんだ接合部への Ni拡散にともなう低融点化現象を確認し、材料間の拡散現象に基づく材料設計を行い、Ti層の拡散による等温凝固を活用した接合プロセスによって、吸湿リフロー時にはく離に起因するボイドが抑制できることを示した。

接合プロセスの低温化としては、超音波ダイボンディングプロセスおよび導電性接着剤による実装の検討を行った。半導体素子とセラミックスサブマウントとの超音波接合の研究において、蒸着によって形成した Au-Sn はんだ層をインサート材として供給することで、 $1 \text{ mm}^2$  程度の大面积全面接合が可能であることを明確にした。この際、接合部の温度が融点を超えると液相が生成する。超音波振動による摩擦熱が減少し、接合部の温度が降下する。温度が融点以下になると液相が消失するため再び摩擦による温度上昇が始まる。その結果、融点近傍で一定温度となる自己制御性が発動することを明らかにし、周辺部材への熱影響を抑制しながら、十分な耐熱性を有する接合部の形成が可能となった。さらに、Cu端子とパワー半導体素子の Al 電極の接合への導電性接着剤の適用検討を行い、Al の自然酸化膜の電気抵抗への影響を明らかにし、Al 電極に塗布した Ag ベースト中にプローブを差し込んでスクラッチする手法を提案し、再酸化を抑制しながら Al 新生面を創成して Ag フィラーとの接触部の電気抵抗を低減することが可能となった。

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

地球温暖化対策や省エネルギーを目的に、効率的に電気エネルギーを生成・輸送・再生するインバータなどの電源制御モジュールが幅広く普及しつつある。また、高速大容量通信を実現する高周波パワーアンプなどの信号増幅モジュールも効率化が求められている。これらパワーモジュールは、高電圧・大電流・高周波制御にともなう高い発熱密度を有しており、放熱設計が重要課題となっている。また近年、高周波特性に優れた InP や GaN の実用化が進められているが、これらの素子は残留熱応力による特性への影響が大きく、低いプロセス温度の接合技術が求められてきた。本研究は、パワーモジュールの高品質・高信頼化を目的として、放熱性向上のためのボイドレス実装および実装時の低残留応力化を目指した低温実装技術の確立に主眼をおいて研究を行ったものである。

放熱設計において、重要なことは放熱経路の確保であり、その阻害要因の最も大きなものは、ダイボンディング部界面のボイド形成である。パワーモジュールのダイボンディング部における実装プロセスのその場観察、および、界面反応現象を考察・検討した結果、ダイボンディング部でのボイド形成の主因子として、フラックス等に含まれる溶剤成分および水分の気化によるものと、実装時の界面反応による接合部の低融点化現象であることを明確にした。溶剤成分および水分の気化とともにボイドに関しては、実装部のボイド排出経路の確保に着目し、高融点はんだパン

の形成、大面積ダイボンディング部の分割構造を提案し、接合部に生じるポイドを $\phi 0.2$  mm以下にし、その発生箇所も外周部に限定できる実装構造を確立した。また、Au-Snはんだ接合部へのNi拡散にともなう低融点化現象を確認し、材料間の拡散現象に基づく材料設計を行い、Ti層の拡散による等温凝固を活用した接合プロセスによって、吸湿リフロー時にはく離に起因するポイドが抑制できることを示した。

接合プロセスの低温化としては、超音波ダイボンディングプロセスおよび導電性接着剤による実装の検討を行った。半導体素子とセラミックスサブマウントとの超音波接合の研究において、蒸着によって形成したAu-Snはんだ層をインサート材として供給することで、1mm<sup>2</sup>程度の大面積全面接合が可能であることを明確にした。この際、接合部の温度が融点を超えると液相が生成する。超音波振動による摩擦熱が減少し、接合部の温度が降下する。温度が融点以下になると液相が消失するため再び摩擦による温度上昇が始まる。その結果、融点近傍で一定温度となる自己制御性が発動することを明らかにし、周辺部材への熱影響を抑制しながら、十分な耐熱性を有する接合部の形成が可能となった。さらに、Cu端子とパワー半導体素子のAl電極の接合への導電性接着剤の適用検討を行い、Alの自然酸化膜の電気抵抗への影響を明らかにし、Al電極に塗布したAgペースト中にプローブを差し込んでスクラッチする手法を提案し、再酸化を抑制しながらAl新生面を創成してAgフィラーとの接触部の電気抵抗を低減することが可能となった。

以上のように、本論文はパワーモジュールのダイボンディング部において生じる種々の現象を主に材料およびプロセスの視点から明らかにしており、その信頼性向上に成功している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【149】

氏 名	緒 方 修 二
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	工学研究科電気電子情報工学専攻
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 伊瀬 敏史 (副査) 教授 舟木 剛 教授 高井 重昌 教授 谷野 哲三 教授 白神 宏之 准教授 三浦 友史

### 論 文 内 容 の 要 旨

パワーエレクトロニクス技術は重要性を増しており、パワーエレクトロニクス装置に用いられるパワー半導体素子は、スイッ칭損失および導通損失の低減、高耐圧化、高温動作化など、さらなる高性能化が要求されている。このため、スイッ칭素子に関しては種々の構造が提案され、これらの取り組みによりスイッ칭素子の特性は改善してきた。一方、ダイオードの特性改善は、材料であるSiの物性限界に直面し、困難な状況になっている。このSiの物性限界を打破して飛躍的な特性改善を図るためにには、Siに比べて優れた物性値を持つSiCなどのワイドバンドギャップ半導体を用いたダイオードを開発することがわめて有効な手段であると考えられる。

日本国内においては、SBDやFETなどのユニポーラ素子の研究が盛んに行われている。しかし、ユニポーラ素子では、オン抵抗が耐圧の2~2.5乗に比例して大きくなる。そのため、高電圧分野でのSiC素子の応用には、少数キャリヤ注入による伝導度変調効果が期待できるバイポーラ素子が用いられると考えられる。バイポーラ素子には、pinダイオード、バイポーラトランジスタ、IGBT、GTOなどがある。バイポーラ素子では、少数キャリヤ蓄積効果によりオン抵抗は低減されるが、ターンオフ時には逆回復電流が流れ、スイッキング時間とスイッキング損失が増大する。ユニポーラ素子とバイポーラ素子の棲み分けとしては、SiC素子の場合、耐圧3~5 kVまではユニポーラ素子でも低オン抵抗を実現できるため、SiCバイポーラ素子の適用範囲は5~10 kV以上の高耐圧領域と考えられる。

電力分野における直流送電や、周波数変換等には大容量の電力変換装置が用いられており、これらの装置には高耐圧・大容量で低損失なパワー半導体素子が必要である。SiCバイポーラ素子はこうした分野に適しているが、日本国内ではSiCバイポーラ素子の開発はあまり行われていない。

本研究においては、SiC pnダイオードを開発すると共に、SiC pnダイオードを電力変換装置へ適用した場合の効果を評価することを目的とした。

本論文は、これらの背景と目的より動機づけられた一連の研究から得られた成果をまとめたもので、6つの章から構成される。

第1章では、本研究の背景として、パワー半導体への要求事項とSiC半導体の特徴と期待される効果を述べると共に、技術課題を示し、本研究の目的を明確に位置づけた。

第2章では、高耐圧SiC pnダイオードを設計・試作し、その静特性、逆回復特性および過渡順特性を測定評価した結果について述べた。静特性の測定では、バイポーラ素子の特徴である伝導度変調が起こっていることを確認した。また、過渡順特性のデータから、試作したダイオードの順電圧が、接合温度にかかわらず、最適値付近の値を保つことを確認した。

第3章では、平型4H-SiC pnダイオードを設計・試作し、その静特性、逆回復特性および熱特性を測定評価した結果について述べた。静特性については、平型4H-SiC pnダイオードとSiC SBDの、順電圧と導通損失の比較を行った。逆回復特性については、平型4H-SiC pnダイオードと2.5 kV級Si-IGBTモジュール内蔵FWDの損失を比較した。熱特性については、平型4H-SiC pnダイオードと平型Siダイオードの許容可能なパルス負荷を比較した。

第4章では、SiC pnダイオードのサージ電流耐量を測定評価した結果について述べた。

第5章では、無効電力を発生するSTATCOM用IGBTインバータの冷却フィンを簡素化するために、平型4H-SiC pnダイオードを、4.5 kV Si-IGBTと組み合わせる構成が、冷却系に与える効果を検討した。

第6章では、本研究から得られた成果を総括すると共に、今後の課題を述べた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、SiC pnダイオードを開発すると共に、SiC pnダイオードを電力変換装置へ適用した場合の効果を評価することを目的とした研究をまとめたものである。パワーエレクトロニクス技術は重要性を増しており、その装置に用いられるパワー半導体素子は、スイッ칭損失および導通損失の低減、高耐圧化、高温動作化など、さらなる高性能化が要求されている。そのため、スイッ칭素子に関しては種々の構造が提案され、これらの取り組みによりスイッ칭素子の特性は改善してきた。一方、ダイオードの特性改善は、材料であるSiの物性限界に直面し、困難な状況になっている。このSiの物性限界を打破して飛躍的な特性改善を図るためにには、Siに比べて優れた物性値を持つSiCなどのワイドバンドギャップ半導体を用いたダイオードを開発することがわめて有効な手段であると考えられる。日本国内においては、ショットキーパリアダイオード(SBD)やFETなどのユニポーラ素子の研究が盛んに行われている。しかし、ユニポーラ素子ではオン抵抗が耐圧の2~2.5乗に比例して大きくなる。そのため、高電圧分野での

SiC 素子の応用には、少数キャリヤ注入による伝導度変調効果が期待できるバイポーラ素子が用いられると考えられる。ユニポーラ素子とバイポーラ素子の棲み分けとしては、SiC 素子の場合耐圧 3~5 kV まではユニポーラ素子でも低オノン抵抗を実現できるため、SiC バイポーラ素子の適用範囲は 5~10 kV 以上の高耐圧領域と考えられる。バイポーラ素子では、少数キャリヤ蓄積効果によりオノン抵抗は低減されるが、ターンオフ時には逆回復電流が流れ、スイッチング時間とスイッチング損失が増大する。バイポーラ素子には、pn ダイオード、バイポーラトランジスタ、IGBT、GTO などがあるが、本論文では pn ダイオードに焦点を当て、素子のチップ単体の開発から平型素子の開発、さらに応用面から見た特性の評価までの研究をまとめている。本研究で得られた成果は以下で要約される。

- 1) 従来のメサ型やプレーナ型 JTE (Junction Termination Extension) に代わる新構造のメサ JTE 構造を持つ SiC pn ダイオードを設計・試作し、その静特性、逆回復特性および過渡順特性を測定評価した結果、静特性の測定では、5kV の耐圧とバイポーラ素子の特徴である伝導度変調が起っていることを確認している。また、過渡順特性から、試作したダイオードの順電圧が接合温度にかかわらず最適値付近の値を保つことを確認している。
- 2) 開発した SiC pn ダイオードを 5 チップ並列接続した平型 4H-SiC pn ダイオードを設計・試作し、その静特性、逆回復特性および熱特性を測定評価している。静特性については、平型 4H-SiC pn ダイオードと SiC SBD の順電圧と導通損失の比較を行っている。逆回復特性については平型 4H-SiC pn ダイオードと 2.5 kV 級 Si-IGBT モジュール内蔵ダイオードの損失を比較している。熱特性については平型 4H-SiC pn ダイオードと平型 Si ダイオードの許容可能なパルス負荷を比較している。これらの結果により開発した SiC pn 平型ダイオードが優れた特性を持つことを示している。
- 3) 開発した SiC pn ダイオードのサージ電流耐量を測定評価した結果について述べ、優れたサージ電流耐量を有することを示している。
- 4) 無効電力を発生する STATCOM 用 IGBT インバータの冷却フィンを簡素化するために、開発した平型 SiC pn ダイオードと 4.5 kV Si-IGBT と組み合わせる構成が冷却系に与える効果を検討し、その優位性を示している。

以上のように、本論文は開発した SiC pn ダイオードについて素子単体だけでなく、応用面からも優位性を明らかにし、この分野の技術の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 論文内容の要旨

本論文では、時間付き離散事象システムに対する分散スーパーバイザ制御について考察した。まず、第 1 章では本研究の背景と内容について大まかな説明を行った。時間付き離散事象システムのモデルとしては、オートマトンベースのモデルを用いた。第 2 章では、主にそのモデル化の過程について述べた。また、第 3 章では、制御手法である分散スーパーバイザ制御について述べた。この枠組みでは、各ローカルスーパーバイザは、その生起を許可する事象の集合だけでなく、生起を強制する事象の集合をも決定する制御器として定義された。そのため、可制御事象の許可に関する判断だけでなく、強制可能事象の強制に関する判断も何らかの方法で統合される必要があった。本論文では、強制可能事象の強制のための判断統合ルールとして、AND ルール、OR ルール、およびそれらを用いた混合ルールを適用した場合について考えた。第 4 章では、言語として与えられた制御仕様が満足されるような分散スーパーバイザの存在性について議論した。まず、強制可能事象の強制のための判断統合ルールとして、AND ルールを用いた場合と OR ルールを用いた場合とでは、分散スーパーバイザが存在する言語のクラスが異なることを明らかにした。また、それぞれの場合について、制御仕様が満足されるような分散スーパーバイザの存在条件を導出した。さらに、AND ルールと OR ルールを用いた場合の結果を一般化するために、それらを用いた混合ルールを適用した場合についても議論した。このルールを適用するためには、強制可能事象集合を、強制に関する判断統合のために AND ルールが適用される強制可能事象の集合と、OR ルールが適用される強制可能事象の集合とに分割する必要があった。まずは、このような分割が与えられたものとして、分散スーパーバイザの存在条件を導出し、その検証方法を提案した。その後、適切な強制可能事象集合の分割を求める方法を提案した。与えられた制御仕様言語が前述のような分散スーパーバイザの存在条件を満たさなかった場合、それを満たすような部分言語を計算する必要があった。そこで、第 5 章では、可制御事象の許可のためには OR ルールを、強制可能事象の強制のためには AND ルールを用いた場合について、そのような部分言語を求める方法について議論した。また、提案した手法で得られる部分言語を満足させる分散スーパーバイザを構成する手法について議論した。

## 論文審査の結果の要旨

近年、組込みシステムのネットワーク化が進んでおり、大規模複雑なリアルタイムシステムの性能を保証することは重要な問題である。事象の生起による状態遷移に基づく離散事象システムは、リアルタイム制約に対する制御問題に適したシステムモデルであり、システム制御工学の立場から、リアルタイム制約を有する時間付き離散事象システムのスーパーバイザ制御に関する研究が活発に行われている。通常のスーパーバイザ制御における制御動作は、システムにおける事象の生起の許可、禁止であるが、リアルタイム制約に対しては、事象の強制といった制御動作を取り扱う必要がある。そこで本論文では、強制可能事象をもつ時間付き離散事象システムを対象とし、特に事象の強制に着目した分散スーパーバイザ制御について考察されている。分散スーパーバイザ制御では、複数のローカルスーパーバイザにより、対象システムを制御するため、各ローカルスーパーバイザの制御判断を何らかのルールで統合する必要がある。本論文では、強制可能事象の強制のための判断統合ルールとして、AND ルール、OR ルール、およびそれらの混合ルールが用いられている。得られた主要な成果は以下の通りである。

- (1) まず、AND ルールを用いた場合と OR ルールを用いた場合では、分散スーパーバイザが存在するような制御仕様言語のクラスが異なることが明らかにされている。そして、それぞれのルールのことで、与えられた制御仕様言語が満足されるような分散スーパーバイザが存在するための必要十分条件が示され、さらに、その検証方法が提案されている。
- (2) AND ルールと OR ルールの一般化である混合ルールを用いるためには、強制可能事象集合を、AND ルールが適用される集合と OR ルールが適用される集合に分割する必要がある。そこでまず、そのような分割が与えられたもので、分散スーパーバイザが存在するための必要十分条件が導出されている。そして、その条件に基づき、分散スーパーバイザの存在を保証するような、強制可能事象集合の分割方法が提案されている。

【150】

氏名	野村 雅司
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 26216 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	強制可能事象をもつ時間付き離散事象システムにおける分散スーパーバイザ制御
論文審査委員	(主査) 教授 高井 重昌 (副査) 教授 伊瀬 敏史 教授 舟木 剛 教授 谷野 哲三 教授 白神 宏之 准教授 宮本 俊幸

(3) 与えられた制御仕様言語が分散スーパーバイザの存在条件を満たさない場合には、それが満たされるような仕様言語の部分言語を計算する必要がある。そこで、ANDルールを用いた場合において、そのような部分言語の計算方法が提案されている。さらに、計算された部分言語に対して、効率的な分散スーパーバイザの構成方法が明らかにされている。

以上のように、本論文では、時間付き離散事象システムの分散スーパーバイザ制御において、分散スーパーバイザの存在条件とその検証方法、分散スーパーバイザの構成法などの理論的成果が得られており、時間付き離散事象システムの制御理論構築に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【151】

氏 名	ウ ティン Wu Ting
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 1 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	工学研究科電気電子情報工学専攻  Observation of lightning narrow bipolar event with LF lightning location systems and phased array radar  (LF 帯雷放電標定装置とフェーズドアレイレーダーを用いた NBP の観測)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 舟木 剛  (副査) 教 授 河崎 善一郎 准教授 牛尾 知雄 教 授 伊瀬 敏史 教 授 高井 重昌 教 授 谷野 哲三 教 授 白神 宏之

### 論 文 内 容 の 要 旨

Lightning narrow bipolar event (NBE) is one of the most mysterious types of lightning discharge. Since its discovery in the 1980s, both ground-based and satellite-based observations have been carried out in many regions of the world. There have been numerous studies on its characteristics of waveform, radiation, physical mechanism and meteorological context. However, there are still many special characteristics of NBE that are difficult to understand, and many fundamental problems such as its production mechanism and relationship with thunderstorm are waiting to be answered. In this thesis, I will analyze characteristics of NBE from multiple respects based on observations with both LF lightning location system and phased array radar.

This thesis consists of seven chapters, organized as follows:

In Chapter 1, I introduce basic types and characteristics of lightning discharges and the general relationship between NBE and normal lightning. Then I review some important studies on NBE and summarize its general characteristics. At last, I present the objective and main contents of this thesis.

Chapter 2 introduces experiments, instrumentations and data for this study. There are four experiments in four different regions. LF lightning location system was built for each experiment. In the experiment

in Osaka region, a phased array radar was utilized. General properties of the LF lightning location system and the phased array radar are presented.

Chapter 3 deals with waveform characteristics of NBE. First, large electric field changes produced by NBEs are analyzed. Peak magnitude of electric field changes produced by return strokes, positive and negative NBEs are compared with each other. It is found that NBEs generally produce larger electric field changes than return strokes do, and negative NBEs are more powerful than positive NBEs. Then the characteristic of temporal isolation of NBE is statistically analyzed. NBEs are usually found isolated with other discharge processes. However, some portion of NBEs can be the initiation processes of regular discharge processes, and in this case, positive NBEs have much higher possibility than negative NBEs. At last, characteristics of ionospheric reflection pairs of NBEs are analyzed. Ionospheric reflection pairs are formed when the LF radiation of NBE is reflected at the ionosphere and the ground. The arrival time and magnitude of these pulses are analyzed with a simple model.

Chapter 4 focuses on the discharge height of NBE. Discharge height is essential for understanding NBE because it determines position of NBE in a thunderstorm. I develop a method to locate NBE using its ionospheric reflection pairs. This method is much more accurate than traditional TOA or interferometry techniques. With this method, discharge heights of thousands of both polarities of NBEs are computed, and it is found that positive NBEs mainly occur at the height of 7–15km, corresponding to the region between the main negative charge layer and the upper positive charge layer, while negative NBEs mainly occur at the height of 15–18km, corresponding to the region between the upper positive charge layer and the screening negative charge layer at the cloud top. Further, variation of NBE discharge height in two thunderstorms are analyzed, and it is found that for a given short time period in a single thunderstorm, negative NBEs are always observed to occur at a higher altitude than positive NBEs, indicating a dividing charge layer between positive NBEs and negative NBEs.

Chapter 5 focuses on the relationship between NBE and thunderstorm. First, a statistical study on the relationship is presented, confirming the general result that NBE rate increases with increasing convective strength. It is also found that the percentage of negative NBE seems to increase with increasing convective strength. In another word, as the thunderstorm grows more vigorous, it is more inclined to produce negative NBE. Based on the observation of phased array radar with unprecedented high temporal and spatial resolution, the spatial relationship between NBE and thunderstorm is analyzed. It is found that negative NBEs are usually located very close to the cloud top of thunderstorm; they can be either at the inner or the outer boundary of the cloud top. Positive NBEs, on the other hand, are always located well inside thundercloud. It seems that negative NBEs can only be produced in thunderstorms with cloud top higher than about 14 km. Numerous thunderstorms with lower height did not produce any negative NBE.

Chapter 6 discusses some major problems on NBE. First, I analyze the possibility of NBE production in winter thunderstorm based on our observation in Hokuriku region of Japan. Second, I put forward a hypothesis that NBEs can only be produced above certain height, that is, there is a height threshold for NBE production. Finally, I suggest a way to monitor severe thunderstorm with NBE.

Chapter 7 summarizes all the conclusions of this thesis.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、学位申請者 Wu Ting 君が大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻在学中に実行した雷放電に伴う Narrow bipolar event (NBE) についてまとめたものである。

1章では、NBE の基本的性質と本論文のモチベーションが述べられている。

2章では本論文の主な観測装置である LF 帯広帯域干渉計、フェーズドアレイレーダーについてその詳細が述べられている。両装置とも大阪大学で設計および開発を行った装置であり、前者は雷放電から放射される LF 帯電磁波を受信し

電波源の位置標定する装置で、後者は仰角方向に電子スキャンを適応した高速スキャン気象レーダである。また本論文で行った観測（中国、大阪、石川）について詳細が述べられている。

3章では観測されたNBEの電磁波形について詳細に議論している。NBEに伴う電界変化の大きさや他の雷放電との関係について解析している。その結果、NBEによる電界変化は帰還雷撃に伴う電界変化よりも通常大きく、さらに負極性のNBEが正極性のものと比較し、より電界変化が大きいことを示した。また、NBEは雷放電課程とは時間的に離れて発生するとされるが、いくつかのNBEは雷放電の初期段階に発生することを示した。

4章では、NBEの発生高度について述べている。NBEの発生高度はNBEの発生メカニズムと大きく関係があるため重要なパラメータであることが知られている。本論文ではNBEの直達波と電離層で反射するsky waveの観測結果から到達時間差法を用いてNBEの発生高度を推定している。その結果正極性NBEは積乱雲の負電荷領域と上部正電荷領域の間に相当する高度7km~15kmで発生していることを示した。一方、負極性NBEは上部正電荷領域の上端に相当する15km~18kmで発生することを明らかにした。さらに単一積乱雲の解析を行い、負極性NBEの発生硬度が正極性NBEよりも常に高い高度で発生することを示した。

5章ではフェーズドアレイレーダーを用いてNBEと積乱雲の内部構造の比較を行い両者の関係について議論した。統計的解析から、積乱雲の成長に伴いNBEが増加することを示した。また負極性NBEは積乱雲が非常に発達した場合に限り発生することを示した。事例解析により負極性NBEはエコー頂が14kmを超える積乱雲の最上部のみで発生し、14kmよりエコー頂高度が低い積乱雲においては負極性NBEが発生しないことを示した。

6章ではこれまでの解析結果を受けてNBEの発生メカニズムおよび発生条件などを検討している。さらに負極性NBEが非常に発達した積乱雲からのみ発生することを用いた、積乱雲アラームを提案している。

本論文では研究者の間で注目されているNBEについて様々な角度から独自の考察を行い、NBEのメカニズムを議論している。これらは雷放電メカニズムを理解する上で重要な結果を示しており、今後、雷害対策や雷放電発生予測に関する情報を提供する上で重要な役割を果たすと考えられ、電気電子システム工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 論文内容の要旨

高速点火核融合では、多数の高エネルギーレーザーを燃料球に照射することで爆縮された高密度プラズマが、超高強度レーザーによって生成された高速電子により強制的に追加熱され、点火に至る。この高速電子の生成過程及び高密度プラズマ中の輸送過程は、続く高密度プラズマの加熱物理に深く影響すると考えられる。また、高密度プラズマ領域におけるエネルギー輸送に関しては、電磁場の集団的な効果に比べ衝突散乱過程による効果が大きいと報告されている。

一方で、電子磁気流体モデルを用いた理論解析から、電子流による自発磁場と不均一で急峻な密度勾配によって印加されるドリフトに伴ってその電子流は半径内側にピンチされ電磁ショック構造を持つと考えられる。

このような背景の下、著者は、(1)粒子コード及びモンテカルロコードの構築、(2)モンテカルロコードを用いた、高密度プラズマを抜けてきた高速電子のエネルギースペクトル及び高密度プラズマに対する高速電子のエネルギー付与を見積もる数値シミュレーション、そして、(3)電子磁気流体モデルによるエネルギー散逸構造の形成の理解及び粒子コードを用いた10MeVの電子流による自発磁場と不均一で急峻な密度勾配によって印加されるドリフトの効果の検証を通じて、高速電子の高密度プラズマ中における輸送過程を明らかにすることを目的とし、研究を行った。

まず、高速電子を高密度物質に対して入射し、物質中の粒子輸送過程をモンテカルロコードによって模擬した。この結果、既存の実験で得られたエネルギースペクトルやコアの温度上昇を説明するには十数MeV程度の電子がエネルギーを散逸するような機構を衝突過程以外で考える必要があることを示した。

次に、電子磁気流体モデルを用いた不均一プラズマ中における電子流のエネルギー散逸構造について、磁場発展方程式から説明し、明らかにした。これより、不均一なプラズマ中におけるエネルギー散逸機構が、そのプラズマの密度スケール長に依存することを示した。

さらに、密度勾配を持つ場合と持たない場合のプラズマに対し、10MeVの電子ビームを入射し、電子ビームの挙動を2次元の粒子シミュレーションにより模擬した。この結果、勾配を持つ場合はピンチされたまま電子ビームが進むのに対し、勾配が無い場合はピンチ効果が弱く磁場の弱まる電子ビーム後方から電流の径方向に広がっていくことが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、高エネルギー密度科学のうち、超高強度レーザーにより加速された電子のエネルギー輸送に関する理論シミュレーション手法を用いた研究としてまとめられている。本論文は、以下の5章から構成されている。

第1章は序論であり、高速点火核融合の概要、高強度レーザーによる高速電子生成・伝搬の物理機構について延べ、本研究の位置づけについて説明している。本研究で、高速電子の高密度プラズマ中における輸送過程について議論を行ったことが述べられている。

第2章では、荷電粒子の相互作用とシミュレーションについて説明している。レーザー・プラズマ相互作用に伴い発生する高速電子のエネルギースペクトルを粒子法によって算出し、高密度プラズマコアを想定した高密度物質に対して高速電子を入射し、粒子輸送過程をモンテカルロ法によってシミュレーションを行い、高密度プラズマコアを抜けてきた高速電子のエネルギースペクトルと高密度プラズマコアに対する高速電子によるエネルギー付与に関する結

【152】

氏名	岡林篤紀
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第26218号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	工学研究科電気電子情報工学専攻 高速点火核融合における高密度プラズマ中でのMeV電子による加熱機構 に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田中和夫 (副査) 教授 上田良夫 教授 児玉了祐 教授 飯田敏行 教授 村上匡且 教授 中井光男

果を定量的に示している。この結果、高速電子による高密度プラズマコアの加熱はその密度が  $10^{24}/\text{cm}^3$  にさしかかる表面で主に起こっており、入射端からコアの中心に向かって入射軸周りも一部加熱されていることが説明されている。

このシミュレーション結果を基に、実験で得られたエネルギースペクトルの背景プラズマの圧縮の有無による十数 MeV の電子数の減少やコアの温度上昇を説明するには十数 MeV 程度の大きなエネルギーの電子がエネルギーを散逸するような機構を衝突過程以外で考える必要があると議論されている。

第3章では、電子磁気流体 (EMHD) モデルについて説明している。電子磁気流体モデルを用いた不均一プラズマ中における電子流のエネルギー散逸構造について、電子の流体方程式から磁場発展方程式を導出することで説明している。このモデルに着目し、不均一なプラズマ中におけるエネルギー散逸機構がプラズマの密度スケール長に依存することが示されている。

第4章では、電子磁気流体モデルの運動論的効果について説明されている。電子磁気流体モデルによる物理機構について運動論的効果を含んで取り扱うために必要な2次元および3次元の粒子シミュレーションコードのスキームとシミュレーション結果について述べられている。2次元の粒子シミュレーションコードを用いて、密度勾配を持つ場合と持たない場合のプラズマに対し 10 MeV の電子ビームを入射することで、電子ビームによる自発場と不均一で急峻な密度勾配によって印加されるドリフトが電子ビームの挙動にもたらす効果について定性的に議論している。この結果、勾配を持つ場合はピンチされたまま電子ビームが進むのに対し、勾配が無い場合はピンチ効果が弱く磁場の弱まる電子ビーム後方から電流の径方向に広がっていくことを示している。

第5章は結論であり、各章のまとめが箇条書きにて示されている。

以上のように、本論文は超高強度レーザーにより加速された電子が、レーザー核融合で発生するような高密度プラズマにおいてどのように、エネルギー散逸をするかを、モンテカルロシミュレーション及び、粒子コードシミュレーションを用いて明らかにしている。エネルギー散逸過程の新しい研究提案及び、シミュレーション計算の新しい研究提案が成されており、高エネルギー密度科学の発展に多大な貢献を為した。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【153】

氏 名	瀬 戸 慧 大
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 1 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学 位 論 文 名	超相対論レーザー電子相互作用における放射の反作用の理論研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 長友 英夫 (副査) 教 授 村上 匠且 教 授 田中 和夫 教 授 中井 光男 教 授 上田 良夫 教 授 児玉 了祐 教 授 飯田 敏行

### 論 文 内 容 の 要 旨

技術進歩によりレーザーのピーク強度は年々上昇しており、これまで観測できなかった物理現象をレーザーと電子の相互作用の中に見出せるようになってきた。世界的に目標としているレーザー強度は  $10^{24}\text{W}/\text{cm}^2$  であり、この領域では量子電磁力学効果が観測できると期待されてきた。現状、利用できるのはおよそ  $10^{20}\text{W}/\text{cm}^2$  程度であるが、目標との間に  $10^{22}\text{W}/\text{cm}^2$  における物理過程 “放射の反作用” の基礎的な理論研究を行ってきた。基礎式である Lorentz-Abraham-Dirac 方程式はその解に発散問題を含んでいた。これは Schott 項と呼ばれる放射の反作用を表す 1 つの項であるが、物理的な理解を得られないと考え、まず 2 章では理論の基礎としてエネルギー保存式から Schott 項を取り扱うという方法をとった。結果として、新たに導かれた方程式は発散解を持たないことを数学的に証明することに成功した。この方程式を利用して、3 章では超高強度レーザー (強度  $5 \times 10^{22}\text{W}/\text{cm}^2$ 、波長  $1\mu\text{m}$ 、パルス幅はレーザー周期の 7 倍の平面波)・高エネルギー電子 (1GeV) の衝突配位の計算を行ったところ過去に行われた Landau-Lifshitz の近似式を用いた数値計算の結果を内包しうることが示された。放射の反作用を考慮した場合、レーザーのまだ低強度の部分で電子は慣性の大部分を放射に変換し、レーザーピーク強度付近と相互作用するときには制動放射の影響は外部から注入されたレーザーの影響に比べ無視できる程度となった。その際、相対論レーザー ( $10^{18}\text{W}/\text{cm}^2$  以上の強度を持つレーザー) 特有の 8 の字運動もピーク強度付近で発生することが分かった。また、4 章では低強度レーザー (強度  $1 \times 10^{17}\text{W}/\text{cm}^2$ 、波長  $1\mu\text{m}$ 、パルス幅は 20fsec の平面波)・低エネルギー電子 (静止している電子から 5MeV まで初期のエネルギーを変えた計算を行った) の相互作用において、この場合の放射の反作用の影響はレーザーによる Lorentz 力に比べて  $10^{-11}$  倍と微々たるもので、それゆえ通常は考える必要はなかったが、拡張性の調査のために放射の反作用のモデル間の差を計算したところ、良く利用される Landau-Lifshitz の計算と差異が確認できた。従来の計算方法とのすれば電子の高エネルギー側では見受けられず、低エネルギー側で実験的に観測可能だという提案を示したものであった。この差異は Schott 項の有無に起因したもので、常識的な感覚では新しく提案した方程式の示す結果が有意であり、従来の理論に比べ古典物理のすべてのレンジで利用可能な方程式を導いたと結論付けた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、超相対論レーザー電子相互作用の中で発生すると予測されている放射の反作用についての新たな知見を与え、まとめたものである。本研究で得られた研究成果をまとめると以下のようにになる。

(1) 放射の反作用は制動放射の影響を考慮した荷電粒子運動のことを言うが、これは最もオリジナルな方程式である Lorentz-Abraham-Dirac の理論 (1938 年) を基礎としている。しかしながらこの方程式は発散解を含むために解を得ることができずにいた。この問題を解決するために本論文では Dirac の仮定とは違う仮定を採用することで、発散解を回避した放射の反作用を含む (古典) 運動方程式を導出することに成功した。

(2) 得られた新たな方程式を利用して  $10^{22}\text{W}/\text{cm}^2$  の強度を持つ超相対論レーザーと 1GeV のエネルギーを持つ高エネルギー電子が正面衝突する場合の数値計算を行った結果、レーザー電子相互作用の過程で電子は初期エネルギーの 90% 程度を制動放射で失うことが証明された。この結果は過去に計算された Landau-Lifshitz による近似式を用いた結果と完全に一致しており、高エネルギー電子について計算は信頼性があるという知見を得た。

(3) 得られた方程式を用いて低強度レーザー ( $10^{17}\text{W}/\text{cm}^2$ ) と非相対論速度の電子の相互作用を数値計算した結果、従来利用してきた Landau-Lifshitz よる近似では電子が自信が放射を行ったことを  $\pi/2$  だけずれた時間で感知することに対し、提案された新モデルは時間ずれなく電子が自身の放射を行ったことを感知することが示された。これは古典点電子という、量子論的な電子構造の無いモデルにおいて望まれるべき挙動であり、従来の方法に対し大きな利点で

ある。

以上のように、本論文は超相対論レーザー電子相互作用のみにとどまらず、一般的なレーザー電子相互作用における放射の反作用の計算が可能な大変ダイナミックレンジの広いモデルであり、レーザー電子相互作用のモデル化に多大な貢献をした。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【154】

氏 名	西 田 明 奎
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26220 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	工学研究科電気電子情報工学専攻 レーザーとマイクロパルスパワー技術による高輝度テラヘルツ電磁波発生・制御に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 児玉 了祐 (副査) 教授 田中 和夫 教授 上田 良夫 教授 飯田 敏行 教授 村上 匠且 教授 中井 光男

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年の高強度レーザー技術の進歩は著しく、フェムト秒で数十テラワット級の出力を持ち、集光強度が $10^{21} \text{W/cm}^2$ を越えるような高強度のレーザー装置が開発されている。このようなレーザーの出現により小型の実験装置でも高エネルギー荷電粒子ビームや高密度プラズマが容易に得られるようになってきている。また、高エネルギー電子ビームは学術のみならず産業への応用を視野に入れ研究が行われている。なかでも高エネルギー電子ビームを用いた高輝度の電磁波発生は精力的に行われている研究のひとつであり、光波と電波の中間体に位置するテラヘルツ電磁波は近年研究が始まったばかりである。この周波数帯域はさまざまな物質・材料の重要なエネルギー領域に属するため、とても興味深い領域である。そのため、より高出力・広帯域な光源や、高感度・高速動作の検出技術に関する研究が行われている。

このような背景の下、著者はテラヘルツ電磁波と物質との相互作用を目的に高輝度テラヘルツ電磁波の発生及び制御に関する要素技術の開発について研究を行った。

本論文は以下の6章で構成される。

第1章は序論であり、レーザーの高強度化により小型装置でも高エネルギー密度の電子ビームが発生できることについて述べた。そして、テラヘルツ電磁波発生の現状について述べた後、高輝度テラヘルツ電磁波に関する課題と本研究との関連について説明した。

第2章では、超高強度レーザー生成高速電子を用いたコヒーレントシンクロトロン放射による高輝度テラヘルツ

電磁波発生について説明し、評価を行った。

第3章では、コヒーレントシンクロトロン放射に必要な要素技術として高速電子を曲げるためのマイクロパルスパワー装置の開発を行い、強磁场生成実験を行った結果について述べた。

第4章では、テラヘルツ電磁波のエネルギー密度を高める方法としてテーパー付きスラブ導波路を製作し、テラヘルツ電磁波の伝搬特性及びエネルギー密度の上昇について実験的に示した。

第5章では、フラッシュ電離を用いてテラヘルツ電磁波の周波数制御を行った。まず、フラッシュ電離の原理について説明した。そしてフラッシュ電離の原理実証実験を行い、種電磁波の10倍の周波数上昇に成功した。

第6章では、以上の結果についてまとめた。

本研究の成果は、今後期待されている高輝度テラヘルツ電磁波による非線形現象やイオン加速のための要素技術として、その進展に寄与するものだと考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はテラヘルツ電磁波と物質との相互作用を目標に高輝度テラヘルツ電磁波発生及び制御に関する要素技術の開発について研究を行っている。

第1章は序論であり、高強度レーザーにより小型装置でも高エネルギー密度の電子ビームを比較的容易に発生できるようになったことと、その電子ビームによる高輝度電磁波発生の可能性について述べている。なかでもテラヘルツ電磁波の周波数帯には物質・材料の重要なエネルギー帯に属していることについて述べている。現在までの研究報告によると、レーザーからテラヘルツ電磁波へのエネルギー変換効率は0.1%程度であり、物質診断、非線形現象の観測、粒子の相対論運動にはさらに高輝度のテラヘルツ電磁波が必要となることについて述べている。

第2章では、パルス強磁场を用いたコヒーレントシンクロトロン放射について説明している。さらに、これによる高輝度テラヘルツ電磁波を用いたイオン粒子加速の可能性について評価を行っている。

第3章では、レーザー電子ビームを用いたコヒーレントシンクロトロン放射の要素技術となるマイクロパルスパワー装置の開発及び強磁场生成実験を行っている。レーザーをトリガとするスイッチにより、装置の低インダクタンス化を実現すると共にレーザーとの同期が取り易い装置となっている。強磁场生成実験ではパルス強磁场 16.7 TESLA の強磁场を微小空間に生成している。この強磁场生成を用いたコヒーレントシンクロトロン放射から発生するテラヘルツ電磁波により電子加速の可能が示されている。さらにまたイオン加速に関しても磁場の設計とその電子源について評価が行われている。

第4章では、テラヘルツ電磁波の集光強度を高める方法としてテーパー付きスラブ導波路を製作し、伝搬モードと集光強度について評価を行っている。テラヘルツ電磁波は波長が長く回折限界まで集光したとしも 300 μm であり集光強度高めるのは困難となっている。著者は p 偏光のテラヘルツ電磁波をギャップ間隔 50 μm のテーパー付きスラブ導波路中を伝搬させることでエネルギー密度が約 107 倍上昇することを実験的に示している。

第5章では、フラッシュ電離を用いたテラヘルツ電磁波の周波数制御に関する初めての原理実証実験に関する成果が示されている。フラッシュ電離を用いてテラヘルツ電磁波の周波数上昇を世界で初めて観測している。周波数上昇量として種電磁波 0.35 THz から 3.5 THz への 10 倍の周波数上昇を実験的に示している。

第6章では、まとめであり本論文を統括している。

以上のように、本論文は、高輝度テラヘルツ電磁波発生と制御のための要素技術に関する実験的成果をまとめたものであり、今後期待されている高輝度テラヘルツ電磁波による非線形現象やイオン加速の進展に大きく寄与する内容である。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	三上 勝大
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26221 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	光学材料レーザー損傷の温度依存性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田中 和夫  (副査) 教授 上田 良夫 教授 児玉 了祐 教授 飯田 敏行 教授 村上 匠且 教授 中井 光男

## 論文内容の要旨

本研究の対象となるレーザー損傷は、レーザーシステムに用いられる光学素子が高エネルギー密度なレーザーパルスに曝された際に生じる不可逆的な破壊現象として定義される。光学素子にレーザー損傷が生じてしまうと、安定したレーザーシステムの動作は得られない。そのため、レーザー損傷が生じる機構を理解し、レーザー損傷が生じにくい高耐力光学素子の開発が望まれている。

本研究では、レーザー損傷機構を明らかにするため取り組んできた、レーザー損傷が生じる最少のレーザーエネルギー密度(レーザー損傷閾値)のレーザー照射条件や光学素子物性条件の依存性の中で、これまでに十分な知見が得られていない光学素子温度に着目した。レーザー損傷閾値の光学素子温度依存性を評価し、依存性が生じる機構を明らかにすることを目的とした。

第一章は、本論文の緒論であり、応用例により高出力・高強度レーザーシステムの有用性、必要性を示し、次世代高出力レーザーシステム、レーザー損傷について概要をまとめた。

第二章では、高強度・高出力レーザーシステム、レーザーシステムに用いられる光学素子を製作するための光学材料や光学薄膜、レーザー損傷評価方法、そして、これまで先行研究で報告されているレーザー損傷機構についてまとめた。

第三章では、これまでのレーザー損傷機構研究より得られている知見を包括的にまとめ、レーザー損傷機構のモデル化に取り組んだ。構築したモデルより、光学素子温度がレーザー損傷機構へ与える影響を明らかにした。

第四章から第七章では、石英ガラス材料内部や光学基板材料表面、光学薄膜、金属材料のレーザー損傷閾値温度依存性を評価し、温度依存性を明らかにした。また、レーザー損傷閾値を変化させる非線形光学現象(誘導ブルアン散乱、自己収束効果)について異なる温度条件下で評価し、温度依存性を明らかにすると同時にレーザー損傷閾値温度依存性の原因にならないことを指摘した。

第八章は、第三章で構築したモデルを用いて、第四章から第七章で評価を行ったレーザー損傷閾値温度依存性について定量的解析を行った。得られた解析結果は、実験結果とよく一致し、レーザー損傷閾値の温度依存性を明らかにするものであった。同時に、構築モデルを応用することで、様々な実験条件における温度依存性の定量的解析が可能なことを示した。得られた知見は、新たな研究シーズを明確に与え、新規の高耐力光学素子開発に貢献するものであった。

最後に第九章は、本論文の結論を述べた。

本論文は、レーザー光学分野における光学材料や光学素子が、高強度・高出力レーザーパルスに曝された際に生じる破壊現象であるレーザー損傷を対象に取り組んだ研究の成果をまとめたものである。

本論文では、これまでに光学素子温度に対するレーザー耐力の依存性について十分な研究がなされていないことに着目し、レーザー耐力や非線形光学現象の温度依存性を実験的に取り扱い、理論モデルによる定量的解析を行った結果以下のようない研究成果が得られている。

- (1) レーザー耐力の温度依存性の評価として、石英ガラス材料内部における評価では、従来の研究で得られていないかった含有不純物の影響を明らかにするとともに、その含有不純物の影響はレーザー損傷を生じさせるレーザー波長によって異なることを明らかにした。
- (2) 光学基板材料や光学薄膜のレーザー耐力の温度依存性評価に取り組んだ結果、レーザー耐力の温度依存性の評価結果は試料形状に依らず生じることを明らかにし、さらに評価パルス幅を変化させることによりパルス幅の影響も明らかにした。金属材料に対する評価においては、誘電体光学素子のレーザー耐力温度依存性と比較すると温度依存性の傾向が逆転することを明らかにした。
- (3) レーザー耐力に影響を及ぼす非線形光学現象の温度依存性に対する研究にも取り組み、温度依存性を明らかにするとともに、レーザー耐力温度依存性を説明するには不十分であることを指摘した。以上、実験的な取り組みにおいて非常に数多くの知見を明らかにした。
- (4) 理論的な解析では、これまでの先行研究で互いに独立していた理論モデルを包括的にまとめることにより新たな定量モデルを得ていた。そのモデルから導かれるレーザー耐力の理論値は、実験値に非常によく一致した。また、モデルを応用することにより、様々な評価条件に対するレーザー耐力を表現することにも成功し、レーザー損傷が生じる機構を解明するための知見を与えた。

以上のように、本論文は実験的な評価と理論的な解析を組み合わせ、レーザー光学分野における光学材料や光学素子が、高強度・高出力レーザーパルスに曝された際の損傷メカニズムに関して非常に数多くの知見を明らかにした。さらに、本研究により新たな研究シーズを発掘すると共に、従来の光学素子が有するレーザー耐力を飛躍的に向上させる具現化技術が提案された。本論文は、レーザー損傷に対する研究に貢献するだけでなく、学術界、産業界を含む高出力・高強度レーザーシステムを用いるレーザー光学の幅広い分野に多大の寄与を与えた。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	門田 裕一郎
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26222 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科電気電子情報工学専攻	
学位論文名	真空と光の非線形相互作用
論文審査委員 (主査)	教授 児玉 了祐
(副査)	教授 田中 和夫 教授 上田 良夫 教授 飯田 敏行 教授 村上 匠且 教授 中井 光男 准教授 羽原 英明

### 論文内容の要旨

本論文では、真空と光の相互作用と物質と光の相互作用の違いを明らかにすることを目的とし、真空中にレーザー光が照射された場合に誘起される分極と磁化や真空から放射される光の光子数が、光の偏光状態や開口角、幾何学配置などにどのように依存するのかを調べた。

第1章は序論であり、本研究の背景として真空と光の相互作用に関する研究の概要と、真空非線形光学現象を通して真空を調べることの意義について述べた。また、従来の研究における問題点を指摘し、レーザー光をベクトル場として扱った上で真空と光の相互作用を考えることの必要性を述べた。

第2章では、シュインガー極限よりも十分強度の低い一樣電磁場が真空中に存在する場合のラグランジアン密度の導出過程について述べた。

第3章では、第2章で導出したラグランジアン密度を用いて真空中におけるMaxwell方程式を導出し、物質中におけるMaxwell方程式との比較により真空中の分極と磁化を定義した。また、レーザー光が照射された場合に真空から放射される光の電磁場を、レーザー光よりも放射光の方が十分強度が低いという仮定の下で焦点から十分離れた点において計算した。

第4章では、ベクトル場の回折積分について述べ、これを用いて直線偏光と軸対称偏光のレーザー光を集光した場合の電磁場を求めた。

第5章では、直線偏光と軸対称偏光のレーザー光を集光することで生じる真空中の分極・磁化と真空からの放射光子数を計算した。分極と磁化の計算から、軸対称偏光のレーザー光により誘起される分極と磁化はその電磁場と類似した分布になるが、直線偏光のレーザー光を集光した場合に生じる分極と磁化はもとの電磁場とは全く異なる分布になるという結果が得られた。また、真空からの放射光子数の計算結果より、入射レーザー光の偏光状態は光子数に大きな影響を与えないが、開口角を15°から100°に変化させることで光子数は約7桁増加することが分かった。

第6章では、反対方向に伝搬する2つの直線偏光のレーザー光を1点に集光することで生じる真空中の分極・磁化と真空からの放射光子数を計算し、直線偏光の1ビームを集光した場合の計算結果と比較した。分極と磁化の計算から、対向するレーザー光により誘起される分極と磁化はもとの電磁場と非常に似た分布をもつという結果が得られた。また、レーザー光の強度や出力を一定にした場合でも分極と磁化の振幅は1ビームの場合と比べて非常に大きくなり、その結果として放射光子数も1ビームの場合と比べて3桁以上増加するという結果が得られた。

以上の結果から、物質中の分極と磁化は光の偏光状態や幾何学配置に関わらず電磁場と同様の分布になるが、真空中の分極と磁化は特定の偏光状態をもつ光が照射された場合にはその電磁場と異なる分布になることが分かった。また、物質と光の相互作用の大きさは光の強度以外にはあまり依存しないが、真空と光の相互作用の大きさは光の強度やエネルギーが一定の場合でも開口角やビームの幾何学配置によって大きく変化することが明らかになった。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、真空と光の相互作用と物質と光の相互作用の違いを明らかにすることを目的として、集光されたレーザー光により生じる真空非線形光学現象を計算したものである。真空非線形光学現象とは、光と真空の量子ゆらぎの相互作用によって誘起される分極と磁化のために、真空中の光の振舞いが古典的な Maxwell 方程式で記述されるものと比べて変化する現象である。当該分野における従来の理論的研究では、レーザー光の計算の際に厳密な波動光学が用いられていなかったため、計算の正確性や実験への適応の面で不十分な点が多く残されていた。本論文の計算では、ベクトル場の回折積分を用いることで従来の研究では無視されていた集光によるレーザー光の電磁場の変化を考慮している。これにより、真空非線形光学現象の偏光状態や開口角、レーザーの幾何学配置に対する依存性などのこれまで知られていない重要な性質を明らかにしている。

本論文は以下の7章で構成されている。第1章は序論であり、本研究の背景として真空と光の相互作用に関する研究の概要、真空非線形光学現象を通して真空を調べることの意義、また従来の研究における問題点を述べている。第2章と第3章では、レーザー光と真空の相互作用を計算するための理論モデルについて述べており、真空中における電磁場のラグランジアン密度を用いた Maxwell 方程式の導出、レーザー光の照射により真空から放射される光の電磁場の計算などをしている。第4章では、ベクトル場の回折積分について述べおり、これを用いて直線偏光と軸対称偏光のレーザー光を集光した場合の電磁場を計算している。第5章と第6章では数値計算の結果を示しており、直線偏光と軸対称偏光の1本のレーザー光、また反対方向に伝搬する2本のレーザー光が真空に照射された場合に生じる分極と磁化、真空からの放射光子数をそれぞれ計算している。

本論文の主要な研究成果は、真空と光の相互作用が物質と光の相互作用とどのような点で異なるのかを世界で初めて理論的に明らかにしたことである。真空中の分極と磁化の計算により、直線偏光のレーザー光を集光した場合に生じる分極と磁化はもとの電磁場とは全く異なる分布になるとという結果を得ている。これにより、物質中の分極・磁化とは異なり、真空中の分極と磁化は特定の偏光状態をもつ光が照射された場合にはその電磁場と異なる分布になると示した。また、レーザー光と真空の相互作用により生じる放射光の計算により、放射光子数は開口角の変化(15°→100°)により7桁、レーザーの対向照射により3桁増加するという結果を得ている。この計算結果により、真空と光の相互作用の大きさは入射光の強度やエネルギーが一定の場合でも開口角やビームの幾何学配置によって大きく変化することを明らかにしている。

以上の研究成果は、量子ゆらぎに起因する真空と光の相互作用を理解する上で非常に重要であるとともに、真空非線形光学現象の実験的な観測可能性を評価する上でも大変有用である。よって、本論文は博士論文として価値あるものであると認める。

氏 名	菊 池 博 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 2 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学 位 論 文 名	Broadband Interferometric Observation of Lightning Discharges from Space (宇宙空間からの広帯域干渉計を用いた雷放電観測に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 河崎 善一郎  (副査) 教 授 北山 研一 教 授 滝根 哲哉 教 授 馬場口 登 教 授 三瓶 政一 教 授 井上 恭 教 授 鶴尾 隆 准教授 牛尾 知雄 近畿大学理工学部准教授 森本 健志

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は筆者が大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻在学中に行った、宇宙空間からの広帯域干渉計を用いた雷放電観測に関する研究の成果をまとめたものである。

本論文は、VHF帯広帯域ディジタル干渉計(干渉計)を宇宙で利用することを提案する。我々は人工衛星「まいど1号」に搭載する宇宙用雷観測装置(VHF sensor)を開発し、観測を行った。本論文ではVHF sensorの正確性を観測結果から議論する。更に受信電磁波形から電離層内の電磁波伝搬特性について議論し、宇宙空間からの広帯域干渉計に必要な知識と技術について検討・考察する。本論文は全6章により構成される。

第1章は既存の地上、衛星雷観測機器について概説し、その問題点を指摘する。VHF帯広帯域干渉計を宇宙空間で適用することの目的及び意義を明確にする。その上で、基礎実証装置であるVHF sensorの目的について述べた。

第2章は人工衛星「まいど1号」に搭載されたVHF sensorについて、その特徴、構成について詳細を述べた。また、初期観測結果から、VHF sensorの雷放電観測における性能を実証した。

第3章はVHF sensorの観測結果に対して定量的な解析を行い、雷放電との関連性を示す。その方法として地上雷観測網World Wide Lightning Location Network (WWLLN)との比較を行った。ここではVHF sensorとWWLLNの定量的な比較から、時間的、空間的な一致率を導出し、VHF sensorで観測された電磁波の放射原がWWLLNで観測された雷放電放射源位置と一致することを示した。

第4章はVHF sensorによる観測から導かれた電離層内電磁波伝搬特性に関する検討と新たな知見について述べる。まず、電磁波のパルス幅の変化に対する検討を行った。電離層内電磁波シミュレーションによってパルス幅の変化について検討し、WWLLNとの雷放電放射源位置との関係性を示した。更に、VHF sensorは、先行研究とは異なる時間間隔(30 ns~1 μs程度)を持つパルス対を観測した。これに関して、地磁気等を考慮した電離層電磁波伝搬シミュレーションを行い、2つの伝搬モード(Ordinary and Extraordinary mode)の電磁波形を再現し、実観測データとの比較から初めて電離層内を伝搬する際に生じるモード分裂との関連性を示している。

第5章は Global lightning and sprite measurements on JEM-EF(JEM-GLIMS Mission)の概要と干渉計を用いた到來

方向推定結果による標定誤差について述べる。2基のVHF sensorの同期観測により干渉法を用いた雷放電放射源到来方向推定を行う際、電離層内の屈折を考慮せずに到来方向推定を行った場合に起る標定誤差について全球的にシミュレーションを行い、検討した。その結果、日照時において、天頂角60°を超えると、電離層による屈折の影響を考慮する必要があることを示した。

第6章では、本論文で得られた成果を総括した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、学位申請者菊池君が大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻在学中に行った宇宙空間からの広帯域干渉計を用いた雷放電観測に関する研究の成果をまとめたものである。本論文はVHF帯広帯域ディジタル干渉計(干渉計)を宇宙で利用することを提案している。人工衛星「まいど1号」に搭載する宇宙用雷観測装置(VHF sensor)を開発し、観測を行い、VHF sensorの正確性を観測結果から議論している。更に受信電磁波形から電離層内の電磁波伝搬特性について議論し、宇宙空間からの広帯域干渉計に必要な知識と技術について検討・考察している。

第1章は既存の地上、衛星雷観測機器について概説し、その問題点を指摘する。VHF帯広帯域干渉計を宇宙空間で適用することの目的及び意義を明確にし、その上で、基礎実証装置であるVHF sensorの目的について述べている。

第2章は人工衛星「まいど1号」に搭載されたVHF sensorについて、その特徴、構成について詳細を述べている。また、初期観測結果から、VHF sensorの雷放電観測における性能を観測的に実証している。

第3章はVHF sensorの観測結果に対して定量的な解析を行い、雷放電との関連性を示している。その方法として地上雷観測網World Wide Lightning Location Network (WWLLN)との比較を行っている。ここではVHF sensorとWWLLNの定量的な比較から、時間的、空間的な一致率を導出し、VHF sensorで観測された電磁波の放射原がWWLLNで観測された雷放電放射源位置と一致することを示している。

第4章はVHF sensorによる観測から導かれた電離層内電磁波伝搬特性に関する検討と新たな知見について述べる。まず、電磁波のパルス幅の変化に対する検討を行っている。電離層内電磁波シミュレーションによってパルス幅の変化について検討し、WWLLNとの雷放電放射源位置との関係性を示している。更に、VHF sensorは、先行研究とは異なる時間間隔(30 ns~1 μs程度)を持つパルス対を観測した。これに関して、地磁気等を考慮した電離層電磁波伝搬シミュレーションを行い、2つの伝搬モード(Ordinary and Extraordinary mode)の電磁波形を再現し、実観測データとの比較から初めて電離層内を伝搬する際に生じるモード分裂との関連性を示している。

第5章は Global lightning and sprite measurements on JEM-EF(JEM-GLIMS Mission)の概要と干渉計を用いた到來方向推定結果による標定誤差について述べている。2基のVHF sensorの同期観測により干渉法を用いた雷放電放射源到来方向推定を行う際、電離層内の屈折を考慮せずに到来方向推定を行った場合に起る標定誤差について全球的にシミュレーションを行い、検討している。その結果、日照時において、天頂角60°を超えると、電離層による屈折の影響を考慮する必要があることを示している。第6章では本論文の内容を総括されている。

本論文で述べられた結果は、新たな雷放電観測システムの提案と実証に必要な技術を理解する上で、重要な結果を示しており、今後、雷放電発生予測に関する情報を提供する上で、情報通信工学の発展に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

## 論文審査の結果の要旨

氏名	高柳 裕次
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26224 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学位論文名	LF帯広域干渉計の開発と雷放電観測に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 河崎 善一郎 (副査) 教授 井上 恭 教授 滝根 哲哉 教授 北山 研一 教授 馬場口 登 教授 三瓶 政一 教授 鶴尾 隆 准教授 牛尾 知雄 近畿大学理学部准教授 森本 健志

## 論文内容の要旨

本論文は筆者が大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻在学中に行ったLF帯広域干渉計の開発と雷放電観測に関する研究の成果をまとめたものである。

近年、雷放電によって生じる電子機器の損傷や誤動作の被害件数が急増しており、雷放電測定を用いた対策が望まれている。電磁波を用いた雷放電観測装置のうちLF帯では帰還雷撃等、大電流に伴う電磁波の観測範囲は200km程度であり、広域の雷放電観測が可能である。また、対地放電、雲内放電を問わず雷放電進展過程に伴う電磁波も観測可能である。本論文は以下の4章より構成した。

第1章は本論文の導入であり、研究の目的、基本的な雷放電諸過程とその特性および、雷放電観測システムについて述べた。他の雷放電位置標定システムと比較することにより、我々が提案したLF帯広域干渉計の目的および意義を明確にした。

第2章では、開発したLF帯広域干渉計について、その構成、LF帯電磁波源の標定手法について示した。また、本干渉計を観測ごとに改良した点について述べた。

第3章では、LF帯広域干渉計を用いた野外観測について述べた。3.2節では電波環境の良いオーストラリア・ダーウィンにおける雷放電初期観測結果について述べた。開発したLF帯広域干渉計による標定結果と、これまで我々が開発してきたVHF帯広域干渉計による標定結果を比較することで、対地放電および雲内放電の三次元位置標定が可能であることを実証している。3.3節では、北陸地方における冬季特有の雷放電現象を対象とした観測結果について述べた。帰還雷撃を含まない上向き放電で開始する雷放電の事例について、VHF帯広域干渉計、LF帯広域干渉計を避雷鉄塔の周囲に設置し、避雷鉄塔の脚部に設置されたロゴスキーコイルによる電流観測と同期観測を行った結果について述べた。3.4節では、電波環境の悪い関西地方における雷放電観測結果について述べた。関西地方における観測では電波環境を改善するために、設置環境の向上や観測サイトの冗長化を図り、雷放電進展過程に伴う微弱な電磁波が受信可能な装置へと改良されている。関西地方で発生した対地放電および雲内放電の事例についてLF帯広域干渉計を用いた雷放電進展過程の標定を行い、同期観測されたVHF帯広域干渉計による雷放電進展過程の標定結果の比較と検討を行っている。3.5節では、現在稼働中であるLF帯広域干渉計によるリアルタイムモニタリングシステムの構築、およびその結果を示し、システムの有用性について述べられている。

第4章では、本論文で得られた結果を総括している。

本論文は、学位申請者高柳君が大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻在学中に行ったLF帯広域干渉計の開発と雷放電観測に関する研究の成果をまとめたものである。

近年、雷放電によって生じる電子機器の損傷や誤動作の被害件数が急増しており、雷放電測定を用いた対策が望まれている。本論文では、電磁波を用いた雷放電観測装置のうちLF帯では帰還雷撃等、大電流に伴う電磁波の観測範囲は200km程度であり、広域の雷放電観測が可能であることに着目し、LF帯を用いた雷放電観測装置の開発を主題としている。本論文は以下の4章より研究成果が述べられている。

第2章では、開発したLF帯広域干渉計について、その構成、LF帯電磁波源の標定手法について示されている。また、LF帯広域干渉計を観測ごとに改良した点について述べられている。

第3章では、LF帯広域干渉計を用いた野外観測について述べられている。3.2節では電波環境の良いオーストラリア・ダーウィンにおける雷放電初期観測結果について示されている。開発したLF帯広域干渉計による標定結果と、これまで我々が開発してきたVHF帯広域干渉計による標定結果を比較することで、対地放電および雲内放電の三次元位置標定が可能であることを実証している。3.3節では、北陸地方における冬季特有の雷放電現象を対象とした観測結果について示されている。帰還雷撃を含まない上向き放電で開始する雷放電の事例について、VHF帯広域干渉計、LF帯広域干渉計を避雷鉄塔の周囲に設置し、避雷鉄塔の脚部に設置されたロゴスキーコイルによる電流観測と同期観測を行った結果について示されている。3.4節では、電波環境の悪い関西地方における雷放電観測結果について示されている。関西地方における観測では電波環境を改善するために、設置環境の向上や観測サイトの冗長化を図り、雷放電進展過程に伴う微弱な電磁波が受信可能な装置へと改良されている。関西地方で発生した対地放電および雲内放電の事例についてLF帯広域干渉計を用いた雷放電進展過程の標定を行い、同期観測されたVHF帯広域干渉計による雷放電進展過程の標定結果の比較と検討を行っている。3.5節では、現在稼働中であるLF帯広域干渉計によるリアルタイムモニタリングシステムの構築、およびその結果を示し、システムの有用性について述べられている。

第4章では、本論文で得られた結果が総括されている。

本論文では、広域かつ詳細な雷放電観測装置を開発し、本装置と他の雷放電観測装置による結果の比較から様々な雷放電過程が標定可能であることを実証している。これは雷放電のメカニズムを理解するための重要な装置であることを示しており、今後、雷害対策や雷放電発生予測に関する情報を提供する上で重要な役割を果たすと考えられ、情報通信工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	はら 聰
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学 位 記 番 号	第 26225 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科電気電子情報工学専攻	
学 位 論 文 名	Study on Learning Invariant Patterns with Second Order Statistics (2 次統計量に基づく不変パターンの学習に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 鶴尾 隆 (副査) 教授 滝根 哲哉 教授 北山 研一 教授 馬場口 登 教授 三瓶 政一 教授 井上 恭 教授 河崎 善一郎 准教授 古崎 晃司

## 論文内容の要旨

本論文では異なる時点や複数の環境下で得られたデータセット群を対象とし、これら複数のデータセットに共通する不变パターンを学習する手法を提案した。我々はこのような学習手法の構築のために、特に多変量データを表現する代表的なパラメータである2次統計量に着目した。本論文は以下の6章で構成される。

第1章は序論であり、研究目的及び背景となる既存研究、そして2次統計量に基づく基本的なモデルとして主成分分析モデル（PCAモデル）とグラフィカル・ガウシアン・モデル（GGM）の2つを紹介する。

第2章では定常部分空間分析モデルと呼ばれる、PCAモデルに代表される線形混合モデルの一種を対象とした。定常部分空間分析の目的は、線形混合モデルに基づいて複数の共分散行列に内在する不变パターンを抽出することである。これに対し、我々は一般化固有値問題を解いて問題の解を得るアルゴリズムを提案した。提案法は計算効率性、解の最適性保証の2点において従来法よりも優れた手法である。これら2つの有効性について理論的解析及び数値実験に基づく比較を行った。

第3-5章では変数間の依存性を表現するGGMを対象とした。第3章では以降の章の基礎となる凸最適化手法 DAL-ADMM を提案した。この手法の有用性はその柔軟性にある。従来のGGM学習法の多くは l1 正則化を用いた最も単純な問題を想定してきた。これに対し、DAL-ADMM はグループ正則化を始めとするより多様な正則化項を扱うことが可能である。この柔軟性は4,5章により複雑な問題を扱う上で欠かすことができない重要な特性である。

第4章では2つ目の学習手法の核となる部分、複数のGGMの不变パターンを学習する問題を扱う。我々はこの問題を、l1 正則化とグループ正則化という2つの技術を用いて凸最適化問題として定式化した。さらに、この問題が DAL-ADMM により扱えることを示した。また、提案法の有効性を確認するために数値実験及び実データを用いた異常箇所同定実験を行った。

第5章では GGM を用いた異常箇所同定問題を扱う。本章では前章での問題の定式化を異常箇所同定へより特化したものへと置き換える。新たな定式化の基礎となるのは、異常箇所同定においては異常前後での精度行列（共分散行列の逆行列）間の行・列単位での変化が重要な役割を果たすということである。我々はこの考えに基づいて新たな正則化項を導入し、対象を凸最適化問題として定式化した。さらに、問題に適切な変形を加えることで DAL-ADMM での扱いが可能となることを導いた。最後に、実データを用いた異常箇所同定実験において提案法の有

効性を確認した。

第6章は結論であり、本研究で得られた成果を総括する。

## 論文審査の結果の要旨

通信ネットワーク技術やセンシングネットワーク技術の発展に伴い、複雑な構造を有する膨大なデータが、オンライン・オフラインを問わず計算機に蓄積される時代となっている。

このような技術的、社会的状況を背景として、本論文では異なる時点や複数の環境下で得られたデータセット群を対象とし、特に多変量データを表現する代表的なパラメータである2次統計量に着目し、これら複数のデータセットに共通する不变パターンを学習する手法を提案している。主たる研究成果を要約すると以下のようにになる。

(1) 定常部分空間分析モデルと呼ばれる、PCAモデルに代表される線形混合モデルの一種である線形混合モデルを対象とし、複数の共分散行列に内在する不变パターンを抽出する定常部分空間分析手法を提案している。特に、一般化固有値問題を解いて問題の解を得るアルゴリズムを提案し；提案法は計算効率性、解の最適性保証の2点において従来法よりも優れた手法であることを、理論的解析及び数値実験に基づき明らかにしている。

(2) 従来の Graphical Gaussian Model (GGM) 学習法の多くは l1 正則化を用いた最も単純な問題を想定してきたのに対し、グループ正則化を始めとするより多様な正則化項を扱うことが可能な凸最適化手法 DAL-ADMM を提案している。

(3) 変数間の依存関係を表す複数の GGM に亘る不变な依存関係を学習する問題を扱っている。この問題を、l1 正則化とグループ正則化という2つの技術を用いることで凸最適化問題として定式化し、更に上述の DAL-ADMM により扱えることを示し、数値実験及び実データを用いた異常箇所同定実験を通じてその有効性を確認している。

(4) 異常箇所同定問題を新たな正則化項の導入により凸最適化問題に定式化できることを示し、上述の DAL-ADMM での扱いが可能となることを導き、実データを用いた異常箇所同定実験において本定式化手法の有効性を確認している。

以上のように、本論文は大量の変数から構成されるデータにおいて、変数間の複雑な依存関係を刻々と変化する非定常な部分と定常な部分に分離して体系的に解析を行う手段を提供している。データマイニングや統計解析の分野においてこのような方法論は斬新かつ有用であると考えられ、当該分野研究の今後の発展に寄与するところ大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	十 河 泰 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 2 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学 位 論 文 名	Techniques for Estimating Variable Relations from Small Samples (少数標本下における変数間関係推定手法)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鶴尾 隆 (副査) 教 授 滝根 哲哉 教 授 北山 研一 教 授 馬場口 登 教 授 三瓶 政一 教 授 井上 恭 教 授 河崎 善一郎 准教授 來村 徳信

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、少数標本下における変数間関係推定手法についてまとめたものであり、以下の五章で構成される。

第一章は序論であり、本論文で扱う変数間関係推定のための既存技術を紹介し、それらの問題点について述べている。既存技術は 2 つに大別され、ひとつは全変数間の影響関係ネットワークに関する知見を得るためにものであり、もうひとつは特定変数（被説明変数）とそれ以外の変数（説明変数）との関係を明らかにするための手法である。本章では、これらの既存技術の概要を述べた上で本研究の位置づけを明確化している。

第二章では、変数間関係推定で用いられるモデルの一つである線形非正規非巡回モデルとそのモデルに基づいた変数間関係推定手法の紹介を行っている。従来手法は、遺伝子データのような大規模変数かつ少数サンプルから構成されるデータへの適用が困難であったことから、本章では全変数間の影響関係を推定する代わりに、変数状態変化の伝播の大本となる変数に着目し、それらを少数サンプルデータから推定する手法を提案している。さらにこの提案手法を人工データ及び遺伝子データへ適用し、その有用性を述べている。

第三章では、線形非正規非巡回モデル下で実データに対して全変数間関係推定を行う際に、少数サンプル下での推定精度ならびにノイズに対するロバスト性が重要であることから、従来手法よりもそれらを確立するための手法を提案している。そして、提案手法と従来手法を数値実験によって比較し、少数サンプル下における精度とノイズに対するロバスト性について提案手法の優位性を示している。

第四章では、変数間関係推定手法のもう一つの枠組みである、被説明変数と説明変数との間の影響関係推定法について扱っている。二章・三章では、全変数についてのデータが少数サンプルから構成されることを問題としていたのに対し、ここでは説明変数の各サンプルの値はすべて既知であるが、被説明変数の値が大半のサンプルで未知であるという現実に多く存在する問題に焦点を当てている。このようなデータに対しては近年能動学習と呼ばれる技法に基づく関係推定手法が有用であるとされているが、従来法は現実のデータに多く含まれるノイズの影響を考慮していなかった。そこで、本章ではノイズに対して従来法よりもロバストな能動的変数間関係推定手法の提案を行っている。本章で提案された手法は、人工データおよび実データを用いた実験によって評価され、その有用性が示されている。

第五章は結論であり、本研究で得られた成果を総括している。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

時間資源の制約や時間的な即応性の要求から比較的少數の標本を用いてこのような複雑な変数間関係を把握しなければならない多くのニーズが生れている。

本論文は、少數標本下における幾つかの重要な変数間関係推定手法を提案している。

(1) 変数間関係推定で用いられるモデルの一つである線形非正規非巡回モデルとそのモデルに基づいた推定手法を提案している。従来手法は、遺伝子データのような大規模変数かつ少數サンプルから構成されるデータへの適用が困難であった。そこで本論文では、全変数間の影響関係を推定する代わりに、変数状態変化の伝播の大本となる変数に着目し、それらを少數サンプルデータから推定する手法を提案している。さらにこの提案手法を人工データ及び遺伝子データへ適用し、その有用性を明らかにしている。

(2) 線形非正規非巡回モデル下で実データに対して全変数間関係推定を行う際に、少數サンプル下での推定精度ならびにノイズに対するロバスト性が重要である。本論文では、従来手法よりもロバストな手法の提案を行なっている。そして、提案手法と従来手法を数値実験によって比較し、少數サンプル下における精度とノイズに対するロバスト性の優位性を明らかにしている。

(3) 変数間関係推定手法のもう一つの枠組みである、被説明変数と説明変数との間の影響関係推定法について、ノイズに対して従来法よりもロバストな能動的変数間関係推定手法の提案を行っている。本提案手法を人工データおよび実データを用いた実験によって評価し、その有用性を明らかにしている。

以上のように、本論文は多數変数から構成される少數標本データにおいて、変数間の複雑な依存関係を体系的に明らかにするための解析手法を提供している。データマイニングや統計解析の分野においてこのような方法論は斬新かつ有用であると考えられ、当該分野研究の今後の発展に寄与するところ大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	井 上 曜
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 2 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学 位 論 文 名	架橋された液晶構造体を用いた光学素子に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 尾崎 雅則 (副査) 教 授 片山 光浩 教 授 栖原 敏明 教 授 伊藤 利道 教 授 森 勇介 教 授 近藤 正彦 教 授 大森 裕 教 授 八木 哲也

通信ネットワークやセンシングネットワーク技術の発達・普及に伴い、計算機に多數の変数間の複雑な関係を表現するデータが蓄積される時代となっている。このような状況を背景として、

## 論文内容の要旨

液晶は、有機化合物の中でも際立った自己組織性(集団的分子配列能)を示す材料系であり、その秩序構造は一次元から三次元まで多岐にわたり形成されるため、様々な機能性を持つ低コスト光学デバイスとしての応用が期待されている。しかしながら、実際に光学デバイスへの応用を考える際、液晶には、電気光学効果の応答速度が非常に遅い(10 ms程度)という欠点がある。また、より複雑な秩序を有する液晶においては、応答速度の問題だけでなく、電界によって秩序構造体の特性を制御することが非常に困難であり、単純な秩序を持つネマティック液晶を除き、ほとんどの液晶材料においてその性能を最大限に引き出すことができていない。そこで、本博士論文では、光架橋性液晶を用いた液晶構造体を利用することで、ネマティック液晶の応答速度の改善(第2章)、螺旋周期構造を形成するコレステリック液晶の電界による特性制御と応答速度の改善(第3章)、及び螺旋周期構造を利用したレーザーデバイスの作製(第4章・第5章)を取り組んだ。

第1章では、本論文で着目した液晶の電気光学効果、コレステリック液晶、及び光架橋反応についての基礎事項を概説した。第2章では、液晶モノマー/液晶混合系において、光重合相分離を引き起こすこと、液晶の秩序性により両者の間の相分離が著しく抑制されることを見出した。この技術により作製された素子の電気光学特性を測定すると、一般的な液晶と同程度の屈折率変化量(0.11)を維持しながら、応答速度において従来に比べ2桁速い $200 \mu\text{s}$ の立下り時間が達成された。第3章では、螺旋周期構造に由来する可視光域の帯域反射特性を示すコレステリック液晶において、電気的な反射帯域の制御及び、その応答速度の改善に取り組んだ。直径26 nmの液晶液滴を持つ架橋された螺旋構造体に、電界を印加することで、反射バンド波長の変化が観察された。また、ナノサイズの空間に閉じ込められた液晶の再配向は非常に速く、 $10 \mu\text{s}$ 以下の立下り時間が実現された。第4章では、第3章において検討された螺旋秩序を有する架橋構造/液晶複合系に色素を溶かし込んだ分布帰還型レーザー素子を作製し、電界によって、33 nmの波長範囲で連続的なレーザー発振波長の制御を実現した。第5章では、架橋されたコレステリックフィルムを用いることで、積層型のレーザーデバイスを作製し、チューナブルシングルモード発振を実現した。積層型コレステリック液晶レーザーのスロープ効率は従来の1.5倍に改善され、16%を達成した。第6章では、第2章から第5章まで得られた、液晶における自己組織性と光架橋反応を組み合わせた光学素子の作製技術に関する研究成果を総括し、本研究の結論とした。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、光架橋性液晶からなる架橋構造体と液晶との複合系を用いた光学素子に関する研究を行い、その成果をまとめたものであり、以下の6章より構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べるとともに、本論文の目的と意義を明らかにしている。さらに、本論文で取り上げる液晶の電気光学効果と光架橋性液晶が形成する秩序構造体について概説したのち、本論文の構成を述べている。

第2章では、光架橋性液晶を用いて形成する架橋構造体と液晶との複合系における電気光学特性の検討を行っている。液晶性モノマーと液晶との混合系に光重合相分離を起こすことにより、モノマー濃度が30wt%の低濃度条件下においても、架橋構造体内部に大きさ数十nmの液晶球滴が分散した構造が実現できることを見出している。また、この構造体の電気光学効果の立下り時間が $200 \mu\text{s}$ と従来素子に比べて2桁早く、電界印加による屈折率変調量が0.11と従来素子と同程度であることを見出している。

第3章では、コレステリック相を示す光架橋性液晶とコレステリック液晶との混合系から光重合相分離を行うこ

とにより、大きさが26nm程度の液晶球滴を含む螺旋構造架橋構造体/液晶複合系が実現できることを明らかにしている。この複合系において、光散乱がなく螺旋構造に起因する選択反射バンドを呈することを確認し、液晶球滴内の液晶分子を電界印加により再配列させ複合系全体の実効屈折率を変化させることにより、選択反射のバンド端波長を制御することに成功している。さらにその応答時間が、従来の液晶素子に比べて3桁速い $10 \mu\text{s}$ 以下であることを確認している。

第4章では、第3章で作製した螺旋構造を有する架橋構造体/液晶複合素子内に色素を添加することにより、分布帰還型レーザー素子を作製し、電界印加によるレーザー波長の制御を行っている。その結果、従来の螺旋構造の変歪に基づくレーザー発振波長の制御とは異なり、電界印加により発振特性を損なうことなく、しかも連続的に発振波長の制御が可能であることを明らかにしている。

第5章では、コレステリック相を示す光架橋性液晶を光重合することにより作製した螺旋構造を有する架橋構造体を積層させ、その間に色素を挿入する構造のレーザー素子を提案しシングルモード発振を実現している。また、従来のコレステリック液晶螺旋構造内に色素を添加するものと比べて、色素材料の選択範囲が広がり16%のスロープ効率を達成している。

第6章では、第2章から第5章まで得られた結果を総括し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は、光架橋性の液晶を用いて作製した架橋構造と液晶との複合系を構築することにより、高速応答性の電気光学効果や波長可変レーザー素子を実現しており、高分子/液晶複合体の形成に液晶性モノマーを活用することの有効性を実証している。それにより液晶の非ディスプレイ応用の新しい展開を示しており、電気電子情報工学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【162】

氏名	田頭 健司
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26228号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	液晶のパターン配向場を用いた光およびコロイド構造制御に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 尾崎 雅則 (副査) 教授 森 勇介 教授 宮永 憲明 教授 伊藤 利道 教授 片山 光浩 教授 栖原 敏明 教授 近藤 正彦 教授 大森 裕 教授 八木 哲也

## 論文内容の要旨

現在実用化されている液晶ディスプレイなどの液晶デバイスでは、液晶の一様配向場を得ることにより、機能を得ている。しかし、液晶はその流動性を活かして、さらに複雑な配向分布をとることができる。例えば、液晶の配向分布にあるパターンを有するようなパ

ターン配向場を作り出すことができる。これにより、一様配向場では実現できなかったような機能が液晶素子に付与されることが期待できる。液晶素子にパターン配向場を導入し新たな機能を創出することを目的とする。その中で、液晶とコロイド材料の複合材料である液晶コロイドに着目し、そこへパターン配向場である *splay-bend wall* 配向場を導入することにより、新たなコロイド構造制御を行った。また、ファブリ・ペローエタロンにパターン配向場である同心円配向場を導入することにより、ファブリ・ペローエタロンへの偏光・波面制御機能の付与を行った。以下では、これらの成果についてまとめた各章の内容を要約する。

第1章では、液晶が自在なパターン配向場を実現できる材料であり、これにより液晶デバイスの新たな機能化が期待できることを示した。第2章では面内電界を液晶の一様配向場に印加することにより *splay-bend wall* 配向場を形成し、そこへコロイド粒子を捕捉することにより、粒子周囲に形成される *Saturn-ring* 欠陥を *hedgehog* 欠陥に転位させることを試みた。この際の転位方向は液晶の初期配向におけるプレチルト角および電極付近の電界方向により決まるこを明らかにした。第3章では *hedgehog* 欠陥を有するコロイド粒子を用いて鎖状コロイド構造を形成し、この配列を電界誘起の *splay-bend wall* へ捕捉することにより、粒子間隔の拡大制御を行った。この拡大の原因は、電界印加により粒子周囲の弾性エネルギーが低下したこと、および *hedgehog* 欠陥周囲の配向が変化したことによると考察した。また、コノスコープ観察による粒子配列からの光回折の評価を行い、粒子間隔拡大に伴う光回折角の減少を観測した。第4章ではファブリ・ペローエタロンに液晶の同心円配向場を導入することにより、軸対称偏光子を作製し、透過光の偏光・波面特性を評価した。液晶分子の長軸または短軸方向に対応した透過モードが得られ、それぞれのモードにおいて径偏光または方位偏光成分のみが透過した。また、透過光の波面は±2次の光渦となっており、符号は入射円偏光の回転方向により決まることを見出した。第5章では、第2章から第4章まで得られた液晶のパターン配向場を用いた光およびコロイド構造制御に関する研究成果を総括し、本研究の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、液晶素子内へのパターン配向場の導入による新規機能の創出に関する研究を行い、その成果をまとめたものであり、以下の5章より構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べるとともに、本論文の目的と意義を明らかにしている。さらに、本論文で取り上げる液晶および液晶コロイドに関する基礎事項を概説している。

第2章では、パターン配向場として、電界印加により誘起される *splay-bend wall* 配向場を利用することにより、その中に分散された *Saturn-ring* 欠陥を有する液晶コロイドを補足し、電界による *Saturn-ring* 欠陥から *hedgehog* 欠陥への転移を実現している。まず、一様配向液晶に垂直方向に面内電界を印加することにより、配向ベクトル再配列の縮退により *splay-bend wall* 配向場が形成され、その中に分散された液晶コロイド粒子が補足されることを確認し、配向場の配向特性と形成メカニズムを明らかにしている。また、*Saturn-ring* 欠陥を有する液晶コロイド粒子が *splay-bend wall* 配向場に補足されることを見出し、その機構を明らかにしている。さらに、電界の増大に伴い *Saturn-ring* 欠陥が収縮し、閾値電界以上で *hedgehog* 欠陥に転移することを確認し、その転移の機構を弾性エネルギーに基づき議論している。

第3章では、第2章で示した *splay-bend wall* 配向場を用いて、*hedgehog* 欠陥を有する粒子が自己組織的に配列した鎖状コロイド配列の粒子間隔制御を行っている。液晶中で *hedgehog* 欠陥を有する粒子同士には異方的な相互作用が働き、鎖状コロイド配列が形成されるが、この状態で電界強度を増大していくと、コロイド列の粒子間隔が拡大

することを見出し、粒子間に働く相互作用力の測定から粒子間隔の拡大の機構を明らかにしている。また、電界による粒子間隔の変化を利用して、回折パターンを電界により制御可能な回折格子の提案と動作確認を行っている。

第4章では、ファブリ・ペローエタロン内に導入した液晶にパターン配向場を付与することにより、軸対称偏光子を実現している。ファブリ・ペローエタロン内に液晶を導入することにより偏光子として機能することが知られているが、その液晶の配向を同心円状にすることにより、液晶の短軸および長軸方向に偏光した透過モードに対応して、それぞれ radial 偏光、azimuthal 偏光のみを透過する軸対称偏光子が実現できることを明らかにしている。さらに、この軸対称偏光子に円偏光を入射することにより透過モードの波面が右円偏光入射時には+2次、左円偏光入射時には-2次の光渦が得られることをシミュレーションにより明らかにし、さらに、Mach-Zehnder干渉計を用いて波面観測を行い実験的に光渦の形成を確認している。

第5章では、第2章から第4章まで得られた結果を総括し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は、液晶素子内に一様でないパターン配向場を導入することにより、コロイド粒子配列の制御や軸対称偏光子の実現を例として、液晶素子に新しい機能を付与することができることを実証している。それにより液晶素子の応用における新しい展開を示しており、電気電子情報工学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【163】

氏名	なかやまこうじ
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26229号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科電気電子情報工学専攻	
学位論文名	4H-SiCバイポーラデバイスにおける結晶欠陥と電気特性の関係に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 森 勇介 (副査) 教授 伊藤 利道 教授 尾崎 雅則 教授 舟木 剛

### 論文内容の要旨

本論文では、4H-SiCバイポーラデバイスの特性を向上するため実施した結晶欠陥と電気特性に関する研究成果をまとめた。4H-SiCバイポーラデバイスの順方向(オン)電圧を低減するため、炭素空孔低減プロセスを適用した4H-SiC pinダイオードの作製と評価を行った。また、順方向電圧ドリフトを低減するため、(0001)C面基板を用いた高耐電圧4H-SiC pinダイオードを作製し、評価を行った。さらに、温度を150°C以上に加熱し、順方向電圧ドリフトを無効化できるTEDREC現象を見出した。

第1章は序論であり、本論文の研究背景と目的をまとめたあと、4H-SiCバイポーラデバイスの実現に向けた問題点およびその解決策について説明した。

第2章では、4H-SiCバイポーラデバイスの電気特性に影響を与える欠陥(キャリアを制限する炭素空孔、順方向電圧を増大させる基底面転位)について先行研究の成果についてまとめた。そして、n型ドリフト層を持つ4H-SiC pinダイオードおよびp型ドリフト層を持つSiCGTの先行研究の成果についてまとめた。

第3章では、炭素空孔低減プロセスを適用した厚いドリフト層を持つ4H-SiC pinダイオードの電気特性についてまとめた。炭素空孔を低減することにより、順方向電圧の小さい4H-SiC pinダイオードを作製することに成功した。

第4章では、4H-SiC pinダイオードの順方向電圧ドリフト低減に向けて、デバイス構造や成長条件の評価を行った。順方向電圧ドリフトは、4H-SiC pinダイオードを<1120>方向に8°オフした(0001)C面基板上に作製することで低減できることを見出した。さらに、(0001)C面基板上に作製した4H-SiC pinダイオードで、世界最高耐電圧の8.3kVを実現した。

第5章では、p型ドリフト層を持つSiCGTのオン電圧ドリフトと最小点弧電流ドリフトについて評価を行うとともに、温度を上げて、オン電圧ドリフトを無効化できるTEDREC現象についても評価を行った。通電ストレス試験後のオン電圧ドリフトしたSiCGTのオン電圧は、温度を150°C以上にすると、通電ストレス試験前のオン電圧とほぼ等しくなった(TEDREC)。また、SiCGTに電流を通電すると、最小点弧電流も増大(ドリフト)した。いずれのドリフトに対しても、温度を上げることにより、デバイスを問題なく動作させることに成功した。

第6章では、順方向(オン)電圧ドリフトやTEDREC現象のメカニズムを明らかにするため、ショックレー型積層欠陥を含むn型ドリフト層およびp型ドリフト層を持つ4H-SiC pinダイオードの電気特性シミュレーションを実施し、順方向電圧ドリフトとTEDREC現象について、実験結果と同様な結果が得ることができた。

第7章では、本研究で得られた成果を総括し、今後の課題と将来の展望について述べ、本論文の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、高耐電圧・大電流領域でのパワーデバイスへの応用が期待されている4H-SiCバイポーラデバイスの結晶欠陥と電気特性の関係について論じている。

4H-SiCのキャリア寿命を制限する結晶欠陥である点欠陥の炭素空孔と、バイポーラデバイスの順方向電流-電圧特性および逆回復特性との関係に関して評価を行っている。炭素空孔を低減するプロセスを適用した120μmの厚いエピタキシャル層を持つ4H-SiC pinダイオードを作製し、炭素空孔を低減していないものと比べて、1割程度低い順方向電圧を実現している。一方、逆回復特性は、炭素空孔低減プロセスの適用有無で差がないことを見出している。デバイスシミュレーションとの比較から、順方向電流-電圧特性では炭素空孔による再結合が、逆回復特性ではpn接合などの界面での再結合が、それぞれ、支配的になっていることを明らかにしている。

4H-SiCバイポーラデバイスの順(オン)方向に電流を通電すると順方向(オン)電圧が増加する、順方向(オン)電圧ドリフトと呼ばれる現象と、面欠陥であるショックレー型積層欠陥との関係に関して評価を行っている。<1120>方向に8°オフした(0001)C面基板上に4H-SiC pinダイオードを作製することで、100A/cm<sup>2</sup>における順方向電圧の増加量が低減できることを見出している。さらに、(0001)C面基板上に作製した4H-SiC pinダイオードで、(0001)C面基板上では世界最高耐電圧の8.3kVを実現している。順方向(オン)電圧が増大したデバイスを電力変換回路で使用するという観点から、デバイスの温度を150°Cに維持することにより、順方向(オン)電圧ドリフトを無効化する手法を見出している。ショックレー型積層欠陥を有する4H-SiCバイポーラデバイスに関して、量子井戸構造を用いたデバイスシミュレーションモデルを構築し、順方向の電流-電圧特性、および、その温度特性について、実測値と比較することにより、そのモデルの妥当性を示している。

以上のように、本論文は4H-SiCバイポーラデバイスの電気特性に影響を与える結晶欠陥を明らかにし、その結晶欠陥を低減したデバイスの電気特性が向上することを実証すると同時に、結晶欠陥を有するデバイスシミュレーションモデルを考案し、その妥当性を検証することにより、4H-SiCバイポーラデバイスの電気特性向上に寄与する知見を得たものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【164】

氏名	堀 哲郎
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26230号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	有機薄膜太陽電池におけるミクロ相分離構造の形態制御に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 尾崎 雅則 (副査) 教授 大森 裕 准教授 藤井 彰彦 教授 伊藤 利道 教 授 森 勇介 教 授 片山 光浩 教 授 栖原 敏明 教 授 近藤 正彦 教 授 八木 哲也

### 論文内容の要旨

近年、安価で柔軟などといった付加価値のある太陽電池デバイスとして、有機薄膜太陽電池が盛んに研究されている。有機薄膜太陽電池のエネルギー変換効率に寄与する重要な要素に、活性層のドナー分子とアクセプター分子によるミクロ相分離構造の形成がある。適切にミクロ相分離構造の形態を制御することが、より良い光電変換特性を有する有機薄膜太陽電池の作製に繋がる。

本博士論文では、活性層に用いる有機半導体分子の選択や作製手法によって、有機薄膜太陽電池の活性層におけるミクロ相分離構造の形態制御を行い、有機薄膜太陽電池の高効率化を目的とした。以下に、各章の内容を要約する。

第1章では、太陽電池における有機薄膜太陽電池の位置付け、有機薄膜太陽電池における開発動向やミクロ相分離構造の重要性、本博士論文の構成や目的について述べた。

第2章では、可溶性と液晶性を有するフタロシアニン誘導体(C6PcH<sub>2</sub>)を用いて、塗布法によってバルクヘテロ接合有機薄膜太陽電池を作製し、評価した。その結果、適切な条件で作製した太陽電池素子において、C6PcH<sub>2</sub>の励起子拡散長と同等の結晶子サイズを得ることができ、すなわち適切なミクロ相分離構造が形成され、高いエネルギー変換効率3.4%を達成した。

第3章では、液晶性フタロシアニン誘導体を用いた有機薄膜太陽電池の活性層材料について検討した。C6PcH<sub>2</sub>とその他のC<sub>n</sub>PcH<sub>2</sub>(n=7, 9, 10)とで電子状態や分子配向性が大きく異なることを見出し、C6PcH<sub>2</sub>を用いた太陽電池素子において、電荷輸送経路が確立されミクロ相分離構造が形成されることを見出した。また、フラーレン誘導体を検討することによって、0.97Vの単層素子としては非常に高い開放電圧が得られることを明らかにした。

第4章では、高分子、特にボリ(3-ヘキシルチオフェン)(P3HT)を用いたバルクヘテロ接合有機薄膜太陽電池へのフタロシアニン誘導体の混合効果について検討した。結果として、P3HTとC6PcH<sub>2</sub>を適切な混合比率で混合した時に、幅広い吸収を有し、かつP3HTとC6PcH<sub>2</sub>がそれぞれの結晶領域を有するミクロ相分離構造が形成された活性層を作製可能であることを見出した。長波長領域における外部量子効率が増大し、短絡電流密度は1.4倍、エネルギー

一変換効率が1.3倍向上した。

第5章では、理想的な活性層のミクロ相分離構造に近い活性層構造を直接的に作製可能な、相互浸透型有機薄膜太陽電池に注目し、解析手法やデバイス構造、及び作製手法の検討を行った。X線光電子分光法とアルゴンイオンエッティングを併用することにより、相互浸透構造は、理想的なミクロ相分離構造に近い、ドナーーアクセプタ界面を有することを見出した。相互浸透型有機薄膜太陽電池に、酸化亜鉛陰極バッファ層と酸化モリブデン(VI)陽極バッファ層が共に挿入された相互浸透型有機薄膜太陽電池素子において、著しく光電変換特性が向上することを明らかにした。また、溶媒蒸気処理を施すことによって、P3HT薄膜の結晶性が向上し、それに伴ってその電気的特性が向上することを明らかにし、相互浸透型有機薄膜太陽電池のエネルギー変換効率の向上に成功した。

第6章では、第2章から第5章までの検討により得られた知見をまとめ、総括とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、有機薄膜太陽電池の高効率化を目指し、活性層のミクロ相分離構造の形態制御に関する研究を行い、その成果をまとめたものであり、以下の6章より構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べたのち、本論文の目的と意義を明らかにし論文の構成を述べている。

第2章では、液晶性フタロシアニン誘導体( $C_nPcH_2$ )をドナー材料、フラーーエン誘導体(PCBM)をアクセプター材料に用いることによりパルクヘテロ接合有機薄膜太陽電池を作製し、その構造解析および太陽電池特性評価を行っている。その結果、ヘキシル基を側鎖に持つ $C_6PcH_2$ を用いて、塗布プロセスによりパルクヘテロ接合構造薄膜が実現できることを示すとともに、活性層のミクロ相分離構造の形態制御的重要性に着目して素子作製条件等の最適化を行い、3.4%のエネルギー変換効率ECEを達成している。さらに、光吸収波長範囲の拡大による高効率化をめざして、ボリ(3-ヘキシルチオフェン)(P3HT)をドナー材料として用いた活性層との tandem構造の検討も行っている。

第3章では、第2章で良好な太陽電池特性を示した液晶性フタロシアニンのアルキル側鎖長の異なる同族体を用いてパルクヘテロ接合有機薄膜太陽電池を作製し、それらのアルキル側鎖長の違いによる活性層の高次構造の違いと太陽電池特性の相関について検討を行っている。その結果、何れの同族体を用いた場合もミクロ相分離構造は形成されるものの、ヘキシル基を側鎖に持つ $C_6PcH_2$ では、高温域の液晶秩序構造を反映した構造が結晶相においても保持された結果、キャリア輸送特性の優れた活性層が形成されていることを明らかにしている。さらに、アクセプター材料として最低空準位の異なるフラーーエン誘導体を採用することにより、0.87Vの開放電圧を達成している。

第4章では、P3HTとPCBMからなるパルクヘテロ接合有機薄膜太陽電池に、P3HTとは吸収波長域が相補関係にある $C_6PcH_2$ を導入することにより、吸収波長範囲の拡大によるECEの改善を実現している。また、ヘプチル基を側鎖にもつ $C_7PcH_2$ との比較検討により、 $C_6PcH_2$ が混合膜中でカラム構造を形成してミクロ相分離構造を構成していることが、電荷の取り出しを可能とエネルギー変換効率の増大に寄与していることを明らかにしている。

第5章では、 $C_{60}$ 膜表面にP3HTを溶液状態から塗布することにより形成されるドナーーアクセプター相互浸透構造の成膜条件の最適化と導入するバッファー層の検討を行っている。その結果、ZnOとMoO<sub>3</sub>をそれぞれ陰極および陽極バッファー層に用いることにより、ECEを3倍に改善している。さらに、X線光電子分光法により活性層の断面組成解析を行い、相互浸透構造の形成を確認している。

第6章では、第2章から第5章まで得られた結果を総括し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は、有機薄膜太陽電池の高効率化において、ミクロ相分離構造の形態制御が重要であり、液晶性フタロシアニンのカラム構造形成制御、相互浸透構造の実現により、高いエネルギー変換効率が実現できることを示している。それにより高効率有機薄膜太陽電池の開発における指針を与えており、電気電子情報工学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【165】

氏名	山崎 なおゆき
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26231号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	有機電子素子の高性能化に向けた導電性高分子の複合化及び分子配向制御に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 尾崎 雅則 (副査) 教授 大森 裕 准教授 藤井 彰彦 教授 伊藤 利道 教授 森 勇介 教授 片山 光浩 教授 栖原 敏明 教授 近藤 正彦 教授 八木 哲也

### 論文内容の要旨

有機半導体は分子設計により電子状態を制御出来る事から、その応用分野は多岐に渡る。これまで様々な有機半導体材料が設計され、各種電子デバイス応用が実現している。これまで光励起による有機半導体の低閾値のレーザー発振が報告され、レーザー媒質としての有機半導体の優位性が示されている。しかしながら、有機半導体におけるキャリア輸送性及び発光性はトレードオフの関係にあるために、キャリア輸送性に劣るためキャリア再結合による反転分布形成に至らず、電流励起のレーザー発振は実現していない。有機レーザーダイオード実現のためには、今後有機半導体における更なるキャリア移動度の向上が求められる。加えて、デバイスにおける分子の配向状態、結晶構造の制御等により有機半導体の材料としてのポテンシャルを失うこと無く十分に発揮させることが有機デバイスの高性能化に不可欠である。

本論文は、異なる機能性材料の複合化及び分子配向制御による有機電子デバイスの素子高性能化に関する研究を行い、その成果をまとめたものであり、5章より構成されている。

第1章では、本研究を行うに至った背景、研究目的を述べ、有機電子デバイスの素子高性能化に向けた取り組みにおける本研究が占める位置づけを述べた。第2章では、導電性高分子マイクロキャビラリーレーザーを作製し、特徴的な共振器形状を活かして中空部へのシクロヘキサンの送液を行った。この際、シクロヘキサン送液に伴うレーザー発振スペクトルの変化を評価し、これが活性層に用いた導電性高分子薄膜の潤滑による実効屈折率の変化によるものであることを見出した。第3章では、電荷輸送性および発光性の導電性高分子の複合化を行い、機能分担させた材料の複合膜における分子間エネルギー移動に起因する高効率発光を明らかにした。また、複合膜を発光層に用いた有機EL素子により大電流注入及び高効率発光を実現し、複合化により電荷輸送性と発光性のトレードオフを解消し得ることを示した。さらに、結晶化に際して相分離による分子間距離の拡大が生じない分子の組合せが機能分担による複合化において最適であることを示した。第4章では、高分

子の流動による配向化に着目した新規配向膜作製手法を提案した。サーモトロピック性及びリオトロピック性を示す導電性高分子において力学的な作用を与え、流動を生じさせて分子の配向化を実現し、分子主鎖方向が流動方向に平行に配向することを明らかにした。第5章では、第2章から第4章まで得られた有機半導体における材料の複合化および分子配向化に関する研究成果を総括し、本研究の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、有機分子・高分子を用いた電子光素子の高性能化を目指し、機能補完材料の複合化と分子配列制御に関する研究を行い、その成果をまとめたものであり、以下の5章より構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べるとともに、本論文の目的と意義を明らかにしている。さらに、本論文で着目している有機半導体材料およびその電子デバイス応用について概説したのち、本論文の構成を述べている。

第2章では、導電性高分子マイクロキャビラリーレーザーの特徴的な素子構造に着目し、共振器中空部への有機溶媒の送液に伴うレーザー発振スペクトルの変化について検討を行い、センシング素子としての応用の可能性を議論している。

第3章では、機能を補完する複数の材料を複合化することにより電子素子の高性能化を図る手法を提案し、その有効性を検討している。有機材料において電荷輸送性能と発光効率が一般的にトレードオフの関係にある点に着目し、具体的には、発光効率は劣るが電荷輸送性能に優れたpolyfluorene誘導体(F8BT)と、電荷輸送性能は劣るが発光量子収率の高いpoly(*p*-phenylene vinylene)誘導体(MDDOPPV)との複合化を試み、その電気的光学的特性を系統的に調べている。その結果、F8BT:MDDOPPV複合膜を用いたマイクロキャビラリーレーザーにおいて低閾値レーザー発振が実現されると同時に、EL素子において高い電流注入・輝度特性と高い電流効率が実現できることを明らかにし、その過程で分子間エネルギー移動が重要な働きをしていることを時間分解蛍光寿命測定などにより明らかにしている。また、上記複合膜を熱処理することにより、分子の配向状態が改善され、特性が改善されることを明らかにしている。

第4章では、有機半導体の溶液状態および液晶相における流動性が、分子配向に及ぼす影響を検討している。poly(3-dodecylthiophene)(PAT12)は有機溶媒に可溶であり、しかも加熱により液晶状態を呈することに着目し、PAT12のクロロフォルム溶液からのキャスト製膜時に溶液の流れを誘起させて分子配向特性を検討している。また、PAT12を加熱したとき得られる液晶状態において振動ずり応力を印加することにより、一様な分子配向状態を得ておらず、その配向膜の電気的光学的性質を測定して、分子配向特性の影響を議論している。

第5章では、第2章から第4章まで得られた結果を総括し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は、 $\pi$ 共役高分子の電子光素子の高性能化を目指して、互いに相補関係にある機能を有する複数の材料の複合化と、熱処理および流動処理による分子配向特性が電気的光学的性質に及ぼす効果を系統的に調べ、有機電子光素子の性能向上の指針を提案実証している。それにより有機電子光素子の応用の展望を与えており、電気電子情報工学に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【166】

氏名	ひがし 東 晃太郎
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26232 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学位論文名	希薄窒化物および希薄磁性化合物半導体の結晶成長と物性評価
論文審査委員	(主査) 准教授 長谷川 繁彦 (副査) 教授 伊藤 利道 教授 近藤 正彦 教授 森 勇介 教授 片山 光浩 教授 尾崎 雅則 教授 栖原 敏明 教授 大森 裕 教授 八木 哲也

### 論文内容の要旨

本論文では、デバイス応用への期待の高い二つの化合物半導体材料、希薄窒化物半導体GaInNAsおよび希薄磁性半導体GaGdNの結晶成長、物性評価について論じた。

希薄窒化物半導体GaInNAsでは、アニールによる発光波長の短波長化の原因とされる、原子の再配列に関して評価を行った。試料はGaAs基板上に分子線エピタキシー(MBE)によって作製した。局所構造解析にはX線微細構造(XAFS)測定を行い、Ga原子周りの構造解析を行った。その際、解析の障害となるGaAs基板からの情報を除去するため、エピタキシャルリフトオフ(ELO)を用いた試料加工を行った。それによってGaAs基板上に成長されたGaAs、GaNAsおよびGaInNAs試料についてGa原子周りの局所構造解析を行うことができ、ELOによる加工手法の有効性を実証することができた。GaInNAsのアニール前後でのGa原子周りの局所構造から、第一近接As原子の配位数の増加が見られ、アニールによって原子の再配列が起きていることを明らかにした。

希薄磁性半導体GaGdNについては、Gd添加量と成長条件が与える諸物性への影響を評価した。MBEによってGaNテンプレート上に成長されたGaGdNは、GaNに対してコヒーレントに成長していることを明らかにし、X線回折(XRD)から格子定数のGd濃度の関係性を導いた。また、このコヒーレント成長は、成長温度を上げることで格子緩和していくことを明らかにした。発光特性の評価から、作製したGaGdNはバンド端発光に加え、Ga空格子点由来の発光、Gd添加によって形成された準位での発光が観測された。磁気特性評価では、Gd濃度を上げるに従い超常磁性クラスターが強磁性的な振舞いへと変化していく事がわかり、GaGdNの強磁性成分の増大にはGd添加量を増やすことが必要であることを議論した。

GaGdN薄膜において、Gd濃度の異なる層の周期構造が観測された。この自然超格子が与える影響をしらべるために、AlGaN/GaGdN短周期多重量子井戸構造を作製した。その結果、GaGdN井戸層の膜厚が自然超格子1周期分であるときに強磁性成分が大きく観測された。このことから、形成された自然超格子の層間で反強磁性的相互作用が働くと推察し、また自然超格子1周期分の井戸幅であれば、強磁性的性質を利用し得ることを見いだした。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、デバイス応用への期待の高い二つの化合物半導体材料、希薄窒化物半導体GaInNAsおよび希薄磁性半導体GaNの結晶成長、物性評価について論じている。

希薄窒化物半導体GaInNAsでは、アニールによる発光波長の短波長化の原因とされる、原子の再配列に関して評価を行っている。試料はGaAs基板上に分子線エピタキシー(MBE)によって作製している。局所構造解析にはX線微細構造(XAFS)測定を行い、Ga原子周りの構造解析を行っている。その際、解析の障害となるGaAs基板からの情報を除去するため、エピタキシャルリフトオフ(ELO)を用いた試料加工を行っている。それによってGaAs基板上に成長されたGaAs, GaNAsおよびGaInNAs試料についてGa原子周りの局所構造解析を行うことができ、ELOによる加工手法の有効性を実証することが可能となっている。GaInNAsのアニール前後でのGa原子周りの局所構造から、第一近接As原子の配位数の増加が見られ、アニールによって原子の再配列が起きていることを明らかにしている。

希薄磁性半導体GaNについては、Gd添加量と成長条件が与える諸物性への影響を評価している。MBEによってGaNテンプレート上に成長されたGaNは、GaNに対してコヒーレントに成長していることを明らかにし、X線回折(XRD)から格子定数のGd濃度の関係性を導いている。また、このコヒーレント成長は、成長温度を上げることで格子緩和していくことを明らかにしている。発光特性の評価から、作製したGaNはバンド端発光に加え、Ga空格子点由来の発光、Gd添加によって形成された準位での発光が観測されている。磁気特性評価では、Gd濃度を上げるに従い超常磁性クラスターが強磁性的な振る舞いへと変化していく事がわかり、GaNの強磁性成分の増大にはGd添加量を増やすことが必要であることを見いただしている。

GaN薄膜において、Gd濃度の異なる層の周期構造を観測している。この自然超格子が与える影響をしらべるために、AlGaN/GaN短周期多重量子井戸構造を作製している。その結果、GaN井戸層の膜厚が自然超格子1周期分であるときに強磁性成分が大きく観測されている。このことから、形成された自然超格子の層間で反強磁性の相互作用が働くと推察し、また自然超格子1周期分の井戸幅であれば、強磁性的性質を利用し得ることを見だしている。

以上のように、本論文は希薄窒化物半導体GaInNAs薄膜の局所原子配置を評価する手法の確立と発光特性向上に求められる知見を導き、希薄磁性半導体GaN薄膜およびその半導体ヘテロ構造の高品質な結晶性を得る結晶成長技術と磁気特性向上の指針を示している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【167】

氏 名	ジョン 鄭鍾炫	(Jonghyeon Jeong)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)	
学 位 記 番 号	第 26233 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
工学研究科電気電子情報工学専攻		
学 位 論 文 名	Study on the Acoustic Energy Harvester Based on Piezoelectric Polymer for a Fundamental Frequency of Human Voice (音声基本周波数に対する圧電性高分子を用いた音響発電素子に関する研究)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 尾崎 雅則	
	(副査) 教授 伊藤 利道 教授 八木 哲也 教授 森 勇介 教授 片山 光浩 教授 栖原 敏明 教授 近藤 正彦 教授 大森 裕	

## 論文内容の要旨

本学位論文は人の音声の基本周波数帯域に対応する音響エネルギー発電機の製作及び特性評価に関する研究である。

人の音声の基本周波数は100Hz程度の低い周波数であり、その音響エネルギーも小さい。そのため、発電素子の振動膜は低い音圧に対して敏感な感度を有する膜にするべきである。そこで、本研究では、一般的な圧電物質(PZT等)に比べると機械的抵抗の低い圧電性ポリマーを用いることにした。PVDFの共重合体であるP(VDF-TrFE)を用いて、共振周波数が低く且つ低い音圧に反応する振動膜を作製した。

まず、ソルゲル法によるP(VDF-TrFE)の薄膜形成技術の確立である。スピン塗布プロセスでP(VDF-TrFE)を成膜するとき、溶解液の濃度が低いと膜の接着性が悪くなり界面分離が起こって成膜ができなくなる。本研究では低濃度の溶液で塗布プロセスを行うとき界面分離を防ぐため、二つの溶媒を混ぜて粘度を調節し、厚さ100nm程度の薄膜の形成が可能とした。一方、膜表面の粗さを低くするため、熱処理温度と表面モフォロジーの変化を観察し、熱処理温度が上昇すると表面の荒さが減少されることを確認した。しかし、P(VDF-TrFE)の溶融点を越えると、膜の圧電特性が著しく劣化する。

成膜のとき使われた二種類の溶媒が薄膜に与える影響を調べるために、五つの混合比率に分けた薄膜を製作しXPS測定とFTIR測定を行った。その結果、P(VDF-TrFE)の薄膜形成及び振動膜としての応用のためには膜内に存在する残留溶媒の除去が必要であることを確認した。

そこで、先に示した二つの課題を改善するために、低圧チャンバー内で電場を印加しながら熱処理を行う方法を提案した。低圧チャンバーで熱処理が行われると膜内の残留溶媒の除去が可能となり、同時に印加された電場によって双極子の方向が溶融点以上の温度にも維持される。

既存の熱処理法と比べるためにポリマーの結合状態と残留分極の測定を行った。その結果、既存の熱処理法に比べると膜内の残留溶媒は殆ど除去され、また残留分極値はパルク状の数値に近くなかった。しかし、P(VDF-TrFE)

の分子構造的な欠陥によってピンホールが発生し、このピンホールは上下の電極間を短絡させる要因となる。そこで、AlN膜を中央に挟むバイモルフ型振動膜に構造を変更した。振動膜の構造が変わることで共振周波数が高くなるため、Masonモデルで共振周波数を算出し、音声の基本周波数に近付けるため振動膜の中心に鍾を設置した。

作製した素子は音声基本周波数帯域である120~210Hz以内の音波に反応し、115~125Hzに対して最大出力電圧は50mVを示した。この値は、これまで報告されている音響発電素子と比べて低い周波数で非常に高い出力電圧である。

素子の構造と圧電性ポリマーの特性を改善することによって、音声を新たなエネルギー源として利用する可能性を本研究では見出した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、圧電性高分子を用いて音声基本周波数の振動エネルギーを電気エネルギーに変換する音響発電素子を実現することを目的に、圧電性高分子薄膜の作製と評価およびデバイス作製と基礎特性評価に関する研究を行い、その成果をまとめたものであり、以下の5章より構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べるとともに圧電材料の基礎事項を概観して各種材料を比較検討することにより、音声基本周波数帯域における振動-電気エネルギー変換材料として圧電性高分子の有効性を述べ、本論文の目的と意義を明らかにするとともに論文構成について述べている。

第2章では、振動-電気エネルギー変換に用いる圧電性高分子の作製と基礎物性に関する知見を得るために、薄膜条件等の最適化を行っている。まず、圧電性高分子P(VDF-TrFE)薄膜作製において、溶媒としてmethyl ethyl ketone (MEK) およびMEKとdimethylacetamide (DMAc) の混合溶媒を用いた場合の膜厚制御性、膜質などの比較検討を行い、MEK/DMAc混合溶媒を用いることによりピンホールのない良質の薄膜が作製できることを明らかにしている。また、製膜後のアニール処理により膜粗さが低減することを見出している。さらに、XPS、FTIR測定により作製した膜組成の解析を行い、膜中の残留成分の存在を検討している。

第3章では、第2章で作製したP(VDF-TrFE)薄膜の新しい熱処理法を提案し、圧電性高分子膜の特性向上を実現している。すなわち、製膜したP(VDF-TrFE)薄膜を減圧下( $10^{-3}$ MPa)で熱処理とポーリング処理を同時にを行うことにより、製膜時の残留溶媒が除去可能であり、しかも残留分極値も維持されることを確認している。

第4章では、第2章および第3章で検討した手法を用いて作製したP(VDF-TrFE)薄膜を用いて、音響発電素子を作製しその基礎特性の評価を行っている。P(VDF-TrFE)薄膜が、Si基板のエッチングプロセス時に発生するピンホールを取り除くために、AlN薄膜層を中間に挿入したP(VDF-TrFE)二層構造を探用し、信頼性の向上を図っている。さらに、膜厚の増大に伴って共振周波数が上昇して音声基本周波数帯域から外れる問題を解決するために、P(VDF-TrFE)薄膜中央部にSi片からなる重りを付与する構造を提案し素子の試作を行い、二質点連成振動モデルによる解析を行っている。作製した素子を用いて、振動-電気エネルギー変換特性の評価を行い、音声基本周波数帯域内(~120Hz)において110dB SPLの音響信号に対して50pWの電気信号を検出し、変換効率0.184%を得ている。

第5章では、第2章から第4章まで得られた結果を総括し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は、圧電性高分子 P(VDF-TrFE)薄膜の作製方法の最適化と物性評価に基づき、二層構造音響発電素子を設計・作製し、音声基本周波数帯域における振動-電気エネルギー変換を実証している。それにより圧電性高分子の微小振動エネルギー利用の新しい展開を示しており、電気電子情報工学に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【168】

氏 名	栗 田 隆 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 3 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科電気電子情報工学専攻
学 位 論 文 名	Research on the generation and power scaling of ultrashort laser pulses (超短パルスレーザーの発生とパワースケーリングに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮永 慶明 (副査) 教 授 森 勇介 教 授 尾崎 雅則 教 授 栖原 敏明 教 授 西村 博明 准教授 河沖 準二 教 授 伊藤 利道 教 授 片山 光浩 教 授 近藤 正彦 教 授 大森 裕 教 授 八木 哲也

### 論文内容の要旨

In this work, power scaling for solid-state lasers and pulse shortening of ytterbium (Yb)-doped fiber lasers were pursued. In addition, a new amplification scheme, spatiotemporally dispersed pulse amplification (STDPA) of an ultrashort laser pulse, was implemented in a diode-pumped Nd:glass laser system.

First, a new approach in producing further increases in laser output was examined. Beam combining using optical parametric amplification (OPA), which may enable the generation of exawatt peak power in future, was demonstrated. Regardless of the phase state of the pump beams, it was demonstrated that the beam quality of the amplified signal beam was kept to be nearly diffraction limited.

Second, the potential of further shortening of the pulse duration obtained from an Yb-fiber oscillator was investigated. To extend the available spectral range from an Yb-fiber oscillator, laser diodes emitting at 915 nm were implemented as a pump source. Spectral ranges as broad as 140 nm, spanning from 950 nm to 1090 nm, was successfully generated and compressed in time domain to a 21.6-fs pulse duration. This result showed the shortest pulse duration and the broadest spectrum ever achieved by an Yb-fiber oscillator.

Third, and last, a successful demonstration of multi-pass STDPA was performed using a diode-pumped Nd:glass zigzag slab amplifier. The input pulses, spatially dispersed by a first grating, were amplified and the output pulses were synthesized by a second grating. As a result, a 0.32-μJ energy pulse of 520-fs pulse duration was obtained. This scheme modified to adopt OPA instead of solid-state laser amplifiers showed the potential of further increase of peak power of ultrashort laser pulses.

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、高エネルギー出力の超短パルスレーザー開発に向けた概念設計と具体的な技術指針としてのフェムト秒発振器と増幅技術について論じており、以下の5章より構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べ、レーザーの高出力化に関する本論文の目的と意義を明らかにしている。

第2章では、レーザー高出力化の方法として多ビーム結合を取り上げ、ヘテロダイン検波に基づく位相差計測とフィードバック制御を用いて、2ビームのコヒーレント結合を実証している。さらに、位相差検出が不要で簡便かつ独創的な方法として、多ビームアレイ励起の光パラメトリック増幅を提案している。この手法は、光パラメトリック過程において励起光位相のランダムさはアイドラー光のそれに受け渡されることを利用しており、励起光の空間的位相分布にかかわらず信号光のビーム品質を保存したまま増幅できることを実証している。

第3章では、非線形偏波回転を用いた半導体レーザー励起 Yb 添加ファイバーモード同期発振器を作製し、その高性能化を図っている。まず、発振器を構成する素子の分散を実測し、光ファイバ長を最適化して共振器内部の群速度分散を低減し、さらに共振器の3次分散を自己位相変調に起因する3次分散で打ち消すことによって、サイドローブが極めて小さい 29.4fs パルスを発生させている。さらに、励起波長を通常の 975nm 帯から 915nm 帯に改良することによって、950nm~1090nm の発振帯域を実現し、Yb ファイバーでは世界最短パルスである 21.6fs を得ている。

第4章では、回折格子対と凸レンズ対からなる 4f 光学系において、フーリエ変換面に分散された周波数成分の時間幅が周波数分解能の逆数程度まで伸長されることに着目し、時間空間分散レーザー光の増幅を提案している。フーリエ変換面に Nd ガラス増幅器を配置して同方式の原理実証実験を行い、スペクトル狭帯域化を抑制しつつ 520fs の出力パルスを得ている。さらに、この手法を光パラメトリック増幅と組み合わせ、第2章の多ビームアレイ励起の光パラメトリック増幅、第3章のフェムト秒種光源技術を用いて、数 10TW~数 10PW のレーザーシステムが構築できる可能性を示している。

第5章では、第2章から第4章で得られた結果を総括し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は世界最短パルスの Yb ファイバーフェムト秒発振器、従来のチャーピーパルス増幅に代わる新しい手法としての時間空間分散レーザー光の増幅、コヒーレントビーム結合の概念を拡張した多ビーム励起の光パラメトリック増幅を実証し、次世代の超短パルス高出力レーザー開発に大きく寄与する知見を得ている。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【169】

氏名	佐東秀徳
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26235 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文名	高品質ダイヤモンド半導体を用いた放射線検出器とその実用化に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 利道 (副査) 教授 森 勇介 教授 西村 博明 教授 片山 光浩 教授 尾崎 雅則 教授 栖原 敏明 教授 近藤 正彦 教授 大森 裕 教授 八木 哲也

## 論文内容の要旨

本論文は以下の6章から構成されている。

第1章は序論であり、研究の背景、目的と意義について述べた。

第2章では、ダイヤモンド放射線検出器の概要と放射線測定に関する基礎事項について説明した。

第3章では、モンテカルロシミュレーション法を利用して、個人線量計、エリアモニタを想定したダイヤモンド検出器構造の最適化を試みた。このため、人体等価原子番号に近い原子番号を持つダイヤモンドと一般的に用いられているシリコンとの個人線量計としてのエネルギー特性を比較し、ダイヤモンドの優位性を定量的に明らかにした。さらに、ダイヤモンド個人線量計の検出器構造の最適化を行い、エネルギー特性が良好な検出器構造を見出した。次に、重元素層を併用したダイヤモンドエリアモニタの検出効率向上について検討するため、重元素層併用による検出効率変化の調査を行い、検出効率向上の効果を確認して最適な金属厚さを導いた。また、得られた最適厚さを利用して積層構造とすることにより、広いエネルギー範囲で検出効率が向上する検出器構造を見出した。さらに、適切な種類と厚さの金属を積層することで、検出効率が向上しつつ、エネルギー特性が良好な検出器構造を見出した。

第4章では、ダイヤモンド放射線検出器内のキャリアの輸送特性を考慮したモデルを提示して、そのモデルをモンテカルロシミュレーションに組み込み、実験値と比較することで、提示したモデルの評価を行った。このため、CVDダイヤモンドの合成と検出器の作製を行い、その検出器が優れた性能を持つことを実証した。最終的に、本検出器を用いた実験結果と提示したモデルを用いたシミュレーション結果とが良く一致し、この結果から、ダイヤモンド放射線検出器におけるキャリアの輸送特性を考慮したシミュレーション方法の有用性を明らかにした。この方法により、現状の結晶品質を考慮した実用的な検出器構造の検討が可能となった。

第5章では、耐放射線性に優れると考えられているダイヤモンドを用いた、広範囲に亘る線量率の測定が可能なサーベイメータの実用化開発を行った。このため、CVDダイヤモンド検出器と市販のシリコン検出器を用いてγ線に対する耐性を比較し、ダイヤモンド検出器の方が格段に耐放射線性が優れていることを定量的に明らかにした。その後、CVDダイヤモンド検出器とシリコン検出器を組み合わせてサーベイメータを試作し、線量率直線性を評価した。その結果、一般的なシリコン線量計の測定範囲を大幅に超える線量率の測定が可能なサーベイメータの実

用化に成功した。

第6章では、本研究で得られた成果をまとめ、本論文の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、申請者が博士後期課程在籍中に行った高品質ダイヤモンド半導体を用いた放射線検出器とその実用化に関する研究成果をまとめたものであり、以下の6章から構成されている。

第1章では、本論文の研究背景を述べ、本論文の目的と意義を明らかにしている。

第2章では、ダイヤモンド放射線検出器の概要と放射線測定に関する基礎事項について述べ、後述する本論文の研究成果を理解しやすくしている。

第3章では、モンテカルロシミュレーション法を用いて、個人線量計やエリアモニタを想定したダイヤモンド検出器構造の最適化を試みている。具体的には、まず、人体等価原子番号に近い原子番号を持つダイヤモンドと一般的に使用されているシリコンについて個人線量計に要求されるエネルギー特性を比較し、ダイヤモンドの優位性を定量的に明らかにした上で、ダイヤモンド個人線量計の検出器構造の最適化を行うことによって、エネルギー特性が良好な検出器構造を見出している。また、ダイヤモンドエリアモニタの検出効率を向上させるため、重元素層併用による検出効率の増加を定量的に求め、検出効率向上の機構を明らかにするとともに、最適な元素やその厚さを導き、ダイヤモンド層との積層構造化を行うことにより、広いエネルギー範囲で検出効率が向上する検出器構造を提案している。

第4章では、ダイヤモンド放射線検出器内で励起されたキャリアの輸送特性を考慮したモデルを提案し、そのモデルをモンテカルロシミュレーションに組込んだ新たな解析方法の有用性を明らかにしている。具体的には、まず、高品質CVDダイヤモンドの合成と検出器の作製を行い、その検出器が優れた性能を持つことを実証している。次に、当該検出器で得られた実験結果と提案モデルを用いたシミュレーション結果とが良く一致することを示すことにより、ダイヤモンド放射線検出器内におけるキャリアの輸送特性を考慮したシミュレーション方法の有用性を明らかにしている。また、この解析方法により、結晶品質を考慮した実用的な検出器構造の検討が可能となることに言及している。

第5章では、耐放射線性が優れていると考えられているダイヤモンドを用いた、広範囲に亘る線量率の測定が可能なサーベイメータの実用化開発を行った結果について述べている。具体的には、まず、CVDダイヤモンド検出器と市販のシリコン検出器を用いて、線照射に対する耐性を比較し、ダイヤモンド検出器の方が格段に耐放射線性が優れていることを定量的に明らかにした上で、現状技術に立脚したCVDダイヤモンド検出器とシリコン検出器を適切に組合せたサーベイメータを試作し、実用機器に要求されている線量率直線性が十分満たされていることを実証する等、一般的なシリコン線量計の測定範囲を大幅に超える線量率の測定が可能な新規サーベイメータの実用化に成功している。

第6章では、本研究で得られた研究成果をまとめ、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は、高品質CVDダイヤモンドを用いた放射線検出器の素子構造の適正化やその有用性について、実験とシミュレーションにより実証するとともに、その動作特性を解析する手法を新たに提案し、現状技術に立脚した実用的な新規デバイスの試作にも成功している等、電気電子情報工学の進展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【170】

氏 名	お 尾 形 有 香
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 3 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科環境・エネルギー工学専攻
学 位 论 文 名	水生植物根圏からの 4-tert-butylphenol 分解菌の分離とその特徴づけ
论 文 審 査 委 員	(主査) 教授 池 道彦 (副査) 教授 近藤 明 准教授 町村 尚 准教授 惣田 訓

### 論文内容の要旨

Alkylphenols (APs) は、工業的に幅広く使用されているが、水環境中の重要な汚染物質として認識されており、その経済的かつ効率的な除去が望まれている。低エネルギー型プロセスとして生物学的処理法が有望であると考えられるが、APsの1種である4-*t*-BP (4-*t*-BP) に関しては、これまで4-*t*-BP資化菌の報告例が無く、除去技術開発の制約となっていた。本研究では、近年、芳香族化合物の分解促進効果を示すことが報告された水生植物のヨシとウキクサの根圏に注目をし、これら水生植物-根圏微生物共生系が、4-*t*-BPの除去に応用可能であるかを評価するとともに、その根圏より4-*t*-BP分解菌を分離すること目的とし、一連の研究を行った。また、その過程において、4-*t*-BP分解菌が、内分泌擾乱化学物質としてよく知られている bisphenol Aを含む様々なbisphenolsを分解可能であることを明らかにしたことから、その特性についても調べた。本論文は、緒論、4章からなる本論、および総括ならびに結論から構成されている。

第1章では、ヨシを植栽することによって底質からの4-*t*-BPの除去が可能であることを実証するとともに、その過程において、4-*t*-BP分解菌が根圏に集積される様子を明らかにした。さらにヨシ根圏から世界初の報告例となる4-*t*-BP資化菌 *S. fuliginis* TIK-1株の分離に成功し、分子生物学・生理学的な特徴を明らかにした。

第2章では、ウキクサを植栽することによって、水相中からの4-*t*-BPの除去が可能であることを実証するとともに、その除去は、ウキクサの存在によって分解微生物が集積されたことにより生じたものであることが強く示唆された。さらに、その根圏より4-*t*-BP資化菌 *S. fuliginis* OMI株の分離に成功し、分子生物学・生理学的な特徴を明らかにした。

第3章では、TIK-1株ならびにOMI株の4-*t*-BP分解特性を調べ、比較するとともに、両菌株による4-*t*-BPの代謝が、水酸化反応の後メタ開裂経路を経るものと推定した。さらに、両菌株が、他の様々なAPsを資化・分解可能であり、BPAをも高い分解率で分解可能であることを明らかとした。この分解基質の特異性は、既報のAPs分解菌と比較して非常に幅広いことから、両菌株は、廃水処理や環境浄化への応用において非常に有効であると考えられた。

第4章では、TIK-1株ならびにOMI株によるBPAの分解経路が、4-*t*-BPと同様にメタ開裂経路であることが示唆された。さらに、両菌株は、これまでに生分解の報告が無かったbisphenol Sを含む多様なbisphenolsをメタ開裂経路を通じて分解可能であることを明らかとした。これは、新規のbisphenols分解経路となることから、非常に興味深い知見となり、bisphenolsの廃水処理技術の開発に大きく貢献するものと期待される。

総括ならびに結論では、以上の成果をまとめるとともに、今後の課題について述べた。

## 論文審査の結果の要旨

アルキルフェノール類(APs)は、工業的に幅広く使用され、水生生物に対して内分泌擾乱等の悪影響を示すことから、水環境中の重要な汚染物質として認識されており、経済的かつ省エネルギー性の高い処理・浄化技術の開発が望まれている。その候補としては、生物学的処理法が有望であると考えられるが、APsの中でも重要な汚染物質である4-*tert*-butylphenol(4-t-BP)に関しては、これまで水環境中の生分解や、4-t-BPを分解・資化できる微生物に関する報告例がなされておらず、その処理・浄化技術開発の制約となっている。

本論文は、4-t-BPの処理・浄化技術開発の制約を取り扱うことを目指し、その根圏において多様な芳香族化合物を分解することが知られる2種の水生植物(ヨシおよびウキクサ)による4-t-BPの微生物分解の促進効果を検証するとともに、その根圏より4-t-BP分解菌を分離し、広範な有害化学物質に対するその分解能力を特徴付けることを目的として行った一連の研究を取りまとめたものであり、緒論、4章からなる本論、および総括ならびに結論から構成されている。

第1章では、底質中では有意に分解・除去されることのない4-t-BPが、ヨシを植栽することによって効率的に分解されることを見出すとともに、それが根圏微生物の活性化作用によることを明らかにし、さらに、世界で初の報告となる4-t-BP資化菌*Sphingobium fuliginis* TIK-1株の分離に成功するとともに、その生理学的な特徴付けを行っている。

第2章では、ウキクサを植栽することによって、通常は分解されない4-t-BPの環境水中からの除去が可能であることを実証するとともに、その除去がウキクサの存在によって分解微生物が集積されること、いわゆる根圏効果により生じることを明らかにしている。さらに、ウキクサ根圏より4-t-BP資化菌*S. fuliginis* OMI株を分離し、生理学的に特徴付けを行っている。

第3章では、TIK-1株ならびにOMI株による4-t-BP分解特性を調べ、両菌株による4-t-BPの代謝が、芳香環の水酸化反応によるカテコール化と、それに引き続くメタ開裂によって行われることを明らかにしている。また、両4-t-BP資化菌が、ノリルフェノールやオクチルフェノールを含めた広範なAPsや、ビスフェノールA(BPA)をも分解できることを示し、排水処理や水環境の浄化に極めて有望な生物触媒であることを明らかにしている。

第4章では、TIK-1株ならびにOMI株によるBPAの分解経路が、4-t-BPと同様に、芳香環のメタ開裂経路によって生じることを解明し、これが、2つの芳香環を結合するプロパン基の分解によって開始される既知の分解経路とは異なる特殊な分解機構であることを明らかにしている。また、両菌株が、これまでに生分解の報告がなかったビスフェノールSを含めた多様なビスフェノール類(BPs)をも分解する能力を有することを示している。

総括ならびに結論では、以上の成果をまとめ、水生植物ー根圏微生物の共生系を活用することで、4-t-BPを含めたAPsやBPsの経済的かつ省エネルギー性の高い処理・浄化技術の構築が可能であると結論するとともに、今後の技術開発の課題について述べている。

以上のように、本論文は環境・エネルギー工学、特に、有害化学物質による水環境汚染の防止・浄化技術の開発に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【171】

氏名	かがみ 鏡 つばさ
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26237号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科環境・エネルギー工学専攻	
学位論文名	細菌によるセレンおよびテルルの還元・揮発化と排水からの回収プロセスへの応用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 池道彦 (副査) 教授 粟津邦男 准教授 惣田訓

## 論文内容の要旨

セレンとテルルはレアメタルとして価値が高い一方、その毒性のため水質汚濁防止法の排水基準項目と要調査項目にそれぞれ指定されており、排水中からの除去・回収技術の確立が求められている。本研究では、微生物による揮発化反応を利用して、排水からセレンおよびテルルを回収するプロセスの構築を目的とした一連の実験的検討をおこなった。本論文は、緒論、4章からなる本論、および総括並びに結論から構成されている。

第1章では、既報のセレンおよびテルルの揮発化微生物の特徴をまとめた。微生物によるセレンのメチル化による揮発化経路には複数の報告例があるが、テルルの揮発化経路に関する知見は非常に少ないことが明らかとなった。

第2章では、セレン酸還元菌として分離された*Pseudomonas stutzeri* NT-1のセレン揮発化能を特徴づけた。NT-1株は、1mMのセレン酸、亜セレン酸、または元素態セレンの何れをも好気培養条件下で効率的に還元揮発化し、144時間後にはそれぞれ、88%、86%、および75%を気相へと移行させることができた。ここで、最大揮発化速度は、それぞれ7.4 μmol/L/h、7.6 μmol/L/h、および6.5 μmol/L/hと算出され、既報の微生物学的セレン揮発化速度としては最も高いものとなった。また、NT-1株によるセレンの揮発化産物は、主にdimethyl diselenideであり、dimethyl selenideやdimethyl selenenyl sulfideも生じることが明らかとなった。

第3章では、金属工場の排水溝から、亜テルル酸耐性細菌*Stenotrophomonas maltophilia* TI-1、*Ochrobactrum anthropi* TI-2、および*O. anthropi* TI-3を分離し、その揮発化能を特徴づけた。これらの細菌株は30 mMの亜テルル酸に対して耐性を有し、テルルをdimethyl tellurideの他、dimethyl ditellurideやdimethyl tellurenyl sulfideとして揮発化した。しかし、好気培養において、1 mMの亜テルル酸の揮発化率は、32日経過しても最大で24%であり、揮発化による排水からのテルルの回収に利用するには不十分なものと考えられた。ただし、TI-1株、TI-2株、およびTI-3株による水相からの亜テルル酸の最大除去速度は、それぞれ130 μmol/L/h、58 μmol/L/h、および62 μmol/L/hと非常に高かったことから、これらの細菌株はテルルの固化回収には適用し得ることが示唆された。

第4章では、揮発化反応が顕著であったセレンに対象を絞り、実容積3 Lのジャーファーメンターを用いて、NT-I株による水相からのセレン酸の揮発化速度の向上を図るとともに、その揮発化回収が可能であることを実証した。ジャーファーメンターの制御条件を最適化し、温度38°C、pH9.0、搅拌速度250 rpm、通気量1 L/minで回分培養を行った結果、0.5 mMのセレン酸を含む培地からのセレンの最大除去速度は16 μmol/L/hに向上した。また、48時間後には水溶性セレンの81%が揮発化され、66%を夾雑物が少ない状態で簡易な硝酸トランプに回収することができ、本研究の構想が実現可能であることを示すことができた。

総括ならびに結論では、以上の成果をまとめるとともに、今後の課題を述べた。

### 論文審査の結果の要旨

セレンおよびテルルは、資源価値の高いレアメタルであるが、生物に対する毒性を有することから水質汚濁防止法の排水基準項目と要調査項目にそれぞれ指定されており、排水中から効率的に除去するとともに、資源化し得る形で回収する技術の確立が望まれている。

本論文は、微生物による揮発化反応を利用することで、これまでの物理化学的プロセスでは不可能であった排水からのセレン、テルルの回収を可能とする技術の開発を目指した、一連の研究成果をまとめたものであり、緒論、4章からなる本論、および総括並びに結論から構成されている。

第1章では、既報のセレンおよびテルルの揮発化微生物に関する知見を整理し、微生物のセレンのメチル化作用による揮発化には複数の報告例があるに対し、テルルの揮発化経路に関する知見は非常に少ないと明らかにしている。また、既報の微生物による両元素の揮発化の効率は概して低く、排水処理等へ応用するためには、より効率の高い揮発化作用を有する微生物の取得が重要であることを明示している。

第2章では、セレン酸還元菌として分離された *Pseudomonas stutzeri* NT-I のセレン揮発化能を調べ、本菌株が、1 mM のセレン酸、亜セレン酸、元素態セレンの何れをも好気培養条件下で効率的に還元揮発化し、144 時間後にはそれぞれ、88%、86%、および 75% を気相へと移行させることを示している。ここで、各態セレンの揮発化速度は、既報の微生物学的セレン揮発化速度と比べて非常に高く、NT-I 株が排水からのセレン揮発化除去・回収に有望であることを明らかにしている。また、NT-I 株によるセレンの揮発化産物は、主に dimethyl diselenide であることから、その揮発化機構が既報のものとは異なることを示唆している。

第3章では、金属工場の排水溝から、亜テルル酸耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* TI-1, *Ochrobactrum anthropi* TI-2、および *O. anthropi* TI-3 を分離して、これらのテルル揮発化能を調べ、それぞれが亜テルル酸を dimethyl telluride, dimethyl ditelluride や dimethyl tellurenyl sulfide として揮発化し得ることを明らかにしている。しかし、好気培養条件下において、1 mM の亜テルル酸の揮発化率は、32 日間でも最大 24% にとどまることから、排水からのテルルの回収に利用するには不十分なものと結論するとともに、今後の効率化の方策を考察している。

第4章では、実用化研究の対象をセレンに絞り、実容積3 Lのジャーファーメンターを用いて、NT-I 株による水相からのセレン酸の揮発化・回収試験を行っている。回分運転のジャーファーメンターの制御条件を最適化することで（温度38°C、pH9.0、搅拌速度250 rpm、通気量1 L/min）で、0.5 mMのセレン酸を含む培地から、極めて効率的にセレンを揮発化除去できる結果を示している。このとき、セレンの最大除去速度は16 μmol/L/hに達し、48時間後には81%を揮発化することが可能であり、気相を硝酸中に通じることで、その大部分を夾雑物が少ない形で回収し得ることを実証している。

総括ならびに結論では、以上の成果を踏まえ、NT-I 株を活用することにより、排水中のセレンを効率的に揮発化除去し、純度が高く資源化が可能な形で回収することが可能であると結論するとともに、その実用化に向けた今後の課題を整理している。

以上のように、本論文は環境・エネルギー工学、特に、排水からのセレン等レアメタル回収技術の開発に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【172】	
氏 名	ほん だ り ひろ 本多典広
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26238 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科環境・エネルギー工学専攻
学 位 論 文 名	Development of the measurement system of biological tissue optical properties for medical laser applications (生体組織の光学特性値算出システムの開発とレーザー医療への応用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 粟津 邦男 (副査) 教 授 西嶋 茂宏 教 授 乗松 孝好

### 論文内容の要旨

臨床においてレーザーの医療応用が盛んである一方、医療過誤が散見される。この解決策は施術者が治療対象組織とレーザーとの相互作用を理解し、レーザーを使用することである。そのためには、生体組織の光学特性値を把握する必要があるが、これまで報告されている光学特性値は、限られた波長のものが多い。また、レーザー治療による組織の変化に対応した光学特性値の変化について言及した報告例はほとんどない。本研究では、より高度なレーザー医療の実現を目指し、光学特性値算出システムの開発を検討した。また、開発した光学特性値算出システムを用いてレーザー治療後の生体組織の光学特性値を算出し、より有効かつ安全な照射条件を検討した。本論文は、5章からなる本論、および結論から構成されている。

第1章では、レーザー医療の現状と課題について述べ、光学特性値の必要性、定義、および生体組織の光学特性値研究の現状と課題についてまとめた。

第2章では、双積分球光学系、および逆モンテカルロ法を用いた波長350-2100 nmでの光学特性値算出システムを開発し評価した。光学特性値である吸収係数、および換算散乱係数を高精度かつ定量的に計測可能であることを明らかにした。

第3章では、レーザー照射後の凝固による生体組織の光学特性値の変化を検討した。組織が凝固することで換算散乱係数が増加し、治療波長での光の侵達深さはおよそ半分まで浅くなることを明らかにした。この際、レーザー照射時の平均パワー密度を2倍に増加させることにより、深さ方向において、凝固前と同等の組織内エネルギー分布が得られることを示した。

第4章では、低侵襲ながらん治療の1つである光線力学療法によるがん組織の光学特性値の変化について検討した。光線力学療法後、がん組織の換算散乱係数が継時に増加することを明らかにした。光線力学療法の7日後、治療波長での光の侵達深さはおよそ半分まで浅くなることを明らかにした。この知見は、光線力学療法を繰り返して施術する際のレーザー照射条件の設定に重要な知見となると考えられた。

第5章では、邦人皮膚組織の光学特性値を算出し、レーザー照射による邦人皮膚への副作用について定量的に評価した。同じ照射条件において、邦人の方が白人に比べ副作用が起こりやすいことを明らかにした。この知見は皮膚を対象としたレーザー治療機器の開発に有用な情報となると考えられた。

第6章では、以上の成果をまとめた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、生体組織の光学特性値計測システムを開発し、より有効で安全なレーザー医療技術の実現を目的として、光治療の組織光学特性値への影響、および生体組織への副作用を定量的に評価し、高度なレーザー医療技術を提案するものである。

本論文は6章構成である。第1章では、研究の背景として光-生体相互作用の基礎と組織光学特性値について説明している。第2章では、開発した生体組織の光学特性値計測システムの仕様、およびシステムの妥当性の評価結果を示している。第3章では、光熱作用を利用したがん治療法である光凝固治療時の凝固による組織光学特性値の変化、およびその組織内エネルギー分布への影響を評価している。第4章では、光化学作用による低侵襲ながん治療法である光線力学療法の適応拡大を目指して繰り返して光線力学療法を実施するために、光線力学療法後のがん組織の光学特性値計測結果を示している。第5章では邦人皮膚組織の光学特性値を計測し、光熱作用を利用したレーザー治療時の皮膚組織内の光伝搬を解析し、副作用であるやけどの発生確率の人種間の違いについて示している。第6章は本論文の総括であり、本研究で得られた結果をまとめている。

本論文の意義、および特徴は、次の諸点にある。まず、現状のレーザー医療技術において、生体組織内での光の吸収、および散乱を定量的に評価することが重要であるが、生体組織の光学特性値を定量的に評価できるシステムは日本にはなかった。そのため、本論文は生体組織光学特性値を正確に計測可能なシステムを開発したという点に意義がある。また、双積分球光学系、および逆モンテカルロ法を用いており、高速かつ正確に組織光学特性値を計測可能なシステムとなっており、具体的な有効性が示されている。さらに、レーザー治療による治療組織の光学特性値の変化は治療効果に影響を与えると考えられるが、治療による組織光学特性値の変化を評価した例はほとんどない。本論文で示された、がん治療法である光凝固治療、および光線力学療法による組織光学特性値の変化はレーザー治療中、または繰り返し治療の際の組織内のエネルギー分布の変化を示しており、より有効なレーザー治療を行うためには治療中、および治療前に照射条件を制御しながら治療を行う事の必要性が示され、より高度なレーザー医療での治療計画の重要な知見となる点に最大の意義と特徴がある。また、邦人皮膚組織の光学特性値を計測し、レーザー照射時の熱影響を評価した例は初めてであり、さらに入種間の違いによる副作用の影響の違いを定量的に評価した例はなく、臨床での安全性を定量的に評価する技術として価値がある。

以上のように、本論文は生体組織の光学特性値計測システムを用いて光-生体相互作用を定量的に評価することで、新規レーザー治療での有効性や安全性を評価し、より高度なレーザー治療を提示できることを明らかにした。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【173】

氏名	金 祖 恵	(Kim Chang eun)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)	
学位記番号	第 26239 号	
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
	工学研究科環境・エネルギー工学専攻	
学位論文名	閃亜鉛鉱型構造を有する Ga 関連化合物の熱電特性及び構造空孔がそれらの特性に及ぼす影響	
論文審査委員	(主査) 教授 山中 伸介	
	(副査) 教授 下田 吉之 准教授 中川 貴 准教授 黒崎 健	

## 論文内容の要旨

本論文に閃亜鉛鉱型構造を有する Ga 関連化合物 ( $Ga_2Te_3$ ,  $Ga_2Se_3$ ,  $GaSb$ ,  $GaSb$  と  $Ga_2Te_3$  間の固溶体) の熱電特性についての研究をまとめた。特に  $III_2VI_3$  化合物半導体に属する  $Ga_2Te_3$  と  $Ga_2Se_3$  が構造の中に含む構造空孔が熱電性能に反比例する熱伝導率に与える影響について注目した。また、構造空孔を他の化合物に導入した際にマトリックスとなる化合物の熱電特性に与える影響について考察を行った。

第一章に、研究背景として熱電変換材料研究に関する基礎物性、高性能化のために今まで行われてきた研究の概要、最新研究の傾向について述べた。なお、本論文にまとめた研究のために用いられた実験方法について説明を述べた。

第二章の内容は基礎研究として行った  $Ga_2Te_3$  と  $Ga_2Se_3$  の熱伝導率の測定である。特に構造空孔の分布状態が熱伝導率に及ぼす影響を調べることを目的としているため異なる構造空孔の分布を持たせる試料作成条件を確定することから始め、測定した熱伝導率を比較することにより構造空孔の分布状態による熱伝導率への影響を調べた。まず、構造空孔の存在は一般的な傾向から外れる非常に低い熱伝導率を導くことを再度確認した。特に、その構造空孔が集合して面状に分布する際には点状に分布する試料の値より低い熱伝導率が観察され、分布状態と熱伝導率は密接に関係があることを明らかにした。

第三章では、化学的に安定でありながらフォノンを効果的に散乱させる構造空孔を他の化合物に導入することによって対象化合物の性能向上を図った研究をまとめた。研究対象として  $Ga_2Te_3$  と  $GaSb$  を選択して二つの固溶体を作成することにより構造空孔の導入を試みた。X 線回折パターンの解析結果より構造空孔の導入を確認し、得られたサンプルの熱電特性の測定を行った。固溶体作成により導入された構造空孔は  $GaSb$  の熱伝導率を大幅に低減させることを明らかにし、構造空孔の応用による性能向上が期待できることを確認した。

第四章では前章の研究において構造空孔の導入対象とした  $GaSb$  の電気的特性の向上についてまとめた。本来、閃亜鉛鉱型構造の材料は高い共有結合性のためキャリアが高移動度を有することが一般的な性質である。高移動度は高い性能指標の条件であり、有望な熱電材料の候補として十分期待できる。しかし、それの熱電特性や性能向上に関する報告が数少なく、 $GaSb$  の熱電特性を調べることは十分価値のある研究である。そのため、Zn をドーピングすることで熱電特性を改善する可能性がある。

アリヤ濃度の最適化を試みた。その結果、現在の高性能熱電材料に匹敵する電気的特性を示すことを確かめた。なお、3章においてGaSbが有する高い熱伝導率を構造空孔を導入することによって大幅低減できることとつなげることより新しい高性能熱電材料の候補を発見したとも言える。

本論文にまとめた内容は構造空孔の応用やIII-V化合物半導体の熱電変換材料としての注目など、熱電変換材料の高性能化に向けた新しいチャレンジについて述べている。これらの内容は熱電変換材料の実用化に貢献できる貴重な結果であると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、ナノ構造を有する熱電材料に関する研究の一環として、閃亜鉛鉱型構造を有するGa関連化合物の熱電特性の評価及び構造空孔がそれらの特性に及ぼす影響について研究したものである。本論文は、以下の五章から構成されている。

第一章では、導入部として、熱電変換に関する研究背景、基礎理論、応用及び自然ナノ構造を有するGa関連化合物であるGa<sub>2</sub>Te<sub>3</sub>とGa<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>の構造に関する過去の報告が述べられている。

第二章では、Ga<sub>2</sub>Te<sub>3</sub>とGa<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>について構造空孔の制御を行い、構造空孔の分布状態と熱伝導率の相関を調べた結果、構造空孔は点状に存在するより面状に分布した方がフォノンを効果的に散乱させて低い熱伝導率を導くことが示されている。また、第1原理計算の結果より構造空孔が取り得る分布状態が構成元素に依存することが示唆されている。

第三章では、構造空孔を含まないGaSbと面状空孔を含むGa<sub>2</sub>Te<sub>3</sub>との固溶体((GaSb)<sub>3(1-x)</sub>(Ga<sub>2</sub>Te<sub>3</sub>)<sub>x</sub>, x=0, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1)を作製することで構造空孔を導入する試みが述べられている。作製された固溶体は室温においてGaSbより最大80%程低減された熱伝導率を示し、合金化による構造空孔の導入が熱伝導率を下げられる有効な手法であることが示唆されている。

第四章では、閃亜鉛鉱型構造を有するGaSbを新規熱電材料候補として選択し、キャリア調整を行った試料の熱電特性が評価されている。少量の亜鉛ドープによりキャリア濃度が最適化され、最大で $2.08 \times 10^{-3} \text{ Wm}^{-1}\text{K}^2$  の既存高性能熱電材料に匹敵する出力因子が得られ、GaSbが高性能熱電材料として期待できることが示唆されている。

第五章はまとめであり、本研究で得られた成果が要約されている。

以上のように、本論文は環境・エネルギー工学、特にエネルギーの有効利用技術としての熱電発電技術の開発に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【174】

氏名	張	ショウ 瀟 (Xiao Zhang)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)	
学位記番号	第 26240 号	
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	工学研究科環境・エネルギー工学専攻
学位論文名	中国・青島市における歴史的街区の再生に関する研究	
論文審査委員	(主査) 教授 澤木 昌典 (副査) 教授 矢吹 信喜 教授 木多 道宏	

### 論文内容の要旨

本論文は、中国・青島市中山路地区に位置する商住併用の建物である里院を対象とした。まず、里院の居住実態、住民の将来の居住意向、里院に対する保全意識を把握した。さらに近年の里院に対する再開発の現状、再開発後の利用実態などを調査した上で、各再開発方式の問題点と優れた点を把握し、居住環境ならびに商業環境それぞれの視点から、現居住者が里院に住み続けて行くために必要な開発手法と里院の保全方法を探ることを目的に、今後の里院建築の保全活用の可能性を考察した。

「第1章 里院の歴史及と変遷」では、里院の歴史、形成、空間構造の特徴について述べた上で、現在実施されている里院関連の政策及びそれぞれに対応した里院の履歴をまとめた。

「第2章 歴史文化名城の認定と展開」では、青島での「歴史文化名城計画」の展開を述べた。さらに、里院の現状と歴史文化保全政策の変化と特徴について整理した。

「第3章 里院の再開発」では、再開発に関する政策と開発のプロセスを把握した上で、「戻り入居・建替型」、「住民の転居による建替型」、「住民の転居による歴史的環境保全型」の再開発のプロセスの特徴と再開発後の現状を明らかにした。

「第4章 里院の現状」では、現存する海泊路社区の里院における商業と居住の現状を把握し、その特徴及び形成過程、増築などの空間変化の状況を明らかにした。

「第5章 里院の保存活用と居住環境の改善における課題」では、現存する海泊路社区の里院の入居者の居住の実態、居住環境評価、入居者の将来意向、里院の保全意向を把握した上で、里院の保全活用の適合性を分析し、本地区の持続可能性について検討した。

「第6章 戻り入居・建替型に対する評価」では、「戻り入居・建替型」再開発事業実施地区的入居者や管理者の評価を把握し、同事業の特徴と問題点を明らかにした。

「第7章 住民の転出による歴史環境保全型に対する評価」では、「住民の転居による歴史的環境保全型」再開発事業実施地区的入居者や行政の評価を把握し、同事業の特徴と問題点を明らかにした。

結論として、都市の歴史文化と地域のコミュニティを持続した上でまちの活力を引き出すためには、「戻り入居・歴史環境保全型の再開発」を望ましいこと、戻り入居については再開発後に一定の水準以上の居住環境を創出することが求められること、行政・入居者（経営者・住民）の三者の連携が重要なこと、里院の特徴である商住併用の空間構成及びコミュニティの継承の重要性を明らかにした。さらに里院特有の歴史文化に基づく活気あ

ふれる雰囲気にふさわしい空間の創出、里院が現存する地区と周辺地区との連携による地域一帯での発展の必要性などを明らかにした。

これらを踏まえて、里院の現存する海泊路社区に対して、「戻り入居・歴史環境保全型」により再開発する場合の住宅関連設備の整備、地域の特徴の持続・創出、コミュニティの継続、住民参加の制度及び政策誘導などの面からの具体的な方策を提案した。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、中国・青島市の中山路地区に現存し、旧ドイツ占領時代の19世紀末から20世紀初期に建設された商住併用の歴史的建築物である「里院（Liyuan）」を対象に、居住環境の改善と居住や商業の営業の継続性、そして歴史的建築物の保全ならびに活用を可能とする再開発手法を明らかにする目的で実施された研究をとりまとめたものであり、これまでに青島市で実施された2つの再開発方式に基づく再開発事例についての空間調査・入居者意識調査、再開発未実施の里院の存在する地区を対象とした空間調査・入居者意識調査を通じて、既実施の再開発方式の優劣、現存する里院の居住環境の問題などを分析し、里院の保全活用の方向性とそのための再開発事業の実施方策について論じたものである。得られた結果を要約すると、以下のとおりである。

- (1) 青島市における里院の歴史、建築様式と分布、変遷について整理し、1990年代以降の改造計画により大幅に減少した現状や、歴史文化名城保全計画など2002年以降の政策の変化により面的保全が目指される経緯を明らかにしている。
- (2) 青島市で過去に実施してきた里院の再開発方式を「戻り入居・建替型」、「住民の転居による建替型」、「住民の転居による歴史的環境保全型」の3種に分類し、それぞれの特徴を整理した上でこれらの方式の問題点の要点を示している。
- (3) その上で、「戻り入居・建替型」によって再開発された即墨路小商品市場について、空間調査ならびに店舗経営者と入居住民に対する意識調査を実施し、営業環境や居住環境、再開発方式に対する入居者の評価を把握し、居住環境は向上したものの歴史文化的特性が喪失したこと、しかし居住環境改善のためには保全型再開発では前住民の戻り入居が困難であり、そのための調整や補償措置が必要であることを指摘している。
- (4) また、「住民の転居による歴史的環境保全型」によって再開発された劈柴院について、空間調査ならびに店舗経営者に対する意識調査を実施し、営業環境や保全型再開発方式に対する評価、再開発後の管理・運営方法に対する評価を把握し、商業開発を優先したために前住民が戻り入居できない問題点や歴史的環境の保全を優先することによる営業環境への影響などを明らかにしている。
- (5) 今後保全型の再開発の実施が求められる海泊路社区内の里院（8街区に現存する37棟）を対象に空間調査を実施し、商住併用の里院の空間利用の実態を明らかにし、水回りの設備の設置と居住空間拡大のための住民による増改築により建ぺい率が30%増加し居住環境の悪化を招いていることを示している。
- (6) さらに上記海泊路社区内の里院に入居する住民および店舗経営者に対する意識調査と管理者に対するヒアリング調査を実施し、半数以上の住民が居住継続意向を示し、商住併用のままでの保全意向が高いこと、しかし住宅の9割、店舗の5割が個人所有のために、入居者主体での修復・改築による保全型再開発を目指すことが必要であることを示している。
- (7) 以上をもとに、今後の里院の再開発においては「戻り入居・歴史的環境保全型」を採用しつつ、さらに居住環境の質的向上を図る再開発方式の採用が最適であることを結論づけた上で、再開発の実施の際の居住環境改善のための住宅関連設備の整備、地域の特徴の持続と創出、コミュニティの持続、住民参加、政府の政策による誘導に関する有用な知見を導出している。

以上のように、本論文は環境・エネルギー工学の発展に寄与すること大である。  
よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【175】

氏 名	鄭 嘸 宇	（Zheng Xiaoyu）
博士の専攻分野の名称	博士（工学）	
学 位 記 番 号	第 2 6 2 4 1 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
工学研究科環境・エネルギー工学専攻		
学 位 論 文 名	Alpha-Decomposition for Cause-Informed Common Cause Failure Modeling through Bayesian Inference (ペイズ推定を用いた要因別 $\alpha$ ファクター分解モデルによる共通原因故障確率の量化解に関する研究)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山口 彰	
	(副査) 教 授 中村 隆夫 准教授 高田 孝 准教授 帆足 英二	

#### 論文内容の要旨

Traditional Basic Parameter Models (BPMs) for Common Cause Failure (CCF) modeling has focused on the occurrence frequencies of CCF events. The Alpha-factor model is the most widely adopted parametric model. Joint distributions of lumped parameters in the alpha-factor model are determined by a set of possible causes. Each possible cause has innate CCF-triggering ability and occurrence frequency. Cause-informed CCF modeling aims to provide a quantitative assessment of the risk from the shared causes and coupling factors for a system with redundant components. The purpose of this research is to investigate the numerical relationship between common causes and CCF risk as well as to reduce the uncertainty in the system-specific CCF parameter estimation.

This dissertation presents an approach which is named as the alpha-decomposition method. A Hybrid Bayesian Network is adopted to demonstrate the relationship between component failures and possible causes. The alpha factors in the alpha-factor model are re-notated as global alpha factors and the CCF-triggering abilities of causes are notated as decomposed alpha factors. A regression model is determined and proved by the theory of conditional probability, in which the global alpha factors are represented by explanatory variables (cause occurrence frequencies) and parameters (decomposed alpha factors). Databases combining with the CCF data and cause occurrence record are recommended to be built. The features of the alpha-decomposition method and calculation process are illustrated by numerical examples.

This dissertation demonstrates the analysis of modified system involving the construction and degradation of defense barriers against dependent failures. An important element in CCF analysis is the coupling factor. The coupling

factor is the condition that multiple components are affected by the same cause. The susceptibility of a certain system to dependent failures will be changed if a defense mechanism is introduced to interrupt the coupling factor. After the additional flood barriers are constructed, the CCF parameters of the Auxiliary Feedwater (AFW) Pump system are predicted according to the alpha-decomposition method. Furthermore, the seismic event will induce the failure of non-safety related water supply systems and the degradation of additional flood barrier. A Markov model is introduced to model the degradation process of flood barriers. It is illustrated by a numerical example that the dynamic CCF risk analysis after the occurrence of seismically-induced internal flood and flood barriers failure. The prediction of CCF parameters can be applied in the estimation of basic events in nuclear Probabilistic Risk Assessment (PRA). This research describes an approach which can be used to evaluate the plant- and system-specific CCF parameters based on generic databases.

### 論文審査の結果の要旨

高い安全性を要求される大規模工学施設などでは、安全設備に多重性や多様性を持たせることにより、安全機能の信頼性を確保する。そして確率論的リスク評価などによりその信頼性の程度は定量化される。しかしながら、多重の設備が同時に損傷することにより、安全機能が一度に失われるということが、工学におけるリスク管理の観点から重要な課題である。これを共通原因故障という。その例は、地震などの外的事象により複数の設備が同時に損傷を受ける場合、設置場所が同じなどにより複数設備が環境影響を受ける場合、共通の電源などに依存していることにより同時に機能喪失する場合などである。それが顕在化した例は、東日本大震災における福島第一発電所の事故であった。これらは、慎重な安全設計により回避すべき重要問題であるが、共通原因故障そのものが稀にしか発生しない現象であり、またその定量化手法の開発も容易ではない。

本論文は、共通原因故障をその根本要因に立ち返って分析し、定量化するとともに、その可能性を低減させるため評価手法を提案するとともにその有効性を定量的に示すものである。第1章では、共通原因故障の定義を与え、その特性を分析するとともに、本研究の動機を論じている。また、ここで提案する評価手法を確率論的リスク評価に適用する際に用いる、ベイズ推定理論とマルコフ連鎖モンテカルロ法について概説している。

第2章においては、共通原因故障に関する既往研究を広範にレビューし、重要な未解決の課題を指摘している。共通原因故障の評価モデルはいわゆる基本パラメータモデルと言われる共通原因故障の発生頻度によるものあり統計頻度論的手法ということができる。の中でも広く利用される手法は $\alpha$ ファクター法と呼ばれるものである。本論文で提案する要因別 $\alpha$ ファクター分解モデルは、共通原因故障を引き起こす根本要因ごとに分析を行い、関連因子を定義する方法であり、既往の手法とは発想の異なるアプローチである。

第3章では要因別 $\alpha$ ファクター分解法を提案している。機器・系統の全故障数に対する共通原因故障の割合を全体 $\alpha$ ファクター、根本要因ごとの寄与を分解 $\alpha$ ファクターとした。そして、共通原因故障とその根本要因をハイブリッドベイズネットワークで結合させて数学的に関連づけた。この考え方を多重度が3のシステム(2 out of 3)に適用し、共通原因故障の定量化を例示した。その結果、 $\alpha$ ファクターの不確かさを数十パーセントも低減するとともに、共通原因故障に対してどのような根本原因の寄与が大きいかを定量化することに成功した。

第4章では、施設に固有の安全に関するデータを活用することにより、評価精度を向上させる手法を提案した。まず、共通原因故障に関するデータベースのプロトタイプを作成し、これを用いてベイズ推定により $\alpha$ ファクターの評価を行った。その結果、 $\alpha$ ファクターが確率分布として得られる。施設に固有の情報を導入することの効果により、共通原因故障を防ぐための有効なきめ細かな情報を提示することができた。昨今の確率論的リスク評価では、施設の

安全性の評価は当該施設の特徴を踏まえた固有の評価により、重要なシナリオ、発生頻度、共通原因故障の影響などを分析することが求められている。本手法の提案は、施設固有のデータベースを構築できれば、そのような要求を満たすことができることを示した意義ある成果であり、将来において、実用的な手法として普及するものと期待される。

第5章は、米国の原子力発電所で洪水の対策として区画を水密化した事例に、本研究成果を応用したものである。水密化設備の部分損傷と水密機能喪失のモードを定義しマルコフ過程により水密性の状態を評価した。また、各区画への浸水挙動を流動の方程式を解くことにより定量化した。要因別 $\alpha$ ファクター分解法にマルコフ過程による水密性の状態(構造的損傷状態)評価と流動方程式による浸水影響評価を組み合わせ、実際の発電所の安全問題に応用性があることを示した。

以上のように、本論文は高度の安全を達成すべき工学施設における共通原因故障という、安全性に関する重要な問題を定量評価する手法を提案している。これは、実用性が高くかつ独創性に富む研究であると評価する。また、本手法の応用例が蓄積されることにより、将来は広く確率論的リスク評価に活用されるものと期待する。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【176】

氏 名	グエン アイ レ NGUYEN AI LE
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
工学研究科環境・エネルギー工学専攻	
学 位 論 文 名	ENRICHMENT, ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF CHEMOLITHOAUTOTROPHIC ARSENITE OXIDIZING BACTERIA FOR REMOVAL OF ARSENIC FROM WATER PHASE (水相からのヒ素の除去を目指した化学合成独立栄養亜ヒ酸酸化細菌の集積、単離、及び特徴付け)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 池 道彦
	(副査) 教 授 西嶋 茂宏 准教授 惣田 訓

### 論文内容の要旨

Arsenic contamination in groundwater has caused severe health problems throughout the world. Developing cost-effective processes for arsenic removal is an emerging issue. Because As(III) is predominant in groundwater and is more difficult to remove than As(V), oxidation of As(III) to As(V) is necessary to improve

overall arsenic removal. This study was undertaken to enrich arsenite oxidizing bacteria under the autotrophic condition and isolate and characterize facultative chemolithoautotrophic arsenite-oxidizing bacteria (CAOs) that can oxidize As(III) effectively to As(V).

In Chapter 1, the general introduction about arsenic contaminated groundwater problems around the world and recent arsenic removal methods were reviewed. The aim and scope of this study were also laid out.

In Chapter 2, an enrichment culture which adapted wide As(III) concentrations and completely oxidized 12 mM As(III) within 4 days under the autotrophic condition was established and maintained by repeated subculturing with providing NaHCO<sub>3</sub> and As(III) as the sole carbon and energy sources, respectively. Furthermore, distinct CAOs that were well-adapted to a given As(III) concentration became dominant, and also that other CAOs that do not play a major role in oxidizing As(III) at certain As(III) concentrations can survive without complete disappearance in the enrichment culture.

In Chapter 3, six of ten isolated strains (B1, B2, C, D, E1 and E2) were CAOs, belonged to *β-Proteobacteria*, and commonly contained the *aoxB* genes encoding the arsenite oxidase large subunit. These isolated CAOs were considerably different in their As(III) oxidation capabilities. Strains B1, B2, E1, and E2 efficiently oxidized 1–10 mM As(III). The others showed efficient oxidation at 1–5 mM As(III). The *V<sub>max</sub>* and *K<sub>m</sub>* values of the six CAO strains ranged from 0.22–0.28 mmol As(III)/(mg cell hr) and 0.51–0.73 mmol/L, respectively.

In Chapter 4, the ability of CAO strain B1 in oxidizing As(III) at both initial concentrations of 0.1 and 1.0 mM in model contaminated Rokko and Contrex waters which represent low and high hardness natural waters, respectively were elucidated. The adsorption of 75 to 1000 µg/L As(III) (before bacterial oxidation) and As(V) (after bacterial oxidation) by AA in model waters well obeyed the Langmuir and Freundlich isotherms with correlation coefficients (*r*<sup>2</sup>) higher than 0.971, and the *Q<sub>max</sub>* values were higher for As(V) resulting from As(III) microbial oxidation than for As(III) originally added into model waters, confirming that the microbial oxidation can certainly enhance the arsenic removal from low and high hardness model natural waters by adsorption with AA.

In chapter 5, the results of this study were summarized and concluded. The results of this study suggest that the pre-treatment is an effective method in promoting the overall arsenic removal from contaminated water with a variety of matrices. The combination of microbial As(III) oxidation using CAOs and AA adsorption would improve the reliability of the As treatment and maintain As level within the acceptable drinking water standards, making it an essential strategy in the future. Further investigation is needed for the full scale application of this system to achieve a long-term operation with sufficient performance.

### 論文審査の結果の要旨

ヒ素による地下水の汚染は世界中で深刻な健康被害をもたらしており、低コストなヒ素汚染浄化技術の開発が熱望されている。ここで、地下水中でのヒ素の主な存在形態である亜ヒ酸 (As(III)) は、ヒ酸 (As(V)) と比較して凝集沈殿や吸着による除去が困難であることから、浄化の前処理法として、安価かつ効率的に As(III) を As(V) に酸化する手法を確立することが重要な課題となっている。As(III) の酸化にはオゾンなどの酸化剤が用いられているが、化学的酸化は高コストであり、薬剤や反応副産物が処理水中に残存する懸念もあることから、その代替技術として、栄養塩以外を添加することなく、低コストで特異的に As(III) 酸化を触媒する独立栄養亜ヒ酸酸化細菌 (CAOs) の活用を提案することができる。

本論文は、安価な As(III) 酸化プロセスの構築を最終的な目標に見据え、水中の As(III) を効率的に酸化することができる CAOs の取得と特徴付けを行った一連の研究を取りまとめたものであり、5 章構成となっている。

第 1 章では、世界の地下水のヒ素汚染の現状を概観するとともに、現在実用化されている地下水のヒ素汚染浄化技術について整理し、それらの問題点を明確にするとともに、本研究の目的を設定している。

第 2 章では、幅広い濃度の As(III) を酸化し得る CAOs の集積培養系の取得を試みている。その結果、ヒ素汚染土壤から、独立栄養条件下において 4 日間で 12 mM の As(III) を As(V) にまで完全に酸化することのできる極めて効率的な As(III) 酸化微生物集積系を構築している。また、その微生物群集構造を解析し、集積系内には、12 mM という極めて高濃度の As(III) に適応して優占化している CAOs のみでなく、その条件下では必ずしも As(III) 酸化に中心的な役割を果たしていないと考えられる多様な CAOs も少数ながら存在していることを明らかにしている。

第 3 章では、集積系より単離した 6 株 (B1, B2, C, D, E1, E2) の CAOs を特徴付け、いずれもが *β-Proteobacteria*

に属し、As(III) 酸化酵素の large subunit をコードする *aoxB* 遺伝子を共通して保持していることを示している。これらの CAOs は As(III) 酸化能力がそれぞれ異なっており、B1 株、B2 株、E1 株、および E2 株は 1–10 mM の As(III) を効率的に酸化する一方、C 株および D 株はやや低濃度の 1–5 mM の As(III) を効率的に酸化することを示し、これら 6 株の As(III) に対する最大比酸化速度および半飽和定数が、それぞれ 0.22–0.28 mmol/(mg-cell·hr) および 0.51–0.73 mM の範囲にあることも明らかにしている。

第 4 章では、B1 株の As(III) 酸化能力を軟水および硬水を模擬した 2 種のモデル地下水中で調べている。その結果、いずれの硬度のモデル地下水中においても、適量の栄養塩類 (窒素およびリン) を添加するだけで、B1 株が効率的に 0.1 mM または 1 mM の初期濃度の As(III) を酸化できることを明らかにしている。また、両モデル地下水中において、B1 株による As(III) 酸化を行うことによって、活性アルミニによる水相からのヒ素の吸着除去率が大幅に向かることを確認している。

第 5 章では、以上の成果を総括し、ここで取得した CAOs の集積培養系や分離菌株を用いることで、多様な化学組成を持つ地下水中の As(III) を効率的に酸化し、凝集沈殿や吸着によるヒ素の除去率を安価に向上できることを結論付けるとともに、今後の実用技術開発へ向けての課題を述べている。

以上のように、本論文は環境・エネルギー工学、特に、ヒ素汚染地下水の浄化技術の開発に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【177】

氏名	荒木元輝
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26243 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	Ship Maneuvering Mathematical Model Using System Identification Technique with Experimental and CFD Free Running Trials in Calm Water and Astern Waves (平水中および追波における実験および数値流体力学の自由航走試験結果を用いたシステム同定法による船舶操縦性数学モデル)
論文審査委員	(主査) 准教授 梅田直哉 (副査) 教授 長谷川和彦 教授 戸田保幸

### 論文内容の要旨

本論文は、転覆などの重大な海難事故の原因となる追波、斜め追波中操縦不能現象等の発生条件推定のために用いられる 4 自由度追波中操縦性数学モデルの精度向上のため、新たなシステム同定手法を提案し、従来のものと比較・検討を行った。

第 1 章では、本論文の背景と目標を述べた。従来の追波中操縦性数学モデルには、膨大な数の拘束模型試験あ

るいは経験式により得られた操縦性流体力係数が用いられてきた。しかし過去の研究より、平水中についてはシステム同定手法を用いることで、拘束模型試験や経験式に頼ることなく、数回の自由航走模型試験から全ての係数を決定できることが知られていた。一方で計算機技術と数値流体力学（CFD）の発展によりCFDを用いた自由航走シミュレーションが、未だ膨大な計算時間は掛るもの、高い精度で実験の自由航走試験を再現できるようになつた。これらの状況を鑑み、本章では実験による自由航走試験に代わり、CFDによる自由航走シミュレーションを用いたシステム同定法が新たに提案された。

第2章では、追波中船体運動推定の前段階として、新たなシステム同定手法を用いた平水中操縦運動モデルの推定を行つた。まず、従来から多く研究されてきた実験による自由航走試験を用いた拡張カルマンフィルターによるシステム同定結果と、新たに提案されたCFD自由航走シミュレーションを用いた制約付き最小二乗法によるシステム同定から得られた4自由度平水中操縦性数学モデル中の係数の推定結果が比較検討された。その結果、従来の手法に比べ、新たに提案されたシステム同定手法により妥当性・汎用性の高い係数を推定することが明らかにされた。その要因として従来の実験による自由航走試験では知りえなかった、自由航走時に船体に働く流体力をCFD自由航走シミュレーションを用いることで知り得て、それを用いることで直接流体力を取り扱つた点が挙げられる。

第3章では、追波中船体運動推定のため、追波中操縦性数学モデル中の波浪外力モデルの検討・改良を、新たに提案したCFD自由航走シミュレーションを用いた制約付き最小二乗法によるシステム同定手法を用いて行つた。そのため追波中CFD自由航走シミュレーションにおいて船体に働く流体力から波浪外力を分離する必要があった。そこで追波中CFD自由航走シミュレーションに加え、その船体運動と全く同様の運動をする平水中強制動揺のCFDシミュレーションを行い、その流体力を追波中CFD自由航走シミュレーション中の流体力から差し引くことで、波浪外力を分離することを試みた。以上のようにして分離された波浪外力を用いて制約付き最小二乗法によりシステム同定を行つた。新たな波浪外力モデルには従来のモデルに含まれるフルード・クリロフ力、ディフラクション力、波粒子による舵力への影響に加え、波による操縦流体力係数の変動、波浪定常力という2つの要素を含む。さらにそれらを合わせた5つの要素にそれぞれ修正係数を導入した。それらの修正係数をシステム同定により推定した。その結果、新たな波浪外力モデルを用いた4自由度追波中操縦性数学モデルによる自由航走シミュレーションは比較的穏やかな波浪条件では実験の追波中自由航走試験と良い一致を見せた。その一方、操縦不能現象が起こるような厳しい波浪条件においては十分満足には船体運動を推定することはできなかつた。しかしその過程で、追波中船体運動において、波浪定常力の有無は影響が小さいのに対し、波による操縦流体力係数の変動が非常に大きな影響力を持ちうること、またフルード・クリロフ力、ディフラクション力、波粒子による舵力への影響の3つの要素のみを考慮して同定した波浪外力モデルにより比較的実験と良い一致を見せることが確認された。

第4章では、以上の総括に加え、将来の展望を示して結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、転覆などの重大な海難事故の原因となる追波、斜め追波中操縦不能現象等の発生条件推定のために用いられる4自由度追波中操縦性数学モデルの精度向上のため、新たなシステム同定手法を提案し、従来のものと比較・検討を行つてゐる。

第1章では、本論文の背景と目標を述べている。従来の追波中操縦性数学モデルには、拘束模型試験あるいは経験式により得られた操縦性流体力係数が用いられて來つてゐる。しかし過去の研究により、平水中についてはシステム同定手法を用いることで、拘束模型試験や経験式に頼ることなく、数回の自由航走模型試験から全ての係数を決定できることが知られていた。一方で計算機技術と数値流体力学（CFD）の発展により、CFDを用いた自由航走シミュレーションが、未だ膨大な計算時間は掛るもの、高い精度で実験の自由航走試験を再現できるようになつた。これらの状況を鑑み、本章では実験による自由航走試験に代わり、CFDによる自由航走シミュレーション結果をシステム同定に用いることが新たに提案されている。

第2章では、追波中船体運動推定の前段階として、新たなシステム同定手法を用いた平水中操縦運動モデルの推定

を行つてゐる。まず、4自由度平水中操縦性数学モデル中の係数の推定に対して、従来から多く研究されてきた実験による自由航走試験を用いた拡張カルマンフィルターによるシステム同定結果と、CFD自由航走シミュレーションを用いた制約付き最小二乗法という新たに提案されたシステム同定法から得られた結果が比較検討されている。それにより、従来の手法に比べ、新たに提案されたシステム同定手法により妥当性・汎用性の高い係数を推定できることが明らかにされている。その要因として、従来の実験による自由航走試験では知りえなかつた自由航走中の船体に働く流体力をCFD自由航走シミュレーションにより陽に知り得て、それを用いることで直接流体力を取り扱つた点が挙げられる。

第3章では、追波中船体運動推定のため、追波中操縦性数学モデル中の波浪外力モデルの検討・改良を、CFD自由航走シミュレーションを用いた制約付き最小二乗法によるシステム同定手法を用いて行つてゐる。そのため、追波中CFD自由航走シミュレーションにおいて船体に働く流体力から波浪外力を分離する必要がある。そこで追波中CFD自由航走シミュレーションに加え、その船体運動と全く同じ運動をする平水中強制動揺のCFDシミュレーションを行い、その流体力を追波中CFD自由航走シミュレーション中の流体力から差し引くことで、波浪外力を分離することを試みている。そのようにして分離された波浪外力を用いて制約付き最小二乗法によりシステム同定を行つてゐる。新たな波浪外力モデルには従来のモデルに含まれるフルード・クリロフ力、ディフラクション力、波粒子による舵力への影響という3つの要素に加え、波による操縦流体力係数の変動、波浪定常力という2つの要素にそれぞれ修正係数を導入し、それらの修正係数をシステム同定法により推定している。その結果、新たな波浪外力モデルを用いた4自由度追波中操縦性数学モデルによる自由航走シミュレーションは比較的穏やかな波浪条件では実験の追波中自由航走試験と良い一致を見せている。その一方、操縦不能現象が起こるような厳しい波浪条件においては十分満足には船体運動を推定することはできなかつた。しかしその過程で、追波中船体運動において、波浪定常力の有無は影響が小さいのに対し、波による操縦流体力係数の変動が非常に大きな影響力を持ちうること、またフルード・クリロフ力、ディフラクション力、波粒子による舵力への影響の3つの要素のみを考慮して同定した波浪外力モデルにより比較的実験と良い一致を見せることが確認されている。

第4章では、以上の総括に加え、将来の展望を示して結論としている。

以上のように、本論文は、追波中船舶の定量的な復原性評価を実現可能とする方法論を新たに提案している。船舶の追波中の極限運動は、波浪と船体運動の間の入出力関係が非線形であることから、決定論的カオスのようにリアブノフ指数が正ともなりうる初期値鋭敏性あるいは実質的にエルゴード性が期待できない確率特性を示す。一方、安全性評価は潜在的危険を網羅的に調べることが要求される。この組み合わせは、非線形船体運動やそれに関わる流体力を膨大な計算時間のもので定量的に推定できる数値流体力学手法を直接適用することを事実上不可能としている。本論文で提案している新たな方法論は、この困難を解決するため、代表的かつ限定的な運動に対する数値流体力学手法による結果を利用してシステム同定を行い、そのシステム方程式を網羅的シミュレーションに活用しようとするものである。これは、制御入力と運動応答間のブラックボックスモデルを用いる従来のシステム同定法の限界を超えて、流体力学的知見を援用して同定することでより広い汎用性を獲得するものである。これにより、波浪中の船舶の定量的かつ実現可能な安全性評価に向けて大きな前進をもたらすものとして実用的な価値も高い。

よつて本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	王江超	(Wang Jiangchao)
博士の専攻分野の名称	博士(工学)	
学位記番号	第26244号	
学位授与年月日	平成25年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
	工学研究科地球総合工学専攻	
学位論文名	Investigation of Buckling Distortion of Ship Structure due to Welding Assembly Using Inherent Deformation Theory	
	固有変形法を用いた溶接組立における船体構造の座屈変形に関する研究	
論文審査委員	(主査) 教授 村川 英一	
	(副査) 教授 大沢 直樹 教授 藤久保 昌彦 准教授 中長 啓治 准教授 荒澤 久	

### 論文内容の要旨

In modern manufacturing, design of transport vehicles such as ships, automobiles, trains and aircrafts emphasizes minimizing weight to improve fuel economy and/or enhance the carrying capacity. Therefore the demand for lightweight structures assembled using thin plates has significantly increased. When thin plate is used, buckling type distortion may be produced by the welding process. Buckling is considered to be the most critical type of welding distortion because of its instability and difficulty of straightening. In this research, the mechanism of welding induced buckling is clarified using the concept of inherent deformation. The effectiveness of elastic FE analysis using inherent deformation in prediction of buckling distortion caused by welding assembly of large scale thin plate structures and the subsequent straightening is demonstrated.

In Chapter 1, the background and the objective of this research are presented. Published investigations of welding distortion and especially welding induced buckling are thoroughly reviewed.

Theories and methods incorporated in the in-house code JWRIAN, which is used to carry out all the computational analysis throughout the present investigation, are introduced in Chapter 2. JWRIAN consists of a solid element thermal elastic plastic FE analysis, a shell element elastic analysis and eigenvalue analysis based on the inherent deformation theory.

The concept of inherent deformation is explained in Chapter 3 taking the longitudinal inherent shrinkage (tendon force) as an example and three methods to evaluate are presented. The average temperature (the temperature at which the whole welded joint has a uniform temperature distribution and starts to cool uniformly) is used to explain the influence of the width of a welded joint and the

heat input used in welding on the magnitude of the longitudinal inherent shrinkage.

Chapter 4 shows the overview of buckling behavior during the whole welding process, which consists of the heating and the cooling processes. When thin plates made of high tensile strength steel are welded, not only residual buckling after cooling, but also transient buckling during welding may occur. During heating process, large compressive thermal stress is produced near the welding line and the plate buckles due to this stress. During cooling, the compressive thermal stress in the region close to the welding line disappears, and tensile residual stress is produced in and around the welding line due to contraction. Compressive residual stress is then produced away from the welding line to balance the tensile stress. This compressive residual stress, when it exceeds the critical buckling condition, produces buckling deformation in saddle mode.

An experiment and three types of computations performed for bead on plate welding on a low carbon steel plate are presented in Chapter 5. In both experiment and computations, saddle type buckling is observed and a good agreement with measurements is obtained. Eigenvalue analysis shows that longitudinal inherent shrinkage caused by welding is the dominant cause of buckling in bead on plate welding. Inherent bending and initial deflection are considered to act as imperfections that trigger buckling and influence the magnitude of out-of-plane welding distortion.

In Chapter 6, a thin plate stiffened structure is selected to investigate the twisting type buckling induced by welding. The same assembly sequence as in experiment is considered in computations. A comparison of computed results with measurement shows that the twisting type buckling of thin plate stiffened structures can be predicted accurately using either thermal elastic plastic FE analysis or elastic FE analysis employing the inherent deformation theory assuming large deformation. However, thermal elastic plastic FE analysis requires large computing time and memory space. Further, eigenvalue analysis shows that both the longitudinal and the transverse inherent shrinkage determine the occurrence of buckling and its mode. The computed lowest buckling mode in this case is twisting type in agreement with experiment and both thermal elastic plastic FE and elastic FE analyses.

As a practical example, buckling distortion of car deck panel in PCC (Pure Car Carrier) is investigated in Chapter 7, in which the welding assembly process is precisely taken into account. Elastic FE analysis using the inherent deformation theory is employed to predict welding induced buckling. Elastic FE analysis and eigenvalue analysis show that the buckling is observed in the region near the edge of the deck panel and only bending distortion is produced in the internal region. Knowing the mechanism which produces the distortion, straightening process of welding distortion by line heating is simulated. In the internal region, inherent bending deformation with the same magnitude as that produced by welding is applied on the opposite side of welded joint assuming a fast moving gas torch. Only the in-plane inherent strain is applied assuming a slow moving gas torch to mitigate the buckling distortion in the edge region. It is shown that out-of-plane welding distortion of the car deck panel can be reduced to an accepted level after the straightening.

Finally, Chapter 8 concludes this thesis with summarizing its contributions and presents suggestions for the future research.

## 論文審査の結果の要旨

近年、船、車両、航空機などの輸送機器の設計では省エネルギーおよび輸送効率向上が重要な課題であり、薄板を採用した構造の軽量化が図られている。しかし、構造の薄板化により溶接組立時の変形、特に座屈型の変形の発生が懸念される。座屈型の変形は不安定な非線形現象であることから予測が難しく修正のための歪取にも熟練を要する。そのため本研究では、座屈型の溶接変形の生成メカニズムを明らかにするために固有変形の概念と界面要素を導入した有限要素法(固有変形法)を用いた検討を行っている。さらに、固有変形を大型の実用構造物の溶接組立時に生じる座屈変形の予測およびこれを修正するための歪取に適用しその有効性を示している。

本論文は8章から構成され、第1章では研究の背景と目的を示すとともに、溶接変形に関する既往の研究の調査分析結果が述べられている。

第2章では、本研究で用いた3次元熱弾塑性解析FEM、大変形弾性解析FEMおよび固有値解析FEMの理論について固有変形の概念と部材間の結合状態を表現するために導入された界面要素の考え方を中心に述べている。

第3章では、座屈変形に対して最も影響が大きい固有縦収縮(固有縦収縮力:Tendon Force)を例に、熱弾塑性解析の結果から溶接部に生じる局部変形である固有変形の同定法を示すとともに、同定に用いられる溶接継手モデルの寸法や溶接条件が同定される固有縦収縮に及ぼす影響を平均温度上昇の観点から論じている。

第4章では、基本的なビード溶接を例に溶接による変形の全過程を熱弾塑性FEMにより解析し、降伏強度が高い高張力鋼(降伏応力 980 MPa)と降伏応力が低い炭素鋼(降伏応力 345 MPa)の変形挙動を比較している。その結果、何れの材料においても完全冷却後は座屈変形の特徴である鞍型の変形が認められること、また材料の降伏強度が高い場合には加熱過程においても座屈が生じその変形モードは碗型となり、その原因が熱膨張によって溶接線近傍に生じる大きな圧縮応力であることを示している。

第5章では、薄板鋼板のビード溶接を対象に、熱弾塑性解析、大変形弾性解析および固有値解析の3種類のFEM解析を実施し、実験との比較を行っている。固有値解析および大変形弾性解析では平板のビード溶接における鞍型の座屈変形の原因は溶接による縦収縮であり、初期撓みおよび溶接による角変形は座屈を生じさせる引き金として働くとともに撓みの大きさに影響を及ぼすことを明らかにしている。また熱弾塑性解析では初期撓みを考慮することにより実験との良い一致が得られることを示している。

第6章では、縦横それぞれ2本および3本のステンレスで補強された薄板構造を対象に熱弾塑性解析および大変形弾性解析を行い撓れ型の変形が生じることを示すとともに実験結果との良好な一致を得ている。この解析について計算時間を比較すると熱弾塑性解析が97時間であるのに対して大変形弾性解析は1/1000以下の262秒であり、後者の優位性を示している。さらに固有値解析を実施し、撓れ型の変形が最低次の固有モードとして得られることを示すとともに撓れ型の座屈がステンレスの隅肉溶接による縦収縮および横収縮の両者が原因となって生じることを明らかにしている。

第7章では、提案手法である固有変形と界面要素を用いた大変形弾性解析FEMの有効性を確認するために、自動車運搬船の車両デッキ(幅×長さ=13.12 m×13.12 m、ロンジ補強材15本、トランクス補強材4本)の溶接組立による変形の予測を行っている。車両デッキの組立工程は、単板へのロンジ補強材の溶接、4枚の単板の溶接、トランクス補強材と板材の溶接およびロンジ材とトランクス材の溶接の4工程で構成される。また、車両デッキは形状寸法が異なる6種類の溶接継手から構成されており、それぞれの継手について熱弾塑性解析を実施し、同定された固有変形を用いて全体構造の弾性解析を実施している。大変形解析および固有値解析からは、座屈は車両デッキの端部のみに生じ、内部のパネルの変形は隅肉溶接により生じた曲げ変形であることを明らかにしている。このような知見に基づき、車両デッキの歪取についても検討を行い、角変形を除去することを目的とした線状加熱により端部を含めてデッキパネルの変形が許容値以下に低減できることを示している。

第8章では、以上の成果を総括するとともに今後の課題を示している。

以上のように、本論文は船などの大型薄板構造物の溶接組立時に生じる座屈型の変形を予測するための実用的な手法を提案するとともに、その有効性を具体的に示しており、この成果は溶接構造物の変形制御および組立精度向上に貢献するものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【179】

氏 名	まつ おか こう だい
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 6 2 4 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科地球総合工学専攻
学 位 論 文 名	走行列車荷重作用下における鉄道橋振動特性の同定に関する実証的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 貝戸 清之 (副査) 教 授 奈良 敬 教 授 鎌田 敏郎

## 論文内容の要旨

本研究では、これまでの設計諸元に基づく数値解析的検討のみでは解決が難しかった列車高速走行時における鉄道橋の振動問題について、観測情報に基づく実証的検討により解決することを目的として、問題の根幹である共振現象の評価に必要不可欠な鉄道橋の列車走行時の振動特性を実測加速度応答から同定する方法論の構築を行った。

まず1章では、鉄道橋の振動問題および振動特性の同定法に関する過去の研究を俯瞰することで、本研究の目的が、実橋梁から取得可能な情報と、鉄道橋の振動問題の根幹である共振現象の評価に必要な情報との乖離を埋める方法論の構築であることを示した。また、本研究の構成と各章の関係について説明した。

2章では、高速鉄道用のコンクリート鉄道橋部材で顕在化が懸念されている構造物音への部材レベルの共振の寄与を明らかとするために、クロススペクトル法により高速鉄道用RC高架橋の部材レベルの振動特性を同定した。また、同定結果に基づき列車高速走行時の部材レベルの共振現象発生メカニズムに車軸間隔が寄与していることを実証的に明らかにした。

つぎに3章では自己相関関数とシステム方程式に基づく同定法の一つであるERA法により列車走行時の加速度応答から橋梁の固有振動数、モード減衰比、振動モード形を同定する方法論を構築するとともに、実際に高速化が検討されている2つのコンクリート鉄道橋への適用を通じてその有効性を確認した。また、同定結果を利用した定量的な共振発生予測を実施した。

鋼鉄道橋は2章、3章で対象としたコンクリート鉄道橋と比較して軽量であり、車両質量の比率が大きい。このような橋梁では、車両質量の付加により固有振動数が見かけ上低下する。4章では、列車質量が固有振動数に及ぼす影響を考慮した振動特性の同定手法を開発した。具体的には、多変量自己回帰(VAR)モデルを時変(TV)系に拡張したTV-VARモデルと階層ペイズ推計を用いた方法論を提案した。さらに、車両質量の比率が大きい鋼鉄道橋を対象とした提案手法の適用を通じて、列車質量の付加による固有振動数の見かけ上の低下、およびその低下量

を実証的に明らかにした。

また、5章では、鉄道橋において重要な指標である変位応答の推計に着目し、数値シミュレーションと列車走行時の加速度応答を融合させる逐次データ同化を利用した方法論を提案した。さらに、コンクリート鉄道橋における列車走行時の実測加速度応答への適用を通じて振動特性とともに変位応答、変形性状を精緻に同定できることを確認した。

さらに6章では、より効率的な次世代センシング手法として、走行列車に搭載した加速度センサを利用して、移動しながら通過した橋梁の振動特性を同定していく、移動型計測・同定システムに関する基礎的検討を実施した。実物大試験線において橋梁と列車それぞれの加速度応答を取得し、計測応答中の周波数特性の時間的变化に着目した比較検証を実施し、走行列車の車輪加速度応答への橋梁固有振動の寄与を明らかにした。

最後に7章で、各章で構築した方法論とそれらの適用により得られた知見を総括し、本研究の成果が鉄道橋の振動問題を解決するうえで不可欠であることを確認した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、鉄道の高速化に際して過大応答や騒音などの原因となる、鉄道橋の共振現象の解明および対策に着目して、共振発生の主要因子である橋梁の振動特性を実測応答より同定するための方法論をとりまとめたものである。列車高速走行時に発生する共振現象を精緻に予測し、適切な対策を講じるためには列車走行時における橋梁の振動特性を把握することが不可欠であったが、列車走行中の橋梁の動的応答が極めて複雑な振動現象となることから、計測に基づく実証的検討はほとんどなされてこなかった。本論文では対象橋梁によって異なる走行列車に起因した振動応答の非定常性を考慮し、列車走行時の加速度応答から振動特性や変位を同定する方法論の構築に取り組むとともに、営業線や実物大試験線での列車走行試験により構築した方法論の有効性を検証した。さらに、より効率的な次世代の計測・同定手法に関しても検討を加えており、それによって、以下の成果を得ている。

#### 1) 列車／橋梁の質量比が小さい橋梁（振動特性の同定に際して、列車質量を無視できる橋梁）に対する固有振動数、振動モード形の同定、【クロススペクトル法、コンクリート橋梁の部材振動への適用】・・・第2章

高速鉄道用のコンクリート鉄道橋部材を対象とし、改良したクロススペクトル法により列車走行時の部材レベル（主たる対象は中間スラブ）の振動特性（固有振動数、振動モード形）を同定している。同定結果から、①60.6Hzの5次モードが構造物音の発生源となっている可能性が高いこと、②列車高速走行時の部材レベルの共振現象発生メカニズムに車輪間隔に起因する規則的加振が寄与していること、③200km/h台でも共振現象が発生することを実証的に明らかにしている。

#### 2) 列車／橋梁の質量比が小さい橋梁（列車質量を無視できる橋梁）に対する固有振動数、モード減衰比、振動モード形の同定、【ERA法、コンクリート橋梁の全体系振動への適用】・・・第3章

自己相關関数とシステム方程式の最小実現を利用した ERA (Eigen Realization Algorithm) 法を修正することで列車走行時の加速度応答から橋梁の固有振動数、モード減衰比、振動モード形を同定する方法論を構築するとともに、実際に高速化が検討されている2つのコンクリート鉄道橋への適用を通じてその有効性を確認している。さらに、同定結果により定量的な共振発生予測が可能であることを示している。

#### 3) 列車／橋梁の質量比が大きい橋梁（列車質量を無視できない橋梁）に対する固有振動数、モード減衰比、振動モード形の同定、【TV-VAR法、鋼橋の全体系振動への適用】・・・第4章

列車質量が固有振動数に及ぼす影響が大きく、かつその影響が時々刻々と変動する鋼鉄道橋を対象とした振動特性的同定手法を開発している。具体的には、多変量自己回帰 (VAR; Vector Auto Regressive) モデルを時変 (Time Varying) 系に拡張した TV-VAR モデルと階層ペイズ推計を用いた方法論を構築している。また、実際の鋼鉄道橋への適用を通じて、列車質量の付加により橋梁の固有振動数が見かけ上瞬間に、上下するとともに、その最大低下量が対象橋梁で約15%であることを実証的に明らかにしている。

#### 4) 列車／橋梁の質量比が大きい橋梁（列車質量を無視できない橋梁）に対する変位の推定、【逐次データ同化法、鋼

### 橋の全体系振動への適用】

列車走行時の振動特性のみならず変位応答も推計可能とする方法論として、数値シミュレーションと列車走行時の加速度応答の逐次データ同化手法を開発している。コンクリート鉄道橋への適用を通じて振動特性とともに変位応答、変形性状を精緻に同定できることを確認している。鉄道の走行安全性指標の一つに変位制限がある。その一方で、変位の直接的な計測は加速度計測と比較して計測困難な場合が少くない。本研究の成果は、逐次データ同化におけるシミュレーション計算を効率化させることで、走行規制や維持管理の実務への適用が期待される。

#### 5) 列車車軸の加速度応答を用いた、列車／橋梁の質量比が大きい橋梁（列車質量を無視できない橋梁）に対する固有振動数の同定、【ランニングスペクトル法、鋼橋の全体系振動への適用】・・・第6章

より効率的な次世代センシング手法として、走行列車に搭載した加速度センサを利用して移動型計測・同定システムに関する実物大試験線を利用した基礎的検討を実施している。橋梁および列車の計測結果を分析し、走行列車の車輪加速度応答への橋梁固有振動の寄与を明らかにしている。

以上のように、本論文は鉄道の高速走行に伴う安全性・鉄道環境の評価モデルに用いられることで、高速化を通じ我が国の鉄道のさらなる発展に大きく貢献するものと考えられる。さらに、成果の一部（第2章）はすでに列車高速化検討に関する実務へと反映されている。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【180】

氏 名	蒋 健	(JIANG JIAN)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)	
学 位 記 番 号	第 2 6 2 4 6 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
工学研究科地球総合工学専攻		
学 位 论 文 名	Indicator-based Analysis on Achievement Efficiency of Transport Energy Consumption (達成度指標に基づく交通エネルギー消費の効率性分析)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西田 修三	
(副査)	教 授 土井 健司	准教授 松村 暉彦
	招へい教授 新田 保次	

### 論文内容の要旨

近年、新興国を含む発展途上国においては、経済の発展とともに環境問題をはじめとする様々な深刻な問題が発生している。交通部門の成長は国家や地域の経済発展を牽引する一方で、経済の発展なしには交通への投資は充足されない。そのため、持続可能な発展の実現には、交通起源の環境問題等の顕在化を抑止することが喫緊の課題である。

本研究では、持続可能な発展を特にエネルギー面から検討することとし、交通部門におけるエネルギー消費の効率性に注目した解析を行った。持続可能な発展の観点からは、エネルギー・環境負荷の削減と経済発展との両立が望ましいが、交通整備の経済発展への貢献を定量的に評価するための指標が必要となる。そこで、交通整備

の経済発展への貢献を「達成度」と表現し、達成度を評価するための指標を「達成度指標」と呼び、まず本研究に適用するための達成度指標の抽出を行った。さらに、交通部門のエネルギー消費の効率性を消費量の寡多のみで論じるのではなく、同じ量のエネルギーを消費した際の達成度によって評価するため、達成度とエネルギー消費量の比で表される「達成効率」の概念を導入し、様々な都市を対象に交通エネルギーに関する効率性分析を行い、達成効率を評価するとともに、達成効率の向上に向けた方策について政策提言を行った。

論文は全6章で構成され、その内容は以下のとおりである。

第1章では、研究の背景、目的を示し、そして関連する既往文献をまとめ、本研究の位置づけを明確にし、研究の流れを示した。

第2章では、交通部門におけるエネルギー消費量に着目し、その変遷を分析した。要因分解分析の手法を用い、エネルギー消費量の変化を要因別に分解し、エネルギー消費量の変化と要因別変化の関係を捉えた上で、各要因がエネルギー消費量に与える影響の度合いを明らかにした。この結果を基に、エネルギー消費量の構造を明らかにし、消費量を抑制するための改善策をまとめた。

第3章では、達成度指標を抽出するために、社会、経済、環境、エネルギー等の分野で採用されている評価指標に関する既往文献を整理した。そして、評価指標の概念と機能をまとめ、本研究における達成度指標の選択の基準とプロセスを示した。

第4章では、既往研究における評価指標を交通エネルギー分野に応用し、交通エネルギー消費に関する達成度指標の候補を整理した。第3章で選定した達成度指標の選択基準を基に、各達成度指標候補の評価、選別を行い、交通部門における達成度指標を決定した。

第5章では、第4章で得られた達成度指標の値とエネルギー消費量を用い、包絡分析法に基づき先進国24の大都市を対象とし、交通部門におけるエネルギー消費量の達成効率の評価を行った。対象都市のエネルギー面からの効率性評価値、優位指標、余剰・不足指標などの分析結果を基に、効率性の低い都市に対して改善方案を提案した。

第6章では、以上の成果を総括するとともに今後の課題を示し、本論文の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

近年、新興国を含む発展途上国においては、経済の発展とともに環境問題をはじめとする様々な深刻な問題が発生している。交通部門の成長は国家や地域の経済発展を牽引する一方で、経済の発展なしには交通への投資は充足されない。そのため、持続可能な発展の実現には、交通起源の環境問題等の顕在化を抑止することが喫緊の課題である。

本研究では、持続可能な発展を特にエネルギー面から検討するために、交通部門におけるエネルギー消費の効率性に注目した解析を行っている。持続可能な発展の視点からは、エネルギー・環境負荷の削減と経済発展との両立が望ましいが、交通整備の経済発展への貢献を定量的に評価するための指標が必要となる。そこで、交通整備の経済発展への貢献を「達成度」と表現し、達成度を評価するための指標を「達成度指標」と呼び、まず本研究に適用するための達成度指標の抽出を行っている。さらに、交通部門のエネルギー消費の効率性を消費量の寡多のみで論じるのではなく、同じ量のエネルギーを消費した際の達成度によって評価するため、達成度とエネルギー消費量の比で表される「達成効率」の概念を導入し、様々な都市を対象に交通エネルギーに関する効率性分析を行い、達成効率を評価するとともに、達成効率の向上に向けた方策について政策提言も行っている。論文は以下に示す全6章で構成されている。

第1章では、研究の背景、目的を示し、そして関連する既往文献をまとめ、本研究の位置づけを明確に示している。第2章では、交通部門におけるエネルギー消費量に着目し、その変化を要因分解分析法を用いて解析し、各要因がエネルギー消費量に与える影響の度合いと、エネルギー消費量の構造を明らかにし、さらに消費量を抑制するための改善策をまとめている。第3章では、達成度指標を抽出するために、社会、経済、環境、エネルギー等の分野で採用されている評価指標の概念と機能をまとめ、本研究における達成度指標の選択の基準とプロセスを示している。第4章では、既往研究における評価指標を交通エネルギー分野に応用し、交通エネルギー消費に関する達成度指標の候補を整理している。そして、第3章で選定した達成度指標の選択基準を基に、各達成度指標候補の評価、選別を行い、交

通部門における達成度指標を決定している。第5章では、第4章で得られた達成度指標の値とエネルギー消費量を用い、包絡分析法に基づき先進国24の大都市を対象とした、交通部門におけるエネルギー消費の達成効率の評価を行っている。そして、対象都市のエネルギー面からの効率性の評価、優位指標、余剰・不足指標などの分析結果を基に、効率性の低い都市に対して改善方案の提案も行っている。第6章では、以上の成果を総括するとともに今後の課題を示し、本論文の結論としている。

以上のように、本論文は交通部門におけるエネルギー消費の効率性の評価に向けて、「達成度指標」の抽出を行うとともに「達成効率」という概念を導入し、交通エネルギーの効率性の定量的評価を可能にしており、新規性を有する研究であるとともに、持続可能な社会の構築に向けた施策決定において有用な研究と評価される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【181】

氏名	しま 島 村 あつし
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26247号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	ゴムチップと纖維材を用いた複合改良地盤による地震応答低減に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 宮本 裕司 (副査) 教授 多田 元英 教授 倉本 洋 准教授 吉村 智昭

### 論文内容の要旨

本論文では、塑性域においても剛性的な性能を有する複合改良地盤材料を開発し、それを直接基礎建物の側面埋土地盤や免震建物の周辺擁壁に適用することにより、建物の大地震時の応答を低減することを目的とした。そのため、ゴムチップと纖維材を混合した複合改良地盤を開発し、その材料試験を行い力学特性について明らかにした。また、複合改良地盤を設けた地盤-建物モデルの振動台実験により地震時における応答低減の効果を確認した。さらに、3次元非線形有限要素法を用いた解析的検討を行い、複合改良地盤の応答性状の把握と応答低減の原因について詳細な分析を行った。本論文は、以下の5章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的について述べ、既往研究に対する本研究の位置付けを明確にした。第2章では、大きな変形時にも剛性を有し、力学特性が明らかな改良地盤材料を開発するため、セメント系改良地盤にゴム材と纖維材を混合した複合改良地盤を作製した。ゴム材には廃タイヤからリサイクルされたゴムチップと、高減衰ゴムを裁断したゴムチップの2種類を用いた。また、纖維材としてはナイロン系短纖維を使用した。材料試験では添加量と材齢をバラメータとした一軸圧縮試験や上載重と繰返し載荷の振動数をバラメータとした繰返し単純せん断試験等の室内試験を行い、従来のセメント系改良地盤に比較して複合改良地盤材料が大ひずみ域においても安定した非線形特性を示し、最大強度に達した後も強度の低下が小さい剛性のある材料特性を

有することを確認した。

第3章では、複合改良地盤を建物の側面地盤に用いた直接基礎建物模型の地震応答低減効果を確認するため、振動台加振実験と2章の室内試験で得られた材料特性を考慮した3次元非線形有限要素法による解析を行った。また、基礎側面地盤の違い、基礎底面の接触条件の違いが大地震時の建物挙動に及ぼす影響も検証した。側面地盤としては繊維材と廃タイヤゴムチップを混合した場合、および高減衰ゴムチップを混合した場合の2種類の複合改良地盤と、通常のセメント系改良地盤を用いた場合について検討した。実験と解析の両結果から、基礎底面と支持地盤の摩擦抵抗を小さくして側面の複合改良地盤で振動エネルギーの吸収を大きくすることにより、地震時の建物の加速度応答を低減できることを示した。さらに、高減衰ゴムを混合した複合改良地盤は、大振幅入力においても埋込みによる応答低減効果が大きいことと、基礎の過度の変形を抑制することを確認した。

第4章では、複合改良地盤を免震建物の擁壁に適用することにより、耐震設計の想定を超えた地震が発生し免震建物と擁壁がたとえ衝突しても上部構造の衝突応答を低減するような擁壁を開発すること目的とした。実験では、複合改良地盤で作製した擁壁と免震建物模型を用いた衝突実験および振動台加振実験を行うことにより、複合改良地盤で作製した擁壁が背後地盤と一体となり衝撃応答を吸収することで、衝突によるパルス性の加速度振幅を抑え、衝突時の建物応答低減に対し効果が大きいことを明らかにした。また、実免震建物への適用に向けて、3次元非線形有限要素法を用いた衝突解析を実大擁壁の剛性・耐力をパラメータとして行った。その結果、通常のコンクリート擁壁に比べ、セメント系改良地盤擁壁は衝突時の加速度応答を抑えること、剛性が高く変形性能がある高減衰ゴムチップと繊維材を混合した複合改良地盤擁壁はさらなる応答低減がみられたことから、開発した複合改良地盤材料を用いた擁壁は免震建物の衝突応答を低減できることを示した。

第5章では、本研究で得られた成果を総括するとともに、今後の課題を示し本論文の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、塑性域においても剛性的な性能を有する複合改良地盤を開発し、直接基礎建物の側面埋土地盤や免震建物の周辺擁壁に適用することにより、大地震時の建物応答を低減すること目的にしている。開発した複合改良地盤はゴムチップと繊維材を混合した地盤材料であり、各種の土質試験により力学特性を明らかにしている。また、複合改良地盤を設けた地盤-建物モデルの振動台実験を行い、地震における応答低減の効果を確認している。さらに、3次元非線形有限要素法を用いた解析的検討を行い、複合改良地盤の応答性状の把握と応答低減効果について詳細な分析を行っている。本論文は、以下の5章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的について述べ、既往研究に対する本研究の位置付けを明確にしている。

第2章では、大きな変形時にも剛性を有し、力学特性が明らかな改良地盤材料を開発するため、セメント系改良地盤にゴム材と繊維材を混合した複合改良地盤を作製している。ゴム材には廃タイヤを裁断しリサイクルしたゴムチップと、高減衰ゴムを裁断したゴムチップの2種類を用いている。また、繊維材としてはナイロン系短繊維を使用している。土質試験では添加量と材齢をパラメータとした一軸圧縮試験や、上載圧と載荷の振動数をパラメータとした繰返し単純せん断試験等の室内試験を行い、従来のセメント系改良地盤に比較して大ひずみ域においても安定した非線形特性を示し、最大強度に達した後も強度の低下が小さい剛性のある材料特性を有することを確認している。

第3章では、複合改良地盤を建物の側面地盤に用いた直接基礎建物模型の地震応答低減効果を確認するため、振動台加振実験と第2章の室内試験で得られた材料特性を考慮した3次元非線形有限要素法による解析を行っている。また、基礎側面地盤の違い、基礎底面の接触条件の違いが大地震時の建物挙動に及ぼす影響も検証している。側面地盤としては繊維材と廃タイヤゴムチップを混合した場合、および高減衰ゴムチップを混合した場合の2種類の複合改良地盤と、通常のセメント系改良地盤を用いた場合について検討している。実験と解析の両結果から、基礎底面と支持地盤の摩擦抵抗を小さくして入力動を低減し、側面の複合改良地盤で振動エネルギーの吸収を大きくすることにより、地震時の建物の加速度応答を低減できることを示している。さらに、高減衰ゴムチップを混合した複合改良地盤は、大振幅入力においても埋込みによる応答低減効果が大きく、基礎の変形も抑制することを確認している。

第4章では、複合改良地盤を免震建物の周辺擁壁に適用することにより、耐震設計の想定を超えた地震が発生し免

震建物が擁壁とたとえ衝突しても上部構造の衝突応答を低減する擁壁を開発すること目的としている。実験では、複合改良地盤擁壁と免震建物模型を用いた衝突実験および振動台加振実験を行うことにより、複合改良地盤で作製した擁壁が背後地盤と一体となり衝撃応答を吸収することで、衝突によるパルス性の加速度振幅を抑え、衝突時の応答低減に対し効果が大きいことを明らかにしている。また、実免震建物への適用に向けて、3次元非線形有限要素法を用いた衝突解析を実大擁壁の剛性・耐力をパラメータとして行っている。その結果、通常のコンクリート擁壁に比べ、セメント系改良地盤擁壁は衝突時の加速度応答を抑えるが、高減衰ゴムチップと繊維材を混合した剛性が高く変形性能がある複合改良地盤擁壁はさらなる応答低減が認められたことから、複合改良地盤材料を用いた擁壁は免震建物の衝突応答を低減できることを示している。

第5章では、本研究で得られた成果を総括するとともに、今後の課題を示し本論文の結論としている。

以上のように、本論文はセメント系改良地盤の弱点である脆性的な破壊挙動を改善した複合改良地盤材料を開発し、その材料特性を室内土質試験にて明確にして、地盤-建物モデルの振動台実験と解析的検討を行い、実験と解析の両面から建物の地震応答低減に対する複合改良地盤の有効性を示したところに特徴がある。また、建物の耐震性を高める研究として、学術的に新規性があるとともに、社会的に有用性が高く、今後発展が期待される研究と評価できる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【182】

氏名	石鈞吉 (SHI JUNJI)
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学位記番号	第 26248 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	H 形鉄骨内蔵 CES 柱の構造性能評価に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 倉本 洋
(副査)	教授 多田 元英 教授 宮本 裕司 准教授 真田 靖士

### 論文内容の要旨

CES (Concrete Encased Steel) 構造は鉄骨と繊維補強コンクリート (FRC) のみからなる合成構造であり、鉄骨・鉄筋コンクリート (SRC) 構造と比較して鉄筋工事がないため施工性およびコスト面で有利な構造形式となっている。これまでの柱、柱梁接合部、耐震壁およびフレームを対象とした構造実験等から、CES構造はSRC構造と同程度以上の耐震性能を有することが確認されている。しかしながら、内蔵鉄骨にH形鉄骨を採用したCES柱では、高軸力下において水平変形の増加に伴い内蔵鉄骨に局部座屈が生じ、軸力保持能力を喪失する場合があり、CES柱の構造性能に関する問題点の一つとなっている。

そこで、高軸力下におけるH形鉄骨内蔵CES柱の上記の問題を改善すべく、内蔵H形鉄骨の座屈防止を目的とし

たCES柱の構造実験を実施した。これらの実験結果から本研究ではH形鉄骨内蔵CES柱の実用化に向けて、構造設計時の判断指標となる限界変形角を適切に評価しうる定量的な評価手法および構造解析プログラムに適用可能なCES構造柱の復元力特性モデルを提案し、その妥当性について検証した。本論文は全6章で構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的を示すとともに、H形鉄骨内蔵CES柱に関する既往の研究について概説した。

第2章では、H形鉄骨内蔵CES柱における軸力比の影響およびバンドプレートによる内蔵鉄骨の局部座屈の抑制効果を把握することを目的として、軸力比およびバンドプレート幅の異なる試験体を用いた静的載荷実験を実施した。その結果、軸力比に関しては僅かな変化であっても変形能力に与える影響は極めて大きいことを指摘した。また、軸力比0.3の試験体では柱頭部における圧壊が顕著となり、内蔵鉄骨フランジは最上端のバンドプレートの下で座屈が発生し、バンドプレートによる局部座屈の抑制および変形能力の向上などの効果はほとんど期待できないことを示した。また、その原因がコンクリートが内蔵鉄骨の外側で圧壊したこと、内蔵鉄骨量および鉄骨に囲まれたコアコンクリートの面積が小さかったことなどであることを明らかにした。

第3章では、FRCの繊維混入量を増加させた試験体を用いてカバーコンクリートのひび割れおよび圧壊を抑制することに加え、鉄骨フランジの幅を大きくすることによって拘束コンクリートの面積を増加させ、内蔵鉄骨の座屈を遅延させることを目的として、4体のH形鉄骨内蔵CES柱の静的載荷実験を実施した。その結果、FRCの繊維混入量を増加させることでCES柱の変形能力を大きく改善させることができることを明らかにした。また、内蔵鉄骨のフランジ幅を大きくし、鉄骨によるコンクリートの拘束領域を増加させると、CES柱の変形能力は向上するが、逆にフランジ位置でのかぶりが小さくなるため、変形能力改善に及ぼす繊維混入量の効果は減少する傾向があることを示した。

第4章では、既往の研究を踏まえ、実験における各パラメータ（軸力比、鉄骨比、せん断スパン比、FRCの繊維混入量および内蔵鉄骨のフランジ幅）がCES柱の変形能力に及ぼす影響を検討した。また、各パラメータを変数としたCES柱の変形能力評価式を提案するとともに、その精度を検証し、実験結果と極めて良好な対応関係にあることを示した。

第5章では構造解析プログラムに適用可能なCES構造柱の復元力特性モデルを開発することを目的として、履歴曲線のモデル化手法について検討した。また、履歴モデルと実験結果との吸収エネルギーの差に着目し、第4章で提案した変形能力評価式との比較によりモデル化を行う際の変形角の範囲を決定し、その範囲では実験結果と極めて良い対応を示すことを確認した。さらに、提案した履歴モデルが構造解析ソフトで慣用されている材端バネモデルに適用可能であるかを検証した。その結果、最大耐力および除荷剛性など、実験結果と良好な対応を示しており、高い精度で履歴ループを再現できることを示した。

第6章では本研究で得られた成果を総括し、今後の課題を示すとともに本論文の結論とした。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、鉄骨鉄筋コンクリート（SRC）に代わる新しい建築合成構造として提案された鉄骨と繊維補強コンクリート（FRC）のみで構成されるCES（Concrete Encased Steel）構造の実用化研究の一環として実施されたものであり、H形鉄骨内蔵CES柱の構造性能評価法の開発を目的としたものである。本論文では、静的載荷実験の結果に基づいて当該柱の構造性能を把握するとともに、耐震設計クライティアの一つである限界変形角の評価式および構造解析プログラムに適用可能な復元力特性モデルを提案し、その妥当性について検証しており、全6章で構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的を示すとともに、H形鉄骨内蔵CES柱に関する既往の研究について概説している。

第2章では、H形鉄骨を内蔵したCES柱における軸力比の影響およびバンドプレートによる内蔵鉄骨の局部座屈の抑制効果を把握することを目的として、軸力比およびバンドプレート幅の異なる試験体を用いた静的載荷実験を実施している。その結果、軸力比が0.3以上の試験体では柱頭部における圧壊が顕著となり、最上端のバンドプレート直下で鉄骨フランジの座屈が発生し、バンドプレートによる局部座屈の抑制および変形能力の向上などの効果がほとんど期待できないことを明らかにしている。

第3章では、FRCの繊維混入量を増加させた試験体を用いてカバーコンクリートのひび割れおよび圧壊を抑制する

ことに加え、鉄骨フランジの幅を大きくして拘束コンクリートの面積を増加させることによって内蔵鉄骨の座屈を遅延させることを目的として、4体のH形鉄骨内蔵CES柱の静的載荷実験を実施している。その結果、FRCの繊維混入量を増加させることでCES柱の変形能力を大きく改善させることができることを明らかにしている。また、内蔵鉄骨のフランジ幅を大きくしてコンクリートの拘束領域を増加させると、CES柱の変形能力は向上するが、逆にフランジ位置でのコンクリートのかぶり厚が小さくなるため、変形能力改善に及ぼす繊維混入量の影響は減少する傾向があることを示している。

第4章では、既往の研究を踏まえ、実験における各パラメータ（軸力比、鉄骨比、せん断スパン比、FRCの繊維混入量および内蔵鉄骨のフランジ幅）がCES柱の変形能力に及ぼす影響を検討している。また、各パラメータを変数としたCES柱の限界変形角評価式を提案するとともに、その精度を検証し、実験結果と極めて良好な対応関係にあることを示している。

第5章では構造解析プログラムに適用可能なH形鉄骨内蔵CES構造柱の復元力特性モデルを提案している。また、当該柱のせん断力-水平変形関係から得られる履歴吸収エネルギー量に着目し、提案した復元力モデルによる結果と実験結果とを比較することによって、第4章で提案した評価式により計算された限界部材角の範囲では両者は極めて良好な対応関係にあることを明らかにし、モデル化の妥当性を確認している。さらに、提案した復元力特性モデルが構造解析プログラムで慣用されている材端バネモデルに適用可能であるかを検証している。その結果、最大耐力および除荷剛性などが実験結果と良い対応を示し、高い精度で履歴ループを再現できることを確認している。

第6章では本研究で得られた結論および今後の課題についてまとめている。

以上のように、本論文は新しい建築合成構造として提案されたCES構造の実用化研究の一環として、H形鉄骨内蔵CES柱の構造性能を実験によって定量的に把握するとともに、実験結果に基づいて諸耐力、限界部材角および復元力特性の評価法を開発したものである。これらは現在、日本建築学会で策定中の「CES造建築物の構造性能評価指針（仮称）」など、構造設計基・規準類や関連技術資料に採用できる極めて貴重な研究成果である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【183】

氏名	トゥーファン ナビザダ TOOFAN NABIZADA
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第26249号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科地球総合工学専攻
学位論文名	A Study on the Spatial Structure of Houses and Open Spaces by the Analysis of Physical Improvements and Daily Activities in the Typical Residential Areas in Kabul City (カブール市の典型的住宅地区群における改善行為と生活行動からみた住宅とオープンスペースの空間構造に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 木多道宏 (副査) 教授 横田隆司 教授 阿部浩和

## 論文内容の要旨

本論文ではカブール市における典型的な4タイプの住宅地区を対象に、住宅の平面構成と増改築履歴、オープンスペースの階層構成、居住者の社会的属性・戸外行動・住要求等を調査し、空間と社会の両面から総合的な評価を行った。また、「自然」に形成された市街地である伝統的市街地と「違反市街地」の分析により、カブール固有の空間形成原理を解説し、これらが旧マスターplan下と現行の制度下で開発された地区にいかに継承・反映されているかを検討することも目的である。本論文は以下の5章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景・目的・方法論を述べるとともに、既往研究における位置づけを明確にした。

第2章では、調査対象地区選定のための基礎的情報を得るため、カブール市の市街化履歴と旧マスターplanの内容を整理し、現在の市街地の特徴を、①伝統的市街地、②旧マスターplanに違反して形成された市街地、③旧マスターplanによる開発地区、④現行の制度化で開発された地区の4タイプに分類した。さらに、①～④に対応する事例として、シャハレ・コホナ、チャハル・カラ、カイル・カナ、シャハラケ・アーリアの4地区を選定し、本論文の調査対象地区とした。

第3章では、4地区について住宅群の空間構成の変遷過程とその原理を明らかにするため、住宅の平面図の採取、増改築履歴とその理由、室の使い方のインタビューを行った。住宅の平面タイプと増改築の方法を類型化したところ、いずれの地区も固有の空間構成に応じた増改築がされており、地区全体の家族や人口の増加、街路沿いの商業機能の充実等に寄与してきたことを検証した。特にチャハル・カラでは、「水平増築」、「垂直増築」、「独立建屋」、「撤去」、「内部改変」の全てのタイプの増改築がされており、世帯の増加、店舗の拡充、テナントスペースの拡充、水回りの拡充、プライバシーの確保など、多岐にわたる住生活の要求が受容されてきたことを明らかにした。次いで、近代的なカイル・カナも比較的「柔軟性」の高い住宅と街区構成を有しており、住要求に対応した十分な増改築のてきたことを示した。一方、現行の制度化で開発されたシャハラケ・アーリアでの変化は室内の改修に限られており、「柔軟性」の観点から今後の住宅地計画のあり方を再検討する必要性のあることを提示した。

第4章では、4地区を対象に、居住者の社会階層、生活慣習、施設やサービスに対するニーズを調査した。また、街路・敷地内空地などオープンスペースの階層構成を分析し、戸外行動との関係性を確認した。施設の整備状況については、無計画に形成されたチャハル・カラと、公園が住宅地に開発されたカイル・カナの両地区において不十分であった。シャハレ・コホナ、チャハル・カラのような「自然形成的」な市街地ではオープンスペースの階層性が整っており、他の「計画的」な市街地では階層性に欠落が見られた。しかし、「アクセシビリティ」が悪ければ、階層性の整ったオープンスペースでも利用度の低いことを明らかにした。現代に開発されたシャハラケ・アーリアは、（イスラムの慣習が厳格とされるアフガニスタンにおいても）女性の解放が進んでおり、女性の戸外行動が圧倒的に多く見られたものの、他の敷地内空地で行われていた家事や交流が見られず、カブールに固有の生活文化が失われつつあることを示した。

第5章では本研究で得られた成果を総括し、現在増えつつある住宅地開発の再検討の必要性を示すとともに、今後の課題を提示し本論文の結論とした。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、アフガニスタン国カブール市における典型的な住宅地区として、①伝統的市街地（シャハレ・コホナ）、②旧マスターplanに違反して形成された市街地（チャハル・カラ）、③旧マスターplanによる開発地区（カイル・カナ）、④現行の制度下で開発された地区（シャハラケ・アーリア）の4地区を選定し、各地区における住宅・街区・街路の空間構成、住宅群における増改築や内部改変などの改善行為の履歴、居住者の社会環境（家族構成・職業など）、外部空間における生活行動といった総合的な観点からの評価を行い、カブール固有の空間形成原理や、現行制度化下で開発された地区の課題について論じ、今後の都市計画への対応を考察したものである。得られた結果を要約すると、以下の通りである。

- (1) カブール市の市街化履歴と旧マスターplanの内容を分析し、社会的・学術的关心が伝統的市街地と現代的開発地区に限定されていることに問題点を見出し、旧マスターplanに違反して形成された市街地における「自然形成的」な空間形成原理の解説と、共産主義下での旧マスターplanによる近代的開発の再評価の必要性を提示し、計4地区的住宅地区を研究対象に選定している。
- (2) 4地区における計101事例の住宅について間取りを採取し、これらを類型化した結果、中庭型6タイプ、独立型4タイプ、複合型11タイプ、フラット型2タイプを得ている。シャハレ・コホナは中庭型が基本であり、チャハル・カラは中庭型と複合型の混在、カイル・カナは独立型と複合型の混在、シャハラケ・アーリアはフラット型より形成されていることを明らかにしている。
- (3) これら住宅群について個々の居住者から改善行為の履歴を聞き取り、改善行為を類型化した結果、「水平増築」、「垂直増築」、「独立建屋」、「撤去」、「内部改変」の5タイプがあり、その理由には、主として水回りの増築、世帯の増加への対応、テナント用スペースの拡充、店舗用スペースの拡充、プライバシーの確保、居室の拡張（間取りの改変）の6パターンがあることを明らかにしている。
- (4) さらに、増改築の傾向を地区別に検証した結果、チャハル・カラでは5タイプ全ての増改築が見られ、その理由も世帯の増加やテナント・店舗用スペースの拡充など、多岐にわたる住生活の要求が受容されてきたこと、次いでカイル・カナの増改築が多く、「垂直増築」と「独立建屋」の2タイプが主であり、世帯の増加やテナント用スペースの拡充に対応してきたことを提示している。一方、シャハレ・コホナは増改築事例が少なく、理由も水回りの拡充に限定されていること、シャハラケ・アーリアは居室の拡張に限定されていることを示している。
- (5) 4地区における街路・空地など一連のオープンスペースについて、地区内外の幹線街路との接続性に着目し、公的・半公的・半私的・私的の四段階による階層構成を明示した上で、シャハレ・コホナ、チャハル・カラのような「自然形成的」な市街地ではオープンスペースの階層性が整っているものの、計画市街地では、カイル・カナは半私的レベルに欠落があり、シャハラケ・アーリアでは私的・公的レベルに欠落のあることを明らかにしている。また、カイル・カラにおける欠落は、開発時に整備された公園（半私的レベル）が近年住宅地に転用されたことが要因であり、オープンスペースの担保について制度上の問題のあることが示唆されている。
- (6) 4地区における戸外行動を行動観察とインタビューにより収集し、これらを身体系（運動・仕事・遊び・移動）、社会系（会話・演奏などグループによる行動）、静止系（ぼうっとする、景色を眺めるなど）に分類した上で、行動のタイプとオープンスペースの階層構成との関連性を分析することにより、半私的と公的レベルのオープンスペースが多世代の人々の重要な社会的接触の場となっていること、特に住宅の玄関との接続性の高いオープンスペースでその傾向が顕著であることを明らかにしている。
- (7) さらに、シャハラケ・アーリアは、イスラムの慣習が厳格とされるアフガニスタンにおいても女性の解放が進んでおり、女性の戸外行動が圧倒的に多く見られる一方、他の3地区で見られた私的レベルの空間における家事・会話・遊びなどの複合的な機能をもった場が失われていることを指摘している。
- (8) 以上をもとに、カブール市におけるこれらの住宅地計画に必要な空間的要素として、階層性が整ったオープンスペースの構成、多様な住要求に対応できる住宅の「柔軟」な空間構成と、「柔軟性」を実現した近代的計画の方法論をとりあげ、中高層を主体とする開発にこれらを具現化するための課題と提案を示している。

以上のように、本論文は社会的・学術的に関心の持たれていない市街地や計画住宅地を総合的観点から評価し、カブール固有の空間形成原理と計画技術を掘り起しその意義を客観的に提示したこと、また、歴史意匠面に関心の偏っていた伝統的市街地について、初めて社会環境や生活行動を包含する総合的な調査を行ったこと、さらに、現代的開発地区も含めた4地区を比較検討することにより、現代的開発の問題点を指摘し、改善の方向性を提示した点で建築工学の発展に寄与すること大である。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	かげ やま さとる 景 山 智
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26250 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 研究科	ビジネスエンジニアリング専攻
学 位 論 文 名	電子線還元法による燃料電池用 Pt 系電極触媒の合成と評価
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 山本 孝夫  (副査) 教授 上西 啓介 准教授 中川 貴 東北大学金属材料研究所准教授 水越 克彰

### 論文内容の要旨

次世代モバイル電源として直接メタノール形燃料電池 (Direct Methanol Fuel Cells、以下 DMFC) が有望視されている。しかしながら、その電極触媒に高価な Pt を使用するために、その広範な商用化の妨げとなっている。したがって、工業的に簡便な合成法により電極触媒を合成するだけでなく、触媒活性と耐久性とを向上させることで Pt 使用量を極力抑えることが要求されている。本論文ではこの問題に鑑み、Pt 系電極触媒を合成する手法として電子線還元法による合成を提案・実施し、合成された触媒の構造と触媒性能を評価した。

第1章では、序論として本研究の背景と目的、方法について述べた。電極触媒の研究動向、従来合成法の問題点、本研究に電子線還元法を用いることの学術的な意義について述べた。

第2章では、実施した実験方法の詳細について述べた。電子線還元法による Pt 系電極触媒の合成手順に加え、触媒のキャラクタリゼーション方法について述べた。

第3章では、電子線還元法で得た Pt 系ナノ粒子の構造を評価し、合金化挙動に影響を与える因子について探索することを目的とした。カーボン担持 Pt 系ナノ粒子触媒 (M=Ru, Cu, Ni, Co、以下 PtM/C と記述する) を電子線還元法で合成し、その結晶構造を評価した。XRD 測定の結果より、PtCu 系において容易にランダム合金が得られ、その他の系では容易でないことを見出している。ランダム合金化に影響を与える因子として、(i) Pt と M との酸化還元電位のそれぞれの値とそれらの差、(ii) Pt と M が固溶する際のエンタルピー変化が重要であることを指摘している。

第4章では、単に電子線を照射するのみではランダム合金が得られない PtRu 系において、その合金化を促進し、高いアノード触媒活性を得ることを目的とした。合金化促進のために、Pt と Ru イオンとの錯体形成による酸化還元電位差の縮小を狙い、DL-酒石酸を出発溶液に添加した。酒石酸濃度に伴い PtRu の合金化が促進され、メタノール酸化活性 (アノード反応) が向上することを見出した。

第5章では、第4章で得た高活性 PtRu/C をさらに高耐久化することを目的とした。電子線還元法において Au を添加し、電位負荷 (加速劣化試験) に対する耐久性を試験した。Au を添加してもなお高い触媒活性は維持され、さ

らに耐久性が向上することを示した。

第6章は結論であり、本研究で得られた成果を要約し、電子線還元法が DMFC 用 Pt 系電極触媒の合成法として優れたものであることを結論した。

### 論文審査の結果の要旨

次世代モバイル機器用の電源として直接メタノール形燃料電池 (Direct Methanol Fuel Cells、以下 DMFC) が有望視されながら、その電極触媒に必要な Pt が高価であるため商品化が進まない。この問題を解決するため、工業的に展開できる簡便な方法による電極触媒の低成本合成と、Pt 使用量を極力抑える高い触媒活性と耐久性が要求されている。これらの課題を背景として本論文は、Pt 系電極触媒を合成する新たな手法として電子線還元法を提案し実験的研究を遂行した結果、本法によれば触媒の構造を制御することが可能で、しかも得られる触媒の活性と耐久性が向上することを述べている。論文の構成は以下のとおりである。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的と電子線還元法について述べている。燃料電池電極触媒の研究動向、従来の合成法の問題点、触媒合成に電子線還元法を用いることの学術的・工業的な意義について述べている。

第2章では、実施した実験の詳細について述べている。電子線還元法による Pt 系電極触媒の合成手順に加え、触媒の材料科学的評価に用いた方法について述べている。なお、合成した複数種類の触媒の特性評価の手法・手順は、各触媒種類に対応する第3, 4, 5章でそれぞれ説明している。

第3章では、電子線還元法で得たナノ粒子の構造を数種類の Pt を含む二元系において評価し、合金化挙動に影響を与える因子を探査した研究について述べている。カーボンに PtM ナノ粒子を担持した触媒 (M=Ru, Cu, Ni, Co、以下 PtM/C と記述する) を電子線還元法で合成し、そのナノ粒子の結晶構造を評価している。X 線回折測定の結果より、PtCu/C においては容易にランダム合金が得られ、その他の系では容易でないことを見出している。ランダム合金化に影響を与える因子として、(i) Pt と M との酸化還元電位のそれぞれの値とそれらの差、(ii) Pt と M が固溶する際のエンタルピー変化が重要であることを指摘している。

第4章では、電子線還元法でも容易にはランダム合金が得られていないかった PtRu/C において、その合金化を促進し高いアノード触媒活性 (メタノール酸化活性) を実現した研究について述べている。照射還元時に添加する DL-酒石酸の濃度に伴い触媒活性が向上することを見出し、この原因是、酒石酸の添加により Pt と Ru イオンの錯体形成が進み、酸化還元電位差が緩和されたことによる PtRu の合金化の促進であると結論づけている。

第5章では、第4章で得た高活性 PtRu/C を高耐久化する研究について述べている。電子線照射で還元する溶液に Au を添加して合成し、この触媒に電位負荷を繰り返し与え加速劣化試験を行い、触媒活性の耐久性を評価している。Au を添加した触媒は、繰り返し電位負荷を与えた後でも活性を維持し耐久性が向上していることを見出している。

第6章では、本研究で得られた成果を纏め、電子線還元法が DMFC 用 Pt 系電極触媒の合成法として優れたものであると結論づけている。

以上のように本論文は、電子線還元法が Pt を含む二元系ナノ粒子の構造をランダム合金にまで制御できることを示し、その制御要因を摘出している。また、本法によって得られる PtRu/C 触媒の高い触媒活性、さらにはこれに Au を添加して発現する高い耐久性を見出している。これらの成果は各々が放射線科学、ナノ粒子工学、触媒化学の分野における発見であり、それらの進歩に資するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	八幡 恵輔
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位 記 番 号	第 26251 号
学位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	ガラスのレーザスクライプにおける適正加工条件の推定と亀裂進展解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 大村 悅二 (副査) 教授 上西 啓介 教授 伊東 一良 教授 片山 聖二 准教授 倉敷 哲生

### 論文 内 容 の 要 旨

レーザスクライプは、加熱と冷却によって生じる熱応力をを利用して分断の起点となる亀裂を形成する。加工線周辺にクラック(ダメージ)が生じない加工条件を用いれば高い端面強度が得られるため、携帯電話や薄型テレビに使用されるFPD用ガラス基板の分断に適している。生成する亀裂は、一般に、基板端付近と基板中央では亀裂深さが異なり、加工条件によっては深さ方向に湾曲する。そのため、適正加工条件の範囲を推定できるとともに、その条件下での亀裂深さや形状を予測できることは、生産加工において重要である。本研究では、レーザスクライプの信頼性と生産性の向上のため、まずダメージ発生メカニズムを明らかにした。また、亀裂進展解析により、基板中央および加工開始側基板端付近での亀裂深さ、および非対称応力場内で形成される湾曲した亀裂形状を予測できることを示した。以下に、各章の概要を示す。

第1章では、研究の背景および目的と意義について述べた。

第2章では、レーザ加熱によって大きな残留応力が生じると、ダメージを誘起する外部負荷のしきい値が低下することを明らかにした。実験的にはリターデーション測定によって解析的には最大せん断応力の調査によって、外部負荷によって発生するダメージまで考慮して適正加工条件を絞り込めるこことを示した。

第3章では、実用上最も重要な基板中央付近で形成される垂直亀裂を対象として二次元および三次元亀裂進展解析を行った。ここでは、応力拡大係数が設定したしきい値を超える領域で亀裂を進展させる、という方法を用いた。その結果、実験結果を踏まえて得られた適切なしきい値を用いれば、亀裂深さを推定できることを示した。準定常現象であるため、二次元解析の方が短時間で亀裂深さを推定でき、実用的であることも示した。

第4章では、亀裂が準定常に進展するに至るまでの、加工開始側基板端付近での亀裂進展について、三次元亀裂進展解析によって検討した。基板端がレーザ加熱される際に基板内部にはたらく引張応力によって初期亀裂が貫通亀裂に至ること、その後の冷却時に基板表面近傍にはたらく引張応力によって貫通亀裂の一部が進展して浅い表面亀裂が形成されることを示した。

第5章では、加熱域と冷却域がずれた場合の非対称応力場内で形成される湾曲した亀裂を対象として三次元亀裂進展解析を行った。非対称応力場内であっても亀裂が準定常に進展することを明らかにし、これを利用して効率的に亀裂形状を求める方法を提案した。その結果、湾曲した亀裂の形状を比較的簡単に推定できることを示した。

第6章では、論文全体を総括した。

### 論文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、フラットパネルディスプレイ用ガラス基板の分断工程に適用されているレーザスクライプについて、生産性と信頼性、端面品質のさらなる向上のため、適正加工条件を推定するとともに、亀裂深さと亀裂形状を予測することを目的として行われた一連の研究成果をまとめたものである。具体的には、(1) 製品化後の信頼性低下につながる誘導ダメージ発生メカニズムと適正加工条件の推定、(2) レーザスクライプで主となる基板中央付近の準定常亀裂進展に関する線形破壊力学に基づいた亀裂進展解析による亀裂深さの推定、(3) 歩留まりに影響する加工開始側基板端付近の亀裂進展の過渡現象解析、(4) レーザビームとウォータージェットが加工線からずれることで亀裂が湾曲して、品質低下につながる場合のある、非対称応力場での亀裂進展メカニズムと亀裂形状の推定、という、生産加工上重要な四つのテーマを取り上げ、レーザスクライプ実験と亀裂進展解析を行っている。

(1)では、レーザスクライプ後に外部負荷を加えると生じるクラックを誘導ダメージと呼んで、レーザスクライプによって大きな残留応力が生じると、誘導ダメージを生じさせる外部負荷のしきい値が低下することを明らかにしている。実験的にはリターデーションを測定することによって、解析的には最大せん断応力を調べることによって、誘導ダメージが生じる加工条件を予測できることを示し、より信頼性の高い加工条件を絞り込めるこことを示している。

(2)～(4)では、レーザスクライプで観察されるさまざまな亀裂進展現象について、亀裂進展解析によってそのメカニズムを検討している。まず、基板中央付近で形成される準定的な一定深さの亀裂を対象として、三次元亀裂進展解析を行っている。有限要素法と境界要素法を組み合わせることで、解析精度を維持して低コスト化を図っている。ここでは、応力拡大係数が設定したしきい値を超える領域で亀裂を進展させる、という手法を用いている。得られた亀裂深さを実験結果と比較して適切な応力拡大係数のしきい値を求めてことで、レーザ出力や走査速度の異なる加工条件下での亀裂深さを推定できることを示している。この場合の亀裂進展現象は準定常であるため、二次元亀裂進展解析を行えば短時間で亀裂深さを推定でき、より実用的であることを示している。

次に、上記三次元亀裂進展解析手法を加工開始側基板端付近での過渡現象解析に適用し、加工メカニズムを検討している。その結果、基板端がレーザ加熱される際に、基板内部にはたらく引張応力によって初期亀裂が貫通亀裂に至ること、その後の冷却時に、基板表面近傍にはたらく引張応力によって貫通亀裂の一部が進展し、浅い準定常な表面亀裂に移行することを明らかにしている。さらに、加熱域と冷却域がずれた場合に断面形状が湾曲した亀裂が形成される現象についても、有限要素法と境界要素法を組み合わせた三次元亀裂進展解析を行っている。基板端から十分離れた位置では、湾曲した亀裂が準定常に進展することを明らかにし、これを利用して、より少ない回数の繰り返し計算によって亀裂形状を求める解析手法を新たに提案している。加熱位置と冷却位置のずれ量の異なる複数の加工条件について、亀裂形状を実測し、解析結果と比較することで解析方法と結果の妥当性を示している。

本研究によって適正加工条件とさまざまな亀裂進展現象における亀裂形状を推定できるようになったことは、レーザスクライプの生産性と信頼性、端面品質のさらなる向上につながる。他の材料へのレーザスクライプの適用にも貢献が期待される。このように、本論文の一連の研究成果は学術面での独創性と完結性、ならびに工業的有用性が認められ、生産科学と生産加工の分野へ寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏 名	たに 谷 元 昭
博士の専攻分野の名称	博士 (工学)
学 位 記 番 号	第 26252 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
工学研究科ビジネスエンジニアリング専攻	
学 位 論 文 名	樹脂回路基板における配線の微細化と密着性向上に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 上西 啓介  (副査) 教授 藤本 公三 教授 山本 孝夫

## 論文内容の要旨

樹脂回路基板であるプリント配線板に半導体製造プロセスを適用したビルトアッププリント配線板における高密度配線化のために、絶縁膜との密着性に優れた配線の微細化という目標に対して、下記のそれぞれの研究を行った。

## 1. ビアポストと絶縁膜の研削平坦化による微細ビアの形成

絶縁膜表面の平滑性を維持したまま微細なビアを形成できる方法を提案した。微細な径のビアポストをあらかじめ形成し、その上から絶縁膜を積層し、研削平坦化技術を用いて、ビアの先端を露出させるビア形成方法である。研削するうえで基板の反りを抑制するための絶縁膜の物性を検討するとともに、実際に微細ビアで接続させたビアチェーンを試作して、この形成方法の有効性を実証した。

## 2. カップリング剤による絶縁膜上に形成する配線の密着性改善

平滑絶縁膜上へのシランカップリング剤を用いた配線の密着性改善技術を提案し、高い密着力を発現できることを実証した。絶縁膜とシランカップリング剤を強固に反応させるためには、多くの水酸基の形成が必要であるが、絶縁膜中にも水酸基を生成しやすい成分を含ませることにより、水酸基の形成を増大させ高い密着力が得られることを実証した。また、密着メカニズムを明らかにするとともに、平滑な微細配線の形成を実証した。

## 3. クロム化合物層導入による絶縁膜上に形成する配線の密着性改善

平滑絶縁膜上へのクロム化合物層の導入を用いた配線の密着性改善技術を提案し、高い密着力を発現できることを実証した。あらかじめ支持体に形成したクロム化合物の密着層を絶縁膜表面に転写により導入する方法を提案した。絶縁膜上に密着層を残すために、支持体を除去する処理液の適正化を行い、平滑な微細配線の形成を実証した。また、密着メカニズムを明らかにするとともに、この密着性改善技術は、種々の絶縁膜にも適用できることを実証した。

## 4. 化学的手法による配線上に形成する絶縁膜の密着性改善

平滑銅配線表面への化学的手法を用いた絶縁膜の密着性改善技術を提案し、高い密着力を発現できることを実証した。銅配線に対して、まず3つのメルカブト基を有するトリアジントリチオール処理を行い、1つまたは2つのメルカブト基を銅と直接反応させ、残りのメルカブト基を次に処理するシランカップリング剤と反応させるという2層からなる化学的な密着構造を実現させることにより、平滑な銅配線上でも従来の粗化処理と同等の密着力が得られることを実証した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、樹脂回路基板であるプリント配線板に半導体製造プロセスを適用したビルトアッププリント配線板における高密度配線化のために、絶縁膜との密着性に優れた配線の微細化を目的としている。

平滑かつ微細なビア形成手法を開発し、その有効性を実証したうえで、配線と絶縁膜との密着性を改善するための化学的手法を考案した。主な成果は以下の通りである。

## 1. ビアポストと絶縁膜の研削平坦化による微細ビアの形成

微細な径のビアポストをあらかじめ形成し、その上から絶縁膜を積層し、研削平坦化技術を用いて、ビアの先端を露出させる形成方法により、絶縁膜表面の平滑性を維持したまま微細なビアを形成できる方法を提案した。

研削するうえで基板の反りを抑制するための絶縁膜の物性を検討するとともに、実際に微細ビアで接続させたビアチェーンを試作して、この形成方法の有効性を実証した。

## 2. カップリング剤による絶縁膜上に形成する配線の密着性改善

平滑絶縁膜上へのシランカップリング剤を用いた配線の密着性改善技術を提案し、高い密着力を発現できることを実証した。絶縁膜とシランカップリング剤を強固に反応させるためには、多くの水酸基の形成が必要であるが、絶縁膜中にも水酸基を生成しやすい成分を含ませることにより、水酸基の形成を増大させ高い密着力が得られることを実証した。また、密着メカニズムを明らかにするとともに、平滑な微細配線の形成を実証した。

## 3. クロム化合物層導入による絶縁膜上に形成する配線の密着性改善

あらかじめ支持体に形成したクロム化合物の密着層を絶縁膜表面に転写することにより、絶縁膜と配線との密着性を改善する方法を提案した。絶縁膜上に密着層を残すために、支持体を除去する処理液の適正化を行い、平滑な微細配線の形成を実証した。また、密着メカニズムを明らかにするとともに、この密着性改善技術は、種々の絶縁膜にも適用できることを実証した。

## 4. 化学的手法による配線上に形成する絶縁膜の密着性改善

平滑銅配線表面を、トリアジントリチオール処理を行い、その後1つまたは2つのメルカブト基を銅と直接反応させ、残りのメルカブト基を次に処理するシランカップリング剤と反応させるという2層からなる化学的な密着構造を実現させることにより、平滑な銅配線上でも従来の粗化処理と同等の密着力が得られることを実証した。

以上のように、本論文は、金属材料と絶縁膜との両側面からの研究を進め、新しい密着力保持構造の提案とそれを実現するためのプロセス開発を行い、その信頼性を実証している。これらの成果は、今後さらなる微細化と高機能化的両立を要求される、電子機器用回路基板の開発において、高信頼な配線・接合技術として大きな効果が期待できる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	原典孝
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第26273号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
生命機能研究科生命機能専攻	
学位論文名	Molecular Mechanisms of FlhA in the Type III Flagellar Protein Export (べん毛III型蛋白質輸送におけるFlhAの分子機構)
論文審査委員 (主査)	教授 難波 啓一
論文審査委員 (副査)	教授 谷澤 克行 教授 四方 哲也 教授 高木 淳一

## 論文内容の要旨

The type III flagellar protein export apparatus is a bacterial membrane-embedded nanomachine, which exports the flagellar proteins from the cytoplasm. To export the protein subunits across the membrane, the export gate complex composed of six transmembrane proteins (FlhA, FlhB, FliO, FliP, FliQ, FliR) utilizes proton motive force (PMF) as an essential energy source for unfolding/translocating work, but the molecular mechanism remains poorly understood.

This thesis describes functional analysis of FlhA, which is the most conserved membrane component in the export gate complex. Genetic characterization of conserved charged residues of transmembrane domain of FlhA ( $\text{FlhA}_{\text{TM}}$ ) showed that only Asp208 is an essential protonatable residue and most of substitutions are tolerated by the presence of FliH-FliI ATPase complex. Analysis of the interaction mode of FliH suggested that the interaction of FliH with FlhA is required for anchoring FliI hexamer ring to the export gate for efficient and robust protein export. Intracellular pH measurement showed that D208A mutation significantly increase the proton conductivity of FlhA, indicating that Asp208 may not form proton pathway, but play an important role for the energy coupling process. Surprisingly, FlhA also shows sodium ion conductivity, suggesting that FlhA may act as a hybrid energy transducer for the protein export. Since cytoplasmic domain of FlhA ( $\text{FlhA}_C$ ) interacts with substrates and is also involved in its translocation, ions flux through  $\text{FlhA}_{\text{TM}}$  might couple with conformational change of  $\text{FlhA}_C$ .

Overall experiments were inspired by the similarities between the type III protein export apparatus and

FOF1-ATP synthase and designed to reveal shared mechanism and discrepancy. These experimental approaches could uncover a common mechanism and provide an insight how nature has evolved a wide variety of nanomachines from relatively small number of common ancestors.

## 論文審査の結果の要旨

申請者は、サルモネラ菌のべん毛III型蛋白質輸送装置の分子機構の解明を目指し、輸送ゲートを構成する膜蛋白質FlhAの遺伝学的・生化学的機能解析を行った。

申請者はまず、FlhAの膜貫通領域に保存された荷電残基の遺伝学的解析を行い、輸送機能に必須のAsp208を同定し、さらにFlhAの機能発現にはFliH-FliIが重要であることを見出した。この結果からFliH-輸送ゲート間の相互作用様式に注目した申請者は、FliHのN末端が結合する因子を部位特異的光架橋法により探索し、FlhAであることを示した。またこの相互作用はATPase FliIの輸送ゲートへの効果的な結合に重要なことが示唆され、申請者はATP合成酵素の外周固定子とFliHの機能的類似性を提案した。この仮説に基づき、FlhAがプロトン透過経路を形成すると予想した申請者は、細胞内pHを測定することで、間接的にFlhAのプロトン透過能を検証した。その結果、FlhA発現により細胞内pHが有意に低下し、FlhAがプロトン透過能を有することが示唆された。またFlhAのイオン選択性を評価する目的で、細胞内ナトリウムイオン濃度変化を測定したところ、FlhAがナトリウムイオン透過能も有することが示唆された。これらの結果から、申請者はFlhAが輸送装置における2系統エネルギー変換装置ではないかと提案した。

以上の結果は、今まで手付かずであった輸送ゲート構成膜蛋白質FlhAの分子機構に関する知見を広げ、進化的に関係していることが示唆されたATP合成酵素と輸送装置の機能類似性も示したものである。ただ、FlhAの2系統エネルギー変換装置の仮説については、今後より精密な実験により注意深く検証する必要がある。

以上のとおり、申請者やIII型蛋白質輸送の機能解明において高い成果をあげており、博士の学位に値するものと認める。

氏 名	横 田 満
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 25646 号
学 位 授 与 年 月 日	平成24年9月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Studies on the Relationship between the Physical Properties and Internal Structures of Oxygen-Permeable Optically Transparent Materials for Medical Devices (酸素透過性医療用光学材料の構造と物性に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 明石 満  (副査) 教授 井上 佳久 教授 茶谷 直人 教授 三浦 雅博 教授 馬場 章夫 教授 神戸 宣明 教授 生越 専介 教授 関 修平 教授 真嶋 哲朗 教授 安蘇 芳雄 教授 芝田 育也

### 論文内容の要旨

本学位論文は、主としてコンタクトレンズとして使用される二種類の素材（硬質素材、ハイドロゲル素材）の創出に関するものである。角膜に影響を与えない高度な酸素透過性と共に、透明性や力学的強度にも優れた性能を有する素材を得るために、分子設計に基づいた新たなアプローチによって実用化を目指して研究を行った。

#### 第1章 酸素透過性硬質素材の内部構造と物性

酸素透過性硬質透明素材の素材設計にあたって、従来の素材では高い酸素透過性と高い実用強度、耐久性との両立が非常に困難であった。それは、均質構造であることが大きな原因であると考え、本学位論文では二つの機能を分担できる不均一ポリマー構造に着目し、内部構造と物性（ガラス転移温度 ( $T_g$ )、透明性、酸素透過係数）との関連を、透過型電子顕微鏡（TEM）観察、固体NMRを含む種々の手段により分析した。その結果、これらの共重合体は各成分に対応した  $T_g$  を示したことから、目指す不均一構造、すなわちミクロ相分離構造の導入を達成した。また、ポリジメチルシロキサンの分子量と含有量の他に、用いるアクリルモノマーの屈折率並びに溶解度パラメーターが、透明性、酸素透過性、そしてモルフォロジーのみではなく分子運動性にも極めて大きな影響を与えることを明らかにした。

#### 第2章 酸素透過性硬質素材の実用強度と内部構造

酸素透過性硬質素材の実用強度評価方法として、落球衝撃試験法とレンズ曲げ破壊試験法を開発し、これら二種の実用強度評価法の結果を組み合わせることで、臨床治験報告と良好な対応が得られること明らかにした。第1章の知見に基づいて開発された高い酸素透過性を有する素材や市販酸素透過性硬質コンタクトレンズの内部構造と、上記実用強度評価結果との関連を調べ、本学位論文による素材は高い酸素透過性を有すると共に優れた耐久性を有することを明らかにした。

#### 第3章 新規シリコーンモノマー、ハイドロゲルの創成

水分とシリコーンとを共存させるシリコーン含有ハイドロゲルの創成のために、ラジカル重合反応性に優れるアクリルアミド基、親水性並びにシリコーン成分との相溶性に優れるジメチルカルバモイル基、そして酸素透過

性に優れるトリス（トリメチルシロキシシリル基）の三者を含有する新規なシリコーン含有モノマーを設計、合成した。本モノマーと、水酸基を有する親水性モノマーとの相溶性は良好であり、またホモポリマー合成にあって、従来シリコーン含有モノマーと同様の重合転化率、分子量が得られたことから嵩高い置換基を有しているにもかかわらず高い重合反応性を有すること、極性溶媒との高い親和性を有することを明らかにした。更にこの新規なモノマーは設計目標通り、水酸基を有する親水性モノマーとの共重合により、透明性が高く、かつ十分な酸素透過性を有するハイドロゲルを与えることを示した。

#### 第4章 ヒドロシリル化による新規な表面改質

シリコーンを含有するハイドロゲルの表面水濡れ性の改良のために、撥水性の原因となるシロキサン基に直接親水性置換基を導入する手法に着目し、ヒドロシリル化を用いた新規表面改質法を創出した。

本研究で開発した硬質素材は実用化されており、またハイドロゲル素材も今後応用展開され、眼の健康に寄与するものと期待できる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、主にコンタクトレンズとして使用される二種類の素材（硬質素材、ハイドロゲル素材）の創出に関するものである。角膜に悪影響を与えないために必要な高度の酸素透過性とともに、透明性や実用的な強度にも優れた性能を有する素材を得るために、微細な高分子構造設計に基づいた新たなアプローチによって、実用化を可能とする素材研究を行っている。

（1）酸素透過性硬質透明素材の設計にあたって、従来の素材では高い酸素透過性と高い実用強度、耐久性との両立が非常に困難であった。この問題点は均質構造が大きな原因であると考え、本論文では二つの機能を独立して担う不均一ポリマー構造を利用した。つまり、ポリジメチルシロキサンマクロマーとアクリルモノマーとの共重合体を用いて、内部構造と物性（ガラス転移温度 ( $T_g$ )、透明性、酸素透過係数）との関係を、透過型電子顕微鏡観察、固体磁気共鳴を含む種々の分析により調べた。この結果、共重合体は各成分に対応した  $T_g$  を示し、目指す不均一構造（ミクロ相分離構造）が形成されていること、また、ポリジメチルシロキサンの分子量と含有量以外にも、用いるアクリルモノマー成分の屈折率ならびに溶解度パラメーターが、透明性、酸素透過性、モルフォロジー、さらには分子運動性にも極めて大きな影響を与えること、を明らかにしている。特に、シリコーンとの親和性、特性の近似性を有する点で、フッ素を含有するアクリルモノマーが共重合体の物性に大きな影響を与えることを明らかにしている。

（2）酸素透過性硬質素材の実用強度評価方法として、落球衝撃試験法とレンズ曲げ破壊試験法の新規な二法を開発している。これら二種の実用強度評価法の結果の組み合わせが、臨床治験の結果と良好に対応することを明らかにすると共に、前項の知見に基づいて開発された高い酸素透過性を有する素材や市販の酸素透過性硬質コンタクトレンズの内部構造と、上記実用強度評価結果との関連を調べ、本論文で開発した素材が高い酸素透過性とともに優れた耐久性をも併せて有することを明らかにしている。

（3）水分とシリコーンとを共存させるシリコーン含有ハイドロゲルの創成のために、ラジカル重合反応性に優れるアクリルアミド基、親水性ならびにシリコーン成分との相溶性に優れるジメチルカルバモイル基、酸素透過性に優れるトリス（トリメチルシロキシ）シリル基、の三者を含有する新規なシリコーン含有モノマーの設計と合成を行っている。その結果、本モノマーと、水酸基を有する親水性モノマーとの良好な相溶性、高い重合反応性、ならびに極性溶媒との高い親和性を明らかにした。さらにこの新規モノマーは、水酸基を有する親水性モノマーとの共重合により、透明性が高く、かつ十分な酸素透過性を有するハイドロゲルを与えることを明らかにしている。

（4）シリコーンを含有するハイドロゲルの表面水濡れ性を改良するために、撥水性の原因となるシロキサン基に直接親水性鎖を導入することに着目し、ヒドロシリル化を用いた新規表面改質法を創出し、良好な水濡れ性を得ている。また、このヒドロシリル化反応を表面近傍のみに限定し良好な表面水濡れ性と優れたヒドロゲル物性とを両立させるためには、基材表面の薄層のみに SiH 基を形成させねばよいこと、そのために、非酸化性であるアルゴンガス

プラズマ処理が、Si-C、C-H結合の切断、再結合とそれに伴う SiH 基の生成をもたらし、本目的に好適であることを明らかにしている。

以上のように、本論文はシリコーン系素材を用いた互いに大きく異なる二種類の素材の分子設計法、微細構造設計法を提供するとともに、その素材の物性と分子構造、微細構造との関係を明らかにし、高分子材料科学における新たな知見を提供している。さらに、本研究で開発された酸素透過性硬質透明素材は実用化されており、またハイドロゲル素材も従来のアプローチとは異なった観点から検討されたものであることから、今後応用展開され、眼の健康に寄与するものと期待できる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

- [189]

氏名 高橋まさきくに訓  
博士の専攻分野の名称 博士(工学)  
学位記番号 第25647号  
学位授与年月日 平成24年9月25日  
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当  
学位論文名 非線形光学結晶Li<sub>2</sub>BaO<sub>7</sub>及びβ-BaB<sub>2</sub>O<sub>4</sub>のQスイッチパルスレーザーの波長変換における非線形吸収及び遠紫外光発生に関する研究  
論文審査委員 (主査) 教授 猿倉信彦  
                  (副査) 教授 堀池 寛 教授 乗松孝好 教授 中井光男

## 論文内容の要旨

工業技術の進歩に伴い、様々な工業製品においてその高機能化のために、微細さ、精密さが際限なく追求されている。高性能化を様々な製造の側面で支える技術として、300nm以下の遠紫外線レーザー光の利用が期待されている。工業的利用の観点で遠紫外線レーザー光源として最も有力なのは、Qスイッチ固体レーザーの発振するパルス化された赤外線レーザー光を非線形光学結晶によって波長変換する高調波レーザーである。高調波レーザーは、Ndイオンをドープした結晶を発振媒体としたレーザーの発する1μm帯のレーザー光を、非線形光学結晶により可視光のグリーン光に変換し、さらにもう一度非線形光学結晶を用いて遠紫外線を発生するのが主なものである。遠紫外線を得るために多段の変換工程を経て出力を減衰するため、効率のよい波長変換が望まれる。出力の減衰を律速しているのが、グリーン光から遠紫外線に変換する際、非線形光学結晶自身が発生する遠紫外線の非線形吸収である。非線形吸収の影響の低減のために、著者は、三菱マテリアルと理化学研究所が遠紫外線領域での波長変換能力を見出した非線形光学結晶 $L_{1.5}B_4O_7$ （以下LB4）及び広く遠紫外線発生用の非線形光学結晶として使われている $\beta-BaB_2O_4$ （以下BBO）の遠紫外線吸収に関する温度、繰り返し周波数に対する影響を明らかにし、これらの影響を低減した変換効率改善の方法を開発した。本論文は、上述の研究成果について纏めているもので、以下の四章で構成した。

第一章では、本研究の背景として、非線形光学結晶によるレーザー波長変換および非線形吸収に関する理論的基礎及び非線形光学結晶を用いた遠紫外線発生における非線形吸収低減による高変換効率化の重要性について述べ、さらに遠紫外線レーザー光応用の工業的意義について述べた。

第二章では、非線形光学結晶LB4の温度及びバルス化された262nmの遠紫外レーザー光の繰り返し周波数に対する非線形吸収特性を測定し、非線形吸収を低減し変換効率を向上させる遠紫外線の波長変換方法を開発したことについて述べた。LB4結晶は、コングルエンツで化学量論組成であるため、結晶育成時に取り込まれる不純物が極めて少ない。262nmの線形吸収は0.005cm<sup>-1</sup>以下であり、電子スピニン共鳴においても有意な測定信号は得られず、その活性種の結晶中の含有量は、10<sup>-14</sup>~10<sup>-15</sup>cm<sup>-3</sup>と見積もられたが、これまで明らかにされてこ

なかった262nmの非線形吸収係数が、室温でのz-scan法による測定において、2~4cm/GWと非線形光学結晶の中では大きな値で、波長変換の際、高強度の遠紫外光を結晶自身が吸収することが明らかになった。繰返し周波数10kHzから30kHzでの非線形吸収係数は、繰返し周波数の増加につれて大きくなる一方、結晶の温度を200°Cまで増加させることによって10~20分の1に低減させることを定量的に明らかにした。高い繰返し周波数における結晶を高温に制御すること及び結晶中を遠紫外線が伝播する際の発熱による屈折率分布の発生を抑制するためにはウォークオフ面に対して垂直且つ楕円形に集光する波長変換方法を開発した。60mmのLB4結晶を270°Cに加熱することで、有効非線形定数が0.16pm/Vと低いながらも、30kHzで4.5Wの262nmを変換効率15%で安定に発生させた。

第三章では、非線形光学結晶BB0の温度及びバルス化された262nmの遠紫外レーザー光の繰り返し周波数に対する非線形吸収特性を測定し、非線形吸収を低減し変換効率を向上させる遠紫外線の波長変換方法を開発したことについて述べた。BB0結晶の温度を室温から151°Cの範囲で、また繰り返し周波数を1kHz及び10kHzで262nmの非線形吸収係数を測定したところ、入射偏光によって結晶温度、繰り返し周波数の影響が著しく異なることが明らかになった。 $\sigma$ 偏光に対しては、温度、繰り返し周波数の影響を受けないものの、 $\pi$ 偏光に対しては、結晶温度の増加と共に非線形吸収係数も増加し、10kHzで室温と151°Cで2倍となること。 $\sigma$ 偏光と $\pi$ 偏光の異方性については、1.5~2倍 $\pi$ 偏光の方が大きいことを明らかにした。BB0結晶は、遠紫外線の波長変換では大きなウォークオフ角を持つことが知られており、遠紫外線が伝播する際の発熱による屈折率分布の発生を抑制するのにこの大きなウォークオフ角を積極的に利用するウォークオフ面に対して垂直且つ楕円形に集光する波長変換方法が最良であることが、円形ビームによる集光法及びウォークオフ面に対して水平に集光する方法と比較することで明らかになった。結晶温度50°C、繰り返し周波数10kHzで5Wのシングルモードの262nmを変換効率25%で出力し、さらに12kHzで3Wの出力では、300時間以上0.5%以下の出力変動と安定した波長変換方法を開発した。

第四章では、本論文を総括した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、非線形光学結晶Li<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>(以下LB4)及び $\beta$ -BaB<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(以下BB0)を用いた、工業製品の高品位、精密加工用の高繰り返し遠紫外線レーザー光の安定且つマルチワットの発生の研究について述べたものである。発生した遠紫外線レーザー光の非線形光学結晶の自己吸収による出力の制限に着目し、遠紫外線吸収に関する温度、繰り返し周波数に対する影響を明らかにし、これらの影響を低減した変換効率改善の方法を提案したところに本論文の特徴が表れている。

工業技術の進歩に伴い、様々な工業製品においてその高機能化のために、微細さ、精密さが際限なく追求されている。高性能化を様々な製造の側面で支える技術として、300nm以下の遠紫外線レーザー光の利用が期待されている。工業的利用の観点で遠紫外線レーザー光源として最も有力なのは、Qスイッチ固体レーザーの発振するパルス化された赤外線レーザー光を非線形光学結晶によって波長変換する高調波レーザーである。高調波レーザーは、Ndイオンをドープした結晶を発振媒体としたレーザーの発する1μm帯のレーザー光を、非線形光学結晶により可視光のグリーン光に変換し、さらにもう一度非線形光学結晶を用いて遠紫外線を発生するのが主なものである。遠紫外線を得るのに多段の変換工程を経て出力を減衰するため、効率のよい波長変換が望まれる。出力の減衰を律速しているのが、グリーン光から遠紫外線に変換する際、非線形光学結晶自身が発生する遠紫外線の非線形吸収である。以上のことと、本研究の背景として遠紫外線レーザー光応用の工業的意義について述べ、非線形光学結晶によるレーザー波長変換および非線形吸収に関する理論的基礎及び非線形光学結晶を用いた遠紫外線発生における非線形吸収低減による高変換効率化的重要性について述べている。

次に、非線形光学結晶LB4の温度及びパルス化された262nmの遠紫外レーザー光の繰り返し周波数に対する非線形吸収特性を測定し、非線形吸収を低減し変換効率を向上させる遠紫外線の波長変換方法を開発したことについて述べている。LB4結晶は、コングルエントで化学量論組成であるため、結晶育成時に取り込まれる不純物が極めて少ない。

262nmの線形吸収は $0.001\text{cm}^{-1}$ 以下であり、電子常磁性共鳴においても有意な測定信号は得られず、その活性種の結晶中の含有量は、 $10^{-14}\sim10^{-15}\text{cm}^{-1}$ と見積もられたが、これまで明らかにされてこなかった262nmの非線形吸収係数が、室温でのZ-scan法による測定において、2~4cm/GWと非線形光学結晶の中では大きな値で、波長変換の際、高強度の遠紫外光を結晶自身が吸収することを明らかにした。繰返し周波数10kHzから30kHzでの非線形吸収係数は、繰返し周波数の増加につれて大きくなる一方、結晶の温度を200°Cまで増加させることによって20分の1程度までに低減させることを定量的に明らかにした。高い繰返し周波数における結晶を高温に制御すること及び結晶中を遠紫外線が伝播する際の発熱による屈折率分布の発生を抑制するためにウォークオフ面に対して垂直且つ楕円形に集光する波長変換方法を開発している。60mmのLB4結晶を270°Cに加熱することで、有効非線形定数が0.16pm/Vと低いながらも、30kHzで4.5Wの262nmを変換効率15%で安定に発生させている。

さらに、非線形光学結晶BBOの温度及びパルス化された262nmの遠紫外レーザー光の繰り返し周波数に対する非線形吸収特性を測定し、非線形吸収を低減し変換効率を向上させる遠紫外線の波長変換方法を開発したことについて述べている。BBO結晶の温度を室温から151°Cの範囲で、また繰返し周波数を1kHz及び10kHzで262nmの非線形吸収係数を測定したところ、入射偏光によって結晶温度、繰返し周波数の影響が著しく異なることが明らかになった。 $\sigma$ 偏光に対しては、温度、繰返し周波数の影響を受けないものの、 $\pi$ 偏光に対しては、結晶温度の増加と共に非線形吸収係数も増加し、10kHzで室温と151°Cで2倍となること、 $\sigma$ 偏光と $\pi$ 偏光の異方性については、1.5~2倍 $\pi$ 偏光の方が大きいことを明らかにした。BBO結晶は、遠紫外線の波長変換では大きなウォークオフ角を持つことが知られており、遠紫外線が伝播する際の発熱による屈折率分布の発生を抑制するのにこの大きなウォークオフ角を積極的に利用するウォークオフ面に対して垂直且つ楕円形に集光する波長変換方法が最良であることが、円形ビームによる集光法及びウォークオフ面に対して水平に集光する方法と比較することで明らかにされた。結晶温度50°C、繰返し周波数10kHzで5Wのシングルモードの262nmを変換効率25%で出力し、さらに12kHzで3Wの出力では、300時間以上0.5%以下の出力変動と安定した波長変換方法を開発している。

以上のように、本論文は、波長変換により発生した遠紫外光の出力制限の主因は非線形吸収による熱位相不整合であり、この抑制に結晶の昇温、繰返しの低減が有効であることを見出し、さらにウォークオフ現象を積極的に利用したビーム伝播制御でLB4、BBOによる安定したマルチワットの4倍波出力に成功していることを述べている。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

### 【190】

氏名	渡里宏二
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25648号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	機械構造用快削鋼の被削性に対する介在物の作用機構に関する研究
論文審査委員 (主査)	准教授 藤原順介
(副査)	教授 高谷裕浩 教授 榎本俊之 教授 荒井栄司

### 論文内容の要旨

本研究では、新たな鉛フリー快削鋼の開発を目指すことを前提に、各種快削鋼の被削性改善機構について検討し、その作用機構を明確にすることを目的とした。まず、鉛快削鋼における鉛介在物の作用機構を、高速度カメラによるその場観察やSEM内での切削加工によって、切りくず形成や鋼中の鉛介在物の変形機構に着目して検討した。次に、硫黄快削鋼中に含まれる介在物MnSの被削性改善効果を先の鉛の効果と比較し、MnSが鉛を代替しうる可能性について検証した。また、Ca脱酸鋼特有の被削性改善効果であるベラーラーの形成について、その形成メカニズムを超硬工具材質による差異から検証し、加えてベラーラー形成能を高めるための快削鋼中の酸化物系介在物の物性について検討した。以下に各章で得られた結論を要約する。

第1章では、快削鋼における歴史と近年までの研究内容をまとめ、快削鋼について明確になっている点と課題について整理した。

第2章では、鉛の被削性改善効果について、切削速度1m/minの低速二次元切削における切りくず生成挙動と切削抵抗の変化を、鉛の有無による切りくず生成挙動を高速度カメラによるその場観察と、切削中の鉛介在物におけるせん断域での変形挙動を調査すべくSEM内切削実験によって検討した。その結果、一次せん断域で鉛介在物がせん断変形方向に沿って引き伸ばされ、またこれを起点にしたき裂が観察されたことから、鉛介在物の作用機構が、せん断変形抵抗を抑制し切りくず形態を変化させていると結論づけた。

第3章では、切削速度100m/minでの高速二次元切削において、鉛とMnSの被削性改善効果について検討し、第1章の知見と比較した。切りくず内の介在物の変形挙動を様々な断面方向から観察することで3次元的に検討し、変形能の低いMnSの周辺で変形能の高い鉛が、土星状に拡がりを持って延伸されていることを明らかにした。両介在物の被削性に対する作用機構は、一次せん断域でのせん断変形抵抗の抑制効果が主であり、鉛とMnSの作用機構の差は、各々の変形能の差によって現れるものと結論づけた。

第4章では、前章まで得られた知見から、MnSで鉛の改善効果を補える技術について検討した。具体的にはS含有量を挿入した上で、MnSの数密度を溶製条件と鋳造後の鍛錬比を変化させて、その被削性への効果を見極めた。MnSの総量が同じ場合には、共晶MnSのように高変形能のMnSの数密度を高めることで、加工中の一次せん断域に供給される介在物の頻度を高め、その結果、せん断力抑制の頻度を上げ、せん断角が連続的に小さくなることで切りくず厚さの変動を抑制できると結論づけた。

第5章では、Ca脱酸鋼のBelag形成機構について、工具材質の影響を検討した。特に超硬工具と付着物の界面構造を精緻に観察することでTiC成分を含むP種超硬工具特有のBelag形成機構を検討した。(Ti,W)CとWCの2種の炭化物で構成されているP種超硬合金では、WCより(Ti,W)Cのほうが耐摩耗性に優れることから、摩耗部の表面は(Ti,W)Cが出っ張り、WC部が凹んでいるような凹凸状態が形成される。この凹部にCa系介在物(ゲーレナイト)が溜まり易くなり、最終的に工具摩耗部をBelagで覆い、保護膜として機能していることが明確になった。

第6章では、鋼中の酸化物系介在物および工具付着物をTEMにより詳細に観察するとともに、介在物組成相当の合成酸化物を作成することでBelagの形成能について検討した。Ca脱酸鋼中の酸化物系介在物もBelagも、ともに結晶化したゲーレナイトであった。またゲーレナイト組成及び結晶状態を再現した合成酸化物によって、切削温度相当の600~800°C近傍ではHV200と軟化していた。ベラーラー形成能は、酸化物組成と結晶状態による適正な高温硬さが必要であると結論づけた。

この本研究によって得られた知見は、更に被削性の優れた鉛フリー快削鋼の材料開発や種々の被削性を改善させるための切削条件の選定にも有効に活用することができる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、新たな鉛フリー快削鋼の開発を目指すことを前提に、各種快削鋼の被削性改善機構について検討し、その作用機構を明確にすることを目的としている。まず、鉛快削鋼における鉛介在物の作用機構を、高速度カメラによるその場観察やSEM内での切削加工によって、切りくず形成や鋼中の鉛介在物の変形機構に着目して検討する。次に、硫黄快削鋼中に含まれる介在物MnSの被削性改善効果を先の鉛の効果と比較し、MnSが鉛を代替しうる可能性について検証する。また、Ca脱酸鋼特有の被削性改善効果であるベラーラーの形成について

て、その形成メカニズムを超硬工具材質による差異から検証し、加えてペラーグ形成能を高めるための快削鋼中の酸化物系介在物の物性について検討する。以下に各章で得られた結論を要約する。

第1章では、快削鋼における歴史と近年までの研究内容をまとめ、快削鋼について明確になっている点と課題について整理している。

第2章では、鉛の被削性改善効果について、切削速度1m/minの低速二次元切削における切りくず生成挙動と切削抵抗の変化を、鉛の有無による切りくず生成挙動を高速度カメラによるその場観察と、切削中の鉛介在物におけるせん断域での変形挙動を調査すべくSEM内切削実験によって検討している。その結果、一次せん断域で鉛介在物がせん断変形方向に沿って引き伸ばされ、またこれを起点にしたき裂が観察されたことから、鉛介在物の作用機構が、せん断変形抵抗を抑制し切りくず形態を変化させる効果が大きい。

第3章では、切削速度100m/minでの高速二次元切削において、鉛とMnSの被削性改善効果について検討し、第1章の知見と比較している。切りくず内の介在物の変形挙動を様々な断面方向から観察することで3次元的に検討し、変形能の低いMnSの周辺で変形能の高い鉛が、土星状に拡がりを持って延伸されていることを明らかにしている。両介在物の被削性に対する作用機構は、一次せん断域でのせん断変形抵抗の抑制効果が主であり、鉛とMnSの作用機構の差は、各々の変形能の差によって現れると結論づけている。

第4章では、前章までで得られた知見から、MnSで鉛の改善効果を補える技術について検討している。具体的にはS含有量を揃えた上で、MnSの数密度を溶製条件と鋳造後の鍛錬比を変化させて、その被削性への効果を見極めている。MnSの総量が同じ場合には、共晶MnSのように、高変形能のMnSの数密度を高めることで、加工中の一次せん断域に供給される介在物の頻度を増やしている。その結果、せん断力抑制頻度を上げ、せん断角が連続的に小さくなることで切りくず厚さの変動を抑制できることを明確にしている。

第5章では、Ca脱酸鋼のBelag形成機構について、工具材質の影響を検討している。特に超硬合金工具と付着物の界面構造を精緻に観察することでTiC成分を含むP種超硬合金工具特有のBelag形成機構を検討している。(Ti-W)CとWCの2種の炭化物で構成されているP種超硬合金では、WCより(Ti-W)Cの方が耐摩耗性に優れることから、摩耗部の表面は(Ti-W)Cが出っ張り、WC部が凹んでいるような凹凸状態が形成される。この凹部にCa系介在物(ゲーレナイト)が溜まり易くなり、最終的に工具摩耗部をBelagで覆い、保護膜として機能することを明確にしている。

第6章では、鋼中の酸化物系介在物および工具付着物をTEMにより詳細に観察するとともに、介在物組成相当の合成酸化物を作成することでBelagの形成能について検討している。Ca脱酸鋼中の酸化物系介在物もBelagも、とともに結晶化したゲーレナイトである。またゲーレナイト組成及び結晶状態を再現した合成酸化物によって、切削温度相当の600~800°C近傍ではHV200と軟化している。ペラーグ形成能は、酸化物組成と結晶状態による適正な高温硬度が必要であると結論づけている。

以上のように本論文は各種快削鋼の被削性改善機構に関する多くの知見を得ており、更に被削性の優れた鉛フリー快削鋼の材料開発や、種々の被削性を改善させるための切削条件の選定にも有効に活用することができると考えられる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	白井信雄
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第25745号
学位授与年月日	平成25年2月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	「環境イノベーションの普及と地域環境力の形成」の相互作用を高める地域施策の研究～住宅用太陽光発電と長野県飯田市に注目して～
論文審査委員 (主査)	教授 東海明宏
(副査)	教授 加賀有津子 教授 澤木昌典 教授 下田吉之

### 論文内容の要旨

本研究は、「環境イノベーションの普及と地域環境力の向上」の相互作用に着目し、その実態と課題を明らかにするとともに、係る地域施策のあり方を検討したもので6章から構成されている。

第1章では、本論文の中心コンセプトである技術革新、2000年代に入って提示された地域環境力に関する論点を整理し、両者の相互作用を解析する研究枠組みを構築し、長野県飯田市における市民共同発電事業や環境配慮行動、当市の環境施策を対象とすることの意義を明確化した。

第2章では、環境にやさしいライフスタイル調査、環境配慮商品・環境対策設備の普及の実態、それらを説明する理論モデルを普及の社会過程、普及の個人過程に分けて規定要因を整理するとともに、環境基本計画における地域環境力の具体化、施策への展開の現況と課題を明らかにした。

第3章では、日本全国を対象として、住宅用太陽光発電の設置規定要因と地域における設置補助金の効果について900人を対象としてアンケート調査を実施し、設置意向、設置行動の規定要因が地球温暖化等防止等への貢献と家計の負担容易性に規定されていることを明らかにした。さらに普及促進のための住宅用太陽光発電設置補助金制度の効果分析や埼玉県の市町村における設置事例を対象に設置補助金制度の最適設計モデル解析を通じて、補助金額と補助金単価の最適解を導出し、あわせて補助金制度を通じて形成される地方自治体と住民の関係の波及効果の重要性を指摘した。

第4章では、長野県飯田市を対象に、住宅用太陽光発電の設置、木質バイオマス機器の設置ならびに市民共同発電事業の普及状況の比較ならびに相互作用をアンケート調査によって、定性的な推論も含むものの、市民共同発電事業による住民への普及啓発効果が認められること、地球温暖化やエネルギーへの意識の高さが太陽光発電や市民共同発電の出資を規定していること、太陽光発電普及と市民共同発電への出資の選択肢は相互補完性を持っていることを示した。

第5章では、長野県飯田市を対象に地域施策と地域環境力の形成過程を住民の環境配慮行動と地域の住民間の関係性を反映する社会関係資本概念を導入して考察を行った。その結果、近隣住民同士の結びつきが豊かな住民ほど環境配慮行動の実施度、地球温暖化問題の解決意図・行動意図の形成が高い傾向にあることを明らかにした。以上の結果を総括し、1990年代半ばからの飯田市の環境施策が住民の社会関係資本を介した環境イノベーションの普及と地域環境力の形成に効果的な役割を担っていたことを明らかにした。

第6章では、各章で得られた成果をとりまとめるとともに、環境イノベーションの普及と地域環境力の相互作用を高める施策のあり方について、環境計画学ならびに地域環境管理の視点からの含意と今後の課題について述べた。

### 論文内容の要旨

環境と経済との間に持続的な好循環を構築するうえで、技術革新と地方自治体による地域に密着した環境施策の役割を抜きにして論じることはできない。このような好循環形成のためには、国家レベルでの市場の枠組みづくりや規制の整備といったトップダウン型のアプローチのみならず、環境施策が艇となって地域を単位とした取組を展開させ、相互に響きあうようなボトムアップ型のアプローチを通じて、地域特性を反映した対策が必要となる。本論文では、環境分野に限定し、イノベーションの普及と社会経済システムの相互作用に着目し、それらの相互作用を高める施策のあり方を検討しており、中心コンセプトである技術革新や環境イノベーション、2000年代に入って提示された地域環境力に関する論点を整理し、両者の相互作用を解析する研究枠組みを構築するとともに、日本全国ならびに特定の地方自治体の関係者に対する環境イノベーション、環境施策等に関する実地調査研究を行っている。本研究で得られた主要な結果は、以下の通りである。

(1) 環境イノベーション全般の普及動向の把握に基づき、環境配慮商品・環境対策設備の普及の実態を説明する理論モデルを、普及の社会過程、普及の個人過程に分けてそれぞれ規定要因を整理するとともに、環境基本計画における地域環境力の具体化、施策への展開の現況と課題を明らかにしている。

(2) 日本全国を対象として、住宅用太陽光発電の設置規定要因と地域における設置補助金の効果についてのWEBモニターアンケート調査によって、設置意向、設置行動の規定要因が地球温暖化等防止等への貢献と家計の負担容易性に規定されていることを明らかにしている。さらに、普及促進のための住宅用太陽光発電設置補助金制度の効果分析や埼玉県の市町村における設置事例を対象にした設置補助金制度の最適設計モデル解析を通じて、補助金総額と補助金単価の最適解を導出し、あわせて補助金制度を通じて形成される地方自治体と住民の関係の波及効果の重要性を指摘している。

(3) 長野県飯田市を対象に、住宅用太陽光発電の設置、木質バイオマス機器の設置ならびに市民共発電事業の普及状況の比較ならびに相互作用についての関係者へのアンケート調査を通じて、市民共同発電事業による住民への普及啓発効果が認められること、地球温暖化やエネルギーへの意識の高さが太陽光発電や市民共同発電の出資を規定していること、太陽光発電普及と市民共同発電への出資の選択肢は相互補完性を持っていることを明らかにしている。

(4) 長野県飯田市を対象に地域施策と地域環境力の形成過程について住民の環境配慮行動と地域の住民間の関係性を反映する社会関係資本概念を導入して考察を行い、その結果、近隣住民同士の結びつきが豊かな住民ほど環境配慮行動の実施度、地球温暖化問題の解決意図・行動意図の形成が高い傾向にあることを明らかにしている。以上の結果を総括し、1990年代半ばからの飯田市の環境施策が、住民の社会関係資本を介した環境イノベーションの普及と地域環境力の形成に効果的な役割を担っていたことを明らかにしている。

以上のように、本論文は環境イノベーションの普及と地域環境力の相互作用を高める施策という論点で、環境シス

テム工学ならびに環境計画学の発展に寄与している。

よって本論文は、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【192】

氏 名	の 野 むら つよし 村 崑
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25760 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	工学的視点からの新規技術開発と技術経営的視点からの新規事業創出に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 上西 啓介  (副査) 教 授 藤本 公三 教 授 荒井 栄司 教 授 高谷 裕浩

### 論文内容の要旨

エレクトロニクス分野において、付加価値が確保できる設備とデバイスを対象に、その製造に広く適用可能な光学応用技術を研究するとともに、その一部を活用した設備2台、デバイス4台について、技術の創出から量産に成功した新規事業創出の経緯を分析し、新規事業の創出方法を提案した。

まず、光学応用技術として、波動光学を活用した、「後方散乱光受光検出方式による微細パターン付表面付着微粒子検査装置の開発」を行い、レーザーを入射角2°で、S偏光入射し、方位角0°、検出角150°で、P偏光で付着微粒子を検出する後方散乱偏光受光方式を考案した。光学モデルとして、付着微粒子をMie散乱モデル、パターンをルネ反射モデルとし、固定のライン状照明系とCCDラインセンサーを受光素子とする広視野・高NA受光系とリアルタイム高速画像処理からなる検査装置を開発し、その有効性を確認した。次に、幾何光学を活用した、「大深度光学式3次元センサの開発」を行い、円錐レンズを利用して、深さ250mmにわたり、ピ-ク径15μm以下の照明光の実現、微分処理を用いた画像処理により、測定深度100mmにわたり分解能7μm以下を実現するとともに、分割領域毎の双曲線を用いたカーブフィッティングにより、測定深度100mm、測定幅60mmにわたり、平板測定精度21ミクロン以下、絶対精度5.5μm以下の大深度と高精度を両立する3次元センサを開発した。

次に、上記「大深度光学式3次元センサ」の開発技術を、3次元デジタル化として設備の新規事業創出の1事例とし、それに、「超高精度3次元測定機」を加えた2つの設備事例、「3次元実装基板」、「層間接続実装基板」、「高熱伝導シート」、「血糖値センサ」の4つのデバイス事例に対して、技術者からのボトムアップ戦略形成、経営層からのトップダウン戦略形成の視点から、技術の創出から量産に至った成功事例として、その経緯を分析した。この分析では、組織として、開発リーダーに着目し、戦略として、技術戦略と市場適合について焦点を当てた。その結果、①イニシャルセットアップという考え方を提案した。すなわち、i) 開発リーダーとして入社前に、好奇心、想像力、執念、挑戦意欲の4条件を保有し、入社後は、上記に加えて行動力、実行力、顧客満足の行動の7条件を満足することや ii) 技術戦略と市場適合として、開発リーダーのコミットメント、開発リーダーのミドルやトップの持続的支援、技術シーズの創造、差別化技術の創出、技術開発から量産までの廃棄の谷の克服、市場予測能力の保持と市場開拓、市場と差別化技術の適合、量産時に必要な設備能力保有の8条件を満足させることが必要条件であるという考え方であ

る。この①イニシャルセットアップに加えて、②継続した生産技術力の強化の、2点を、設備やデバイスの新規技術開発、事業創出の際に、認識しておくことが成功確率向上に向けて重要であると提案した。

### 論文審査の結果の要旨

近年、技術は生まれるにもかかわらず、事業が生まれ育たないことは、日本の大きな課題となっている。この課題を解決するためには、新規事業化に成功した事例を技術・事業の両面から分析することが、産業戦略上、極めて重要である。本研究では、エレクトロニクス企業において、付加価値が確保できる設備とデバイスを対象に、その製造に広く応用可能な光学応用技術を研究するとともに、その一部を活用した新規事業創造システムの方法論を研究した。

まず、光学応用技術として、波動光学を活用した、「後方散乱光受光検出方式による微細パターン付表面付着微粒子検査装置の開発」を行い、レーザーを入射によるP偏光で付着微粒子を検出する後方散乱偏光受光方式を考案した。光学モデルとして、付着微粒子をMie散乱モデル、パターンをフレネル反射モデルとし、固定のライン状照明系とCCDラインセンサーを受光素子とする広視野・高NA受光系とリアルタイム高速画像処理からなる検査装置を開発し、その有効性を確認した。

更に、幾何光学を活用した「大深度光学式3次元センサー」を開発では、円錐レンズを利用することにより、高深度にわたりビーム径 $15\mu\text{m}$ 以下の照明光の実現し、また微分処理を用いた画像処理により、大深度と高精度を両立する3次元センサーを開発した。

次に、上記「大深度光学式3次元センサー」の開発技術を、3次元デジタイザとして設備の新規事業創出の1事例とし、それに、「超高精度3次元測定機」を加えた2つの設備事例、「3次元実装基板」、「層間接続実装基板」、「高熱伝導シート」、「血糖値センサー」の4つのデバイス事例に対して、技術者からのボトムアップ戦略形成、経営層からのトップダウン戦略形成の視点から、技術の創出から量産に至った成功事例として、その経緯を分析した。その結果、イニシャルセットアップという考え方を提案した。すなわち、組織としては特に開発リーダーが、好奇心、想像力、執念、挑戦意欲の4条件を入社前に保有し、入社後には上記に加えて行動力、実行力、顧客満足の行動の7条件を満足することが重要であること。また技術戦略と市場適合としては、開発リーダーのコミットメント、開発リーダーのミドルやトップの持続的支援、技術シーズの創造、差別化技術の創出、技術開発から量産までの廃棄の谷の克服、市場予測能力の保持と市場開拓、市場と差別化技術の適合、量産時に必要な設備能力保有の8条件を満足させが必要条件であるという考え方である。このイニシャルセットアップに加えて、継続した生産技術力の強化の2点を、設備やデバイスの新規技術開発、事業創出の際に認識しておくことが成功確率向上に向けて重要であることを明らかにした。

以上のように、本論文は技術開発と事業創出を一体として考え、組織を構成し、技術戦略と市場適合を構築する重要な要素を提起し、それを一般化している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【193】

氏名	周 大鑫 Chou Ta-Hsin
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25761 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	A Study on Design and Process of Optical Device with Structured and Materials Layer (微細構造薄膜を利用した光学デバイスの設計および材料加工技術に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 高谷 裕浩 (副査) 教授 榎本 俊之 准教授 林 照剛 中部大学大学院工学研究科教授 竹内 芳美

### 論文内容の要旨

In this thesis, the technology of optical device was developed and discussed for display and green building. The technology includes optical structuring and material processing solution.

In the optical structuring solution:

- (1) The sunlight directing structures were designed by the polygon prism with curved slope generates uniform outgoing sunlight to the ceiling of room.
- (2) The sub-wavelength structures were designed for antireflection film and light extraction layer of LED and OLED devices.
- (3) The sunlight directing film was fabricated by UV embossing and the mold fabricated by precision machining, then the experimental results showed good agreement with the simulation analysis.
- (4) The sub-wavelength structures were fabricated by UV embossing and the mold fabricated by laser interference lithography and electroforming.
- (5) For antireflection film, the reflectance of PET film with structures was reduced from 8.53% to 4.24% at wavelength of 550nm. For low reflection ITO film, the reflectance of ITO layer deposited on sub-wavelength structures was reduced to 8.7% at wavelength of 550nm, and the sheet resistance was  $91.56\ \Omega/\square$ . The result was good enough for touch panel application.
- (6) The 8-fold PQC structures on LED chip was verified to increase 11% of output power. The white light OLED chip with sub-wavelength structured ITO layer was verified to increase the current efficiency of 21.8% and power efficiency of 107%.

## In the material processing solution:

- (1) The high pressure homogenizing and slit coating processes were analyzed for designing machines and reducing the number of experiments.
- (2) Two types of high pressure homogenizers were designed and manufactured in this study. The ZnO, pigment, and diffuser material were verified and used to create better optical performance after high pressure homogenizing process.
- (3) Two types of slit coaters were designed and manufactured in this study, one is the moving table type and the other is the moving gantry type. The photoresist and PEDOT: PSS were verified. The best result with uniformity of  $\pm 0.9\%$  and thickness of  $2.647\mu\text{m}$  was verified by the moving gantry type slit coater.

## 論文審査の結果の要旨

近年、フラットパネルディスプレイ (FPD)、発光ダイオード (LED) や有機発光ダイオード (OLED) 等の発光素子、太陽光導光パネルなどの広範な光学応用機器の分野において、導光特性、反射防止特性、高効率透過特性、拡散特性等を有する光学フィルムが多用されている。それらの高機能な光学フィルムに代表される、微細構造薄膜を利用した光学デバイスの量産化に対する要求が高まっている。

本論文は、微細構造薄膜を利用した光学デバイスの量産化のための製造技術として、特に設計プロセスおよび材料加工プロセスに関する研究について論じたものであり、主な成果を要約すると以下の通りである。

- まず、微細構造薄膜を利用した光学デバイスの設計プロセスに関する研究において以下の成果が得られた。
- (1) 太陽光導光機能を持つ光学デバイスの設計プロセスにおいて、ポリゴンプリズム微細構造を有する光学フィルムを提案した。さらに、光学特性解析によって、均一で高効率な室内照明光源としての有効性を示した。
  - (2) FPD の反射防止機能や LED、OLED の高効率発光機能を持つ光学デバイスの設計プロセスにおいて、球状突起微細構造および擬似フォトニック結晶構造などのナノ微細構造を有する光学フィルムを提案した。さらに、FDTD (Finite Difference Time Domain method) シミュレーション解析によって、光低反射フィルムおよび発光高効率化薄膜としての有効性を示した。
  - (3) ポリゴンプリズム微細構造を有する光学フィルムの製造方法について検討した。超精密機械加工によってポリゴンプリズム微細構造金型を製作し、紫外光エンボス加工によって、導光特性および拡散特性を有する光学フィルムを試作した。
  - (4) ナノ微細構造を有する光学フィルムの製造方法について検討した。レーザ干渉リソグラフィ法および電鋳加工によってナノ微細構造金型を製作し、紫外光エンボス加工によって、反射防止特性および高効率透過特性を有する光学フィルムを試作した。
  - (5) 試作した球状突起微細構造の光学フィルムの反射防止機能を評価した。その結果、波長  $550\text{nm}$  の反射率において、PET (polyethylene terephthalate) フィルムは  $4.24\% \sim 8.5\%$ 、シート抵抗  $91.56\ \Omega/\square$  の ITO (indium tin oxide) フィルムは  $8.7\%$  低減することができた。
  - (6) 4回露光法によって試作した擬似フォトニック結晶構造による光学薄膜層を LED に適用し、発光強度を評価した結果、 $11\%$  増加することを示した。さらに、OLED の ITO 薄膜層として実装した場合、電流効率  $21.8\%$ 、電力効率  $107\%$  の向上を達成することができた。
- 次に、微細構造薄膜を利用した光学デバイスの材料加工プロセスに関する研究において以下の成果が得られた。
- (1) 流体力学シミュレーション解析結果に基づいた、光学フィルム製造用高圧ホモジナイザおよびスリットコーティングの設計手法を提案した。
  - (2) 解析結果に基づいて設計・試作した 2 タイプの高圧ホモジナイザを用いて、ZnO 微粒子および色素（黄色）の分

散性を評価した結果、紫外光遮光フィルム等の光学特性が向上することを示した。

- (3) 解析結果に基づいて設計・試作した 2 タイプのスリットコーティング、すなわちテーブル移動方式とガントリー移動方式を用いて、透過性光学フィルムとして利用されるフォトレジストおよび PEDOT:PSS (poly(3,4-ethylenedioxy-thiophene):poly(styrenesulfonate)) のコーティング特性を評価した。ガントリー移動方式の場合、 $2.647\mu\text{m}$  の膜厚を  $\pm 0.9\%$  の均一性で成膜可能であることを示した。

以上のように、本論文は、微細構造薄膜を利用した光学デバイスの設計プロセスおよび材料加工プロセスにおける新たな手法を提案し、さらに、実際に光学デバイスを設計・試作して提案手法の有効性を実証している。その成果は、高機能光学フィルムの量産化において極めて有用なものであり、微細構造薄膜を利用した光学デバイスの製造技術において、機械工学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【194】

氏 名	まえ まえ 前 川 まさ 雅 き 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 25762 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	低速陽電子ビームを用いた欠陥評価技術の高度化および材料評価への応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西嶋 茂宏 (副査) 教 授 吉田 陽一 産業科学研究所教授 磯山 悟朗 准教授 誉田 義英 講 師 秋山 庸子

## 論文内容の要旨

本論文は、空孔型欠陥評価技術の高度化を目指して、陽電子消滅法を行うビーム装置の高度化と解析コードの開発を行い、炭化ケイ素の酸化膜/半導体界面欠陥の解析およびステンレス鋼応力腐食割れ劣化解析へ応用することを目的とした。

第1章「序章」では、本研究の背景として陽電子消滅法の特徴を概観するとともに、陽電子ビーム技術高度化の必要性と方向性を述べた。また論文の目的及び構成について述べた。

第2章「陽電子消滅法による欠陥評価技術」では、陽電子消滅法の基本的原理について述べた後、陽電子を任意の深さに打ち込むための低速陽電子ビームエネルギー制御技術、次に陽電子消滅寿命計測を実現するためのパルス化技術、最後に空間分解能を向上させるための陽電子マイクロビーム技術の開発について述べた。パルス陽電子ビームの開発においては、従来必要不可欠であると考えられていた共振空洞を用いず、より低い周波数で動作するコンパクトな独自のパルス化システムを開発した。陽電子マイクロビーム装置の開発においては、従来の市販線源にないほど小型で、かつ同程度の強度を持った小型線源を独自開発した。さらに極低温に冷凍することで高効率な固体ネオン減速材を使用可能し、ビーム強度を追求した。その上で電極形状を最適化することで高輝度な陽電子ビームを発生させ、最小ビーム径  $1.9\mu\text{m}$  のマイクロビーム形成に成功し、空孔型欠陥の空間分布が得られる陽電子顕微鏡システムを開発した。このようなビーム装置開発に加え、第一原理的な手法で陽電子状態を計算するコード開発もあわせて行った。以上の技術開発により、低速陽電子ビームを用いた電子運動量分布および

陽電子消滅寿命の両側面からの物性評価を可能とするとともに、理論計算と実験を比較することで、従来の実験データ解析だけでは行えなかった欠陥の原子構造にまで踏み込んだ詳細な情報を得ることが可能となった。

第3章「陽電子ビームを用いた材料評価」では、開発した手法を材料評価へ応用した結果について述べた。「炭化ケイ素/熱酸化膜界面の評価」では、炭化ケイ素/熱酸化膜界面に存在する界面欠陥の評価に陽電子消滅法を適用した結果、酸素原子の孤立電子対を伴う空孔型欠陥を検出し、これが界面準位の有力な起源であることを提案した。陽電子ビーム法を用いることで、他の物性評価手法ではこれまで不明であった酸素原子の影響を初めて観測することが可能となった。「ステンレス鋼の応力腐食割れ亀裂の評価」では、応力腐食割れを起こしたステンレス鋼の亀裂近傍最先端においても空孔濃度が上昇することを見出し、さらにそれが単空孔程度の大きさであることを初めて示した。陽電子マイクロビームを用いることで、このような微小な欠陥を直接検出することに成功した。さらに空孔導入要因として物理的、化学的に多様な要因が提案されている中で、亀裂先端での応力集中によるひずみがもたらした局所的な塑性変形が主要な原因であることを突き止めた。

第4章「まとめと展望」では、上記の内容を総括し、本論文の結論を述べた。

### 論文審査の結果の要旨

陽電子消滅法は、従来の材料評価手法では直接的に得ることが難しい空孔型欠陥に関する知見を得ることが出来る手法として知られており、広範囲に利用されている。陽電子消滅測定技術の高度化は、材料開発における未解決問題解決の糸口となり得る有用な情報でもたらすであろう。本論文は、まず欠陥評価技術の高度化を目指した陽電子ビーム装置開発の結果について述べている。「陽電子消滅法による欠陥評価技術」では、パルス陽電子ビーム装置の開発に着手し、従来のパルス化装置では用いられない円筒電極型構造の独創的なビームパルス化装置の開発に成功している。さらに同時計数ドッpler幅拡がり測定法と第1原理数値計算を用いた格子欠陥の詳細な構造解析法の確立にも成功している。従来、単独で行われることの多かったこれらの計測と解析を同時に複合して行うことで陽電子消滅法での欠陥評価の精度を飛躍的に高めることができたことは、その波及範囲の広さを考慮すると注目すべき成果である。陽電子マイクロビーム装置の開発では、従来よりも格段に高輝度な陽電子を発生できる小型線源を独自に開発する事に成功し、最小ビーム径として世界最高レベルの $1.9\text{ }\mu\text{m}$ を達成している。これにより空孔型欠陥の空間分布がマイクロメートルオーダーで得られるようになったことは特筆すべき成果である。

開発した計測法は、工学的に重要な二つのテーマへ展開されている。「炭化ケイ素/熱酸化膜界面の評価」では、次世代電子デバイス材料として期待されている炭化ケイ素について、素子作成上大きな問題となっている炭化ケイ素/熱酸化膜界面に存在する界面欠陥の評価に陽電子ビーム装置群を利用している。その結果、炭化ケイ素/熱酸化膜界面には酸素原子の孤立電子対を伴う空孔型欠陥が存在することを見出し、素子の高速動作を妨げる電子準位の由来の一因であるという重要な結果を導き出している。このような空孔に関する知見は他の測定手法では得がたいため、効果的な処理方法を探究するデバイスプロセスの研究者に有用であるばかりでなく、炭化ケイ素表面酸化過程の基礎研究などへの発展も期待できる。「ステンレス鋼の応力腐食割れ亀裂の評価」では、原子力材料分野で注目を集め続ける応力腐食割れのメカニズム解明に向けて、陽電子マイクロビームを用いて亀裂近辺の劣化解析を行っている。その結果、応力腐食割れを起こしたステンレス鋼の亀裂近傍最先端の応力集中部でのみ単空孔程度の大きさの空孔濃度が上昇すること、空孔導入要因として応力集中によるひずみがもたらした塑性変形が主要な原因であることを突き止めている。これは空孔型欠陥が応力腐食割れ亀裂進展に関与していることを示唆する初めての結果であり、亀裂先端の空孔型欠陥を検出できる貴重な方法として、劣化機構解明研究の進展、高耐食性材料の開発などにつながるものである。

以上のように、本論文は陽電子消滅法の高度化について大きな功績を有しており、解決が望まれている実材料へ応用したところ陽電子消滅法でしか得ることの出来ない空孔型欠陥の観点からの極めて興味深い結果を得ることが出来ている。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

[195]

氏名	おか 岡崎 伸生
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 25763 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Structural studies on thermostable proteins by using a novel X-ray diffraction measurement system (新たなX線回析測定システムを利用した耐熱性タンパク質の構造学的研究)
論文審査委員 (主査)	教授 井上 豪
(副査)	教授 林 高史 教授 宇山 浩 教授 桑畠 進 教授 大島 巧 教授 南方 聖司 教授 今中 信人 教授 平尾 俊一 教授 町田 憲一 教授 安藤 陽一 教授 古澤 孝弘

### 論文内容の要旨

本論文は、耐熱性のタンパク質の構造的特徴を工業利用に応用することを目指し、耐熱性タンパク質の構造機能の相関研究について述べられており、緒言、本文3章、および総括から構成されている。本研究ではタンパク質X線結晶構造解析の手法を用いることで、これまで解明されてこなかったトレハロース生合成経路における各段階の反応メカニズムの解明、および、利用されている反応に耐熱性タンパク質の特性を導入することで反応効率を向上させることを目標とし、耐熱性タンパク質の構造生物学的な研究に取り組んだ。

緒言では、研究テーマとして取り上げたトレハロース合成に関わるタンパク質の反応経路についての説明と、タンパク質の耐熱性についての説明、および、その特性を解明する意義、ならびに、耐熱性タンパク質の効率的な構造決定を行うために開発した測定システムの意義、中性子結晶構造解析の手法について述べた。

第1章では超好熱古細菌*Sulfolobus shibatae* DSM5389由來Glycosyltrehalose synthase (GTSase)のX線結晶構造解析について述べた。この酵素は、トレハロース合成において、 $\alpha$ -1,4結合を $\alpha$ -1,1結合に転移させる反応に関わる酵素である。本酵素の全体構造を決定し、その構造と既知の $\alpha$ -アミラーゼの反応機構とを組み合わせることにより反応の際に重要と考えられる残基の特定、および、反応機構の推定を行った。

第2章では超好熱古細菌*Sulfolobus solfataricus* KM1由來Glycosyltrehalose trehalohydrolase (GTHase)のX線結晶構造解析について述べた。これはトレハロースの合成において、第1章の反応に続く次の反応に関与している酵素であり、GTSaseによって得られた生成物の末端からトレハロース分子を切り離す役割を担っている。本酵素において、変異体を用いた構造生物学的解析により、トレハロースを認識する残基の特定および結合様式を決定した。

第3章では耐熱性タンパク質の構造研究を効率的に進め上で開発したデータ測定システムについて述べるとともに、数種の好熱菌由來タンパク質のX線結晶構造解析について述べた。耐熱性を有した一連のタンパク質の網羅的構造解析による構造特性の解明はタンパク質を工業的に有効利用するために不可欠な手段であり、本研究においては今後の網羅的な構造解析にも貢献できる効率的な測定システムを開発し、そのシステムを用いることで得られた耐熱性タンパク質の構造についての考察を述べた。また、さらに耐熱性の研究を詳細に進めるための

中性子結晶構造解析の装置および構造解析の概要について述べた。中性子を利用した結晶構造解析では原子散乱長の違いにより水素原子の位置を決定することができるため、耐熱性タンパク質の反応についての知見を得ることができると期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、耐熱性のタンパク質の構造的特徴を工業プロセスに応用することを目指し、耐熱性タンパク質の構造と機能の相関に関する研究について述べられており、緒言、本文3章、および総括から構成されている。本研究ではタンパク質X線結晶構造解析の手法を用いることで、これまで解明されてこなかったトレハロース生合成経路における各段階の反応メカニズムの解明、および、工業プロセスに利用されている反応に耐熱性タンパク質の特性を導入することで反応効率を向上させることを目標とし、耐熱性タンパク質の構造生物学的な研究に取り組んだものである。

緒言では、本研究課題として取り上げたトレハロースの合成に関わるタンパク質の反応経路や、タンパク質の耐熱性について説明するとともに、その特性を解明する意義について述べている。また、耐熱性タンパク質の効率的な構造決定を行うために開発した測定システムの意義や中性子結晶構造解析の有効性についても述べられている。

第1章では超好熱古細菌*Sulfolobus shibatae* DSM5389由来Glycosyltrehalose synthase (GTSase)のX線結晶構造解析について述べられている。この酵素は、トレハロース合成において、 $\alpha$ -1,4結合を $\alpha$ -1,1結合に転移させる反応に関わる酵素である。本酵素の全体構造を決定し、その構造と既知の $\alpha$ -アミラーゼの反応機構とを組み合わせることにより反応の際に重要と考えられる残基の特定、および、反応機構の推定を行っている。

第2章では超好熱古細菌*Sulfolobus solfataricus* KM1由来Glycosyltrehalose trehalohydrolase (GTHase)のX線結晶構造解析について述べている。これはトレハロースの生合成において、第1章の反応に続く反応に関与している酵素であり、GTSaseによる生成物の末端からトレハロース分子を切り離す役割を担っている。本酵素においては、変異体を用いた構造生物的解析により、トレハロースを認識する残基の特定および結合様式を決定している。

第3章では数種の好熱菌由来タンパク質のX線結晶構造解析について述べられており、前2章の結果との比較を含めた耐熱性の議論が行われている。耐熱性を有した一連のタンパク質の網羅的構造解析による構造特性の解明はタンパク質を工業的に有効利用するために不可欠な手段である。本研究においては今後の網羅的な構造解析にも貢献できる効率的な測定システムを開発し、そのシステムを用いることで得られた耐熱性タンパク質の構造についての考察、さらに耐熱性の研究を詳細に進めるための中性子結晶構造解析の装置および構造解析の概要について述べられている。中性子を利用した結晶構造解析では原子散乱長の違いにより水素原子の位置を決定することができ、これらを応用した構造解析では耐熱性タンパク質の反応についてのより深い知見が得られるものと期待される。

以上のように、本論文は工業利用されているタンパク質および耐熱性タンパク質を用い、それらの構造生物学的特性を工業利用へと応用するための重要な知見を与えていている。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

【196】

氏名	あつ 潤 美 幸 一郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学位記番号	第 26253 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	半導体デバイスにおける超音波熱圧着接合メカニズムとプロセス適正化に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 佐藤 了平
	(副査) 教 授 廣瀬 明夫 教 授 藤本 公三 教 授 高橋 康夫

#### 論文内容の要旨

近年、電子システムの高性能なデジタル化、ネットワーク化により、高度情報化社会の発展が目覚しく、今後益々高効率な社会、スマートシティ・コミュニティ、等が本格的に期待されている。その中核をなす、半導体デバイスは、小型・超高集積化、微細・多端子化、による大幅なコストパフォーマンスが求められている。特に、本研究で対象とした半導体の微細・狭ピッチ接合を、高速・高信頼度で実現することが望まれている。

そこで、本研究では、半導体チップの主要な接合法である金ボールとアルミニウム電極との超音波併用熱圧着接合において、ボンディング荷重の付加方法と超音波振動の印加タイミングが接合部の変形および合金層形成に与える影響を基礎的に検討することで、接合部合金層の形成メカニズムを明らかにし、その上で、制御因子の抽出とプロセスの適正化を行い、接合の短時間化、微細化を実現する指針、手法を導出することを目的とした。

まず、ピーク値を伴う荷重を付加し、超音波を加圧前に印加して接合することで、金ボールは急激に変形し、短時間で高い接合強度が得られた。この変形挙動と金ボールの合金層形成過程の観察から合金層形成メカニズムを考察した。

従来の金ボール熱圧着接合メカニズム（塑性すべり変形により生じた凹凸によるアルミニウム酸化膜の破壊・新生面の露出）と比較して、超音波併用熱圧着接合メカニズムは、「超音波による摩擦すべり振動方向の酸化膜破壊・凝着が支配し、それが、ボール変形とともに、島状に複数拡大し、その後の金ボール外周部の圧縮変形に依存した塑性変形を主体とする酸化膜破壊・化合物成長が支配する二段階接合メカニズム」であることを明らかにした。

また、接合ボールの変形率とせん断強度との関係を求め、変形率で接合性を評価することの有効性を示した。この知見を基に、以下、ボール(ボールバンプ)接合として、加圧前超音波印加制御や超音波の高周波化の適用、銅ボールボンディングにおける還元ガスの選定とアルミニウム電極膜損傷防止のための超音波振幅抑制、金ボールをバンプに適用した超音波併用熱圧着フリップチップボンディングの接合性向上、リード接合として、ツール形状適正化によるアウタリードシングルポイントボンディングの常温超音波接合の達成、インナリードボンディング接合部の二段加圧制御など、超音波振動の効果的付与、接合部の変形抑制などのプロセス適正化を行い、接合の高信頼化、短時間化、微細化実現の指針や手法を導出した。

近年、電子システムの高性能なデジタル化、ネットワーク化により、高度情報化社会の発展が目覚しく、今後益々高効率な社会、スマートシティ・コミュニティ、等が本格的に期待されている。その中核をなす、半導体デバイスは、小型・超高集積化、微細・多端子化、による大幅なコストパフォーマンスが求められている。特に、本研究で対象とした半導体の微細・狭ピッチ接合を、高速・高信頼度で実現することが望まれている。

本研究では、半導体チップの主要な接合法である金ボールとアルミニウム電極との超音波併用熱圧着接合において、ポンディング荷重の付加方法と超音波振動の印加タイミングが接合部の変形および合金層形成に与える影響を基礎的に検討することで、接合部合金層の形成メカニズムを明らかにし、その上で、制御因子の抽出とプロセスの適正化を行い、接合の短時間化、微細化を実現する指針、手法を導出することを目的として検討を行っている。

その結果、ピーク値を伴う荷重で、かつ、超音波を加圧前から印加して接合することで、金ボールは急激に変形し、1ms以上という短時間で高い接合強度が得られることを明らかにするとともに、次のようなメカニズムを明らかにした。

金ボール超音波併用熱圧着接合メカニズムは、超音波による摩擦すべり振動方向の酸化膜破壊、凝着が支配し、それが、ボール変形とともに、島状に複数拡大し、その後の金ボール外周部の圧縮変形に依存した塑性変形を主体とする酸化膜破壊、化合物成長が支配する二段階接合メカニズム、であることを見出している。

これに基づき、超音波振動の付与と加速制御因子およびそのプロセスの適正化により、短時間・高強度接合を実現している。

これらの知見を基に、ボール(ボールバンブ)接合として、加圧前超音波印加制御や超音波の高周波化の適用、銅ボールポンディングにおける還元ガスの選定とアルミニウム電極膜損傷防止のための超音波振幅抑制、金ボールをバンブに適用した超音波併用熱圧着フリップチップポンディングの接合性向上、リード接合として、ツール形状適正化によるアウターリードシングルポイントポンディングの常温超音波接合の達成、インナーリードポンディング接合部の二段加圧制御など、超音波振動の効果的付与、接合部の変形抑制などのプロセス適正化を行い、接合の高信頼化、短時間化、微細化実現の指針や手法を導出している。

以上のように、本論文は、超音波併用熱圧着を用いた高速・高信頼性を実現する新生面形成・変形制御接合メカニズムと高強度化を始めて明らかにしたものである。これらの成果は本系に限らず、益々微細・高集積・高精細化する次世代半導体デバイス・システムの多端子接合に対して、多大な知見を与え、工業的かつ学術的に大きな意義を与えるものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

氏名	ジェム リー Jaemu Lee
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 26254 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Development of Effective Education Systems by Integration of Educational Theories and Computer Technologies (教授理論とコンピュータ技術の統合による効果的な教育システムの開発)
論文審査委員	(主査) 准教授 來村 徳信 (副査) 北陸先端科学技術大学院大学教授 溝口 理一郎 教授 馬場口 登 教授 鶴尾 隆 教授 滝根 哲哉 教授 北山 研一 教授 三瓶 政一 教授 井上 恭 教授 河崎 善一郎

## 論文内容の要旨

This thesis describes the development of an effective computer-supported education system. This system reflects educational theories and extended computer abilities to achieve its educational goals.

This study proposes an effective educational system through the use and integration of educational theories and computer technology. This study presents applied case studies in instruction and learning activities. As an example of an instruction system, this study proposes a design method for instructional materials, such as lesson plans and courseware. As an example of a learning system, this study developed e-learning systems that reflect educational models and individual difference theories, and then analyzed their learning effects. The instruction design system assists in instruction materials design for designers using an instructional model ontology that was constructed for this study. The expert knowledge and experiences of the instructional design were extracted and saved into the instructional ontology. Novice designers, therefore, can design more easily using the expert knowledge and experience inherent in this instruction system. In addition, an instructional design method using was proposed that could be used without using the instructional ontology or computer. This method first asks for the design of frameworks using the instructional model template, and second asks for the design of the content by matching frameworks and real content. This method simulates expert methodology to the greatest extent possible without using the instructional ontology or computer. This proposed methodology was applied to an instructional design class of pre-service teachers in Korea. Its effectiveness was indicated in various ways: comparison and analysis of content, closed and open questionnaires, interviews, and an improvement in instructional model knowledge. Finally, the proposed methods indicated that they help to produce more fluent and systematic content in the instructional design of lesson plans and courseware.

E-learning systems were developed that reflected educational theories. In addition, adaptive learning systems were developed that considered individual differences. This study also applied Gagné's nine events of instruction to an e-learning system for advertising education. This study applied Keller's ARCS (Attention, Relevance, Confidence, and Satisfaction) theory to mathematics courseware to improve the learner's motivation when using the courseware. In addition, this study developed a web-based discussion system using Hill's Group Cognitive Map to improve the efficacy of discussion learning and produce an effectiveness that could lead

to active participants in an ethics education class in an elementary school in Korea. This study developed an adaptive learning system that took into consideration various individual differences, such as learner achievement, learner learning style, and learning task and learning style. This study developed an adaptive learning system that considers learners' achievements by applying van Hiele's Theory to geometry learning and supports learning dependent on the students' levels. This study also developed an adaptive learning system that considers a learner's learning style and applies Bruner's EIS (Enactive, Iconic, and Symbolic) theory to mathematics study; it provides personalized learning. Especially, this adaptive learning system automatically diagnoses the learner's style by analyzing the learner's learning history and supports changes in the learner's learning style to more properly reflect the learner's learning style while the learner is learning. In addition, this study developed an adaptive learning system that considers learning tasks and the learner's learning style and supports the adaptability of both the learning task and the learning style concurrently.

This thesis consists of the following six chapters.

Chapter 1 discusses the research background, objectives, research content and methods, and a set of definitions of terms.

Chapter 2 discusses the theoretical background of this study including educational theories and computer technologies.

Chapter 3 proposes a new method to develop instructional materials, such as a lesson plan and courseware. The proposed method in this study develops instructional materials, such as a lesson plan or courseware by utilizing the instructional model based a decomposition tree and an instructional model ontology. The proposed method in this chapter will be applied to designing, and its effect will be analyzed in various methods. Chapter 4 discusses the development of an e-learning system that applies educational theories. An education model and the individual difference theory are applied to the educational theories. The education model applies Gagné's nine events of instruction, Keller's ARCS motivation theory, and Hill's cognitive group map, while the individual difference theory uses Achievement-Treatment Interaction, Aptitude-Treatment Interaction, and Task-Trait-Treatment Interaction theories.

Chapter 5 focuses on a discussion of the course of effective education system development and the results of an effectiveness analysis. The discussion is largely composed of computer-supported, instructional material design, computer-supported, learning system development, the application of educational theories, and computer technologies.

Finally, Chapter 6 is the conclusion. Here, study results, contributions to this study, and future studies will be discussed.

## 論文審査の結果の要旨

近年、IT の発達の恩恵を受けて、教師が行う授業の授業計画作成支援ツールやコンピュータが教師の代わりをして学習を支援するコースウェアの開発などが盛んに行われている。一方、教育心理学の分野では教授理論の研究が盛んに行われてきた。ところが、これらの開発現場と理論との交流は活発とは言えず、両者の乖離の問題が指摘されている。

このような状況の下、本論文はコンピュータ技術と教授理論を統合的に利用することにより、授業計画作成やコースウェアの開発の支援を行うことを通して、現場と理論とのギャップを埋めることを目指した試みをまとめたものであり、その成果は以下の 4 つにまとめることが出来る。

- (1) 教授モデルテンプレートを用いたコースウェア構築支援システムの構築
- (2) 教授理論オントロジーを用いたコースウェア構築と授業計画作成支援システムの構築
- (3) 動機付けや授業全体の構造を規定するいくつかの教授理論を導入した e-Learning システムの開発
- (4) 個々人の学習スタイルに適応した教授戦略を反映した e-Learning システムの開発

研究全体においてシステムの開発と、時には 200 名を越える被験者を用いた包括的な評価が行われている。(1)のコ

ースウェア開発は advance organizer と呼ばれる教授理論を元にした教授モデルテンプレートを作成し、学生にコースウェアの構築をさせ、効果を評価した結果、従来のフロー チャート形式でなされる支援に比べて格段に優れたコースウェアが構築されたことが確認された。(2)では、教授理論だけではなく、本研究者や同僚が持つ教授 Knowhow を分析してオントロジーとして蓄積した知識ベースに基づいて、学生の授業計画作成とコースウェア開発を支援するものである。従来の方法である講義で習った紙ベースの情報を元に開発した結果と比べて高い性能を持つ教材作成が行われたことが実証された。この成果は専門家の経験的知識と理論的知識の両方をオントロジー工学の手法を用いてコンピュータに蓄積した断片的知識を、適宜紡ぎ合わせて授業計画やコースウェア構築を支援するという世界的にも例を見ない先進的な方法の実践であり、高く評価される。

また、(3)に関しては Gagne の 9 イベントなどの複数の高度な教授理論を駆使して 3 つの e-Learning システムを開発している。いずれのシステムにおいても従来の経験則のみに基づいた e-Learning システムに比べて教授理論と整合性の高い、優れたシステムの開発が出来ることが示された。(4)では、学習者個々人で異なる学習スタイルと教材の特性を適切に考慮した e-Learning システムを開発して評価している。特に、学習スタイルと学習習熟度を考慮することに加えて、過去の学習履歴を分析することによって、システムが自動的に学習者の学習スタイルを推測する機能が開発されたことは注目に値する成果である。

以上のように、本論文ではオントロジー工学の手法を初めとする IT の先端技術と教授理論を統合的に用いることによって、従来にない優れた授業計画とコースウェアの開発を支援することができる事を実証している。このことによって、e-Learning システムの開発現場と教育理論とのギャップを縮める道筋を示した。これらの成果はきわめて顕著であり、情報通信工学、特に、知識工学、並びに教育工学に対する貢献は大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。

—— 博士（言語文化学）の部 ——

## 【1】

氏名	谷智子
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学位記番号	第25588号
学位授与年月日	平成24年6月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語文化専攻
学位論文名	ディスコースポライトネスの観点から見る相互行為の変容
論文審査委員	(主査) 教授 三牧陽子 (副査) 教授 森祐司 准教授 山下仁

## 論文内容の要旨

本研究はダイナミックな人々の配慮の様相を捉えることを目的としたポライトネスの実証研究である。ポライトネスに関する先行研究の多くは、「初対面会話」や「親しい友人同士の会話」などある特定の人間関係の一部の会話を切り取って分析している。本論では、よりダイナミックなポライトネスの実態を明らかにすべく、ある特定のペアが初対面から8回対面を重ねるという人間関係の変化が想定されるような会話データを収集し、分析を行った。調査対象としたのは、日本語母語話者の女性同士、2者間の会話である。

分析に際して、ポライトネス研究で最も包括的であるとされてきているBrown & Levinson(1987、以下B&L)の理論を中心に据えつつ、近年、多くの議論がなされているディスコースレベルでポライトネスを見る視点を取り入れた。ディスコースポライトネス理論を提唱した宇佐美(2001)は、B&L理論で示されている一発話行為や短いやりとりから、更に視野を広げて、より広範囲で観察されるポライトネスを捉える重要性を主張している。彼女の理論で重要視されているのが、ある談話において存在して当然である行為が見られる無標の状態である「デフォルト」という概念である。デフォルトと、デフォルトからの逸脱をみることで、ポライトネスのダイナミズムを示そうとしている。

本研究でもディスコースレベルでポライトネスを考察するにあたり、このデフォルトという概念について検討した。これまでディスコースレベルのポライトネスの観点、特にデフォルトに関して実証的な研究がなされることは少なかった。また、理論研究では、社会的な規範と解釈できる要素がデフォルトとしてみなされていた。一方、本論は、デフォルトには社会規範的な要素に加え、ある特定の個人間に特有の性質を持つ要素も含まれ、後者は相互行為が行われる中で構築していくものであるという仮説を立て、ほぼ同条件下で収集した3ペアの会話とともに、それを実証していくこととした。これまでのデフォルトに関する実証研究では、文末の、「です、ます」の使用、不使用という文末スピーチレベルのみが注目されてきた。しかし、文末スピーチレベルは、日本語においてはかなり社会的な規範に縛られる要素であると考えられ、参与者間の関係によっては文末スピーチレベルの変化が見られない場合も予想され、静的にしかポライトネスを捉えられない可能性がある。そこで、コミュニケーションの内容面を考察することができ、より個人間で柔軟に操作され、ダイナミックな配慮の実態が見られると考えられる「話題」にも注目した。また、デフォルトに加え、B&Lで提示されているよりも長い発話連鎖におけるポライトネストラテジーについても考察を行った。これまでの先行研究で実証的には示されることが少なかったディスコースレベルで捉えなければ見いだせないポライトネスの様相を示したことが本研究の意義である。

分析結果は以下の通りである。まず、第4章で、文末スピーチレベルに着目してデフォルトに関する分析を行った。3ペア中1ペアは、最初は丁寧体がデフォルトであり、4回目以降は普通体がデフォルトとなった。1回目から3回目で、回を重ねるごとに丁寧体の選択比率が徐々に減少するのではなく、その比率の揺れ動きを見せながら共通性の模索が行われ、4回目以降、普通体がデフォルトとなった。このように、会話参加者間で文末スピーチレベルの選択にまつわる調整を行なながら、デフォルトが相互行為的に構築される様子がうかがえた。

一方、残りの2ペアは、初回から全対面を通してデフォルトが普通体であり、その揺れ動きは見られず、相互行為的に構築されるデフォルトというものを観察することはできなかった。

次に、第5章では話題に注目し、話題の種類および話題内の相互行為について分析した。その結果、3ペア全てにおいて、8回の対面のうちの初期段階で、共通性の模索、確認、調整等が行われ、その後ある程度長い期間安定して維持されるそのペア独自の特徴が見られるデフォルトが構築されることが明らかになった。例えば、あるペアは、初対面から3回目の会話の中で共通性の模索と確認がなされ、その後の対面では共通性の確認できた話題を繰り返し選択すること、その話題内の相互行為において共通性を強調する形で会話を進めるということがデフォルトとなっていた。また、別のペアは、会話参加者間で特定の話題が許容されない場面があり、その話題内でフェイス侵害行為が見られた。その後に、参与者が巧みにボライチネスを操作することにより話題を両者において許容されるものとするという過程を経て、その類の話題は繰り返し導入されるようになり、会話がスムーズに進むようになった。ここから、一旦両者間でデフォルトではなかった選択話題が、フェイス補償行為の連鎖によりデフォルト化されたといえる。このように、デフォルト構築過程における相互行為や、相互行為的に構築されたデフォルトの質はそれぞれのペアにおいて異なっていた。

以上のように、文末スピーチレベル、話題の分析を経て、相互行為を重ねることにより、ペアごとに独自の特徴が見られるデフォルトの構築が観察された。

3ペア中1ペアは、8回目の会話において選択話題が大きく変化していた。フォローアップインタビューにより、会話参加者の1人がそれまでなされてきた相互行為に違和感を持ち始めていたことが分かった。このような参与者の心理面の変化等により、相互行為的に構築されたデフォルトが再び変化を遂げる可能性もあるということも主張できる。

また、デフォルトを考察するにあたり、これまで実証的に示してきた文末スピーチレベルに加え、話題も分析対象としたことにより、個人間で調整され構築されるデフォルトの実態をより詳細に示すことができた。デフォルトは、さまざまな談話の要素の集合体であると考えられ、話題もデフォルトについて考えるにあたって重要な要素の1つであるということを分析を通して明らかになった。

第6章では、B&Lで提示されているよりも長い発話連鎖にも、会話参加者の巧みな配慮行動が見られるという前提のもとで、ディスコースレベルのポライトネストラテジーについて考察を行った。その際に、B&Lで重きを置かれている話し手の視点に加え、ある特定の行為が聞き手にもたらす効果についても論じた。初対面から対面を重ねるごとに、会話参加者はFTA危険度の高い行為を遂行するようになる。この類の行為が出現するのは距離が接近したと会話参加者により認識されていることが一因であると思われるが、会話参加者間で心的距離感覚が一致していない場合もあるだろう。また、たとえそれが一致していたとしても新たに導入される行為が両者間で許容され得るものかどうかは明確ではなく、導入の方法や時期などによってはFTAとなる可能性も秘めている。ゆえに、会話参加者はさまざまに調整を行い、ポライトネスを操作しながら会話を展開していた。

まず、ポジティブポライトネスとしての意図があると考えられる行為にまつわる発話連鎖に注目した。これらに共通している点は、ポジティブポライトネスとして効果をもたらそうとしていることから、共通基盤を強調することや、同等の立場に立とうとする行為が含まれていることである。また、ポジティブポライトネスとして意図しているものの、FTA危険度の高い行為であることから、一連の会話の展開の中でネガティブフェイスへの配慮も適宜行っていることも分かった。このような発話連鎖を本論では「ポジティブポライトネス指向調整ストラテジー」とした。

一方、上述のようなポジティブポライトネスとしての意図はない発話連鎖も見られた。このような発話は少数しか確認できなかったが、そのうちアドバイス行為を取り上げて分析を行った。結果として、アドバイス行為の遂行後に徐々に相手に対する負荷の度合いを減少させるべく、ネガティブポライトネスを追加していくという配慮がなされていった。ある程度距離が接近したと考えられる関係であっても、積極的に働きかけるのではなく、相手と距離をおくことで円滑にコミュニケーションを行おうとしていることが伺えた。このような一連の発話の連鎖を、「ネガティブポライトネス指向調整ストラテジー」と名づけた。

以上のように、本論では、デフォルトについて詳細に示したと同時に、ディスコースレベルのストラテジーを提示した。実際のデータに基づく分析により、人々が場面や関係に応じてさまざまに操作するダイナミックなポライトネスの様相を実証することができた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、初対面から半年間にわたって対面を重ねた会話データをもとに、相互行為の変容を通してポライト

ネスのダイナミックな様相を考察した実証研究である。Brown & Levinson(1987)をはじめとした従来のボライトネス理論研究が一発話行為や短いやりとりを対象にしていることに対し、近年では、より広範囲にディスコースレベルで観察されるボライトネスを捉える重要性が主張されている(宇佐美2001等)。それらディスコースレベルでボライトネスを捉える観点を持つこと自体は広く合意されているものの、実際にディスコース全体を分析対象とした実証研究はほとんどなされていない。そのため、単一の会話全体だけでなく、さらに半年間にわたって収集した会話にまで拡大して、よりダイナミックなボライトネスのあり方を研究対象とした本研究は、意欲的、かつユニークと言える。用いられたデータは、年齢や出身等もほぼ同等に設定された、同一大学院新入生の日本語母語話者女性ペアによる半年間各8回分の会話、計3ペア分であり、定期的に設定された場での自由会話データとフォローアップインタビュー等が収集、分析された。

ダイナミックなボライトネスの様相を捉えるために注目したのは、ある談話において存在して当然の無標の状態を指す「デフォルト」概念(宇佐美2001)である。ディスコースレベルのボライトネスを検討するために従来から注目されることの多いスピーチレベルに加えて、本研究では話題の観点からもデフォルトとデフォルトからの逸脱を詳細に分析したところに新規が見られる。話題の種類および話題内での相互行為の分析からは、3ペアに共通して、8回の対面のうちの初期段階で共通性の模索、確認、調整が行われ、その後ある程度長い期間安定して維持されるそのペア独自の特徴的なデフォルトが構築されること、また、いったん安定したデフォルトも、参加者の心理面の変化等により変化を遂げる可能性もあるということ、デフォルト構築過程における相互行為や相互行為的に構築されたデフォルトの様相はペアごとに異なった個別性の高いものであること等、興味深い知見を数多く指摘することに成功している。

さらに、初対面から対面を重ねるに従い、FTA危険度の高い行為も出現するようになることに注目し、FTAを遂行する際の発話連鎖をディスコースレベルで詳細に分析した。その結果、会話参加者間で心的距離感覚が一致していない場合や、新たに導入される行為が両者間で許容され得るものかどうか明確でない場合には、会話参加者がさまざまに調整を行い、ボライトネスを操作しながら会話を展開している様子が観察された。そこで、FTA遂行に至るまで、およびFTA遂行後の、より長いスパンの発話連鎖の詳細な分析に基づき、「ポジティブボライトネス指向調整ストラテジー」と「ネガティブボライトネス指向調整ストラテジー」と名づけたディスコースレベルのボライトネスストラテジーが提案されている。

このように、従来にない規模で遂行されたディスコースレベルでのボライトネス実証研究である本論文が、ミクロな発話連鎖、および、全8回の会話全体を見据えたマクロな視点という双方からダイナミックなボライトネスの様相を実証的に明らかにした功績は、高く評価できる。

データの豊富さを分析に十分活かし切れていない部分も一部見られるが、それは今後の課題であると言えよう。以上から、本論文を博士(言語文化学)の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【2】

氏 名	いま だ え わ 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (言語文化学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 5 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語文化専攻
学 位 論 文 名	成員カテゴリー化の観点から見た関係構築プロセスー留学生と日本人学生の通時的な日常会話データをもとにー
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 沖田 知子 (副査) 教 授 三牧 陽子 准教授 佐藤 彰

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、外国人留学生と日本人学生が日常会話という相互行為を通して関係を構築していくダイナミックなプロセスを、会話分析の手法を用いて仔細に記述・分析したものである。

近年、グローバル化の流れとともに国内の留学生数は増加の一途を辿っているが、留学生と日本人学生の関係構築に関しては円滑に進んでいない現状がある。このような社会的背景から、これまでに彼らの関係構築阻害要因を解明するため、社会心理学・社会言語学を中心とした分野で研究が進められてきた。しかし、従来の社会心理学による研究では、質問紙調査・面接調査が中心となっており、ダイナミックな関係構築の過程そのものが捉えられていない。

また、談話分析等の手法を用いた社会言語学的研究では、初対面会話を中心とした1回限りの実験的会話をデータとして、関係構築の阻害要因を彼らの社会文化的属性の違いに求め、その会話スタイル等の違いを分析するものが多いが、これらには、①関係構築の通時的視点が欠けている、②実際のコミュニケーションの現場を捉えているとはいがたい、③阻害要因にのみ焦点をあて、促進要因には言及されていない、④関係構築の阻害要因を当事者たちの社会的属性に求めるることはステレオタイプの再生産に繋がる危険性をはらむ、といった問題点があった(第1、2章)。

そこで、本論文では、留学生と日本人学生が日常会話という相互行為を通して関係を構築していくプロセスを、彼ら自身の指向から読み解いて明らかにすること、関係構築を円滑に進めるための会話の装置を明らかにすることを目的とし、それによって、接触場面会話研究、留学生の日本語会話教育に新たな視点を導入することを目指した。

方法論(第3章)では、調査対象として、実際に同じ大学院研究科に在籍する留学生と日本人学生のグループ(協力者数12名)を選び、彼らにICレコーダーを預けて日常会話を1年間に渡って録音し、そのデータから関係構築のプロセスを分析した。関係構築の概念としてゴッフマン(2002)の「フェイス・ワークの協力」を用いた。「フェイス」とは、他者との相互行為によって社会的に構築される自己イメージとでも言うべきものであり、この「フェイス」をお互いに円滑に保持していく過程こそが関係構築であると捉えたからである。分析には、会話分析と成員カテゴリ化装置(Sacks, 1972)の概念を用いた。会話分析は、日常会話の中に人々が用いている手続きを発見、記述、分析する研究方法である。成員カテゴリ化装置は、彼らが相互行為を通して「何者として」会話に参与しているのかを明らかにするものである。これらの手法により、固定的な社会文化的属性によらず、彼ら自身の指向を会話の中に読み解くことが可能になると考えた。分析箇所として「フェイス・ワークの協力」の中でも、成員カテゴリ化に関連の深い「褒めと自己卑下」「遊びとしての対立」という現象を選定した。「褒め」は、相手の全人格を取り上げるではなく、その一面(フェイス)を取り上げて高める行為である。いっぽうの「自己卑下」も、自分の一面を低める行為である。そこに、彼らが「何者として」関係を構築しようとしているのかが可視化される。「遊びとしての対立」は、「褒め」とは対照的に、相手に挑戦的な行為を取ることによって対立を表明する行為である。しかし、それ

が「冗談」「遊び」として行われる限りにおいて、親密な関係作りに貢献する。また、この「遊びとしての対立」の引き金となる「からかい」は、相手をある逸脱したカテゴリーへと配置することで可能になる。以上の現象の一年間に渡る通時的な変化の分析を通して、彼らの関係性の変化(特にその度合いが大きかった4名が中心)の考察を行った。

第4章においては、出会いの初期の集団内での自己紹介を分析した。その結果、さまざまなストラテジー(呼称、エピソード等)を使用し、相互に配慮しながら関係を構築しようとしている彼らの多様な姿を描きだすことができた。

日本人学生は、呼称にニックネームや研究科の役職名を頻繁に使用し、研究科内のエピソードに言及するなど、総じて「研究科メンバー」「仲間」という共有カテゴリー集合を利用していた。一方、留学生は、親しさのマーカーとして呼称を利用している例はあまりなく、言及内容も、出身、学年、専門など最小限の情報開示に留まるものが多く、「外国人留学生」として自らをカテゴリー化することが多かった。日本人学生も、留学生の発話を引き出そうとする、発話訂正をするなど「日本人学生-留学生」という対カテゴリー集合を利用した振る舞いが見られた。ただし、留学生の中には、留学生カテゴリーよりも自らの個性に焦点をあてた自己紹介をする者もあった。

また、日本人学生と留学生の自己紹介の双方に笑いを交えた自己卑下や自慢回避の傾向が見られた。日本人学生は自己紹介者全員が、自己卑下的な情報開示を積極的に行っており、聞き手にも笑いで受け止められていた。このことは、自己卑下が親しみやすさを示す冗談として機能することを表している。一方、留学生には積極的な自己卑下的情報開示はあまりなかったが、質問の答えとして自慢を回避する傾向が見られた。さらに特技や趣味についての質問によって、褒めのリソースを得ようとするなど、グループのメンバーが、他者を褒め、自分は謙遜するフェイス・ワークにおける協力を歩いていたことが明らかとなり、これらの点を通時に分析する必要性が示唆された。

第5章では、「褒め」と「自己卑下」に焦点を当て、それを通して行われる通時の成員カテゴリー化の様相を分析した。褒めをめぐる成員カテゴリー化では、通年に「授業」「ゼミ」等、彼らが「大学院生仲間」であるという「共-成員性(串田2001)」を指向した話題選択が行われ、褒めの対象も「授業での活躍」など、大学院生としてのフェイスを高める側面に焦点があつた。

しかし、時間の経過によって、その「大学院生仲間」というカテゴリーは「〇〇という分野に詳しい人」のように下位分類化されていく、通時に異なるカテゴリーを用いることによって、相手への知識や理解の深化を互いに可視化し、関係性を変容させている様相が見られた。

自己卑下をめぐるカテゴリー化では、時間の経過に従って、相手の自己卑下への反応に変化が大きく現れるようになった。初期には、相手の自己卑下に対して、聞き手が自分にも同じような側面があることを開示することによって、「共-成員性」を指向する様相が伺えたが、徐々に相手の自己卑下に対して、一部肯定する様相が見られるようになった。ただし、それには、相手の良い面を伝えることも同時に流れ、相手のフェイスへの配慮が見られた。つまり、自己卑下に対して単に否定や肯定を行うのではなく、相手の良い面も悪い面も理解しているということが可視化されていた。さらに時間が経過すると、笑いを伴った冗談として、自分でなく、他のメンバーも巻き込んで自己卑下を行おうとする様相や、メンバーがそのような自己卑下的な「共-成員」からの離脱を図ろうとする様相が観察された。このカテゴリーの対立は「遊び」として行われており、すでに彼らに「仲間」であるという「共-成員性」があるからこそ、カテゴリーの分離が可能になっていたと考えられる。また、時間の経過に従って、「大学院生」という社会的な属性とは無関係の、メンバーの個性に焦点化した話題も見られるようになつた。

第6章では、「遊びとしての対立」をめぐる成員カテゴリー化を中心に、まず、冗談関係構築過程の一端を明らかにした。まだ日本語による冗談に熟達していない留学生の冗談の最初のステップは、他のメンバーの冗談の形式をモデル、足場として利用しながら行われたものだった。また、過去の発話時点での意味とコンテキストを含みこんだ言語形式を再利用するという“tying practice”を利用しての冗談も行われていた。さらに、攻撃と解釈される危険性をふくむからかいが行われたときに、それを「冗談」として受け手や他のメンバーが扱う工夫も行われていた。

からかいの対象となる事象は、日々積み重ねられる会話の中で、本人が自己申告した自己卑下的なものや、既出の会話で「冗談」として成功した経験があるものの中から選択され、フェイス侵害の危険を回避していた。そして、これらからかいの対象となっていたのは、彼らの固定的な社会的属性のカテゴリー付随活動とは外れた活動であることがわかった。若い女性の「おっさん」らしさ、留学生の「日本人」らしさを指摘してからかうという行為は、その属性を越えたところにあるその人の個性そのものを知つておらず、そこに親しみを感じていることを可視化する。彼らにとって、「日本人」「タイ人」という国籍カテゴリーも、可動性の、他のカテゴリーと並んで称されるような、いわばひとつの利用可能な側面にすぎないことがここで示された。彼らは社会的属性から逸脱した部分を「個性」として扱い、その「個性」についての知識を共有し、それを話題として冗談が言い合えることを示すことによって、その集団の「仲間」であることを可視化していた。

以上のように、留学生と日本人学生の日常会話においては「留学生」「日本人学生」であることが常にレリヴァントになっているわけではないことを示した。出会いの初期には、既存の利用可能な「共-成員性」(例:大学院生同士)

を用いた褒め、自己卑下を行い、時間の経過に従って相手への知識・理解を表示するカテゴリー化を行うことによってその「共-成員性」を更新しているとわかった。また、経験を共有する中で知り得た、相手の社会的属性から逸脱した部分をからかうことによって、その個性についての知識を共有する「仲間」であることを可視化していた。

これらの知見は、実験室的、一時的な会話データを社会的属性の違いによって分析するのではなく、通時の日常会話に彼ら自身の指向を読み解くことによって可能になったことである。今後、接触場面研究にこれらの視点を導入する有用性が示唆されたと言えよう。また、本論文は「共-成員性」の可視化手続きとその更新について、仔細な連鎖構造を含めて明らかにしており、このような点を留学生の日本語の会話教育に応用することも可能である。

本論文は、留学生と日本人学生の社会的属性によらない不变的な関係構築の装置を明らかにしたものである。従来行われてきた対照研究と、会話分析が目指す不变性をもった構造を見出していくという研究は、どちらも接触場面研究、日本語会話教育等において、欠かせない側面と言える。今後、引き続き円滑な人間関係構築のための会話の装置を明らかにし、隣接する研究分野との接続をはかりつつ、その応用を考える必要があるだろう。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、留学生と日本人学生の日常会話の通時的数据から、関係構築のダイナミックなプロセスを成員カテゴリー化の観点から分析、考察したものである。従来の横断的、実験室的な研究では見過ごされてきた、個別具体的な状況を積み重ねていく様を、固定的属性によらず会話参与者の発話ごとに更新され変化していく「成員カテゴリー化装置」(Sacks)の概念を用いて、明らかにしようとしている。

同一研究科に属する留学生と日本人学生からなるグループの1年間にわたる自然会話データを収集し会話分析することにより、従来の接触場面における留学生・日本人学生といった対カテゴリーを超える新たな共通関係性(共-成員性)を指向する様を見出している。とりわけ、成員カテゴリー化に関連深い「自己紹介」「褒めと自己卑下」「遊びとしての対立」に焦点をあて、彼らが「何者として」関係を構築しようとしているのかを可視化している。さらには、その関係構築のプロセスを丹念に追うことにより、既存の「共-成員性」を利用し、更新していく相互行為の連鎖を通時に分析して、成員カテゴリー化の仕組みと働きを解明している。時間経過の中で、既存のカテゴリーがさらに下位分類されていく、異なるカテゴリーを用いることにより、相手への知識や理解の深化を互いに可視化して、関係性を変容させていくなど、ここで抽出されたダイナミズムの解明は特筆に値する。

このように、円滑な関係構築のための会話の装置を詳細な会話分析から明らかにし、さらに特定の文脈に依存しない「共-成員性」可視化と更新の手続きの解明にまで考察を深めた功績は大である。また、本研究が留学生と日本人学生の親密な関係構築が困難な現状を研究動機としていることを考えると、その成果として見出された「共-成員性」の可視化プロセスは、関係者にとって示唆に富む社会的な価値も有している。この観点から、本論文は、日本語教育と会話分析を繋ごうとする新しい試みであると位置づけられよう。日常会話を円滑にすすめるためには、「共-成員性」を見出すことができる話題選択などが有効と考えられ、日本語教育の分野においても意義深い方向性を実証したものとなっている。欲を言えば、この点についてもう少し踏み込んで論じてみてもよかったですと思われるが、これら研究成果を生かした教科書を作成中であることからも、今後の貢献は大いに期待されるものである。

以上のように、本論文は博士(言語文化学)の学位論文として価値あるものとして認める。

## 【3】

氏 名	李 娜 (LI NA)
博士の専攻分野の名称	博士 (言語文化学)
学 位 記 番 号	第 25751 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語文化研究科言語文化専攻
学 位 論 文 名	日系企業における日本人と中国人同僚間ビジネス・コミュニケーション —現地化が進む大連の日系企業をフィールドに—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 三牧 陽子 (副査) 教授 伊勢 芳夫 准教授 山下 仁

## 論 文 内 容 の 要 旨

近年の中国经济の著しい発展とともに、日本人と中国人のビジネス場面でのコミュニケーションも増加傾向にある。しかし、日系企業の中国における投資件数が増えるにしたがってトラブル件数も増加し、その原因の一つとして日系企業内におけるコミュニケーション不足が指摘されている。また、中国の日系企業においては近年現地化が進行しており、従来の日本の経営主導の場合とは異なるコミュニケーションの様相を呈していることが想定される。さらに、中国の大学における日本語教育と企業の求める日本語人材に対する需要の間に存在する大きなギャップも問題となっている。

以上の問題意識を背景に、本論文の目的は、日系企業における日本人と中国人同僚間ビジネス・コミュニケーションの現状とその特徴を明らかにするとともに、円滑な同僚間ビジネス・コミュニケーションを阻害する要因を考察し、日本人と中国人同僚間ビジネス・コミュニケーション及び日本語教育に示唆を与えることにある。

そこで、多くの日系企業が進出している大連の日系企業を対象に、2種類の調査を実施した。まず、日系企業における日本人と中国人のビジネス・コミュニケーションの全体像を把握することを目的に、大連の日系企業 8 社で働く日中ビジネス関係者 11 名を対象に半構造化インタビュー調査を実施した。その結果を踏まえ、大連の日系企業が集中している経済技術開発区に範囲を絞り、経営上比較的成功し、日常的に日中双方がコミュニケーションをとっていることから選定した日系企業一社 (X 社) をフィールドに、3種類の収集データ (半構造化インタビュー、参与観察、会話データ) に基づく質的調査を実施した。日中合弁企業 X 社は、大連に 20 年以上の進出があり、中国国内販売を中心としたエネルギー企業である。出資比率から見ると、日本側の出資は 84.06% を占め、中国側の出資は 15.94% となる。日本人社長を最高責任者とし、管理本部、生産本部、営業本部、物流本部、安全課、品質課の 6 部門からなる従業員 150 名 (うち日本人は、社長 1 名、部長 3 名、計 4 名) の中小企業である。管理本部と生産本部に 1 名、営業本部に 2 名、合計 3 名の中国人通訳が配置されている。

第 2 章では、本研究における主要概念として異文化インターフェイス経営、相互行為の社会言語学などを挙げ、詳細に記述し、続く第 3 章では、研究方法を説明した。

第 4 章では、1989 年進出当初から現在までの X 社における現地化の経緯とその実態を詳細に記述した。具体的には、X 社におけるフィールド調査 (参与観察及び日中双方管理者と通訳へのインタビュー) 及び X 社社内資料、ホームページに記載されている内容をもとに考察を行った。

分析の結果、X 社では、「生産・販売」「意思決定のスタイル」「労務管理」「人材戦略」などの領域において、現地化が着実に進行していることが具体的に明らかになった。まず、生産面では、主要生産設備と基幹部品の中国国内調達率が 80% に達し、販売面では、中国市場の将来的なニーズを認識し中国国内企業と中国国民をターゲットとする市場販売活動を展開している。「意思決定のスタイル」は、当初のボトムアップ式意思決定から、中国の環境に応じ、

迅速に対応可能なトップダウン式へと変更されている。「労務管理」に関しては、能力主義・成果主義に基づく中国的な労務管理を導入し、労働時間と休日の規定なども中国の規定を基準にしていることが明らかになった。「人材戦略」面では、企業最高管理者である社長は設立当初から現在まで日本人が就任しているが、日本人の副社長および部長の構成比率を進出当初の 6 名 (副社長 3 名、部長 3 名) から 3 名 (部長 3 名) に減員し、逆に中国人の比率を 3 名 (副社長 1 名、部長 2 名) から 8 名 (副社長 4 名、部長 4 名) に増員し、中国人副社長に実質的な権限の多くを委譲している。また、労働組合と共産党委員会を設置し、中国企業の形態に配慮している。しかし、生産にかかる技術、ノウハウの中には簡単にマニュアル化できない部分が多く、技術の移転は容易ではない。さらに技術移転と研究開発の現地化には、特許やノウハウといった知的財産権の保護などの問題もあるため、「技術移転と研究開発」面では、X 社は慎重な態度をとっている。以上から、現地化可能な領域と困難な領域を使い分けている実態が明らかになった。

第 5 章では、インタビュー、参与観察及び実際の会話データをもとに、使用言語とコミュニケーションのスタイルから X 社における日本人と中国人同僚間ビジネス・コミュニケーションの実態を分析した。

使用言語に関する分析の結果、進出当初、ほとんどのコミュニケーションは通訳を介していたが、現在では中国人管理者の日本語能力の向上により、通訳を介さず日本語によるコミュニケーションが増加したことがわかった。これに対して、日本人管理者が会話をにおいて中国語を使用するケースが見られたのは、主に仕事関連会話題に関する会話に限られていた。このように日中双方の業務上の通訳を介さない直接的なコミュニケーションにおいて日本語が使用言語として選択されているのは、双方の相手言語能力が異なるため、言語運用レベルの低いほうに合わせたと考えられる。

つぎに、呼称とフレームに注目し、コミュニケーションのスタイルを分析した結果、仕事中臨機応変に参加者間で行われる自然発生的な打ち合わせなどが盛んであることがわかった。その際、中国人従業員から日本人管理者に対する呼称として中国語で「部长 (部長)」、「总经理 (社長)」という役職名称のみの使用が当該コミュニティにおいて固定化されていた。営業本部に勤務する日本語のできない中国人従業員も日本人管理者を呼べるようにとの慣行であると考えられる。一方、中国人通訳 3 名とも、中国人管理者に対しては「姓+役職名称」が多用され、目上である管理職以外の中国人従業員に対して、中国語で「姓+姉さん」あるいは「姓+兄さん」で呼びかける「親族名称の虚構的用法」がしばしば観察された。このような、「ウチ関係づくり」を目指す呼称の使用は、相手との距離を縮めたいというポジティブ・フェイスに対する配慮として見ることができる。つぎに「フレーム」に注目すると、X 社では、勤務時間内のオフィスにおける日本人と中国人同僚間の会話はもっぱら業務遂行フレームの中で進行しているのに対して、中国人同僚間の会話では業務遂行フレームの合間に親しい友人同士の冗談フレームや雑談フレームが随時挿入され、業務の遂行とともに、円滑な人間関係を構築することにも配慮していることがわかった。フレームシフトに伴うコンテクスト化の合図としては、発話のトーンの変化や笑いなどが観察された。

第 6 章では、生の会話データの詳細な分析から、円滑な同僚間ビジネス・コミュニケーションを阻害する要因として、①コミュニケーションの目的に対する認識のずれ、②自己主張の異なるスタイル、③業務遂行上の不明確な役割分担、④通訳の志向する「業務の遂行促進役割」の 4 点を指摘した。まず、繰り返し前任者の責任を追求し、問題の解決を要求する中国人営業マンと、関係者との良好な関係を保ちながら、前任者の責任追及よりこれまでの業務遂行を主目的とする日本人部長との会話例の分析から、ビジネス場面で「目標の達成」と「関係の維持」のどちらを主目的とするかについて日本人と中国人同僚間に認識のずれが生じていることを指摘した。つぎに、日本人部長が交渉内容と進行についての確認と指示を出す際に使用した婉曲的な表現を中国人営業マンは指示とは認識せず、自らの意見を強く主張した会話例から、業務遂行上の不明確な役割分担が円滑なコミュニケーションを阻害することと、自己主張時の会話スタイルの相違による認識のずれが生じていることを示した。さらに、M 型組織 (機械論的組織) イメージを持つ中国人営業マンと O 型組織 (有機的組織) イメージを持つ日本人部長の間では、業務責任範囲に対する認識のずれも存在していることを明らかにした。このようなずれが現れたのは、中国人営業マンと日本人部長双方が相手に対して持つ役割上の期待が異なり、さらには、各担当者の役割規定が社内で明示化されていないためである。最後に、日中双方の間に介在する通訳が自説を取り交ぜ、日本人と中国人同僚間の役割に関するやりとりを複雑化した会話例の分析を通して、中国人通訳が通訳業務をキャリアプランの中のワンステップとして認識し、「業務遂行促進役割」を果たすことによって管理などの能力を評価されることを期待していること、すなわち、「ビジネスの参加者」として「業務の遂行促進役割」を志向していることを明らかにした。

以上のように、本論文では、労使間の問題などを指摘されることの多い中国進出日系企業の中でも比較的成功している一社をフィールドに、現地化の推進の具体例を示すとともに、日本人と中国人同僚間ビジネス・コミュニケーションの実態を質的に考察し、その特徴及び円滑なビジネス・コミュニケーションを阻害する要因などを、データにより実証した。このようなビジネス・コミュニケーションの実態を日中ビジネス関係者に伝えることによって、円滑なビジネス・コミュニケーションを促進することができると言える。本論文はケーススタディであるが、旧来の日本式

規範を基盤にした経営から現地化へ進む環境の変化に伴い、ビジネス・コミュニケーションを場面別に分析する試みとして価値を持つと言えよう。また、日本語教育では、ビジネス場面についての研究を進展させ、研究成果を教育現場にフィードバックすることが期待される。今後は、ビジネス・コミュニケーション研究の必要性を企業に伝え、より広い範囲で収集したデータをもとに、職場における参加者間の相互行為を多角的に分析・考察することを課題としたい。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、中国へ進出した日系企業の中でも比較的成功している一社をフィールドに、現地化の推進の具体例を示すとともに、日本人と中国人同僚間ビジネス・コミュニケーションの実態を相互行為の社会言語学の枠組みを用いて質的分析し、その特徴および円滑なビジネス・コミュニケーションを阻害する要因などを実証的に考察したものである。

アンケートやインタビューに基づく横断的な調査が多い中、本研究は、予備調査を経て、多くの日系企業が進出している大連の経済技術開発区にある日中合弁企業一社（製造業）をフィールドとして選定し、参与観察、半構造化インタビュー、自然会話によって収集した3種類のデータをきめ細やかに分析する方法論を探査している。また、言語行動面に限らず、コミュニケーションの背景となるビジネス管理経営面の現地化という観点からの変容についても、異文化インターフェイス経営等の概念を用いて詳細な記述がなされている。このような多角的なアプローチによって、環境的要素を十分にふまえた会話の分析が可能となっており、高く評価できる。中国へ進出した日系企業内の自然会話の分析をもとにしたビジネス・コミュニケーション研究がほとんどなされていない現状に鑑みると、本研究は本分野の実証研究の先駆けとしての位置を占めるといえよう。方法論的にも新たな方向性を示した点に価値が認められる。

分析の結果、円滑な同僚間ビジネス・コミュニケーションを阻害する要因として、日本人管理職と中国人一般従業員間の当該のコミュニケーションの目的や業務遂行上の役割分担に関する認識のずれ、自己主張のスタイルの相違、通訳の役割意識等が指摘されている。いずれも実証的なデータの詳細な分析から導きだされており、説得力を持つ主張となっている。中でも、双方の相手言語運用能力が十分でない場合に重要な役割を果たすべき通訳が、選択的に訳さなかったり自らの解釈を挿入したりしてコミュニケーションに問題を生じさせた行動には、通訳専門職としての能力向上より業務の遂行促進役割を強く志向し、管理職を目指す姿勢があることを指摘することは興味深く、進出企業関係者の言語戦略に示唆を与えるものである。

本論文は、中国に進出している日系企業、中国人企業関係者、中国におけるビジネス日本語教育という多様な立場の関係者に対して成果を発信し提言することによって、企業内におけるより円滑なコミュニケーションの実現につながるという社会的な意義を持つ。比較の基準となるべき中国企業のあり方やコミュニケーションのあり方が十分議論されていない点は惜しまれるが、詳細なケーススタディとしての価値を損なうものではない。本人も今後の課題としているように、さらに事例を積み重ねる中での展開に期待したい。

以上から、本論文は博士（言語文化学）の学位論文として価値あるものと認める。

【4】

氏名	えびす や 谷 梓
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学位記番号	第 25752 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語文化専攻
学位論文名	IT企業のブリッジ人材に必要なビジネスコミュニケーション能力－インド・スリランカの大学の日本語学科と関連企業への調査から－
論文審査委員	(主査) 教授 村岡 貴子 (副査) 教授 三藤 博 准教授 山下 仁

### 論文内容の要旨

本研究は、インド・スリランカ人ブリッジ人材（それぞれIBR, SBR）が企業で円滑にその役割を果たすために必要なビジネスコミュニケーション能力の考察を行い、その能力の養成に資する教育方法への提言を行うことを目的とする。ブリッジ人材は、企業の日本人と外国人との間や、日本と海外企業との間のコミュニケーションの仲介を行うことにより、就業する企業や関係する企業におけるビジネスの活性化に貢献することが期待される人材である。

本論文は、1) 研究の背景、2) 先行研究の概観、3) 本研究の調査概要、4) インド・スリランカの大学での調査、5) 在日本企業での調査、6) 在スリランカ企業での調査、7) 総合的考察、8) 結論と今後の課題、の章構成で論じた。以下では、各章で明らかになった点、および得られた示唆について述べる。

まず、第1章では、日本企業のグローバル化に伴う企業の人材の出身国の多様化や、日本企業の海外進出や海外企業との提携の活発化により、企業においてブリッジ人材の需要が増していることを示した。また、第2章では、先行研究の概観を通して、本研究におけるビジネスコミュニケーション能力の枠組みを示した。コミュニケーション能力に関して詳細な議論が行われてきた第二言語習得研究においては、従来、コミュニケーション能力が、特定の言語表現などの比較的ミクロの視点から捉えられてきた（Hymes 1972, Canale and Swain 1980など）。一方で、経営学に関連した組織コミュニケーションや企業文化の先行研究（Rogers & Rogers 1976, Schein 1999）では、ビジネスコミュニケーションにおいて、参与者が情報の流れを意識し、必要な情報授受を行うことによって「ビジョン共有（野中2010）」を行うことの重要性が指摘してきた。そのため、本研究においても、ビジネスコミュニケーション能力をマクロの視点から捉え、「ビジョン共有円滑化のためにコミュニケーションを適切に行えること」とした。

第3章では、調査の概要を示した。本研究では、2008年3月から2011年7月にかけて、1) IBR出身のN大学での調査、2) SBR出身のK大学での調査、3) 在日本IT企業における調査、4) 在スリランカIT企業における調査、の合計4つの調査を実施した。それぞれの調査における協力者数は、1) ではN大学の日本語学習者53名・日本語科目担当教員2名、2) ではK大学の日本語学習者91名・日本語科目担当教員5名、3) ではIBR6名・インド人ITエンジニア（IE）4名・日本人（JCW）3名、4) ではSBR2名・スリランカ人ITエンジニア（SE）2名、であった。調査はそれぞれ、大学の学習者にはアンケート、教員と企業関係者には半構造化インタビューで行った。インタビューはICレコーダで録音し、文字に起こした。各調査で収集するデータは、いずれも個人情報の取り扱いに十分注意した上で、研究目的においてのみ使用すること協力者に説明し、書面での許可を得た。

第4章では、IBR・SBRの出身大学における調査の結果を考察した。両大学では、学習者の多くが卒業後に企業への就職を希望していた。また、教員による日本語教育の方法は、外国语教育としてのごく基本的な異文化理解、または問題意識を持った批判的な文章の読解などであった。このことから、両大学では、外国语教育の枠組みにおいて、社

会人に必要な非常に基礎的な能力の養成を行うための日本語教育が提供されていることが推測された。

第5章で示した在日本IT企業での調査の結果からは、プロジェクトの設計・開発フェーズにおいて、IEとJCWとの間の情報授受の内容や時期に関する認識に乖離が生じているため、IBRが両者間の仲介を行う際に問題を抱えていることが分かった。IBRが問題発生時に両者のコミュニケーションの調整を行うためには、品質の向上に寄与するJCWの開発方法の長所についてIEに理解を促し、JCWが必要とする情報をIEから得られるよう積極的に働きかける必要がある。また、IBRは、分業制によるIEの能率的な業務遂行に関してJCWの理解も促進させることにより、JCWが、プロジェクトの遂行方法の相違ゆえにIEに対して否定的な見方をしないように促すことも必要である。

さらに、第6章で示した在スリランカIT企業における調査の結果からは、SBRが、主に顧客の要求分析を行うフェーズにおいて、JSWとSEとの間の情報授受の仲介が円滑に行えないために問題を抱えていることが分かった。これは、JSWが顧客の要望を明確にして開発のやり直しを防ぐために行うプロトタイピングについてSEが理解できていなかったため、プロトタイピング期間の業務を非能率的な作業と捉えており、JSWがSEから求める情報を、その真意を正確に理解できないまま、受け取っていたことに起因している。SBRには、異なる方法を有する二者が各自の方法を見直して互いに歩み寄り、双方の業務がより活性化するよう、中立的な立場から両者の情報授受を調整する必要がある。

第7章では、第4章から第6章で得た知見を合わせて総合的な考察を行った。ここでは、大学教育では一般に養成が困難であるものの、ブリッジ人材が円滑に役割を果たすために不可欠な、異文化の調整による問題解決の能力の必要性を示した。BRが行う調整は、傾聴、理解、解釈、説明、交渉、および提案といった多様な機能のコミュニケーションを、業務上の立場の異なる人に対してそれぞれを行い、一つ一つの仲介時に、調整の目的を柔軟に設定してコミュニケーションを行い、誤解を解き、問題を解決に導く、最終的な目的達成までのプロセス全体であると言える。これは、個々のメンバーとのコミュニケーション時のミクロな目的設定と、その達成をいくつも積み上げて、マクロな最終目的を達成させるプロセスである。

換言すれば、BRによる調整は、個々のミクロな目的が達成された後に、その結果を受けて、さらに別の相手と別の目的でコミュニケーションを行い、交渉の結果、マクロな目的達成に向けて、交渉結果の後退や人間関係の悪化を生じさせることなく、コミュニケーションを継続する意思とその重要性を認識して行動し続けるプロセスであると言える。そのため、長期にわたる調整期間を必要とし、困難に直面することも多くなることが推測される。このような調整は、文法や語彙といった言語知識の多寡では測れない、相当程度に高度なコミュニケーション能力を要するものである。

ブリッジ人材が、このような調整能力を獲得するためには、まず、ブリッジ人材自身が就業環境について十分に理解しておく必要がある。このことから、本研究では、ブリッジ人材に専門日本語教育の観点から教育や学習支援を行う必要性と今後の可能性を示した。ここで専門日本語教育は、学習者に特定の就業場面における個別の文法・表現項目などを導入することに先駆けて、まず、学習者には、就業環境の背景知識やプロジェクトの全体像に関する概念知識の総体としてのスキーマの形成を促し、その上で就業環境の場面や対人関係に即して必要な言語運用能力の向上を目指す教育であると規定する。具体的には、ブリッジ人材には、就業するIT企業のソフトウェア開発モデルや、ビジョン共有などの意思決定方法についての理解にもとづくスキーマ形成を促進する必要がある。また、そのスキーマの活用により、ブリッジ人材がプロジェクトを俯瞰的に見て必要なコミュニケーションを厳選して行い、仲介する二者の意見を最適化し、コミュニケーションを調整する能力を養うという、「調整のためのコミュニケーション能力」の育成という観点が最も重要なと言える。

最後に、第8章では、今後の課題と展望を示した。本研究で得られた知見は、企業での外国人従業員に対する研修や、社会人向けのビジネス日本語コースのデザインを行う際に有用な示唆を与えるものとなることが期待される。一方で、本研究では主に、大学教育の他に必要な教育方法や学習支援を検討の対象としたが、本論文における提言は、日本国内外の大学やその他の教育機関における効果的なビジネス日本語教育の導入にも示唆を与える。すなわち、特定の場面における待遇表現の練習やビジネスマナーの習得にとどまらず、当該場面での実際のコミュニケーションをより高度にメタ的に捉えることにより、ビジョン共有のために、プロジェクトの全体像やチーム組織内関係を見通し、そこで発生する問題解決を試みつつ行う、関係者相互の調整のためのコミュニケーション能力養成をも目指すコースデザインや教材開発に資するものと言える。

今後は、調整のためのコミュニケーション場面の事例をより多く収集し、ブリッジ人材の出身地域や就業企業の職種などの差異による必要なコミュニケーション能力の違いの有無、および、多様な就業場面で普遍的に求められる能力について分析を深める予定である。また、ブリッジ人材に対する専門日本語教育の実践を目指し、それに資する教材や教育方法の開発の具体化を試みる。

## 参考文献

- Canale, M and Swain, M. (1980) Theoretical Bases of Communicative Approaches to Second Language Teaching and Testing. *Applied Linguistics*, 1, pp.1-47
- Hymes, D. H. (1972) On Communicative Competence. In J. B. Pride & J. Holmes (Eds.), *Sociolinguistics*, pp. 269-293.
- Harmondsworth: Penguin.
- Rogers, E. M. & Rogers, R. A. (1976) *Communication in Organization*. Free Press, US:NY
- Schein, E. H. (1999) *The Corporate Culture Survival Guide*. Jossey-Bass Inc.
- 野中郁次郎 (2010) 『日本の持続的成長企業・優良+長寿の企業研究』東洋経済新報社

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、昨今のグローバル化による人の移動を背景に、盛んになりつつあるビジネス日本語教育関連の研究として、特にIT企業に勤めるインド・スリランカのブリッジ人材に焦点を当てた新規性のあるテーマを扱っている。本論文の目的は、調査対象であるインド・スリランカ人ブリッジ人材が企業で円滑にその役割を果たすために必要な、日本語によるビジネスコミュニケーション能力の分析と考察を、経営学の知見を援用して行い、その能力養成に資する教育方法への提言を行うことである。ブリッジ人材とは、企業の日本人と外国人との間で、また、日本企業と海外企業との間のコミュニケーションの仲介を行う人材であり、通訳や翻訳の業務に加え、当該企業や関係企業におけるビジネスの活性化に貢献することが期待される人材である。

本論文のデータは、インド、スリランカ、および東京で行った実態調査によるものである。まず、ブリッジ人材の背景を知る目的で、ブリッジ人材が日本語や日本文学を専攻した各々母国の大門大学において、日本語教育担当教員7名への半構造化インタビュー、および144名の学部生に対するキャリアや日本語学習への意識を問うアンケート調査を行った。また、インド、スリランカ、および日本において、ブリッジ人材、エンジニア、日本人事上司の合計17名に対する半構造化インタビューを行い、多様な背景のビジネスパーソンに関する膨大な量のデータを収集した。これらは従来の研究には見られない貴重なもので、本論文の評価を十分に高めるものである。

本論文では、プロジェクト遂行に関わる問題発生時に、日本人ビジネスパーソンとインド人・スリランカ人のエンジニアとの間でブリッジ人材が行う「調整」の状況を丁寧に記述し、マクロな観点から捉えた組織コミュニケーションの枠組みに照らして分析と考察を行った。プロジェクトの遂行方法は、日本式のビジョン共有を重視するプロトタイピングモデルであり、ソフトウェア開発におけるコンセプト創造からテストイングに至る各フェーズにおける断続的な情報共有や、ソフトウェアモデルの頻繁な改訂作業が行われることが判明した。これらはトップダウン方式を好むインド・スリランカのエンジニアには理解が得にくいため、日本人側とのコミュニケーション上の問題が生じやすく、ブリッジ人材が調整に苦慮している実状を明らかにしている。一方で、ブリッジ人材が、ビジネスアナリストの配置や文書フォーマットの改善等、調整に成功した例の記述も一部含めている。

以上の種々の場面の分析から、ブリッジ人材が円滑に役割を果たすために不可欠な「調整」とは、傾聴、理解、解釈、説明、交渉、および提案等の多様な機能のコミュニケーションを、業務上の立場の異なる人に対して各々行うもので、調整の目的を柔軟に設定し、双方の誤解を解き、問題を解決に導く、最終的な目的達成までのプロセス全体であると結論している。つまり、この調整に必要なコミュニケーション能力は、文法や語彙といった言語知識の多寡では測れず、プロジェクトのプロセス全体を俯瞰的に見る視点が必要な相当程度に高度なものであると指摘し、このような「調整」能力を養成するための、専門日本語教育の観点の重要性について論じている。

本論文は、先行研究の概観における記述がやや散漫で、考察部分において重要なデータ分析から深化させた教育への提言を、さらに詳細に論じる必要性がある等の弱点を含むが、それらは、本論文の価値を損なうほどのものではない。本論文は、上述の通り、テーマの新規性、データの有用性、学際的なアプローチと分析等の点から、博士（言語文化学）の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【5】

氏 名	ウー ウエイ シェン WOO WAI SHENG
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 25753 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語文化研究科言語文化専攻
学 位 論 文 名	日本における外国人に対する言語政策の諸問題並びにその改善策について
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 細谷 行輝 (副査) 教授 西口 光一 准教授 山下 仁

## 論 文 内 容 の 要 旨

日本に在住しているニューカマーと呼ばれる外国人住民の人口が増加し、多国籍化が進み、多言語化が進行している。このような状況の中で日本語に不自由している外国人住民が行政サービスを受けられないなど、様々な場で情報弱者になり、不利益を被っていることが問題視されている。

この問題の対策として、地方自治体レベルでは、地方自治体の多言語化、すなわち多言語サービスが展開されている。一方、国レベルでは、例えば、総務省が2006年に「多文化共生推進プログラム」を打ち出しており、地方自治体において検討が必要な多文化共生施策の一つとして「コミュニケーション支援」が挙げられている。具体的には、地域における情報の多言語化と、日本語・日本社会学習支援である。しかし、多言語化が進んだとしても、言語数が不均一、少数派の言語が取り残される、といった課題は残る。そこで、多言語サービスの補完案としての「やさしい日本語」が注目されている。「やさしい日本語」は、日本語に不慣れな外国人住民に情報を発信する際、難解な単語を分かりやすい単語に言い換えたり、漢字にルビを振ったり、複雑な文の構造を簡単にしたりする、阪神淡路大震災以後に考案された日本語の表現法である。

本研究は上述の問題やそれに対して行われている対策を踏まえ、言語政策に何ができるかを考えることを主な目的としているものである。具体的には、言語政策に関する理論的考察、外国人住民を対象とした言語政策の実態・問題点、その問題点の改善に向けての考察の3本柱によって論を進めていく。それに先立ち、本研究の作業仮説および研究目的を述べる。

作業仮説として以下の2点をたてる。

- ・日本における言語政策としての言語サービスはどのような意味で外国人住民にとって役に立つものになるか。これは言語政策における席次計画・実体計画に当たる。
- ・地方自治体において言語サービスが提供されるためには、どんな戦略が必要となるのか。これは言語政策における普及計画に当たる。

一方、本研究における研究目的は次の3点とする。

- ・言語政策としての言語サービス、特に「やさしい日本語」の可能性を考える。
- ・公的機関である地方自治体における言語サービスの実態及び地方自治体の抱えている問題点を究明し、その解決策について考察する。
- ・外国人住民ばかりではなくそのほかの情報弱者に研究成果を還元するための方法を考察する。

言語政策に関する理論的考察では、まず、言語政策の定義を「地方自治体が日本語に不自由している外国人住民に理解可能な言語を用いて当該の地方自治体内で言語サービスを提供すること」とし、政策の領域は地方自治体で、内容は「選択・使用」と、「規範化」を中心とした。次に、多言語社会の分類を確認し、日本は複数の分類に該当していることを述べた。その後に、多言語化に伴う言語政策のパラダイム・シフト、国民国家型から多言語化型へと移行

することを述べた。つまり、国民国家型と比較する際に多言語化型の言語政策は政策の主体と対象者は多元化しており、政策の対象言語も单一でなくなっていることに加え、コーパス計画が純化・標準化から簡易化に変わり、政策の領域も範囲が拡大していることが挙げられる。統いて、外国人に対する日本の言語政策を「標準主義と言語教育政策」、「地方自治体」、「外国籍住民への政策」、「非標準語政策の必要性」、「日本における言語レジーム」という5つの関連分野から論じてみた。本研究では、外国籍住民の母語による言語サービスを主に、「やさしい日本語」を補完するものとする。両者が相互補完することによって言語サービスが更に充実していくことを理想的な言語政策として目指すべきものと考えている。

外国人住民を対象とした言語政策の実態・問題点を洗い出すために、まず、大阪府を事例に、地方自治体における言語サービスとしての「やさしい日本語」の取組みについての調査を行った。調査は大阪府内の24地方自治体から協力を得て2009年2月24日から同年3月末まで実施した。アンケートの項目は次の通りである。「やさしい日本語」の取組みの名称及びその内容、期間、始まった契機、目的及び対象、規模、参考モデルの有無、「やさしい日本語」を用いた資料を作成する際の参考資料の有無及びその問題点。この24地方自治体の中で、「やさしい日本語」の取組みがあると回答し、かつその取組みが「難解な単語を分かりやすい単語に言い換えたり、漢字にルビを振ったり、複雑な文の構造を簡単にしたりする」に1つ以上該当している地方自治体は3つあった。

次に、上記の大府内の3つの地方自治体に加え、他地域の地方自治体やNGOなどで用いられている「やさしい日本語」を分析した。分析から、多様な主体によって作成された「やさしい日本語」に多くの変種があることが分かった。「やさしい日本語」の機能性を向上させるために、外国人住民の母語や出身地域等の差異を考慮する必要があり、日本語の表記体系を考えると、漢字圏と非漢字圏別に「やさしい日本語」を再構築すべきと考える。漢字圏の人々のために漢字を多用する「やさしい日本語」を提供する、ということが考えられる。代表的な漢字圏出身者の中国語を母語とする外国人住民を対象にした漢字を多用するやさしい日本語のメリットとして次の2点が挙げられる。

- ・日本語と中国語の文字言語の特性、つまり漢字が使用されていることによって「受動的多言語使用」が可能となる、
- ・外国人住民の人口の約1/3強を漢字圏出身者が占めている

しかし、漢字を多用するやさしい日本語を考えるにあたり、いくつかの問題点がある。それは漢字で表記される語彙の理解度と漢字の字体という問題である。具体的には、漢字を多用することで果たして理解度が増すのか、漢字の字形にどれぐらいの差異があるのか、ということを考えなければならない。これらを検討するために、次のいくつかの調査を行った。

まず、漢字で表記される語彙の理解度については、「やさしい日本語」の目安である日本語能力試験3級の漢字で表記される語彙1343語を、十分に理解できるものと理解できないものに分類した。全体的にみると、理解可能なもののが約7割で、理解できないものが約3割を占めている。約3割というのは多数ではないものの、看過できる数値ではないと考えている。

次に、漢字の字体については、4級から1級までの2040字を対象に中国語の簡体字と比較した上で、字体の差異が顕著なものを抽出し、その比率を算出した。4級以外、字体の差異が顕著なものとの比率が約1割から1.5割弱ということが明らかになった。

漢字で表記される語彙と漢字の字体に関する調査結果を受け、代表的な漢字圏出身者の中国語を母語とする外国人住民が、日本での生活において、日中同形語をどのように意識し、受容しているのかを知るために、簡単な聞き取り調査を行った。その結果は次の通りである。

- ・漢字で表記される語彙については、意味領域が重複するものが最も難しいことと、異型のものは意識するため、最初は戸惑うが、覚えやすいことが共通する。
- ・漢字を多用するやさしい日本語については、漢字+ふりがな、という形式が望まれる。
- ・日中漢字の字体の差異は、読む場合においてはそれほど問題ではない。

上述の全ての調査を踏まえたうえで、漢字圏出身者向けの漢字を多用する「やさしい日本語」を構築するにあたり、問題点や注意点を文字表記レベル、語彙レベル、文章レベルに分けて述べ、具体的な構築を試みた。これは3本柱のうちの「問題の改善に向けての考察」に当たる。

まず、文字表記レベルにおいては、漢字の使用に制限を加えない。これは、日本語の漢字と中国語の漢字に字体の差異はあるものの、中国語を母語とする外国籍住民への聞き取り調査で明らかになったように、字体の差異は読むにはそれほど大きな問題ではなかったためである。但し、漢字にふりがなをふることは必要である。それは、「漢字+ふりがな」という組み合わせが望まれるということが、日本在住の中国語を母語とする外国籍住民への聞き取り調査で明らかになったためである。次に、語彙レベルにおいては、漢字の使用によって、意味の類推が可能であるため、文字表記レベルと同様に、基本的には制限しない。但し、抽象的な概念を表す名詞などは、意味的なオーバーラップがあるため、注意が必要である。とりわけ、「十分に理解できないもの」を取り扱う際に、言い換えや短い説明を付

け加える必要がある。文章を作成する際に、ある語彙が「十分に理解できないもの」であるかどうかを判断するものとして一覧表が必要である。そのため、その一覧表を名詞、形容詞・形容動詞、動詞の順に作成した。一方、文章レベルにおいては、「表現」と「用言の活用」の2点に焦点を当て、漢字による表記でも理解度を増さないいくつかの例を示した。

本研究の意義は、社会言語科学会の初代会長である徳川宗賢氏が提唱したWelfare linguistics（福祉言語学）の一環としての言語政策論の構築と、外国人住民や高齢者、障害者などを含めた情報弱者の視点からの言語政策論の構築の2点にあると考えている。

以上

### 論文審査の結果の要旨

日本に在住しているニューカマーと呼ばれる外国人住民の人口が増加し、多国籍化が進み、多言語化が進行している。このような状況の中で日本語に不自由している外国人住民には行政サービスが受けられないなど、様々な場で情報弱者になり、不利益を被っていることが問題となっている。本論文は、この問題に対して社会言語学の観点からいくつかの問題を明らかにし、先行研究を踏まえ、今後の言語政策に何ができるかを考察することを主たる目的としている。

言語政策に関する理論的考察では、まず、本研究で扱う言語政策の定義を「地方自治体が日本語に不自由している外国人住民に理解可能な言語を用いて当該の地方自治体内で言語サービスを提供すること」とし、政策の領域は地方自治体で、内容は「選択・使用」と、「規範化」を中心としていることをあきらかにし、次に、多言語学会の種類をいくつかに分類し、日本が複数の分類にまたがっていることを確認している。続いて、外国人に対する日本の言語政策を「標準主義と言語教育政策」、「地方自治体」、「外国籍住民への政策」、「非標準語政策の必要性」、「日本における言語レジーム」という5つの関連分野から論じている。

外国人住民を対象とした言語政策の実態・問題点を洗い出すために、まず、大阪府を事例に、地方自治体における言語サービスとしての「やさしい日本語」の取組みについての調査を行っている。次に、大阪府内の地方自治体に加え、他地域の地方自治体やNGOなどで用いられた「やさしい日本語」を分析する。その結果、日本語と中国語の文字言語の特性、つまり漢字が使用されることによって「受動的多言語使用」が可能となること、外国人住民の人口約1/3強を漢字圏出身者が占めていることなどに注目した上で、漢字を多用するやさしい日本語の可能性を取り上げられている。

本論の中心は、漢字圏出身者向けの漢字を多用する「やさしい日本語」を構築するにあたり、その問題を文字表記レベル、語彙レベル、文章レベルに分けて述べ、具体的な構築を試みている点にある。文字表記レベルにおいては、漢字の使用にも語彙レベルにおいても制限を加えない、といった斬新な提案がなされている。

本論文は、多言語化が進む日本に在住している外国人の抱えている言語問題を言語政策という観点から理論的考察と共に、言語政策の実態と問題点を把握するために地方自治体および外国人に聞き取り調査を行うことによって、問題の改善に向けて具体的な提案をなしたものである。

本論文の最大の意義は、日本に在住している外国人のうち、先行研究では看過されがちな中国語をする外国人に焦点を当て、Welfare linguistics（福祉言語学）の精神に即した考察を行ったところにある。日本に在住している中国語を母語とする外国人が日本で生活する上で直面している言語問題を、日中同形語や漢字の形といった具体的な側面を取り上げ、理論的考察のみならず、インタビュー調査も実施したうえ、地方自治体などが言語政策の一環として言語サービスを提供する際に見られる問題点を指摘し、改善策を提案した点で、学界へ寄与するところ大と認められる。一方、日本における外国人への言語政策のあり方について、包括的な考察が十分になされているとは言い難いが、本論文全体の学術的価値を損なうものではない。

以上のように、本論文は博士（言語文化学）の学位論文として十分価値あるものと認める。

【6】

氏 名	ハン	ヒ	ソン
博士の専攻分野の名称	博 士 (言語文化学)		
学 位 記 番 号	第 25754 号		
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日		
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語文化専攻		
学 位 論 文 名	韓国語ソウル方言の語頭および語中の母音間における平音・激音・濃音 の実験音声学的研究		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 渡部 真一郎 (副査) 教 授 郡 史郎 准教授 難波 泰治		

### 論文内容の要旨

本研究は、韓国ソウル方言における平音・激音・濃音の音声学的特徴を明らかにすることを目的に、以下の3点の研究課題について検討した。

第1に、従来主に研究されてきた、破裂音の平音・激音・濃音についてだけでなく、破擦音と歯茎摩擦音（以下、摩擦音）について、さらに語頭と語中の母音間について検討を行い、これまで断片的に行われてきた平音・激音・濃音に関する音響的検討を網羅的に行った上で、常に一定の関係を示す音響的特徴を明らかにする。

第2に、文中の位置と発話意図の違いによって平音・激音・濃音にどのような音響的变化が見られるかについて検討した。

第3に、知覚実験においてもこれまで音響的手がかりとして指摘・検討してきた要因について網羅的に検討を行ない、音響分析において常に一定の関係を示した音響的特徴が、知覚判断においても有効かどうか、さらに、破裂音・破擦音・摩擦音のそれぞれの場合に同様の知覚判断がなされるかについて検討する。

以上3つの課題に対して、以下の手順で検討を行なった。

生成実験については、音響学的検討では20-30代のソウル方言話者男女6名を対象に行った。テスト語は、/taka, tʰaka, t'aka, tsaka, tsʰaka, ts'aka, saka, s'aka, ata, atʰa, at'ha, atsa, atsʰa, ats'ha, asa, as'ha/の16個の無意味語である。現実に近い自然な音声データを得るために、調査者が被験者にあらかじめ準備したリストに基づいて質問し、被験者が自然にテスト文の中にテスト語を入れて答えるように誘導する問答形式による録音を行なった。録音は無響室で行い、休憩時間を含め一人あたり約2時間で行った。テスト文とテスト語はランダムに配列し各10回くり返し、計3840の音声データを収集した。テスト文は、「子音間で常に一貫した関係を示す音響的特徴は何か」と「平音・激音・濃音は文中の位置、発話意図によってどのように音響的に変化するか」という二つの検討ができるよう、テスト語が文頭と文中に位置する場合を設定し、さらにテスト語にフォーカスが置かれる場合とそうでない場合を加え、計4つの状況について検討を行なった。検討項目は、各分節音の長さ、母音の高さとその形状、母音の強さとその形状、母音のフルマントとその形状である。このうち、破裂音と破擦音の子音部の分節においては、VOT (voice onset time: 有声開始時刻、Lisker and Abramson 1964) という従来の測定基準を用いず、語頭と母音間の両方で破裂音と破擦音の子音部を同一の基準で測定が可能なRVOWT (release to onset vowel onset time : 子音の閉鎖の解放から後続母音の開始までの区間) という新しい概念を取り入れて行なった。音響分析で得られた結果は、全発話に常に一貫した特徴を示す音響的特徴の有無、文中の位置と発話意図によって各子音の音響的特徴はどのように変化するかについて検討を行なった。

生理学的検討は、平音・激音・濃音の調音の仕方について調査するためを行なった。筆者（ソウル方言話者、女性、録音当時20代後半）とソウル母語話者30代男性の音声について、（破裂音・破擦音）子音破裂時および（摩擦音）子

音生成時における呼気流の量、両唇破裂音の閉鎖時における口腔内の圧力、両唇破裂音の子音閉鎖中の口腔内での圧力の継続時間について調査した。テスト語は /pa, p<sup>h</sup>a, p'a, ta, t<sup>h</sup>a, t'a, ka, k<sup>h</sup>a, k'a, tsa, ts<sup>h</sup>a, t's'a, sa, s'a, apa, ap<sup>h</sup>a, ap'a, ata, at<sup>h</sup>a, a t'a, aka, ak<sup>h</sup>a, ak'a, atsa, ats'a, asa, as'a/ の28個の無意味語である。録音は静かな部屋で行い、各テスト語はランダムに配列して各10回発音したものを記録した。

知覚実験は、20~30代のソウル方言話者男女5~13名の協力者を対象に行った。音響分析で得られた結果に基づき、常に一貫した傾向を示す音響的特徴が知覚判断にも有効かどうかという課題について検討を行なった。調査項目は、語頭では（破裂音・破擦音）RVOWT、（摩擦音）摩擦区間長、後続母音、後続母音の高さ、後続母音の開始部と中間部、後続母音長であり、母音間では、先行母音、（破裂音・破擦音）RVOWT、（破裂音・破擦音）無音区間長、（摩擦音）摩擦区間長、後続母音、後続母音の開始部と中間部である。刺激音に使用した音声は、実験の種類によって筆者および30代男性の音声の両方またはそれらのいずれかを使用した。テスト語は /ta, t<sup>h</sup>a, t'a, tsa, ts<sup>h</sup>a, t's'a, sa, s'a, ata, at<sup>h</sup>a, at'a, atsa, ats'a, ats'a, asa, as'a/ の16個の無意味語である。作成した刺激音は5回ずつランダム配列し、静かな部屋で実施した。各実験は約20分間所用し、聞こえる音声が「平音」「激音」「濃音」のうち、どれに聞こえるか選択肢から一つだけ選ぶよう指示した。摩擦音の非濃音/s/については、「平音」にチェックを入れるように指示した。

以上のような実験手順によって、3つの課題について検討した結果、以下の7点が明らかになった。

#### (1) 平音・激音・濃音の間ににおいて常に一貫した関係を示す音響的特徴の存在

文中的位置、発話意図にかかわらず、これらの子音間において常に一定の関係を示す音響的特徴が存在していた。また、常に一定の関係を示す音響的特徴は、語頭と母音間でその内容が異なっていた。従って、特定の音環境で得られた音響的特徴だけでは平音・激音・濃音を特徴付けることができないことが明らかになった。

#### (2) 音環境による生成と知覚判断の違い

音環境が語頭か母音間によって、破裂音・破擦音の平音・激音・濃音、および摩擦音の非濃音と濃音の生成の仕方は異なり、それによって音響的特徴も変化していることが明らかになった。知覚判断の仕方においても語頭と母音間では異なることが明らかになった。

#### (3) 常に一貫した音響的特徴の知覚判断における有効性

常に一貫した音響的特徴は、知覚判断において有効である場合と有効でない場合の両方が存在した。

#### (4) 破裂音、破擦音、摩擦音における特徴

破裂音と破擦音における平音・激音・濃音の生成上の特徴と知覚判断については、双方において類似した特徴を示した。しかし、摩擦音の非濃音と濃音は、生成と知覚のどちらにおいても破裂音・破擦音とは異なる特徴を示しており、破裂音と破擦音の実験結果をそのまま摩擦音に当てはめることはできないことがわかった。この結果から、摩擦音の非濃音/s/を平音と激音のどちらに分類すべきかという問題は、現在の音声学的枠組みでは判断できないことが明らかになった。

#### (5) 平音・激音・濃音の知覚判断

平音・激音・濃音（摩擦音では非濃音・濃音）の知覚判断には複数の音響的特徴が関与していた。破裂音・破擦音と摩擦音との間で弁別に関わる音響的特徴は異なっていたが、平音・激音・濃音（摩擦音では非濃音・濃音）の知覚判断は、語頭では後続母音によって100%弁別が可能であり、母音間では子音部全長と後続母音の両方が関与していた。このように、平音・激音・濃音（摩擦音では非濃音・濃音）の知覚判断には後続母音の影響が大きいことが明らかになった。

#### (6) 文中の位置による平音・激音・濃音の生成上の特徴

文中的位置による平音・激音・濃音の生成上の特徴への影響はほとんどなかった。

#### (7) 発話意図による平音・激音・濃音の生成上の特徴

破裂音・破擦音の平音・激音・濃音、摩擦音の非濃音と濃音において、発話におけるテスト語のフォーカスの有無は、分節音の長さだけでなく、高さ、強さ、フォルマントにも影響を及ぼすことが明らかになった。

以上のような「平音・激音・濃音の弁別に関わる要因の総合的検討」の結果は、生成と知覚の両方から平音・激音・濃音の音響的特徴をより明確にすること、平音・激音・濃音の音韻的位置づけの見直すための基礎的数据として用いることができるという研究的な面においてのみならず、韓国語を外国语として教える際に弁別の手がかりとなる音響的特徴を、単に理想的な状況だけでなく、子音が現実の音声として生成される場合にどのように関与するかを明示するという教育的な面においても意義があると考える。

現代韓国語には、日本語の子音に見られる清濁（無声・有声）の音韻的区別がなく、平音、激音、濃音と呼ばれる3種類の音韻的区別が存在する。これらの3種類の子音は、音声的には英語をはじめ諸言語でも見られるものに相当すると考えられるが、それらの言語では弁別的機能をもたない。韓国語の平音、激音、濃音が弁別的機能をもつということは言語類型論の見地からすると極めて珍しく、この3種類の子音の音声的特徴について実証的に研究することは音声学・音韻論の観点からも重要である。本論文は、まさにその音声的特徴について、調音、音響、生理、知覚といった観点から考察し、様々な実験をほぼ網羅する形で行うことによって明らかにしようとしたものである。従来の研究は個別の特徴についての断片的なものであり、また相互に矛盾する結果も多く含まれていて、平音、激音、濃音の違いに対応する音声特徴が何かについての問題を総合的な見地から考察するには不十分であった。本論文は、平音、激音、濃音の違いについて多角的に検討し、その違いに関わる諸々の音声特徴に関する総合的な実験研究成果を提示している。

本論文の構成は以下の通りである。第1章と第2章において、問題と研究目的の提示および先行研究の検討を行っている。検討した先行研究は本論文の研究課題に関する日本、韓国を含む国内外の研究をほぼ網羅していて、要領よくまとまっているので、韓国語の平音、激音、濃音の研究の良い資料ともなろう。第3章、第4章、第5章の3章で本論文の実験データの分析と検討を行っている。本論文では破裂音だけではなく、従来あまり検討されていない破擦音と摩擦音（濃音・非濃音の区別のみ摩擦音には認められる）を研究対象として、語頭と語中の音声環境における平音、激音、濃音に関する実験音声学的検討を行っている。生成実験では、語内だけでなく文中の位置の違いや談話におけるフォーカスの有無による平音、激音、濃音の違いに対応する音響的特徴について検討している。さらに、発音時の呼気流量といった生理的な特徴を取り上げて、考察している。知覚実験では、平音、激音、濃音の知覚判断に関わる音声要因について実験分析を展開している。第6章が実験結果の考察、第7章が結びとなっている。

本論文の価値は、先行研究で検討対象となっていた平音、激音、濃音の違いに対応する音声的諸特徴について、ひとつの枠組みで同時に検討することで総合的な見地からの考察を行っている点にある。また、従来あまり考慮されてこなかった破擦音や摩擦音も考察の対象として、語内および文内における位置そして語用論的要因を検討項目に加えたことは、新規性・独創性の点で大いに評価されるべきところである。また、先行研究を十分よく検討した上で、様々な実験により収集した膨大なデータの分析と結論に導く議論の展開も一部改善すべき余地はあるものの概ね妥当な形で行われていて、この点も評価できる。但し、分析過程において先行研究の結果との対比を行うことにとらわれて、先行研究の枠から抜け出でていないところが見られることが惜しまれる。しかし、この点は本論文の価値を損ねるものではないと考える。

以上により、本論文は博士（言語文化学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏 名	おおつかせいこ
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 25755 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語文化研究科言語文化学専攻
学 位 論 文 名	夫婦間会話における対立的場面分析 —ボライトネス理論に関する一考察—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 三牧 陽子 (副査) 教授 森 祐司 准教授 瀧田 恵巳

### 論文内容の要旨

本研究では、夫婦間の対立的場面の会話分析を通して、これを分析可能な枠組みとしてBrown and Levinson(1987, 以下B&L)のボライトネス理論を捉え直すことを目的とした考察を行った。分析に際しては、近年ボライトネス研究の分野で主流となってきたいる言説(会話)的アプローチ(discursive approach)と同様、実際の会話参加者の会話における認識を重視した、質的分析を試みた。

まず、第2章では、本研究の主要概念であるボライトネス理論を概観し、分析に用いる相互作用の社会言語学の中の「フレーム」「コンテクスト化の合図」「会話スタイル」について説明を行った。

B&Lのモデルに対する批判は、大きく2種類に分けることができる。1つは、B&Lのモデル内の問題に対する批判である。FTA度合い見積もりの際の諸要素の妥当性や、フェイスの捉え方の不十分さなどに対する批判がそれにあたる。もう1つは、アプローチそのものに対する批判である。分析に、聞き手の視点や会話参加者の評価が入っていないという批判などは、B&Lの演繹的方法による合理主義的アプローチに対する批判だといえる。本研究では、会話参加者の認識によるボライト／インボライトを問題として取り上げることにより、配慮(非配慮)に関する1つの社会の型を明らかにしようという点では、言説的アプローチの手法を用いているといえるが、これまで数多くの実証研究に裏打ちされてきたB&Lのモデルにも、否定することのできない範型が表されているように思われる。従って、会話例の考察を通して、B&Lでは捉えられない点について、実証研究に基づいて捉えなおし、新たな枠組みを模索した。

分析を通して、B&Lで説明ができないのは特に、①自己のフェイス②デフォルト③インボライトネスの3点だと考え、これらについて枠組みを捉えなおす試みを行った(第5章～第7章)。

第3章では、「対立」「親密さ」「男女の会話スタイル」に関する内外の諸研究について概観し、第4章では本研究で用いる会話記録について説明した。本研究で用いる会話記録は、7組の夫婦(20代後半～30代前半)による自由会話で、記録合計時間は13時間24分である。この中から、対立的場面を抽出し、分析対象とした。

分析に関し、まず、第5章では、「自己のフェイス」についての分析を行った。B&Lのモデルのカギ概念であるフェイスは、Goffman(1967)のフェイス概念に基づいている。しかし、Goffmanでは相互行為の際、相手のフェイスと同様に重視されていた自己のフェイスを保持するという観点が、B&Lでは十分に考慮に入れられていないといえる。この点について、会話例分析および諸研究の概観から、フェイスにはB&Lのポジティブ・フェイス／ネガティブ・フェイスという2種類のフェイスでは説明のできない、アイデンティティ・自己イメージを表明したいという側面があるのではないかと考えた。滝浦(2005)で指摘されているように、B&Lのフェイスの捉え方は、相手への接近と離反という、相互行為における人間関係の距離に関わるものであるといえるが、一方で、人は場面に応じて表明したい「自己イメージ」を持っており、それを表明することはしばしば、相互行為上「良い人」という評価を受けることと対立する。

のことから、本研究では、個人のもつフェイスを、「自己志向のフェイス」と「他者志向のフェイス」から構成されるものと捉えた。

「自己志向のフェイス」とは、他者に、その場その場に応じた自己イメージ・アイデンティティを示したい、理解されたいという欲求で、「他者志向のフェイス」とは、他者のフェイスへの配慮を行うことで、他者のフェイス欲求を満たすと共に、自分自身も相互行為に値する「良い人間」であることを示したいという欲求である。

これに基づいて考察を行うと、話し手からFTAを受けた際、フェイスを侵害された聞き手は、他者(相互行為における「相手」)のフェイスに対する配慮を行うことよりも、傷ついた自己のフェイスを補償・保持することを選択し、以下の2種類の方法を用いてそれを表明していることが観察された。

- ①「自己補償」：「言い訳」など、侵害された自己のフェイスを自分自身の行為によって繕う方法
- ②「FTAの報復」：侵害された自己のフェイスを補償するため、相手に対してFTAを行い、自己のフェイスを相対的に回復させる方法

会話例からはこの2つの方法しか観察されなかったが、実際には他にも別の方法を用いて自己のフェイスを補償する方法がある可能性がある。また、日常会話では、相手からのFTAを受けていない場合でも、相互行為中には自己志向のフェイスと他者志向のフェイスのどちらに比重を置くのかというバランスによって、発話を決定していると考えられる。このような発話産出の際のメカニズムを、「フェイス・バランス」と名付けた。

次に、第6章では、会話における「デフォルト」について考察を行った。ボライトネス研究では近年、前述したように、理論のために構築するのではなく、実際の社会生活において、会話参加者がその会話をどのように捉えているかを対象に分析を行うべきであるとの主張がなされている(Watts, 2003; 宇佐美, 2001等)。つまり、会話参加者らが、「普通の状態」から逸脱し、実際に「ボライト／インボライト」と感じたものについて研究を行うべきだという観点である。本研究ではこのような「普通の状態」を「デフォルト」と呼ぶ。すなわち、デフォルトとは、ある発話を聞き手にとって、無標の状態、つまり意識されず当然のものと見なされている状態を指す。

デフォルトの設定には、これまでにも言われてきた「社会的規範」とは別に、夫婦間会話においては、「個人的習慣」を考慮に入れなければ説明できない場面が観察された。そして、相互行為においてデフォルトを決定する要因となるのは、フレーム内の期待であると考えができるのではないかという提案を行った。

また、従来のデフォルトの捉え方は、デフォルトから逸脱したものは、即「ボライト」あるいは「インボライト」という評価付けが行われるものとされてきたが、夫婦間会話を考察すると、デフォルトとは異なり、「意識には上のけれども、当該フレーム内における相手の習慣的会話スタイルの一部として了承し、ボライトともインボライトとも評価しない」という領域があることがわかった。本研究ではその状態を「有標的無評価」の状態と名付け、「無標・無評価」であるデフォルトとは区別すべきだと結論づけた。これら2つの状態を、ボライトともインボライトとも判断されない、無評価の状態として、ボライト／インボライトの評価が行われるものとは区別する必要があるといえる。

第7章で取り上げた「インボライトネス」については、これまで長い間、「ボライトネスの失敗」と捉えられてきたために、分析の枠組みがボライトネスよりもさらに混乱している状態にあるといえる。これまで行われてきた語用論的インボライトネス研究では、話し手のFTAの意図が、インボライトネスを捉える際の主たる要因とされてきたといえる。また、聞き手の視点を考慮に入れている研究についても、聞き手による話し手のFTA意図の解釈と、実際のFTA効果という点が混同されているため、これらを分けて考える必要性を提示し、インボライトネス研究は、「話し手のFTA意図」「聞き手による話し手FTA意図の解釈」「実際に聞き手に及ぼすFTA効果」の組み合わせで考えなければならないという主張を行った。また、相互行為分析としては、聞き手がFTA効果を受けた後のフィードバックまで考慮に入れるべきであると考えている。フィードバックについては、5章の「フェイス・バランス」と関連させて考えることができる。すなわち、「フェイス・バランス」は、相互行為中の「聞き手に及ぼすFTA効果」を基に、聞き手が話し手へと移行して発話を行う際、自己と他者どちらのフェイスに比重を置くかを考え、どのように実際の発話としてのフィードバックを行うかを表すものであると説明することができる。また、インボライトネス場面におけるFTAの実行に関しては、①方略的FTA ②感情的FTAの2種類が、会話例から明らかになった。

方略的FTAは、伝えたい発話内容があり、かつFTA自体を行いたい(相手のフェイスを侵害したい)という欲求がある場合に、これら2つを効果的に伝えることを目指して方略的に表現を選択することによって、実現しようとするものである。会話例ではディスコースレベルで表明されており、状況その他の要素を考慮に入れ、方略的に表明されているものといえる。一方の感情的FTAでは、FTAを行いたいという欲求が先立つ場面が見られた。会話例では一発話によって表明され、相手のアイデンティティや能力に対する批判という発話の内容によって、非常に高い度合いのFTAを表明しているものが観察されている。また、インボライトネスをディスコースレベル、メタ・ディスコースレベルで捉える必要性についても示唆を行った。

最後に、これら3つの観点から行った考察を統合し、1つのモデルを提示した。これは、本研究における会話参加者の認識を基にしたもので、デフォルトと有標的無評価エリア(合わせて「無評価エリア」)を中心に、自己志向のフェイスと他者志向のフェイスとのバランスから、他者志向のフェイスに比重を置く場合にはその程度に応じたストラテジーの使用によって、FEA(Face Enhancing Acts)を付加することで有標的にボライトになり、反対に自己志向のフェイスに比重を置く場合には、場合によってはFTA(Face Threatening Acts)を付加して有標的にインボライトになると考へるものである。B&Lがボライトネスを、FTA軽減行動と捉えているのに対し、このモデルでは会話参加者の認識を基に、ボライトネス/インボライトネスを、無評価エリアからの付加的ストラテジーによって有標的になるものと考えるものである。そして、このモデルにおいては、B&Lのボライトネス理論は、「ボライトネス」の理論ではなく、デフォルトと有標的無評価の中に含まれるモデルだと考へができるのではないかという提案を行った。ただし、FEAについては本研究では実証的に明らかにできなかったため、今後検証の必要があると思われる。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、夫婦間の自然会話の中から抽出した対立的場面をボライトネスの観点から談話分析することによって、その「対立」のFTA(フェイス侵害行為)に関する諸特徴を解明するとともに、ボライトネス理論研究の「範型」の位置を占めるBrown & Levinson(以下、B&L)の理論に新たな修正・拡大を提案するものである。

本論文の価値は、研究対象の新規性と、ボライトネス理論への貢献にある。

円滑なコミュニケーションを志向する従来のボライトネス研究の観点だけでは不十分であるとの認識から、インボライトネスも観察可能な対立的場面を分析対象とし、そのデータとして最も遠慮がないとされる夫婦間会話を選定した。夫婦間という最も親密な関係における7組の夫婦の計13時間に及ぶインフォーマルな日常会話を収集し、フォローアップインタビューも併用して会話参加者の認識も重視し、その相互行為を質的に分析する手法を探っている。本論文が扱う夫婦間という関係については、従来データ収集が困難であることから談話研究の対象とされていなかったものであり、このデータ自体に既に十分な学術的価値が認められる。また、夫婦間の「対立」に関連する「親密さ」や「男女間の会話スタイル」などに関する先行研究も十分に吟味した上で論じられている点も評価できる。

ボライトネス理論をより包括的に再構築するために重要な観点として分析・検討されたのは、(1)自己のフェイス保持、(2)デフォルトの観点、(3)インボライトネス研究の枠組みの3点である。詳細な分析・考察の結果は、多くの意欲的な提案として提示されている。まず、自己のフェイスが脅かされたと感じた場合、言い訳などの「自己補償」や、「FTAの報復」というストラテジーを用いた例を元に、「他者志向の自己フェイス」「自己志向の自己フェイス」という概念を立て、他者のフェイス保持に力点が置かれてきたB&Lの枠組みとは異なり、自己のフェイス保持欲求のために「自己志向の自己フェイス」に比重を置くこともあると説く。また、他人には夫婦げんかと見えて本人達にとっては特にFTAとは意識されない例を元にデフォルトを論じ、さらに逸脱が有標となつても直ちに「ボライト」「インボライト」とは評価されない状態、即ち「有標的無評価エリア」の存在を指摘した。インボライトネスに関しては、「話し手のFTA意図」「聞き手による話し手FTA意図の解釈」「聞き手に及ぼすFTA効果」「フィードバック」まで合わせて考慮すること、および、メタディスコースレベルで捉える必要性を論じた。いずれも興味深い具体例の鮮やかな談話分析に基づき、豊富な先行研究を縦横に駆使して理論構築へと向かう考察には説得力がある。

最後に、以上の論点を総合した「ボライトネスモデル図」によって、B&Lの論じた範囲を含め、より包括的にボライトネスを捉えるための全体像を提案している。本人も今後の課題としてさらなる精緻化を挙げている通り、細部には検討の余地が残るが、その大胆な提案は意欲的な取り組みとして評価できる。今後のさらなる発展につながるボライトネス理論研究の方向性を示した意義は大きい。

以上から、本論文は博士(言語文化学)の学位論文として価値あるものと認める。

【8】

氏名	藤原 康弘
博士の専攻分野の名称	博士(言語文化学)
学位記番号	第25756号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語文化学専攻
学位論文名	日本人英語使用者コーパスの編纂と応用:国際英語としての「日本英語」の特徴の分析
論文審査委員	(主査) 教授 日野 信行 (副査) 教授 岩根 久 準教授 田畠 智司

#### 論文内容の要旨

本博士論文の主たる目的は、「日本人英語使用者コーパス」(Japanese User Corpus of English: JUCE)を、現実的に収集可能な領域から編纂し、その分析を通じて、先人達(Saito, 1928; 國弘, 1970; 鈴木, 1971; 本名, 1990; 日野, 2008)が述べる日本語、及び日本文化を土台とする「日本英語」の特徴を実証的に探索することである。日本の英語教育、及び第二言語習得研究の趨勢において、所謂「日本人英語」は、母語話者英語と比して、「不十分」、「未発達」とのレッタルが貼られ、初級者から上級者まで全て「學習者」英語と見做されてきた(e.g., 竹蓋, 1982)。その一方、当英語変種を母語話者英語から独立した存在として積極的に評価する論客も少數ながら継続的に散見してきた(代表的論客の詳細はHino, 2009参照)。しかしながら、これらの「日本英語」の主張は、実証的研究にて「日本英語」たる特徴を示してきたとは言い難い; 多くは経験則に基づく主観的主張、または客観データがあるにせよ文献、限られた数少ない人工的な例文、逸話等に基づいたものが多い。

勿論、彼等の「日本英語」のアプローチによつては、実証的証拠を示すことは不可欠では無いとも考えられ得る(Hino, 2012, personal communication)。即ち先に「日本英語」を創造的に構築し、教師と學習者間の個人レベル、または社会的レベルの受容を経て教授を行う事で、言語使用実態に影響を与えるというアプローチ(Hino, 2012)を想定し得るからである。当アプローチは理解可能なものではあるが、国際英語としての「日本英語」の実証的、描写的アプローチは、現時点における「日本英語」の存在可能性、また特徴を明らかにし得るとともに、当変種の今後の発展可能性を相互補完的に示すものであることに疑いの余地は無い; 何より我々は「日本英語」たるもののが実存するのか否かさえ、具体的に示し得ていないことを忘れてはならない。そこで、本研究では「日本英語」、及び「日本人英語使用者」を定義し、一定程度当言語使用的サンプルを収集し、再現可能性を担保した手法で、国際英語としての「日本英語」の特徴の分析を試みる。

本博士論文は3部構成であり、「日本人英語使用者コーパス」編纂に至る過程を示す第一部の「学術的背景」、当コーパスを応用し国際語としての「日本英語」の言語的分析に焦点を当てた第二部の「実証的研究」、日本英語の諸特徴を踏まえ日本の英語教育への示唆を行う第三部の「日本英語と日本の英語教育」とに大きく分かれる。第一部は3つ、第二部は2つ、第三部は3つの章で構成され、計8章から成る。以下に各章の概要を簡潔に示す。

まず第一章では、当博士論文プロジェクトに関連するa) コーパス言語学、b) 国際英語関連領域である1) 国際語としての英語(English as an International Language: EIL)、2) 諸英語(World Englishes: WE)、3) 国際共通語としての英語(English as a Lingua Franca: ELF)の各分野の歴史的背景を概括し、それぞれの経緯から生じる研究目的、研究領域の差を俯瞰し、a), b) の両者の学際的領域の変化を論じる。その分野間の差異は本論における骨子を成す構成概念である「日本人英語使用者」、即ち「學習者」、「使用者」の区分に反映されており、a) の伝統的主流を受け継ぐ領

域ではKachru, B. (1985, 1992) の述べる内円 (NS) と外円／拡大円 (NNS) 間, b)の諸英語論では内円／外円 (established/institutionalized) と拡大円 (performance, norm-dependent) 間で、使用者、学習者を区分している。つまり、上記分野では、拡大円に属す日本人英語使用者は、実態がどうあれ、「使用者」ではなく母語話者規範を順守すべき従順な「学習者」として区分されざるを得ない事を指摘する（藤原, 2006; Fujiwara, 2007; Seidlhofer & Bernd, 2009）。一方、EIL/ELFにおいては分け隔てなく、母語性、制度性に関わらず言語話者を使用者（時に学習者）と概念化し、主としてELF使用者コーパス構築のプロジェクトが行われてきたことを指摘する。上記の経緯の故に、拡大円、とりわけアジア圏における「使用者」レベルのコーパス言語学的研究の成果は執筆時においてほぼ皆無であることを指摘し、使用者コーパス構築の必要性を述べる。

第二章では、日本人英語使用者コーパス (Japanese User Corpus of English: JUCE) 編纂に際し、1) 「学習者」「使用者」の区分に關しより焦点を当てて考察を深め、本論における「日本人英語使用者」の定義と付随する留意条件を提示し、次に2) 研究対象とする言語的侧面を示す。より具体的には、応用言語学上、言語教育上の「学習者」、「使用者」の両概念を精査し、その定義の妥当性、有用性、必要性は認めつつも、当定義をコーパス構築において直接援用する場合、既存の学習者コーパス、新興の使用者コーパスが結局同質のものとなる危険性を指摘する。次に本論執筆時までに現存する英語「使用者」コーパス構築時の「使用者」要件、即ち語用論的、心理的、教育的、職業的、能力的要件を吟味し、第二言語習得論、コーパス言語学、国際英語関連領域の継続的発展のため、コーパス構築時の「使用者」定義に教育的、職業的変数を加味して差別化する重要性を主張する。

第三章ではJUCEの研究対象サンプル、仕様を詳細に示し、当コーパスの利用可能性、展望を概括する。より具体的には、JUCEが研究対象とする言語使用者による言語サンプルの具体例を示し、当コーパスの仕様を関連する既存のコーパスであるThe International Corpus of English (ICE, Greenbaum, 1996)、またMicro Concord Corpus Collection A等を参考し、テキストカテゴリー、ジャンル、テキストマークアップ、タグ付与について述べる。その後、想定される利用可能性について具体的に提案し、最後に第二部の実証的研究で分析する研究項目、語彙的側面と談話・語用的側面を提示する。

第二部、第四章では、「日本英語」の語彙的特徴の一側面と考えられる日本語から英語への語彙借用を深層的かつ包括的に分析する。具体的には、日本語から英語への借用語 (Japanese borrowings in English: JBE) の形式的・意味的属性、及び各種統計指標の計量的分析を通じ、過去、現在の借用傾向を明らかにし、その借用傾向から「日本英語」の一部として今後世界の英語使用者に認知される可能性の高い語を示す。本章の一連の分析により、「日本英語」の語彙的特徴の一側面である語彙借用、即ち第二言語使用者である日本人英語使用者の特殊能力であるコードスイッチング (Cook, 2007; Prodromou, 2008) の一端を明らかにし、またそのコードスイッチングによる日本語由来の借用語の産出を一つの遠因とし、今後「日本英語」の特徴となり得る可能性の高い語彙の属性を示す。

第五章では、各種統計分析を通じ、「日本英語」の談話的・語用論特徴を検出する。具体的には、「日本人英語使用者コーパス」の書き言葉コンポーネントと各種内円英語コーパス、ワードリストとのa) 品詞情報、b) 語彙情報を基に対照分析を行い、国際英語としての「日本英語」のテクストの特徴の同定を試みる。具体的には初段階として1) 最も抽象度の高い品詞情報に対し多変量解析 (クラスター分析、コレスピンドンス分析、判別分析) を行い、職業人レベルの「日本英語」に特徴的な品詞タグの探索的調査を行う。次に2) JUCEと内円英語コーパスとの比較対象分析により一定程度キーワードとなる語彙を抽出し、国際英語としての「日本英語」における潜在的な談話的・語用論的特徴と見做され得る項目を提示し、その一部を先行研究結果、他コーパス等を活用し適宜分析を加える。

第三部、第六章では、第二部の実証的研究で見出された国際英語としての「日本英語」の語彙、及び談話・語用論的特徴を総括し、次にその国際英語としての「日本英語」の特徴の多くは、実は過去の日本人英語学習者コーパス研究において、その度合い程度は異なれど、同様の傾向が確認されてきたことを示す。当結果をもって、学習途上にある日本人英語学習者と学習過程を一定程度修了した日本人英語使用者に通底する要素を抽出した証左とし、及びその要素が日本語、及び日本文化に影響を受けていると説明し得ることにより、一定程度実証された「日本英語」の諸特徴として提示する。

第七章では、上記の研究成果を以て、日本の英語教育上、学習者と母語話者が連続体を成し、母語話者へのあくまでも近似を「発達」と解釈されてしまった中間言語モデル (Selinker, 1972) を無批判に採用するのではなく、日本人英語学習者と日本人英語使用者が連続体を成す複言語能力モデル (multicompetence, Cook, 1992, 2002, 2007) に基づく英語教育を模索する事の重要性を主張する。つまり日本人英語使用者における言語習得のプロセスは、日本語から英語へ近似するのではなく、内在する日本語を第一言語、英語を第二言語として双方の影響を受けた複言語能力を構築することであることを再確認し、日本の英語教育コンテキストでは本能力を目標とすることが妥当かつ適切と述べ、今後の英語教育、及び第二言語習得研究では二言語双方を考慮に入れた教育、研究が肝要であることを指摘する。

第八章では、本研究の意義及び限界点を述べ、今後の展望を述べる。言うまでもなく、「日本英語」の総体は、本博士論文を以てしても十二分に網羅することはできない。本論では、日本人の英語使用を、学習者水準と使用者水準を明確に区別し、比較的信頼性の高い言語サンプルを収集し、内円英語とは異なる可能性の高い潜在的な「日本英語」の諸特徴の抽出に一定程度の成果を収めた。しかしながら、今後様々な言語使用域のコンポーネントの構築 (Morrow, 1997; 藤原, 2006; Fujiwara, 2007)、及び研究成果の複層的な追検証を必要とすることは言うまでもない。今後、当使用者コーパス研究を皮切りに、各言語使用域に特化した更なる使用者コーパスの編纂を行い、継続的に研究を深める必要があることを述べ、筆を置く。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、著者の編纂による「日本人英語使用者コーパス」 (JUCE) の分析を通じ、日本文化を土台とする「日本英語」の特徴について実証的に考察することである。日本の英語教育の趨勢において、いわゆる「日本人英語」は、母語話者英語と比して、「不十分」「未発達」とのレッタルが貼られ、初級者から上級者まで全て「学習者」英語とみなされてきた。当英語変種を母語話者英語から独立した存在として積極的に評価する論客も散見されるが、これらの「日本英語」の主張は、実証的研究にてその特徴を示してきたとは言い難い。この点において、国際英語としての「日本英語」の特徴を実証的に分析した本論文は画期的な意義を有すると評価できる。

本論文は、まず第一章では、コーパス言語学、国際語としての英語 (English as an International Language: EIL)、諸英語 (World Englishes: WE)、国際共通語としての英語 (English as a Lingua Franca: ELF) の各分野の歴史的背景及び現状を分析している。先行研究の精査と高い専門知識に基づいて「国際英語」研究を概観したこの部分はきわめて価値の高い論考となっている。

第二章では、日本人英語使用者コーパスに関して、「学習者」と「使用者」という、「国際英語」研究において鍵となる重要な概念について、新たな視点から明解に論じている。さらに第三章は、日本人英語使用者コーパスの研究対象サンプルと仕様を詳細に示し、当コーパスの利用可能性について展望するものである。

第四章では、「日本英語」の語彙的特徴の一側面と考えられる日本語から英語への語彙借用について分析している。また第五章は、各種の統計分析を通じての「日本英語」の談話的・語用論特徴の検出をその内容としている。そして第六章では、上記の実証的な分析で見出された国際英語としての「日本英語」の語彙、及び談話・語用論的特徴を総括している。たとえば、冠詞の多用などはその一例である。

第七章では、上記の研究成果をもとに、日本の英語教育に関して、従来の「中間言語」モデルを無批判に採用するのではなく、日本人英語学習者と日本人英語使用者がある種の連続体を成す「複言語能力」モデルに基づいた英語教育のあり方を模索することの重要性を主張する。

第八章では、本研究の意義及び限界点を述べ、今後の展望を述べて論を締めくくっている。

本研究における「日本英語」の分析は、英字新聞を主たる対象としており、当該のジャンルの特性に起因する限界も一定程度あるものと考えられる。しかしながら、「国際英語」という研究分野の歴史的経緯及び最新の動向の双方に通じた該博な知識に基づく優れた論考であり、また統計学に関する深い知識を生かしたコーパス分析の最先端の手法が適切に用いられており、コーパス言語学の立場からも価値の高い論文となっている。また本論文の学術的貢献は、日本人の英語の分析だけにとどまらず、英米の旧植民地（いわゆるOuter Circle）などの英語変種に比べて研究が遅れていた「外国语としての英語」を用いる地域（いわゆるExpanding Circle）の英語変種の実証的研究として、先駆的な意義を有するものである。これらのことから、本論文は、3名の論文審査担当者全員からきわめて高い評価を得た。

以上のように、本論文を、博士（言語文化学）の学位論文として価値のあるものと認める。

氏名	バラソ ロメロ ビクトル マヌエル BARRASO ROMERO VICTOR MANUEL
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学位記番号	第 26131 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学位論文名	STUDIES ON 'UMDAT AL-TABIB FI MA'RIFAT AL-NABĀT ("THE PILLAR BOOK OF THE PHYSICIANS FOR THE KNOWLEDGE OF PLANTS"): ETHNIC IDENTITIES, LINGUISTIC DIVERSITY AND RELIGIOUS COMMUNITIES OF AL-ANDALUS IN THE ELEVENTH CENTURY (『植物の知識に関する医者の柱』に関する研究: 11世紀アンダルス時代の民族アイデンティティ、言語多様性及び宗教的コミュニティ)
論文審査委員	(主査) 教授 高階 美行 (副査) 准教授 長谷川 信弥 准教授 藤井 章吾 教授 大内 一 教授 森 茂男

### 論文内容の要旨

この数十年間に、ロマンス語とアンダルス・アラビア語に関する膨大な数の研究がなされたが、アンダルス時代にロマンス語とアンダルス・アラビア語は文学言語のレベルに達しておらず、一般民衆の口語であったことから、現存テクストは希少であり、その研究は、特にアラビア文字で記述された若干の現存テクストに関するものに限られていた。

しかし、ロマンス語およびアンダルス・アラビア語研究において、テクストが極めて少ないという事実にも関わらず、スペイン人言語学者とアラブ学者によって、興味深い研究が行われた。その際、これまでに現れた異なる理論を通して、バイリンガリズムとダイグロッシアで特徴づけられるアンダルスの複合的な社会言語学的地図の解明を可能にするほか、部分的ではあるものの、アンダルス・ロマンス語の音声的・形態統語的構造の再構築を可能とするテクストを基に研究が進められた。

アラビア文字で記述されたアンダルス時代のテクストとして、次の 3 つが挙げられる。(1) ロマンス語とアンダルス・アラビア語のフレーズが直接的に引用される逸話的な歴史作品(2) アンダルスの固有文学であり、古典アラビア語、アンダルス・アラビア語およびロマンス語の影響を受けた *muwaṣḥahāt* (*hargā*) や *zaqāl* といった作品(3) 11世紀から 13世紀の間にアンダルスの自然学者によって編纂され、ロマンス語の術語を記載した農学や植物学に関する科学的著作

本論文では、(3) で挙げた農学と植物学の科学的著作として、当時、多くの科学者が、植物学、医学、薬学、農学といった科学の諸分野で偉大な成果を残したが、そのなかでも、農学研究に専門的に取り組んだ科学者に着目する。11世紀に、セビリア王国において、アンダルス・農学派として知られる学派が形成され、多くの書物が編纂されイベリア半島の農業を大いに発展させた。これらの農学著作は、メンボタミアや東方アラブ諸国との知識を編纂したものではあるが、アンダルスの農民や農学者自身の知識も含んでいる。

そして、農学と植物学の代表的著作に、ロマンス語とアンダルス・アラビア語の語彙を集めた *'Umdat al-Tabib fi Ma'rifat al-Nabāt* (「植物の知識に関する医者の柱」) がある。この作品は、セビリアの農学者 Abū al-Hayr (11世紀) により 11世紀から 12世紀に編纂されたと推測され、言語学的見地のみでなく実用植物学的見地からも非常に興味深い。複数言語による術語採録で特徴づけられるこの植物学辞書は、膨大な種類の植物に関して、最大で 13 言語にのぼる多言語による名称の記載がある。

*'Umdat al-Tabib fi Ma'rifat al-Nabāt* に含まれるロマンス語とアンダルス・アラビア語の植物語彙全体に関する研究は、ほかのアンダルスの農業書の植物語彙研究と比べて不十分であり、語源学やスペイン語史に関する多くの研究においては無視されてきた。しかし、同著を研究することにより、アンダルス・ロマンス語の極めて早期の言語状況に関するデータを収集することができ、中世（特に 11 世紀と 12 世紀）のイベリア半島における社会言語学的状況の多様性と非均質性の理解に貢献する貴重な情報を取り出すことができる。これは、イベリア半島における後代の言語発展を予想させる言語事実の抽出となろう。

本論文では 3 つの章に分けて同著に関する分析を進める。

(第1章) 第1章では、10世紀から14世紀までのアンダルス時代の主な植物学書物や植物学者を概観する。まず、アンダルスで、植物科学の出現と発展が可能であった理由を分析する。次に、アンダルスと北アフリカで異なる時代に執筆されたアラビア語辞書、アンダルス植物学書、史料作品を用いて、アラビア語の *munya* (スペイン語の *almunia*、ポルトガル語の *almuinha* の語源) の来歴について調べる。ここでは、アンダルスにおける *munya* の概念を分析し、*munya* の構造と *munya* で繰り広げられた農業的・植物学的活動を明らかにすることを目的としている。異なる時代の最も重要な *munya* の例を挙げ、アンダルスと北アフリカの書物に頻繁に出現する *munya* の別の概念 (*ganna*、*bustān*、ペルブル語の *agdal* など) との関係性を明らかにする。これらの語彙は、郊外にある住居や農業の構造体を意味し、それら意味の間で変動し、幾時代にわたり同義語として利用されたが、ヨーロッパ言語には "garden" の意味で曖昧に翻訳され誤解を生むことになった。

(第2章) 第2章では、アンダルス時代に書かれた最も重要な植物学専門書 *'Umdat al-Tabib fi Ma'rifat al-Nabāt* (「植物の知識に関する医者の柱」) とその中に見られる多言語による植物学術語を紹介する。同著では 5千種以上の植物が分類されており、植物の形態だけではなく、医学的、栄養学的用途の記載があり、多くの植物について複数言語での記載がある。

さらに、本章では、同著作の言語学的側面に着目し、同著に関する従前の研究ではなされなかった試みとして、2つの巻に登場する 13 言語による植物術語を数量化した。

同書の価値は、複数言語 (ギリシア語、アラビア語、アンダルス・アラビア語、ロマンス語、ペルブル語など) による植物名称の記載である。その中でも、古典ギリシア語、アラビア語、ペルシア語 (科学的名称) およびロマンス語 (一般的な名称) が植物名称記載時の主な利用言語である。そして、ロマンス語とギリシア語による表記がある語彙の割合は、それぞれ全体の 1.7 パーセントと 2.3 パーセントである。このような、複数言語による語彙の記載は、同著のような書物がほかに現存しないことを考えると、同書は特別な価値ある書物であると言える。

(第3章) 第3章では、*'Umdat al-Tabib fi Ma'rifat al-Nabāt* (「植物の知識に関する医者の柱」) を民族言語学的、社会言語学的視点から研究を進める。同書は、純粹に植物科学に関するものではあるが、その分析からは、11世紀と12世紀のアンダルス社会を構成する民族集団、言語的多様性、宗教の違いによるコミュニティに関する情報を得ることができる。

同書には植物の科学的名称のほか、当時のイベリア半島のそれぞれの民族で知られていた用語や民間信仰と関係する側面や治療の利用法を知ることができる事柄についての記述がある。また、同書の著者は、同書を記す際、セム語による作品や古典アラビア語の伝統のみでなく、当時の口承文化や大衆の伝統も史料についていたことにも言及しておかなければならない。この側面は、アンダルス期に存在した異なるコミュニティの民族的・宗教的アイデンティティおよび社会的・言語的多様性に関係し、同著にも多かれ少なかれ反映されている。

さらに、本論文では、アラブ・イスラーム勢力による支配によって特徴づけられるアンダルス社会

のコミュニティ間の統合や同化や相互作用に関する側面にも分析を進める。本論文における注目点と成果は、アラブ、ペルペルおよびスラブなどといった異なる民族集団、イスラーム教徒、キリスト教徒およびユダヤ教徒といった宗教的コミュニティの起源と特徴、アンダルスのアイデンティティの出現に関する疑問、アイデンティティの要素たる領土意識、アラビア語とロマンス語の多様性と相互作用、この著作が書かれた時代のアンダルスにおける非均質的な多文化・多言語という特徴を反映する様々な侧面に関する分析である。

まず、同書およびアンダルスの書物において、「アラブ」は、東方イスラーム世界のアラブ人やアラブ人コミュニティを指し示す。そして、「ペルペル」は、同著においても様々ななかたちで登場するが、アンダルスの定住したペルペル人の特定の集団や一族を示すわけではなく、北アフリカの部族を示すものである。「*Saqāliba*」に関する言及については、同著では見られないが、スラブ人奴隸が、当時いくつかの王国で奴隸身分から解放され支配階層の一部であったことを考えると、驚くべきことではない。ただ、著者は、コルドバ北部に位置する「*Saqāliba*の丘」に数種の植物を集めていたという記載している。この表現は、10世紀に同地に定住したスラブ人奴隸と関係があるものと考えられる。

アンダルス領内のキリスト教徒に関しては、キリスト教徒がアンダルス期に領内に居住することがまれであったことから、歴史書などで言及されることなく、同書も例外ではなく、キリスト教徒に関する記述はほとんどない。同書におけるキリスト教徒に関する唯一の記述は「アンダルス西部のLepeとして知られるGibraleonの近くにキリスト教徒居住している」というものである。10世紀のアンダルスにおけるイスラーム化を考えると、これは、農学書におけるキリスト教徒のコミュニティに関する最も早い時代になされた記述である。

そして、「*aqām*」は、民族的、言語的な視点から、土着のコミュニティを指し示す言葉として同書において頻繁に登場する。さらに、アンダルスのキリスト教徒を指す言葉として、アラビア語を話すキリスト教徒のコミュニティを意味する「Mozarab」がある。

そして、本論文では、11世紀に「アンダルス」というアイデンティティが存在していたかどうかという問い合わせにも現時点で可能な検討試みた。さらに、セビリア人というアイデンティティの存在を立証するのはさらに困難であるが、そのヒントになりうる数少ない記述からは、アンダルス領内の当時のアイデンティティは、民族や宗教によるもののみではなく、政治によるものもあると言えるかもしれない。

なお、本書の著者の慎重な表現法は興味深い。例えば、植物の原産地や育成地を示す際、同書の中で著者が「我々の国**bilād-nā**」とそれ以外を分類して記述している箇所がある。この記述からは、著者の自国に対する意識を垣間見ることができる。

これらの分析から、「*Umdat al-Tabīb fī Ma'rifat al-Nabāt*」は、次の3つの側面（1）ロマンス語およびアンダルス・アラビア語の研究（当時の言語で書かれた作品の残存数が限られているため）、（2）植物に関する当時の知識や伝統（植物名称、用法など）に関する研究、（3）11～12世紀のイベリア半島の民族や言語の状況に関する研究など、にとって極めて貴重で稀有な情報を提供する資料であると言わざるを得ない。

### 論文審査の結果の要旨

本論文（xi+255 p.）は、イスラームがイベリア半島を支配したアンダルシア時代に行われた農学研究（10-14世紀）の諸文献の中でも唯一の植物名事典『植物知識に関する医者の要諦』（著者名不詳、11世紀末ないし12世紀初頭）の写本と校訂テキストを研究の対象とし、第1部でアンダルシア時代の農学と植物学研究の歴史を概観し、第2部でこの植物名事典の執筆者、写本、編纂・配列・記述情報の原理を考察した上で、多言語（13言語）による同意語のリスト化（巻末に収録）と分析を行い、第3部で多言語情報のうちアラビア語とロマンス語語彙の記述に着目することにより、エスニシティ意識の差異と社会言語学的多様性を考察したものである。

一般にアンダルシア時代の言語情報は、支配者としてのイスラーム側の記録言語で古典アラビア語（書き言葉）が使用されるため、わずかな痕跡を除けば、言語テキストからアラビア語の時代性や地

域性の抽出は極めて困難であり、従来はアンダルシア時代後期の民衆詩や歌謡zajal, muwaṣṣaḥaの一部に記録された言語形式から、当時の日常の話し言葉としてのアラビア語の形式を推定するにとどまり、時代、地域、言語使用者の社会階層について正確な特定が不可能な情報であった。

これに対して、本研究の革新的な手法と分析の成果による新事実は、次の点である。スペインにおけるアンダルシア時代の文献研究の主流は、他のイスラーム諸科学に比べ、当地で大いに興隆した農学研究文献にある。修士課程までグラナダ大学でその研究の補助を行い写本解釈の訓練を受けてきた本学生は、言語研究者に殆ど知られていないこの植物名事典における記述用語の一貫性に着目し、アンダルシア時代の社会言語状況の分析が可能であると判断し、実際にそうした事を抽出した。アラビア語とロマンス語の区別は当然として、アラビア語（文語）とアンダルシアのアラビア語（口語）を区別し、後者の中に「一般」「我々では」（=セビリア）「（セビリアの）西では」「農夫は」「山地では」等の記述があり、ロマンス語でも「一般は」「ある者たちは」等の区別がある。

このことから判明するのは、限定された植物名を根拠としたものではあるが、非アラブアラビア語話者のセビリア人学者の中に、アラビア語でも都市と周辺地域の社会階層で、またロマンス語話者の中にも地域性があるとの認識があったことである。これは、従来のアンダルシア時代の言語状況の知見に対して、根拠を伴う新たな事実を付け加えたことであり、アラビア語もロマンス語もかなりの濃淡を伴う社会言語状況にあったことを具体的に論証したと言える。

13言語に及ぶ多言語植物語彙は、ヘレニズム諸科学に立脚し（ギリシア語、ラテン語）、東方の実学（シリアル語、ペルシア語等）を吸収したイスラーム科学と、地中海世界の交錯する文化（ビザンツ・ギリシア語、コプト語、ペルペル語等）の知識を学んだアンダルシアの学者の網羅的知識体系を示すものであり、個別に分析すれば興味深い言語データであるが、本論文はそこまで及んでいない。また、類似の先行研究もない中で分析手法に苦しみ、論文の有機的一体性に工夫が求められるのも事実である。しかし、総じて見れば、従来のアラビア語研究から極めて異なる資料を基に取り組んだ本研究は、非アラブ農学者の鋭い言語意識と記述に依拠し、アンダルシア時代の社会言語状況に関する研究分野を新たに開拓したと高く評価できる。

以上の論文審査の結果を踏まえ、本博士論文が本学において博士（言語文化学）の学位を授与するにふさわしい水準にあるものと判断し、論文審査委員会は全員の一致で合格と結論した。

### 【10】

氏 名	ウ リ ガ (WURIGA)
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 3 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	中国の少数民族への言語教育政策－モンゴル民族の子どもの二言語能力 と言語使用に着目して－
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 真嶋 潤子 (副査) 教授 鈴木 瞳 教授 古川 裕 教授 堀川 智也 准教授 简井 佐代

## 1. 研究目的と研究方法

多言語・多文化社会の実現に向けて異文化環境に移動した人々、主にその子どもたちの言語教育が大きな課題となり、二言語教育、多言語教育が盛んに議論されている。一方で、移民など移り住んだ人々とは異なり、以前からその土地に生活してきた先住少数民族の言語教育も注目を集めている。本研究は、先住少数民族である中国内モンゴル自治区のモンゴル民族の二言語教育を扱った事例研究である。内モンゴル自治区における少数民族を対象とした中国の少数民族言語教育政策のもとでの二言語教育の現状を調査協力者の言語能力・言語使用に焦点をあてその影響要因を検討することにより、その一端を明らかにしようとしたものである。

本研究では大きく、質問紙調査とインタビュー調査の手法を用いた。

質問紙調査はまず民族学校に通いモンゴル語と漢語（中国語）の二言語教育を受けているモンゴル民族の中学生62名を対象として予備調査を実施し、実行可能性、質問紙の妥当性などを検討した。予備調査で得られた結果を基に質問紙を改善し、本調査を実施した。本調査は小学生・中学生計363名を対象とし、彼らの言語能力と言語使用の特徴を考察し、それらの影響を与える要因をマスメディアの接触、言語使用意識、言語学習態度、指導言語と言語教育などに限定し、相関関係があるかどうか検討した。インタビュー調査は、民族学校に通い二言語教育を受けていたモンゴル民族の成人3名を対象とし、彼らの受けた言語教育、二言語習得過程及び言語使用の変化などについて調査し、その影響要因が何であるかを分析した。

## 2. 本研究の構成

本研究は全六章から成る。第一章では、本研究に着手した問題意識及び研究目的と研究方法について述べ、第二章では、先行研究を概観する。まず、バイリンガル教育理論に関する先行研究として、バイリンガル教育のタイプやバイリンガルそのもののタイプをまとめ、そして、カナダのバイリンガル教育を中心に展開してきたバイリンガル教育理論を紹介する。次に中国の少数民族教育に対する二言語教育政策及び内モンゴル自治区のモンゴル語と漢語の二言語教育の方法や現状を概観する。第三章では、現地にて中学生を対象とした予備調査（質問紙調査）を実施した結果をまとめた。調査内容は、二言語能力、言語使用を中心に、マスメディアの接触やアイデンティティ意識などについてである。この予備調査の結果から問題点を指摘し、本調査への示唆を提示する。第四章では、予備調査の結果及び問題点を生かし、改善した質問紙を用いて小・中学生を対象として実施した本調査についてまとめる。第五章では、質問紙調査の対象者と同様に民族学校で二言語教育を受けて育った成人を対象として実施したインタビュー調査の結果をまとめた。調査内容は同じく言語能力と言語使用に焦点を当てたものである。最後に、第六章では、調査全体を通して明らかになったこと記述し、本調査の問題点・限界をまとめた上で、今後の課題を提示する。

## 3. 調査結果

本研究の調査を通して明らかになった調査結果を質問紙調査、インタビュー調査の順にまとめた。

質問紙調査の結果、言語能力については自分の中での二言語のうち四技能すべてにおいてモンゴル語のほうが上だと自己評価していることと、また漢語能力は漢族の子どもよりも少し下であると認識している子どもが多いということが明らかになった。

言語使用については、家庭内の言語使用も学校での言語使用も世代間で異なることが明らかになった。すなわち、家庭では祖父母>父母>兄弟の順にモンゴル語使用が減り、漢語使用が増加する。学校では漢語の先生を除いて、先生>同級生の順にモンゴル語使用が減り、漢語使用が増加している。また、自分が話し手であるか聞き手であるかによる言語使用の特徴が類似している。話題により言語使用も異なることと、コミュニティにおいてもいざれの言語にもよく触れていることなども明らかになった。しかし、同じ学校に漢族の子どもがいないため、漢族の子どもと一緒に遊んだりすることは少ないようである。

言語能力と言語使用の変化をさらに詳細に考察するため小学生と中学生間の平均値の比較を行った。その結果、中学生的両言語能力の自己評価が小学生より高いこと、そして言語使用については中学生のモンゴル語使用が多く、漢語使用が少ないことが明らかになった。言語能力と言語使用の関係については、言語能力が言語使用に貢献し、言語使用が言語能力の向上を促しているといえると考えられる。全体の言語使用の特徴から、家庭における言語使用がモンゴル語能力の保持に大きく貢献していると思われる。また、いざれの言語にも触れやすいコミュニティが二言語能力の保持に影響を与えている。母語を使用することが、家庭や学校にとどまらず、コミュニティでもあるということは子どものアイデンティティの肯定や民族文化の保持にも貢献していると考えられる。

続いて、調査協力者のマスメディアへの接触、言語使用意識、言語学習態度、指導言語と言語教育などの特徴を分析し、さらにマスメディアの接触、言語使用意識、言語学習態度、指導言語と言語教育をそれぞれ一つの指標として、言語能力と言語使用に影響を与えているかどうかを相関係数を求めた。その結果、いざれも言語能力と言語使用との間で有意な相関関係が確認され、言語能力と言語使用に影響を与えていることがわかった。

マスメディアの接触はテレビ、音楽、本、のいざれも漢語のものに触れることが多い、モンゴル語のマスメディアに触ることは少ないものの、モンゴル語能力及びモンゴル語使用にプラスの影響を与えており、漢語のマスメディアが漢語使用にそれほど影響を与えることはないようである。しかし、話す話題における言語使用の選択とマスメディアの関係については分析と考察に至らなかった。

言語使用意識（アイデンティティ意識）は、今回の調査協力者においては「民族学校に通っていること」、「二言語が話せること」、「民族語が話せること」を誇りに思っている割合が8割をこえ、「漢語が話せること」を誇りに思っている割合が6割であった。「漢語が話せること」を誇りに思うことが漢語能力に影響を与えており、「民族学校に通っていること」、「二言語が話せること」、「民族が話せること」と言語能力間の関係は著しくない。また、「漢語が話せること」以外の項目が家庭でのモンゴル語使用に積極的な影響を与えていることがわかった。

言語学習態度は非常に積極的である。言語学習が好きだと思ったり、重要だと思う積極的な言語学習態度がモンゴル語と漢語のいざれの言語能力にも影響を与えている。すなわち、好きだと思い、重要だと思うほど、言語能力の向上に貢献し得る。しかし、好きであることだけが言語使用に影響を与え、特に漢語が好きであることと漢語使用が多くなることの間に有意な相関関係があり、兄弟や同級生を相手とした言語使用に顕著に表れている。

指導言語・言語教育については、指導言語はモンゴル語であることを望み、言語教育においては、言語の授業時間数、とりわけ英語・漢語の授業時間数を増やすことを望んでいる傾向がみられた。教科をモンゴル語で教えること、教科を漢語で教えることや漢語の時間を増やすことがそれぞれモンゴル語能力と漢語能力と関係していることがわかった。また、モンゴル語を指導言語として望んでいることがモンゴル語使用に影響を与えており、指導言語が漢語であり、漢語の授業時間数を増やすことを望んでいることが漢語使用に影響を与えている。すなわち、モンゴル語での指導を望んでいればいるほどモンゴル語使用が多く、漢語での指導を望んでいる、漢語の授業時間数を増やすことを望んでいる人ほど漢語の使用が多い。

今回の質問紙調査の結果から、内モンゴル自治区のモンゴル民族の子どもの言語能力と言語使用は、家庭での言語使用及び学校での母語による教科学習の影響が大きく関わっていることがわかった。また、今まで、中国の少数民族教育研究においては、少数民族は漢語能力が低いという先入観があったと思われるが、本研究の調査協力者は、若い世代で漢語使用が多くなっており、漢語能力を助長しているといえる。一方で、モンゴル語能力は学校での教科学習や家庭内での使用によって保持されている。

質問紙による量的調査を行う一方で、インタビュー調査により、内モンゴル自治区のモンゴル民族の二言語習得のプロセス、言語使用の割合に変化が生じたと思われる時期及びその影響要因を分析し、言語習得が終了した今の言語能力及びアイデンティティ意識の観点から、二言語話者である彼らが言語使用をどのように認識しているか明らかにすることことができた。

少数民族の人が民族学校に通い、自民族の言語と漢語の二言語を習得していく過程で、さまざまな要因の影響を受け、中でも家庭環境、学校環境、コミュニティといった環境要因の影響が大きく言語使用に変化を起こしていることが明らかになった。一方で、調査協力者の幼少時代には、テレビやインターネットがそれほど普及しておらず、絵本などに触れることも全員共通して少ないため、マスメディアの影響は少ないようである。

今回の三名の調査協力者（Aさん、Bさん、Cさん）は、モンゴル語の習得は家庭環境、そして学校環境、とりわけ学校での教科学習を行うことにより習得していったといえる。漢語習得については、全員習得が難しいと感じることはなかったと答えている。教科学習はモンゴル語で行つてきたが、3人とも漢語の教材を使用し、専門の勉強ができる漢語能力を持っており、結果として三人ともバランス・バイリンガルであるといえるだろう。ただ、Bさんのように意識してモンゴル語を使用する時期もあったように、どの言語を選択して使用するかは、アイデンティティの確認・表出である場合もあるのではないかと思われる。言語習得が終了した現在では、言語使用に支障を感じることなく社会生活を送っている。

#### 4. 今後の課題

本研究を通して中国内モンゴル自治区の民族学校に通うモンゴル民族の子どもたちの二言語能力及び言語使用の現状を事例としてではあるが、明らかにすることはできたと思う。また、言語能力と言語使用に影響を与えていた影響要因についても検討することができた。調査協力者の言語能力や言語使用状況から彼らは二言語ともバランスよく育つており、バイリンガル教育の成功例であるともいえるのではないかだろうか。

しかし、質問紙の内容が限定的であり、いずれの内容についても詳細に調査することができず、今後はインタビュー調査やフィールドワークのような質的な研究方法を使用してもう一歩深く調査していく必要があると考えている。また成人を対象としたインタビュー調査は、対象者が少なく、さらに全員現地社会において、「成功者」ともいえる人たちであるため、一般化することはできない。そのため、調査協力者の数、タイプを共に幅を広げて調査を続けていく必要があるだろう。

また、インタビュー調査では、家庭、学校、コミュニティが言語能力、言語使用に影響を与える要因であることが明らかになったが、マスメディアの影響は多くないという結果であった。しかし、テレビやインターネットが急速に普及している現在の中国社会においてはその影響は大きいのかもしれない。

本研究で明らかになった調査協力者の言語能力と言語使用の状況をユネスコの危機言語の基準に照会してみると、モンゴル語は「危機状態」ではないが、世代間で言語使用が異なるという特徴から言語喪失の軌道に乗っている状態と同様であるといえる。そのため、このような少数民族をどのように保護し、維持・発展させていくかが大きな課題であるだろう。また、先述のように、内モンゴル自治区のモンゴル民族のバイリンガル教育が成功例であるといえるのではあれば、外国人児童生徒が増加しつつある日本社会にも応用できる部分があるのではないかと考えている。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、先住少数民族である中国内モンゴル自治区におけるモンゴル民族を事例に、二言語教育を受けている子どもたちの、二言語の能力と言語使用の実態を明らかにした上で、少数民族の喪失を食い止めることができるよう、良質なバイリンガル教育の方法を検討するための基礎研究である。

バイリンガル教育と言えば、北米、カナダの事例に基づく教育理論が重要であるが、少数民族の母語を保持伸長しながら多数派言語も伸ばす同時発達バイリンガルを育てている内モンゴル自治区では、「加授漢語（中国語）」「加授モンゴル語」形式が教育モデルとして採用されている。そのうち今回は「加授漢語」形式の小中一貫校で、小学生4、5、6年生と中学生1、2、3年生を対象に、言語能力、言語使用状況、マスメディアとの接触、言語使用意識、言語学習態度などについて、意識調査をした結果をデータとして分析した。

研究方法としては、子どもたち363名に質問紙調査を行った量的研究と、二言語教育を受けた成人3名への、インタビュー調査による質的研究の混合法である。先行研究では、このような教育の受け手である子どもたちの意識や実態を調査したものはなく、貴重な研究である。またこのように大量のデータ収集が可能であったのは、調査地において研究者が信頼を得ていることを物語っている。

データ分析は、統計学を駆使して、信頼性・妥当性の高いものになっており、説得力がある。またインタビュー調査の結果から、バランス・バイリンガルである被調査者の二言語習得と二言語使用には、家庭、学校、コミュニティといった環境要因の大きさが浮かび上がってきたのは、納得のいく分析・考察である。

本研究の調査結果のうち特に興味深いのは、（1）少数民族であるモンゴル語能力が十分に保持伸長されていること、（2）子どもの漢語能力は、中国語モノリンガルの子どもよりもわずかに低いものの、四技能がバランスよく育つており、成人はバランス・バイリンガルとなっていること、（3）モンゴル語能力は、家庭と学校環境の、中国語力はコミュニティの影響が大きいこと、（4）相手や話題により使用言語が異なり、特に若い世代同士での中国語使用が多くなっていること、（5）アイデンティティが確立しており、言語使用と能力に影響を与えていていること（モンゴル語を使うのは、中国語能力が低いからとは言えない）、（6）英語や中国語における言語の経済性が意識されていることなどであった。

本研究は、内モンゴルのある学校の調査事例ではあるが、欧州連合（EU）での言語政策にも目配りをし、視野を広く持ちながら少数民族の言語保持に目を向けたこの研究は、今後益々必要とされると考えられ、本研究の意義は大変大きいと言える。

以上、論文審査の結果を踏まえ、当該博士論文が本学において博士（言語文化学）の学位を授与するにふさわしい水準に達したものと判断し、五名の審査委員が全員一致で合格と結論づけた。

【11】

氏 名	ドン・バン・ビン DUONG VAN BINH
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 3 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学 位 论 文 名	ベトナム語における呼称法の本質－夫婦間の呼称法を中心として－
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 富田 健次 (副査) 准教授 清水 政明 教授 鈴木 睦 准教授 筒井 佐代 教授 宮本 マラシー

#### 論文内容の要旨

ベトナム語における呼称の本質については、これまでのベトナム語研究や日越両言語の比較対照研究の中では、全くと言って良いほど看過されてきたか、或いは、不十分な分析しか行われてこなかった。特に、ベトナム語の対称法、自称法に関して、体系的な結論を得るほどの研究はこれまで全く行われていない。本論文はベトナム語の対称法及び自称法の中でもその問題が最も色濃く反映する夫婦間の対称法、自称法に着目し、それぞれの使用状況とその意味を記述し、全体

の用法を体系的に明らかにしようとするものである。

第一章では、第一節で、ベトナム語における呼称法の先行研究とその意義に触れた上で、本論の基本的な立場を表明した。その中で、最も本論文に援用できると思われるものはNguyễn Văn Khang (1999) の、「権力的関係」及び「結束的関係」と言う概念であった。第二節では、ベトナム語における夫婦間の呼称法に特化した先行研究を紹介し、特にMai Xuân Huy (1996)、Bùi Thị Minh Yến (1996, 2001)、Hữu Đạt (2000) の研究成果に触れながら、本論の立脚点を探った。彼らの研究成果を踏まえつつ、筆者の現地調査の結果や内省を基にして、夫婦間の具体的呼称のペアの摘出を試みた。

第二章では、ベトナム語の呼称法の本質を日本語のそれと比較して論じることを試みた。日本及びベトナムは両国とも長期間にわたって、中国の文化と言語の影響を強く受けしてきた。しかし、日本語とベトナム語は元々起源も異なり、言語の類型も異なる。日本語は膠着語型の言語で多音節言語であるが、ベトナム語は孤立語型の言語で単音節言語である。更に、言語的性格も言語習慣も可成り異なる。特にその呼称法は非常に異なる。例えば、ベトナム語においては、どの対話者に対しても、必ず、相手を呼び、自分も呼ばなければならぬ。相手を呼ばなかつたり、自分を称しなかつたりすると舌足らずで、礼儀知らずと言われる。時には何らかの意図があるとさえ思われる。つまり、待遇法の重心はベトナム語の場合、呼称詞の選択そのものにあると言える。言い換れば、相手及び自分を徹底的に呼称し、それによって自分と相手との関係を明示することそのものにあると言える。逆に、日本語においては、交渉の際、誰に対しても、実に徹底して相手を呼ばばず、自分を称しない。対話者及び話者ははつきり定めなければならない場合のみ、呼称詞が選択され、用いられる。故意に相手を呼んだり、自分を称したりすると、集団生活の中で意図的な個人の感情の描出と取られてしまう。

これは、日越両言語における呼称詞、呼称法に関わる最も大きな決定的な相違点である。つまり「呼称」の本質と言えよう。この最重要事項が明瞭に理解できなければ両言語の呼称詞及び呼称法の比較対照研究は意味を成さない。しかしながら、日越両言語の比較対照研究の先人達は、この「呼称」の本質を必ずしも明らかにして来なかつた。そこで、本章では日越両言語の「呼称」の本質に関わる共通点と相違点を概括的に明らかにし、それを前提として、日越両言語の待遇法の違いにまで論を進めて行つた。

第三章では、ベトナム語における呼称の中で最も変化に富んでいるのは夫婦間の呼称であることを論じた。その理由として、まず夫婦の呼称には最初から矛盾が孕まれていることが考えられる。血縁がないのに、婚姻による関係のみで「兄妹」になることが強制されるのである。結婚前の恋愛期から結婚期を経て一生の間、それこそ死ぬまで「虚構」の「兄妹」関係となる。妻は他家の女性でありながら、夫の家庭に入ったその日から夫を兄として敬い、また妻としてつかえ、子供ができたら、「母」の立場になり、更には家族の他の成員に対して「嫁」つまり「娘」として、「妹」として、「姉」として、生活していかなければならない。非常に多くの関係が重なり合っているため、夫婦が互いに愛し合い、理解し合っている時は問題ないが、意見や考え方方に摩擦や不和が生じた時、或いは二人が恋愛結婚でなく見合い結婚など別の理由で結婚しなければならない場合などは、時に地獄のような夫婦生活になってしまう場合もある。そうした親疎、愛憎などの感情的な原因も含めた諸事情がベトナム語の呼称法、とりわけ夫婦間のそれに凝縮しているのである。夫婦間の呼称法を理解すれば、ベトナム語の呼称法の全体像が理解できるとも言える。そのため本論文では夫婦間の呼称法を特化して徹底的に調査し、分析していくことにした。

社会の習慣的な呼称法、つまりは社会によって強制される呼称法であるem「妹」→anh「兄」は常に価値観がつきまとう。Em「妹」は必ず目下であり、anh「兄」は必ず目上である。女は常に一段低い位置におかれ。しかも結婚しているにも拘らず実の「妹」と「兄」の関係が強制される。言葉を換えて言えば、em「妹」とanh「兄」が結婚したことになり、結婚によって一種の「虚構」が出来上がる。つまり、夫婦は一生「妹」と「兄」としての劇を演じ続けることが求められる。

夫婦が呼称词を用いて、互いに感情や気持ちをやり取りする時に、ベトナム語では、二つの段階がある。一つ目の段階は社会的強制とも言えるanh「兄」とem「妹」と言う最も普遍的な呼称词を用いながら、口調や表情や態度で感情や気持ちを表す段階である。つまり、あくまで社会の強制の範囲で感情を表す段階である。二つ目の段階はその社会的強制を破って、呼称词そのもの

を変えることによって、自分の感情や気持ちを表す段階である。夫婦間での呼称法は夫婦それぞれの出自や性格、言語習慣や生活習慣、更には知的レベルや文化程度などにより異なる。呼称法を通じて妻から夫、夫から妻への様々な感情のやり取りがあるのか、ないのか。その際、どの様な口調や呼称詞が選択されるのか。それを細かく観察してみることにした。更には、Nguyễn Văn Khang (1999) の言う「権力的関係」及び「結束的関係」の概念を援用し、そのペアとなった自称詞と対称詞が「権力的関係」なのか「結束的関係」なのかについても判断を試みた。

第四章では、本論文の結論として、妻から夫へ、夫から妻への呼称法が並行的ではなく極めてアンバランスであることを論じた。妻から夫への呼称法より夫から妻へ呼称法の方が遙かに豊かであり、当然のことながら、「権力的関係」を表す呼称法が極端に多いことが分った。上下関係を表す親族名称を借りて「権力的関係」を表す呼称詞とするだけでなく、人々、上下関係或いは「権力的関係」を表さない固有の人称代名詞、指示代名詞、一般名詞を借りてわざわざ「権力的関係」のニュアンスを出すようにまでなってきている。これらは表面的には「結束的関係」に見えるが、その実は「権力的関係」である場合が多いことにも気が付く。

例えば、夫から妻へは通常、anh「兄」→em「妹」であるが、この「妹」に名前を付けて呼ぶと（付表の2.1.3）、表面的には名前の呼び合いで、「結束的関係」に見えるとしても、ベトナムの社会では直接名前を呼ぶのが許されるのは目上の人からのみであり、そのため「権力的関係」ははらゆるむことはなく逆に「権力的関係」の強化につながってしまう結果となる。

逆に、妻から夫へは勿論em「妹」→anh「兄」であるが、この「兄」に例えば夫の名前を付けて呼ぶと（付表の1.1.3）、逆に「権力的関係」がやややるむ。何故なら、目上を目下のように呼ぶことで、妻の夫に対するある種の「要求」が見て取れるからである。

また、例えば、妻が自分をmẹ「母」で呼び、夫をbố「父」と呼ぶ場合（付表の1.2.1）などは、名前を付けようとつけまいと完全に「権力的関係」の否定であるが、夫から妻への呼称、bố→mẹの場合（付表の2.2.1）、妻の名前を呼ぶと、どうしても「権力的関係」の気持ちが残ってしまう。このように完全に平等に見える「結束的」呼称でも、前提に「権力的関係」の表示がある限り依然としてアンバランスのままなのである。

また例えば、妻が自分をtǎo「一人称: 親・卑称」で呼び、夫をbà「祖母」で自称しながら、夫をmày「二人称: 親・卑称」で呼ぶ呼称（付表の1.3.1）などは、妻から夫への「権力的関係」の故意的表示そのもので、逆向きの呼称は全く存在し得ない（付表の該当箇所が空欄）。

更には妻がtōi「一人称: 中立」で自称しながら、夫をanh「兄」で呼ぶこと（付表の1.6.1）に対しては、一応対称に「権力的関係」を認めていても、自称でその関係を崩したいとの意図がある。逆に夫が自分をtōiで呼ぶ時（付表の2.5）は妻をどの呼称で呼んだとしても、やはり「権力的関係」の表示であり、自称anh「兄」（付表の2.1）より、それがやや曖昧になるだけである。

また、夫がtao「一人称: 親・卑称」で自称する時（付表の2.7）は、妻を何と呼ぼうと既に「権力的関係」が表示されており、そのため、逆に妻がこれで自称することは普通は許されない。唯一、tao「一人称: 親・卑称」→mày「二人称: 親・卑称」の呼称（付表の1.8.1）が許されるだけである。自分をtao「一人称: 親・卑称」で自称しながら、夫をmày「二人称: 親・卑称」で呼ぶことによって、夫への「平等」を敢えて主張する感情や気持ちを表す唯一の呼称法である。Tao「一人称: 親・卑称」→mày「二人称: 親・卑称」は、人々家庭外で同等、目下の者に対して用いられる呼称である。それが家庭内に持ち込まれて、夫婦間で社会的に一段地位が高いとする夫から一段地位が低いとする妻に対して改めて用いられるようになる。要するに目上と見なされる夫から目下と見なされる妻に対して用いられることが社会的に認められたことになった訳である。これは、「権力的関係」の現われであることが分かる。そのため、逆に地位の低い妻がtao「一人称: 親・卑称」を用いると（付表の1.8.1）社会的に批判される。長く家庭内の暴力などを受けていた妻が、我慢の限界を超えた場合などにしか用いることができない。

更には、妻がthiép「妾: 女の自称」で自称（付表の1.9）したり、thiépにtōi「一人称: 中立」を付けて自称（付表の1.10）しながら、夫をchàng「男の若者」で呼んだりして、夫と自分との関係性を否定し、「結束的関係」を表そうとしたりするが、thiépそのものが元来「女性の卑下した自称」であり、結果的にはem「妹」以上に権力的で封建的な呼称であることに何ら変わりはない。妻がngười ta「人: 一般」で自称する呼称法（付表の1.11）なども妻から夫への「結束的関係」

表明要求の現われであるが、夫は逆にこれで自称しない点（付表の該当箇所が空欄）でアンバランスであり、眞の「結束的関係」とは言えない。

Dâng này 「こちら」やdây 「此処」のように場所を表す語で自称しながら、相手を呼ばない呼称法（付表の1.12、1.13、2.8、2.9）は、妻から夫への呼称においても、夫から妻への呼称においても共用され、夫婦が互いに平等に感情や気持ちを表し合うことができるが、一方、夫がdây 「此処」で自称しながら、妻をmày 「二人称：親・卑称」で呼んだり（付表の2.9.1）、thảng này 「この男の若者」で自称しながら、妻を呼ばないような呼称法（付表の2.10.1）は、夫から妻への呼称法にのみ見られる現象であり、この呼称法は、理論上では、「結束的関係」を表しているように見えるが、やはり實際上は、「権力的関係」を表していると見なせる。

更には夫から妻への呼称法のみで用いられる、妻をcô 「叔母」（付表の2.5.12）やmày 「二人称：親・卑称」（付表の2.9.1、2.11.6）で呼ぶやリ方も、理論上は「結束的関係」を表しているように見えるが、實際上では、極端な「権力的関係」の表示であることには変わりない。

「結束的関係」のように見えても、上のようには依然として「権力的関係」が隠れている場合が多いことが論証されたと思うが、完全に平等な「結束的関係」の表明として最近注目を集めているのが、妻と夫がそれぞれこれまで呼称詞として認められていなかった「妻」そのものを表す語、「夫」そのものを表す語である、親族名称ではない、言わば「役割」で呼び合うようになつていていることである（付表の1.5、2.4）。またベトナムの呼称の原則を逆手に取って、妻も夫も互いに全く呼び合わないことによって相手との関係性を否定し、互いに眞の「結束的関係」を表そうとすることがある（付表の1.14.5、2.11.7）。これらのこととは以前には全く見られなかつた現象である。もし、これが普及すれば、夫婦は封建的呼称の束縛から完全に脱却して、完全な「平等」を手に入れるができるかも知れない。不満の表明のdâng này 「こちら」→ø（付表の1.12、2.8）やdây 「此処」→ø（付表の1.13.1、2.9.2）のように「場所」を用いた呼称の相互性にもその兆しが感じられるような気がする。日本語の呼称詞の「あなた」や「お前」のように、本来場所を表す名詞が用いられているのも参考になるかもしれない。

本論文ではベトナム語の呼称詞、とりわけ夫婦間の呼称法の詳しい研究を通して、日本語とベトナム語における「呼称」の本質が極めて異なることを論じた。ベトナム語においては、日本語と異なり、徹底的に相手及び自分を呼称し、それによって自分と相手の関係を明示することが求められる。つまり、ベトナム語の呼称は単純に言えば「関係の表示」であり、それによって相手及び第三者との距離を表示するものである。その操作が家庭内においても、家庭外においても基本的には親族名称（呼称）によってなされるのである。時に親族名称（呼称）以外の語も用いられるが、それらは、逆に親族関係になぞらえるのを拒む意図があり、関係を逆に曖昧にする意味がある。原則に逆らって全く呼称をしないのも、同様の効果をねらったものである。この働きはプラスの表象にもマイナスの表象にもなることがあるので、この使用には細心の注意を要する。日越両言語比較対照の研究者にとっても学習者にとっても両言語のこの呼称の本質を深く理解することは極めて重要なことである。

#### 論文審査の結果の要旨

『ベトナム語における呼称法の本質—夫婦間の呼称法を中心として—』と題された本論文は、ベトナム語の文法諸事象の中でも最も難解で最も把握の困難な事象であり、外国人ベトナム語学習者のみならずベトナム語母語話者自身をも悩ます永遠の課題である呼称詞・呼称法の本質にまで迫ろうとする大胆かつ意欲的論文である。

修士論文『日越両言語の比較対照研究—自称詞、対称詞、他称詞を中心に—』（名城大学大学院国際文化研究科）において、日越両言語の呼称詞・呼称法の類似点と相違点を概括し、ベトナム語の呼称法が文法事象としての待遇法に深く関わることを正しく指摘したにも拘らず、そのことを理論化するにはまだ至っていないかった。本論文では、この視点のもと、今一度原点に立ち戻ってベトナム語の呼称詞・呼称法を徹底的に洗い直し、その中で、自称詞と対称詞がベトナム語では常にペアとしてセットされることを強く認識し、わけても、夫婦のペアにそれが正に凝縮していることに気が付き、このペアにこそ、ベトナム語の呼称法の本質が隠されているのではと考え、論点を一気に夫婦間の呼称に絞って広範かつ綿密に調査・研究することを試みている。

そもそも、ベトナムの呼称法がこのように複雑になった、その原因の一つは、恐らく、双系的社会から、父系的社会へと代わる過程で、中国中原の漢民族の直接的・間接的支配を受け、その思想を受容し、それまでの村落中心主義から家族中心主義、一族中心主義へと向かい、その強化のため細密かつ複雑な親族体系が主として漢語の用語を借用して確立され、その綿密にコード化された一族表の中に各個人が明確に位置付けられたことにある。まるで一族内部での役割分担の確立と言つても良いかも知れない。個々人は一族のどの位置にあるのかを強く意識しながら日常生活を生きることが求められるようになったのである。その「位置取り」に応じて、相対する人との関係を瞬時に判断し、その関係を反映する適切な自・他呼称のペアーをまた瞬時に選択し、まるで「合言葉」でもあるかの様に「名乗り合う」ことから会話を始めなければならなくなつた。この「名乗り合い」で、相手との関係が確認され、漸く、安心して対話がなされるのである。つまり、対話の前提が自・他の関係の確認と言える。これは親子でも兄弟でも同様であつて、会話の一文一文でこれがなされなければならない。それを省略すると何らかの意図の表示と受け取られてしまい、特に上下関係に基く会話で下の者がこれをすると「無礼」と見做され批判の

対象となってしまう。しかもそれが家族・一族の中だけに留まらず、社会にも拡大され、社会全体が一族に擬され、個々人は同様の「位置取り」が厳しく求められるようになったため問題は一層錯綜してしまった。こうして自己は実際の一族と「仮構」の一族の両世界の中での二重の「位置取り」が求められ、しかもそこで用いられる用語は全く同一の親族名詞であり、これがベトナム語の呼称法を更に混乱に陥れる主要因となっている。そして一層の困難をもたらすのが正に「仮構」そのものの夫婦の呼称法である。他家から来た嫁は「仮構」の一族から実際の一族へ言わば「横すべり」した存在であり、実際の一族の中でやはり「位置取り」がなされなければならない。そこでベトナム人が思いついたのが、夫婦を「兄妹」にしてしまうと言う極めて乱暴な方法だった。つまり、実際の一族とは全く関係ない社会の一員であった人が嫁として一族の成員となった途端、夫の実の妹として登録されるのである。しかもベトナム社会では夫婦は依然として別姓のままであるから他家の姓のままで夫の実の妹になるのであり、そこから様々な苦悩と矛盾が生じるであろうことは誰が見ても明らかである。本論文は、この正に「権力的関係」とも言える呼称の固定化によって生ずる矛盾が、如何に呼称の変遷に反映するのかを綿密な調査と深い内省に基いて解明しようとした画期的論文と言える。妻から夫への自称・対称のペア、逆に夫から妻への自称・対称のペアの実態と変遷を、アンケートやインタビューの手法を用いて広範かつ徹底的に調査・収集し、その一つ一つのペアの生まれる、二人の心理的要因、環境的背景などを実に丁寧に辿って理論化しようと努めている。平等を標榜する社会主义社会に残る封建主義的遺制とも言える現象に手をつけるには相当の勇気と意識の改革が求められるが、筆者はこの難問に真摯に取り組んだと高く評価できる。

但し、その理論化の過程で用いられた「権力的関係」と「結束的関係」の用語については定義付けが曖昧で、両関係にもプラスの意味とマイナスの意味があり、また両関係で割り切れない関係も存在し、説明の理解に今一つ無理が見られた。また

本論文が社会言語学的に意味を持つには背景となるジェンダーに関わる文化についての考察が必要であり、その点についての言及が少なく、問題として指摘された。現社会主义政権が如何なる社会を目指そうとしているのか、その根幹に関わる問題であり、本人も含めた真摯な取り組みが期待される。

これらのこと総合的に判断し、本審査委員会は、本論文が博士（言語文化学）の学位を与えるにふさわしい論文であると判断した。

## 【12】

氏 名	さくら い ち ほ
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 26134 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	言語的マイノリティの子どもたちのバイリンガル読書力の発達
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 真嶋 潤子 (副査) 教授 鈴木 瞳 准教授 筒井 佐代 教授 大上 正直 トロント大学名誉教授 中島 和子

## 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、日本国内の言語的マイノリティの子どもたちの母語と日本語の二言語での読書力の発達の実態を解明し、その結果に基づき、学校社会において彼らの言語教育の指針となり得る読書力の発達段階指標を提唱することである。  
第1章では、本研究に着手した背景として、日本国内の言語的マイノリティの子どもたちへの言語教育施策の歴史的変遷を概観し、現状の課題を提起した。彼らへの言語教育の施策は、それが開始された20年前と比較すると一定の進展を見せてきた。それぞれの研究や取り組みが果たした貢献は大きかったが、依然として、彼らの教科学習言語能力(Academic Language Proficiency; Cummins, 2003)の実態解明やその指導法はほぼ手つかずといった状態であり、現在では、一見、日常的な会話の流暢度(Conversational Fluency; Cummins, 2003)には問題なさそうな日本生まれの言語的マイノリティの子どもたちの低学力など、20年前には指摘されていなかった新たな問題が浮上してきている。これは、佐藤(2009)が「対処療法治的な施策」と指摘するように、日本語・日本文化だけを背景にもつ子どもたちを対象としたモノカルチャルな教育システムの中に、その前提から外れる子どもたちを当てはめるというギャップがもとで生じる問題への対処を出発点とした経験的・実践的研究が多くを占め、彼らの言語発達の実態を包括的に捉え、そこを出発点とした教育指針の提案、教育的枠組み全体を再構築するといった動きにはつながって来なかつたためであると考える。  
よって第2章では、そもそも言語的マイノリティの子どもの実態に即した有益な教育施策とはどのような方向性に向かうべきなのかという点を、原点に立ち戻って考察するために、バイリ

ンガル教育分野での先行研究を概観し、本研究の理論的基盤とした。移民の受け入れ先進国であるカナダなどでは、二言語相互依存仮説 (Cummins, 1981他) に代表されるバイリンガル教育理論に基づき、二言語(多言語)での具体的な教育実践が効果をあげているためである。

そして、このバイリンガル教育理論において、言語的マイノリティの子どもの学業の達成のために必要不可欠である(Guthrie, 2004他)とされるリテラシー、特に読みの力の発達の実態解明を本研究のテーマとし、二言語読書力調査に取り組むこととした。

第3章では、日本国内の言語的マイノリティの子どもの二言語読書力調査を実施するにあたり、国内外の認知心理学、発達心理学分野でなされている第一言語、第二言語での文章理解や読書研究を俯瞰した。そして、本研究で扱う読書力の範囲を、秋田(1997)を参考に、*emergent literacy* アプローチの立場から、社会的要因としての1) 読書への関わりや読書習慣(読書の質と量)、社会的心理的要因とでも言うべき2) 読書に対する興味・態度、心理的要因としての3) 読書行動(ストラテジー又はメタ認知)、4) 音読行動(文字の符号化と単語の同定)、これらの力を総合した結果としての5) 読解力(Kintche(1998)の状況モデルへの統合と心的表象の形成までの)の5つの側面と定義した。

第4章から第6章では、以上を踏まえ実施した2つの日本国内の言語的マイノリティの子どもの二言語読書力の実態調査について述べた。一つは、日本生まれの言語的マイノリティの小学生(N=63)の日本語読書力に関する調査(調査1)であり、2008から2009年に、ある一つの集住地域の小学校に通う中国ルーツの子どもたちに対して実施したものである。この調査1では、同じ地域の小学校に通う日本語を母語とする子ども(N=92)の読書力調査も同時に実施し、同じ学校環境の中で学習する二つのグループの比較を行った。

もう一方は、2009年実施の南米スペイン語圏ルーツの中学生(N=52)に対するスペイン語と日本語の二言語での会話、聴解、読書力調査(調査2)である。第4章ではこの2つの調査の研究課題、調査対象者と対象フィールド、そして、調査方法を示した。その中で、特に、調査対象者が発達段階段中ににある子どもであるという点を踏まえ選択した、一对一の対話形式の言語能力調査という本調査方法の意義についても述べた。

第5章では調査1の結果をまとめた。学年相応の日本語読書力があると判定されたのは、日本語を母語とする子ども(Native Speakers of Japanese:以下NSJ)が約5割(48.9%)であるのに対し、日本生まれの中国ルーツの子ども(Native Speakers of Chinese:以下NSC)は1割強(12.7%)であるということが明らかとなった。さらに、この日本生まれNSCは、中国語の読み書きの力は習得していない(3名のみが文字の習得段階)ということもわかった。読書力の内部要因の一つとして、音読速度や区切り方に現れる文字の符号化、単語の同定の処理がテキストレベルの決定に影響しており、読書力が学年相応レベルに到達していない子どもの場合、到達している子どもよりも、この符号化処理に時間がかかる傾向があることが示された。NSCとNSJを比較すると、低・中・高学年ともに音読速度に有意な差があった。読解力判定の指標としたあらずじ再生においても、1年生では、NSCとNSJとの間に、エピソード間およびアイディアユニット間の統括的統合率に有意差が見られた。得点の高いグループは、複文も使用しながら、支援を得ずに一人であらすじ再生ができるのにに対し、そうではない子どもは、単語・単文以上の発話を見られず、文を完結させるために、テクストの支援が必要であった。中学年になると、全体的に支援必要度は減少するが、読解力得点の高いグループとそうではないグループでは、あらずじ再生が全体に及ぶか一部に偏るかという点、行間の解釈、意見に差が見られた。高学年でも同様に、行間の解釈、そして、主題の解釈とそれに対する意見に差が見られた。日本生まれNSCの70%が得点の低いグループに属しておらず(NSJは37%)、以上の差は、NSJ、NSCグループ間の差として現れる傾向にあることがわかった。この結果には、読書の環境要因が影響していることも示された。テキストレベルの決定には読書の質が、読解力得点には読書の質と量が影響していた。また読書力レベル規定の直接的な要因ではなかった読書嗜好も、読書の質、量と中程度以上の相関があることもわかった。学年相応の読書の質と量があるとされたNSJが33名(35.9%)であるのに対し、NSCでは5名(7.9%)であり、読書嗜好は、低学年ではNSC、NSJ共に8割弱の児童が「本が好き」と回答しているが、中・高学年ではNSJは6割程度、NSCは3割、2割と読書への嗜好が薄れる傾向が確認された。これらの結果から、読書力を身につけるには、いかに読書を好きにさせ、よりよい読書習慣を身につけるかが重要であることが示唆される形となつた。

第6章には、南米スペイン語圏ルーツの中学生(N=52)を対象とした調査2の結果をまとめた。日本語の学年相応のテキストを読み読解力得点が高かった子どもが8名(15.3%)、スペイン語は11名(21.1%)であった。両言語ともに学年相応レベルの読書力があると診断された子どもは1人しかいなかつたが、1学年下のテキストを読んで読解力得点が高かつたものを含めると5人(9.6%)が該当した。先行研究と同様に、スペイン語の読書力は入国年齢、日本語読書力は滞日期間との有意な相関が示されたが、本調査では二言語の読書力とともに暦年齢が一番の予測要因であった。<sup>2</sup>二言語の関係を見ると、二言語の読解力得点、テキストレベル、そして聴解力にも中程度の有意な関係が見られた。質的分析からは、スペイン語での読書力がある子どもは入国から2-3年弱という短期間で日本語の読書力が学年相応レベルに近づくのに対し、調査1同様に母語の読書力を獲得していない低年齢児など、日本生まれであっても日本語の読書力が低迷している子どもが多くいることも明らかとなつた。特に、音読の流暢度は、母語で文レベルの読みに移行している子どもは日本語でも早く文筋レベル以上の読みに移行することがわかつた。また、日本語の読書力しか獲得していない子どもが文筋レベルの読みの段階ではまだ黙読が出来ないので対し、母語で文レベルの音読が出来る子どもは、日本語が文筋レベルの読みの段階で

既に黙読ができるということも明らかとなつた。また、推論などの説解ストラテジー使用に関しても、一つの言語において使用していることをもう一方の言語でも使用するということが確認された。さらに、聴解のあらすじ再生課題の分析から、一言語で単文生成以上の会話力を獲得している場合に、事実理解、行間や主題の解釈、そして主題に対する意見といった談話レベルの理解力に非常に高い相関が見られることがわかつた。このことから、一言語で談話レベルの理解力を高めておくことによって、もう一つの言語の力が単文生成以上に達した時に、プラスの転移につながるという考察が導き出された。

第7章では、以上の調査結果を総括した上で、Hill(2001)のDevelopmental Reading Continuum 及び文部科学省の学習指導要領(改訂版)を参考にし、日本の学校社会において言語的マイノリティの子どものための言語教育の指針となり得る日本語読書力の発達段階指標を考察した。これは、本調査で対象とした小学1年生から中学3年生までを5つの年齢枠(6-7歳: 小学1年生、7-8歳: 小学2年生、8-10歳: 小学校中学年、10-12歳: 小学校高学年、12-15歳: 中学生)で区切り、それぞれの年齢枠を、滞日期間を目安として6つの読書力レベル(ステージ)に分け、その年齢枠及びステージごとに、読書力の発達段階を記述したものである。読書力は、初めの定義に従い、1) 読書習慣(質・量)・興味・態度、2) 読解力、3) 音読行動、4) 読書行動(ストラテジー又はメタ認知)と、読解力の一部に組み込んでいた、5) 語彙や漢字の側面から捉えた。そして、今回は日本語読書力に限ったため、6) 母語使用的側面を加えた。読書力の個々の側面を、一人一人の子どもにも合わせて、段階的に、そして包括的に伸ばしていくよう、「今できること」と、「次に目指すこと」が一目で分かるように表した。この読書力の発達段階指標は試案の段階であり、今後、記述の妥当性のさらなる検証が必要であるが、理論に基づき実施した読書力の基礎調査の結果をこのようにして教育現場に還元できるようにした点は、教育分野の研究として一定の貢献を果たしたと考える。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、現代日本社会の喫緊の課題の一つである、外国にルーツを持つ「言語的マイノリティの子ども」に対する言語教育施策に、大きな一步を提示する重要な研究である。

本研究は、バイリンガル教育理論の枠組みを基盤とし、言語的マイノリティの子どもの学業の成否の鍵となる、母語と日本語の二言語の読書力の実態をまず調査した。その上で、効果的な教育実践のための重要なツールとなるであろう読書力の発達段階指標を作成すること目的としている。

外国にルーツのある児童生徒への言語教育に関する分野の研究では、日本では少数のケースを扱う事例研究が多く、本研究のような横断的研究はまだ少ない。ことに、子どもの母語と日本語の関係、しかも学力に直結する読書力に関する極めて精緻で信頼性の高いツール(DRA-J、DRA-S)の開発に関わりつつ調査した本研究は、意欲的かつ画期的であるだけでなく、200名を越す子どもたちへの対面型の会話力と聴解力、さらに読書力の調査から得たデータに基づく実証研究の結果は、圧倒的な説得力を持っている。

成果物としての「読書力ステップ」(試案)は、説得力を持ち教育現場での活用が期待できる優れたものに仕上がっているが、本論文の圧巻はやはり207名の子どもたち一人一人に向き合って対面調査により得た音声データの文化化データから「読書力」を分析した4、5、6章である。

第4～6章では、調査1として2つの小学校において、全学年から抽出した中国にルーツを持つ日本生まれの児童(N=63)と統制群としての日本語母語話者の児童(N=92)の「読書力」をDRA(発達的読書力アセスメント)に基づく評価ツールを開発した上で用いて調査した。調査2では、南米スペイン語圏にルーツのある言語的マイノリティの中学生(N=52)について、日本語と母語の両方について多角的に調査している。

日本生まれで日本語母語児童と同じ地域社会に育つマイノリティの子どもたちは、就学前にいずれの言語でも「本の読み聞かせ」をほとんど受けられており、すでに日本語母語児童とは差がついていることなどから、1年生で9割が流暢に音読できる日本語母語児童と比較すると、中国ルーツ児童では3割強である。またこの子どもたちは中国語の文字学習はほぼ皆無である。読解力判定の指標となった「あらすじ再生」においては、読書力が低い子どもは、命題的テキストベースを構成する段階の処理がおぼつかないという様子が観察されている。また読書嗜好について調べた結果、中国ルーツ児童も日本語母語児童も低学年では同様に本が好きであるのに、中国ルーツ児童は読書力がつく前に嫌いになってしまった傾向も明らかになつた。

母語の読書力を獲得していない日本生まれの言語的マイノリティの子どもの多くが、日本語母語児童と比較すると日本語の読書力獲得においても困難を抱えている現状が示された。その要因として影響のある、社会的要因、社会心理的要因、心理的要因のどれもがそのような子どもにとって不利になるものであることが指摘されている。その実態を踏まえると、二言語環境にいる子どもたちに、日本語母語話者の子どもたちと同じ教育方法で日本語の読み書きを指導するのは、適切なのかという当然の、しかし重要な疑問が呈されている。第6章では、読書に対する興味関心が喚起され、読書の質と量を高められるような教育環境を提供することの必要性が確認され、その教育環境を読書力と会話力、聴解力を、母語と日本語の両方で包括的に診断し、関係性を分析した結果が提示されている。

2言語について聴解力を分析するのに、アイディアユニットに分析した上で、エピソード分析法を用いて、子どもの発話の文化化データからそのユニットの出現率を調べている。聴解力と会話力の内部相関は基礎言語面においても認知面においても高い相関を示した。また二言語の相関はかなり強い相関を示している。会話力については二言語の相関が出たが、特に会話力の認知面と聴解力で高い相関であつ

た。ここから、母語での高い聴解力が、日本語の高い談話レベルの聴解力獲得の転移が可能であることを示唆している。スペイン語の読書力を身につけて来日した子どもについて、母語の読書力が高いほうが日本語の読書力も高いことが示された。日本生まれで日本語の読書力が低迷している児童とは対比をなすことは示唆的である。

以上のような結果を踏まえた上で、その成果として読書力の発達段階指標を作成している。これは読書力の発達を見据えて長期的な指導の指針を提示しようとするものである。本研究の成果は、日本のこれからからのバイリンガル教育に重要な指針となるものであると評価できる。

以上、論文審査の結果を踏まえ、当該博士論文が本学において博士（言語文化学）の学位を授与するにふさわしい水準に達したものと判断し、五名の審査委員が全員一致で合格と結論づけた。

### 【13】

氏 名	篠崎直也
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 26139 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
言語社会研究科言語社会専攻	
学 位 論 文 名	ニコライ・エヴレイノフの演劇論と上演活動における「身体」
論 文 審 査 委 員	(主査) 言語文化研究科教授 堀江 新二  (副査) 言語文化研究科准教授 ヨコタ村上孝之 文学研究科教授 市川 明 文学研究科教授 永田 靖 神戸大学国際文化学研究科准教授 植岡 求美

#### 論 文 内 容 の 要 旨

本論のテーマは演出家、劇作家、演劇研究家ニコライ・エヴレイノフ（1879－1953）の演劇論と上演活動における「身体」の問題である。エヴレイノフにとって「身体」は、そもそも法律学院生時代の卒業論文『ロシアにおける肉体刑罰史』（1901）からの一貫したテーマであった。彼の「演劇性」の問題は、特に今日における身体論の諸問題と重なっている部分が多く、後の様々な演劇論や哲学の先駆であると多くの研究者が見なしている。論文では、復元、感染、解放、制度化といった様々な立場における「身体」をエヴレイノフの演劇論とその上演活動を通じて考察する。

そもそも、肉体を用いることが一般的な前提条件である演劇において「身体」を論じるというのは自明のことである。しかし、それでもなお「身体」の復権が問題となっているという状況はまさに肉体ではなく「身体」が忘れられていたということに他ならない。演劇に限って言えば、当時のロシア演劇界は「身体」を意識するような空間を失っていたのである。

本論では全四章において考察するエヴレイノフの上演活動はそうした「身体」的な空間を劇場内に、

または劇場を飛び出た社会全体に、さらには個々人の意識内にまで侵入して強引なまでに観客を扇動しようという試みであり、その上演のプロセスやその後の反響を考察することによって、彼の演劇論と実際の上演との間の差異を明らかにすることが目的となる。

考察の結果として期待されるのは、エヴレイノフのロシア時代における活動がより明らかになること、彼の演劇論や実践が20世紀の演劇史、思想史、カルチュラル・スタディーズといった文脈における位置づけられるのか、そして、現代におけるその応用可能性を示唆することである。

第一章では、エヴレイノフが初めて演出家としての活動を始めた「古代劇場」の活動の詳細を明らかにする。この頃発表した著書『演劇それ自体』でエヴレイノフは当時の自然主義演劇やスター俳優による紋切り型演劇を徹底的に批判し、演劇本来の「演劇性」が失われていることを指摘する。エヴレイノフにとって真に「演劇的」な時代は古代から中世であり、まずはこの時代の演劇の復元を試みる。

彼が注目したのは当時の俳優や観客の復元であった。肉体刑罰史などの研究を通して肉体そのもののみならず、肉体から生まれる空間や感覚、そしてそれが同一の空間にいる人々に感染していくような、広義の「身体」をエヴレイノフは既に意識している。

「古代劇場」における「身体」の復元は、「身体」を通じてある時代の上演環境そのものを俳優が体现し、さらにはかつての演劇的であった生活（エヴレイノフにとってはここが目指す所である）、そしてその「身体」が集団の個々に感染する様子を復元するという作業だった。復元された俳優の「身体」は、そのような演劇的な生活への献身であって、エヴレイノフが意図したのはこうしたより広義な意味での感染する「身体」、中世の「演劇性」を観客に体験させることであったと考えられるだろう。

第二章では、エヴレイノフ編著の『舞台における裸体』とコミサルジェフスキヤ劇場における『サロメ』を中心論じる。「古代劇場」での過去の演劇の復元と平行して、エヴレイノフは過去の時代の演劇において、裸体が美の一つの象徴として扱われていたことに注目する。裸体もまた当時は宗教画のモチーフとして描かれた以外は包み隠されていたものだった。同時代のシンボリズムと相俟つて、または写真の登場による裸体写真の流布によって、裸体は一つの流行ともなっていく。

裸体は「古代劇場」での「身体」の復元と共に共通の性格を持っているものの、さらに、現在でも変わらず存在し続ける裸体の直接性は検閲やモラル、芸術論争など別の問題を浮上させ、近代の「身体」が制限されてきた過程を浮き彫りにする。裸体の記号性が過去と現在では異なっていることに注目し、エヴレイノフはさらに「ありのままの身体」と「芸術的な身体」の効果の差異を指摘する。

「古代劇場」や『サロメ』の上演で、結果的にエヴレイノフはそうした復元によって現代の演劇を、さらには社会を演劇化することの限界を感じる。エヴレイノフはあくまで演劇人であり、実際の劇場空間、実際の観客が彼にとっては現実的な対象だった。エヴレイノフが復元した古代や中世演劇の要素はコメディやパロディという形で彼の創作の一貫した基盤となる。キャバレー劇場『歪んだ鏡』は

彼のそうした創作の芽が一気に開花した場であった。第三章は『歪んだ鏡』でのエヴレイノフを論じる。

演劇の復元で観客を巻き込むことに限界を感じたエヴレイノフにとって、自分が意図したことを観客に伝えるためには装置が必要だった。その代表例が彼の『モノドラマ序説』である。一人の人物の心象を舞台に出現させたモノドラマで、エヴレイノフは当時の心理学を用いながら、肉体と精神の関連を探求する。現実の社会を演劇化することの困難を痛感したエヴレイノフは、『自分自身のための演劇』において、極めて個人的な、個人の脳内の空想とささやかなその実現を演劇の一つの形として提示する。そうした個人の体験を集団で体験しようという試みがモノドラマだった。観客の「身体」はここでは劇場の大きな一つの「身体」の中に吸収される。

第四章では群集劇『冬宮奪取』を取り上げる。内戦を逃れ地方にいたエヴレイノフは、革命による社会状況の変化を目の当たりにする。エヴレイノフの望む形とは異なっていたかもしれないが、彼が変化させようとしていた社会は確実に変わっていた。モノドラマでエヴレイノフが試みていたことを、より拡大して実験できる可能性を彼は得る。

過去の演劇で試みた「身体」の復元と「身体」の感染、モノドラマで試みた集団を一つの大きな「身体」にすること、『冬宮奪取』ではそうした可能性の具現化を通して、大きな「身体」がメディアとして、より社会に対して強力に作用することをエヴレイノフは実感として感じていた。彼の中で常に煮えたぎっていた社会の演劇化への希求が噴出していく。しかし、それはプロレタクリト演劇との奇妙な符合を生み、その対立の中でエヴレイノフは結果的にロシアを出て行くのである。

こうした数々の上演活動を通じて、人間の「演劇的本能」を演劇以前に見出し、劇場を「演劇的本能」を活性化する場であると見なしていたエヴレイノフにとっての演劇とは最終的に個人の自由な想像力を拠り所とする「自分自身のための演劇」であった。そのためには、「身体」という感覺もまたより拡張したものとなる。同様に、「身体」が広がりを見せ、「リアルな身体」が曖昧になりつつある現代において、彼の実践は貴重な先例となっていると言えるだろう。

#### 論文審査の結果の要旨

提出された論文「ニコライ・エヴレイノフの演劇論と上演活動における『身体』」は、ロシアの演出家、演劇研究家で、革命後はフランスへ亡命したエヴレイノフの演劇論と実際の上演活動を「身体」をキーワードにして論じたものである。

著者は、エヴレイノフの大学における卒業論文が「ロシアにおける肉体刑罰史」（1901年）だったことに注目し、エヴレイノフがせまい意味での「肉体」の問題から出発し、「復元」、「感染力」、「解放」、「制度化」といった演劇の様々な位相における広い意味での「身体性」を理論的・実践的に追い求めたと論じる。本論文は、エヴレイノフの演劇論と実際の上演を時系列的に紹介・分析しつつ、彼の演劇論と実際の上演との間の差異を明らかにし、その現代的な意義を示すことがある。

第一章では、「復元される身体」と題して、著者はエヴレイノフの初期の演劇活動、古代劇場の復元について紹介し、それが古代や中世における「演劇性」を観客に体験させる意図に基づくものであったと論じている。

また第二章では、「舞台における裸体」と題して、エヴレイノフがペテルブルグで上演したワイルドの『サロメ』が論じられている。ここで著者は、エヴレイノフが「ありのままの裸体」と「芸術的な裸体」を区別し、前者の持つ表現力を重視したが、当時の検閲によってそれが活かされなかつたと述べ、しかし、そのコンセプトが現代では活かされていると論じている。

第三章では、「モノドラマにおける身体」と題して、エヴレイノフのキャバレー劇場「歪んだ鏡」における上演活動が紹介されている。これはいわゆる「独り芝居」ではなく、ある一人の人物の心象を舞台に出現させたもので、著者はエヴレイノフが、それまでの「古代劇場」や「サロメ」で限界を感じていた観客と舞台とをより密接に結ぶ「身体表現」を狭いキャバレー空間に実現しようとしたと指摘している。

第四章は、「マス・メディアとしての身体」と題され、エヴレイノフが後世に名を残した「群衆劇」＝「冬宮奪取」を紹介している。これは、1917年のロシア革命の「復元劇」で、1万人の俳優と15万人の観衆が参加する壮大なパフォーマンスだった。これを著者は「人間の持つ演劇本能の活性化」というエヴレイノフの演劇論の一つの必然的な帰結と見なしている。しかし、ソヴィエト権力が自発的な群衆のパフォーマンスを抑制する政策を始め、エヴレイノフのロシアでの活動は終止符を打たれてしまった。著者はロシア時代におけるエヴレイノフの演劇観、そして多くは失敗に終わったその実験的上演が、現代の様々な「身体表現」の貴重な先例となっていると結論づけている。

これまで、ロシアでも日本でもエヴレイノフの全体像を明らかにする研究が皆無に等しいなか、著者は360点に及ぶロシア語・英語文献に目を通し、その全体像を明らかにしており、これは高く評価されるものである。また「身体」論を手がかりに彼の現代への影響を論じた点もおおむね成功していると思われる。一部論理の飛躍や説明不足が見られるが、致命的欠陥というよりは、今後の研究課題としてとらえるべきものであり、本論文の全体的な価値を低めるものではないという結論に至った。

上記評価に基づき、本審査委員会は、本論文が博士（言語文化学）の学位を与えるにふさわしい論文であると判断した。

【14】

氏 名	陳 麗 (CHEN LI)
博士の専攻分野の名称	博 士 (言語文化学)
学 位 記 番 号	第 26140 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語社会研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	劉呐鷗研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 言語文化研究科教授 青野 繁治 (副査) 法学研究科教授 田中 仁 准教授 平田 恵津子 言語文化研究科准教授 今泉 秀人 言語文化研究科准教授 林 初梅

#### 論文内容の要旨

劉呐鷗（1905～1940）は日本統治下の台湾に生れて少年時代から日本語を学び、中

学校を卒業した後日本に留学した。1926年留学先の日本を離れて中国の上海に渡り、福建人と自称して文学活動を始めた。上海で知りあった文学仲間と一緒に書店を開いて雑誌を刊行し、翻訳及び文学創作を試みた。1930年以降劉呐鷗は小説の筆を折り、映画界で活躍するようになった。流暢な日本語を活かして映画界の日本人と綿密な往来を繰り返した。1940年汪精衛政府主催のメディア「国民新聞社」の社長に就任したわずか二ヶ月後に暗殺され、死後「漢民族の裏切り者」（“汉奸”）の名を冠せられている。

劉呐鷗が翻訳した短編小説集『色情文化』は新感覺派の作品が大半をしめており、該書の付録には新感覺派のことが紹介されていた。彼の創作した短編小説集『都市風景線』に新感覺派の特徴が見られることもあり、劉呐鷗は中国の「新感覺派の作家」と呼ばれるようになった。劉呐鷗の作品が発表された直後の1930年代に社会から感想や議論が出されたものの、その後の半世紀の間、劉呐鷗の名前は文学史の舞台から消えていた。1980年代以降、中国文壇に起きた「文学史を書き直そう」（“重写文学史”）の運動の影響により、劉呐鷗の作品は再び中国の研究者に注目されるようになり、その後アメリカ、台湾、日本にも研究者が現れた。

劉呐鷗の作品に関する研究は新感覺派及び現代派作家としての位置についてのものが多く、劉呐鷗本人の恋愛経験と婚姻状況を裏付けに作品に登場する「肉欲に溺れた男女」との関連を考え、劉呐鷗が描き出した女性像から劉呐鷗の妻と恋人の投影を発見したものもある。

本論文では從来の研究成果を踏まえた上で劉呐鷗の翻訳小説集『色情文化』と創作小説集『都市風景線』に収録される作品を比較しながら分析を行い、作品の創作時期と社会背景の関連性を通じて作品の創作原点、劉呐鷗文学のルーツを探ってみた。

第1章では『都市風景線』から見られる描写方法について考察を行い、劉呐鷗が作品を創作する際に擬人法を使用し、色彩と匂いと光の使用に拘り、登場人物の名前をアルファベット1文字で表す手法を用いたことを指摘した。擬人法の使用において自然の風景をはじめ、車や店のドアに生命を与え、夕暮れの日差しに感情を与え、深夜の街に立つ街頭の光を病人の顔色にたとえて表現する技法を使用した。このテクニックは『色情文化』に収録される日本の新感覺派の作品にも見られることにより、劉呐鷗は翻訳作業を行う際に新感覺派の擬人法を学習し、自分の創作作品に生かしたのだということが分かる。色彩と匂いと光の使用において劉呐鷗は拘りを見せていた。映画館の空間を描写する際に紫、ピンク（石竹色）、白（禿げた頭）、黒（熊）、褐色、緑（翡翠）、桃色、暗黒、白い（幕）、銀色、青（海）、黄緑（草）などの十二色を用いている。またダンスホールやラブホテル空間をアルコール、汗、油、靴下の匂い

で表現し、南国の自然風景を栗の香り、バラの花で飾っていた。アルファベットは多角的男女関係を説明するには最適であった。片岡鉄平の「色情文化」では五人の若い男性が一人の女性と関係を持ち、女性の夫を入れれば七人が絡むストーリーになる。作品の中では若者の五人の男性をA B C D Eで区別することによって読者に物語を理解する便利さを提供した。「色情文化」を見本にアルファベットの使用を忠実に再現したのは「方程式」である。男性主人公の亡き妻Yの候補者となる女性が次から次へと現れ、劉呐鷗はこれらの女性にA、W、Sの称呼を付けた。社会風景は欧米化からの影響を受けて変りつつあり、劉呐鷗の作品は日本文学、特に「新興文学」の一流派としての新感覺派から栄養を吸収して近代化された香りを匂わせたのである。

第2章では『都市風景線』に登場する女性の外見及び内面を考察し、これら女性像のモデルが大正末期の日本社会に現われたモダンガールであることを指摘した。『都市風景線』に登場する女性の髪形に「断髪」という特徴がある。「断髪」は大正末期の日本でモダンガールの象徴として知られていた。劉呐鷗は1920年から1926年まで東京に留学して日本社会を風靡していたモダンガールの現象を肌で感じていた。明治維新以降、女性解放運動が広がり、女性の社会進出が普及し、多くの女性は街頭に姿を見せることとなった。『都市風景線』に登場する女性の外見はモダンガールに一致し、言動を通じて見せる内面もモダンガールそのものであった。「礼儀和衛生」にはセックスパートナーを交換する姉妹が描かれ、「残留」には夫に死なれた直後に街頭をさまよい、異性の温もりを求める未亡人が描かれる。「両個時間的不惑症者」では肉体関係を求めて男性に近づく女性が裝飾男子の鈍さに激怒し、「風景」では初対面の男性を旅館へ誘う貴婦人が芝生をベッドにして男性と愛し合う。横光利一の「七階の運動」ではデパートの経営者の御曹司を張り合って焼きもちを焼く女性店員が登場するのに対して、劉呐鷗の「流」では資産家の妾、青雲を登場させ、年の離れた旦那の経済力をバックに贅沢かつ放蕩な女性を演出させた。これらの女性は物質社会の真髓を理解し、肉体を持って経済効果を得、得た経済基礎を活かし、心身の享楽を求める。昭和初期の日本社会で軽蔑の意をこめて「モダンガール」と呼ばれる女性のイメージを劉呐鷗の作品から読み取ることで出来る。

第3章では『色情文化』に翻訳収録された日本のプロレタリア文学の作品を取り上げ『都市風景線』に収録される「流」に現われる革命意識と比較考察した。1920年代日本文芸界に現われる多種多様な文芸の新しい流派が反伝統でありさえすればすべて新興文芸であると見なした劉呐鷗は、日本の文学作品を翻訳する際に思想傾向と社会的な意義が異なっても、創作方法や批判の基準の新しさが共通する「新興」文学、「尖端」文学を取り上げた。そのなかには強権に身の自由を拘束される人間の復讐を

描く作品や、風刺の意味合いを持たせつつ革命者孫文に憧れる人物を描き、愛国心を宣伝する作品もあった。劉吶鷗はこれらのプロレタリア意識を含む作品を翻訳した後「流」という資本家と無産階級との労使紛争を題材にした作品を書きあげて中国社会に起きる革命運動の一面を反映した。作品には四人の愛人を迎えて贅沢に享樂を味わう工場主の老主人、老主人の経済力をバックにして放蕩三昧に暮らす妾の青雲、親を模倣して放縱で縮りがなく腐りきった生き方をする御曹司の堂文ら有閑階級の腐乱と、学生運動に参加したことで大学に除名された曉瑛の異性への愛情より革命運動を優先する革命者の姿及び、その姿に引かれて革命運動の道に第一歩を踏み出した鏡秋の成長過程を描いた。作品は労働者たちがデモに踏み切り、資本家に真正面から反抗して自分たちの利益を守るために闘争する場面で幕を下ろした。劉吶鷗は最後のクライマックスを利用して読者に強い革命意識を訴えた。

第4章では「流」の創作時期に当たる中国の社会状況を確認し、「流」と関連性のある出来事を挙げてみた。劉吶鷗が留学先の日本を離れて上海に渡った頃、中国にはいくつかの軍事勢力が存在し、軍閥混戦が行われて蒋介石による中国共産党員らが弾圧される中山艦事件が発生した直後であった。その後、蒋介石の地位が急速に上昇し、第一次北伐を始め、南京事件、漢口事件、四・一二事件、南昌起義、济南事件など出来事が続いた。1926年から1928年までの三年の間に政治と軍事状況は急速に変化していた。劉吶鷗は不安定な環境の中で「流」の執筆をした。1925年に「五・三〇事件」が発生したのを契機に一連の流血事件が起こった。中国の民衆と帝国主義列強を背景とする資本との対決が激烈化するなか、敏感に反応した創造社の知識人は「革命文学」のスローガンを掲げた。日本に留学した郭沫若、成仿吾、郁達夫、張資平、田漢、鄭伯奇らが中心メンバとして創立された創造社は反抗の精神を革命への情熱に燃やし、「文芸家の覚悟」、「革命と文学」、「革命文学とその永遠性」、「文学革命より革命文化へ」などの文章を発表した。中国文壇は革命文学の大波に揺るがされて多くの作家がプロレタリア文学に転向したが、劉吶鷗もその一人であった。「流」に描かれる革命女性——曉瑛の経歴は魯迅の教え子であり、第二夫人である許広平の経験の一部と一致する。許広平は北京女子師範大学の学生であった時期に教師の魯迅と出会い文通によって魯迅に学生運動の指導及び人生についての見方などを学んだ。「女師大事件」の後、魯迅と許広平は北京を離れ、広東での滞在を経て上海に移住した。しかし1927年許広平と一緒に上海に移住した『阿Q正伝』の作者として著名作家魯迅は、一夜にして革命文学を主張する創造社と太陽社の標的になり、その知名度は一層高まった。上海に居住して文学活動を行っていた劉吶鷗と仲間たちは友人馮雪峰を経由して魯迅から協力を得、マルクス主義文芸理論叢書の出版業務を行った。紡績工場の抗

議活動が「五・三〇事件」のきっかけとなり、革命文学運動は盛り上がり、さらに学生運動の一環である「女師大事件」が発生し、学生リーダーが大学に除名される。こういった中国の社会での出来事が劉吶鷗の「流」に反映されていると考えられる。また作品の表現形式の面では、盛んになっていた革命文学の形式の一つである「革命と恋愛」のスタイルも「流」にその面影が見られる。

最後にはこれまでの分析を整理し、劉吶鷗の代表作『都市風景線』は日本文学（新感覺派、プロレタリア文学）及び日本社会（モダンガール）からの影響を受け、中国文学（革命文学、「革命と恋愛」のスタイル）及び中国社会（五・三〇事件、女師大事件を経験した許広平の経歴）から題材を吸収して創られたものであるということ、更に劉吶鷗が日本と中国、両国の文学と社会事情に通じ、彼の創り上げた小説集『都市風景線』が日本社会に実在した風景を反映すると同時に中国社会の景色も反映している、ということを述べる。こうして、劉吶鷗が日中両国の社会状況を把握した上で創り上げた作品集『都市風景線』は日本文学と中国文学の融合であるという結論にたどり着いた。

#### 論文審査の結果の要旨

提出された論文は『劉吶鷗論』であるが、いわゆる作家論ではなく、小説の翻訳や創作活動の分析を通して、日本統治時代の台湾に生まれ、日本で中等教育を受け、その後中国の上海に渡って、日本の新感覺派やプロレタリア文学の紹介を通して、自らのアイデンティティを模索し、映画界へも転身したが、35歳の若さで暗殺の凶弾に倒れた劉吶鷗という作家の文学的営為を論じたものである。

劉吶鷗については、近年研究が進み、2000年の台湾における『劉吶鷗全集』の編集・出版を通じて、多くの先行研究が現れた。劉吶鷗研究の開拓者である中国の嚴家炎を始め、アメリカの李欧梵、台湾の彭小妍、日本の斎藤敏康、張新民、三澤真美惠らが優れた研究を発表しており、劉吶鷗という作家の人物およびアイデンティティ、それから映画界における業績について、一定の研究成果が積み上げられてきている。しかし、いずれも劉吶鷗の小説作品および翻訳活動に関する踏み込んだ研究ではなかった。

本論文は、『色情文化』の中国語翻訳と劉吶鷗の短編小説集『都市風景線』とを細に比較吟味することによって、劉吶鷗がいかにして、日本の新感覺派およびプロレタリア文学に学んで、自らの文学を形成したのか、を跡付けており、その試みは高く評価できる。

論文の内容は以下の通りである。

「はじめに」劉吶鷗研究に至った経緯では、劉吶鷗という作家を知った経緯と筆者の関心のありよう、さらに中国、アメリカ、日本における先行研究について言及し、本論文全体の概要を述べている。

「第1章『都市風景線』における多様な描写方法」では、『都市風景線』におさめられた短編小説の描写方法に着目し、「擬人法」、「色彩、匂い、光を使った演出」、「アルファベットを使った人名」の3点にわたって、劉吶鷗が翻訳した短編集『色情文化』収録の作品の中に、類似の描写が見られるることを多くの用例を挙げて、立証している。やや理論的な掘り下げが不十分なところも見られるが、煩わしい比較考察作業を丁寧に行っている点は、高く評価してよい。

「第2章『都市風景線』に登場する女性の表象」では、劉吶鷗が『都市風景線』に描いた女性像が、大正期に現れたモダンガールに由来することを、「断髪」「自由恋愛」「性の享楽」「物質主義」の視点から分析している。劉吶鷗がそのような女性像を描いた動機として、日本の社会現象が、台湾出

身の若者に与えた強烈な印象に、その動機を求めていた。確かに劉呐鷗の文学イメージ形成において、日本のモダンガール現象が大きな意味をもつたことは、指摘の通りと思われるが、これらの特徴は日本だけに見られるものではなく、当時の中国にも一定存在していたのであり、中国メディアにおけるモダンガール表象の考察を欠いている点が惜しまれる。

「第3章 プロレタリア文学への接触と革命文学の試み」では、『色情文化』にプロレタリア文学系の作品も一定紹介されており、『都市風景線』にも「流」という労働争議を描く作品が収められていることに注目し、劉呐鷗がプロレタリア文学にも一定の理解を示していたこと、「流」では、ブルジョワジーの子どもの家庭教師として、やってきた曉瑛という女性を、学生運動に参加して大学を除名された経験をもつ人物として、主人公を労働運動へと導く役割を持たせているが、この曉瑛のモデルが魯迅夫人許広平である、という仮説を立てている。確かに、魯迅と許広平の結婚については、当時ゴシップ的な扱いがなされていて、劉呐鷗にとっては関心の対象であったろうし、劉呐鷗は施蟄存とともに、上海の魯迅宅を訪ねており、日本語が出来た魯迅と劉呐鷗の間に一定の交流があった可能性は否定できないが、許広平が曉瑛のモデルであるかどうかは仮説の域を出ない。しかし、1920年代半ばから後後にかけて「革命文学」が叫ばれるなか、魯迅もまたプロレタリア文学へと転向していくのであり、その方向が劉呐鷗を社長とする水沫書店によって具体化されたこと、劉の仲間である施蟄存も流行への迎合として「革命文学」を試みたことは、指摘を裏付けるものであり、流行に敏感であった劉呐鷗のイメージと符合する。劉呐鷗は、「流」のなかで、「恋愛から革命に傾いて行く」人物を描いており、それが、当時の革命作家たち、たとえば蔣光慈の「野祭」を代表とする「恋愛+革命」の図式に合わせたものであるという指摘も、一定の合理性を有する。

こうして、論文は劉呐鷗の文学を、「日本文学と中国文学の融合」という形で総合評価する。この結論は、決して誤っているわけではないが、やや表層的な感をまぬかれない。しかし、論文が映画関係で劉呐鷗と親交のあった黄天佐の言葉を引き、「呐鷗は中国人、あるいは日本人ではなく、世界人なのだ」と述べるとき、この言葉は結論の言葉と響き合って、劉呐鷗という作家が目指していたものと、彼が成したこととの微妙な乖離を提示することになり、そこで生き方を模索してもがいている、台湾生まれで、日本で中等教育を受け、上海に渡って、書店主、編集者、作家、映画人として活躍した一人の青年の姿が浮き彫りになる。

論文としてまだ不十分な点も多いが、考察自体には興味深い論点が多く見られる好論文であると評価できよう。

以上の点から、審査委員会は、一致して、本論文が博士の学位を授与するに値するものである、と判断した。

【15】

氏 名	うち 内 田 有 紀
博士の専攻分野の名称	博 士 (言語文化学)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語社会研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	Beyond the Poetics of Paranoia: The Postmodern Sublime and Its Residue in Contemporary American Fiction (パラノイアの詩学を越えて－現代アメリカ小説におけるポストモダンの崇高とその残余)
論 文 審 査 委 員	(主査) 言語文化研究科教授 渡邊 克昭 (副査) 言語文化研究科教授 貴志 雅之 言語文化研究科教 授 青野 繁治 言語文化研究科准教授 畑田 美緒 言語文化研究科准教授 中村 未樹

#### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 序章

1950年代から60年代における社会的文化的な大変動に伴い、国家や歴史や社会や自己など、それまで正当化された自律的なシステムとして通っていた「大きな物語」に対する不信感が芽生える。ポストモダンと呼ばれる時代の到来である。絶対的なものは失墜し、あらゆるもの（時間の直線性まで）が相対化され表層化され断片化していく状況において、「個人の生が何か・誰かによって操作されているに違いない」という不安でもって現実をひとつつの調和のとれた枠組みとして捉えるパラノイアは理論的には不可能である。しかしながら先の9.11同時多発テロ以降にも看取されるように、実際には「パラノイアの時代」と言っても過言ではない。このとき考慮に入れるべきはパラノイアの変容の可能性である。

この文脈においてパラノイアと分裂症とは共に病理的症状を表しているのではなく、現実を理解する方法論を指す。後者が断片化し相対化されたポストモダンにおいてイメージやスペクタクルとの戯れに享楽を感じることによって現実感覚の核を獲得するのに対して、前者は「失われた大きな物語」という「大きな物語」に依存し、「他者の他者」を捏造することによって、そのために虜められているという不安に陥るにもかかわらず、癒しや安心感を得る方法である。

とは言え、両者は対立概念ではなく、むしろ表裏一体の関係にある。と

いうのも分裂症的主体がポストモダンのパラノイアの前提となっており、そのためポストモダンのパラノイアが捏造する枠組みには常に／すでに分裂症的痕跡が内在しているからだ。しかしながら、「大きな物語」への不信感を申し分なく持ち合わせている分裂症的主体がどのようにパラノイアという物語を信じることができるのだろうか。本論は、ポストモダンの主体がパラノイアという方法で現実に対する権威を「維持」するにはノスタルジアのメカニズムを介する必要があるということを、現代アメリカ小説作品の分析・解釈を通して、提起するものである。

### 第1章 約束された「アメリカ」の脱臼——*Leviathan*における「落下」

本章では、Paul Austerの*Leviathan*におけるSachsの落下事故が、彼のパラノイアからの「落下」を暗喩していると提起する。この考察は、Auster作品に頻出する落下のモチーフ分析につながるだけでなく、本論の骨子となる視座、すなわちパラノイアが内包する分裂症的痕跡がそのパラノイアを脱臼する契機についての総括的な視座を提示するものである。Sachsは事故直前に、性的魅力のあるMariaに抱擁されるべく、非常階段の手すりで危険な姿勢をとることで、シミュレーション通りMariaの（介添えの）抱擁を得る。しかし直後に想定外の落下を経験し、それは彼がそれまで享受していた現実に対する権威を暴力的に剥奪するものでもあった。つまりSachsは、Mariaを思惑通り操作できていると信じることができた無垢の状態からの「落下」を同時に経験するである。後に落下事故について友人Aaronに話すSachsは、しかし、Mariaの抱擁を得ることが本来の意図ではなく、実際には、彼の自殺願望がその姿を性欲に変えていただけだったと言い、落下事故を偶然ではなく想定済みの出来事だったとみなす。現実に対する権威を喪失したことを認めたくないがために、Sachsはタナトスという「他者の他者」を捏造するのである。本章は、偶有性によってパラノイアから「落下」させられたパラノイド的主体がそのトラウマを隠蔽するための新たなパラノイアの創生に駆り立てられるという「落下／跳躍」の動態的プロセスの考察を通して、そのプロセスのただ中にアメリカもまた身を置いていることを導きだす。

### 第2章 独立宣言に対する亡霊的応答——*Arc d'X*における「アメリカ」の死の遅延

「幸福の追求」という私的な欲望を書き込まれるために、アメリカの誕生だけでなく死をも不可避的に行行為遂行的に宣告する「独立宣言」。しかし*Arc d'X*において読者が「アメリカ」の死を目撃することはない。これは「独立宣言」の行為遂行性を脱構築するものにほかならない。本章ではまず、第1章でも確認されたパラノイア生成と落下の動態的プロセスが*Arc d'X*において「愛と自由」という人間の根本的な欲望の形を取ることを指摘する。Steve Ericksonの想像力に取り憑いているアメリカの起源的なトラウマによって、JeffersonとSallyだけでなく、「独立宣言」以降を生きる人々が「愛か自由

か」の二者択一の幸福の追求を迫られるとき、彼らはトラウマ的「他者の他者」を呼び込むことによって三角関係を構築する。その三角関係が熱病のように時空間を越えて連鎖・感染していくプロセスが亡霊的にアメリカの起源的なトラウマ「独立宣言」に接合されることによって、「アメリカ」の死は遅延される。つまりパラノイアの生成と落下の動態的プロセスが「独立宣言」の行為遂行性を脱構築するのである。

### 第3章 Oswaldの亡霊的なまなざし——*Libra*における喪の作業

「着想可能だが実際に起こり得ない」はずだった事件としてアメリカ史にトラウマを形成したJFK暗殺事件。*Libra*においてDon DeLilloの関心は事件の「真相」にではなくOswaldにある。逮捕直後に射殺されたOswaldは

「防犯上の理由」でWilliam Boboの偽名のもと埋葬される。この事実は、逆説的にも、Oswaldが適切に「埋葬」されていないことを暗示している。すなわち彼は実在した一個人としてではなく、Kennedy射殺事件の表象不可能なトラウマを覆い隠すための、歴史というメディア上に浮遊する記号として葬られたのである。ではどうしてこの埋葬方法が歴史的に不間とされてきたのか。その原因として本章では①Oswald自身の主体性、②Kennedy射殺事件以後を生きる「後世」、を検証する。とくに後者を考察するにあたっては、Oswald射殺時の映像が繰り返し再生される一視聴者のテレビ部屋の場面における「視線とまなざしの二律背反関係」を分析する。視聴者は死にゆくOswaldを見ることによって、それをKennedyの死がもたらしたトラウマ的衝撃に取って代わる表象可能な「他者の他者」として受容することができるはずだったにもかかわらず、この映像内におけるOswaldの死に際のカメラ目線によって、「対象のまなざしのトラウマ的衝撃」を経験させられる。視聴者の視線が構築した「悪党Oswald」を、Oswaldのまなざしが貫通した結果、視聴者はOswaldを「他者の他者」ではなく「他者」として見ることを強要されるのである。彼のまなざしは、このように、Kennedy以後を生きる「後世」にOswaldに対する喪の作業の契機を提供するものとして、本作品に向こうから常に読者をまなざしている。

### 第4章 広大な砂漠の只中で——*Underworld*におけるノスタルジーと崇高

集合的記憶として商品化された「50年代の豊かな消費生活」は、冷戦構造に依拠した神話に過ぎなかった。その神話／商品を消費することで、アメリカは「リアルなもの」を廃棄し、シミュラークラに自身を明け渡してしまった。ポスト冷戦期においてアメリカは、その廃棄したはずの過去が回帰してくるというオブセッションに苛まれている——。1951年ペナントレース最終戦のジャイアンツの歴史的勝利に始まり20世紀末の後期資本主義下の日常生活までを描くDon DeLilloの*Underworld*は、以上のようなお決まりのポスト冷戦期の表象には屈していない。むしろ今や時代錯誤と言っても過言ではない、このポスト冷戦期の視線を脱構築するのが本作品であると捉える。

「回帰するリアルなもの」は象徴的大他者を喪失したポスト冷戦期の人々が代わりに依拠しているという意味で、マスター・ナラティヴなきポストモダンにおいてパラノイド的主体が「発見」した「他者の他者」にすぎない。実際「廃棄されたリアルなもの」は本作品内においてはゴミという形式を取つて至るところで悪臭を放つが、パラノイドのノスタルジー的視線はゴミをも消費可能／表象可能な商品へとズラしてしまう。したがって、本作品内にはリアルなものなど登場しない——ただひとつ、広大な砂漠を除いては。本論ではこのパラノイド的視線の表象を中断する「他者のまなざしのトラウマ的な衝撃」の契機を、それを暗喩する二枚の絵画分析を通して考察する。また、DeLilloがパラノイド的視線を弾劾するだけではないということをエピローグの「ミニッツメイドの広告板に浮かび上がる死んだ少女の顔」というパラノイア考察を通して示す。

### 終章 批判的な視点からノスタルジックな視線へ

前章までで検証してきたことから、ナルシスト的パラノイドを「批判的な」距離をもって見る視点が各作品内に導入されていることについて二つの結論を導き出す。まずこの批判的な視点は読者が間違つても作品内のナルシスト的パラノイドに同一化しないための装置である。パラノイアは表象不可能な対象世界を一つの全体性へと還元表象するという点で決して美化されるべき方法ではない。しかし、それでもなお、パラノイアは抵抗の方法である——既存の枠組みに対してではなく、ポストモダン的状況に置かれたことによる不安や疎外感に対する抵抗の方法である。この意味において作品内に設けられた「批判的な」視点は読者に対し、パラノイアという方法から疎外されているということは自己の生存をかけた闘争からの疎外をも意味することを突きつける。そして、各読者がこの「批判的な」視点を「ノスタルジックな」視線へとズラすことを奨励するのだ。なぜならそれは、対象世界の表象不可能性を認識しつつ「それでもなお」表象不可避性を受け入れることで

「落下」という崇高の瞬間を婉曲的に演出することの責任を引き受けることに他ならないからである。

### 論文審査の結果の要旨

本論文“Beyond the Poetics of Paranoia: The Postmodern Sublime and Its Residue in Contemporary American Fiction”は、いわゆる「大きな物語」が破綻したポストモダン的状況下において、アイデンティティを喪失し断片化した表層的イメージと戯れるスキゾフレニアが前景化される一方で、どこかに隠蔽された「大きな物語」が存在し、他者に操作されているというパラノイア的思考が依然として根強く残っているという矛盾に着

目し、主要な現代アメリカ小説の主体が両者の間で分裂し揺れ動くさまをダイナミックに描出しようとした非常に優れた労作である。本論文の独創性は、これまでのポストモダン文学研究においてほとんど議論の俎上に載せられることのなかったスキゾフレニアとパラノイアの錯綜を丹念に解きほぐし、通常のパラノイアとは区別してポストモダン・パラノイアと命名された後者の条件成立を、ノスタルジーという概念を導入することにより、精緻に論述しようとしたところにある。

序章において本論文は、スキゾフレニアとパラノイアは決して対立概念ではなく、ポストモダンのパラノイアが捏造する枠組みには常に／すでに分裂症的痕跡が内在しているがゆえに、両者は表裏一体の関係にあるという創見に満ちた考察を提示し、立論の視座を明確にしている。そのうえで執筆者は、「大きな物語」への不信感を抱く分裂症的主体がいかにしてパラノイアという「大きな物語」を信じることができるのか、ポストモダンの主体がパラノイアによって断片化した現実の再統合を捏造するには、一体いかなるメカニズムを介する必要があるかを解明しようとする。その際、援用されるのが、スラヴォイ・ジジェクの「他者の他者」という概念である。イーハブ・ハッサン、ティモシー・メリー、ジャン＝フランソワ・リオタール、フレドリック・ジェイムソン、ジャック・デリダなど、先行するポストモダン文学・文化のパラノイア言説に関する論考を精査したうえで、執筆者は、ポストモダンの主体が彼らを虜めることによってパラノイアを成立させる他者を、ジジェクにならって「他者の他者」として指定する。そして、こうした「他者」ならぬ「他者の他者」こそが、窺い知ることのできない「何かによって自分たちが操作されている」という彼らの依存する「大きな物語」を裏書きし、ポストモダン的状況に対する免罪符として機能していることを詳細に論証していく。

各章において取り上げられたテキストは、代表的なポストモダン・アメリカ小説、ポール・オースターの『リヴィアイアサン』(1992)、スティーヴ・エリクソンの『Xのアーチ』(1993)、ドン・デリーロの『リブラ』(1988)、『アンダーワールド』(1997)の4作である。これらの膨大なテキストを読み解くことにより、本論文は、パラノイア的気質を多分に含

み持つパラノイドたちの揺らぎを詳細に分析し、パラノイアという安定した「大きな物語」に固執し続ける彼らへの批判的な視点を探り当てる。こうしたパラノイアに対する両義的な視点の導入により、パラノイドに対する感情移入、自己同一化が妨げられる一方で、彼らへのノスタルジアを掲き立てるこうした視点を通して、読者には、捏造されかつては稼働していくはずの「大他者」や「大きな物語」がもはや機能せず、幻想でしかなかつたことが逆に浮き彫りになっていく。

第1章、「約束された「アメリカ」の脱臼—『リヴァイアサン』における「落下」」は、ポール・オースターの問題作『リヴァイアサン』に重要な契機として描き込まれたサックスの落下事故に焦点を絞り、偶然性によってパラノイアから転落したパラノイド的主体が、そのトラウマを隠蔽するためにタナトスという新たなパラノイアの創出に駆り立てられるというプロセスを、「アメリカ」という文脈を踏まえつつ詳細に論述している。

次に第2章、「独立宣言に対する亡霊的応答—『Xのアーチ』における「アメリカ」の死の遅延」は、スティーヴ・エリクソンの代表作を取り上げ、パラノイア生成のプロセスが、「愛と自由」という人間の根本的な欲望と密接に絡み合うさまを巧みに描出している。ジェファソンやサリーをはじめとする登場人物たちは「愛か自由か」の二者択一の「幸福の追求」を迫られるとき、トラウマ的な「他者の他者」を呼び込むことで三角関係を構築していく。まさにこうした三角関係が時空間を越えて亡霊的に感染していくプロセスこそが、アメリカの起源的なトラウマ「独立宣言」と接合されたときに、その行為遂行性が脱構築されていくさまを多様な角度から論証している。

第3章、「オズワルドの亡霊的なまなざし—『リブラ』における喪の作業」は、JFK暗殺事件の表象不可能なトラウマを覆い隠すために、記号として葬られたオズワルドに焦点を絞り、彼の射殺時の映像が繰り返し再生される一視聴者のテレビ部屋の場面における「視線と眼差しの二律背反関係」について綿密な分析を加えている。その結果、視聴者は死にゆくオズワルドを見ることにより、JFKの死がもたらしたトラウマ的衝撃に取って代わる表象可能な「他者の他者」として受容することができるはずだったにもかかわらず、

死に際に彼の映像が投げかける眼差しにより、喪の作業を必要とする「他者」として見ることを強要されるという鋭い洞察が導き出される。

前章を踏まえ、同じくデリーロの長大な代表作を取り上げた第4章、「広大な砂漠の中—『アンダーワールド』におけるノスタルジーと崇高」は、「ポスト冷戦期においてアメリカは、廃棄したはずの過去が回帰してくるというオブセッションに苛まれている」という一見妥当に思える言説こそが、マスター・ナラティヴを欠いたポストモダンにおいてパラノイド的主体が発見した「他者の他者」に過ぎないことをまず明らかにし、こうしたパラノイド的視線の表象を中断する契機を、作中に登場する二枚の絵画と広告板に浮上する亡霊の分析を通じて鮮やかに浮き彫りにしている。

本論文の核心をなすこののようなパラノイドに対する緻密な議論を通して、何らかの枠組みをじかに信じることによって現実感覚を獲得するナルシスト的パラノイアとは異なり、ポストモダン・パラノイアは、ノスタルジアという緩衝装置を介してはじめて成立することが明らかになる。そのうえで、ポストモダン的状況下において断片化されたものとして経験される自己や世界を馴致するために、読者はナルシスト的パラノイドという「他者の他者」を想定し、その視点を批判的に借用することにより、現実を一貫性のある物語がかつてあった世界として経験するという結論が導き出される。ナルシスト的パラノイドを批判的な距離をもって見る視点が各テクスト内に挿入されていることを踏まえ、読者がこの批判的な視点を「ノスタルジックな」視線へと接合させることにより、それがポストモダン的状況に対する一定の「抵抗の方法」として機能し得るという本論の主張は、ポストモダン文学の意義を積極的に打ち出したものとして説得力に富む。

このように本論文は、一見矛盾するスキゾフレニアとパラノイアの狭間でダイナミックに揺れ動くポストモダンの主体が孕む問題系を丁寧に抽出し、「大きな物語」をめぐるノスタルジアを孕んだ「他者の他者」としてのポストモダン・パラノイアを実証的に描出することにより、とかく平板に捉えられがちなパラノイア表象に新たな準拠枠を提示した点において高い評価が与えられる。とりわけ、従来トマス・ピンチョンに専ら適用されてき

たパラノイア表象研究の準拠枠を拡げ、ポール・オースター、スティーヴ・エリクソン、ドン・デリーロといった多様な現代アメリカ作家の視座から、さらに広いコンテキストにおいてポストモダン・パラノイアの詩学を探求し、現代アメリカ文学研究に新機軸をもたらした点において学術的意義を認めることができる。さらに特筆すべきことは、本論文は、着想が斬新で独創性に富んでいるのみならず、序論から結論へと論を導く論証の手続きが手堅く、論述には首尾一貫した問題意識と説得力が備わっていることである。ポストモダン文学を読み解くのに必要な概念規定を明確に示したうえで、広大な射程を視野に入れつつ、一つ一つ論点を押さえながら綿密に論述を進めていく本論文には、筆者の思考の跡を窺わせる厚みのある考察が随所に挿入されており、学術論文として読み応えがある。

以上の評価を踏まえ、論文審査においては、審査委員から次のように質疑がなされた。第1章のポール・オースターの『リヴァイアサン』論において本論文の核となる視座の一つとして論じられたベンジャミン・サックスの「落下」をめぐる考察は、論文の後半において強調されるノスタルジーについての議論といかに接合されていくのか。論文タイトル、『パラノイアの詩学を越えて—現代アメリカ小説におけるポストモダンの崇高とその残余』のサブタイトルについての説明が不十分で、特に「残余」についての議論が乏しい。

引用における強調、並びに書誌の記載方法に改善の余地があるといった点である。これらの指摘に対して、執筆者から、最終的に論文タイトルを提出したのち、3年間の執筆の過程において考察を進めていくうちに、新たな論点が浮上し、論文の力点を若干軌道修正した部分があったとの説明がなされた。

しかしながら、以上指摘された問題点は、本論文の学術的価値を本質的に損なうものではない。本論文で示された論考は、ポストモダン・アメリカ文学におけるパラノイア／スキゾフレニア表象研究のアプローチの地平を拡げ、新たな方向性を模索するものとして、日本アメリカ文学学会全国大会等における口頭発表においても高い評価を得ており、本論文の一部は既に審査を経て学会誌に掲載されている。

なお本論文は、各審査委員が一致して認めるように、実に明晰でこなれた達意の英文で

書かれており、執筆者が卓越した英語運用能力の持ち主であることを窺わせる。この点においても、執筆者がこれから気鋭の研究者として国際的に研究成果を積極的に発信することにより、アメリカ文学・文化研究の発展に大いに寄与することが期待できる。

上記参考に基づき、総合的に判定した結果、本審査委員会は全会一致で、本論文が博士（言語文化学）の学位を授与するにふさわしい論文であるとの結論に達した。

### 【16】

氏 名	これ なが しゅん 是 永 駿
博士の専攻分野の名称	博 士 (言語文化学)
学 位 記 番 号	第 25619 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 论 文 名	茅盾小説論
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 青野 繁治 (副査) 教 授 渡邊 克昭 教 授 田中 仁 准教授 今泉 秀人 准教授 高階 早苗

### 論 文 内 容 の 要 旨

茅盾(1896-1981)は、魯迅とともに二十世紀中国文学を代表する作家のひとりである。本研究は、茅盾の小説作品の文体分析を通してその作品世界を探求する作品論を主体に構成されている。本研究は、茅盾の小説文体の特徴、秦德君手記と作品『虹』との関係、作品改作の持つ意味等について解析し、それらの解析を通して茅盾の小説言語とその方法を探究したものである。

茅盾の文体は長期にわたる作家活動のなかでしだいにその遠近法(パースペクティブ)を深めていくが、たくみな場景形成、錯綜する親属空間、プロットの漸層的な展開をその主たる特徴とする。『蝕』三部作中の『動搖』(1928年)は、政治と性におけるカオス、人間のカオスの原点を描いて、茅盾の小説作品に通底する基質を生成した。長篇『子夜』(1933年)は中国社会の革命の展望を予言的に描いた点でカノンの位置を与えられてきたが、人間の内在的な主体性を蔑ろにし、ア・ブリオリな観念を図式化したものにすぎない、との批判に晒され、没後その評価はゆらぎ始める。しかし、茅盾の「社会(政治)」と「性」との両面にわたるタブーとは無縁の意識は、現実を構造的にとらえる遠近法とともに、すぐれた構成力を見せて、独創性を失ってはいない。『子夜』をしのぐ構想のもとに執筆された長篇『霜葉紅似二月花』(1942年)は、作品空間を深める多元的な視点を駆使して圧倒的な語り(ナラティヴ)の世界を生んでいるが、三十餘年を経た1974年に茅盾は続編の執筆にとりかかる。その梗概、大綱、初稿には、冒険恋愛譚(ロマンス)への傾斜や、作家茅盾が封印してきた彼自身の政治や性意識の顕在化が見られ、茅盾の作家精神の基層を示唆して興味深い。

秦德君は茅盾の日本亡命時代に行動を共にした女性である。茅盾没後、茅盾との日本での生活を記した回想記を発表、京都で同棲中に執筆された長篇『虹』が彼女の献身的な協力のもとに成了った作品

であること等が明らかとなった。茅盾の回顧録『我走過的道路』は秦徳君に一言も触れていないが、双方の記述、何よりも作品『虹』の解説を通して、彼女が文学史に正当な位置を与えられてしかるべき存在であることを明らかにした。

茅盾は新中国成立後、要請に応えて旧作の改作に手を染める。版本考証は現代文学の場合も行われて当然であるので、『子夜』、『蝕』などについて校勘し、その異同を明らかにした。改作修訂のほとんどが愛欲描写や政治意識に関わるもので、過去の作品の改作が新中国における文学のメカニズムを逆に照らし出す結果になっている。

中国現代小説史において、その壮大な長篇を構想する茅盾の散文精神の強さは際立っている。その作品群と向かい合ううちに、茅盾が物語を組む遠近法がしだいに視野に立ち上ってくる。奥行きをそなえたフィクションとしての社会空間が読者の脳裏に現実のイリュージョンを生み、それが小説のリアリティーとなる。作家がとる視点や語り口そのものが作家に見えた現実を構成する一要素なのだと認識にして、文体（スタイル）を作品の内容と連動するものとしてとらえ、作家精神を探る媒体、いわば作家自身が培った内なるメディアとしてとらえ直すことも可能となる。叙述のスタイルと想像力との関係、表された言語表現が指向するもの、それらがその作家の小説作品の特性、言語芸術としての特性ということになる。その視点に立つ本研究は、茅盾の小説作品に特徴的な社会を構造的にとらえる遠近法、秦徳君が絡む『虹』の成立過程、作品修訂の意識のゆらぎ等を、小説言語に即して解明したものである。茅盾の全体像としての作家論は、その苦難と栄光に満ちた生涯のあらゆるディテールに分け入り、全作品に徹底的な解析をほどこすことを通して浮かび上がるものとしてあるが、本研究はその全体像の核心的部分を占めるものである。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、日本の茅盾研究において、松井博光、桑島由美子らの先駆的著書に続く、数少ない茅盾研究の専著であり、小説テクストのち密な分析に基づく作品論を中心に据えたものとしては、初めての著作である。

論文の構成は、「序にかえて——カノンのゆらぎ」に始まり、I 総論、II 作品論 III 或る「事実」 IV 作品の改作 V 補論、という5つの部分からなり、最後に「解題・あとがき——茅盾研究をめぐって」が附されている。

「序にかえて——カノンのゆらぎ」は、1927年の小説『幻滅』の発表以来、中国アリアリズム文学のカノンとして高く評価されてきた茅盾文学の地位が、中国社会の変化にともなって、ゆらいでいること、だからこそ多様な読みや研究が期待されることを述べる。作家像そのものの修正（回顧録に触れられなかった女性関係）も含めて、解き明かされていないことが多いことも指摘し、「茅盾の個がたどった苦難と栄光のプロセスこそが、私たちを探求へと誘う創造的な世界として広がっている」と執筆の動機をまとめている。

#### I 総論

この節は、「スタイルの中国現代文学史」と「茅盾の小説言語と文学の方法」の2章からなる。前者は本論文の基本的方法論の提示であり、「何よりも言語表現に着目して小説史を構想しようとするものである」としているが、それは小説史のみならず、茅盾という作家の小説分析においても貫かれる手法である。「吳遜甫をはじめその人間群の存在感、奥行きをそなえた社会空間が読者の脳裏に現実のイリュージョンを生む、そちらの方にこそ小説のもつリアリティの秘密が隠されている、それが小説の面白さ」であるとし、また、「作品が新しい読みに開かれているということ、それだけの深さと構造をそなえていることが時代を超えて輝く要因となる」と述べ、「『子夜』の人間群を描く全体小説としての遠近法のスタイルにしても、カノンの揺らぎを呈しつつも、その小説としての構成力は、1930年代の社会派小説という年代記的な位置づけを超えて今もなお我々読者に奥行きのある遠近法を送り届けてくれる」という。かくて「本論が求める文学史にあっては、個々の作品の読みが内なるメディアであるスタイルの解明を通して、作家精神の索引という文化史的文学史へと収斂していく」という本論文の基本的視点が示される。

「茅盾の小説言語と文学の方法」は、この方法論を茅盾の小説に適用した場合の、総括的意味合いをもち、「語用の多義性」、「小説言語」におけるパノラマ様式の視点とフィクションとノンフィクションをないませにして包容するユニークな構造を形成する点、「紅樓夢」ばかりといわれる作中人物の登場の仕方と視点の移動による物語展開を茅盾の小説の特徴として挙げている。

#### II 作品論

この節では、まず初期の傑作である『動搖』、日本亡命期の作品『虹』、帰国後の『子夜』および『農村三部作』、日本で先行発表された「水藻行」、日記体の長編小説『腐蝕』、『紅樓夢』の伝統を踏まえた『霜葉紅似二月花』とその続稿、そして幻の作品とされていた『走上崗位』およびその類似作品である『第一階段的故事』、『鍛錬』を論じている。

「『動搖』論」の論点は主に、三つある。ひとつは多義的な読みの可能性で、作品に頻繁に現れる女性の乳房に対する執拗とも思える描写が、扇情的な意味合いの陰に、当時の中国女性の「胸の解放」の議論があつたことの指摘であり、また「自由恋愛」という言葉が、モラルの混沌を背景にして「即席恋愛」から「複数恋愛」「性的野合」「姦通」へ広がる多義性を有していたこと、「謡言（デマ）」が単なる軽薄なデマではなく「暴力的装置」として機能している、ことなどを指摘する。ふたつめに、中国古代の「稗官」のように、眼前の事象に執着し記録し、その意味を問い合わせようとする作家意識の存在がある。その意識の下に描きだされる作品世界が「史詩（=長編叙事詩）」となるのは必然である、とする。第三点は、果てしのない動搖と、完結せる悪とを二人の人物（方羅蘭と胡國光）に形象化したことを挙げている。

「『虹』論」では、Ⅲ節の「ある「事実」」を踏まえて、作品のモデルの胡蘭畦、その資料の提供者としての秦徳君の存在を前提として論を立てているが、秦徳君も茅盾も自らの体験をオーバーラップさせているとすれば、『虹』を単純な「モデル」小説ということが難しいと指摘、『虹』が獲得した「写実性」は、作者が自己的実存的存在をそのなかに据えることによって成り立つ「写実主義」に由来する、と論ずる。秦徳君の提供した資料ない上海の場面で、茅盾本来の状況（背景）形成の手法があらわれる、という分析は、「虹」における秦徳君の役割をよく示す指摘である。

「茅盾文学における幻想と現実」の章では、おもに『子夜』および「農村三部作」を論じ、茅盾文学の文体的特徴を細やかに分析する。茅盾の文体には一人称による私小説的な発想を拒むような核があること、ある情況が行動あるいは視覚・聴覚の働きによって展開され、その展開から心理へと、「外から内へ」心理をくっつてしまう構造を有すること、そのような情況形成において作者に対象をみつめる距離が生まれ、その距離感によって、作家の感覚のリアリティが生まれ、「革命」自身をも対象化する、この文学者としてのしたたかさが、彼を内面から支え、幻想からの脱皮を容易にしたのだとする。

「『水藻行』論」は、この作品を「中国農民の樂天的でたくましい生活感、とくに性的モラルに焦点をあてた異色作とらえ、パールバッックの『大地』の主人公王龍と比較しながら、秀生夫婦と伯父にあたる財喜との開放的な性のモラルに、束縛を突き抜ける開放性、予見を潜めたアリティーを読み解いている。

「『腐蝕』の文体と構造」では、「茅盾の作品には、その時代の歴史的事実をも小説（フィクション）の中の情況を形成する情報の一部としてとりこむという、ある種の無原則性が見られる。」「彼の作品の状況の中でこれらの事実はかえってフィクションを活性化する働きをしている。」とし、「茅盾作品の虚構性の核心はおそらくそこに求めうる」。日記形式をとった『腐蝕』の視点は一人称へすっかり転換したのではなく、三人称全知と一人称が混在しているが、それを可能としたのは、「状況の連鎖」を根幹とする茅盾の小説の手法であり、中国的な心理小説として先駆性を帯びてくる、と指摘する。

「『霜葉紅似二月花』続稿の世界」では、1942年発表の未完作品『霜葉紅似二月花』と文化大革命中ひそかに執筆に従事したその「続稿」を分析することにより、茅盾が「続稿」執筆に際して解き放った封印の存在を指摘し、それまでの小説で描かれることがなかった脱党、日本亡命、同棲、離婚（騒動）などを解禁することによって、自らの執筆意識を完結させようとする茅盾の最後の姿を見る。

「茅盾作品中における『走上崗位』（持ち場につく）は、他の『第一階段的故事』や『鍛錬』

と同じく、日中戦争における上海から武漢、重慶への工場移転を扱った作品であるが、とくに『鍛錬』との共通点が多く、独立した作品と言えるかが問題となっていたが、日本で陽の目を見た版本によって、『鍛錬』とつぶさに比較し、両者を別の作品として読むことができる可能性を人物像や時間軸のずれという視点から実証したもので、いわば『走上崗位』の登場によって、茅盾が描こうとした中華民国史の全体像におけるミッシングリンクが完結したのだと指摘する。

### III 或る「事実」

この節は、「茅盾文学の光と影」「回想の茅盾」の2章からなり、前者は茅盾の日本亡命に同行した女性秦徳君が茅盾の死後書いた回想録および秦徳君自身へのインタビューをもとに、これまでの茅盾研究の空白や問題点について考察したレポートであり、後者はそのインタビューの記録である。茅盾も秦徳君も亡き今となっては、貴重な記録となっている。II節の「『虹』論」は、この資料と考察に負うところが大である。

### IV 作品の改作

茅盾はテクストの異動の多い作家であり、とくに1950年代において、大幅な改作と削除が行われている。ここでは、茅盾の作品のなかで、とくに大幅な改作が行われた『子夜』と『蝕』について、旧版、新版を一字一句比較してその異動を表にし、改題を加えたもので、特にII節における作品分析の基礎となった地道で着実な作業である。

### V 補論

「茅盾の自然主義受容と文学研究会」と題して、I～IIで展開したような茅盾的なアリズムの創作方法がいかに形成されたのか、とくにフランス自然主義におけるアリズムの批判的な受容を中心に論述する。

#### 改題・あとがき——茅盾研究をめぐって

最後に日本、北米における茅盾研究を概観し、茅盾研究の全体像の見取り図を提示して論を終えている。

以上のように、この論文は、版本比較というような地道な基礎作業に基づく緻密な文学テクストの読み込み、そして時代状況的確な把握という、いずれも困難かつ膨大な作業を伴う研究の上に、中国・日本・北米における茅盾研究の状況を踏まえつつ成立した労作である。とくにその中心に位置する作品論においては、茅盾という作家の言語および作家意識の分析を通して、その小説作品の特徴をとらえているばかりではなく、そこから示される読みの地平は、独創的な見解に満ちており、中国本土でカノンとして揺らいでいる茅盾文学に対して、新しい世界文学的評価の可能性を問う意欲作である。

よって、審査委員会は全員一致で、本論文が博士号授与にふさわしいものである、という結論に達した。

【17】

氏 名	三 牧 陽 子
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学 位 記 番 号	第 25711 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 11 月 21 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 论 文 名	初対面会話におけるポライトネスに関する談話研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 沖田 知子 (副査) 教授 金崎 春幸 准教授 山下 仁

#### 論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、Brown & Levinson (1987) をはじめとしたポライトネス理論研究の展開と課題をふまえ、ポライトネス研究の範囲を談話全体に拡大することの重要性を主張し、談話レベルで初めて明らかになる日本語のポライトネスのダイナミックな諸相を実証的に論じたものである。

コミュニケーションに際して行う多様な配慮が際立ち、特に意識されると考えられるのは、背景知識や会話スタイル等を相互に共有していない初対面状態での会話である。そこで、分析対象を日本語母語話者二者間の初対面会話に求め、初対面会話におけるポライトネスがもっとも明瞭に観察可能になるよう、同性間において、会話相手に関する背景情報をまったく持たずに開始された、特定の役割を持たない自由会話場面を設定し、録画、文字化したデータを分析に用いた。ポライトネスの諸相を具体的に捉えるために、談話レベルの概念である「スピーチレベル管理」、および、「話題管理」等に焦点を当てた談話分析を切り口に、分析、考察した。

まず、第 1 部として、本研究の対象である初対面会話研究およびポライトネス研究を概観し、その研究の展開や課題を述べ、本研究の位置づけを示した。第 1 章では、初対面会話の特質を、相手に関する活用可能な背景知識の欠如から、自己開示に関する相互行為が必要となること、および、コミュニケーションを円滑に進行させるために心的距離の接近と同時に、疎である相手に対する配慮から一定の距離保持という、相反する要請が明白な場面であることの 2 点を挙げた。さらに、初対面会話研究の種々のアプローチを検討し、初対面会話データに実際に表示された相互行為にみるポライトネスを、相互行為の社会言語学や会話分析等の諸概念を用いて分析するという立場を明らかにした。

続く第 2 章で、ポライトネス研究の展開を概観し、課題を検討した。現在、ポライトネス理論研究では「言説的アプローチ」と「新・合理主義的アプローチ」の対立構図が見られる中、主張される課題自体には、インポライトネス、受け手の観点、有標／無標の重視・導入等、共通点多いことが指摘できる。それらの課題の中でも、談話レベルでポライトネスを捉えることの重要性は総じて主張されてはいるものの、談話全体を対象にした詳細な実証研究がないことを問題視し、本研究では談話レベルにおいて、聞き手の観点も重視した参加者間の相互行為をミクロ、マクロに捉えたダイナミックかつ多彩なポライトネスのあり方を実証的に示すことを目的とした。また、ポライトネスのメカニズムを総合的に解明するための理論構築には、用語や概念整理をはじめ、課題相互の関連を含めた全体像が包括的に示されるに至っていないことが大きな問題であることから、概念を総合的に整理した枠組みを提示した。

第 3 章では方法論を示した。分析に用いた主要なデータは、計 38 ペアの日本語を母語とする同性大学生・大学院生 2 者間の 15 分間の対面自由会話データである。社会的な立場に差を設けるため、同学年ペアと異学年ペアの両方に参加するよう組み合わせ、会話データは忠実に文字化して分析データとした。会話収集直後に感想等をインタビューで尋ねる意識調査も実施し、分析にあたって参考した。

以上の概念整理と課題設定をふまえ、第 2 部と第 3 部において分析、考察を行った。第 2 部では、言語的な形式である日本語のスピーチレベルは、相手との関係や場面に応じて設定されるとともに、談話の進行に伴ってシフトすることも多く、談話レベルにおけるポライトネスのダイナミックな様相を捉えることが可能となることに注目した。ま

ず、第4章で、スピーチレベルに関する主要な概念や先行研究を概観した上で、スピーチレベルに関する筆者の定義を整理して述べ、スピーチレベルに関する理論的な枠組みの構築を図った。

スピーチレベル管理のうち、文末のスピーチレベルに注目した第5章では、当該談話の基本的スピーチレベルの設定のあり方と、基本的スピーチレベルの設定によって示されるポライトネスの諸相を分析した。その結果、同等の相手との初対面会話にあたっては、選択るべき基本的スピーチレベル（丁寧体／普通体）という形ではなく、社会的に同等の相手とは同一の基本的スピーチレベルを設定すべきだということが社会的規範として強く働き、そのためには参加者は相互行為の中でスピーチレベルをその分布に至るまで調整し合うことを見出した。その理由は、非対称的な基本的スピーチレベル設定による上下関係を示唆するFTAを回避し、同一の基本的スピーチレベル設定によって同一基盤に立つ仲間であることを示すポジティブポライトネスとなることを了解し合っているからであると考えられる。基本的スピーチレベルは、上下関係の表示に見るように、社会的規範としての言語使用の側面に規定される部分も大きいが、同時に、それぞれ初対面の疎の関係の表示、上位的立場の表示、仲間意識の強調等の個人のストラテジーとしても機能する。また、その後の相互行為の中でも、種々のスピーチレベル管理がストラテジーとして用いられることも示した。

さらに、スピーチレベルという言語手段を利用した巧妙なポジティブポライトネス・ストラテジーの側面に焦点を当てたのが第6章である。丁寧体基調話者の会話データに観察された、① 中途終了文、および、② 文中に普通形の節を多用した文構成（例：「～て、～て、～て、終了／中途終了」）は、聞き手目当てで本来丁寧体を使用すべきスピーチレベル表示箇所において、丁寧体の繰り返し使用を回避するためのストラテジーとなる。また、③ 独説的発話、④ 普通体でなされた発話や心情／思考の直接引用、⑤ 発話時の自己の心情や思考の直接的な表出は、いずれも聞き手目当てではなく話し手の領域に属する発話を使用することによって、普通体使用が可能になるというストラテジーとなる。さらに、普通体および俗語や方言などくだけた語彙を持ち込むことも可能になるため、丁寧体基調話者、ことに社会的下位話者にとっては、丁寧体のみの堅苦しさを和らげ、心的距離を接近させる機能を有する巧妙なストラテジーであると論じ、スピーチレベル管理がポライトネス表示の有用な手段、指標となることを実証的に示した。

第3部においては、談話の分析を通して、談話全体におけるポライトネスのダイナミックな様相を分析した。第7章では話題選択の観点から論じた。共通基盤がなく開始される初対面会話における話題選択に関して、① 母語話者が準拠する「話題選択スキーム」が、話題カテゴリーとしての大きな枠組みとして存在し、具体的な話題項目は、各グループ（大学生、社会人等）固有の項目が相当するという形で形成されていること、② 話題選択は基本的に相互のフェイスへのFTAの可能性を持つため、ポライトネスへの配慮が欠かせないこと、③ 積み上げられたポジティブポライトネスによって、談話の進行とともに話題転換がスムーズに進行し得ること、をそれぞれ具体的に論じた。

第8章では、会話の主導権との関連を見るために、社会的に上下関係が設定された異学年ペアに分析対象を限定し、初対面会話の特徴的な行為である自己開示の様相に関して分析、考察した。まず、自己開示の対称性に関しては、約半数の情報に関して自己開示を対称的に行っているという実態が明らかになった。その上で、非対称的な自己開示を示した話題に限定して分析した結果、話題管理に関する主導権のあり方には、男性群においては上位者の方が話題管理し、なおかつ自己に関して多く話し、女性群では上位者の方が下位者に多く話す機会を与えるという形で話題管理を行うという、ジェンダーによる特徴的な傾向が見られた。また、自己開示要求された場合の応答は、ほとんどが協調的な自己開示であった。自己開示要求を受けた側が、自己のネガティブフェイスへのFTAの側面よりも自己開示によるポジティブポライトネスの側面を重視し、非開示によるFTAを回避する姿勢を共有しているからだと考えられる。

第9章では、談話全体を視野に入れるこによって初めて可能になるポライトネスの様相を解明するという本研究の目的をもつと端的に示すことができるは、詳細な談話分析であることから、初対面会話において心的距離を接近させ、円滑に会話を進行させるためのポジティブポライトネスの表出という点で特徴的な展開を見せた会話例を3例取り上げ、談話全体を視野に入れた分析であるからこそ明らかになる、相互行為のダイナミックな様相を分析した。同意や共感の強調的な積み重ねや、一定のフッティングに基づく役割（嘆きと共感、ぼけとつっこみ）の獲得とパターン化等が、会話ペアごとに仲間意識の構築の実現手段となったことを明らかにした。

談話全体におけるFTAのバランスを論じたのが第10章である。一方の参加者が質量ともに過度なFTAを遂行した会話例を分析した結果、談話全体として話者間のFTA量のアンバランスを是正するダイナミックな相互行為が存在することを指摘し、「FTAバランス探求行動」と称した。その具体的な方法として、次の3点を挙げた。① 過度のFTAを犯したと認識すると相手からのFTAを誘導し、フェイスを侵害された側も相手からの誘導に応じてFTAを遂行する、② 過度のFTAを犯した側が、その後自らに対してFTAを遂行する、③ 相手から多めにFTAを受けたと認識すると自発的に相手に対してFTAを遂行する。これらは従来の「FTA軽減型」のストラテジーとは大きく異なる、新種の「FTA追加型」の行動と位置づけられる。

以上の分析結果から、初対面会話において日本語母語話者が示す、多様かつ非常に巧妙なポライトネスの様相が明

らかになった。共通して浮かび上がってきたのは、スピーチレベルの設定、話題導入や自己開示、すでに犯してしまったFTAの補償や追加等、多岐にわたって、会話参加者が談話全体をモニターし、アンバランスを認めるとは正し、談話全体としてのバランスを志向することである。このような種々のバランス探求行動が実現するのは、過度のアンバランスは双方のポジティブフェイスおよびネガティブフェイスにとって望ましくないとの認識が話者間で共有されていることに他ならない。これらは、従来のポライトネス理論に新たな観点を付加するとともに、本論文の結果の他の種類の会話（初対面以外の会話、他言語文化、他世代等）における検証という新たな課題を提起することもある。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、初対面の会話を例に、談話全体におけるスピーチレベル管理と話題管理に焦点をあて、ダイナミックに展開される日本語のポライトネスの諸相を実証的に分析、考察したものである。談話レベルにおけるポライトネス研究の必要性は指摘されているものの、端緒を開き本格的にとりくんだのが本研究であり、この研究分野の今後の動向に与える影響はきわめて大きい。

本論文の特徴は、談話分析における言語表現上の差異に注目するのみならず、意味論上のレベルに踏み込んで、話題という言語表現の内容を分析している点、また、ポライトネスという現象が顕在化する対象として、談話の細部に関するミクロのレベルのみならず、談話全体を分析の対象とするマクロな情報交換を視野に入れて分析している点にある。とりわけ、スピーチレベルの設定、話題導入や自己開示、FTAの補償や追加などにおいて、話し手と聞き手の双方が談話全体をモニターリングし、アンバランスを認めれば是正するというバランス探求行動をとっていることを実証している。このバランス志向は、談話を談話として、全体として分析してみてはじめて明らかになる点であり、従来の談話分析には欠けていたきわめて重要な考察結果である。またBrown and Levinson (1987)を始めとする先行研究とは異なり、聞き手の観点も重視した双方向的な相互行為を通してポライトネスを捉えた慧眼は、特筆に値する。

これまでの日本語のポライトネス研究が、ともすれば標準語を前提として、丁寧体と普通体の分析に終始するなかで、本論文では、大阪という地域性や、それに伴う方言、もしくは、ぼけとつっこみという特徴を考察の対象としている。さらに、場面や仲間意識、あるいはバランス探求行動などの行動のレベルに関与する現象に光を当て、ダイナミックに相互関係を実証した点は、独創的である。この点においても、日本語のポライトネス研究にとって新たな手法を提示しているといえよう。

従来のポライトネス研究の問題点と論点を明快に捌き、それを補完かつ進展させる形で新たな視点を導入して、談話レベルにおける話題やFTAなどのバランス探求行動の様相をダイナミックにかつ実証的に抽出したことは、本論文がポライトネス研究における確たる方向性と手法を示した成果として、その貢献はきわめて大きい。なお、談話全体におけるポライトネスのバランス探求については、筆者自ら今後の課題と位置づけているが、さらなるポライトネス研究の方向性を示唆するものとして意義深く、その成果が待たれる。

以上のことから、本論文は博士（言語文化学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏名	菊池清明
博士の専攻分野の名称	博士（言語文化学）
学位記番号	第25749号
学位授与年月日	平成25年2月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Aspects of Language and Style in The Owl and the Nightingale （『梟とナイチンゲール』の言語と文体の諸相）
論文審査委員	（主査）教授 渡辺秀樹 （副査）教授 渡部眞一郎 准教授 尾崎久男 撰南大学学長 今井光規

### 論文内容の要旨

序では、ヒューマニズム運動が中世においては12世紀と14世紀に隆盛であったという、ダグラス・ブッシュの論説に注目しながら、『梟とナイチンゲール』の詩人が文学と言語に表明した新しい態度を探り、本作品が基底のところで神性から人間性への移行を限りなく示している点について主題を分析しながら考察している。とりわけ、問答詩で駆使される修辞法が単に論争の武器としての実用性だけでなく、徳を知り、そしてそれによって良き人間になるという修養の伝統でもあったという、これまで長く等閑視されてきた中世における修辞学の一側面と本作品の世俗主義と個人主義を肯定する要素とが密接に連関していることを論じ、単なる問答詩には終わらない本作品の中世文学における重要な位置付けを指摘している。さらに、本作品には、それまでの文学の対象ではなかった、とりわけ日常生活の行動と話題、また日常卑近なものを主題とする世俗主義、そして人間の個性の内面性や性格をどこまでもアリストテックに描くという行為が見られる。それまでの英文学には見られなかったそうした特質が、本作品の言語と文体にどのような影響を与え、どのような結果をもたらしたのかについて、具体的に検討し、本作品の言語と文体が英語英文学史上、どのような意義と重要性をもつのかについて考察することが本論文の主眼となることを述べている。

第一章では、鳥の問答詩の系譜における本作品の意義を探る。中世文学における、一連の鳥の問答詩の中でもとりわけ、その相互関連性がこれまで議論されてきた、『鳩とナイチンゲール』を取り上げ、相互に比較検討している。従来、本作品の重要な要素とされた、連続的な物語性（connective narrative）、人間的なタッチ（personal touch）、そしてユーモア（humour）以上に、本作品が文学作品として高く評価される点は、結末の取り扱いにあることを指摘する。詩人は、結末において、伝統的なラテン語の問答詩に倣ってではなく、独自の構成と手法を本作品に取りこんでいる。伝統的な問答詩においては、問答の勝利者は、神、キリスト、マリアであり、その主題はすべて宗教的に、キリスト教的に解釈されるといつてよい。一方、本作品では、ニコラスという一人の人間がその審判者となり、問答の勝負を決定しないままに終わらせ、解決は読者にまかせている。この相違点こそ、本作品の価値を決定的にする要因と言える。詩人は、ラテン語で書かれた作品に倣って書くのではなく、個人主義を肯定しつつ個人的な自己表現の価値をそれぞれが主張するという固有の手法を見つけたのである。鳥の問答詩の系譜において、なかんずく『梟とナイチンゲール』は、その文学的な意義から言えば、問答詩というジャンルを超えて、時代の大きな思潮を反映する作品であることを論証している。

第二章では、本作品の文体に対するこれまでの印象的な評価への批判を込めて、登場人物の文体的特徴をより具体的に評価するために、それぞれの登場人物の言語表現を統計的な数量化により検証している。本作品の文体の重要なことは、後にChaucerやSwift等によって受け継がれ英語の伝統的な文体の一つになった点である。にもかかわらず、こうした文体の言語的な特徴についての具体的かつ客観的な検討とその例示となると、これらはこれまで全くなされていない。OwlとNightingaleの対話に焦点をあて、科白における等位接続詞と從属接続詞の種類、頻度数、そして法

助動詞についての統計的量化による分析を手掛りとして、こうした要素がOwlとNightingaleの性格、さらには文体とどのように連関しているかについて例証している。さらには、筆者が提案した、「通時的個別文体論」つまり作品の個々の登場人物がもつ固有の文体は、英文学史上、いつ頃から現れるようになったのか、ChaucerやGawain-poetの作品に見られる登場人物の文体についても言及しながら個別文体論の発達において本作品がどのような位置づけになるのかについても考察している。

第三章では、『梟とナイチンゲール』の短縮形、省略、語彙について分析し、こうした言語的な特徴が本作品の特異な文体においてとりわけ重要な役割を果たしていることを明らかにする。初期中英語期に属する本作品の言語表現を詳細に調査し、その話し言葉に基づく言語と文体の特徴から、本作品が英語史上特異な位置を占めることに論及している。具体的には、短縮形の使用、代名詞の省略、外来語の使用を極力抑えた、主として英語本来語の語彙選択、そして現代まで用いられている単音節からなる日常語という語彙の特質について検討している。さらには使用されている外来語の多くが繰り返し用いられている事実に注目して、当時こうした外来語は特殊な語彙というよりは、日常においてよく用いられたありふれた語彙であった可能性についても究明している。以上のことから、詩人によって駆使された様々な言語的表现は、丁々発止の問答の雰囲気とその緊迫した空気を見事に伝える役割を果たしており、本作品のこうした特徴を持つ文体が、その後英語の文体の伝統において主要な一つとなる、light, familiar styleの嚆矢となったことを具体的に例証しながら主張している。

第四章では、本作品の文体の特徴を考えるとき、とりわけ大きな意味を持つ、諺、接続詞の反復、首句反復（anaphora）、そして結句反復（epistrophe）といった反復表現について検討し、問答詩としての本作品のきわめて特徴的な文体は基底においてこうした反復の要素によって支えられていることを考察している。諺の役割について、本作品の主要な校訂者であるJ.E.WellsやEric Gerald Stanleyは、梟とナイチンゲールがそれぞれの議論を裏付けるために諺を使用していると述べている。従来、諺の役割についての明確は専らその意味内容のみから行われており、中世文学における口承性との関連や文体論からの視点が欠如していた。中世において文学の担い手であった修辞家たちは、諺を単に議論を裏付けするという狭義な使用に限定させていたのではなく、The Oxford Dictionary of English Proverbs（1935; rpt. Oxford: Clarendon Press, 1952）の編者であるJanet E. Heseltineが解説しているように、“mechanism of style”つまりく文体のからくり>としても使用している。八音節二行連句(octosyllabic couplet)、1794行からなる本作品において、81行に1回の割合で22回、頻繁に使用される数字から判断しても、本作品における諺の使用は、従来指摘されてきたような諺のもの一般の通念、およびその説得力により、主旨の強調や倫理の示唆という单一の役割だけに限定されてはいない。問答詩というジャンルにあっては、すべてが「ことば」のやりとりに依拠している。本作品における諺の多用には、詩人が正用法の問題を越えたところで、「ことば」によって法廷弁論の場面を表現するのにいかに腐心したかが明らかに見てとれるのである。同じ韻律価値をもち、諺の前で規則的に用いられているstock phraseと諺の反復は、聴衆に直截に理解される諺に内在する要素と、簡潔で、流暢な、速度感のある問答の言語に非常によく融合するという要素によって、いやが上にも聴衆に大きな印象を与えたであろう。同時に、諺の意味する内容とは別に、弁論における説得の技術のうちでも最も効果的・象徴的な諺を殊更多用することによって、諺に内在するもう一つの重要な要素である音調の良さが疊みかける言葉の激しいやりとりや、そうした問答のみせかけの雰囲気を再現する機能を見事に果たしているのである。諺や接続詞の反復、そして反復に特化した修辞技巧に内在する“韻律”と“形式あるいは機能”が、中世文学の口承性を背景にした本作品の問答詩としてのもう一つの形式と見事に連関して、問答詩特有の文体を形成するのに大いに寄与している。また、本章では、本作品における反復表現は主として意味の強調としての側面が重要視され、その音的効果の側面が過小評価されてきた理由として、<オーラルなことば>の機能にたいする現代人の言語感覚、言語意識の喪失に因るものであることを、一連の英語論文で提唱した《口誦文学の力学》(Dynamics of Aural Literature)理論により論証している。

第五章では、repetitive word pairをとりあげ、本作品の形式、文体と、この修辞技法との関連性を分析する。この技法が、意味の強調として使用されているという従来の理論を、本作品の使用法から反論し、本作品において、その頻度数と分布からきわめて特徴的な修辞技法である、等位接続詞によって語や句が対になっているrepetitive word pairという修辞表現が、どのような文體的な役割を果たすのかという点について、Inna Koskenniemiによるこれまで最も包括的な研究成果を批判的に再検討している。Koskenniemiは、古英語、初期中英語のみならず、世界の多くの言語においても、こうした表現が、時間と空間、道徳と情緒といった、抽象的な概念を示し、宗教的翻訳本、法典、行政公文書、叙事詩、説教散文の中でもとりわけ多く用いられ、こうした作品の文体を支える特徴的な技巧という点を指摘している。しかし、こうして要素は、この表現に内在する本質によるものではなく、散文ロマンスの『アボロニウス物語』と『ビーターバラ年代記』の2作品以外、彼女の分析の対象となった作品すべてが宗教的なものか、法律公文書類であったというコーカスの偏りに由来する問題点に注目している。つまり、この表現の文体上の役割は、作品のジャンル、主題、とりわけ表現を構成する語彙の特質によって、様々な要素が付与されており、Koskenniemiが

指摘するほど、一律には判断できないことを明らかにしている。本作品におけるこの表現には、抽象的な語彙ではなく、主にアングロ・サクソン語系の馴染みのある語や句が用いられている事実、本作品の問答が法廷訴訟の形式に則っている事実、この技法が伝統的に法的文書において使用される事実、さらにはその音的効果が非常に意識されている諸点に注目し、これらを総合的に考察すると、本作品における当技法の使用は、法廷の雰囲気の再現と問答者の弁舌をより効果的に演出することを意図した可能性がきわめて高いことが論証される。しかも、こうした日常卑近な基本語彙の多用と音調のよさこそが、ペラペラまくしたてる日常の話し言葉の口調という側面を想起させ、多弁さ、冗漫さ、散漫さという、口語性がもつ特性的一面を強く反映したものであり、軽くて、くだけた文体 (light, familiar style) を支える不可欠な要素となっている事実が明らかとなる。

第六章は結びの章として、以上の検証と考察から、本作品が、ミクロのレベルにおいては、口語表現を形成する上で肝要な、日常卑近な語彙、省略、そして様々な反復表現を駆使して、問答の雰囲気を遺憾なく發揮する文体を構築しており、一方、マクロのレベルにおいては、12世紀の文芸思潮運動の三つの要素、写実主義、世俗主義、個人主義、加えて口語性が作品の主題と言語に色濃く反映されており、これまで看過してきた初期中英語期の言語・文学の成立と発展に新たな視座を提供する英語英文学史上この上なく重要な注目すべき文学作品であると結論づける。

## 論文審査の結果の要旨

本博士学位申請論文 *Aspects of Language and Style in The Owl and the Nightingale* 「『鳥とナイチンゲール』の言語と文体」は、立教大学教授菊池清明氏が30年來取り組んで来た12世紀末成立の中世英語頭韻問答詩の文体的特長について、従来の見解を改める新説を提出するものである。

序ではヒューマニズム運動が中世においては12世紀と14世紀に隆盛であったという説に注目しながら、詩人が文学と言語に表明した新しい態度を探り、本神性から人間性への移行を限りなく示している点について主題を分析しながら考察する。問答詩で駆使される修辞法が単に論争の武器としての実用性だけでなく修養の伝統でもあったという長く等閑視されてきた中世における修辞学の一侧面と本作品の世俗主義と個人主義を肯定する要素が密接に連関していることを論ずる。

第一章では鳥の問答詩の系譜における本作品の意義を探り、鳥の問答詩の中でも相互関連性が議論されてきた『鷦とナイチンゲール』を取り上げて比較検討する。伝統的な問答詩においては、問答の勝利者は神、キリスト、マリアであり、主題はすべて宗教的、キリスト教的に解釈される一方、本作品ではニコラスという一人の人間が審判者となり、勝負を決定しないままに終わらせ解決は読者にまかせている。この相違点こそ本作品の価値を決定的にする要因で、詩人はラテン語で書かれた作品に倣って書くのではなく、個人主義を肯定しつつ自己表現の価値をそれぞれが主張するという固有の手法を見つけたのである。

第二章では本作品の文体に対するこれまでの印象的な評価への批判を込めて、登場人物の文体的特徴を具体的に評価するために、言語表現を統計的な数量化により検証、本作品の文体の重要性は後にChaucer や Swift 等によって受け継がれて英語の伝統的な文体の一つになった点にあるとする。

第三章では本詩に現れる短縮形、省略、語彙について分析し、こうした特徴が話し言葉に基づくことを論証した。

第四章では本作品の文体の特徴の中でとりわけ大きな意味を持つ、諺・接続詞の反復、首句・結句反復 (anaphora, epistrophe) といった反復表現について検討、問答詩としての特徴的な文体は基底において反復の要素によって支えられていることを考察した。諺の役割については從来、専らその意味内容のみから行われており、中世文学における口承性との関連や文体論からの視点が欠如していたが、本論文では、諺のもつ一般的の概念、その説得力により主旨の強調や倫理の示唆を行う役割だけに限定せず、同じ韻律価値をもち、諺の前で規則的に用いられているstock phraseと諺の反復によって、聴衆に直感で理解され、簡潔で流暢な速度感のある問答の言語を醸成している、つまり、問答のみせかけの雰囲気を再現する機能を見事に果たしていると説く。

第五章ではrepetitive word pair をとりあげ、この技法が意味の強調として使用されているという従来の理論を本作品の使用法から反論し、その頻度数と分布からきわめて特徴的な修辞技法である、等位接続詞によって語や句が対になっている repetitive word pair という修辞表現が、本作品においては抽象的な語彙ではなく主にアングロ・サクソン語系の馴染みのある語や句が用いられている事実、本作品の問答が法廷訴訟の形式に則っている事実、この技法が伝統的に法的文書において使用される事実、さらにはその音的効果が非常に意識されている諸点に注目し、法廷の雰囲気の再現と問答者の弁舌をより効果的に演出することを意図した可能性が高いことを論証する。日常卑近な基本語彙の多用と音調のよさこそが多弁さ・冗漫さ・散漫さという口語性がもつ特性的一面を強く反映したものであり、軽く、くだけた文体を支える不可欠な要素となっている事実が明らかとされた。

第六章はまとめで、本作品がミクロのレベルにおいては口語表現形成に肝要な日常卑近な語彙、省略、様々な反復表現を駆使して問答の雰囲気を發揮する文体を構築したこと、マクロのレベルでは12世紀の文芸思潮運動の三要素、写実主義・世俗主義・個人主義と口語性が作品の主題と言語に反映されており、これまで看過してきた初期中英語期の言語・文学の成立と発展に新視点を供する重要な注目すべき文学作品であると結論づける。

このように中世英語の重要な作品の文体と価値についての新しい認識を提出する本論文は、博士学位論文として十分の価値を持つものと認める。

—— 博士（日本語・日本文化）の部 ——

氏 名	エミル アセノフ タネフ EMIL ASENOV TANEV
博士の専攻分野の名称	博士（日本語・日本文化）
学 位 記 番 号	第 25617 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	言語文化研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	The Intonational Realization of Information Structure in Japanese - Theory and Application (情報構造のイントネーション的実現－理論と実践)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 角道 正佳 (副査) 教授 岩井 康雄 教授 郡 史郎 准教授 中田 一志 准教授 蔦 清行

### 論文 内 容 の 要 旨

近年、日本語イントネーションの研究が盛んに行われてきた。音響分析ソフトウェアの開発は母語話者の内省による研究から音響データを使った研究への転換を促進してきた。厳密に統制された発話実験はイントネーションに影響を与える要因をさらに追及してきた。しかし、統制された実験で得られた結果と実生活の言語との整合性は問われていない。昨今のコーパス言語学の進展とそれに伴う大量音声言語データベースの構築はこの課題の解決を可能にするとと思われる。

本研究は自発的談話における情報構造のイントネーション的実現を検討している。言語の中心的機能が意味あるメッセージの伝達であるというのが本研究の基本的立場であり、従って意味はとある言語におけるイントネーションに重要な影響を与える。

本研究でChafe (1994) の情報構造の理論に修正を加え、情報構造の新しい枠組みを提案している。とりわけ検索可能な情報及びコントラストの機能を詳細に考究している。検索可能な情報は推測できる情報とみなし、その特定にはフレーム意味論 (Atkins and Filmore, 1992) を用いる。言葉の意味は背景知識なくしては理解することができないというのがフレーム意味論の大前提である。一方、コントラストに関しては、意味的競合及び文法的競合という概念を導入し、従来とは異なるより広い範囲に及ぶ現象とみなす。さらに、コントラストに関わる取立て助詞を取り上げ、情報構造理論におけるその位置づけを問い合わせる。このように構築した新しい枠組みをもって、日本語のイントネーションを対象にした、意味以外の要因の重要性を主張する先行研究を再検証している。その中、未解決と思われる課題に新しい解釈を与え、同時に既存の理論を全体的に説明できる枠組みを提案する。また、イントネーション的プロミネンスの測定に関して、イントネーションの複数のモデルを検討し、Hart, et al. (1990) のアプローチを初めて日本語の研究に採用している。採用に当たって、日本語の先行研究 (Pierrehumbert and Beckman, 1988など) の結果を考慮に入れて一部は修正している。この測定法は従来の手法とは異なり、韻律環境の影響が少ないため統制のない、自発的談話でも用いられる。

情報構造の理論的枠組みは小コーパスをもって検証している。量的分析の結果、提案しているモデルが自発的談話におけるイントネーション的プロミネンスを正しく反映するとの結論が得られる。情報構造はイントネーションの実現からみて二つのカテゴリ（旧情報、検索可能な情報対新情報、

対比）に分類することができる事が分かる。その分類は、言語普遍的であると主張し、情報構造の先行研究 (Fukuda, 1996など) を再検討している。

さらに、情緒もイントネーションに影響を及ぼすことを確認している。情緒に関しては、「情緒の発話」という概念を提案し、それを分析しその共通特徴として独特なピッチ曲線、ポーズ、大局的リズム、インテンシティの変化を挙げている。さらに、合成音声を用いて聴取実験を行い情緒とイントネーションの関係を追求している。その結果、ピッチ曲線の特徴が情緒の知覚に関与するということが分かる。また、結果から情緒の知覚に男女差があることが伺えるが、その理由に関して更なる検討が必要である。

第二部においては本研究で提案している情報構造の理論的枠組みを第二言語教育への応用という観点から検討する。第二言語習得の二つのモデルを紹介し、イントネーション教育の位置を考える。そのモデルは言葉の直接指導に関して対極的立場をとる。一方は、形式の直接指導は限られた役割しか果たさないとして、意味的活動に重点をおく Krashen (1981, 1982)。もう一方は認知心理学的なアプローチをとり、言語が単なる高次的認知活動とみなし、したがって練習を重ねて個別のスキル（形式）を自動化しさえすればどのように教わっても言語が習得できると主張する (McLaughlin et al., 1983)。第二言語教育におけるイントネーションの指導が特殊な役割を果たすと主張し、Krashen の Monitor仮説で説明している。さらに第二部では、既存の日本語イントネーション教育のアプローチを取り上げ、上記の第二言語習得理論から評価している。

次に、日本語学習者のデータを量的質的に分析し、上記の習得理論に照合して検討している。学習者は異なる第一言語を持っており、したがって一般化できる結果が得られると考えられる。学習者は自発的発話において正確なイントネーションを用いて話しているのに対し、形式的なルールを適用する余裕が許される形態のテスト（読み上げ文章）では、誤用の数が増している。この結果は、イントネーションの直接指導の限界を示し、かつ指導方法の慎重な検討の必要性を示唆する。さらに、数週間に及ぶアクションリサーチを二回にわたって行いその結果を考える。その中、学習者のイントネーション教育に関する信念及び学習ストラテジを探るべく、準構造化されたインタビューを行っている。アクションリサーチから、イントネーションの教育は特定の条件（形態的・機能的な簡略さ、など）を考慮すれば、第二言語教育に取り入れができると結論する。その条件は第二言語習得理論で検討し教育の具体的な提案を挙げている。

### 論文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文はChafeが提案した情報構造理論に修正を加えた枠組みに基づき、自然発話を分析、記述し、外国语としての日本語学習者への指導方法を提案したものである。

従来イントネーションの研究の多くは、与えられた比較的短い文を発音させたものを分析し理論を構築したものであった。本研究の最大の特徴で独創的な点は、コーパスを利用し、比較的長い自然発話を対象にして分析し結果を得たことである。この結果、先行研究（複数）におけるデータの違い、込み入った説明、説明できなかった箇所が新しい見方によって簡潔に説明できるようになった。その結果を一言で述べると、「情報構造のN（新情報）及びC（対比）に相当する部分にピッチの卓立がある」ということである。

以上に他に、本研究で評価される点は、非常に多くの学習者の音声を分析したことである。特筆すべきことは学習者の母語が多岐に渡っていることである。Error Analysis 1では中国語10名、韓国語10名、Error Analysis 2ではブルガリア語、ポーランド語、モンゴル語、Action Research 1ではスペニア語、Action Research 2では、朝鮮語、スンダ語、中国語、ジャワ語、タイ語を母語とする学習者の音声が扱われている。

規則は簡単なほうがよいという主張は重要である。学習者向けのヒントとして、「2つの連続する語で前の方がNかCなら、そこを高くし後ろを低く抑える。逆に後ろの方がNかCなら、その直前にポーズを入れる」という指示を与えれば、改善が見られるという主張がなされ、それを裏付けるデータが示されている。

先行研究、第二言語習得理論に関する知識は正確であり、本人が採用するdeclination（自然下降）

の定義については緻密な議論が展開されている。しかし情報構造に基づいているとはいえ、発話の局所的な部分が研究の対象になっており、発話全体についての考察は行われていない。また「新情報」の定義が必ずしも明確になされていない。

上記のような問題点が存するにしても、本研究の目的は十分に達せられており、本論文の価値を損なうほどのものではない。

このことを総合的に判断し、本審査委員会は、本論文が博士（日本語・日本文化）の学位を与えるにふさわしい論文であると判断した。

## 【2】

氏名	KUBRAKOVA NATALIA クブラコワ ナタリア
博士の専攻分野の名称	博士（日本語・日本文化）
学位記番号	第 26135 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学位論文名	現代日本語とロシア語における外来語の比較・対照研究 —和露フォールス・フレンド辞典の作成をめざして—
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 瞳 (副査) 教授 堀江 新二 准教授 荘司 育子 准教授 筒井 佐代 准教授 上原 順一

### 論文内容の要旨

本稿の目的は、これまで出版された日露・露日二国辞典に記載されていない日本語とロシア語間のフォールス・フレンドの総合分析を行い、それらの特徴を見出し、『和露フォールス・フレンド辞典』の編集のための基礎資料を提供することである。

論文は6章に分けて構成されている。

第1章では、論文の目的とその背景を述べる。

第2章では、日本語とロシア語における借用語についての先行研究を紹介し、両言語における借用語の特徴とその共通点と相違点を論じる。

第3章では、1)と2)について、日本語母語話者、ロシア語母語話者、ロシア語を母語とする日本語学習者の三つのグループに対して行った調査の結果を報告する。

1) 発音に違いが生じていても、ロシア語話者が日本語とロシア語の中にフォールス・フレンドを

見つけることができるかどうか、

2) 日本語とロシア語間のフォールス・フレンドが、ロシア語を母語とする日本語学習者に正あるいは負の言語転移をもたらすかどうか。

第4章では、対訳辞書と比較対照しながらフォールス・フレンド事典がどのように編纂されるべきかを論じ、第5章では日露の事典と新聞を資料として、日露間のフォールス・フレンドについて、具体的にその意味・用法、コロケーションについて詳細に対照し、日露フォールス・フレンド事典の基礎資料を提供する。第6章はまとめである。

第2章から第5章の概要是以下の通りである。

### II ロシア語と日本語における借用語の特徴

日本語とロシア語の語彙を対照した結果、発音が類似した数百の借用語が見出された。ロシア語と日本語の借用語を歴史的な場面から考察すると、多くの借用語は、ラテン語あるいはギリシア語に由来するものであるということが分かる。しかし、ロシア語の場合、借用語の多くは、4世紀から20世紀の終わりまでに、ラテン語あるいはギリシア語から直接または西ヨーロッパ諸言語を通じてロシア語に入ってきた。それに対し、日本語の外来語は、主に20世紀にアメリカの英語から借用されたものである。借用の時期及び経路が異なるため、もともと同じ語に由来する現代の日本語とロシア語間における借用語の発音・意味・用法には相違が生じている。また、外国語をそれぞれの言語に取り入れるときに経る国語化の過程及び同化の程度が異なるため、借用語はさらに変容する。それ故に、ロシア語と日本語間におけるラテン語あるいはギリシア語に由来する借用語は、発音が似ているが、音韻・形態・意味的な相違点がある。

ロシア語と日本語において音韻的に対応する借用語について、音韻・文法・形態・意味の各側面から類似点と相違点を分析した。

文法的な側面からみると、ほとんどの日本語の外来語にロシア語の対応する借用語の品詞は一致している。このような単語は、「チャンス」と "шанс" [ʃans] のように主に名詞である。しかし、ロシア語の借用語に比べれば日本語における外来語の派生語は少ない。日本語の外来語は、主に名詞であり、いくつかの単語は名詞と動詞あるいは形容詞と副詞として働く。対照的に、それらに対応するロシア語の借用語は、名詞・動詞・名詞・動詞・形容詞・名詞・形容詞・副詞・名詞・動詞・形容詞・副詞などのいくつかの共通の語幹をもつ語である。例えば、日本語において共通の語幹をもつ形容詞「ローカルな」と名詞「ローカル」に対して、ロシア語において共通の語幹をもつ形容詞 "локальный" [lokal'nii]、名詞 "локальность" [lokal'nost']、副詞 "локально" [lokal'no]、動詞 "локализовать" [lokalisovat'] が対応している。

形態の側面から借用語を分析すると、原語の形がそのまま借用され、日本語とロシア語において構造的に一致するものがあるが、日本語特有の省略された語やロシア語特有の複合語の構成要素となるものもある。また、国語化の過程においてそれぞれの言語の規則に従って適切な品詞の形態素を得た借用語も存在し、日本語の副詞の「-に」(デリケートに)とロシア語の副詞の [-n-o] (деликатно [delikatno]) のように、それらの形態素には対応関係が見られた。

音韻の側面からは、日本語とロシア語間における発音が類似した 275 語を対照した結果、1) "вeteran" [veteran] と「ベテラン」[beteran] における「[v] (ロシア語) - [b] (日本語)」のようにロシア語と日本語の音韻体系が異なることを原因とした 6 種類、と 2) "оркестр" [orkestr] と「オーケストラ」[o:kesutora] における「母音 + [r] (ロシア語) - 長母音 (日本語)」のように単語が借用された時期や経路が異なることを原因とした 14 種類の対応関係が見出された。

意味の側面から分析した結果、両言語において発音が類似した語は、意味が一致するもの、少なくとも一つの意味が一致するが、他の意味が異なるもの、また、意味が全く異なるものが見出された。しかし、日本語とロシア語の文法・シンタクス・意味論上の現象が異なるため、借用語の意味が一致する場合にも、両言語においてはコロケーションや使われる分野が異なる場合が多い。

### III フォールス・フレンド

教育的な側面からみると、日本語とロシア語における共通の意味・用法は正の転移の原因となり、異なる部分は負の転移の原因となる傾向がある。外国語の学習において、学習者の母語や先に学習した言語と現在学習している目標言語の共通点と相違点が言語転移の原因となることがあり、第二言語習得、また、応用言語学の分野で注目されている。しかし、この問題については、日本語とロシア語の対照研究はまだほとんどされていない。

日本語とロシア語間におけるフォールス・フレンドは、発音は完全に一致していない、むしろ音韻的に相当異なる単語が多いという特徴を持つが、それにも関わらずロシア語話者が日本語とロシア語の対応する単語を類推できるかどうかをまず確認した。そのために、日本語を学習していないロシア語話者にキリル文字で書かれている日本語の外来語のリストを提供し、この単語はどのようなロシア語の単語を連想させるかという質問を与え、調査を行った。

今回の識別調査で得られたデータを考察した結果、ロシア語話者にとって「イメージ」[ime:dgi] と "имидж" [imidz] のように連想しやすい単語のグループと、「キャラクター」

[kjarakuta:] と "xapakrep" [kharakter] のように連想しにくい単語が存在するが、ロシア語話者は、日本語の外来語に対応するロシア語の単語の識別が可能であることが分かった。

次にロシア語を母語とする日本語学習者が、日本語とロシア語間における発音が類似する単語を聞いたり、見たり、発言したりするときに、言語間転移をおこすかどうかについて調査を行った。

日本語とロシア語間における発音が類似した語には、一致する意味・用法に加え、異なる意味・用法も存在するため、学習者にとって正の転移や負の転移の原因となる可能性が高いという仮説を立て、それを確認するために、ロシア語を母語とする日本語学習者を対象として転移に関する調査を行った。日本語の単作文に含まれた借用語の使い方が正しいかどうか判断する調査であり、調査の後ロシア語で○×判断の根拠を説明するように求め、フォロー・アップインタビューも行った。

調査で得られたデータを考察した結果、ロシア語を母語とする日本語学習者は、日本語の意味・用法を知らない場合には、ロシア語の意味・用法を援用する傾向が見られた。両言語において借用語の意味・用法が一致する場合には、それが正の転移として現れ、意味・用法が異なる場合には、負の転移として現れた。また、ロシア語を母語とする日本語学習者の中には、日本語とロシア語の語の使い方は常に異なると考えるグループが存在する。このグループは、日本語とロシア語に共通の意味・用法があっても母語の知識を援用せず、正の転移を起こさない。また、外来語を避け、その代わりに和語あるいは漢語を使いたいと主張した学習者も存在するということが分かった。

それに加えて、ロシア語を母語とする日本語学習者は、日本語能力、学習経験、日本での滞在経験にかかわらず、調査対象としたフォールス・フレンドについて全問正解した被験者は一人もいなかった。どの被験者も体系的に借用語を学習したことがなく、むしろ借用語は馴染んだ英語から借用されたため、何となく分かると考えている被験者が多かった。この結果には、第二言語習得過程において外来語に十分な注意が払われていないことが影響していると考えられる。

### IV フォールス・フレンド事典作成のための方法と手順

この欠陥を埋めるために一つの方法として、日本語とロシア語間のフォールス・フレンドを比較し、ロシア語を母語とする日本語学習者向けの『和露フォールス・フレンド辞典』の作成であると考えられる。二カ国語事典編集の原則とフォールス・フレンド事典の編集の特徴を対照し、事典の編集方針を明確にした。

### V 和露フォールス・フレンド事典の項目の作成

フォールス・フレンド事典は、対訳辞典の一種であるが、いくつかの特徴を持つため、フォールス・フレンドに関する辞典の編集は、二国語辞典編集の原理に基づくが、基礎資料、辞典構成、項目構成などが他の対訳辞典と異なる。借用語の特徴及びマスマスメディアが社会に及ぼす影響の大きさを考慮し、日本のインターネット版の『読売新聞』『朝日新聞』『毎日新聞』三紙とロシアの "Комсомольская правда"、"Аргументы и факты"、"Российская газета" 三紙の新聞を、本稿の『和露フォールス・フレンド辞典』の基礎資料とし、各項目を作成するために日本語とロシア語間ににおけるフォールス・フレンドの分析を行った。先ず、日本語国語辞典と外来語の辞典7冊、ロシア語国語辞典と借用語の辞典7冊及び日露・露日対訳辞典8冊の辞典に記述されている日本語とロシア語のフォールス・フレンドの定義を確認し、類似点と相違点を見出した。次に、基礎資料のデータから、フォールス・フレンドが含まれている例を収集した。単語の意味・用法の使用実態を分析し、辞典に記述されている定義と異なる意味・用法がある場合には、新しい定義を提案した。基礎資料では、フォールス・フレンドがどのような単語と最も頻繁に共起するのかを調べ、よく使われるコロケーションを確認した。

基礎資料から得られたデータを分析した結果、古くから日本語とロシア語に入ってきた同語源の語は、現在変化しており、辞典にはまだ記述されていない新たな意味・用法を得る傾向があるということが分かった。日本語とロシア語は、英語の影響を受けているため、ファッション、スポーツ、経済、政治、先端技術、インターネットに関する語は、アメリカの英語から両言語に借用され、以前から取り入れられた語は新たな意味で再び日本語とロシア語に入っていく傾向があり、両言語間には意味が一致するものと異なるものの両方をもつフォールス・フレンドが増えていく。

また、辞典に記載されている意味・用法が現れていない場合があるため、更に広い範囲の基礎資料に基づいたロシア語と日本語間ににおけるフォールス・フレンドの分析が必要であると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

日本語の外来語は原語とは発音も異なり、意味・用法も異なるため、学習者を悩ませる問題の一つとなっている。クブラコヴァ氏の論文からは、目標言語における外来語が学習者の母語においても外来語として存在する場合には、想像される以上の差異が存在し、それらの語彙に関する詳しい辞典が必要であることが分かる。

異言語間ににおいて、似た発音、綴りをもち、意味がずれる語句が存在するという現象はフォールス・フレンドと呼ばれるが、本研究は日本語とロシア語に共通して存在する外来語をフォールス・フレンドとして位置づけ、日露の言語学習者や翻訳者に資するための基礎研究を行っている。

日本語とロシア語のフォールス・フレンド辞典も先行研究もまだ存在しておらず、本研究は先駆的研究であると言える。

本博士論文は、大きく三つの部分に分かれる。まず、日本語とロシア語における外来語に関する先行研究を踏まえた上で、日本語とロシア語のように大きく異なる言語間にも、フォールス・フレンドと呼べる現象が存在するかどうかが問題とされる。ロシア語母語話者(30名)に対する調査の結果、日本語を知らないロシア語話者であっても、日本語の中の外来語がロシア語と関連していることが推測できるという結果が示された。

次に、ロシア語を母語とする日本語学習者が、ロシア語にも存在する日本語の外来語に接した場合に言語転移をおこすかどうかが問われる。両言語の母語話者(各16名)によって作成された外来語を含む文について、実際に使われるかどうかを異なる母語話者(各180名)によって確認し、確認された例文を用いて日本語学習者20名について調査を行っている。その結果、正の転移と同時に負の転移も起きること、また、日本語学習者の中には日本語の外来語の使用に否定的な見解を示すものが存在することなど興味深い結果が報告されている。

そして最後に、日露フォールス・フレンド辞典がどのように編纂されるべきかが論じられる。22冊の辞書について記述を比較し、二国語辞典の編纂の原則とフォールス・フレンド辞典の編纂の原則の違いが整理された後、日本語とロシア語の新聞(各3紙)のweb版1年分の記事から採取した用例との異同が意味・用法、コロケーションの順に詳しく検討される。結果として、辞書の記述と新聞で実際に使用される意味・用法、使用される分野等には大きな差異があり、異なる語彙を使用して翻訳するべき用例等が詳細に示された。

本稿は辞典編纂の基礎となる編集方針とともに、フォールス・フレンドが実際に使用される場合の意味・用法の違いとその記述方法が具体的に示された点が優れており、言語学習者にとって有益な研究である点が高く評価できる。

以上、論文審査の結果を踏まえ、当該博士論文が本学において博士(日本語・日本文化)の学位を授与するにふさわしい水準に達したものと判断し、五名の審査委員が全員一致で合格と結論づけた。

#### 【3】

氏 名	ソーピットウッティウォン ユバパン SOPITVUTIWONG YUPHAWAN
博士の専攻分野の名称	博士(日本語・日本文化)
学 位 記 番 号	第 2 6 1 3 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	言い訳の日タイ対照研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 简井 佐代 (副査) 教授 鈴木 瞳 教授 宮本 マラシー 教授 真嶋 潤子 教授 堀川 智也

#### 論文内容の要旨

一般的に人々は、社会生活を送る上で、なるべく問題を起こさぬよう心がけている。しかし、いく

ら気をつけても、問題が生じてしまう場合が少なくない。その際、当然被害を受けた側（以下「被害者」と呼ぶ）に不快感や不満な気持ちを与えるため、被害を及ぼした側（以下、「加害者」と呼ぶ）または及ぼしたと疑われる側は、何らかの方法で相手との関係を修復しようとする。日本社会のように謝罪という行動が優先的に求められる社会に住む日本人は、謝って関係修復を試み、謝罪だけでは足りない場合には、被害が起きた原因の説明（本稿では「言い訳」と呼ぶ）を行う。ところが、筆者の国であるタイ社会は、日本社会とは異なり、謝罪は不可欠だが、それよりもなぜ被害が起きたのかについて言い訳することが優先される。このようにそれぞれの国には、独自の社会規範が存在するため、異文化・異習慣の社会に住むことになった場合、まず、その社会の文化や習慣を理解する必要が出てくるのである。本稿は人間関係にそうしたトラブルが起きた状況での言語行動に着目し、日本語母語話者（以下「JP」と呼ぶ）とタイ語母語話者（以下「TH」と呼ぶ）がトラブルをめぐってどのような行動を取るかを明らかにすることが目的である。

上記の目的を達成するため、本稿では日常的に起こり得るトラブルの状況として、①待ち合わせに遅刻したという「時間」と、②相手の物に損傷を与えたという「物」の場面を取り上げ、JPとTHの言い訳の使用がそれぞれどのような特徴を持ち、またどのように異なるかを明らかにし、ひいては言い訳の会話に反映される両言語母語話者の責任感のあり方を考察する。

本稿の調査は、20代のJPとTH、女性同士8組、計16組（=32名）を対象に、ロールプレイ調査とロールプレイ後、各場面で調査対象者が取った行動についてフォローアップインタビューを行った。ロールプレイの設定条件は、「時間」と「物」に関するトラブルの状況を、それぞれ間接状況（「直接的に自分の行動によらない原因で被害が与えられた場合」）と、直接状況（「直接的に自分の行動による原因で被害が与えられた場合」）に二分し、さらに、被害の程度を軽重に分けた。また、相手との関係は、同等の相手に限定したが、その距離を「親・疎」に分けて考察した。

分析にあたっては、文字化したロールプレイデータを用いて、会話を「言い訳」の段階と、「問題解決」の段階に分けた上で、すべての発話に発話機能を割り当て、会話全体の発話の連鎖を分析した。特に、「言い訳」の段階について詳細に分析を行い、言い訳の発話タイプの分類、言い訳の内容、そして、言い訳に対する反応についても考察した。さらに、状況によって、生じた問題をどのように解決するかという問題解決の段階まで続く会話があったため、本稿はこの問題解決の部分を中心に責任の取り方についても考察したい。

調査の結果は以下の通りである。

#### ①会話全体の流れについて

言い訳タイプの使用は、相手の所有物に被害が生じた「物」の場面では、自分の非の有無を問わず、JPとTHの結果は同様で、加害者が自ら言い訳をする【自発的言い訳】が最も多かった。これは、相手から借りた物に何が起ったかは加害者にしか分からぬためであると考えられる。一方、待ち合わせに遅刻した「時間」場面でも、共に【自発的言い訳】が最も多かったが、THの場合は【文句】に対する言い訳の使用が、被害の軽重いずれにおいても見られた。

言い訳会話の流れは、JPは「時間」状況も、「物」状況も、被害の程度により流れが少し異なる。例えば、遅刻場面ではほとんどの会話は第一発話に【謝罪】がよく用いられているが、重い状況になると、第三者（=作家）に配慮するような発話も観察された。また、会話の終わらせ方にも違いが見られ、被害程度の軽い場合は【謝罪】で会話を終了させるが、被害程度が重くなると、問題解決の段階まで続ける会話が多い。それに対して、THは被害の軽重いずれの状況においても、加害者の発話の種類が豊富で、また言い訳に対する被害者の反応も、肯定的な反応と否定的な反応の両方が使用されているという流れになっている。さらに、会話の終了部分では、軽重のいずれの状況においても同じような問題解決の方法を使っており、JPと異なる結果であった。

#### ②加害者が使用する言い訳内容及びその言い訳に対する被害者の反応

加害者が使用する言い訳の内容は、JPとTHの間で結果が大きく異なる。JPは自分に非があるか否かにかかわらず、多くの調査対象者が【正直に言う】言い訳を選択した。それに対して、THは内容の選択が、その原因が自分に起因するかどうかによって異なっている。つまり、交通事情、雨のような自分の行動によらない場合、THの調査対象者はその原因を【正直に言う】言い訳を選択したが、その原因が自分にある場合、【正直に言わない】言い訳を選択した人が多かった。

また、【言い訳】を行う際、JPとTHがとる言語行動に違いが見られた。JPは、被害の原因が自分にあるか否か、また被害の程度の軽重に関係なく、【謝罪】、【自己非難】など非を認めるようなもの、あるいは第三者に配慮するような【心配の表明】、【後悔】などと一緒に言い訳を用いる。一方、THは自分に非があるかどうかによって【言い訳】を行う際の発話が異なる。すなわち、自分に非がなければ、相手との関係を改善しようとしてタイ語母語話者の言語行動の特徴の一つである【冗談】を言ったり、【責任の回避】や【責任の軽減】などを言ったり、自分に非がないことを主張しようとする。しかし、自分に非があると、【努力の表明】、【悪気なしの表明】、【責任の軽減】など自己防衛の発話を用いる傾向がある。

言い訳に対する被害者の反応も、JPとTHの間で結果が食い違っている。JPはいかなる状況・相手に対しても、【理解】、【受け入れ】のような肯定的な反応を示す傾向があるのに対して、THは親疎関係によって反応が異なり、疎の相手には受け入れ的な反応を示すが、親の相手には、否定的な反応をよく用いる。タイでは親しさを表すのに、どれだけストレートに物事が言えるかが一つの基準になる。そのため、親の相手にはたとえ否定的に聞こえても、今後も関係を維持していく上で、不満などを率直に表すことが大事とされる。つまり、THの被害者が親の相手に対して否定的な反応をするのは、親しい関係であることの象徴であると思われる。反対に、疎の相手にはそれほど深い付き合いが期待されず、何かトラブルが起きたとき、とりあえずその場を繕っておけばいいと考えるため、疎の相手に対してTHは無難な反応、つまり受け入れ的な反応を示すことが多いのである。しかし、受け入れ的な反応を示すとはいっても、やはり不満の程度が甚だしい時にはそれを伝える必要がある。そこでTHは直接的ではなく、間接的に遠まわしに相手に不満を伝える【皮肉】という方法を使う。この意味で【皮肉】の使用というのはTHの特徴の一つであると言えよう。

また、今回の調査では、両言語で「正直に言わない」言い訳の使用が見られたが、使われ方は異なっている。JPの場合、「正直に言わない」言い訳の例として、「曖昧な表現の使用」という方法が挙げられるが、THの場合、「渋滞にあった」などの[ステレオタイプ的な言い訳の使用]の他、「第三者への罪の押し付けの使用」という方法がよく見られて興味深い。特に、THで第三者への罪の押し付けが頻繁に見られることは、タイの社会事情に説明を求める必要があろう。日本では、人に被害を与えたとき、その被害について謝罪をして責任を取ることが期待され、謝罪さえすれば社会ないし世間から許されやすくなる。それに対して、タイでは、与えた被害に対して謝罪をすれば、社会ないし世間が許しや理解をするより、まずその被害相応の弁償を問う傾向があり、場合によっては必要以上の弁償を要求することもある。そのため、加害者は、不当な責任追及を恐れ、第三者へ罪を押し付ける方法を取ってそれを事前に防ごうとするのではないかと思われる。

上記の結果のように、何か問題が生じたとき、たとえ自分に非がなくても、「とりあえず謝っておく」ことがJPにとっては何よりも大事だと考えられる。相手に謝れば許してもらえる場合が多いと予測されるため、多くの加害者が率直に非を認め、それに対して被害者も受け入れ的な反応で返すのではないかと思われる。一方、THの結果は「ナ一」、つまり、顔、ないし面子を非常に大事にしたゆえの結果であると考えられる。すなわち、素直に非、特に自分の行動による非を認めたら、相手にひどく非難されて面子をつぶされ、辱められかねない。そうなれば自分の信用にもかかわってくる。そのため、タイ人は自分の非ではないことを主張しようしたり、第三者へ罪を押し付けたり、ステレオタイプを使用したりして自分の面子を保つことを優先するのである。とはいって、THが非を認めない、あるいは自分に非がないことを主張するからといって、決して責任を取らないわけではない。発生した問題に対してJPは最初に謝罪するという形で責任をとるが、THは積極的に具体的な案を出すことで責任を取る姿勢を見せていると言えよう。

この結果からも明らかなように、背景にある文化あるいは習慣などの違いによって、当然それぞれの社会における考え方や行動のパターンが異なる。したがって、自分が属している社会の行動パターンと異なるものに遭遇したとき、決して自国文化の基準のみに照らし合わせて考えるのではなく、相手の文化の行動を理解しようすることが、友好的な人間関係を構築・維持していく上で重要であると、本稿の結論から言えるのである。

#### 論文審査の結果の要旨

本博士論文は、日本語とタイ語の言い訳の会話の対照研究である。近年、日本語の言語行動に関する研究は盛んになってきているが、言い訳に関する先行研究は少なく、また他言語との対照研究、特にタイ語との対照研究はごくわずかである。本論文は、言い訳という言語行動の分析を通して、日本語とタイ語の背景にある文化や社会の違いを明らかにしようとした、意欲的な研究である。

本論文では、研究方法としてロールプレイの手法を用いて、日本語母語話者（JP）とタイ語母語話者（TH）によるデータの収集を行っている。ロールプレイの場面設定の要因として、最も重要なのは、言い訳をする際、正直に言うか言わないかという言い訳の内容の観点である。この二種類の内容について、それぞれ、言い訳をするべきトラブルの場面として、遅刻という「時間」の場合と、相手の物に損傷を与えたという「物」の場合の二種類の場面を設定し、それぞれの被害の程度を軽重に分けて設定している。また、会話者の関係は、同等の相手で、親

と疎の両方を設定しており、その結果、計16の場面について、各言語でのロールプレイデータを収集している。収集したデータは、会話分析の文字化の方法を用いて詳細に文字化されており、これだけの量の文字化データを収集したことだけでも、この研究には意味があると言える。分析に際しては、すべての発話を発話機能を割り当てた後、会話の構造、および言い訳の内容とそれに対する反応の仕方の観点から分析し、両言語の対照を行っている。

本論文で明らかになったことのうち、主要な点を挙げておく。まず、会話の流れについては、加害者の方から「自発的言い訳」をするのが、両言語で主であったが、THの場合は、被害を受けた側がまず文句を言い、それに対して言い訳をするという方法が特徴的に用いられる。これは、THは、率直にものが言えることが、親しい関係であることの一つの基準であるためであると、筆者は述べている。

言い訳に対する反応については、JPはおおむねそれを理解し受け入れる反応をするが、THは、親しい相手には【文句】、親しくない相手には【皮肉】など、否定的な反応をする傾向が見られた。

また、会話の終了の仕方について、JPは被害の程度が軽い場合は【謝罪】で会話が終了するが、被害の程度が重い場合は、問題解決の段階まで会話が続く。これに対して、THは、被害の軽重いずれの状況においても、具体的な問題解決を提示して会話が終了する傾向がある。この点については、JPはまず謝罪することで非を認め、責任を取る姿勢を示すが、THは具体的な問題解決を提示することで責任を取る姿勢を示すのだと思われている。THが具体的な解決を好むことについては、他の研究でも指摘されており、JPとTHの行動の仕方の一つの大きな違いとして、興味深い指摘である。

本論文での分析の重要な論点である、言い訳を正直に言うかどうかについては、JPとTHで異なる傾向が指摘されている。JPは自分に非があるか否かにかかわらず、多くの事例で「正直に言う」結果が出ているが、THは、自分に非がない場合は「正直に言う」が、自分に非がある場合は「正直に言わない」という結果であった。このことに加えて、JPは、正直に言った上で【謝罪】【自己非難】などをを行うが、THは、自分に非がなければ、自分はやっていないという【責任の回避】や、自分は約束どおりに行動したと主張する【責任の軽減】などの発話をを行う。また、自分に非がある場合は、THは、わざとではないという【悪気なしの表明】や、がんばったという【努力の表明】などを行って、自己防衛する傾向が見られた。

本論文は、これらの日本語とタイ語の責任の取り方の違いについて、文化的な背景からの要因を考察することを試みている。日本の和の概念やタイの仏教的な考え方などを援用した議論は、少々短絡的であり、言語行動に直接関わるレベルの行動規範などを用いた方が、説得力のある議論となつたであろうが、多くの先行研究は言語現象の指摘に留まっていることを考えると、現象の背後にある社会に目を向けたことは、高く評価できる。

本論文は、筆者の高度な日本語能力に加え、緻密な分析力と論理性に支えられた研究であり、日本語とタイ語の会話の対照研究において、今後の研究の指針となるべき論文である。上述したような問題点はあるものの、本論文が大変優れた論文であることは明らかである。以上の論文審査の結果を踏まえ、当該博士論文が本学において博士（言語文化学）の学位を授与するにふさわしい水準に達したものと判断し、五名の審査委員が全員一致で合格と結論づけた。

#### 【4】

氏 名	ルカムト ユリアナ ルジェキ LUKAMTO YULIANA REJEKI
博士の専攻分野の名称	博 士（日本語・日本文化）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 3 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	日本語における談話標識について ～日本語教育の観点から～
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 荘司 育子 (副査) 教 授 鈴木 睦 准教授 筒井 佐代 教 授 角道 正佳 准教授 中田 一志

日本語における「あの」「ええと」「なんか」「まあ」などの談話標識は、コミュニケーションをより円滑にする機能を持っている。例えば、会話中に、すらすらと会話が進まず、言葉が詰まっている場合に、「あの」を口にすれば、沈黙が避けられたり、話にリズムをつけたりすることができる。しかしこのような談話標識は、日本語教育では教科書にほとんど取り上げられていない形式である。談話標識は文の意味の解釈には直接関与しないため、書き物では無駄な要素として無視されることが多い。しかし、これらの談話標識は日本語母語話者の会話において頻繁に用いられ、自然な会話を成り立たせるには、欠かせない役割を果たしているものである。

近年は、日本語教育においても談話標識の指導の必要性が主張されつつある（畠1988ほか）が、それにもかかわらず、未だ談話標識に関する基礎的研究が十分ではないばかりか、種々の談話標識を総括的に掌握し、日本語教育への応用の是非を含めた、具体的な指導内容と指導方法などを明確にしたものはない。

そこで、本研究では、学習者に対する日本語の談話標識の指導の重要性に鑑み、談話標識にはどのような機能があるのかを明らかにしたうえで、日本語学習者に対してどのような用法をどのように導入したらいいのかについて提案することを目的とし、談話標識「あの」「その」「この」「ええと」「なんか」「まあ」を研究対象に設定して考察を行った。これらの談話標識に備わる機能を明らかにするために、調査対象として、日常生活における若者の自然会話を取り上げた恋愛バラエティ番組『あいのり』と、内容を編集しない生放送番組『はなまるカフェ』における計約30時間の録音データ（以下「録音データ」という）を文字化し、そこに見出された1,368の談話標識の使用例を用いて考察を行った。

本研究では、「談話標識」を以下のように定義し、それに基づいて談話標識の分類を行い、各談話標識のもつ機能の内容を明らかにしたうえで、それに基づいた日本語教育への提案を展開した。

**談話標識：**「発話権を取ったり保ったり、話を理解しやすくしたり、相手に尊大に聞こえないようにするために、会話の内容に関するある情報について相手に予め知らせる標識となるもの」

以上の「談話標識」の定義を踏まえ、談話標識「あの」「その」「この」「ええと」「なんか」「まあ」を使うことによって、コミュニケーション上、具体的にどのような効果が生じているのかを検討した。その結果、談話の途中で発話権を取ったり保ったり、話を理解しやすくしたり、相手に尊大に聞こえないようにするという、コミュニケーションを円滑に行う上で重要な行為を達成するために、話し手は相手に対してそれぞれの場面に合った10種類の標識を送ることが明らかになった。

その10種類の標識は、先行研究を継承しつつ検討を加えて整理し直したものや、本研究で新たに見出したものから構成される。最終的には「話を切り出す標識」「言葉を探す標識」「注釈を入れる標識」「例を提示する標識」「引用を開始する標識」「後続言葉に注意させる標識」「ためらいが存在する標識」「話題を切り上げる標識」「感情の高まりを抑制する標識」「異なる意見を述べる標識」という10種類の標識が存在することを示した。

話し手は自分の主張を伝えるために、発話権を取ったり保ったりする必要がある。具体的に言うと、発話権を取るために話し手は相手に「話を切り出す標識」を送り、また、発話権を保つために「言葉を探す標識」を送る。その結果、相手はその標識の存在を認識することで、発話権を譲ることとなり、円滑なコミュニケーションが営まれる。

話し手は相手に何かを伝えるとき、相手にその話の内容をより正確に理解してもらおうとするのであれば、それには多少の工夫や努力が必要である。具体性を持たせ、話を理解してもらいやすくするために話し手は相手に「注釈を入れる標識」「例を提示する標識」「引用を開始する標識」「後続言葉に注意させる標識」を送る。そうすることによって、相手は自分に対する話し手の優しさや配慮を感じることで話し手に対して好印象を持つこととなり、人間関係の構築により影響終え与えることとなって、全体としてコミュニケーションが円滑に進むものと思われる。

普通、話し手は相手に何かを伝えるときに、独りよがりの自慢になったり、相手に対して押し付けがましく振る舞うなどの悪い印象を与えないようしようと努力する。それを実現するために話し手は相手に「ためらいが存在する標識」「話題を切り上げる標識」「感情の高まりを抑制する標識」「異なる意見を述べる標識」を送って、相手に尊大に聞こえないようしようとする。その結果、相手は自分に対する話し手の優しさや配慮を感じることとなり、全体として良好な人間関係と円滑なコミュニケーションが育まれることになると考えられる。

したがって、これらの談話標識は、話し手の意図や気持ちをより確実に相手に伝えるための一つのストラテジーとして、日本語学習者にも積極的に教える必要があると考えられる。そこで、次に、現在の日本語教育ではこのような談話標識はどの程度扱われているのかを調べることにした。日本語の教科書を調査対象に取り上げ、実際の日本語教科書における記述では、談話標識「あの」「その」「この」「ええと」「なんか」「まあ」が取り上げられているのかどうか、また、どのような談話の中でこれらの談話標識が現れているのかを調査した。

まず、総合教科書から、世界中で比較的広く使われているものを1冊選択した。そして、会話の教科書からは、1) 2000年代以降に日本国内で出版されたもの、2) 日本語学習者にとって「英語版がある」「自習用に使いやすい」「イラストが入っている」などの点で評判がよく、比較的広く使われている教科書を5冊選び、合計6冊の教科書を分析した。その結果、この6冊の教科書（以下「教科書データ」という）から、283の使用例を見出すことができた。

録音データと教科書データにおける談話標識の出現率をまとめた結果、一番多く現れた談話標識は両者とも「あの」（録音データ35.8%、教科書データ67.1%）である。また、録音データで60.2%にも達している一番多く現れた「言葉を探す標識」としての談話標識「あの」は、教科書データでは21.6%しか見られなかった。さらに、録音データで二番目に多く（32.0%）現れた「なんか」は、教科書データではたった13例（4.6%）しか見られなかった。逆に、「ええと」は録音データでは二番目に少なく（3.1%）出現しているにもかかわらず、教科書データでは二番目に多く（20.1%）言及されていることも分かった。

そして、教科書に談話標識「あの」「その」「ええと」に関する説明記述は挙げられているが、談話標識「この」、そして録音データで二番目に多かった「なんか」と三番目に

多かった「まあ」の説明記述は全く見当たらなかった。また、談話標識「あの」「その」「この」「ええと」「なんか」「まあ」はさまざまな機能を持つが、日本語教科書には取り上げられていない機能も多くあることが分かった。

このような談話標識に関する日本語教育の現状と照らし合わせて考えると、日本語学習者がなぜ談話標識がうまく使えないのかは自明であると思われる。そこで、本研究では実際の日本語の会話教育では、どのようにすれば効果的に談話標識が導入できるのか、指導へ向けての提案を行った。

まず、録音データと教科書データに現れる場面について改めて検証した。その結果、出現頻度が高ければ、導入に際してのより積極的な根拠になるであろうという観点から、適切な導入に相応しい具体的な会話場面を提案した。

そして、「あの」「その」「この」「ええと」「なんか」「まあ」の6つの談話標識とそれぞれがもつ機能として挙げた10種類の標識の使用で留意すべき点を指摘した。例えば、「話を切り出す標識」に関しては、話し手の立場が重要なポイントになる。話し手が話の進行を司る役割を持っていれば、話し手は発話権を取りやすいので、その場合は、「あの」「なんか」がよく使われる。一方、会話メンバーが話し手より目上の人であれば、話し手は発話権を取りにくくなる。その場合は、「なんか」の使用は適切とは言えない。さらに、他人の活動や会話を中断する場合、そこには申し訳ない気持ちが存在するため、「あの」は「すみません」と一緒に使われる場合が多いことを指摘する必要がある。

最後に、導入すべき談話標識とその順序を次のように提示した。6つの談話標識の中で、「あの」はさまざまな標識として使用され、使用頻度も高く、使用に際しての制約が少ないために、すでに初級の段階でも学習者が使用できるレベルにまで導入したいものである。一方、「まあ」は他の談話標識よりも特殊な標識として使用されており、使用条件もより複雑なので、中上級で導入した方がよいものである。また、さまざまな標識の中で、すべての談話標識がもつ機能であり、データの数も最も多かった「言葉を探す標識」は、談話標識の基本的な機能であると言えるので、早い段階から導入すべきであると思われる。また導入の際の工夫として「話を切り出す標識」と「ためらいが存在する標識」の「あの」は初級で教える「~ていただけませんか」「~してもらいたい」などの依頼表現と共に導入すべきだと考えられる。

今後、本研究の結果をもとに、実際の教育現場にある状況に照らし合わせながら検討し、日本語教育の現場で使用できる談話標識についての教科書を作成することが、大きな目標となる。将来、インドネシアで日本語を教えるにあたり、日本語会話を向上させる教科書を作成するうえでも、ここで得られた成果はインドネシアの日本語教育に大いに役立つのではないかと期待する次第である。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、日本語の談話標識（「あの」「その」「この」「ええと」「なんか」「まあ」）について、話し手側の使用意図と、聞き手側の受け取る印象にどのような現象が起こっているかという観点からそれぞれの機能を考察したうえで、日本語教育（会話教育）においてこれらの談話標識を積極的に導入すべきであるという根拠を示し、その経緯と詳細を明らかにしたものである。

一般には、「フィラー」や「つなぎ言葉」とも言われている談話標識は、文を構成する上では何ら意味を付け加えないことから、余分な表現語句として軽視されがちな形式である。それゆえ、談話標識はややもすれば冗長な発話を生み出す元凶ともなるため、日本語教育ではその導入を避けて通ってきた嫌いがある。しかしそこには実際問題として、どのような語形式が談話標識と認定されるのか、

またそれにはどれだけの種類があるのか、またそれぞれの機能（特にそれを使用することによってどのような利点があるのか）が総合的に明らかになっていないという背景があった。

そのような中で日本語を外国语として学んできた筆者は、日本語が流暢に話せると評価される発話には、談話標識が巧みに使用されていることに気づき、日本語の会話教育にも積極的に取り入れるべきであるという信念を持つこととなる。そこで、本論文で各談話標識の機能を考察する際に取った分類方法は、単に形式と機能を羅列したものではなく、談話標識を使用する際の利点に視点を置くことによって、それぞれの談話標識が「発話権を取ったり保ったりするための標識」「話を理解しやすくなるための標識」「相手に尊大に聞こえないようにするための標識」の、少なくともいずれかの範疇にあることを初めて聞いた。そのうえで、各範疇に属する示差的な特徴をもつ10の談話標識の機能を提示するという体裁となっている。談話標識の機能を明らかにする過程においては、膨大な音声資料（脚本のない記録映像によるテレビ番組10ヶ月分、生放送番組2週間分）を丁寧に文字起こしたものに基づいて分析を行っているため、特に談話標識の使用傾向や特徴を決定づける根拠については極めて説得力に満ちたものとなっている。

さらに、談話標識の機能とその使用傾向を総括して得た結果は、昨今の日本語教育における会話教材での取り上げ方とかけ離れていることを、教科書調査を行うことによって明確に指摘した。全体としては少ないながらも教科書に頻出するある談話標識は、日常で最も使用されている、重要な談話標識とはなっていないとし、研究成果に基づいた具体的な導入項目、導入順序、導入場面などを提案して会話教育に多くの改善点を示唆する点は注目に値する。

本論文は総じて、談話標識についての多種多様な先行研究を踏まえながら、独自の調査によって言語事実を丁寧に考察し、新たな知見を呈することに成功していると言えよう。特にその調査方法には相当な時間と労力を費やしたことがうかがえるが、このことは一連の論考において、極めて信憑性の高い結論を導くための糧となっている。さらに、本論文における研究成果は、特に日本語の会話教育や会話教材の開発に革新がもたらされる可能性を秘めたものであると言えよう。

以上をもって本審査委員会では、本論文が博士（日本語・日本文化）の学位を授与するにふさわしい水準に達しているものと判断し、全員一致で合格と結論づけた。

### 【5】

氏 名	ガルヴァーニョ ラウラ GALVAGNO LAURA
博士の専攻分野の名称	博士（日本語・日本文化）
学 位 記 番 号	第 26138 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語文化研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	橋の聖と俗－死後審判の橋における意義をめぐって－
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 加藤 均 (副査) 教授 嶋本 隆光 准教授 五之治 昌比呂 准教授 村瀬 有司 准教授 柴田 劳成

## 論文内容の要旨

“さらにべつの場所に来ると、橋があつて、どうしてもそれを渡らなくてはならなかつた。その橋は非常にせまくて、氷のようにつるつるしていた。橋のしたには、火と硫黄の川が流れている。彼（ニコラウス）は、たいへん不安をおぼえ、とても渡りきれそうにないとおもつた。しかし、これまでなん度となく危難から救ってくれた言葉を思いだし、その言葉をとなえてから片足を橋のうえにおいた。（中略）彼はその言葉をとなえて、しっかりと立つた。（中略）彼は一步ごとにその言葉をとなえ、ついに無事に橋を渡りきつた。”

以上は、13世紀の『黄金伝説』に収められた、聖パトリキウスの煉獄譚における橋渡しの場面を描写した部分である。ここで地獄の橋渡しの試練を受けるのは、アイルランドの修道士ヘンリクスによる『聖パトリキウスの煉獄譚』に登場する騎士オウエンではなく、奔放な生活を送ってきて滅罪を行いたいとおもい聖パトリックの煉獄に下ったニコラウスという貴族である。

アイルランドと『黄金伝説』の聖パトリックの煉獄譚に先行する、煉獄の世界に架けられた橋が12世紀のイタリアの修道士アルベリーカスの幻視体験物語に見られる。この物語における、地獄と天国の間に位置する橋は、試練と審判の手段であるだけでなく、罪で汚れた魂の浄化と更新が行われる場でもある。

善良の魂が通過するときには広くなり、そのまま天国へ導くと同時に、罪人の魂が通ろうとすると、髪、糸、刃、蜘蛛の糸のように極限まで細くなつて、彼らを硫黄の川、または地獄の川に突き落とす。審判の橋のモチーフは、中世ヨーロッパの地獄めぐり文学作品中に頻繁に登場する。

面白いことに中世ヨーロッパの幻視物語に登場するものと酷似したモチーフが中世日本の地獄めぐりの御伽草子にも表れている。1531年に遡る『もくれんのさうし』では、目蓮尊者は、中世イタリアの少年アルベリーカスが鉄の橋にたどり着くのと同様に、銅の橋を目の当たりにする。その橋は、罪人が渡ろうとする度に、中心から千切れで彼らを激流や大蛇の泳ぐ川に突き落とす。それはいうまでもなく、死者の魂を裁く、あの世とこの世の境界線である川に架かっている橋のトボスである。

死後審判の橋のモチーフは、ゾロアスター教の聖典『アヴェスター』に描かれたチント橋をはじめ、インド・ヨーロッパ圏内の様々な宗教・信仰の死後観（=死後の風景）に登場する。ユダヤ・キリスト教の聖書外典『福音書エズラの幻視物語』における「細い橋」、イスラーム伝承集のシラート、以上の作品のような中世ヨーロッパにおける物語化された幻視体験録、ブルターニュ系騎士道物語に登場するポンス・プロバツィオーニス（pons probatōnis）（判定或いは試罪の橋）などは全てその類型に属するものである。しかし、『もくれんのさうし』の例から分るように、死者の魂を裁く橋のモチーフは中央アジアと西洋のみに見出せるものではない。本論文の第二章では、とりわけ中国と日本の偽經、宗教文学作品、葬送儀礼、追善行事、擬死再生儀礼における橋渡しの場面の具体例を緻密に取りあげて、多少の差がありながらも同様のトボスが東洋の世界にも存在するということを明らかにした。西洋の審判の橋と、東洋の審判の橋との差は、同様の観念の形式的或いは表現的な違いに過ぎず、ゾロアスター教、キリスト教とイスラーム教の死後観及びエスカトロジーと（東洋で根ざし、普及した）道教、仏教の死後観及びエスカトロジーとの差に基づいている。具体的にいえば、西洋における死後審判の橋は一本の橋で表わされているのに対し、東洋の場合は金・銀・鉄（または銅）の三つの橋として描かれていて、最後の鉄の橋が狭くなつて千切れで罪人を地獄の川に突き落とすという役割を果たしているのである。そして、東洋地域では輪廻の思想の影響で、審判の役割を果たす一方、転生の橋になっていることが多いのである。

そして、西洋の死後審判の橋と東洋との比較の結果、類似点と相違点を見出すことができた。東西を問わず類似するもの或いは現象は、近代化と都市化による死後審判の橋の信仰（心）の衰退である。ただし、（農民社会の地域を除く）ヨーロッパに比べて、東洋では一般的に近代化が数百年遅れておとずれたということによって、橋に纏わる民間信仰や儀礼がつい数十年前まで無事に保たれてきたと考えられる。

一方、西洋における死後（審判）の橋と東洋における死後（審判）の橋との類似点のみではなく、相違点もいくつか挙げられる。例えば、中世ヨーロッパにおける死後審判の橋のイメージが罪人を裁くという懲罰的な印象を強く与えるのに対して、（御伽草子に登場する凄まじい地獄の橋渡しを除い

て）、日本における死後の橋は、絵画的な面でも仏事上でも、極楽往生救済的な働きを見せる。また、西洋で見られる死後（審判）の橋が「一方通行」である（つまり、一度わたってしまった死者が、臨死体験者でない限りこの世には戻ってこられない）のに対し、東洋における同等のモチーフは仏教の影響で転生の橋になっている。（とりわけ日本では）「死者」があの世へ行く時だけではなく、あの世から生まれ清められて戻ってくる時にも通過する「再生」の橋の形をとることが多い。

その理由はキリスト教やイスラーム教のような一神教の影響を受けた西洋思想の形而上学の超越的な観点と、根本的に多神教であった日本の内在（哲学）的な観点との差によって生じる異なった二つの橋の表現の仕方にもあると考えられる。それに、筆者が思うには、人間と宗教における「原罪」の概念の有無もそれに大きく影響を与えている。

しかし、死後審判の通過点に纏わる信仰と伝承は、ユーラシア大陸の東西にわたるのみならず、アメリカやオセアニアの先住民の部族の間でも古くから存在していた。ヒューロン族とイロコイ族の間ではあの世への旅に関する説話が伝えられていた。それらに現れる試練の橋は死者の国との境に流れる川に浮く丸太渡し、若しくはくねった綱の渡しである。その先端に守護神である犬（The Great Dog）がいるとされていた。アメリカ先住民（とりわけヒューロン族）の死後の橋に対する信仰を記す17世紀のイエズス会宣教師ブレプフの報告書によると、その渡しは通過する魂の善悪を判定し、悪とみなされた者は守護犬に襲われ、暗闇に突き落とされると考えられていたそうである。また、ニューギニアとニュージーランドの先住民の間でも死者の魂は、守護神の立つ試練の丸太或いは板を渡らねばならないと信じられていた。伝播の経路を明確にするのは不可能にしても、シルクロードで繋がっているヨーロッパとアジアの文化世界では相互の影響はあったと充分想定することはできる。つまり、最も古くから地獄の世界を描いたゾロアスター教の地獄の思想、終末論とそれにおける死後審判の橋の類型が西東に分岐し、次第に伝播していくということが推察できる。しかし、「新大陸」アメリカの先住民などの伝承に存在する死後審判の橋渡しについてはどう考えるべきであろうか。ユーラシア大陸に対する「歴史的」伝播論をアメリカ先住民のケースにも適用するのが難しいということだけは明白である。死後審判の橋の類型とその伝播論をめぐる問題については本論文の第三章においてもう少し詳しく述べることにした。

最後に、世界各地にわたって共通の特徴をもつこのモチーフの起源は実にどこにあるのだろうか。この橋のイメージが突然（しかも同時発生的に）「無」（つまり何もないところ）から生じたとは考え難い。死後の世界における勸善懲惡的な性質には、ゾロアスター教をはじめ、各地の宗教に浸透していった終末論思想の影響は明らかにある。そこで、本論文の第四章では、死後審判の橋の意義を一層明らかにするために、從来の橋の意義を追究することにした。

ゾロアスター教のチント橋を除いて、世界の宗教における土着信仰との密接な関わりにある偽典や偽經に登場することに加えて、ユーラシア大陸を超えて、教本にさえ定められていないアメリカやオセアニアの先住民の他界觀にも存在するということからも分るように、この橋の類型が教典をもつた「宗教」の到来より遙かに以前からあったモチーフだと認められる。

死後審判の橋のトボスの形成には、既存の橋の概念が二つ加わったと考えられる。一つはシャーマニズムにおける一種の通過儀礼、または擬死再生儀礼としての橋渡しの試練である。通過儀礼的な「狭い小径」や「危険な通過点」は葬送儀礼とイニシエーション儀礼が両方共有するトボスである。もう一つは、bridge foundation sacrifice（或いは人柱伝説）の「恐怖」の橋のモチーフだと考えられる。それは、人間が冒瀆に等しい罪を犯すことによって神の莫大な怒りが引き起こされてしまい、橋が崩落し、通りかかったものが川に突き落とされるという、人間に対する神の懲罰と戒めの結果として崩壊する橋、または千切れる橋のイメージが死後審判の橋の構造にも明確に受け継がれているからである。つまり、死後審判の橋は、神界と人間界とのコミュニケーション・チャンネルである天の浮橋やヤコブの梯子などと同様に神によって架けられた橋であるものの、天の橋だけに関連しているトボスではない。それは、太古に遡る異界・他界に対する人間の意識の誕生と、時代の流れに連れて変遷してきたその意識と密接に関わったモチーフであるからである。

したがって、あの世への橋のイメージは人間の異界・他界觀の変化に応じて変貌してきたものである。

宇治橋に宿る美しい橋姫は時によって人の命を奪う執念深い鬼女に変貌する。瀬田橋に出現する醜い鬼女もその範疇に属するものである。ただし、橋は幽霊や妖怪の出現の場だけではない。村から少し外れた橋のたもとでは、比丘尼たちは涅槃を語る一方、地獄についての説法で多くの聴聞者を引き

寄せていた。以上の様相は全て、『アヴェスター』のチンワトに出現する美女ダエーナと恐ろしい姥の如く、橋の両義性若しくは両面両極端の性格を象徴するものだといえる。かつて一本の橋に象徴された「聖」と「俗」、または聖性と穢れの空間の共存は、死後審判の橋において「天国」と「地獄」、「善」と「悪」などというパラダイムに置き換えられたに過ぎないのである。この問題についても第四章において述べることにした。

死後審判の橋に関する従来の研究に比して本論文のオリジナルな点は、西洋の死後審判の橋と東洋における同類のモチーフとの比較研究への志と、死後審判の橋の形成に加わった既存の橋の原像を追究した考察と解釈の試みにある。

#### 論文審査の結果の要旨

提出された論文「橋の聖と俗—死後審判の橋における意義をめぐってー」は、世界各地に存在するこの世とあの世を結ぶ橋、ならびに死後審判の橋のモチーフを含む神話、伝承、文学作品、図像、宗教儀礼、習俗の例を収集し、それらを比較検討することにより、モチーフの発生、伝播とその意義を考察するものである。

第一章では主に西洋の事例を取り上げる。まず『アヴェスター』に登場する「チンワト橋」、イスラムの伝承における「シラート」を紹介する。続いてアイルランドの幻視体験物語、クレチアン・ド・トロアの『ランスロ』、『アルベリーケスの幻視』を代表とするイタリアの幻視体験譚といった中世ヨーロッパの例が挙げられる。加えて、イタリア・カラブリア州の「聖ジャコモの橋」などの宗教儀礼と、イギリス北部のカトリック教徒に伝わる「通夜の歌」の例まで比較検証されている。最後に、これらの例には橋が一本であること、善良な者には広くなり罪人には細くなっている「広狭性」が見られるという共通点を指摘する。

第二章は東洋の事例を扱う。中国の例として十王經・十王信仰にまつわる「奈河橋」の例が挙げられ、『西遊記』では金、銀、奈河の三つの橋が登場し死後審判の役割を果たしていることが指摘される。次に日本の例として『長宝寺よみがえりの草紙』『もくれんのさうし』『天狗の内裏』といった御伽草子に現れる三途の川に架けられた橋を取り上げ、それらがあの世への旅の初めに位置する死後審判の橋であることを論じる。続いて日本の民間儀礼の例を扱う。具体的には立山の布橋大滝頂法会、白山行事の「無明の橋」、久高島のイザイホーにおける七つ橋の儀礼、当麻寺の二十五菩薩来迎会である。これらの民俗事例と中国の泰山信仰との関係を考察し、類似の例としてシンガポールやマレーシアの儀礼も紹介する。章の締めくくりとして東洋と西洋の比較を行い、主たる相違点としては西洋では審判の橋、または浄化の橋であるのに対し、東洋では阿弥陀の救済に関わる極楽橋の傾向が強いことを指摘し、背景にある宗教の死後観の違いにその原因を見いだそうとする。

第三章では少数ではあるがアメリカ大陸とオセアニアの例を紹介し、世界各地に見いだされるこの死後審判の橋のモチーフを伝播論で説明することの可能性と限界についての考察を行う。

第四章では死後審判の橋の由来を考察する。従来シャーマニズムの通過儀礼と結びつける説が提示されてきたが、執筆者はさらに、人柱伝説に見られるような、聖性と穢れ（もしくは俗性）の境界としての橋の象徴性というものを併せて考えるべきだと主張する。

以上のように、執筆者は日本と欧米両方の資料、文献を涉獵できる立場を活かし、日本をはじめ、古代・中世ペルシア、イスラム世界、ヨーロッパ、中国、アメリカ大陸、オセアニアに至るまで広く世界から共通の（もしくは類似の）事例を収集し得たこと、これが本論文の第一の評価される点である。それによって、従来地域ごとに、あるいは個別的にしか扱われてこなかった事例を比較することが可能となり、日本を軸にそれぞれの特徴を明確化することに成功する。ここに本論文の独創的な点が認められる。伝播説の検討やモチーフの由来に関する考察も、このような基礎的な作業の積み上げがあってこそなし得たユニークな成果であると言える。収集が広範囲にわたったために個々の扱い方が浅くなっていること、結論部分の考察がやや抽象的過ぎることなどが不十分な点として挙げられようが、本論文はそうした点を補って余りある学術的価値を備えている。

なお、本論文の一部は学会における発表と学術雑誌に掲載された論文に基づいており、すでに一定の評価を得ているものである。

以上のような点をふまえて、論文審査委員会は、全員一致で本論文が博士（日本語・日本文化）の学位にふさわしいものであるという結論に至った。

——博士（国際学）の部——

氏 名	陶 塔 娜
博士の専攻分野の名称	博士（国際学）
学 位 記 番 号	第 25618 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 言語社会研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	アラシャ盟における生態移民に関する社会経済分析
論 文 審 査 委 員	(主査) 国際公共政策研究科教授 野村 茂治 (副査) 経済学研究科教授 高山 正樹 経済学研究科准教授 許 衛東 経済学研究科准教授 葛城 政明 阪南大学経済学部教授 石井 雄二

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、中国の西北部の生態環境悪化問題が注目されるようになっている。この問題を解決しようとする中国政府から強制的に牧畜していた人々を移民させる生態移民政策を行った。

では、その「生態移民」政策によって草原は回復したのか。あるいは保全・整備されているのだろうか。さらにその政策は、地域経済にどのような影響を与えていたのか。この論文では中国の内モンゴル自治区のアラシャ盟を対象地域として、その社会、経済的側面に焦点を当てて、「生態移民」の経済社会分析を試みている。

アラシャ盟もかつて水に恵まれていた時には、広大な天然牧場であった。特にエゼネ・オアシスや灌木林地帯、それと賀蘭山の二次林がアラシャ地域や周辺の省における生態の防波堤となっていた。しかしながら降雨量の減少や草原保護対策が不十分であったことから、草原の砂漠化が進んでいる。現在、アラシャ盟の砂漠化面積は、22.23平方キロメートルに達し、これは総面積の82.3%にあたる。これは内モンゴル自治区の砂漠化面積の25.6%にあたる。

自然灾害の一つとして砂嵐がある。砂嵐は、環境悪化が原因とされているが、アラシャ地区の砂嵐は、回数も多いがその程度も大規模なもので、遠い地域にまで被害を及ぼすので、その対策が急がれるのである。1993年から1999年まで7年連続した砂嵐によって、直接的な経済的損失は、地方政府によって五億元と推定されている。2000年に全国で19回の砂嵐が発生したが、そのうち8回はアラシャが震源地と見なされている。それ故、専門家は、アラシャ地域の生態状態を深刻な状況であると見ている。

このような厳しい自然条件の中で、2.5万人いるとされる牧民の生活をどのように安定化させるかが大きな課題である。そこで考えられたのが、生態移民である。1960年代、アラシャ地域は放牧のため

の飼料や飼葉を確保するために、飼料ステーションの建設に着手した。それとともに人口移住を促進する自発的移民プロジェクトを実行した。これは、牧民を相対的に開拓が進んでいる地域に移住させて、農業に従事することを支援するものである。このプロジェクトは、一方で牧畜地域に飼料や飼葉を供給することで、草不足を緩和することによって牧畜業を支援し、他方で牧畜人数を減らすことによって牧畜業を間接的に支援することを目指したものである。

深刻な水不足に直面しているアラシャ地域において、現在の技術水準の観点から考えると、ある面において、生態移民政策はやむを得ない政策であるかもしれない。何故なら、草原の砂漠化から牧民の生活を安定化させるには、牧民を移住させ天然の草原に依存する生活様式から脱却させない限り、アラシャ盟における環境破壊と牧民の貧困緩和の問題を解決する方法はないと考えられるからである。しかしながら、住居や職業を自由に選択できないという人間にとって最も基本的な権利を放棄しなければならないというマイナス面を、どのように解決するかが大きな課題として投げかけられている。環境の保全、維持は、人類共通の課題であるにもかかわらず、一部の人々にその負担を押し付けている面も、全くないとは言えないのではないか。本論文の基礎にある問題意識は、まさにこの点にある。

しかしながらその他の環境に目を転じると、アラシャ地域は恵まれている。人口流入も制限政策をとっているので少ない。他方、資源量も多く収入は他の州と比較しても高い水準にあり、所得水準においても相対的に高い水準にある。また教育サービスにおいても、高校まで、授業料は無料化されている。工業が少なく、空気もきれいである。水問題を除けば優れた大自然を抱いているアラシャ盟が、安定的な経済発展をしながら、どのように持続的な自然と経済の共生を図っていくか、最大の課題である。

アラシャ盟における土地そのものの面積は広く、したがって牧畜地域の人びとは分散して居住しているため、水設備など他のさまざまなインフラ建設をしようとしても、それにかかる投資コストと便益あるいは便益者の数を比較すると、投資が困難になる状況である。また牧畜地域の広範囲において、将来の経済発展を期待できるような予測ができるのが現状である。たとえばこの地域においては、地下水の中にフッ素や砒素が多く含まれている。したがって経済が発展する場合に地下水に多くを頼るとなると、安全基準を超える可能性が高くなり、そうなると人畜の飲料水確保が困難になるであろう。この地域においては水の確保が経済発展にとって欠かせない条件なのである。経済発展と水の確保をどのように調和して、事を進めるか、政策当局の英知が問われるところである。

具体的に起こっている砂漠化問題を取り上げてみると、厳しい自然条件の中であってしかも生態環境条件が悪化してきていることを考えると、遊牧生活をしている人々に移住を促すのは、国の政策としては合理的な選択であると言えるかもしれない。とりわけ国全体の観点からは、有効な資源配分の観点からも、このような人的な再配分は当を得ていると評価できるところもある。しかしこのような点

を強調して、強権的に事に当たると失敗することはよくあるので、慎重に事を進める必要がある。

他方、このような環境下にあって、最も被害を受けるのは遊牧民であることを忘れてはいけない。

職業選択や居住選択は、個人の権利でもある。とりわけ移民問題が、民族問題あるいは少数民族問題と関連しているところもあるので、問題を一層複雑化している。伝統文化を安易に見捨てるような対応は、返って事の進展を遅らせることになるので、注意を要する。あくまでも最終的な意思決定者は、移民の対象になっている人々ある意味であることを忘れてはいけない。彼らが冷静な判断ができるよう、あらゆる情報を開示することが重要である。政策担当者の強引と思われるような権威主義的な態度は、戒めるべきであろう。

本論文は、五章から構成されている。第一章は、生態移民の発生状況を詳しく説明している。生態環境の悪化が、人口流入政策、あるいは人口流入に伴って生産方式も変化していく過程、とりわけ牧畜においても放牧様式から、飼育様式への変換、大きな枠組みでいえば、産業構造の変換が背後で起こっており、言ってみれば内モンゴル地域における地殻的変動のなかで、生態移民問題が起こっていることが詳しく解説される。

第二章においては、移民一般における既存の研究あるいは研究アプローチをサーベイして、本論文との関連性について詳細な説明をしている。移民問題は代表的な理論である、プッシュ・プル理論を取り上げ、生態移民問題におけるプッシュ要因・プル要因を検討している。さらに本論文の中心的分類になる、自発的移民と非自発的移民を取り上げ、この基本的な軸と、プッシュ要因とプル要因との関連性について、詳細な吟味を加えている。

また本章においては、アラシャ盟における筆者の実態調査に基づいた生態移民の現状が詳細に説明されている。特に移民後の生活実態に関する経済データが明らかにされ、現状が理想とされている水準とかなりずれていることが判明している。

第三章においては、筆者が聞き取り調査をしたホスホドグ区域の生態移民問題のケース・スタディである。政策担当者が考える生態移民問題に対する取り組み方、あるいは移民のプロジェクトの進め方・考え方と、移民側の対応の仕方の「ずれ」を意識ながら、検討される。さらにこの「ずれ」についても、自発的移民と非自発的移民との間においても、大きな差があることが、検証される。

第四章においては、生態環境に関する理論的分析を行っている。草場あるいは広大な草原は、いわば公有地あるいは共有地と考えられる。理論的観点から、「共有地の悲劇」ということが言われ、誰でも 同等地に使用できることから、「早い者勝ち」になる傾向があり、その結果、共有地の資源が絶滅したり、その地が使用不能に陥ってしまったりすることはよくあることである。生態環境の悪化も、この枠組みで理解できる。このような状況においては、本性において、どのような政策を考えられるか、吟味される。

第五章において、結論と今後の課題に向けて問題点が指摘される。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、生態環境悪化に対する政策として、政府が採用した生態移民政策が移民者あるいはその周辺の人々の生活にどのような影響を与えたか、さらには該当する地域経済にどのような影響を与えたかを、筆者自らが行ったアンケート調査を基に、実証分析を行ったものである。ケース・スタディとして、中国の内モンゴル自治区にあるアラシャ盟における生態移民政策を扱っている。

第一章においては、アラシャ盟における厳しい自然条件（降雨量が少なく、砂漠が多く砂嵐が頻繁に起こる）の下に、放牧などその地域の特性に応じた産業に従事していたのであるが、国の移民政策によって大量の移民が流入してきた結果、経済環境並びに産業構造も変化する過程において、生態環境が大きく悪化し、生態移民政策が取り上げられるまで至った推移が詳しく分析されている。

第二章においては、移民一般における既存の研究あるいは研究アプローチをサーベイして、本論文との関連性について詳細な説明をしている。移民問題では、代表的なプッシュ・プル理論を取り上げ、生態移民問題におけるプッシュ・プル理論を検討している。さらに本論文では、自発的移民と非自発的移民の差を取り上げ、ユニークな分析に繋げている。

また本章においては、アラシャ盟における筆者の実態調査に基づいた生態移民の生活満足度における実証分析が行われている。生活満足度が、移住地におけるインフラ施設の整備や経済条件の改善と関連があることを導き出している。

第三章においては、筆者が聞き取り調査をしたホスホドグ区域の生態移民問題の実証分析をしている。政策側がプロジェクト移民として生態移民を実施する場合、移民側の意図と政策担当者側の意図との「ずれ」に焦点を当てて、このずれの違いが移民者の満足度に当初考慮されていたものと異なった結果をもたらすことがあることを実証的に解明している。

第四章においては、生態環境の悪化を「共有地の悲劇」をキーワードにした理論的分析をしている。共有地の悲劇を避けるには、何らかのルールが必要であるが、大量の移民は、ルールの順守を困難にすることから、政策的に移民の管理がある程度必要であることが示されている。

第五章において、結論と今後の課題について述べられている。

### 〔審査結果の要旨〕

本論文は、生態移民政策という環境保護という観点から非常に重要なテーマを扱っており、日本においては、本格的な研究は少ないなかで、独自に行った実態調査を基に政策評価をしていることには、高い評価を与えることができる。とりわけアンケート調査で得られたデータは、非常に貴重なものであり、今後この分野における貴重な資料になると思われる。

また本論文において、政策的観点から移民が行われる際に、移民がこれまで培ってきた文化や伝統をかなぐり捨ててという大きなコストを支払っていることを明らかにしたことは、この分野における意義ある貢献である。さらにここで得られた実証分析は、生態移民政策に対して新たな見識を与えている。これらの理由から、博士（国際学）に値すると判断される。

## 【2】

氏 名	西 松 鈴 美
博士の専攻分野の名称	博士（国際学）
学 位 記 番 号	第 2 6 1 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 言語社会研究科言語社会専攻
学 位 論 文 名	日本における司法通訳翻訳の現状と課題についての研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 津田 守  (副査) 教授 千葉 泉 准教授 宮原 晓 法廷通訳人 大阪外国语大学名誉教授 溝上 富夫 同志社大学教授 杉田 宗久

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、2012年現在の日本における司法通訳翻訳の現状を、法廷通訳という観点から分析しながら、今後の司法通訳翻訳の法制化をも視座に入れた研究である。

第1章では、本研究の社会的背景、目的等を述べる。第二次世界大戦の戦後復興、1960年代の高度経済成長を経て、1970年代の先進国仲間入りを契機として日本は国際化が進んだ。日本企業の海外進出、外国人（日本国籍でない者）入国者の増加といったように、海外との関わりは、より深く、日常化してきた。1973年以降、安定成長を続けていた日本経済は、1985年、プラザ合意を契機として、日本はバブル経済時代を迎える。この時期、日本では慢性的な人手不足、労働力不足が生じ、労働力不足の解消に外国人労働者の受け入れ方法を模索した。日本では、元来、単純労働を目的とした在留資格は存在してこなかったが、研修生や定住者といった在留資格を創設することで、実質的には外国籍住民を労働者として社会に受け入れ、労働力不足を補ってきたのである。

こうして外国人等（ここでは、日本語を充分に解しない日本人を含み、外国人等という）が多数、来日・滞日するにつれ、日本における通訳翻訳の需要は高まりを見せた。来日・滞日外国人問題を扱う総論は、継続的に展開されてきた。来日外国人の人権という捉え方をした法学的アプローチ、多文化共生、異文化コミュニケーションから事象を捉えようとする社会学・人類学的アプローチ等があり、そのいずれにおいても、通訳翻訳の問題は議論されてきた。そして、行政や医療の分野をも含めて「コミュニケーション通訳」として扱われることもある。しかし、それらの領域では、その領域に特有の課題もあり、なかなか共通の見解に到達することはない。しかるに複数のアспектから通訳翻訳問題に焦点を充てた議論が出現することはなかった。

そこで第2章は、通訳翻訳という社会的業務の需要及び存在意義について概観する。異言語への変換過程の中での通訳の意義と位置付けから通訳形態や方法についても述べる。さらに、通訳翻訳といつた業務が必要とされる局面も検討する。

刑事訴訟手続における法廷通訳人の認定、資格化や法制化は、外国籍住民が増加するようになった1980年代から議論してきた「古くて新しい」課題である。そのためには、まず、通訳と社会的需要を検討する必要がある。例えば、入国管理局においては、上陸審査のみならず、違反調査でも通訳や翻訳作業が必要とされる。刑事・民事（行政・労働をも含む）、家事といった裁判所における事件でも、外国人等が関わることが珍しくはなくなっている。また、外国人・外国籍住民が、行政サービスや医

療を享受する主体となることもある。日本社会における外国籍住民との共生については、地方自治体レベルで生活ガイドを発行したり、外国籍児童生徒にその第1言語のできる相談員やサポートをつけておりして、同化を推進する取組がなされている。外国人の人権や市民権といった概念は、日本社会がこれまで経験してこなかった新しい局面である。まさに、外国籍住民との関わり多岐に及び、私たちの住む社会において、彼らは「お客さま」という存在であり続けることは少なくなり、「隣人」となってきたのである。

こうした我々を取り巻く環境の変化を述べた後、通訳に必要な資質について概観する。通訳学は学術面においては、未だ若い分野である。そのため、通訳者に必要な資質についても緒論が存在し、必要となる資質も通訳が行われる場面によっても、重要とされる要素は異なる。そのなかから、いくつかを選び検討を加える。

国境を越えた人の移動は、経済や文化の交流の促進といった肯定的な側面ばかりではなく、異文化への無理解や誤解、さらには何らかの形で犯罪や訴訟に巻き込まれるという社会内の否定的側面にも及ぶ。第3章では、外国人移民の問題に日本より早くに取り組んでいる諸外国の実例から、日本の法廷通訳の在り方を探る。その目的のため、法務省大臣官房司法法制部や法務総合研究所、社会安全研究財団等は研究者を海外に送り、刑事司法手続における取組を観察させた。一次資料としてそれら調査報告を活用し、大陸法体系の国としてドイツ連邦共和国、フランス共和国、英米法体系の国としてアメリカ合衆国及びオーストラリア、筆者の専門言語であるスペインの制度や運用について概観する。これらの法廷通訳・司法通訳に関する認定制度や資格制度を持つ国々の実態的運用から、そうした制度のメリットやデメリットを考察する。

諸外国の制度を概観するうえで、1948年12月、世界人権宣言が第3回国連総会において採択された事実は重要である。ヨーロッパにおいては、1950年、欧州評議会が、欧州人権条約（1953年発効）を制定した。1970年代からは、EUの前身であるEC（欧州共同体）は、この欧州人権条約への加入を模索してきた。欧州人権条約は、自由権保護を目的としており、公正公開の審理と裁判を受ける権利や罪刑法定主義、刑事被告人の諸権利等が保障されている。

同宣言の内容を基礎に条約化した国際人権規約は、人権諸条約の中で最も基本的かつ包括的なものであり、1966年の第21回国連総会において採択され、1976年に発効した。この国際人権規約には、経済的、社会的及び文化的権利に関する国際規約（社会権規約・A規約）、市民的及び政治的権利に関する国際規約（自由権規約・B規約）がある。日本は、1979年に同規約を批准し、国内法として効力を持つようになった。

自由権規約（B規約）のなかには、刑事手続に関連する条項、通訳を受ける権利に関する条項が設けられており、EUにおいては、マーストリヒト条約（1992年）、アムステルダム条約（1997年）を通じて、司法通訳翻訳の制度や法的整備が行われてきた。また、認定試験やスクリーニングが存在する。さらに資格認定に関しても、更新制度が取られていることが見てとれる。

第4章では、日本に滞在する「外国人」の法的な定義や日本での法廷通訳の経緯、司法通訳と法廷通訳について述べている。特に法廷通訳については、通常第一審で法廷通訳人がついた事件は、1985年では1,000名に満たないが、1994年には法廷通訳人が付いて刑事裁判を受けた外国人被告人の数は5,372人で、1989年に比べて約8倍になり、国籍数も35カ国から57カ国に増えている。2004年にはピークを迎えるものの、その後は減少に転じ、2010年は全終局人員の約6.3%となり、要通訳事件裁判における法廷通訳という問題は、看過できない数字になっているのである。

さらに、日本社会における法廷通訳の役割を実際の事例から検討する。道後事件、メルボルン事件、市川市福栄における英国人女性殺人・死体遺棄事件を取り上げ、法廷通訳における事例を考察する。道後事件は、1996年の事件で、2013年現在からは、17年の隔たりがある。しかし、それほどの時を経ても、なお、本質的な問題は問われ続けている。

それは、20年前に起ったメルボルン事件でも同様である。メルボルン事件は、日本とオーストラリアという地理的に遠く、法制度的にも日本とは異なるシステムを持つ国のあいだで起った事件である。オーストラリアの地で裁きを受けなければならなかった日本人が、当然享受することのできる権利、通訳を受ける権利等を侵害されたとして、日本の弁護団が、オーストラリアに赴き、国際連合の自由権委員会へ、日本人で初めて個人通報を行ったという事例である。個人通報制度は、自由権規

約（B規約）に附属している第1議定書を批准している締約国が、自由権規約上の権利侵害を犯した場合に通報を行うことができる制度である。日本は、この議定書を批准していないが、オーストラリアが批准することにより、メルボルン事件では、個人通報制度を利用することが可能になった。

市川市福栄における英国人女性殺人・死体遺棄事件は、2008年に被害者参加制度が、2009年には裁判員裁判制度が導入された後に刑事裁判が行われた事例である。この事件は、法廷通訳人が置かれる状況の変化を考察する手がかりとなった。

第5章では、法廷通訳の法的根拠を明らかにし、公認法廷通訳人の国家資格化を検討する。日本では、司法通訳翻訳に関し、「裁判所では日本語を用いる」ことが、裁判所法第74条で定められており、刑事訴訟法175条、同176条、同177条、同178条にも、鑑定人の規則を準用するところある。これらの法律は、法廷通訳の法的根拠であるとする見方が一般的である。刑事訴訟手続では、B規約に謳われているように、外国籍住民が被告人となった多くの場合に、刑事訴訟法181条を適用して、無償で通訳をつけている。

第6章では、法制化と資格認定化の問題点を検討し、今後の展望を述べる。「法廷通訳認定制度・資格化必要論」は、1987年において、すでに指摘されている。2000年代に入り、認定制度や資格化必要論は、勢いを増すことはなかったが、提唱され続けてきた。しかし、2013年現在では、法廷通訳人の間にプロフェッショナリズムを確立する必要性が、資格や法制度制定よりも説かれるようになっている。世界には、多くの通訳者・翻訳者の職能団体や組織が存在する。独自に職業倫理や行動規範を定め、通訳者・翻訳者にプロフェッショナリズムを確立するよう求める組織・団体もある。

日本では、1990年代の早い段階において、法廷通訳における認定制度や資格化は、特に少数言語においては、不可能だという意見もすでに存在し、法廷のみならず、司法・行政・医療など幅広い領域にわたって、通訳翻訳制度が議論されなければならないという指摘がなされている。

現在では、法廷通訳翻訳が、司法通訳翻訳の一形態として捉えられ、行政や医療とともに、コミュニケーション通訳として扱われているのは世界的な傾向である。医療や行政の領域における通訳翻訳に関する議論は、本論文の目的ではないため、割愛している。しかし、医療・行政分野においても、それぞれの視点から通訳翻訳研究は行われているし、職業倫理や行動規範を定めていくこうとする動向も存在する。本論文は、タスク・フォースを立ち上げ、これまでの先行研究が築いてきた礎の上に、より深い、学際的な議論を行うことが必要であると結ぶものであると結論づける。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は日本における司法通訳翻訳、とりわけ法廷通訳に関して、その社会的背景を現状を分析し、今後の発展に向けた課題を探り、将来の司法（法廷）通訳翻訳人についての法制化を示唆するものである。これは申請者自身が過去10数年間に及ぶ法廷通訳人としての実務経験を踏まえるとともに、国際比較の視点から記述と分析を試みるものであった。

近年、日本がグローバル化を進展させていることにもない、いわゆる刑事第1審（地方裁判所）において外国人が被告人、証人あるいは被害者となる事例が増加してきていると申請者は指摘する。それ自体が一種の社会問題とすらなっている。ただ、そういう刑事訴訟手続きの過程で不可欠なことは、つまり警察での捜査取調べ、弁護士による接見、検察庁における捜査取調べ、裁判所における勾留質問及び公判、さらには、場合によっては刑務所における服役にいたる様々な段階で肝要な役割を果たしている司法（法廷）通訳翻訳人である。申請者は、これらの段階ごとにその実態を明らかにしている。

申請者は、刑事案件に限定しても地方裁判所において、様々な言語での法廷通訳人が付いている現状を示すとともに、法廷通訳の実情と法廷通訳人の立場が問題になつたいくつかの事例を具体的にとりあげ、それらへの考察を行っている。

「法廷通訳の法制化」（第5章）においては、まず、すべての刑事被告人における「裁判を受ける権利」に立ち戻り、それを保障するという観点から法廷通訳人の公的資格化と公認に関する議論をまと

めている。とりわけ、「名称独占資格」と「業務独占資格」に関する論考は、これまでなかった新しい視座を与えるものであった。しかしながら、現代において法制化というのは安易に実現するものではなく、現実においてはこの10数年間においても漸次、運用面での改善や改良がおこなわれている事實にも言及している。

これらを踏まえて第6章「結言」をまとめている。本論文は、司法（法廷）通訳の現場にいる実務家はもとより、ひろく法曹3者（裁判官、検察官、弁護士）、研究者などに一定の知見を提供するものであると評価された。

本論文では、国際比較を試みてはいるが、その対象が欧米諸国に限られているのはやや偏りがあると指摘された。日本にとっての近隣アジア諸国における実態は、逆に日本より「進んでいる」と言わることもあり、例えば韓国、台湾、香港などとも比較できたであろう。また、論文全体が記述と分析を演繹的に進めるという形をとっていたが、焦点をより明確にするためには、仮説検証型の構成にできただろうと言える。

以上の諸点に鑑みて、本論文は博士論文としての基準は超えた、またさらなる発展の期待される研究であるとの判断が、審査員全員によってなされた。よって総合的判断として本審査委員会は、本論文が博士（国際学）の学位を与えるにふさわしい論文であるとの結論に達した。

—— 博士（国際公共政策）の部 ——

## 【1】

氏名	BARA Xavier Ghislain バハ クサヴィエ ギラン
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学位記番号	第 25563 号
学位授与年月日	平成 24 年 5 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 国際公共政策研究科国際公共政策専攻
学位論文名	Leger: Dutch Land Forces and the Dutch Model for the Shogunal Army, 1856-1866 (レギル：オランダ陸軍と幕軍蘭式の比較、1856 年 -1866 年)
論文審査委員	(主査) 教授 米原 謙 (副査) 准教授 中嶋 啓雄 教授 真山 全

## 論文内容の要旨

The Kingdom of the Netherlands, after the loss of the former southern provinces (independent under the name of Kingdom of Belgium) in the years 1830, floundered in political revolutions and socio-economic crises, while its army was drastically downsized. Two decades later, the state had declined from great to middle power, but was stabilized and recovered some wealth. At the same time, the army benefited from a modest strengthening. During the same years about the middle of the 19<sup>th</sup> century, but on the opposite side of the world, Japan was an insular region constituted of numerous feudal states, and dominated by the Tokugawa Shogunate, which ended a long period of seclusion and anti-Western policy. In order to respond to suddenly growing inner and outer threats, the shogunate needed in priority a rapid military modernization. As a consequence of the fact that the Netherlands was the only Western power to have continued its relations with the Japanese states during the isolation of the previous centuries, the shogunal military reforms naturally started on the basis of a *ranshiki* (蘭式, Dutch model).

This dissertation is a case-study of overseas military influence in the frame of the history of the Dutch army during the quasi-unexplored and unfortunately ignored period about the middle of the 19<sup>th</sup> century. In spite that the Netherlands had only just declined from great to middle power, the system of the Dutch army influenced the early modernization of the Shogunal Army. This *ranshiki* Shogunal Army was defeated in 1866, during the Second Chōshū War. But to what degree was this army inspired by the Dutch system? The main purpose of the dissertation is to measure the degree of this influence, in order to define what part of the Shogunal Army had real Dutch characteristics and, simultaneously, to restore the reputation of the undeservedly denigrated Dutch army at this largely ignored period of the Dutch military history. The method to achieve this objective is a comparative analysis between the system of the Dutch army, and the Dutch model developed by the Tokugawa Shogunate for the modernization of its army. The study of the equipment, warfare, and organization of the three main arms of service, infantry, cavalry, and artillery, constitutes the core of the comparative analysis. The constitution of three distinct arms of infantry, cavalry, and artillery, is the main revolution in the organization of the Shogunal Army, and represents the most essential achievement of the Dutch model. Consequently, the comparison between the Dutch system and model is realized with the three arms.

## 論文審査の結果の要旨

Bara 氏の論文は、軍事史の観点から幕末日本の軍制改革に対するオランダ陸軍の影響を、両者の比較をとおして考察したものである。叙述の大半は江戸末期の幕府軍の改革の分析に充てられているが、Bara 氏の主たる関心は、論文タイトル Leger (Army を意味するオランダ語) に示されているように、むしろオランダ陸軍にあり、その影響のケース・スタディとして幕府軍の例が取りあげられたものと理解される。

論文は本文全 7 章と序文・結論からなっている。第 1 章では、まずベルギー王国の独立によって中規模国家に変容したオランダが、逆説的に幕府軍改革に大きな影響を与えることになった事実が指摘され、蘭学の影響から高島秋帆や佐久間象山などの軍事技術の改革の実践や、オランダからの軍事教官の役割が紹介されている。第 2 章では、19 世紀のオランダ陸軍の形成と特徴が歴史的な観点から紹介され、第 3 章では、それとの比較で、オランダ・モデルの幕府陸軍が分析される。結論的にいうと、蘭式幕府軍は単に戦術・武器・用語だけの模倣に終わっており、当時の封建的な社会・政治構造がそのまま継承されていた。しかしそれでも常備軍の設立、歩兵・騎兵・砲兵の三軍制度の創設、オランダ軍に相応した軍の階級制度の導入などで画期的な意義があったとされる。

第 4 章では蘭式による幕府の三軍の兵器が、また第 5 章では制服と装具が分析されているが、ここでは Bara 氏の銃器などに対する豊富な知識が生かされており、幕府軍の装備についての詳細にわたる説明にはきわめて説得力があり、興味深い叙述になっている。第 6 章は、ヨーロッパでの軍事技術の近代化が幕府軍の編成や教練にどのように反映したかを論じたもので、オランダ陸軍の教練を手本にして作られた「歩操軌範」「歩軍操法」などの紹介・分析がなされている。第 7 章も幕府の三軍の組織の特徴をオランダとの比較で論じたものである。

本論文にはいくつかの特徴がある。まず第一に、Bara 氏が自らの分析手法の特徴を *techno-historical* と呼んでいるように、陸軍を構成する歩兵・騎兵・砲兵の三つの部隊の組織・装備・戦術・武器・装身具などが微細にわたって紹介され、いわゆる「蘭式」軍隊の中身とその特徴が詳細に検討されていることである。それは Bara 氏の陸軍についての単にブックショウではない実際的な知識にもとづいていると想像され、オランダ・日本の双方の先行研究にない特色を本論文に与えている。

第二は、本論文の隨所に、オランダ陸軍に対する Bara 氏の並々ならぬ思い入れが感じ取られることである。それは本論文に長所とともに短所をも刻印しているといえるだろう。Bara 氏が指摘するように、オランダが東アジア国際政治に介入する国力を失った時に、日本で「蘭式」軍制改革が始まったことは歴史的逆説である。しかし Bara 氏はこの逆説をオランダの側からのみ見る傾向があり、オランダの制度に基づく幕府軍の記述は精彩があるが、日本の変革を内在的に考察する視線をもっていない。また日本を分析対象としているにもかかわらず、一次資料はほとんど使われておらず、歴史的背景の叙述は一般的な知識を超えていない。関心が軍事技術に偏り、文化的・政治的な背景の理解も十分とはいがたい。

このように本論文には弱点もあるが、幕末の軍制史に独創的な知見を付与したことでも認められる。したがって、本審査委員会は、全員一致して、提出論文が博士（国際公共政策）の学位を認定するに値すると判定した。

## 【2】

氏 名	HASAN MD. FARUQ ハサン エムディ フルク
博士の専攻分野の名称	博士 (国際公共政策)
学 位 記 番 号	第 25591 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 7 月 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 国際公共政策研究科比較公共政策専攻
学 位 論 文 名	Does Agricultural Extension Matter for Economic Development in South Asian Countries? (農業改良普及事業は南アジア諸国の経済開発に貢献できるか?)
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 大槻 恒裕 (副査) 教 授 利 博友 講 師 山田 浩之 教 授 野村 茂治

## 論文内容の要旨

In South Asia, most of the countries heavily rely on agriculture in their production and exportation. Agricultural extension plays a key role in their economy to enhance agricultural productivity and living standard. This dissertation quantitatively examines the impact of agricultural extension in terms of various measures of productive and consumptive performance of farmers in selected South Asian countries.

Chapter 2 investigates the effect of participating in agricultural extension programs on farm-level agricultural productivity in India using data from the India's National Sample Survey 59th Round. Technical efficiency as a measure of total factor productivity is estimated at the farm level by a stochastic frontier approach in the first stage, and the effect of participation is estimated by the control function approach in the second stage. Participation in any type of extension programs is found to improve technical efficiency. Technical efficiency is approximately five times higher for the farmers participating in private agricultural extension programs than for those participating in government agricultural extension programs. Among the types of agricultural extension programs that are neither governmental nor private, the Krishi Vigyan Kendra programs demonstrate a greater effect on technical efficiency than those by primary cooperative societies and credit agencies.

Chapter 3 assesses the effect of participation in NGO-led agricultural extension programs on agricultural productivity in Bangladesh using data from the study "Long-term Impact of Antipoverty Interventions in

Bangladesh, 2006-07." Technical efficiency is estimated at the farm level by a stochastic frontier approach in the first stage, and the effect of participation is estimated in the second stage in terms of participation, duration of participation, participation index, and NGO type (local, national or international) using OLS, the instrumental variable and the control function approaches. Participation in the NGO programs is found to improve technical efficiency. It is also found that the intensity of participation measured in terms of frequency of participation is important for productivity improvement, whereas the duration of participation is not. Furthermore, participants in international NGO programs are found to enjoy higher productivity than those participating in national NGO programs on average.

Chapter 4 investigates the effect of participation in government and private agricultural extension programs on consumption patterns of farm households in India using data from India's National Sample Survey 59th Round. The effect of agricultural extension programs is estimated by using the control function approach. Seven types of consumption items are considered for the estimation, and all are found as normal goods with approximately unit elasticity. Thus income growth apparently results in a proportional increase in the demand of the consumption items. It is also found that the government agricultural extension program participants spend more on durables in terms of investment in technological capacity and education which are thought to increase their income in the long run. They also spend more on agricultural investment and less on the consumables. The participants of private agricultural extension programs are also found to spend more on investment in enhancing agricultural production. The consumption pattern of the participants is more desirable for long-run income growth as they tend to spend more on items forming human and physical capital compared to the non-participants in the case of both government and private agricultural extension programs.

In summary, agricultural extension programs can be said to raise farm-level productivity and to make consumption patterns more future-looking through inducing technological progress and human capital accumulation. Thus, agricultural extension is expected to contribute to economic growth in South Asia. Given these findings, the government should provide an environment that ensures flexible terms and conditions for the private agricultural extension services, and strengthen the government agricultural extension services that meet farmers' demand.

## 論文審査の結果の要旨

Agricultural extension plays a key role in the economy of South Asian countries to enhance agricultural productivity and living standard. This dissertation quantitatively examines the impact of agricultural extension in terms of productive and consumptive performance of farmers using household survey data of selected South Asian countries. This dissertation contains three empirical chapters.

Chapter 2 investigates participation effects of agricultural extension programs on farm-level agricultural productivity in India. Participation in any type of extension programs is found to improve technical efficiency and that is approximately five times higher for private agricultural extension programs compared to government agricultural extension programs. Among the other types, the Krishi Vigyan Kendra agricultural extension programs demonstrate a greater effect on technical efficiency than those by primary cooperative societies and credit agencies.

Chapter 3 assesses the effect of participation in NGO-led agricultural extension programs on agricultural productivity in Bangladesh. Participation in the NGO programs is found to improve technical efficiency and the frequency of participation is important for productivity improvement, whereas the duration of participation is not. Furthermore, participants in international NGO programs are found to enjoy higher productivity than those participating in national NGO programs on average.

Chapter 4 investigates the effect of participation in agricultural extension programs on consumption patterns of farm households in India. It is found that the government agricultural extension program participants spend more on durables in terms of investment in technological capacity and education which are thought to increase their income in the long run. It is also found that participants of both government and private agricultural extension programs spend more on human and physical capital forming items.

The dissertation thus provides policy prescription that the local or national government should manage to achieve the unexploited potential of the effect of agricultural extension by allowing greater flexibility for private agricultural extension services to enter and operate as well as strengthening the governmental extension services to meet the needs of farmers. It then stresses that agricultural extension will play an important role in long-run economic development by facilitating adoption of efficient technology and encouraging investment for farm production in South Asia.

This dissertation has a significant contribution in an aspect that it estimates the effect of agricultural extension programs systematically in terms of both productive and consumptive performance of farm household by rigorous econometric approaches. Particularly the latter part has not been addressed in previous studies. Therefore, the dissertation committee agreed that this dissertation deserves the doctoral degree in international public policy.

### 【3】

氏 名	黄 芳
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学 位 記 番 号	第 25607 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 名	国際公共政策研究科比較公共政策専攻 中国大革命と日本知識人—理解と誤解のあいだ—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 米原 謙 (副査) 准教授 中嶋 啓雄 法学研究科教授 田中 仁 教授 竹内 俊隆

### 論文内容の要旨

1966年中國社會主義の「新しい発展段階」として発動され、十年後に四人組みの逮捕で劇的な幕を閉じた文化大革命は、1981年には中国側から全面否定された。この社会運動は、当時中国全土を激動させ、人民中国にとって建国後最大の試練となり、国際政治の流れにも大きな影響を与えた。当時日本の知識人たちから大きな関心を寄せられた。日本の新聞報道は懸命にその動きを追い続け、論壇でも、文革をめぐって大論争が巻き起こされた。では中国で起きたこの社会運動は何がゆえに当時の日本知識人たちをそれほどまで刺激したのか。文革当時の日本の報道機関や知識人はどのように理解（誤解）したか。本論文は、中国文化大革命（1966～1976）の間、さらに「歴史決議」で文革が完全に否定された1981年までの15年間、日本の大手新聞社（『朝日』『読売』『毎日』『日経』『産経』）、総合雑誌（『朝日ジャーナル』『中央公論』『潮』『現代の眼』など）における文革論とその相互の対話を明らかにし、そのうえで、当時の代表的な知識人の文革理解の遍歴、文革前の体験と研究活動とのつながりを追跡することによって、かれらの文革理解（誤解）が生じた状況を説明する。それを通して日本知識人の中国観と戦後日本の精神史の一面に光を当てることを目指したものである。

本論文は大きく二つの部分に分けることができる。前半（第一章～第三章）は、文化大革命期における日本の新聞報道と雑誌論文の内容を検討し、いかなる情報が日本に伝えられ、知識人たちがその事態をどのように理解したかを分析したものである。後半（第四章と第五章）は、前半で分析した新聞・雑誌の一般的論調を前提に、文革を熱烈に支持した二人の知識人（菊地昌典と新島淳良）の言説の変化を紹介・分析したものである。

前半は、中国文化大革命の全期間（1966～1976）と、文革が完全否定された1981年の「歴史決議」までの期間を三つの時期に区分した。まず第一章は、文革の第一期（1966年5月～1969年4月）を対象としている。中国側の取材制限により、壁新聞が最大の文革情報源となって、新聞界による文革報道が一番盛んな時期である。「紅衛兵」の造反運動、奪権運動による武闘の混乱、劉少奇批判などの事件が続き、新聞界は文革の展開を「整風運動」とする一方で、権力闘争とみるケースもあるなど、報道にはかなりの混乱と相異があつた。結じて文革を批判する傾向が強かつたが、論壇では、文革を権力闘争として批判するよりも、支持する声が大きかった。ベトナム戦争の拡大に対する危機感、中ソ論争の激化など、中国を囲む深刻な国際状況が文革発動の原因だと捉え、中国を侵略した歴史をもつ日本が、その反省をしないままアメリカに追随していることを批判した知識人が多かったのである。

第二章は、文革第二期（1969年5月～1973年8月）の新聞と論壇の文革論を分析する。九全大会以後、文革が既に完了したと認識し、中国の内政よりも、外交面に多くの比重がかけられた時期だった。国連復帰、ニクソン訪中など、国際情勢の急激な展開に応じて、各新聞社の報道論説は日中復交問題にシフトした。特に文革を厳しく批判していた新聞社の変身ぶりは目を見張るものだった。多くの新聞の論調は、文革の経験を経たからこそ中国の躍進があると高く評価するようになった。しかし、林彪事件（1971年9月）のうわさが9月下旬から徐々に日本に伝えられ、次の時期への変化の予兆がみられた。一方、論壇では、日中復交実現のためには、中国を侵略した過去を反省すべきだとする戦争責任論などが主な課題となつた。林彪事件を論評したものは多くないが、柴田穂と竹内実の論文では、文革派と脱文革派が対立した結果、林彪が敗れたと論じていた。

第三章は、文革の第三期（1973年9月から1976年10月を経て1981年6まで）を扱っている。新聞界は当時、批林批孔運動を「第二文革」と見ていたが、その後の「天安門事件」「四人組逮捕」などの事態の展開に伴い、権力闘争だとみるようになっていく。また文革を否定した「歴史決議」（1981年）は、日本での従来の文革評価とは著しく異なるものだったので、批判する傾向が強い。しかし、論壇での論評も減少していく、文革を支持していた知識人が文革批判と反省に追いやられていった。

論文の後半（第四章と第五章）では、文革支持の代表的な知識人である菊地昌典と新島淳良の主張の遍歴、文革前の体験と執筆活動を追跡することによって、彼らの文革理解（誤解）が生じる様々な要因を考察する。まず第四章では、文革批判代表者の中嶋嶽雄との論争を参照しながら、菊地昌典の文革論を考察した。菊地の戦後の苦しい体験と民衆の重視などの理念は、文革が唱えた「造反有理」「自力更生」「継続革命論」などの理念に共鳴するところがある。かれの思想的背景を追跡することによって、文革支持に至った思想的過程を検討する。

第五章は新島淳良の文革論を検討した。新島は中学時代から現代中国史に惹かれ、管理なし教育の理念、コミ

ューンへの憧れもあって、文革の理念に見られる革命思想に共鳴し、大きな期待をかけた。しかし文革の現実の進行は彼の期待とは異なったものになっていき、後にはヤマギン会の共同体運動に参画していった。本章では、ヤマギン会での実態調査をふまえて、新島の思想的軌跡を追跡した。

結語では、戦後日本知識人の文革への理解（誤解）について、まとめの考察をおこなう。

当時（特に文革初期）、日中の間には国交がなく、しかも中国は国際的に孤立していたので、情報回路は極端に制限されていた。日本の知識人のなかで、中国を訪れる機会をもつたのはごく少数で、しかもかれらの見聞の範囲は、おそらく一面的であるしかなかった。したがって常駐していた記者たちによる報道は貴重だった。しかも各新聞社の報道姿勢や見解には、明らかに相違が存在していたので、出来事の多面的な側面をそれなりに反映していたといえるだろう。もちろん壁新聞などの取材による文革情報は、たくさん氾濫していたが、魚目燕石でもあった。受け手であった知識人たちは、それを個人的な尺度で取捨選択し、想像力や知識を駆使して、出来事を推測した。ここにそれぞれの立場や解釈の相違によって、様々な文革論が生まれ、文革についての様々な「理解」と「誤解」が生れた。

日本の知識人の文革論は、彼ら自身の政治的・思想的体験と深くかかわっている。戦後の日本知識人の多くは竹内好の『現代中国論』などから大きな影響を受け、新中国への熱い思い入れと侵略への反省や、日本社会への批判、変革・革命の願望と重なって、文革は社会主義革命をいっそう徹底させるための民主化運動だと捉え、積極的に評価した。社会主義中国には日本の未来のモデルが示されているとし、その結果、日本の課題というメガネで中国を捉え、対象への期待や理想化を伴う傾向があつたため、文革を実態とは著しく異なる理解（誤解）を行うことになった。菊地昌典や新島淳良の文革理解は、文革の現場で実際に起きた悲惨な側面に無知で、政治スローガンや壁新聞の記述をそのまま信じた点ではあきらかに誤解だった。しかし文革の渦中にあつた紅衛兵たちが、菊地や新島が主張した理念を共有していないかったとは断言できない。単に上から動員されただけで、膨大な大衆が動くとは考えられないと推測した彼らは、おそらく出来事の一面を洞察していたのだろう。その意味では、歴史のなかで翻弄された中国の民衆の真実を、彼らは理解していた。

もちろん彼らの「理解」があまりにも一面的だったことは、到底、否定できない。また彼らが自らの理想や希望のメガネを通して、事件を理解しようとしたことも明らかである。しかし、人間の認識というものが常に主観性を免れないといすれば、「誤解」も「理解」の一つのあり方であり、社会変革や日中友好への彼らの情熱は、後世への大きな遺産になろう。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、1965年から約10年にわたって中国で展開されたプロレタリア文化大革命を、日本の知識人がどのように受けとめて理解したかを精査し、その背景にあった知的状況を解明しようとしたものである。換言すれば、本論文のテーマは、日本人の思想の受容あるいは他者理解の問題と、それを通じた戦後日本の精神史の分析ということになる。論文は全5章で、前半（第1章～第3章）と後半（第4、5章）に分けられる。前半は文化大革命の全過程を通じて全国紙（朝日・読売・毎日・日経・産経）と『世界』『中央公論』『朝日ジャーナル』などの総合雑誌の報道姿勢や記事・対談を紹介・分析したものである。後半の二つの章は、文化大革命を強く支持した代表的な二人の知識人の言論をとりあげ、それを戦後日本の精神史のなかに位置づけようと試みたものである。

まず前半の3章で、著者は文革の全期間を、文革の発動から林彪が後繼者に指名された1969年4月まで、林彪事件と林彪追放が正式決定された時期（1973年8月まで）、四人組の支配と逮捕によって文革が収束した時期の三つに時期区分し、各紙誌が進行中の政治的変動をどのように理解したかを詳細に跡づけていく。著者の分析を通じて興味深いのは、文革について各紙誌の理解が大きく異なり、共産党の権力闘争として突き放してみる見解と、理想的な社会主義の道を切り拓こうとする例のない実験とする高い評価が共存していたことである。また初期には否定的な見解を出していた報道機関も、日中國交回復が実現した第二期になると、微妙にスタンスを移動させて、文革の成果を限定的にせよ認めるにいたる。しかし中国で文革が全面否定された第三期になると、今度は逆に文革の負の側面を理解し得なかったことを自己批判したり、中国共産党の文革決議を威信低下とコメントするなど、実に多種多様な糺余曲折があったことがわかる。以上の3章の叙述はいくぶん平板な印象を与える面もある

が、主要全国紙や総合雑誌の論調をこれほど丁寧に追跡した研究はこれまでなかったことを考慮すると、黄氏の研究は、この分野の研究において先駆的な意義があると評価できる。

第4章と第5章は、ロシア政治研究者だった菊地昌典と中国研究者の新島淳良を取り上げている。二人は1920年代末から1930年代の生まれで、黄氏の分類によれば、戦後第二世代の知識人である。第一世代の知識人は戦後すぐに言論活動を開始した知識人であるのに対して、菊地や新島は、戦中の軍国主義下で少年期を送り、戦後は社会主義の強い影響を受けて思想形成した。1960年代のソ連社会主義はスターリン批判などの影響もあって官僚化したイメージが強かったので、社会主義の理想は中国の動向に向かれた。その結果、紅衛兵運動や知識人の農村への「下放」などの文革の動向は、官僚主義化した社会主義を是正する野心的な実験として受けとめられ、権力闘争のなかで起きた悲惨な側面には目が届かなかった。こうしたかれらの文革理解（むしろ誤解）は悲劇的だが、そこには文革時の中国人活動家が抱いていた理想を共有した面もあり、また戦後日本でエスタブリッシュメントとなっていた第一世代の知識人に対する反発の意図も込められていたという。戦後精神史という観点から、文革支持の知識人の言動を分析した本論文は、なお荒削りな側面があることも否めないが独創的な示唆に富んでいる。

以上により、審査委員会は、一致して提出された論文は博士（国際公共政策）の学位に値すると認定した。

#### 【4】

氏 名	吉牟田 剛
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学 位 記 番 号	第 25982 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 国際公共政策研究科比較公共政策専攻
学 位 論 文 名	1990 年代を中心とする行政運営改革に関する研究——行政に対する信頼 醸成メカニズムの構築——
論 文 審 査 委 員	(主査) 准教授 蓮生 郁代 (副査) 教 授 山内 直人 教 授 米原 謙

#### 論文内容の要旨

1990 年代から 2000 年代前半にかけて、行政手続法（1993 年）、情報公開法（1999 年）、公務員倫理法（1999 年）、政策評価法（2001 年）、行政機関個人情報保護法（2003 年）など、行政機関や官僚の活動のあり方を規定する法律が相次いで制定された。これらの法律は、行政運営についての官僚の裁量をあらかじめ統制する仕組を構築することにより、公正で透明な行政運営を実現し、行政に対する国民の信頼を醸成することが意図されていた。

行政運営に関する法律の制定は、公法学者や野党勢力を中心としてかねてから求められていたものであったが、ほとんど実現には至らなかった。むしろ、自民党が結党された 1955 年から 1980 年代末にかけては、省庁の設置法と個々の作用法に基づき、個々の行政運営は官僚に広範に委任されていた。行政組織の内部部局や定員についても、戦後、法律で定めるべき事項と国会で判断されたが、その後、自民党政権はこれを緩和することに努め、政府だけの判断でそれを改めることができる事項が増加した。その背景には、自民党政権の安定と官僚に対する

信頼とがあった。

では、どうして、1990年代を中心とする時期に行政統制を図る法律が制定されていったのであろうか。この頃は、1990年代半ばの限られた時期を除き、基本的には自民党政権が続いている。自民党が行政運営のあり方を改めようとし、それが可能となったメカニズムは何なのであろうか。本論文の目的は、この間に答えようとするものである。

先行研究は、行政手続法の制定理由を日米構造協議に求めたり、あるいは、情報公開法の制定理由を細川政権誕生に求めたり、米国の外圧や非自民党政権の誕生という外的要因を強調している。しかしながら、史実を追うと、それらは時期がずれていたり、影響も限定的であったことがわかる。また、先行研究に共通して言えることとして、行政機関や官僚の活動のあり方を法律で規制し、官僚の裁量を減じることがどうして困難であったのか、という点についての分析が充分でないため、これらの法律が制定されるに至った因果関係がうまく捉えられていないように思われる。

本論文は、政治と官僚というアクターが、それぞれの組織存続という目的の下、合理的に行動しているという仮定に立ち、1990年代を中心とする時期に、政治・行政を取り巻く環境変化の中で、行政運営のあり方を改めていくことがそれぞれの利益にかなうと判断して法案がまとめられていく様子を論証する。このとき大切なのは、議院内閣制においては、与党が政権を維持するためには法律を制定して実績をあげることが重要であり、そのためには国会で過半数を占めることが必要となるという制度的条件である。1990年代以降、自民党は衆参の双方で単独過半数を占めることができなくなり、他の政党とさまざまな連携関係の構築に努めた。また、官僚にとっても、1990年代以降、官僚の不祥事や政策の失敗が世論の厳しい批判を受けることとなり、政策決定の透明化や、行政運営のあり方を法律で明確にすることを執拗に求められるようになっていた。したがって、本論文は、行政を統制する法律の制定要因について、外的要因よりも、1990年代以降の政治・行政を取り巻く環境変化への政治・官僚の適応を重視する。

さらに、本論文では、1990年代から2000年代前半に制定されたこれらの法律は、行政運営に関する官僚の裁量を法律であらかじめ統制することにより、行政運営を公正で透明なものとするという性格を共有しており、これらが段階的に整備されることにより、国民の信頼が醸成される仕組が構築されることを説明する。したがってこの時期は、アカウンタビリティを志向した法律による行政統制が整備されるという、重要な意義を持つことを論じる。ただし、信頼を醸成するための仕組は整備されたが、それだけでは問題意識の高い国民の満足を得られることはできないため、2000年代後半において行政に対する信頼は引き続き低く、今後、行政に対し、さらなる努力が求められることも簡単に述べる。

本論文の構成は次の通りである。まず、第1章は、第2章以降で論じる1990年代以降の変化を捉るために、戦後から1980年代末までの行政運営の基本的な姿を概観する。我が国の行政運営が効率性を重視してきたこと、また、比較的早い時期から厳格な定員抑制を行ってきた結果、諸外国との比較において「小さな政府」が達成されていることを説明する。そして、政治と比較し、官僚に対する信頼があったことを論じる。

第2章から第4章までは、1990年代を中心とする行政運営の改革の様子について分析を行う。まず第2章において、政治・行政を取り巻く環境の変化を論じる。すなわち、1990年代は、リクルート事件、参議院における自民党の過半数喪失、官僚の不祥事の連鎖などの時代であった。こうした中、行政機関や官僚の活動のあり方を規律する法律が制定されていくことになったことを説明するために、行政運営の変化を説明するモデルを検討する。法律を可決するために両院で過半数を必要とするという制度的制約のため、自民党は他の政党との協調を必要とした。また、1990年代は、政治制度改革のため、行政運営のあり方もイシュー化した。このため、政治と官僚は、行政運営のあり方を改めるということが双方にとって利益を最大化する行動となり、そこにおいて利益の一致をみたと考えられる。このことを具体的に明らかにするために、第3章、第4章で、行政手続法、情報公開法の制定経緯を詳しく分析する。

第5章では、1990年代から2000年代前半にかけて整備された制度が、行政に対する国民の信頼を醸成する効果を挙げているのかどうかを、2000年代後半の社会調査のデータを利用し、実証分析する。その結果、行政に対する国民の信頼は依然として低水準であり、行政の側で制度や仕組を整備するだけでなく、国民の満足が得られるような行政サービスを提供することの重要性を導く。

終章では、まず、第2章で提示したモデルの妥当性を検証し、そのうえで、他の法律についても応用可能であるかどうかに言及する。そして、1990年代を中心として制定された一連の行政運営のあり方を規律する法律は、

国民のための公正で透明な行政運営を目的とし、国民に対する応答性を高めるようとするための仕組の整備であることを示唆する。すなわち、1990年代を中心とする時期は、行政に対する国民の信頼醸成メカニズムが構築されたという重要な時期であったことを示す。そして結びとして、行政にとっては、単なる人員削減などの取組だけでなく、法律に基づく公正で透明な行政運営を推進するとともに、N P Oとの連携など国民のニーズに的確に応答するような行政運営の仕組を構築することが、行政に対する国民の信頼を得られることにつながると考えられることを述べる。

分析に当たり、第2章においては、自民党を本人（プリンシパル）、官僚を代理人（エージェント）とした本人・代理人理論に立脚し、それぞれが合理的に選択を行うモデルを仮定する。そして、事例分析においては、それぞれの法案を検討するアリーナとなった第二次行革審行政手続部会、行政改革委員会情報公開部会の議事録、それらに関わった学者、官僚、財界など関係者の論文、政治関係者へのインタビュー、新聞記事などを分析し、第2章の理論が妥当であることを実証する。行政手続法や情報公開法の制定に当たっては、審議会などで時間をかけて検討が行われ、その検討資料や関係者による記録が比較的はつきりとしているという利点があった。第5章では、J G S S（Japan General Social Survey、謝辞参照）の2008年データを利用し、回帰分析を行った。

以上のような一連の分析を通じ、1990年代を中心として行政機関や官僚の活動のあり方を規律する法律が制定されているのは、

1. 自民党は、1989年に参議院で過半数を失った後、政権存続のために他の政党との連携関係を模索し、その対象となった政党が公正で透明な行政運営を志向していたことから、それまでの行政運営を改めようとしたのではないか、
  2. 同時期、官僚においても、相次ぐ不祥事や政策の失敗により、行政運営を公正で透明なものにすることを迫られ、自分たちの活動のあり方を法律に沿ったものとする方が、結局、行政運営を円滑に進めるためには有利であると考えたのではないか、
  3. 一連の法律は、情報公開制度を中心とした国民のための公正で透明な行政運営を図るものであり、官僚の裁量を減じ、かつ、国民に対する応答性を高めようとする仕組の整備であり、この時期は、行政改革として重要な意義を有するのではないか、
- ということを、本論文は説明するものである。

## 論文審査の結果の要旨

1990年代から2000年代前半にかけて、行政手続法（1993年）、情報公開法（1999年）、公務員倫理法（1999年）、政策評価法（2001年）、行政機関個人情報保護法（2003年）など行政機関や官僚のあり方を規律する法律が、相次いで制定されていた。本論文は、官僚の裁量を事前に統制することにより、公正で透明な行政運営を実現することを目指し制定されたこれら一連の法律が、なぜ1990年代を中心とする一定の時期に集中して制定されたのかという問題意識に立脚している。さらに、当時は自民党政権が継続していたにもかかわらず、なぜ与党自民党が行政運営のあり方を改めざるをえなかったのか、その背景と要因を解明しようと試みた。

従来、先行研究は、行政手続法の制定理由を日米構造協議に求めたり、あるいは情報公開法の制定理由を細川政権誕生に求めたりするなど、外圧や非自民党政権の登場などの外的要因を強調する傾向があった。しかしながら、それに対し本論文は、先行研究の示唆してきた外圧の影響が限定的であったこと、および非自民党政権の誕生も法律の制定とは時期がずれていたことなどをまずは明らかにした。そのうえで、政治家と官僚というアクターが、それぞれの組織存続という目的の下、合理的に行動しているという仮定に立脚したモデルを提案し、事例研究を用いて実証的に検証した。そこにおいて注目されたのは、1990年代以降、自民党は衆参の双方で単独過半数を占めることができなくなり、他の政党と様々な連携関係の構築を余儀なくされたという事実であった。同様に、官僚にとっても、1990年代以降、官僚の不祥事や政策の失敗が世論の厳しい批判を受けるところとなり、政策決定の透明化や行政運営のあり方を明確にすることなどを執拗に求められるようになっていた。それらの前提にたち、当該論文は、これら一連の法律を制定するにいたった要因については、外的要因よりも、1990年代以降の政治・行政を取り巻く環境変化に対する政治家・官僚の適応のほうが重要だったことを論じている。

本論文の構成は、以下の通りである。まず第1章は、戦後から1990年代までの行政運営改革以前の旧来の姿を概観している。そして、政治家と比較し、官僚に対しては国民の信頼が存在していたことを確認する。第2章から第4章までは、1990年代を中心とする行政運営改革が分析される。第2章においては、行政運営の変化を説明するモデルが提示される。第3章においては行政手続法の制定過程、第4章においては情報公開法の制定過程がそれぞれ事例研究として取

り上げられ、第2章で提起されたモデルの検証が行われる。第5章では、1990年代を中心として整備された制度が、行政に対する国民の信頼を醸成するにあたり効果を挙げているのかどうかということを、2000年代後半の社会調査のデータに基づき実証分析する。その結果、行政に対する国民の信頼は依然として低水準にとどまっていることが明らかにされる。終章では、第2章で提示されたモデルが、その後制定された他の法律に対しても応用可能であるかどうかが言及される。そして結論として、国民に対する応答性を高めるため、法律によって行政運営のあり方を整備するだけでなく、NPOとの連携などを通じた国民のニーズに直結した行政サービスの提供が重要であることを指摘する。

分析手法に関しては、自民党をプリンシバル、官僚をエージェントとしたプリンシバル・エージェント理論に立脚し、それぞれが合理的な選択を行うというモデルを仮定している。そして、事例分析においては、それぞれの法案を検討するアリーナとなった第2次行革審行政手続部会、行政改革委員会情報公開部会の議事録、それらに関わった関係者の論文、インタビュー、新聞記事などを幅広く実証的に検証している。

本論文は、1990年代を中心とする行政統制に関する一連の法律整備を、政治学の観点から分析することを試みたという点において興味深い。そして、それらの行政の透明化を意図した法律整備が、実は政治家・官僚双方にとっては、自己の組織存続のための合理的行動の結果だったのだということを明らかにした点で独自性がある。したがって、審査委員会は一致して提出された論文は博士（国際公共政策）の学位を授与するに値すると認定した。

## 【5】

氏 名	マーチュコヴィッチ マルコ シルヴェスティル Macskovich Marko Szilveszter
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学 位 記 番 号	第 2 5 9 8 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
国際公共政策研究科国際公共政策専攻	
学 位 論 文 名	Innovation in Refugee Protection Delivery An Appraisal of Technology-based Solutions (難民保護の革新に向けて技術革新を通じたソリューションの評価と課題)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 星野 俊也  (副査) 教 授 真山 全 准教授 Hawkins Virgil

### 論 文 内 容 の 要 旨

Innovation is a practice the private sector has been cultivating since the emergence of industrialization, peaking out in the nurturing of a competition spurred innovation culture. Similar practices are also to be discovered within the humanitarian sector, yet not resting on profit generation rather on the delivery of aid and alleviation of suffering. The research captures this evolving phenomenon, the articulation of a humanitarian innovation culture, and gives particular attention to technology based solutions therein. It argues that without thoroughly understanding technological artifacts – in particular the dynamics behind the decision making process, the affects they will have on the population of concern as well as on the humanitarian agent – they may fail their envisaged goals and exposes their application to a higher risk. To balance this premise, the research proposes a technology-aware assessment scheme to be applied in decision-making processes.

The study investigates the core areas' – innovation's and refugee protection's – complex "interlace point", forming the area where technology based humanitarian innovations materialize. On the side of innovation, the inquiry takes under

investigation the building blocks of: "humanitarian innovation" and "technology based innovation." The potential modalities and attributes of the earlier and affecting environmental factors are elaborated on and placed in a 4P<sup>1</sup> scheme. Novelty can take shape in a variety of casings. Driving the studies interest, technology is taken under loupe and examined as a product of a social shaping process. From the refugee protection's side the inquiry's building blocks of: "UNHCR", "registration in protection" and "urbanization" is being captured. UNHCR is a shaping force and guardian of the refugee protection regime implying a position and practice serving as guidance to other members of the refugee protection sphere. Registration is an elevated block of the study, shaping the gateway to a recognized refugee-hood through recorded refugee identity. From the setting where refugees reside, the urban environment captures the dedicated attention. Urbanization is a global tendency and its impact is also sensible through the priorities and choices made by refugees to live in cities. Being mindful of the core areas interlace, the study gathers its arguments and validation from the insights gained from the application of the proGres+AFIS solution, UNHCR's global registration tool, placed in the urban setting of Nairobi. Internal and external evaluations complemented with field insights provided for the proposed technology-aware assessment scheme. The scheme draws up baseline considerations what humanitarian agencies shall apply in their decision-making processes, to ensure that the choice are made based on the thorough understanding of the chosen technology-based solution. Consideration groups reflect an analytical view on innovation-posture, technological specifications, arguing for the involvement of specialized technical knowledge, and purpose viability

The scheme shapes out baselines of space identification where technology based solutions can enter the refugee protection sphere and complement protection delivery strategies. Humanitarian agencies are taking increasingly recourse on technology in protection delivery. The proposed scheme is to contribute to humanitarian agencies' innovation culture cultivation by allowing to consciously and with control include technology in protection delivery practices.

<sup>1</sup> 4P = Product & Service; Process; Position; Paradigm.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

This dissertation explores the interface of technology-based innovation and refugee protection and identifies the space within the complex connection where technology-based humanitarian innovations materialize. However efficient and necessary it might be, the technology-based solutions utilized by refugee protection agencies may fail to achieve the envisaged goals and even expose refugees to a higher risk. Thus the study proposes a technology-aware assessment scheme to be applied in introducing innovative measures for protecting refugees.

Chapter 1 provides the rationale and the framework of analysis by identifying the building blocks that capture the two main notions of innovation and refugee protection as well as how they interact. It emphasizes the potentials and advantages of technology-based humanitarian innovation if explored with a conscious, well-informed and open mindset.

Chapter 2 reviews the theoretical and historical evolution of a global refugee protection regime by taking into account the role of the UNHCR as its central articulator.

Chapter 3 details the notion of innovation and its application to humanitarian purposes, particularly for the protection of refugees, by looking at both the driving and inhibiting forces and attributes.

Chapter 4 focuses directly on refugee protection from a particular angle, emphasizing urbanization as a main trend of the refugee phenomena that is growing visibility. The study then places and investigates the concept using Nairobi as an urban setting case study. It examines the UNHCR's use of the global refugee population management software "Profile Global Registration System" (proGres) and its add-on, the Automated Fingerprint Identification System (AFIS) module.

Chapter 5, by combining the conceptual approaches and the insights from the field case study in the Nairobi urban situation, applies the assessment scheme to examine the appropriateness of proGres+AFIS in the context of its application.

Finally, Chapter 6 concludes with policy recommendations to build and provide more space for technology-based innovative solutions in the humanitarian sector.

The dissertation, based on a thorough literature review and conceptual analyses coupled with a case study made possible through an internship in an actual refugee protection agency in Africa, is a rich work. The assessors all agreed that the dissertation deserves the Ph.D. degree (International Public Policy).

## 【6】

氏 名	石 村 知 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (国際公共政策)
学 位 記 番 号	第 25984 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	国際公共政策研究科比較公共政策専攻
学 位 論 文 名	住民参加型都市・環境政策の実証分析
論 文 審 査 委 員 (主査)	教 授 山内 直人
	(副査) 教 授 赤井 信郎 准教授 西村 幸浩

### 論 文 内 容 の 要 旨

価値観の多様化やITの進展によって居住選択に係る制約が減少している今日、個人はライフスタイルに応じた居住地域選択を行う傾向が強くなっている。地方分権化の進展により地方自治体間の行政サービスの差が拡大していることも相まって、地域間競争が活発化する今においては、「足による投票」によって住民に選択される地域であることが、自治体の目指すべき姿となろう。

このような現状から、本論文では、住民に選択される地域の創造に向けて、地域の魅力を高めるために、地域様々な主体と協力しながらまちづくりを進める住民参加型の都市・環境政策事例を取り上げ、その効率的な推進方策について検討することを目的とする。

本稿の構成は以下のとおりである。

第1章では、住民参加の意義及び住民参加型政策の現状と課題についてまとめた。

第2章以降では、住民参加型政策として 3 つの都市・環境政策の事例について実証的な分析を行った。

第2章では、地域の魅力の一つである住環境の向上の視点から、身近な住民主体の活動であるごみ減量やリサイクルに関する政策について論じている。第1節では、容器包装リサイクル行動の促進要因の解明及びリサイクルの便益と費用の比較を行い、ペットボトルのリサイクルについては、費用が便益を上回ることを明らかにし、リサイクル制度の再構築の必要性を提言した。続く第2節では、住民のごみ減量・リサイクル行動と地域社会ネットワークとの関係に焦点をあて、従来活用してきた自治会等の地縁型なネットワークだけではなく、新しいボランティア活動等が織りなす住民ネットワークが種々のごみ減量・リサイクル行動に影響を与える点を明らかにするとともに、市場において評価されていない規制があることを指摘し、その改善策を提言している。

第3章においては、地域の魅力を考えるうえで重要な指標のひとつである地価に焦点をあて、ヘドニックアプローチを援用し、住民参加型まちづくりに関する規制・協定の策定が地価に与える影響を定量的に示し、住民同士の密な利害調整の結果長い年月をかけて培われる地区計画による地区的ルールづくりの試みが地価を上昇させることを明らかにするとともに、市場において評価されていない規制があることを指摘し、その改善策を提言している。

第4章においては、地域の魅力を考えるうえで重要な指標のひとつである「地価」に焦点をあて、ヘドニックアプローチを援用し、住民参加型まちづくりに関する規制・協定の策定が地価に与える影響を定量的に示し、住民同士の密な利害調整の結果長い年月をかけて培われる地区計画による地区的ルールづくりの試みが地価を上昇させることを明らかにするとともに、市場において評価されていない規制があることを指摘し、その改善策を提言している。

第5章においては、2章から4章の分析結果をうけ具体的な政策に関する提言を行った。

本論文では様々な住環境、コミュニティの環境を向上させる試み、すなわちその地域に住み続けることが資産であると感じられるような地域住民や地道な取り組みや地域コミュニティのネットワークを醸成させる行政の努力の成果を定量的に示し、各章を通じ共通して地域の個性を的確にとらえた独自のまちづくり政策の重要性を改めて示唆することができた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、地方自治体が行う都市政策や環境政策に焦点を当てて実証的に分析することを目的としたものである。近年、価値観の多様化やITの進展によって居住選択に関する制約が減少しており、個人はライフスタイルに応じた居住地域選択を行う傾向が強くなっている。地方分権化の進展により地方自治体間の行政サービスの差が拡大していることも相まって、地域間競争が活発化する今においては、各地方自治体は、「足による投票」によって住民に選択される地域であることを強く意識して政策を実施せざるを得ない。このような現状から、本論文では、住民に選択される地域の創造に向けて、地域の魅力を高めるために地域の様々な主体と協力しながらまちづくりを進める住民参加型の都市・環境政策の事例を取り上げ、その効果的な推進方策の検討や実証的な評価に資することを目的とするものである。

本稿の構成は以下のとおりである。第1章では、住民参加の意義及び住民参加型政策の現状と課題についてまとめたり、続く第2章から第4章にかけて、住民参加型政策として 3 つの都市・環境政策の事例について実証分析を行い、最後の第5章においては、分析結果に基づき具体的な政策に関する提言を行っている。

このうち第2章では、地域の魅力の一つである住環境の向上の視点から、身近な住民主体の活動であるごみ減量やリサイクルに関する政策について分析している。前半の第1節では、容器包装リサイクル行動の促進要因の解明及びリサイクルの便益と費用の比較を行い、ペットボトルのリサイクルについては、費用が便益を上回ることを明らかにし、リサイクル制度の再構築の必要性を提言している。続く第2節では、住民のごみ減量・リサイクル行動と地域社会ネットワークとの関係に焦点をあて、従来活用してきた自治会等の地縁型なネットワークだけではなく、新しいボランティア活動等が織りなす住民ネットワークが種々のごみ減量・リサイクル行動に影響を与える点を明らかにし、各行動に応じたネットワークの活用の必要性について論じている。

第3章においては、地域の魅力を考えるうえで重要な指標のひとつである地価に焦点をあて、ヘドニックアプローチを援用し、住民参加型まちづくりに関する規制・協定の策定が地価に与える影響を定量的に示し、住民同士の密な利害調整の結果長い年月をかけて培われる地区計画による地区的ルールづくりの試みが地価を上昇させることを明らかにするとともに、市場において評価されていない規制があることを指摘し、その改善策を提言している。

第4章においては、地域の魅力を考えるうえで重要な指標のひとつである「地価」に焦点をあて、ヘドニックアプローチを援用し、住民参加型まちづくりに関する規制・協定の策定が地価に与える影響を定量的に示し、住民同士の密な利害調整の結果長い年月をかけて培われる地区計画による地区的ルールづくりの試みが地価を上昇させることを明らかにするとともに、市場において評価されていない規制があることを指摘し、その改善策を提言している。

本論文の全体的な貢献として、様々な住環境、コミュニティの環境を向上させる試み、すなわちその地域に住み続

けることが資産であると感じられるような地域住民や地道な取り組みや地域コミュニティのネットワークを醸成させる行政の努力の成果を定量的に示すとともに、各章を通じ共通して地域の個性を的確にとらえた独自のまちづくり政策の重要性を改めて示唆することができたという点を挙げることができる。

以上のとおり、本論文は、この分野の先行研究を十分消化したうえで、適切かつ高度な計量経済分析によって信頼できる結果を得ており、この分野の研究に新たな知見を加え、重要な学術的貢献をしているものと評価することができる。よって、審査委員会は一致して、この学位請求論文が、博士（国際公共政策）の学位を授与するに十分値するものであると判断する。

### 【7】

氏名	立 福 家 德
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学位記番号	第 25985 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 国際公共政策研究科比較公共政策専攻
学位論文名	健康と主観的厚生に関する実証分析
論文審査委員	(主査) 教授 山内 直人 (副査) 教授 赤井 信郎 准教授 大槻 恒裕

### 論文内容の要旨

本論文は健康と主観的厚生について実証的に分析を行ったものである。本論文は序章、4 章及び終章で構成される。序章は全体のイントロダクションであり、実証分析を基にした中心的な議論を 1 章から 4 章で展開する。終章では、各章での結果を踏まえ主観的厚生を用いた政策のありようについて議論を行う。

序章「健康と主観的厚生」では、主観的データを用いることの意義について、経済学と主観的データとの関係について整理しその重要性を指摘するとともに、1 章から 4 章までの研究に関して、先行研究から得られている知見についてまとめている。

第 1 章「社会経済要因が健康に与える影響～動学的パネルデータによる実証～」は、少子高齢化の進む日本社会において、多くの社会的役割の求められる 20～40 代の女性に対して、その健康に社会経済要因が与える影響について、健康を資本とするグロスマン・モデルに基づき、前期の健康を考慮した動学的パネル分析を行い、健康需要関数の推定から明らかにする。分析結果からは、教育が良い影響を就業、専業主婦であることが悪い影響を健康に与えていることが明らかとなった。教育が健康に与える効果については多くの先行研究でも指摘されており、その結果と整合的であった。就業については、先行研究によって結果が異なっているが、今回と同様に若年層を対象と研究では健康を損なうという結果を得ている。しかし、専業主婦であることも健康を損なう影響を与えていていることから、家の負担が特に就業者の健康を損なっている可能性も考えられる。

第 2 章「健康投資が主観的健康感に与える影響」は、健康意識への高まりとともに、増加傾向にある健康維持支出（健康投資）が健康需要に与える影響について、客観的健康状況を考慮し、操作変数法を用いて内生性への考慮も行ったうえで分析を行い、その効果について指摘する。健康投資については、健康な人ほど高い費用をかけて健康を維持するという面と健康ではない人が多くの費用をかけて健康を改善するという両面が考えられる。

分析結果からは、内生性を考慮しなかった場合には見られなかった健康投資の健康需要への効果が、内生性を考慮したモデルでは確認された。この結果は先に述べた逆の因果性の影響が軽減されたこと示していると考えられる。その効果は、この分析で用いた SF-36 の全体的健康感のスコア（0～100 点）に換算すると 1000 円当たり 0.913 点であった。本章のように健康投資について、病気やけがなどの不確実な支出を除いたうえで、実額を用いている研究は著者の知る限り見られない。

第 3 章「地域社会での人的関わりが高齢者の主観的健康感に与える影響」は、高齢社会の中で、今後ますます増加の予測される高齢者の主観的健康感について、地域社会での人的交流がそれに与える影響を 60 歳から 95 歳までの高齢者を対象に 5 段階の主観的健康感を被説明変数とした順序ロジット分析を用いて明らかにする。分析結果からは、親友の人数と行き来のある隣人の人数、所属団体への会合への参加の頻度、人からの頼まれごとの頻度、ちょっとした事を頼める人の存在が高齢者の主観的健康感を高めている明らかになった。今日の日本において、高齢者の健康に地域社会が与える影響の重要性は、保健医療政策を考える上で十分認識されているとはいえない。さらに頼りにされているという充足感が健康に大きな影響を与えている点は今後の高齢者と地域との関わり方についてその一方策を示すものであると考えられる。

第 4 章「関係財が定年前後の中高年男性の幸福度に与える影響」は、団塊の世代の定年退職等で、多くの中高年男性が職場を離れている日本社会において、その中高年男性の幸福度に他者との関係性から生産される関係財がどのように影響を与えていているのかについて、定年前後の 10 年間 5 回分のパネルデータを用いて分析を行い、検証する。分析結果からは、関係財が豊かな人はほど幸福であるという結果が得られた。また、主観的健康感の高い人、現在の収入に対する満足度の高い人も多くの先行研究と同様に幸福度の向上に好影響を与えていた。その一方で、定年退職経験の有無が幸福度に影響を与えるかについて、統計的に説明力を持つ結果は得られなかった。

終章「政策的含意」では、実証分析から得られた結果について整理を行い、その結果を踏まえて、教育と他者との関係的重要性を指摘し、主観的厚生と政策評価との今後の関係について展望している。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、個人の健康と主観的厚生の決定要因について、日本のマイクロデータを用いて実証分析を行なったものであり、序章・終章のほか、分析の中心となる 4 つの章により構成されている。

序章では、主観的データを用いることの有用性とその留意点を概説するとともに、当該分野の主要な先行研究をサベイしている。

第 1 章では、少子高齢化の進む日本社会において、多くの社会的役割の求められる 20～40 代の女性に対して、主観的評価に基づく健康状態に社会経済要因が与える影響について動学パネル分析を用いて明らかにしている。分析結果からは、既存の研究と同様に教育が健康に好影響を与えることを明らかにしている。また、就業状況についても、先行研究と同様に就業が健康を損なうという結果を得ている。一方、専業主婦であることも健康を損なう影響を与えていていることから、女性の場合家の負担が特に就業者の健康を損なっている可能性も示唆している。

第 2 章では、健康意識への高まりとともに、増加傾向にある健康維持支出（健康投資）が健康需要に与える影響について、客観的健康状況を考慮した分析を行いその効果について指摘している。健康投資について、健康な人ほど高い費用をかけて健康を維持するという面と健康ではない人が多くの費用をかけて健康を改善するという両面が考えられる。病気やけがなどの不確実な支出を除いたうえで、内生性を考慮しつつ、健康投資の金額を用いて実証分析を行ったところ、健康投資が健康需要に与える効果が統計的に確認された。

第 3 章では、高齢社会の中で今後ますます増加の予測される高齢者の主観的健康感について、地域社会での人的交流がそれに与える影響を 60 歳から 95 歳までの高齢者を対象に明らかにしている。分析結果からは、親友の人数と行き来のある隣人の人数、所属団体への会合への参加の頻度、人からの頼まれごとの頻度、気軽に依頼できる人の存在が高齢者の主観的健康感を高めている明らかになった。特に、頼りにされているという充足感が健康に大きな影響を与えていている点は今後の高齢者と地域との関わり方について示唆を与えるものであると考えられる。

第 4 章では、団塊の世代の定年退職等で多くの中高年男性が職場を離れている日本社会において、その中高年男性の幸福度に親族関係や友人関係といった関係性から生産される関係財がどのように影響を与えていているのかについて、定年前後の 10 年間、5 回分のパネルデータを用いて分析を行い検証している。分析結果からは、関係財が豊かな人はほど幸福であるという結果が得られている。また、主観的健康感の高い人、現在の収入に対する満足度の高い人も多く

の先行研究と同様に幸福度の向上に好影響を与えることも統計的に確認されたが、その一方で、定年退職経験の有無が幸福度に影響を与えることは確認されなかった。

終章では、1～4章の分析結果を踏まえ、健康増進法に基づき策定された「健康日本21」を中心とする実際の健康政策を評価するとともに、本論文での結果から導きうる政策的含意について述べている。

本論文は、個人の健康と主観的厚生の決定要因についての実証分析を行った研究論文であり、その学術的貢献を要約すると、この分野において実証的・定量的把握を志向する研究の蓄積が未だ乏しいなかで、個票データと計量分析手法を用いて丁寧な実証的検証と分析の精緻化を行っており、これにより結果の普遍性と頑健性を検証するとともに、実証的エビデンスに基づき分析することの重要性を説得的に示している。

以上のとおり、本論文は、この分野の先行研究を十分消化したうえで、適切かつ高度な計量経済分析によって信頼できる結果を得ており、この分野の研究に新たな知見を加え、重要な学術的貢献をしているものと評価することができる。よって、審査委員会は一致して、この学位請求論文が、博士（国際公共政策）の学位を授与するに十分値するものであると判断する。

## 【8】

氏名	李 婵娟	(SUN YOUN LEE)
博士の専攻分野の名称	博士	(国際公共政策)
学位記番号	第 25986 号	
学位授与年月日	平成25年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
	国際公共政策研究科比較公共政策専攻	
学位論文名	EMPIRICAL STUDIES ON HUMAN CAPITAL AND LABOR MARKET OUTCOMES (人的資本と労働市場成果に関する実証分析)	
論文審査委員	(主査) 教授 山内 直人	
	(副査) 准教授 小原 美紀 教授 大竹 文雄 教授 野村 茂治	

### 論文内容の要旨

The formation and accumulation of human capital is a significant source of the country's wealth and growth. The human capital policy has been implemented to improve the skill formation of its people and promote the country's growth. As human capital is formulated over the life cycle by education and training at home, schools and firms, the policy should be targeted to different stages of individual's life cycle and different subjects that provide education and training. This dissertation mainly analyzes the effect of education at home over a longer period of time, with particular attention to the role of family environment and individual behavioral characteristics.

If the differences in schooling and earnings originate from family income and background, the family origin inequality will perpetuate to the next generation, which may become the vicious cycle of the disadvantage. In other words, children from the most disadvantaged families are most likely to attend the lowest performing schools and to achieve the poorest academic outcomes, which lead to the lowest labor

productivity. It is then very significant to find a way to break the links between education and disadvantage of family background, in order to lessen the social inequality. Thus, this dissertation examines the extent to which family background affects the difference in individual academic and labor market outcomes.

A central premise of this dissertation is that effective policy concerning human capital and labor market outcomes is based on empirically grounded studies of the sources of the problems that the proposed policies address. Based on comprehensive empirical analyses, this dissertation aims to investigate the strategies through which the quality of skills can be improved in order to reduce the inequality stemming from the gaps in academic attainment. The contributions of this study are as follows. First, it uses data from three countries, namely Korea, Japan, and the US, and gives a comparative perspective on the study of determinants for educational outcomes and career success. In particular, the comparative analyses of non-cognitive skills based on the survey data collected using the same method in the same year complement the extant literature that focuses almost exclusively on the case of one particular country. Second, various empirical methods are applied to discuss human capital and labor market outcomes, with properly taking into consideration potential problems derived from the unobserved individual factors, the sample selection bias, and the measurement error.

### Dissertation Structure

As one of the important family background factors in an early period of child's development, this dissertation focuses on one of the family background factors in an early period—maternal employment at the time the child is three years old (Chapter 1). Maternal employment affects child's early education in an opposite direction, as it tends to decrease the time allocated to child care. However, at the same time, it can raise the household earned income, which allows for a higher monetary investment in education. The estimation results based on the Korean longitudinal data indicate that maternal employment is positively associated with a child scoring lower in tests, which suggestss that additionally earned income may be used for children's education.

To examine the importance of factors operating during the early childhood years in explaining minority-majority gaps in socioeconomic attainment, this dissertation analyzes the effect of age at school entry relative to the peers in the same class (referred to as *relative age*) (Chapter 2). The difference in the level of development of physical and human capital on school entry has been shown to have a statistically significant effect on the educational attainment and its impact is persistent. The analyses conducted in this part of the study are based on the Korean survey data. The results indicate that relatively older female students outperform the younger cohort in academic outcomes.

As a decisive factor in determining socioeconomic success, cognitive skills have been strongly emphasized in many studies. However, it has been found that non-cognitive abilities also affect both the success in the labor market and in schooling. Some recent studies have shown evidence of the importance of non-cognitive skills in explaining the variation in educational attainment, even when cognitive skills are held constant. Thus, given that it is an important determinant of academic and economic success, this dissertation focuses on the role of non-cognitive skills (Chapter 3). Results obtained from the Japanese and the US survey data show that non-cognitive skills influence the schooling, wages, and career promotion even when controlling for a variety of behavioral characteristics in addition to economic variables. Interestingly, educational attainment and occupational success depend on different facets of Big 5 personality traits and the role of personality trait varies between countries and genders.

The gap in educational attainment implicitly leads to the inequality in labor market outcomes, employment status and earnings in particular. Aside from the difference in scholastic ability, behavioral attributes in adolescent periods are also important determinants affecting employment and wage differences. This dissertation examines the effect of temporary employment in the Japanese labor market on employment

transitions focusing on individual time preferences (Chapter 4). Investments in one's career involve a trade-off between immediate costs and later rewards, and thus, individual heterogeneity in time preferences may explain the behavioral patterns of labor force. The results indicate that temporary employees have a tendency toward impatience and time-inconsistent preferences. In addition, those who have held temporary job are less likely to move into full-time job positions; nonetheless, no significant wage differences are observed.

Along with the hypothesis guiding the analyses reported in the previous chapter, whereby human skills are developed at an early stage and persist into adulthood, this dissertation focuses on predetermined ability fixed *in utero*—testosterone-driven attributes associated with success in male-to-male physical competition (Chapter 5). A putative marker of prenatal exposure to testosterone is the second to fourth digit length ratio (2D:4D), which is known to be sexually dimorphic and a negative correlate of athletic performance. The present study investigates the associations of 2D:4D with measures of power as another possible testosterone-associated trait, using ability in sumo wrestling as a proxy for male physical competitiveness. The results suggest presence of significant negative associations between 2D:4D and the athletic prowess of sumo wrestlers. The results of this chapter can be interpreted as another evidence for the positive connection between predetermined, innate ability and skill formation, which are affected by the mother's prenatal environment.

The main aim of these five chapters is to examine the importance of early childhood intervention in education and training and investigate the correlations between (non)-cognitive skills and behavioral characteristics that are largely formed at early age and (un) observed family background. A wide range of analyses examining factors affecting educational and labor market outcomes will lay groundwork for more consistent, reliable and comprehensive studies on education and training. Furthermore, comprehensive empirical researches about the relationship between human capital and the family background will shed light on the nature of, relevance of, and the effect of early interventions on educational and labor market outcomes in the application of policy, which in turn, will contribute to the development of theoretical frameworks that underpin public policy development.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、人的資本形成と教育・労働市場における成果に関するテーマについて、日本、韓国、米国のマイクロデータを用いた5編の実証分析により構成されている。

第1章では、子供が幼児の時に母親が働いていたことが、その後18歳までの試験の成績にどのような影響を与えるか、という興味深いテーマを韓国のパネルデータを用いて実証している。分析の結果、子供の教育水準が高い場合は、母親が働いていたことが子供の成績に悪影響を与えるが、教育水準が低い場合は、逆に好影響を与えることが明らかになった。これは、教育水準が低いグループでは母親の収入増が成績に与えるプラス効果が、家庭内教育の時間減少が成績に与えるマイナス効果を上回り、教育水準が高いグループでは逆であるためであると解釈している。

第2章では、同一の学年コホートの中での年齢の違い（早生まれか遅生まれか）が、中等教育時の成績に与える影響およびその持続性について、韓国のデータを用いて実証している。親の教育観や選好などの観測できない要因による内生性を考慮したとしても、同一コホートの中での年長であること（遅生まれ）は、中等教育時の成績および大学入学試験の成績にプラスの効果を与えるが、それは様々な理由により女子についてのみみられるという興味深い分析結果を得ている。

第3章では、個人の性格や行動特性、すなわち主要5因子性格（Big Five Personality）および行動特性（リスク回避度、時間割引率、自信過剰度）によって測定される非認知的スキルが、学校における成績および勤労成績の差を説明できるかという点を、日本と米国のマイクロデータを用いて実証している。その結果、非認知的スキルは、行動特性や経済状態などの要因をコントロールしてもなお、教育、賃金および昇進に統計的に有意な影響を与えており、また学校の成績や職業上の成功が異なる性格特性に依存していること、また性格特性の影響が、国によってまた男女の性別によって異なることを明らかにしている。

第4章では、派遣労働の経験がその後の転職に与える影響について、時間選好に焦点を当てて実証分析している。

日本のデータを用いた計量分析の結果、派遣の経験がある労働者は、忍耐力が弱く双曲割引の時間選好を持っていること、その後正規雇用に就く可能性が小さいことを明らかにした。日本においては、派遣労働の経験が正規雇用への踏み台としての役割を果たしておらず、ステップアップにつながらないという意味で袋小路のようになっていることを示唆している。

第5章では、独自に収集した142人の大相撲力士の人差し指と薬指の長さの違い（2D:4D）のデータセットを用いて、それが力士の階級や勝率に影響しているか実証分析を行っている。本分析は、肉体的、精神的発達に決定的に重要な役割を果たす胎児期からのテストステロン（ステロイド男性ホルモンの一種）の分泌が、2D:4Dとなって現れるという先行研究の結果に基づいて行われたもので、実証の結果は、各力士の2D:4Dが戦績に関係していることを示しているが、同時に持久力を要するスポーツよりも相撲のような瞬発力・爆発力を要するスポーツにおいてその影響力は相対的にみて小さいことを示唆している。

以上のとおり、本論文は、人的資本形成および労働市場における成果をめぐる5つのテーマに関する極めて興味深い実証分析を行った研究論文で、この分野の先行研究を十分消化したうえで、注意深く構築された仮説を高度な計量経済分析によって検定することにより信頼できる結果を得ており、この分野の研究に新たな知見を加え、重要な学術的貢献をしているものと評価することができる。よって、審査委員会は一致して、この学位請求論文が、博士（国際公共政策）の学位を授与するに十分値するものであると判断する。

【9】

氏名	リベイロ ジョン Ribeiro John
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学位記番号	第 25987 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 国際公共政策研究科国際公共政策専攻
学位論文名	How do arbitral tribunals determine procedure in international commercial arbitration?— A transnational framework of procedural decision-making— (国際商事仲裁において仲裁人はどのように手続きを決めるか。—グローバルな判断枠組みのための試論—)
論文審査委員	(主査) 教授 野村 美明 (副査) 准教授 長田 真里 教授 福井 康太

#### 論文内容の要旨

This paper rationalises a transnational framework of procedural decision-making that may explain how tribunals determine issues of arbitral procedure in practice, and whether or in what ways this will address and inform the procedural expectations of the parties who chose to submit their dispute to international commercial arbitration.

Part I undertakes a doctrinal analysis of the legal norms, propositions and

doctrines within international arbitration's "regulatory web", identifying the (1) extent of procedural freedom enjoyed by the parties and arbitral tribunals and (2) the scope within which issues of procedure can be determined. It is demonstrated that with respect to "internal" arbitral procedure, the focus of the regulation of international arbitration procedure has shifted from linking procedure with domestic court practice to providing for and protecting an "open arena" within which the parties or (in absence of their agreement) arbitral tribunals are free to determine procedure entirely unencumbered by domestic court particularities.

Part II builds off the findings of Part I by examining how – if not prescribed by national arbitration legislation or institutional rules – issues of procedure are determined. It proposes that despite the regulatory dearth, tribunals determine procedure in an identifiable and, to some extent, predictable way. It demonstrates that a transnational approach to procedure does exist, it outlines its framework and demonstrates how its application has lead to “scenario-specific” expectations held by arbitral disputants.

## 論文審査の結果の要旨

国際商事紛争においては、国家裁判所による訴訟の代替として仲裁が利用されることが多い。しかし、詳細な手続ルールが定められている民事訴訟に比べて、仲裁手続の詳細は基本的に私人に委ねられているため、国家法は重大な公共政策に関する強行的枠組みと簡単なルールを定めるのみで、仲裁手続を具体的に進行させるための詳細なルールを設けていない。また、私人が事前に手続ルールを合意することはほとんどなく、国際条約や国際的な仲裁機関の手続ルールも行政的・指針的なものにとどまっている。

しかし、国際商事仲裁の当事者やその代理人弁護士の所属国は様々であり、法律家は慣れ親しんだ自国の法律や訴訟手続の採用を仲裁でも主張しがちなので、仲裁が開始されてから具体的な仲裁手続をめぐって対立が生じることが多い。この論文は、このような場合に仲裁人はどのような方法で手続きを決定すべきか、①仲裁が行われる国や②当事者が所属する国の中ルールを準用する従来の方法に代わる方法があるのかを論じるものである。

第1部では、仲裁手続きに影響を与える各国の法、代表的仲裁機関の手続ルールおよび裁判例を分析し、仲裁実務は、各國のローカルな訴訟手続を重視する①や②の方法から、当事者が仲裁手続を自由に決定できる「自由な領域」を保護する方向にむかう傾向にあることを明らかにする。

第2部では、仲裁に携わる法律家らによって公表された経験に基づく言明および意見を分析し、「自由な領域」において当事者の合意がない場合であっても、仲裁人は公正で効率的な一定の予測可能な「共通手続決定方法」で手続を決定していることを指摘し、このような方法が成立するための条件を明らかにする。そしてこの共通手続決定「方法」が多様な仲裁手続において繰り返し採用されることによって、共通の方法によって紛争や当事者の属性に応じた「手続」が決定されることに対し、当事者の期待が形成されるようになってきたことを、自らも関わった最新の調査で裏付けている。最後に、手続に関する当事者の期待が、手続ルールにまで転化したかどうかについては留保しながら、そのようなグローバルな共通手続ルールの発展可能性を示唆している。

仲裁においては手続も国家法の制限内で当事者が自由に決定できるといわれてきたが、いずれかの国の国内手続きに準拠する方法以外は、具体的な決定方法について論じた業績はなかった。この論文では、仲裁関係者が国家を超えたグローバルな決定方法を望んでいることを示した上で、仲裁手続に関するグローバルな共通枠組みが成立するための諸条件とそれに至る方法を明らかにした点で独創的であり、数多くの文献で裏付けられた議論は学問的に価値の高いものと認められる。もっとも、共通ルールの発展可能性を示唆する部分は、論拠となるべき調査結果が公表され分析されてからの課題として

て残されているといえる。

以上によって、審査員は全員一致でこの論文が博士（国際公共政策）に値すると結論した。

— [10]

氏 名	おお 大 わ 和 み 三 き 重
博士の専攻分野の名称	博士 (国際公共政策)
学 位 記 番 号	第 25988 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 名	国際公共政策研究科比較公共政策専攻
論 文 審 査 委 員	介護人材の定着に関する実証研究 (主査) 教 授 山内 直人 (副査) 教 授 赤井 伸郎 教 授 野村

## 論文内容の要旨

現在の日本は超高齢社会の到来により年金・医療・介護等にかかる費用の増大や、独居高齢者世帯や夫婦のみ世帯の増加および地域社会との関係希薄化等の影響がみられるが、とりわけ深刻な影響は要介護高齢者の増加による介護ニーズの増大である。高齢者のなかでも75歳以上の後期高齢者の増加が著しく、それに伴って要介護高齢者も増えるため、介護ニーズは増加の一途を辿っている。近年では家族だけでの介護は限界を迎えており、介護の社会化を目指して2000年4月から介護保険制度が導入された。しかし、2005年ごろから介護を担う介護人材の不足が深刻化している。介護人材を安定的に維持するためには、採用だけでなく、既に職についている者の定着促進が重要である。なぜなら介護には専門性があり、実践で役立つ介護の技術や知識は経験が必要であること、介護の現場は1人ではなくチームで仕事を進めなければならないこと等から質の高いサービスを提供するためには継続的な雇用による人材確保が欠かせないからである。しかし、介護労働者の離職率は全産業と比較しても高く、なかでも入職して3年未満の離職者が7割を超え、早期離職が問題となっている。

本論文の目的は、離職率の高い介護人材について、定着促進要因を明らかにすることにある。その際、施設で働く介護職員と、在宅サービスを調整するケアマネジャーのそれぞれについて同様の手法を用いて実証分析を行い、介護保険制度における施設と在宅の両方の介護人材の定着促進要因を明らかにすることを目指している。

本論文では、Herzberg（1966）のモチベーション理論における満足度因や先行研究のレビューの結果から職務満足度が就業継続意向に与える影響に注目して、介護労働安定センターが実施した介護労働実態調査の個票データをもとに実証分析を行った。施設の介護職員については労働者を対象とした調査を用いて介護職員の職務満足度が就業継続意向に与える影響を分析した。一方、雇用者側の施設については介護事業所の体制が介護職員の離職率に与える要因分析を行った。また、在宅におけるケアマネジャーについても労働者を対象とした調査データを用いて、職務満足度が就業継続意向に与える影響を分析した。施設の介護職員および在宅のケアマネジャーについて実証分析の後、事例研究を行い、実践での具体的な取り組みに結び付ける試みを行った。以下、章ごとに要約を記す。

第1章では、わが国において介護問題が顕在化してから介護保険制度の発足に至るまでを概観し、介護保険制度の基本的な考え方を示した。また、介護保険制度の導入によって変化したことやその後社会問題となった介護人材不足の背景を述べた。介護職員の離職率が全産業と比較して高いこと、就中、施設における介護職員の職場への定着が大きな課題になっていることを示した。

第2章では、就業継続意向に影響を与える要因を探ることを目的として、介護職員に職務満足度を調査するとともに、就業継続に必要な条件について自由記述によるアンケート調査を実施し、介護人材の定着促進要因の検討を行った。分析結果から、利用者との人間関係や雇用の安定性、仕事のやりがい等で高い職務満足度が見られる一方、賃金や昇進の機会において満足していない者が多いため、また性別や事業所の規模で満足度に違いが見られた。自由記述からは、職場での人間関係、賃金、休日や勤務体制、適切な評価の4つの要因に加えて、教育や資格取得支援、適切な評価をする上司の存在が重要であることが分かった。

第3章では、介護職員の定着を促す要因として職務満足度に着目した。労働者調査票データを用いて、介護老人福祉施設で直接介護に従事する介護職員（正規職員）を対象に個別の職務満足度が就業継続意向に与える影響について実証分析を行った。結果は、職業生活全体への満足度は就業継続意向に影響しており、個別の満足度でも、仕事のやりがい、賃金、人事評価、職場の環境、職場の人間関係、教育訓練等が影響を与えていた。実際の賃金は就業継続意向に影響を与えていないが、賃金に対する満足度は影響を与えており、仕事のやりがいや人事評価、教育訓練に対する満足度の方が、賃金に対する満足度よりも大きな影響を与えていた。

第4章では、介護職員が勤務する介護老人福祉施設の体制が介護職員の離職に与える影響について実証分析を行った。一般に介護労働者の離職率は全産業と比較すると高いとされるが、施設によって離職率の高低がみられる。したがって、ここでは雇用者側である介護老人福祉施設の体制が離職にどのような影響を与えるのかに着目した。特に、これまで離職要因として賃金に関する実証研究は多くみられるが、賃金以外の要因を実証的に研究したものはほとんどみられず、先行研究から教育・研修による人材育成が影響するとの仮説に基づき、賃金と講習を中心的に要因分析を行った。その結果、賃金の影響はみられなかったが、講習は離職率の低下に影響を与えていた。また、OJTもマイナスの影響があることが分かった。以上から、介護職員の離職には積極的な人材育成の取り組みが影響することが分かり、継続的な講習の実施は人材育成の観点から重要であること、反対にOJTのあり方に課題があることが示唆された。

第5章は、介護職員の定着に向けての取り組み事例である。第4章までに明らかになった要因をもとに、定着促進を意図し、将来のリーダー育成を目指して外部研修を提供することで、その効果を研修後の評価によって明らかにした。筆者が参画した神戸市における研修の実践事例をもとに、介護職員が他施設の職員となつたり、スキルアップを目指して研修を受けたことで、どのような変化が見られたのかを参加者の自由記述によるアンケート結果から検証した。その結果、介護職に研修をする場合には、チームアプローチが欠かせないだけでなく、研修内容を日常業務に反映できるように少人数による参加型の研修が有効なことが示唆された。

第6章では、在宅サービスにおける介護労働者としてケアマネジャーを対象とした。施設の介護職員と在宅のケアマネジャーは、業務内容だけでなく経験、基礎資格、賃金、労働条件、所属する組織の特性等において大きく異なるため、第3章と同じ手法により職務満足度が就業継続意向に与える影響を分析した。結果、全体の職務満足度は就業継続意向に正の影響を与え、個別の満足度では、仕事のやりがい、人事評価、職場の人間関係が就業継続意向に正の影響を与えることが分かった。ここでも実際の賃金や賃金への満足度は統計的な説明力をもたないが、所属組織の法人格による違いが見られ、社会福祉協議会の在宅サービスにおける特殊な立場が垣間見えた。

第7章は、ケアマネジャーの研修のあり方についての検討である。ケアマネジャーについては、更新制度の導入によって研修が義務づけられたため、5年経過後は、研修を受けなければ業務を続けることはできない。したがって、研修の位置づけは非常に重いはずであるが、更新研修については様々な問題点が指摘されている。そこで、研修のステークホルダーによる討議を行い、エンパワメント評価の手法を用いた質的研究によりケアマネジャーの研修のあり方を検討し、改善への提言を行った。

本論文から得られた知見は、現在の介護人材不足の原因となっている高い離職率を改善するためには、一般に問題視されている賃金だけでは不十分であり、賃金以外の要因に目を向けることの重要性である。すなわちHerzbergの二要因理論で説明される衛生要因としての賃金だけではなく、動機づけ要因としての人間的成長や仕事の充実を促す要因が重要であることが実証されたといえる。人材育成のための教育・訓練がいかに充実しているか

かということが、介護職員にとっては重要な意味をもち、また自らの評価が適切になされているかどうかが重大な关心事である。使い捨ての労働力としてではなく、将来につながる人材として大切に扱われているという実感は、教育や訓練の継続的な提供や、日常の仕事ぶりを適切に評価されることによって得られる。そのためには、日ごろ現場の職員を指導監督したり、サポートしたりするスーパーバイザーとしての上司の存在が欠かせない。また、職場の人間関係が就業継続意向に影響するのは、介護というチームアプローチが必要な職場では当然の結果であり、職場の人事管理や雰囲気づくりも現場の指導者によるところが大きいと思われる。これらのことから、今後は介護現場の中間管理職の養成も必要であることが示唆された。

在宅サービスにおけるケアマネジャーの分析結果は、施設の介護職員と異なり、制度上の違いが鮮明に表れたといえる。すなわち、資格要件として専門職で5年の経験を求めるケアマネジャーは、介護職員よりも一般に年齢層が高く、賃金も高いため、賃金に対する満足度よりも、どのように評価されるかということや、仕事のやりがい、職場の人間関係に対する満足度が重要であった。

2012年度の介護保険法改正では、介護人材の確保とサービスの質の向上も含まれる。しかし、指針で謳われているはずの研修に関する施策は今回の改正では言及されておらず、具体的に実行に移すためのインセンティブも見当たらない。研修参加率が高い事業所や研修に十分な費用をかけている事業所には介護報酬で僅かでも加算をつけたり、事業所情報のなかで公表するといった施策が求められる。

最後に、施設や在宅等の個々のサービス体系によって介護労働者の置かれている状況が異なることが改めて確認されたことから、それぞれの事情に合わせた定着促進の方策を考える必要があることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、超高齢社会を迎えた日本の増大する介護ニーズを背景として深刻化する介護人材不足の問題に取り組むため、介護人材の定着促進要因に関する実証分析を行ったもので、以下の3つの章を中心に関連して構成されている。

このうち第3章では、介護職員の定着を促す要因として職務満足度に着目し、介護労働安定センターによる労働者調査票データを用いて、介護老人福祉施設で直接介護に従事する介護職員（正規職員）を対象に、個別の職務満足度が就業継続意向に与える影響について実証分析を行っている。分析結果から、職業生活全体への満足度は就業継続意向に影響しており、個別の満足度でも、仕事のやりがい、賃金、人事評価、職場の環境、人間関係、教育訓練等が影響を与えていた。実際の賃金は就業継続意向に影響を与えていないが、賃金に対する満足度は影響を与えており、仕事のやりがいや人事評価、教育訓練に対する満足度の方が、賃金に対する満足度よりも大きな影響を与えていていることが示された。本章では個別の満足度について就業継続意向に与える影響を明らかにし、その結果雇用管理の在り方を見直す必要があることが示唆された。

第4章では、介護職員が勤務する介護老人福祉施設の体制が介護職員の離職に与える影響について介護労働安定センターの事業所調査票データを用いて実証分析を行っている。先行研究レビューから教育・研修による人材育成の影響に着目し、賃金と講習を中心に要因分析を行ったところ、賃金の影響はみられなかったが、講習は離職率の低下に影響を与えるという結果を得た。また、OJTは負の影響があることが分かった。これまで離職要因として賃金については多くの研究がなされているが、賃金以外の要因を実証的に明らかにしたものはほとんどみられず、本章は介護職員の離職対策として積極的かつ継続的な人材育成の取り組みが重要であり、OJTの在り方に課題があることを示した先駆的な研究であるといえる。

第6章では、ケアマネジャーを対象とし、施設の介護職員とは異なる在宅の介護労働者について、職務満足度が就業継続意向に与える影響を第3章と同じ手法（ロジスティック回帰分析）で実証分析を行っている。これにより、全体の職務満足度は就業継続意向に正の影響を与え、個別の満足度では、仕事のやりがい、人事評価、職場の人間関係が就業継続意向に正の影響を与えるという結果を得ている。ここでは実際の賃金だけでなく賃金への満足度も統計的な説明力をもたないことが分かり、在宅サービス特有の法人格の違いが影響することも明らかになった。これらは施設と在宅の制度上の違いが介護人材の定着促進要因にも反映することを示したものである。

本論文の分析結果から、現在の介護人材不足の原因となっている高い離職率を改善するためには、一般に問題視されている賃金だけでは不十分であり、賃金以外の要因に目を向けることが重要であること、すなわち、介護職員にとって人材育成のための教育・訓練が充実していることが就業継続にプラスの影響を与えることが明らかにされた。これを受けて、最後に、施設における継続的な研修を促進するために公表制度の見直しを活用する等、2012年度の介護

保険法改正に盛り込まれなかった点について政策提言を行っている。

本論文の貢献を要約すると、介護保険サービスの両輪である施設および在宅で働く介護人材について、その定着促進要因を経済学的な視点から実証的に分析するとともに、社会福祉学的な視点にたった事例研究を重ね合わせて、介護保険制度をはじめとする制度・政策の評価を行っており、これまで経済学や社会福祉学の分野でそれぞれ研究されていたテーマを学際的な視野から総合的にとらえ直して分析することにより、政策の実施や実践活動に有用な示唆を与えることにつ成成功しており、高く評価することができる。

以上のとおり、本論文は、この分野の先行研究を十分消化したうえで、適切かつ高度な計量経済分析によって信頼できる結果を得ており、この分野の研究に新たな知見を加え、重要な学術的貢献をしているものと評価することができる。よって、審査委員会は一致して、この学位請求論文が、博士（国際公共政策）の学位を授与するに十分値するものであると判断する。

### 【11】

氏 名	よし 岡 喜 吉
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学 位 記 番 号	第 25989 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
国際公共政策研究科比較公共政策専攻	
学 位 論 文 名	固定資産税の政策効果に関する実証分析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山内 直人  (副査) 教 授 赤井 伸郎 准教授 西村 幸浩

#### 論 文 内 容 の 要 旨

地方分権推進計画の中で、地方税財源については「今後、地方分権の進展に伴い、地方公共団体の財政面における自己決定権と自己責任をより拡充するとともに、住民の受益と負担の対応関係をより明確化するという観点から、国と地方公共団体との役割分担を踏まえつつ、中長期的に、国と地方税源配分のあり方についても検討しながら、地方税の充実確保を図る。」とされている。これは、税源の委譲によって受益と負担の関係を明確化し、コスト原理を働かせることが、地方財政再建の切り札として有効であると考えられているからである。すなわち、それぞれの地域に必要な公共サービスは、地域の判断と責任のもとで供給され、国と地方公共団体の役割分担が明確化されることで、地域住民のニーズにあった公共サービスが効率的に供給されることが期待されているのである。なぜなら、地方公共団体の財政責任が明確化され、納税者自身が公共サービスとそのために必要な費用とをはかりにかけて、税負担をどのくらいにすべきかを納得して収めるというコスト意識が働くからである。

地域住民のコスト意識を働かせるためには、地方公共団体が自分の地域社会から、どのような地方税によって、どの程度の負担で地域社会に必要な公共サービスを貢うかを決める課税自主権が与えられなければならない。そもそも、わが国の地方税制の大枠は地方税法という法律によって定められており、地方公共団体は法律の定めるところによって地方税を賦課徴収できる。地方自治の本旨からすると、地方公共団体が課する税の内容や方法は、本来、地方公共団体の行政内容を選択する住民の意思に委ねられるべきである。しかし、国民の租税負担の公平性を確保するとともに国の経済政策等への配慮も必要なことから、地方税法においての調整が図られているので

ある。

今般の地方分権推進計画においては、地方公共団体の課税自主権を尊重する観点から、地方税における税目決定権や税率決定権の拡充が進められた。具体的には、法定外普通税、法定外目的税、標準税率以外の税率による課税（超過課税、標準税率未満の課税）、制限税率に関して、国の関与を縮減したり制限税率を廃止するなど、いくつかの制度改正項目が挙げられ、地方税法の改正（1998年4月1日施行）によって、課税自主権の拡充が図られてきたところである。

しかし、第一次地方分権改革が始まって既に10年以上が経過し、第二次地方分権改革が進められている現在、地方公共団体の課税自主権は、どのように活用されているのであろうか。財政面における自己決定権と自己責任が拡充されたことで、地域住民のコスト意識が働き、効率的な公共サービスの提供が実現したのであろうか。確かに、法定外目的税については、産業廃棄物の排出抑制やリサイクルの促進、適正な処理の促進を図るために産業廃棄物税や、環境の美化や保全を目的とした環境協力税などの施行例は見られるようになってきた。しかし、標準税率以外の税率による課税を積極的に導入したという地方公共団体はほとんど見られない。地方公共団体の財政面における自己決定権と自己責任の拡充は、地方公共団体が自ら望んだものではなかったのか。税源の委譲による受益と負担の明確化はあくまでも理想でしかなく、地方公共団体は納税者である住民と直接向き合うことを望まなかつたのであろうか。

本書は、地方分権推進計画が目指した、地方公共団体の財政面における自己決定権と自己責任の拡充のために、地方公共団体の課税自主権をどのように活用していくべきかを明らかにすることを目的としている。そのためには、まず地方公共団体の行動原理、特に各地方税の税率決定に関する行動原理を明らかにしていかなければならない。なぜならば、地方公共団体の課税自主権の活用のための処方箋を描くためには、まず、地方公共団体の財政面におけるインセンティブを把握することが重要であるためである。そして、そのうえで地方公共団体が課税自主権を発揮して、標準税率以外の税率による課税政策をとった場合、実際にどれくらいの政策効果が表れるもののかを実証的に明らかにしていく。なぜならば、実際に課税自主権の活用の政策効果が期待できこそ、波及的に地方公共団体の課税自主権の活用が進んでいくものと考えられるからである。

第2章の「地方公共団体の超過課税と行動原理」では、地方公共団体の行動原理を正確に捉えるために、全国市町村の地方税に関する5年間のパネルデータを利用し、地方税の税率が決定される要因を分析した。その結果、税率の決定は近隣効果を受けて横並び行動をとることが確認された。近隣効果とは、単に境界を接するかどうかではなく、市区ならば同一県内の市区、町村ならば同一群内の他町村をライバルとした模倣行動である。また、固定資産税と都市計画税には代替関係があることが明らかになった。都市計画税を採用する際に、税負担の合計額で妥当性が判断され、代替的に固定資産税の引き下げが求められた結果である。さらに、いずれの税目でも財政力が高い市町村と低い市町村で超過課税が否定されている。財政力が十分に高いと判断されれば住民は超過課税による増税を疑問視し、逆に財政力が低い市町村では超過課税を必要とする行政需要が発生しないためであろう。これらの推定結果から、地域住民は、自らが所属する市町村の財政力を把握したうえで超過課税の妥当性を判断することはもちろん、固定資産税と都市計画税を合計したうえで税率の妥当性を判断したり、さらには直面している経済状況の似ているライバル市町村の課税状況までを妥当性の判断に利用していることが分かる。つまり、地域住民は、既に税負担に対してのコスト意識を十分に働かせているのである。そうであるならば、後は実際に標準税率以外の税率による課税をした場合、どれくらいの政策効果が現れるもののかを明らかにすれば、近隣効果と相まって波及的に課税自主権の活用が進むことが期待できるであろう。

次に、第3章の「中心市街地活性化政策の効果」では、福井市の中心市街地活性化政策における、街なか居住の推進に取り組む事業の政策効果を分析するために、中心市街地内の地区（Treatment Group）とそれ以外の地区（Control Group）の施策開始前後の情報が含まれるパネルデータを利用し、Difference in Difference Estimatorを用いる方法で計量分析（以下、DID推定という。）を行った。分析の結果、固定資産税の不均一課税による減税措置の効果は、新增築家屋の投資需要を増加させたが、一方で街なか居住推進のための補助金制度については効果が確認されなかった。また、居住人口の増加については、固定資産税の不均一課税による減税措置には期待される効果は確認されなかったが、街なか居住推進のための補助金制度には居住人口を増加させる効果があったことが明らかになった。固定資産税の標準税率は戦後のシャウブ勧告以来これまで変更されることがなかったため、固定資産税の税率の変化が与える経済効果の実証分析はこれまで全く行われてこなかった分野で

ある。本章での分析結果により、固定資産税の不均一課税による減税措置の経済効果が明らかになったことで、地方公共団体が積極的に固定資産税の税率決定権を活用されることが望まれる。

さらに、第4章の「伝統的建造物群保存地区への指定が地価に及ぼす影響」では、伝建地区への指定が当該地域の地価に及ぼす影響を分析するために、岐阜県高山市と兵庫県篠山市の標準宅地価格に関するパネルデータを利用し、ヘドニック・アプローチにDID推定を組み入れた実証分析を行った。一般的には、伝建地区への指定に伴う様々な規制は、当該地区内の土地利用に著しい制限を加えることになるため、地価に対して負の影響を与えることが予想される。しかし、高山市の保存地区では標準宅地価格に対して正に有意となった。つまり、保存地区に指定されたことで地価が上昇したのである。一方、篠山市の保存地区では、固定資産税の不均一課税による減免措置を取り入れているにもかかわらず、有意な結果が得られなかった。これは、固定資産税の優遇措置の効果により地価の下落が打ち消された結果とも解釈できる。これらの分析の結果から、伝建地区への指定が地価を低下させることは概ね言えないこと、さらに、地方公共団体は地価の下落が予想される場合にのみ、固定資産税の優遇措置を取り入れている可能性があることが明らかになった。このことは、不均一課税による減免措置は、住民に納得して受け入れられる場合にのみ取り入れられる。つまり、税率決定権が住民参加によって行われていることの表れであるとも解釈できる。

このように、家屋と土地に対して固定資産税を標準税率未満の課税とした場合の政策効果が明らかになることで、市町村が積極的に課税自主権を活用するイメージが生まれてくる。課税自主権の本来の目的は、地方公共団体が自分の地域から、どのような地方税によって、どの程度の負担で地域社会に必要な公共サービスを貢献かを決めることにある。しかし、その負担を選択する過程で市町村独自の課税政策を実施することができるのであれば、より個性豊かで活気に満ちた地域社会を実現することができるのである。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、地方分権推進計画が目指した地方公共団体の財政面における自己決定権と自己責任の拡充のために、市町村の課税自主権をどのように活用していくべきかを明らかにすることを目的としている。そのため、市町村税の税率決定に関する行動原理と、標準税率以外の税率による課税政策をとった場合の効果について実証分析を行なったものであり、以下の3つの章を中心構成されている。

第2章では、市町村の行動原理を捉るために、全国市町村の地方税に関する5年間のパネルデータを利用し、各地方税の税率の決定にどのような要因が関わっているかという点について実証的な解明を試みている。その結果、各地方公共団体の税率の決定は、近隣効果を受けて横並び行動をとることが明らかとなった。近隣効果とは、単に境界を接するかどうかではなく、市区ならば同一県内の市区、町村ならば同一群内の他町村をライバルとした模倣行動である。また、固定資産税と都市計画税にはある種の代替関係があること、さらに、いずれの税目でも財政力が高い市町村と低い市町村で超過課税が否定されるという興味深い結果を得ている。

第3章では、福井市の中心市街地活性化政策における、固定資産税の不均一課税による減税措置が、新增築家屋への投資を増加させる効果について検証している。施策対象地区を処理群に、それ以外の地区を対象群とした施策開始前後の情報が含まれるパネルデータを利用し、Difference in Difference Estimatorを用いる推定方法（DID推定）によって計量分析を行っている。固定資産税は、資産の取得時に課せられる不動産取得税と異なり、資産の保有に対して毎年度課せられる保有税であるところから、固定資産税の減税措置がそのまま新增築家屋の投資に影響を与えるとは限らないが、分析の結果からは、固定資産税の減税措置が新增築家屋の投資需要を増加させることができた。

第4章では、伝統的建造物群保存地区への指定が当該地域の地価に及ぼす影響を分析するために、岐阜県高山市と兵庫県篠山市の標準宅地価格に関するパネルデータを利用し、ヘドニック・アプローチにDID推定を組み入れたモデルで推定を行っている。一般的には、伝建地区への指定に伴う様々な規制は、当該地区内の土地利用に著しい制限を加えることになるため、地価に対して負の影響を与えることが予想される。しかし、推定の結果からは、伝建地区への指定が地価を低下させると一概には言えないこと、また、地方公共団体は地価の下落が予想される場合にのみ、固定資産税の優遇措置を取り入れている可能性があること、さらに、固定資産税の優遇措置は地価を上昇させることができた。

本論文の全体としての貢献を要約すると、まず、ユニークなパネルデータと計量分析手法を用いることで、先行研究で十分果たされなかった実証検証の精緻化を行ったことが挙げられる。また、市町村の行動、住民の行動を実際のデータに基づきシステマティックに計測したという意味で興味深い分析となっている。わが国では、資産課税が土地の供給や地価、家屋への投資に対する影響について実証的な研究の蓄積が乏しいなかで、本論文の研究内容は豊かな政策的示唆を含んでおり、地方税政策に有用な成果や提言をもたらすものと考えられる。

以上のとおり、本論文は、この分野の先行研究を十分消化したうえで、適切かつ高度な計量経済分析によって信頼できる結果を得ており、この分野の研究に新たな知見を加え、重要な学術的貢献をしているものと評価することができる。よって、審査委員会は一致して、この学位請求論文が、博士（国際公共政策）の学位を授与するに十分値するものであると判断する。

#### 【12】

氏名	小寺まさとし
博士の専攻分野の名称	博士（国際公共政策）
学位記番号	第25740号
学位授与年月日	平成25年1月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	近代日本における自己探求と国家意識—北村透谷・石川啄木・中里介山—
論文審査委員	(主査) 教授 米原謙 (副査) 准教授 河村倫哉 教授 森藤一史 教授 竹内俊隆

#### 論文内容の要旨

政治と文学は、しばしば対立関係にあるように考えられがちであるが、現実には必ずしも明確に裁断された領域で完結しているわけではない。前近代の日本では、文学は聖賢の道を記した典籍の学びと理解され、その限りでは経世の学としての意味を持っていた。民衆対象の娯楽文芸も存在していたが、それは戯作と呼ばれ低く見られていた。近代文学は伝統的観念を克服して確立したが、近代的自我の内面の語りとしての場となるとともに、非政治的な領域に内面的世界を築く契機ともなった。

しかし、文学に軸足を置きつつも、各々の問題意識から政治や国家の問題に関心向けることになった文学者たちがいた。この研究ではその文学者たちとして、北村透谷、石川啄木、中里介山を取り上げる。彼らはいずれも文学の領域に自己の活動の場を求めながら、同時代の歴史的現実に対する認識を深めることによって、独自の文学的言説を紡ぎ出していった。結果的には、彼らは非政治的な文学に没入することもできず、現実の政治活動からも距離を置きながら、政治と文学のはざまで「経世」の道を探ることが、彼らにとっての生き方を求める自己探求であった。「経世」を可能とする現実との接点が、彼らにとって自己実現を果すべき「居場所」であった。彼らの文学は「居場所」を探る自己探求の苦闘から創造されたのである。

北村透谷は自由民権運動に経世の志を抱いて参加したが、運動からの離脱によって深い挫折感を抱いた。この創傷体験が彼の自己探求の起点となった。彼は民権士の意識との訣別を果たしたが、それに代わる「居場所」を見つけることができなかった。山路愛山との文学人生相渉論争は文学の社会的意義を確認する上で重要なものであったが、透谷自身が人生にいかに相渉るかを問われつつ、「国民

の元気」と表現された自由な精神をいかに発揚させるかという課題を未完のままに残して逝いた。

石川啄木の場合は、ロマン主義的な自我の主張が文学の出発点であり、初期は政治に深く傾くことはなかった。文学を志す故の生活の破綻状態にも拘らず、文学への意志は強く持続されていた。しかし、生活人としての現実への関わりから、政治や社会への認識を深めることになった。後期の貧困の中で社会主義に近づいた段階では、社会意識に一層の先鋭さを加えたが、彼なりの経世を果たすべき「居場所」を発見することなく貧困のうちに病死した。

中里介山は啄木と同世代で、貧困生活と社会主義の経験において共通点があるが、主たる活動期は啄木の没後の大正期以降であった。彼は大衆文学の領域を開拓して文壇での成功を収めることになった。しかし、彼自身は大衆作家としての評価を否定し、大作『大菩薩峠』で大乗的菩薩思想に基づく現世の樂土たる国家像を描こうとする試みに到達した。彼の国家像は現実の超国家主義運動に重なる部分もあるが、彼が晩年に到達した「草莽」に生きる民衆としての視線からは、現実の日本帝国は「樂土」たり得なかつたであろう。

透谷・啄木・介山は各々の文学史上の評価を定まった観があるが、思想史上の対象としては一見して奇異の印象を免れない。しかし、彼らの内面に沈澱していた「いかに生きるか」という課題を文学創造の中で追求したこと、生き方を模索する過程で独自の社会的位相から政治や社会に対する認識を深め政治思想的言説を紡ぎ出したこと、このような一連の自己探求の営みが、彼らの政治意識を内面から支えているのである。彼らがいずれも完璧な「居場所」は探し得なかつたことは、政治と文学の差を歴然と示す結果となったであろうが、彼らの同時代の歴史的文脈において考察すると、明治国家がファシズムに暗転する状況の中で、自我と国家との調和点を模索する苦闘が示されていたと言うことができる。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、近代日本の転換期を生きた三人の文学者の文学表現に示された国家意識を解明し、それをつうじて近代日本の思想的特徴をあぶり出すことを意図したものである。対象とされているのは、自由民権期（とくにその崩壊期）を生きた北村透谷、明治末期の「時代閉塞」を代表する石川啄木、1930年代のファッショの時代を「大衆小説」によって表現した中里介山である。この三人の作品は、文学史においてすでに確固たる位置づけがなされているだけではなく、政治思想の分析においてもしばしば援用されるが、本論文のように三人の作品を真正面から対象にして政治思想を論じたものは前例がないであろう。しかも対象とした文学者たちはいずれも（一時期の例外を除けば）積極的に政治活動に関与したことはなく、体系的に政治思想を論じたこともなかった。文学表現のなかに示された国家意識を探り出すという本論文の作業は、決して容易なものではなかつたことが想像できる。

小寺氏はあえて困難な課題に挑んだといえるが、そこには「近代的自我」に対する強い関心がある。身分制とともになう職分意識から解放された「近代人」は、自らの生の意味づけという課題に直面し、文学表現という形での「自己探求」への道に向かう。そこには「居場所」を失ってデラシネとなった「自我」が、ニヒリズムの誘惑を退けて他者との連関を探し求め、その彷徨の彼方に「国家」を発見するというストーリーがある。三人の文学者の分析はほぼこうしたストーリーに沿って展開されている。本論文は全7章からなるが、最初の3章が透谷を対象としており、これが全体の半分近くを占めている。第1章では民権派壮士との交流と挫折が説明され、第2章では難解な『楚囚之詩』がその挫折体験とのかかわりで解釈されている。そして第3章は、山路愛山との有名な人生相渉論争の検討を通して、透谷がめざした文学表現とその背景に潜んでいたナショナリズムを摘出している。

第4章と第5章は啄木を論じたものである。まず第4章では、啄木の生活体験・挫折・「居場所」喪失が説明され、貧窮した実生活にもかかわらず、啄木が社会主義や非戦論には向かわず、むしろロマン主義的文学觀にもとづいて現実を超えた所に理想を求め、結果的に国家主義に傾斜したことを指摘する。次に第5章では、啄木の政治思想の転換が論じられる。日露戦勝によって日本は「一等国」となり、社会的には個人主義の傾向が顕著になったが、こうした風潮をしり目に啄木の生活はさらに悲惨の度を深めた。文字どおりのデラシネ生活のなかで、幸徳秋水の大逆事件に異常な関心を寄せた啄木は、他方では、国家社会主義者と理解される可能性があることが示唆されている。

第6章と第7章は中里介山を論じている。第6章では、まず介山の実家の没落と社会主義體験が紹介され、彼には農本主義的な傾向があることが指摘される。第7章は長編小説『大菩薩峠』の内容を紹介し、そこに表明された政治思想を分析したもので、介山の「居場所」探しの結論は農本主義的な共同体の理想であり、明らかにファシズムと共に鳴るものだったことが指摘されている。

本論文は日本近代全体を対象にした大きな構想力にもとづいており、小寺氏のこれまでの研究成果の集大成である。叙述は時に冗長に流れた個所もあるが、全体の筋書は明快であり、テキスト解釈も適切で説得力がある。以上によって、審査員は全員一致して、本論文が博士（国際公共政策）に値するとの結論とした。

—— 博士（理学博士） 郎平 ——

## 【1】

氏名	はま 瀬 邊 崇
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 25574 号
学位授与年月日	平成 24 年 6 月 5 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
情報科学研究科情報システム工学専攻	
学位論文名	ASIP を用いた組込みシステムの小型化および低エネルギー化手法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 今井 正治  (副査) 教授 尾上 孝雄 教授 藤原 融 准教授 武内 良典

## 論文内容の要旨

ASIP(Application Specific Instruction-set Processor)は演算性能の向上と消費エネルギーの削減を両立するプロセッサとして注目され、特にエネルギーあたりの演算性能が要求される携帯型組込みシステムに搭載されている。しかし、ASIPの設計のためには、アプリケーションに応じて適切な命令セット・アーキテクチャやメモリアーキテクチャなど、さまざまな項目における設計空間探索が必要となり、アプリケーションに最適なASIPの設計は困難である。本論文では、ASIPを用いた組込みシステムの小型化および低エネルギー化手法について有効な設計手法を提案する。

最初に、メモリの構成およびデータ配置に着目した小型化手法として、実数の表現方式としてブロック浮動小数点表現を用いるシステムにおいて、適切なデータ配置とメモリサイズの最小化を行う手法を提案する。ブロック浮動小数点表現システムでは、データ配置は演算結果の誤差や演算速度に影響する。演算の誤差による影響はデータのビット長とトレードオフ関係にあり、データのビット長を増すことにより演算の誤差による影響を削減することは可能であるが、データメモリのサイズが増大する。そこで、このトレードオフを考慮して、適切なデータ配置により最小限のデータメモリサイズで誤差を許容範囲内に収める手法を提案する。提案手法は、データの選択と移動を繰り返す発見的アルゴリズムにより、データメモリサイズが最小となるデータ配置を求める。評価実験では、提案手法を用いてデータを配置することによりデータメモリのサイズを削減できることを確認することにより、提案手法が有効であることを確認した。

次に、命令セットに着目した低エネルギー化手法として、無線通信機能を備えた小型低エネルギー組込みシステムのための消費エネルギーの少ない命令セット・アーキテクチャを提案する。通信環境により適切な符号化方式が異なるため、伝送誤り率が低い環境と高い環境について、2種類のプロセッサの命令セット・アーキテクチャを提案する。まず、伝送誤り率が低い環境のために、拡大ハミング符号処理に適したプロセッサの命令セット・アーキテクチャを提案する。提案する命令セット・アーキテクチャを用いることにより、拡大ハミング符号を少ない消費エネルギーで処理することができ、かつ符号長の変更に対して柔軟に対応できる。評価実験では、汎用プロセッサを用いて実装した場合と比較して、実行サイクル数と消費エネルギーが大幅に削減されることを確認した。次に、伝送誤り率が高い環境のために、リード・マラー符号処理に適したプロセッサの命令セット・アーキテクチャを提案する。提案する命令セット・アーキテクチャはさまざまな誤り耐性のリード・マラー符号を効率的に処理することができる。評価実験では、汎用プロセッサを用いて実装した場合と比較して、実行サイクル数と消費エネルギーが大幅に削減されることを確認した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、ASIP(Application Specific Instruction-set Processor)を用いた組込みシステムの小型化および低エネルギー化手法を提案している。

ASIP(特定領域向け命令セットプロセッサ)は演算性能の向上と消費エネルギーの削減を両立するプロセッサとして注目され、特にエネルギーあたりの演算性能が要求される携帯型組込みシステムに搭載されることが期待されている。しかしながら、小型かつ低エネルギーのASIPを設計するには、アプリケーションに応じた適切な命令セット・アーキテクチャやメモリアーキテクチャなど、さまざまな項目における設計空間探索が必要となり、これまでASIPの設計は設計者の経験に頼っている場合が多くかった。

本論文では、最初に、システムのメモリの構成およびデータ配置に着目したシステムの小型化手法として、適切なデータ配置とメモリサイズの最小化を行う手法を提案している。使用したブロック浮動小数点表現システムでは、データ配置は演算結果の誤差や演算速度に影響を与える。演算の誤差による影響はデータのビット長とトレードオフ関係にあり、データのビット長を増すことにより演算の誤差による影響を削減することは可能であるが、データメモリのサイズが増大する。そこで、このトレードオフを考慮して、適切なデータ配置により最小限のデータメモリサイズで誤差を許容範囲内に収める手法を提案した。提案手法は、データの選択と移動を繰り返す発見的アルゴリズムにより、データメモリサイズが最小となるデータ配置を求めた。

次に、命令セット選択に着目した低エネルギー化手法として、無線通信機能を備えた小型低エネルギー組込みシステムのための消費エネルギーの少ない命令セット・アーキテクチャを提案している。伝送誤り率が異なる環境下での使用を考慮し、2種類の符号に対してプロセッサの命令セット・アーキテクチャを提案している。まず、伝送誤り率が低い環境で用いる拡大ハミング符号処理に適したプロセッサの命令セット・アーキテクチャを提案している。拡大ハミング符号化復号処理を符号の再配置と規則性の高い演算を組合せることにより効率良く計算する手法とそのための命令セットを提案し、RISC命令のみで実装した場合と比較して、実行サイクル数と消費エネルギーが大幅に削減されることを示した。次に、伝送誤り率が高い環境で用いるリード・マラー符号化復号処理を再帰的規則性の高い行列演算に分解し、その演算を効率良く計算する命令セットを提案、RISC命令のみで実装した場合と比較して実行サイクル数と消費エネルギーが大幅に削減されることを示した。本研究は、ASIPを用いた組込みシステムの小型化および低エネルギー化設計に関する実用的研究であり、ASIPを用いた組込みシステム設計手法に寄与するものである。

したがって、本論文を博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【2】

氏名	いわ 間 晴 之
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 25614 号
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
情報科学研究科コンピュータサイエンス専攻	
学位論文名	Computer Vision Techniques for Gait-based Visual Surveillance (歩容認証に基づく映像監視のためのコンピュータビジョン技術)
論文審査委員	(主査) 教授 八木 康史  (副査) 教授 増澤 利光 教授 楠本 真二 教授 竹村 治雄

## 論文内容の要旨

The importance of automated visual surveillance in public space has been increased in response to the recent rising concerns about safe and security, and computer vision-based person identification techniques play a key role in it. Gait as a biometric cue has received much attention in recent years due to the ability of identifying individuals at a distance, and gait-based person identification technique could contribute much to crime investigation and safety confirmation through wide-area surveillance. Although gait-based person identification has such a promising ability, several critical issues need to be sufficiently considered when applying it to real visual surveillance tasks. Among them, this thesis addresses following three issues, each of which is corresponded to a primal step in gait-based person identification: i) accuracy of foreground segmentation in preprocessing step, ii) robustness to intra-subject variations in identification step, and iii) statistical reliability in performance evaluation step.

First, a research for the first issue is described. We propose a method for accurate foreground segmentation in the presence of strong shadow. For the separation of foreground and shadow, the homography constraint in binocular system is used. In addition, while existing homography-based methods often suffer from the occlusion relationship, the proposed method takes such relationship into account explicitly by using a homography correspondence pair-based symmetric labeling scheme. The scheme is formulated in the form of energy minimization problem and optimized by graph-cut algorithm. The experimental results demonstrate that the proposed method realizes more accurate segmentation than the existing methods in the presence of strong shadow and occlusion.

Next, we propose a novel person identification framework where the identification performance could be enhanced against intra-subject variations. We pay attention to the fact that people often act in groups such as friends, family, and co-workers in social living and we utilize this as a cue for identifying individuals to improve the identification performance. The individual cues and the group cue are integrated in the form of conditional random field model, and the identities of individuals are optimized via belief propagation algorithm. The comparison experiments with the straightforward identification scheme show the effectiveness of the proposed method.

Finally, we construct the world's largest gait database. The database includes 4,007 subjects (2,135 males and 1,872 females) with ages ranging from 1 to 94 years. The database enables the statistically reliable performance comparison among state-of-the-art gait features for person identification. Also, we investigate the dependences of the identification performance on gender and age group, and several novel insights are provided such as the gradual change in identification performance with human growth.

Together with the considering of these issues, this thesis could make a large contribution to the development of more accurate and practical gait-based visual surveillance.

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、広域監視カメラ分野における、歩き方からの個人認証技術（歩容認証）に関してまとめたものである。歩容認証は、遠隔から個人を識別できるバイオメトリクス技術として、近年注目されているが、実環境下においての利用を想定した場合、解決しないといけない課題がある。本研究では、3つの課題について研究したものである。

成果としては、

第一に、日射による影が強くする屋外環境において、人物のシルエット像を影と分離し正確に領域分割する手

法を提案している。本手法は、2台のカメラ映像に対して、Homography制約に基づき対応する領域ペアへのラベル付けから、全体の整合性を効力することで、影だけでなく、他の人物により遮蔽がおきるシーンに対しても、領域分割が精度よく行える手法で、小学校に設置した防犯カメラの映像に対して評価実験を行い、集団登校時の児童に対しても提案手法が有効に働くことを示した。

第二に、本論文では、グループを基準とした個人認証を提案している。学校における集団登校、工場等における集団行動、遊園地等における友人や家族など、人は、グループ単位で行動する機会が多い。このことを利用し、個人としての認証結果を、グループに反映させることで、認証精度を高める手法を提案している。提案手法は、様々な場面（グループの大きさ等）を想定してのシミュレーション実験と、実環境下での認証実験を通じて、その有用性を確認している。

第三に、本論文では、世界最大の歩容データベースの構築と世界のメジャー手法の性能評価を実施している。一般に、パターン認識では、精度評価のためにデータベースが必要となる。歩容認証分野においても、様々な研究機関が、歩容データベースを構築し、評価実験を実施している。しかし、データベースの大きさは、高々数百名程度であり、十分な評価が行えていないのが実情であった。そのような中で、4000名を超える世界最大の歩容データベースを構築し、手法間の評価を実施し、性能の違いを明らかにした。また、データベースには、児童から高齢者まで幅広い年代を、男女ほぼ同数で含むことから、これまで評価できなかった、年代の違い、性別の違いによる歩容認証の解析を実施できている。

以上のように、本論文はコンピュータビジョンの基本問題の一つである歩容認証技術の進展に重要な成果を挙げた研究として、情報科学に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

## 【3】

氏 名	桐 畑 康 裕
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学 位 記 番 号	第 25615 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
情 報 科 学 研 究 科 マ ルチ メ デ ィア 工 学 専 攻	
学 位 论 文 名	A Study on Reliability and Performance Improvement of Distributed System for Large-Scale Data Processing
(大規模データ分散処理システムにおける信頼性及び処理性能向上に関する研究)	
論 文 審 査 委 員 (主査)	教 授 薦 田 憲 久
(副査)	教 授 藤 原 融 教 授 下 條 真 司 教 授 西 尾 章 治 郎 教 授 細 田 耕

## 論文内容の要旨

近年、ネットワーク接続されるデバイス端末数の増加や帯域幅の増大に伴い、全世

界で生成・蓄積される電子データが指数関数的に増加している。IDCの調査報告によると、その増加率は2014年には年率60%に達すると言われており、2020年には、全データ量は35.2ゼッタバイトに達するとの予測である。こうした著しいデータ量の増大に伴い、低コストで大規模データを格納・高速処理するニーズが高まっている。高性能なコモディティサーバの価格の下落に伴い、こうしたサーバを利用した、大規模データを取り扱うクラスタシステムや分散処理システムの技術に注目が集まっている。このような分散システムにおいて、セキュリティ、処理性能、スケーラビリティ、アベイラビリティが重要な指標である。本論文では、大規模データを取り扱う分散処理システムに関し、以下の課題について論じる。

まず、大規模データを取り扱う分散システムのセキュリティに関して、有効なデータ保護方式の一つとしてシンクライアントがある。しかしながら、導入・運用コストが高い問題から、一般的に導入が進んでおらず、大きな課題である。本課題については、汎用PC端末を活用した低コストな擬似シンクライアントである「WriteShield」を提案する。ボリュームフィルタ層で、ローカルディスクへの保存禁止を実現しており、書込みデータの物理メモリ上へのキャッシュ溢れを防止する仮想キャッシュ機構を実現している。

大規模データの高速処理に関しては、汎用PCクラスタによるバッチ処理技術やリアルタイム処理技術があるが、大規模データのバッチ処理に関して重要な課題の一つに、分散検索システムにおける分散インデックスの高速生成処理がある。インデックス生成において、汎用PCクラスタによる並列分散処理を行うが、その際に必要となる各ファイルと分割インデックス間のマッピングデータの省メモリ化と、検索ノードの追加・削除時のインデックス再構築時間の短縮が重要な課題である。本課題については、従来のコンシスティントハッシュ法を改良した、スロット型仮想ノード方式を提案する。

大規模データのリアルタイム処理に関して、代表的なもの一つに、大規模な3次元画像データの高速レンダリング技術があるが、多数ポリゴンで構成される高解像度画像データを取り扱うためのインフラ構成と、クラスタノード間を流れる大量のデータフロー制御が重要な課題である。本課題については、光スイッチベースの汎用PCクラスタによるSort-Lastレンダリング方式を提案する。本方式では、木構造のクラスタ構成を採用することで、光スイッチ内のスイッチング遅延問題を回避する。また、ノード間でのデータ転送に関し、フィードバック制御を行うことで、ノード間のスムースなデータフローを実現する。

#### 論文審査の結果の要旨

近年の著しいデータ量の増大に伴い、低コストで大規模データを格納・高速処理するニーズが高まっている。高性能な汎用サーバの価格下落に伴い、汎用サーバを利用した、大規模データを取り扱うクラスタシステムや分散処理システムの技術に注目が集まっている。本論文は、大規模データを取り扱う分散処理システムに関し、(1)低コストシンクライアントの実現、(2)分割インデックスの生成・再構築における省リソース化・性能向上、(3)大規模3次元画像データのレンダリング高速化、の3点の課題を踏まえ、大規模データ分散システムにおける信頼性、及び処理性能向上に関する研究成果を纏めたものである。その主要な成果を要約すると次の通りである。

- (1) 大規模データを取り扱う分散システムのセキュリティに関して、汎用PC端末を活用した低成本な擬似シンクライアントである「WriteShield」を提案している。ボリュームフィルタ層で、ローカルディスクへの保存禁止を実現しており、書込みデータの物理メモリ上へのキャッシュ溢れを防止する仮想キャッシュ機構を実現している。実際のI/Oログを使用したシミュレーションの結果、仮想キャッシュ機構のページング処理には、RANDOMが最適であることを確認している。

また、ディスクI/O性能は、通常モード時においては物理ディスクのI/O性能より高速であり、ページング処理時においても、実用上問題ない性能であることを示している。

- (2) 大規模データのインデックス生成において、汎用PCクラスタによる並列分散処理を行いう際、各ファイルと分割インデックス間のマッピングデータの省メモリ化と、検索ノードの追加・削除時のインデックス再構築時間の短縮が、重要な課題である。本課題について、スロット型仮想ノード方式によるコンシスティントハッシュ法を提案している。5000ノードのケースで従来の1894.3MBから13.1MBにメモリ消費量を削減できることを確認している。また、1000ノードに100ノード追加するケースで、再構築時間が11.6時間短縮(従来比18.7%)できることを示している。
- (3) 大規模な3次元画像データの高速レンダリング技術において、多数ポリゴンで構成される高解像度画像データを取り扱うためのインフラ構成と、クラスタノード間を流れる大量のデータフロー制御について、光スイッチベースの汎用PCクラスタによるSort-Lastレンダリング方式を提案している。本方式では、木構造のクラスタ構成を採用することで、光スイッチ内のスイッチング遅延問題を回避する。また、ノード間でのデータ転送に関し、フィードバック制御を行うことで、ノード間のスムースなデータフローを実現できることを示している。

以上のように、本論文は大規模データを取り扱う分散処理システムの信頼性・処理性能向上に関する先駆的研究として、情報科学に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士(情報科学)の学位論文として価値あるものと認める。

#### 【4】

氏名	うち内種岳詞
博士の専攻分野の名称	博士(情報科学)
学位記番号	第25841号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
情報科学研究科情報数理学専攻	
学位論文名	群行動由来最適化法の開発 Development of Animal Swarm Optimization
論文審査委員	(主査) 教授 八木 厚志 (副査) 教授 藤崎 泰正 教授 沼尾 正行

#### 論文内容の要旨

最適化問題は古くから研究されてきたが、コンピュータの発展に伴いナノテクノロジーから宇宙開発までその扱うべき問題のスケールは大きくなりつつある。最近は、それらの問題を解決するための集団ベースの最適化方法の開発が盛んになっている。とりわけ1995年にKennedy-Eberhartにより導入された粒子群最適化法は良く知られている。

彼等は、鳥の群行動をベースにしつつも人間が取得した情報を処理して自身の行動を決めるという社会的行動規範を部分的に取り込んでこのような最適化法の開発を行った。本論文では動物の群行動のモデルに忠実な最適化法の導入を行う。群を構成する各個体は、周囲の個体と一定の距離を保ちつつかつ集団を形成するように振る舞う。同時に、各時刻で自身の位置での評価関数の勾配ベクトルを感じし、よりよい方向へと移動する力を受けるとする。また、これらの情報処理や行動にともなうノイズも考慮することにする。このような観点から群行動由来最適化法を開発し、最適化法としての個体の振る舞いの評価を行うとともにその特徴を明らかにする。

第1章は、序論で本論文の目的について述べる。第2章では、粒子群最適化法について述べるとともに、そのロボットの歩行動作獲得問題への適用を行う。第3章では、多目的の粒子群最適化法を取り扱う。個体の振る舞いを定めるガイドの選択法について新しい提案を行う。第4章では、群行動由来最適化法の基本モデルとなる群行動の数理モデルを導入する。確率微分方程式を用いて定式化し、同モデルについて局所解および大域解の構成を行う。第5章では、4章で定式化した確率微分方程式モデルに基づいて最適化アルゴリズムの開発を行う。ベンチマーク問題に開発したアルゴリズムを適用してその個体の振る舞いを評価するとともに、繩張りの半径、誘引力の到達距離、ノイズの強さなどのパラメータを変動させることによりその役割について考察する。さらに第6章では、評価関数の勾配ベクトルが計算できない問題への本アルゴリズムの適用法について議論する。最後の第7章で、本論文で行った研究を総括し今後の課題についても述べる。

#### 論文審査の結果の要旨

最適化問題の研究は長い歴史をもっているが、近年コンピュータの発展をうけて集団ベースの最適化方法の開発が盛んになっている。取り分け1995年にKennedy-Eberhartにより導入された粒子群最適化法は先駆的な研究として良く知られている。彼らは、鳥の群れ行動をベースにしつつも人間が取得情報を処理して自身の行動を決めるという社会的行動規範を一部取り込んでこのような最適化法の開発を行った。本論文では、動物の群行動の規範により忠実な最適化法の導入を行っている。各個体は、周囲の個体と一定の距離を保ちつつかつ集団を形成するように運動すると設定されている。同時に、各時刻で自身の位置での評価関数の降下ベクトルを感じし、最も下降する方向へと移動するとされている。このような観点から群行動由来最適化法を開発し、その特徴を明らかにするとともにその性能を評価しており、主な成果は以下の4点に集約できる。

1. 最適化アルゴリズムの元となる群れ行動の連続動態モデルの導入を行っている。生態学で観察されている鳥や魚の群行動を、各個体については万有引力による粒子運動のアナロジーとして捉え、それに衝突回避行動、情報処理の不完全性などを加味して確率微分方程式で定式化し、それらを連立させることにより群れ全体について記述するアイデアを提案している。

2. 連続動態モデルを元にして最適化アルゴリズムの開発を行っている。粒子集団の各個体は、一方で群行動をするとともに、他方で自身の位置において評価関数の値が最も急降下する方向へと移動するとしている。このように、粒子集団の群行動と各個体の最急降下およびノイズを組み込んだ最適化方法を考案している。

3. 考案アルゴリズムをベンチマーク問題、Sphere関数、Rastrigin関数、Rosenbrock関数などに適用することによりその性能および特性の評価をおこなっている。多峰性関数の典型例であるRastrigin関数では、12次元問題においても最適解に非常に近い解を見出せること、谷が長いカーブを描いて変化するようなRosenbrock関数でも多次元問題において最適解に近い解が見出せることを示している。ただし、十分によい近似解を得るためにには粒子間の距離を問題に応じて適切に調節する必要があることも併せて示している。ノイズに関しては、弱すぎると集団全体として局所最適解の周りに捕らわれてしまい大域的な検索ができなくなること、反対に強すぎると各個体は自由に動き回り群性を失ってしまって集団検索のメリットが損なわれることを示している。

4. 一般的の問題では、ベンチマークと異なり評価関数の最急降下の方向ベクトルが容易に計算できないような場合が多い。このような問題、特にロボットの最適歩行動作学習問題、に対して本アルゴリズムを適用するた

めの方法についてもいくつか有用と見られる示唆を与えていている。

以上のように本論文は、動物の群行動に由来した新しい集団ベース最適化法を提案するもので情報科学、特に情報数理学に寄与するところが大きい。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

#### 【5】

氏名	ラファエル アンソ カブレド Rafael Angsico Cabredo
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 25842 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
情報科学研究科情報数理学専攻	
学位論文名	Classification of Music-Induced Emotions using Psycho-physiological Data (音楽により喚起される感情の生理心理的データを用いた分類)
論文審査委員 (主査)	教授 沼尾 正行
(副査)	教授 谷田 純 教授 森田 浩 准教授 粟原 聰

#### 論文内容の要旨

Listening to music can induce different emotions. Existing researches in music and emotions have identified several music properties that cause these emotional reactions, however an automated system using these findings has not been developed. This research aims to build an emotion model that can be used for automated music recommendation. This involves building a knowledge base of mappings between affective states (e.g., stress and relaxed) and music features (e.g., rhythm, chord progression, harmony, instrumentation, etc.). Psycho-physiological responses of a user are recorded while the participants listen to music in order to measure their emotional response. These signals are analysed and mapped to various musical features of the songs listened to. Data mining techniques are used to analyse the raw physiological sensor data and convert these into continuous emotion labels used for annotating the extracted music

features from MIDI files. Two separate supervised classification techniques use the labelled features to build the emotion models. Classifiers have a relative absolute error of 1.7%–37.2% when predicting the emotion labels using different parameters.

### 論文審査の結果の要旨

音楽は聴取者に様々な感情を喚起する。音楽と感情についてこれまでの研究は、感情的反応を引き起こすような音楽の性質を明らかにしてきた。しかしながら、それらの研究は人が一般的な見方をして利用するものであり、その過程の自動化は、なされてこなかった。また、個人毎の違いにも対応できなかった。これに対し本論文では、ユーザ毎の感情モデルを構築して、音楽の推薦に利用する手法を述べている。この手法では、どんな種類の音楽が、あるタイプの個人の感情もしくは気分を喚起するかを自動的に特定することにより、感情モデルを開発する。それを用いて、音楽の性質もしくは特徴を解析し、これらのどれが感情的反応を引き起こすのかを特定する。本論文では、これらの問題が、二つの実験設定について述べられている。それぞれの実験設定は、異なる生体センサを用いて各問題に取り組むように、設計されている。二つの実験では、感情状態(幸せ、悲しみ、など)と音楽的特徴(リズム、和音進行、など)の間の対応関係についての知識ベースを構築する。音楽聴取時のユーザの生理心理学反応を計測して、分析することで、聴取している曲の種々の音楽的な特徴との対応を取る。

論文の前半では、実験参加者にとって重要な音楽のセグメントを特定する作業について述べている。そこでは、データマイニングで用いられているモチーフ発見アルゴリズムを採用し、生体データ信号を分析した。モチーフ発見では、データのパターンを見つけて、音楽中で関心の高い点を見つける。異なるモチーフをライブラリに蓄えて、同様の音楽コンテンツの他の曲を特定するのに用いる。実験結果によると、選ばれたモチーフは、同じ和音進行を含んでいることが示された。そのうちのいくつかには、西欧のポップミュージックにおいて、頻繁に用いられる和音が含まれていた。

論文の後半では、音楽の特徴のどれが、実験参加者の感情的反応の予測に役立つかについて、実験結果と考察を述べている。実験参加者の音楽への反応を記録するには、脳波を用いている。具体的には、脳波スペクトラムの解析手法を用いて、頭表面の電位を分析し、音楽の異なるセグメントについて、四つの感情状態を連続値として記録する。対応する音楽の特徴については、MIDIファイルからの音楽情報を処理することにより得る。ここで、実験に用いるMIDIファイルは、時間軸上に窓を設定することにより、セグメントに分けて処理する。抽出された音楽の特徴に、二つの独立な教師付分類アルゴリズムを適用し、感情モデルを構築した。これにより、感情のラベルの予測ができることが確かめた。

以上のように、本論文は、音楽により喚起される感情の生理心理学的数据を用いた分類手法を提案および実装し、その性能評価結果について述べたものである。これらの成果は、情報科学、特に機械学習、コンテンツ評価、および感情分析についての研究に寄与するところが大きい。よって、博士(情報科学)の学位論文として、価値のあるものと認める。

【6】

氏名	にし 西 むら 村 たか 隆 ひろ 宏
博士の専攻分野の名称	博士(情報科学)
学位記番号	第 25843 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 情報科学研究科情報数理学専攻
学位論文名	フォトニックDNAプロセッサの実装手法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 谷田 純 (副査) 教授 森田 浩 教授 藤崎 泰正 准教授 小倉 裕介

### 論文内容の要旨

本論文は、光技術とDNAナノ技術を利用し、センシング、情報処理、アクチュエータ機能を備えたフォトニックDNAプロセッサの実装手法に関する研究成果をまとめたものである。DNAの分子認識能と自律的反応は、ナノスケール領域で生体分子に関する情報を取り扱う際に有用である。また、光と物質との相互作用の利用により、非侵襲かつ遠隔的に外界とプロセッサの情報通信が可能となる。

フォトニックDNAプロセッサの実装には、センシング、演算、出力の一連の動作をナノスケールで実現することが求められる。実現のための要素技術として、分子センサ機能の光制御手法とDNA構造変化を利用した状態遷移表現を検討した。その上で、光信号のタイミングに従って、DNAフラグメントを検知し、特定のフラグメントの有無を判断し、その結果を蛍光信号として出力するナノマシンを提案した。実験により、フォトニックDNAプロセッサの基本動作を確認し、光とDNAを利用してセンサ・演算・アクチュエータの一連の動作が実装できることを示した。

演算機能の拡張手法として、蛍光共鳴エネルギー移動(Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET)による信号処理を導入したDNA論理回路の構成手法を提案する。この手法をDNA足場論理と呼ぶ。入力分子情報に従って、足場となるDNA上の蛍光分子の配置を制御し、FRETによるシグナル伝達を切り替えて演算結果を得る。NOT, AND, OR演算を含む論理回路の動作を実証実験により確認した。乗法標準形で表された演算を処理可能であることから、任意の論理演算が実装可能であることを示した。

DNA足場論理においてメモリ機能を実現するために、FRET回路に組み込み可能なセット/リセットフリップフロップを検討した。蛍光分子の光制御によるFRETの変調を利用し、状態に応じてFRETのオン/オフを切り替えるフリップフロップを実装した。繰り返し遷移や状態保持可能であることを示した。

DNA足場論理を基にしたフォトニックDNAプロセッサの実装は、情報システムの高速化、局所化、制御性の向上だけでなく、外部からの光照射による駆動・制御を可能にすることからも、有効な手法であると考えられる。本研究で示した、分子レベルにおける情報処理の根幹となりうる論理回路やメモリ機能の実装手法であり、フォトニックDNAプロセッサをナノテクノロジー・バイオテクノロジーへと展開するための基盤技術となると考えられる。

多様な分子の相互作用に基づく生体の分子システムは重要な解析対象であるとともに、そのメカニズムは工学応用的見地からも興味深い。ナノ領域の解析や制御を行うには、分子反応に関連する現象をとらえ、得られた情報をその場で処理し、利用することを可能にする分子スケールの情報技術は有用であり、その実現に向けた研究は重要と考えられる。本論文では、フォトニックDNAプロセッサと呼ばれる分子スケールでの情報の取得・処理・制御技術の実装手法を検討し、その有効性を明らかにしている。

光は、生体への侵襲性が小さく、生体分子環境の操作に有効な媒体である。また、光と物質の多様な相互作用を利用することで、外部から非接触で生体分子環境へ働きかけることが可能である。しかし、伝搬光を用いる場合には回折現象により操作スケールが制限されるため、分子スケールの制御は容易ではない。一方、DNAはワットソン・クリックの相補性に基づく分子認識と自律反応性から、ナノスケールの事象の取り扱いや構造体作製において、優れた機能性材料である。また、DNAは他の生体分子との相互作用や生体と親和性が高いことから、細胞内における情報取得や分子機能の制御など幅広い応用が期待できる。

本論文では、フォトニクスとDNAナノ技術を利用して、センシング、情報処理、アクチュエータ機能を備えたフォトニックDNAプロセッサの実装手法を提案している。第一章では、フォトニックDNAプロセッサの概念と特徴、実装のための要素技術が示されている。第二章では、光照射のタイミングに従って、DNAフラグメントの有無を検出し、その結果に従って蛍光信号を変調するフォトニックDNAプロセッサのプロトタイプが提案されている。第三章では、情報処理の性能向上に向け、ナノスケールでの光信号処理に基づく分子論理演算を実現する足場DNA論理が提案されている。また、NOT、AND、OR演算を含む論理回路の動作が実証されている。第四章では、ナノ光信号処理へのメモリ機能の付与をめざし、ナノスケールのフリップフロップ回路の構成とその基本動作が示されている。第五章では、足場DNA論理技術における回路規模や拡張性が検討され、生体環境への応用に向けた今後の展望が明らかにされている。

本論文の成果は、フォトニックDNAプロセッサの開発に有効となる実装技術のみならず、その高機能化に適した論理構成技術を提示するものであり、ナノスケール情報システムの実現に貢献するものと判断される。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値あるものと認める。

## 【7】

氏名	奥山倫弘
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第25844号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
情報科学研究科コンピュータサイエンス専攻	
学位論文名	Accelerating GPU Programs by Reducing Irregular Control Flow and Memory Access (不規則な制御フローおよびメモリアクセスの削減によるGPUプログラムの高速化)
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 兼一 (副査) 教授 増澤 利光 准教授 伊野 文彦

The graphics processing unit (GPU) is recently used as a massively parallel processor to speed up general computation. However, the GPU can decrease the performance of irregular computation, because the GPU is based on the single instruction, multiple data (SIMD) architecture. The irregular computations here are conditional branches and memory accesses, which vary the behavior of threads depending on the input data. In particular, different control flow between threads causes redundant computations to follow each control flow. Moreover, uncoalesced memory accesses waste the memory bandwidth of the GPU. Therefore, there are many challenges to accelerate applications that depend on irregular computation.

This thesis presents GPU-based acceleration methods for three applications, aiming at developing techniques to efficiently process irregular computation on the GPU. We focus on irregular GPU programs that have similar threads in the entire program, although naive parallelization methods fail to exploit the similarity of threads. Our main approach is to gather similar threads for the SIMD operations before executing threads on the GPU. We achieve this preprocessing by observing the similarity of memory access pattern for the first application. For the third application, we use the similarity of operations that are executed by threads. For the second application, we evaluate another approach, which employs an algorithm that eliminates the irregularity by using a regular data structure instead of a pointer-based data structure. The details are described below.

First, we describe an acceleration method for finding the all-pairs shortest paths (APSPs) using the GPU. The APSP problem is a graph operation that finds shortest paths between all two vertices in a graph. This computation requires many uncoalesced memory accesses to refer to the graph data, while the memory bandwidth bounds the performance. Our method is based on an iterative algorithm that repeatedly solves the single-source shortest path (SSSP) problem in parallel on the GPU. We exploit the coarse-grained parallelism by using a task parallelization scheme that associates a task with an SSSP problem, in addition to the fine-grained parallelism in an SSSP problem. This scheme solves multiple SSSP problems at a time, allowing us to share the graph data on a fast on-chip memory, as well as reducing irregular memory accesses. As a result, the speedup over the existing SSSP-based implementation ranges from a factor of 2.8 to that of 13, depending on the graph topology.

We next present acceleration methods for the Floyd-Warshall (FW) algorithm using the GPU, which is another algorithm to solve the APSP problem. This algorithm uses a matrix representation of a graph, which eliminates irregular control flow and memory accesses. The proposed method contains two variations, both designed to reduce data access to off-chip memory based on an iterative blocked FW (BFW) algorithm. The first method also reduces the number of instructions using registers rather than the shared memory. The other method increases the block size because it is inversely proportional to the amount of off-chip memory access. For graphs with 256–1024 vertices, both methods are 4% faster than an existing recursive BFW method. The first method achieves approximately 70% of peak computational performance.

Finally, we demonstrate a GPU-based general biophysical simulator, called Flint. With this application, the program for threads depends on the input data, as well as the data values. Therefore, it is required to reduce the difference of control flow between threads. Flint handles heterogeneous biophysical models described by a large set of ordinary differential equations (ODEs). It uses an internal bytecode representation of simulation-related expressions to handle various biophysical models built for general purposes. The interpretation of bytecodes causes a heavy use of conditional branches. To reduce the irregular branches, we preprocess the bytecodes, which groups the similar bytecodes to assign a bytecode group to a SIMD core of the GPU. In addition, each group is unified to a unified bytecode to reduce memory accesses. We then implement two acceleration methods for Flint using a GPU. The first method interprets multiple bytecodes in parallel on the GPU. The second method translates a model into a source code through the internal bytecode, which speeds up the compilation of the generated source codes, because the code size is diminished by the bytecode unification. The first method simulates a model containing approximately 40,000 expressions 24 times faster than that on a CPU core. The second method achieves a performance of 2.4 times higher than that of the former method.

These results show that the GPU can be used for accelerating applications that include irregular computation. In particular, the task parallel scheme used for the APSP problem can improve the throughput of computation that includes the same type of independent subproblems. The technique used for our biophysical simulator will be applied to other ODE-based simulations. Moreover, it can be applied to an application that assigns different operations to threads. These findings will contribute to the realization of a general technique for efficient processing of irregular computation on the GPU and other accelerators.

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、GPU (Graphics Processing Unit) 上で不規則な計算を効率よく実行する手法に関するものである。グラフィクス処理用のアクセラレータであるGPUを、汎用計算の高速化に応用する研究が並列処理分野で注目されている。しかしながら、GPUはSIMD (Single Instruction, Multiple Data) 型の並列計算器であることから、不規則な制御の流れやメモリ参照に対しては実効性能が低下する問題がある。本研究はこの問題に関して、3つの応用に対するGPUを用いた高速化手法を研究している。

第1の応用は、グラフ問題の一つである、全点対最短経路 (APSP : All-pairs Shortest Path) 問題を扱っている。この応用はグラフを表す情報を繰り返し参照することから、不規則なメモリ参照が多発し、メモリ帯域幅が性能ボトルネックである。そこで、メモリ参照パターンの類似性に着目し、不規則なメモリ参照を削減する。具体的には、GPU上で單一始点最短経路 (SSSP : Single-source Shortest Path) 問題を繰り返し解く既存手法に基く、複数のSSSP問題を同時並行に解くタスク並列処理を提案する。タスク間の共通データを高速な共有メモリに格納し、低速なグローバルメモリの参照を削減すると共に、タスク間の処理の類似性を用いて不規則なメモリ参照を削減する。その結果、既存手法に比べ、2.8倍から13倍の高速化した。

第2の応用では、規則的なデータ構造を用いて不規則性を排除するアプローチを検証している。APSP問題の解法の一つである、 Floyd-Warshall 法は、グラフを表す情報を規則的な行列形式のデータとして扱うことから、不規則な処理を排除できる。提案手法は、高速な行列積実装を応用する手法および2段階のブロック化を用いる手法を含む。前者はレジスタを活用し、命令数を削減する。後者は、共有メモリ上のデータの再利用効率向上を図る。256~1024頂点のグラフに対し、両手法は既存手法よりも最大4%高速であり、1つめの手法はピーク演算性能の約70%と高い性能を実現した。

第3の応用では、スレッドが実行する操作の類似性に着目する。この研究では、Flintと呼ばれる汎用生体シミュレータを対象としている。Flintはさまざまな生体モデルを扱うために、生体モデル中の各数式をバイトコードで表現し、それらを解釈実行してシミュレーションを実行する。GPUを用いた実装では、各スレッドに1つのバイトコードを割り当てる。スレッド間での不規則な分歧を削減するために、類似したバイトコードを一連のスレッドに割り当てる。さらに、類似したバイトコードを統合し、メモリ参照量を削減する。実行方式として、バイトコードをGPU上で解釈実行するインタプリタ方式に加え、バイトコードをソースコードに変換・コンパイルするトランスレータ方式を評価した。結果、約40,000の式を含む生体モデルにおいて、インタプリタ方式は CPUに比べて24倍高速であった。トランスレータ方式はインタプリタ方式よりも最大2.4倍高速であった。

これらの研究成果は、並列処理分野において有用なものであり、汎用性をもつものである。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【8】

氏 名	た 田 がわ せい 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (情報科学)
学 位 記 番 号	第 2 5 8 4 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科コンピュータサイエンス専攻
学 位 論 文 名	Computational Photography based on 8-D Reflectance Field (8次元リフレクタンスフィールドに基づくコンピュテーションナルフォト グラフィに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 八木 康史 (副査) 教 授 楠本 真二 教 授 竹村 治雄 准教授 向川 康博

## 論文内容の要旨

The appearance of an object depends on its reflectance. Here, appearances depend on the reflectance, illumination, and observation. Of the three factors that control appearance, reflectance is the most difficult to deal with. An eight-dimensional reflectance field can completely represent an appearance consisting of the reflectances of objects, illumination, observation, and interreflections between objects. However, because of the high dimensionality, 8-D reflectance fields have not been developed.

To realize practical use of an 8-D reflectance field, I have designed a measuring system, a computing framework, and a rapid measurement method for a 4-D reflectance field and applied them practically.

In designing the system, one of the important issues is how to uniformly deal with the rays in a scene. Ideally, many projectors and cameras should be placed spherically around the target scene. However, such a system is infeasible. So, I developed a polyhedral mirror named the turtleback reflector, exploiting characteristics of an ellipsoid and geodesic domes that are approximately regular polyhedrons. Combining the turtleback reflector with a projector and camera, many virtual projectors and cameras can be placed uniformly but sparsely on a hemisphere. Doing this makes it possible to measure entire 8-D reflectance fields.

Next, I solved the problem of there being no computing framework for 8-D reflectance fields. I have proposed a framework for imaging with 8-D reflectance fields that unifies various individual computational photography techniques. Here, I show the formulations of three computational photography techniques in my framework and the computational result using my system with the turtleback reflector.

Another problem is the measuring time of reflectance fields. Measuring time is very long even for a 4-D reflectance field because although the light reflected in various directions can be captured at the same time, we cannot simply illuminate the scene in various directions to acquire reflected light for each illumination. Accordingly, I have developed a method for rapidly measuring reflectance properties in 4-D reflectance fields. This method exploits the dichromatic reflection to analyze the angular period of each

illumination direction, which makes it possible to separate the reflected light for each illumination. This adaptive method acquires reflectance properties rapidly.

Finally, I show the usefulness of 8-D reflectance fields. Although few techniques have been proposed that use 8-D reflectance fields, this does not mean the applications are useless. I propose a useful application, the hemispherical confocal imaging. This technique can capture only a particular depth clearly, only when the measuring system provides 4-D illumination and observation in various directions on a hemisphere around the target.

In this research I have established the fundamental techniques for practical 8-D reflectance field imaging by designing a measuring system, rapid measurement technique, method of computation, and novel computational photography techniques.

#### 論文審査の結果の要旨

提出された論文では、8次元リフレクタンスフィールドと呼ばれる、物体への光の入射と反射の関係を詳細に表現する情報を用いることで、その対象とする物体の見え方を解析・画像化する技術に関して述べられている。ここで提案されている手法は、物体の見え方を8次元の情報として記録することによる利点を示している。

第一に、8次元の計測について議論し、次元性を重視した計測装置を実現している。従来の研究では、次元数よりも解像度を重視する手法が大勢であったため、8次元を計測することに関する議論がなされてこなかった。本論文において提案されている計測装置設計では、8次元を計測するために球面上に均等にプロジェクタとカメラが配置される必要があることを述べ、その数学的な解決のため、正多面体から生成されるジオデシックドームと呼ばれるより面数の多い多面体と球面上に配置するために有用な2つの焦点を持つ橙円体の性質を利用した設計法を提案している。また、設計通りの装置を開発できることを示すために実機を作成し、さまざまな実験に用いられている。これにより、8次元リフレクタンスフィールドの計測を可能とした。

第二に、8次元リフレクタンスフィールドを用いることできまざまな従来手法が单一の式で表現できる、統一的枠組みを提案することにより、8次元リフレクタンスフィールドの有用性を述べている。さまざまな撮影手法において、照明や観測の方法が空間中を通過する光線を制御することにより、照明による物体の見え方やレンズなどによるフォーカスの変化が画像中に再現されていることを明らかにし、それらを統一的に表現することに成功している。また、実際に提案装置を用いて提案枠組み上で定式化された手法を実装することで8次元リフレクタンスフィールドと枠組みの有用性を確認している。

第三に、8次元リフレクタンスフィールドの応用例を示すことでその必要性を述べている。8次元全体を計測しようとしたときに解像度が低くなるトレードオフに言及し、半球状の広範囲に多数の計測点を持つことにより得られる利点を示している。提案されている半球状共焦点撮影(Hemispherical Confocal Imaging)では、空間中の任意平面に高周波パターン投影を行い、その照明下での反射光を多視点解析している。これらの解析的撮影手法により、従来の共焦点撮影より鮮明な画像が得られることを示している。

以上の研究成果により、8次元リフレクタンスフィールドが今後さまざまな場面で利用されることを期待させるに足る有用性、必要性及び将来性について十分に示せていると判断できる。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【9】

氏名	あま 木 健彦
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 25846 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 情報科学研究科情報システム工学専攻
学位論文名	A Study on Oscillator-based True Random Number Generator Robust to Environmental Fluctuation (環境変動にロバストなオシレータベース真性乱数生成回路に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 尾上 孝雄 (副査) 教授 今井 正治 准教授 三浦 克介 准教授 橋本 昌宜

#### 論文内容の要旨

This thesis discusses an oscillator-based true random number generator (TRNG) which is robust to environmental fluctuation. Random number generated from physical random sources is a key component of a security system, such as cryptography and authentication, because of its unpredictability, and many instruments for random number generation have been studied. This thesis focuses on an oscillator-based TRNG, which utilizes random jitter of the oscillator as a random source, since it is easily implemented on silicon and it is inherently robust to deterministic noise compared to a direct amplification method. However, it is difficult to design an oscillator-based TRNG with circuit simulations, because ordinary simulators do not take the jitter into account directly. An efficient design methodology tailored to the oscillator-based TRNG is demanded. In addition, the amount of jitter is generally insufficient while the randomness of output bit stream depends on the jitter amount. Frequency dividers help accumulate the jitter, but they reduce the throughput of the TRNG. Thus, an oscillator which has large jitter yet operates at high frequency is required. Bias of output bits is another critical issue for the TRNG. Probability of '1' occurrence depends on duty cycle of an internal oscillator of the TRNG, whereas the duty cycle fluctuates by environmental variations. Consequently, post-silicon online tuning of duty cycle is indispensable.

This thesis firstly presents a design methodology for the oscillator-based TRNG based on a stochastic behavior model. The model is used to evaluate the randomness of the TRNG. Measurement results of a prototype TRNG fabricated in a 65 nm CMOS process show that the proposed model well reproduces the behavior of the TRNG. The stochastic model also enables a worst-case-aware design of the TRNG. This thesis analytically confirms that the worst case the methodology considers results in the lowest randomness of

outputs. The proposed worst-case-aware design methodology determines design parameters according to the worst  $\chi$  value of a poker test under deterministic noise. Experimental results with a noise-aware gate-level simulator implemented for validation purpose verifies the efficiency of the worst  $\chi$  evaluation. Also, a design example is presented to exemplify the proposed worst-case-aware methodology.

Secondly, this thesis proposes an architecture of a jitter amplifier to improve the randomness of the oscillator-based TRNG. Jitter of an oscillating signal is intensified by changing a propagation delay of a latency-controllable (LC) buffer. Two types of LC buffer, viz. two-voltage LC buffer and single-voltage LC buffer are presented. This thesis also derives an expression to estimate the gain of the jitter amplifier, and analyzes sufficient conditions for proper amplification. The oscillator-based TRNGs with the jitter amplifiers are implemented with a 65 nm CMOS process. Area of the amplifier with the two-voltage LC buffer is  $3,300 \mu\text{m}^2$ , while the amplifier with the single-voltage LC buffer occupies  $1,700 \mu\text{m}^2$ . Measured jitter gain of the jitter amplifier with the two-voltage LC buffer is 8.4, and that with the single-voltage LC buffer is 2.2. The jitter amplification enhances the entropy of bit streams, and makes the output random bits pass the all tests of the NIST test suite. The proposed jitter amplifier attains higher throughput per area than frequency dividers in most cases.

Finally, this thesis describes a system that self-calibrates duty cycle to remove the biasing. In the proposed system, a duty cycle monitor measures the duty cycle of an oscillating signal, and a duty cycle corrector adjusts the duty cycle according to the measured value. A TRNG with the proposed monitor and the corrector is fabricated in a 65 nm CMOS process. The duty cycle monitor measures the duty cycle with a resolution of 0.16 % and the duty cycle corrector achieves 0.11 % of resolution in average at 20 °C. In addition, the monitor reduces the necessary time for estimating duty cycle to be 3,500 times smaller than output bit sampling. Employing the self-calibration system, the variation of probability of ‘1’ occurrence due to the temperature fluctuation becomes 1/18 times smaller.

Integrating these accomplishments, this thesis realizes generation of highly random numbers even under environmental fluctuation, and contributes to development of highly secure systems.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、環境変動にロバストなオシレータベース真性乱数生成回路に関する研究の成果をまとめたものであり、以下の主要な結果を得ている。

#### 1. 動作モデルを用いたワーストケース設計手法の提案

オシレータベース真性乱数生成回路(TRNG)の設計において、SPICE等の一般的な回路シミュレータを用いて設計パラメータを探索することは困難である。特にセキュリティ向けTRNGの設計においては、決定性雑音の影響を考慮する必要がある。本論文では、オシレータベースTRNGの動作モデルを構築し、モデルを用いて乱数品質を評価することで設計パラメータを効率的に探索する手法を提案した。また、決定性雑音下におけるワーストケースを考慮して乱数品質を評価する手法を提案した。提案設計手法を用いてTRNGを設計することにより、決定性雑音下においても十分な乱数品質を保証することができる。

#### 2. 低速オシレータ向けゆらぎ増幅回路の提案

オシレータの周期ゆらぎはオシレータベースTRNGのランダム源であるが、十分な乱数品質を達成するために必要なゆらぎ量を得ることは困難である。本論文では、低速オシレータのゆらぎ量を増幅することで、乱数品質を改善する回路を提案した。65nmプロセスを用いて提案回路を実装し、最大8.4倍のゆらぎ利得を達成した。また、ゆらぎ利得の見積もり式を解析的に導出し、実測結果と良く一致していることを確認した。さらに、ゆらぎ増幅による品質改善効果により、NISTテストに合格し、2Mbpsのスループットを達成するTRNGを実現した。

#### 3. 環境変動下におけるデューティ比自動調整機構の提案

TRNGの出力における“1”出現確率は温度変化の影響を受けて劣化する。本論文では、高速オシレータのデューティ比を自律的に調整することで温度変化への耐性を実現する機構を提案した。65nmプロセスを用いて、デューティ比モニタ回路およびデューティ比調整回路から構成される提案調整機構を実装した。デューティ比モニタ回路は、従来手法と比較して3,500倍高速に“1”出現確率を推定できることを確認した。また、提案調整機構により、温度が5~60°Cと変化した場合の“1”出現確率の変動量を1/18に抑制できることを確認した。

以上のように、環境変動にロバストなオシレータベース真性乱数生成回路に関する研究は、温度変化や決定性雑音のある劣悪な環境の下でも高品質な乱数を生成するという点において非常に有用である。これにより、乱数を用いるセキュリティシステムの信頼性向上に貢献するものと期待できる。従って、博士(情報科学)の学位論文として価値のあるものと認める。

【10】

氏名	イゴル ホムヤコヴス Igor Homjakovs
博士の専攻分野の名称	博士 (情報科学)
学位記番号	第 25847 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科情報システム工学専攻
学位論文名	A study on signal-dependent A/D conversion based on MINIMAX sampling (MINIMAX サンプリングに基づく信号適応型 A/D 変換に関する研究)
論文審査委員 (主査)	教授 尾上 孝雄
(副査)	教授 中前 幸治 准教授 橋本 昌宜 神戸大学准教授 廣瀬 哲也

#### 論文内容の要旨

This thesis discusses a new architecture for signal-dependent analog-to-digital (A/D) conversion based on MINIMAX sampling. MINIMAX sampling, which captures a sample

本論文は、MINIMAXサンプリングに基づく信号適応型A/D変換に関する研究の成果をまとめたものであり、以下の主要な結果を得ている。

### 1. 信号復元が容易なMINIMAXサンプリング方式の提案

MINIMAXサンプリングは、少ないサンプル数で信号復元が可能であると報告があるものの、信号復元の計算量が大きく、またその実装は報告されていなかった。本論文では、信号復元が容易な、1点MINIMAXサンプリング方式を提案した。提案したサンプリング方式では、一定間隔毎にアナログ信号を取り込み、信号がピーク値を取ったときのみA/D変換を行う。このように離散的にサンプリングされた信号は、従来の信号処理アルゴリズムと親和性が高く、A/D変換されなかった時間グリッド上のサンプルのみ信号を復元すればよい。さらに、ピークの時間的検出精度が高くななくても、高精度な信号復元が可能な3点MINIMAXサンプリングを提案した。実験結果より、ハミルトニアン補間による信号復元により、従来の同期式サンプリングと同等の信号復元精度が得られることを示した。

### 2. MINIMAX A/D変換器アーキテクチャの提案

本論文では、信号復元が容易なMINIMAXサンプリング方式を実現する、A/D変換器アーキテクチャを提案した。提案アーキテクチャは、ピーク検出器、タイマー、振幅量子化器から構成され、ピーク検出時の振幅量子化器が動作するため、低消費電力動作を実現する。180nm CMOSプロセスを用いて、1点・3点MINIMAXサンプリングA/D変換器をそれぞれ実装し、最大消費電力削減効果が37%であることをシミュレーションで示した。さらに、変化が少ない信号に対して通常の同期式A/D変換器よりも消費電力が小さいことを解析的に示した。また、試作した1点MINIMAXサンプリングA/D変換器では、最大20%の電力削減を観測した。

### 3. ナノアンペア参照電流回路

MINIMAX A/D変換器の実装には、比較器に与える参照電圧を与える必要があり、参照電圧回路設計には、参照電流回路が必要である。本論文では、低電圧動作可能なナノアンペア参照電流回路を提案した。180nm CMOSプロセスによるシミュレーションでは、110nAの参照電流を0.8Vから1.8Vの動作電圧で供給でき、そのときのラインレギュレーション値は9250 ppm/Vであった。

以上のように、MINIMAXサンプリングに基づく信号適応型A/D変換に関する研究は、信号変化が時間的に局在する自然界に存在する信号を低電力でA/D変換できる点で非常に有用である。これにより、低電力センサの実現に貢献するものと期待できる。従って、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

whenever an analog signal reaches its local maximum or minimum, allows effectively extract the information from an analog signal. On the other hand, MINIMAX sampling is targeted for applications manipulating signals that feature time intervals. This class of signals have little or no variation followed by a limited time interval in which a large activity arises. A bursty signal is one of this class of signals, which delivers information in bursts rather than in a constant stream. Conventional synchronous sampling is not power-efficient for such signals with high frequency components yet low activity due to high constant sampling rate. This is a significant drawback since in many cases the signals are not periodic with constant frequency, but their activity changes with time, e.g. readings from temperature, pressure and light sensors, electro-cardiograms, neural and speech signals, etc. By applying MINIMAX sampling to analog-to-digital converters (ADCs) input, the sampling frequency adopts to the properties of analog input signal and ADCs can save energy when analog signal is constant and does not contain any new information. This is a vital property for energy-efficient applications, and therefore MINIMAX sampling is highly desirable for ultra-low power systems. The original MINIMAX sampling proposed in literature, however, has difficulties in signal reconstruction and timer implementation.

This thesis thus proposes a reconstruction-friendly 1-point MINIMAX sampling which captures analog signal at discrete time intervals and performs A/D conversion for the stored signal only when a signal peak is detected. Such discretely sampled signal is highly compatible with traditional signal processing algorithms since peak samples are inherently located on a uniform grid and only missing samples on the grid need to be reconstructed. The MINIMAX sampling is further improved to enhance reconstruction accuracy by capturing three samples per peak (3-point MINIMAX sampling), which reduces necessity of precise peak detection. Experimental results show that the signal reconstruction using piecewise cubic Hermitian interpolation attains good accuracy comparable to that of conventional synchronous sampling.

This thesis presents an ADC architecture for the proposed reconstruction-friendly MINIMAX sampling, which consists of a peak detector, a timer and an amplitude quantizer circuit. The proposed ADC reduces power consumption by storing an analog signal at discrete time intervals and performing A/D conversion for the stored signal only when a signal peak is detected. Based on the proposed ADC architecture, 1-point MINIMAX ADC and 3-point MINIMAX ADC were implemented in 180 nm CMOS process. An analytical discussion on power reduction supported by 180 nm circuit simulation demonstrates that the proposed architecture is power-efficient for less active signals. In these 180 nm implementations, when the ratio of peak samples in the given signals is lower than 20-28%, power reduction can be obtained. The maximum power reduction is 37%. Furthermore, the 1-point MINIMAX ADC was fabricated in 180 nm process and its performance was measured. Up to 20% power reduction was observed.

Additionally, this thesis proposes a low voltage CMOS nano-ampere current reference circuit, which is necessary for low-power voltage reference circuit providing a reference voltage to comparators in ADC. The proposed circuit consists of bias voltage, current-source and offset-voltage subcircuits with most of MOSFETs circuits operating in subthreshold region. Simulation results in 180 nm process show that the circuit generates a stable reference current of 110 nA in supply voltage range of 0.8-1.8 V with line regulation of 9250ppm/V.

As a conclusion, this thesis enables a power-efficient A/D conversion based on signal-dependent MINIMAX sampling. The proposed ADC attains power reduction for less active signals while keeping compatibility with conventional signal processing and easiness of hardware implementation. The proposed ADC is highly desirable for intermit signals often found in sensor networks and various biomedical applications.

氏名	岡田 雅司
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 25848 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
情報科学研究科情報システム工学専攻	
学位論文名	A Study on 3D Sound Field Rendering System based on Geometrical Acoustic Analysis and Binaural Signal Processing (幾何音響解析とバイノーラル信号処理に基づく三次元音場生成システムに関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 尾上 孝雄 (副査) 教授 竹村 治雄 准教授 武内 良典 准教授 橋本 昌宜

### 論文内容の要旨

This dissertation discusses the problems of 3D sound field rendering. Rendering generates graphics or sounds in a virtual scene from the descriptor of the scene. Realistic ones can be rendered by analyzing optical or acoustical wave behaviors in the scene. Interactive rendering of dynamic scenes allows a user to walk around the virtual environment. The synergy of realistic and interactive rendering would immerse a person in a virtual world visually and auditorily. In such virtual environments, various kinds of activities are available without practical environments: professional trainings, simulations, conventions, acoustical designing and testing of prototype buildings, and so on.

3D sound field rendering is realized by simulating acoustical wave phenomena caused by environments and a listener's body. Waves emitted from a sound source reflect at walls and/or diffract at barriers and then arrive at the listener from various directions. The arrival waves reflect and/or diffract again at the torso, shoulders, and outer ears of the listener. Such wave phenomena can be analyzed by numerical means, or numerical acoustics (NA); it numerically solves the wave equation. Although NA is able to involve all of the above wave effects, the analysis is strictly limited to small cases because it requires massive computer resources. In addition, fast analysis for interactive rendering is impractical due to the high computational cost. Geometrical means, or geometrical acoustics (GA), approximately analyzes wave propagations with rays. The procedure is simple and much faster than NA, which is better suited to interactive rendering. On the other hand the ray based analysis cannot handle two kinds of wave effects by itself: diffraction and head-related effects. They can be involved in GA by introducing a diffraction model and a binaural signal processing technique. However, the introduction induces computational difficulties. While coping with the difficulties, this dissertation tries to realize an interactive system of 3D sound field rendering.

This dissertation first discusses diffraction modeling in GA. Diffraction should be involved in sound rendering to give listeners enough cues to perceive and localize a hidden sound object. Moreover, in several applications such as acoustical designing, diffraction fields must be accurately estimated. For this purpose, this dissertation focuses on the analytic secondary source model which is the exact model of diffraction. This model gives accurate results but requires us to solve numerically challenging integrations: multiple integrations and integrations with singularities. Because of this computational complexity, this exact model has rarely been applied to rendering applications. The novel method, proposed in this dissertation, solves the integrations by

means of ray-tracing-like procedure and the Monte Carlo method. The similarity between the proposed method and general GA analysis makes it possible to utilize the various acceleration approaches developed for ray tracing such as many-core parallelization. In order to address the difficult integrations, two importance sampling are derived. The proposed method, complemented the importance sampling, can solve the integrations efficiently and accurately. The accuracy of the proposed method is demonstrated by comparing its estimates with the ones calculated by reference software. An analysis of signal-to-noise ratios is performed objectively and subjectively in order to evaluate the error characteristics and perceptual quality. The experiments also confirm that the proposed method is superior over the conventional approximate diffraction model, i.e., the uniform theory of diffraction.

This dissertation then examines a problem with regard to head-related wave effects. A transfer function of a sound signal from a source to a listener's outer ear is referred to as head-related transfer function (HRTF). By simulating HRTFs with digital filters, head-related wave effects can be involved in rendering; this process is referred to as binaural signal processing. However, many HRTF filters must be operated simultaneously for sound field rendering because numerous indirect sounds come from the surroundings of the listener's head in echoic environments. To deal with this problem, an efficient binaural processing method for multiple sources is discussed. The proposed method introduces an existing idea that groups several sources by means of clustering and shares a single HRTF filter with the group, reducing the total number of HRTF filters. Another idea, amplitude-panning, is also introduced and combined to the above scheme by utilizing fuzzy clustering. The proposed method, exploiting the two conventional methods' features, can efficiently render multiple sources with a smaller number of HRTF filters. The proposed method is applied to 3D sound field rendering and evaluated. Objective and subjective evaluations reveal that the proposed method is about 2-7 times more efficient than the conventional in terms of the number of HRTF filters.

Finally, a 3D sound field rendering system is realized by utilizing the contributions above mentioned. For fast GA analysis including the proposed ray tracing for diffraction, this system employs the OptiX ray tracing engine, which exhibits good acceleration performance on a commercial graphics processor. In order to make it efficient to execute multiple HRTF filters, OpenMP based multi-threading is employed. The system, accelerated by the above techniques, can interactively analyze dynamic auditory scenes and render sound fields in real-time, while supporting the difficult wave effects. The realization of the system significantly contributes to the evolution of various applications which involve sound rendering. The sense of reality and immersion in VR applications and video games will improve with the proposed system. Interactive and accurate rendering of the system can support acoustical designing of rooms. The combination with authoring tools for acoustic content expands the possibility of the content production.

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、三次元音場生成技術に関する研究の成果をまとめたものであり、以下の主要な結果を得ている。

#### 1. レイトレーシングによる回折シミュレーション法の提案

幾何音響解析法の一つであるレイトレーシングは、音の伝播を高速に解析するうえで有効な方法である。しかしながら、一般的なレイトレーシングは重要な音響効果の一つである回折を扱うことができない。本論文では回折の厳密解である解析的二次音源モデルに着目し、本モデルに対する新たな解法を提案している。本手法はレイトレーシングを利用して本モデルにおける多重積分を計算する。その手続きは、既存のレイトレーシングと共通し、従来法における回折の欠如を補完することができる。また、従来法に対する高速化・効率化法を本手法にそのまま適用可能である。また、二種類の重点サンプリング法を提案することで、多重積分や特異点を含む積分の計算容易化を実現している。

#### 2. 多音源に対する効率的なバイノーラル信号処理法の提案

任意の仮想環境に対して幾何音響解析を実行し、得られた間接音（反射音、回折音）をバイノーラル信号処理することで、頭部による音響効果を考慮しつつ当該環境の音場を再現できる。しかしながら間接音数は数千・数

万になるため、それら全てに対して信号処理を行うのは現実的ではない。本論文ではファジクラスタリングを利用して複数音源をいくつかのグループに分割し、各グループに対する信号処理を共有化する手法を提案している。本手法は従来法の課題である定位精度・音像品質劣化を同時に改善することができる。また、客観・主観聴取実験の結果、本手法は1/7～1/2の信号処理負荷で従来手法と同等の品質を達成可能なことを示した。

### 3. 三次元音場生成システムの実現

音の反射に加え、回折および頭部による音響効果を再現可能な世界初の音場生成システムを実現した。本システムは上記の成果を応用することで、回折と頭部効果の計算を行っている。また、GPUやマルチコアCPUを利用した並列計算を導入し、高速な音響解析および実時間での信号処理を実現している。性能評価実験の結果、本システムは、あるコンサートホールの音場を約28.5msで推定できることを示した。これは、音源・聴取者位置の変化に伴う、動的な音場の変化を約35Hzの速度で更新できることを示しており、仮想現実などの対話的なアプリケーションへの応用が期待できる。

以上のように、本論文で述べた三次元音場生成技術に関する研究は、より現実に近い仮想音場を生成するための要素技術の確立という点で非常に有用である。各種マルチメディアコンテンツの高臨場化が進むなか、本成果は音響分野における技術発展に大きく寄与するものと期待できる。従って、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

### 【12】

氏 名	ダウド アウニ ダウド アルナッjar Dawood Awny Dawood Alnajjar
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学 位 記 番 号	第 2 5 8 4 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 情報科学研究科情報システム工学専攻
学 位 論 文 名	A Study on Reliability-aware Coarse-grained Reconfigurable Architectures (信頼性を考慮した粗粒度再構成可能アーキテクチャに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 尾上 孝雄 (副査) 教授 土屋 達弘 教授 山田 晃久 准教授 橋本 昌宜

### 論 文 内 容 の 要 旨

This thesis discusses reliability-aware coarse-grained reconfigurable architectures. Bridging the gap between Application Specific Integrated Circuits (ASICs) and microprocessors, reconfigurable devices gained a remarkable popularity in the last couple of decades. Just as many times as computer software can be updated, hardware now can be updated as well. These revolutionary devices introduced a new class of flexibility in hardware design and implementation. The reconfigurable device domain is divided into fine-grained reconfigurable

devices, such as Field Programmable Gate Arrays (FPGAs), and coarse-grained reconfigurable devices.

Unlike FPGAs, conventional coarse-grained architectures lack reliability consideration in their designs, and they are not capable of reliability-demanding computing. With the aggressive process technology scaling, many reliability issues are becoming more pronounced. They are mostly dominated by process variation expressed as randomness in device properties, environmental variations such as voltage and temperature fluctuation, negative bias temperature instability (NBTI) and soft errors. For this purpose, reliability consideration in the design process of coarse-grained reconfigurable devices should be taken into account.

On the other hand, FPGAs have been dominating the reconfigurable computing device domain due to their flexibility, universal capabilities, and their standard HDL/C programming model. Despite that coarse-grained architectures are much more superior in there processing power, dramatic reduction in configuration memories yielding in smaller silicon area, less power consumption, and less placement and routing efforts, they are not successful in gaining popularity. This is traced back to the weakness of the programming model and to the fact that they require some special constraint of programming to optimally utilize their hardware. Briefly stated, there is a strong need for coarse-grained architectures to standardize their programming models, and establish compatibility with existing tools, such as high level synthesis tools.

Addressing these issues in coarse-grained architectures, this thesis proposes a coarse-grained dynamically reconfigurable architecture with an embedded mechanism enabling flexible reliability. The reliability level for each basic element is individually selected, and the overall achieved reliability is tuned to match the designer requirements and reduce the excessive area and power overhead. The reliability issues addressed in this architecture are NBTI and soft errors. Application specific acceptable soft error rates are accomplished by mitigating soft errors with partial spatial redundancy. NBTI is mitigated through regularly swapping active elements with relaxing ones. In order to effectively decide which part of the application requires a higher reliability consideration, a model needs to be established to correlate a specific mapping of the application with the mean time to failure (MTTF) and the failure in time (FIT) rate. Upon deciding the acceptable FIT rate, a corresponding application mapping can be generated by trading area with FIT rate. For this purpose, radiation tests on a test chip fabricated in a 65 nm process were carried out, and the experiment results show that the MTTF and the FIT rate are well characterized with the number of sensitive bits, which is a variable estimated solely through simulation. A model was extracted, and the minimum resources necessary to achieve the required FIT rate are identified using this model.

Next, this thesis addresses reliability threats that are composed of process, voltage and temperature variations (PVT). Such variations cause timing failures in the circuit. In the reconfigurable devices domain, guard-bands are still utilized to accommodate the process, power supply voltage, and temperature variations. This thesis investigates mitigation techniques for PVT variation-induced timing errors. Such techniques include path-replica circuits, circuit-replicas, and time-shifted redundant circuits. Experiments were performed using a fabricated chip, and the results of each technique are compared and analysed. For an approximately similar false positive error probability for the path-replica and circuit-replica, the false negative error probability of circuit-replica is approximately two orders of magnitude less than that of the path-replica circuits. When attaining a false negative of zero, the probability of error detection and re-execution is higher in path-replica circuits than in time-shifted circuits by one order of magnitude or more.

Finally, addressing the compatibility issue with compilation tools in coarse-grained reconfigurable devices, a mixed-grained reconfigurable architecture with flexible reliability is investigated for gaining compatibility with high level synthesis tools. This architecture is composed of a mixture of fine-grained processing elements with coarse-grained ones. This architecture strongly exploits multi-step processing through dynamic reconfiguration. The fine-grained fabric is used to implement state machines, conditional statements, and control signals, while the coarse-grained fabric is in charge of the intensive data processing, and data storage. This architecture allows the ease of implementing state machines and utilizing dynamic reconfiguration required for high level synthesis tools.

As a conclusion, this thesis addresses very important issues in the coarse-grained reconfigurable device domain. This thesis takes a comprehensive approach towards enhancing and promoting coarse-grained reconfigurable architectures by devising several architectures, by introducing and evaluating techniques and mechanisms for various reliability issues in coarse-grained architectures concerning soft errors, NBTI and PVT variations, and by demonstrating architectural designs to increase the compatibility of coarse-grained reconfigurable architectures with high level synthesis tools.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、信頼性を考慮した粗粒度再構成可能アーキテクチャに関する研究の成果をまとめたものであり、以下の主要な結果を得ている。

##### 1. 柔軟な信頼性をもつ粗粒度再構成可能アーキテクチャの実装

これまでに提案してきた粗粒度再構成可能アーキテクチャは、性能のみが追求され、高信頼アプリケーションの実装に適さなかった。本論文では、ソフトエラーと経年劣化に対して、柔軟な信頼性が実現できる粗粒度再構成可能アーキテクチャを提案した。基本構成要素毎に信頼性モードを設定できるアーキテクチャであり、同一アプリケーションに対しても連続的な信頼性と面積のトレードオフが提示できる。提案アーキテクチャを65nmプロセスで試作し、アルファ線源を用いて照射実験を行った。測定結果より、平均故障間隔がセンシティブピット数で特性付けられることを示し、必要十分な信頼性を持つマッピングの実現を可能とした。

##### 2. レプリカ回路と時間冗長性を利用したタイミングエラー検出精度の評価

プロセス、電源電圧、温度ばらつきによって生じるタイミングエラー検出手法を調査した。設計マージン、動作マージンを削減することを目的とし、バスレプリカ、回路レプリカ、時間多重回路の有効性を、試作チップを用いて実験的に評価した。同程度の偽陽性確率を実現したバスレプリカと回路レプリカを比較し、回路レプリカの偽陰性確率が2桁程度小さいことを示した。動的な電源ノイズに対してゼロ偽陰性確率を達成する場合、時間多重回路はバスレプリカ回路と比較して一桁小さい再実行確率となることを確認した。

##### 3. 複数粒度再構成可能信頼性可変アーキテクチャの提案

高位合成技術が利用可能な信頼性可変再構成可能アーキテクチャを考案した。提案アーキテクチャは細粒度構成要素と粗粒度構成要素の両方から構成され、複数サイクル処理を容易に実装できるよう、毎サイクル切り替え可能な命令レジスタをALUに実装した。データバスは粗粒度構成要素を、状態遷移機械は細粒度構成要素を用いて実装する。提案アーキテクチャを65nmプロセスで試作し、画像アプリケーションによる基本動作を確認した。

以上のように、信頼性を考慮した粗粒度再構成可能アーキテクチャに関する研究は、高信頼アプリケーションを高性能な粗粒度再構成可能アーキテクチャ上で実現できる点で非常に有用である。これにより、VLSIシステム

の信頼性向上に貢献するものと期待できる。従って、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認められる。

【13】

氏名	藤田和之
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第25850号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
情報科学研究科情報システム工学専攻	
学位論文名	認知的情報提示を用いたヒューマンインターフェースに関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 竹村治雄
(副査)	教授 尾上孝雄 関西学院大学教授 岸野文郎
准教授 清川清	准教授 伊藤雄一

#### 論文内容の要旨

近年、我々は生活空間における様々な場面でコンピュータから情報を受け取ることが可能になっている。この情報の伝達は、視覚を用いて行われることが多いが、扱う情報の多様化や複雑化に伴い大きな認知的負荷がかかるため、情報の受け取りがスムーズに行われない場面も多く、ヒューマンインターフェースにおける大きな課題となっている。例えば、画面領域よりも大きな情報をユーザへ提示する場合、閲覧するためにはビューポート制御と呼ばれるインタラクションが必要で、これはユーザに対して多くの時間や労力を必要とするため、改善が望まれている。また、視覚以外の情報提示として触覚を用いるものが検討されつつあり、視聴覚を用いて情報の直感的な把握を可能にするのではないかと考えられる。さらに、最近では複数人のユーザへ向けた情報提示が増えており、ユーザの状態を暗黙的に把握して情報提示を行うアンビエント情報空間の検討も多くなされている。しかし、提示される情報が複雑になるとユーザの自然な行動が阻害されてしまうなどの問題があり、これを改善する情報提示環境の確立が必要である。

そこで本論文では、情報が本来持っている意味や性質をユーザへ直感的にわかりやすく伝える情報提示である、認知的情報提示を用いるヒューマンインターフェースを提案する。認知的情報提示により、複雑な情報や、これまで知覚できなかつた情報を容易に把握することが可能と

なり、情報獲得の効率向上だけでなく、提示される情報をごく自然に受け取れる環境の実現が期待される。このような認知的情報提示の実現にあたり、本研究ではまず最も一般的な、個人ユーザへ向けた視覚を用いた情報提示を扱う。この中で、既存のディスプレイを用いたコンピューティング環境においてビューポート制御に焦点を当て、人の空間認知を考慮することによりこれを効率的に行うことを目指すインタフェースを実現する。次に、個人ユーザへ独特な感覚を与える触覚に着目し、本来知覚することができない情報を、身近な実世界の振動触覚を用いることで、直感的に把握可能にする認知的情報提示手法を確立させる。最後に、これらの情報提示を統合する、複数人ユーザへ向けた視覚と触覚による情報提示環境について検討する。この実現例として、複数人に同時に様々な情報提示を行う必要がある、コミュニケーションの円滑化のための情報提示環境を実現する。

#### 論文審査の結果の要旨

近年、利用者に適合した情報提示手法の重要性が増加しており、ハンドヘルドデバイスから大型表示装置まで様々な応用へ適用可能な技術開発が求められている。本論文では、視覚や触覚を用いた個人ユーザへの認知的情報提示や、それらを統合する複数人ユーザへの認知的情報提示を用いたヒューマンインタフェースの提案と評価を行っている。これらは、人の空間認知を考慮したビューポート制御インタフェースであるAnchored Navigationを提案、情報を身近な振動触覚に変換して提示する「可振化」手法の提案と評価を実施、複数人ユーザへの視覚・触覚を用いた認知的情報提示を実現する情報提示環境の代表例として、コミュニケーションの円滑化を目指して壁や床のディスプレイを連携させて用いる部屋型システムAmbient Suiteの実装と評価としてまとめられており、これらを通じて認知的情報提示手法の重要性を示している。本論文の主要な成果は以下の通りである。

- (1) 個人ユーザへの視覚を用いた情報提示のうち、ビューポート制御に着目し、現在までに提案されているビューポート制御インタフェースを分析し、これらの制御に空間認知の心的処理に基づいた制御手法を組み合わせたAnchored Navigationを提案している。そして、この手法を従来手法であるPan & Zoom やSDAZと比較する実験を行っている。その結果、画面外オブジェクト獲得タスクではAnchored Navigationが従来手法に比べて早くタスクを終了でき、位置把握タスクでは、SDAZより少ない誤差であったのに加え、主観評価では提案手法が他手法を大きく上回る実験結果を得て、認知的情報提示の優位性を示した。
- (2) 触覚を用いた情報提示としては「可振化」手法を提案し、降雨感覚を振動によって再現する傘型インタフェースであるアソブレラを実装し、振動表現の多様性やエンタテインメント性について確認している。さらに、日照中の紫外線量を振動として可振化する傘型インタフェースU-brellaを実装し、主観評価実験の結果、情報提示に加えて楽しさや心地良さなどの印象を利用者に想起できることを実証している。
- (3) さらに、複数人によるコミュニケーションを円滑化する情報提示について検討し、壁や床のディスプレイを用いて複数人ユーザへ柔軟な情報提示をすることにより会話の活性化を目指す部屋型情報環境であるAmbient Suiteを提案し、立食パーティの場面に適用したシステムであるAmbient Party Roomを実装している。このシステムを用いた101名による会話実験の結果、壁や床を連携させた情報提示が会話の中で自然に用いられており、情報提示無しの条件と比較して会話がより活性化することを示し、ここでも認知的情報提示の優位性を示している。

以上の研究を通して、提案手法において認知的情報提示手法を用いることの有用性と提案手法以外においての認知的情報提示手法の可能性を示唆しており、この成果は情報科学への寄与が大きい。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【14】

氏 名	劉 載勲	（Jaehoon YU）
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）	
学 位 記 番 号	第 25851 号	
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
情 報 科 学 研 究 科 情 報 シ ス テ ム 工 学 専 攻		
学 位 论 文 名	A Study on High-Speed Pedestrian Detection based on Statistical Techniques	
	（統計的手法に基づく歩行者検出の高速化に関する研究）	
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 尾 上 孝 雄	
	（副査） 教 授 中 前 幸 治   准 教 授 清 川 清   准 教 授 橋 本 昌 宜	

#### 論文内容の要旨

There is an increasing demand for pedestrian detection based on image processing in various applications such as autonomous driving, driving assistance, and surveillance, and both real-time and high accuracy are indispensable for these applications. Recently, while pedestrian detection accuracy has significantly improved by the advent of sophisticated feature descriptors, computational cost, which is increased by it, has become a critical issue. To solve this issue, two different algorithmic speed-up approaches are proposed in this dissertation.

The first approach is an efficient sampling method extracting samples based on the existence probability distribution of pedestrians. To detect pedestrians with various sizes and locations, given an input image, conventional methods generate densely scaled multiple images and extract a large amount of samples from all scaled images by using sliding-window that mechanically samples sub-images in raster scan order. In contrast, the proposed sampling method performs sliding-window sampling on sparsely scaled images, called reference images, estimates the existence probability distribution of pedestrians in interscale images between reference images by using a simple linear interpolation, and confines the sampling locations of interscale images to regions with high existence probability by using a stochastic mean. Experimental results show that the proposed sampling method can process pedestrian detection about 2.5 times as fast as sliding-window sampling without any accuracy degradation.

The second approach is a novel speed-up scheme building a soft cascade for a CoHOG-based pedestrian classifier trained by a linear SVM, and the proposed scheme is also applicable to general SVM classifiers. Given a CoHOG-based classifier, the proposed soft cascade scheme divides it into multiple parts and builds a soft cascade structure by using multiple-

instance pruning. Although multiple-instance pruning was originally designed for boosting classifiers, by rearranging each part based on a greedy feature selection process, the proposed scheme can maximize the rejection efficiency of the soft cascade and speed-up the classification process significantly. Experimental results show that the processing time for classification of the proposed scheme is as low as one-hundredth of the original classifier without sacrificing detection accuracy.

The main contributions of the dissertation are that the proposed methods can greatly reduce the computational cost of pedestrian detection process without any noticeable accuracy degradation and can be combined with other pedestrian detection methods and speed-up schemes. Especially, it is noteworthy that the first stochastic sampling achieved 2.5 times processing speed of a CoHOG-based pedestrian detection, and the second soft cascade approach achieved 100 times processing speed of a CoHOG-based pedestrian classifier.

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、統計的手法に基づく歩行者検出の高速化に関する研究の成果をまとめたものであり、以下の主要な結果を得ている。

##### 1. 確率的サンプリングに基づく歩行者検出の高速化アルゴリズムの提案

歩行者検出は監視カメラにおける侵入者検知や自動車における運転補助などの応用分野でその利用が期待されており、高い検出精度と高速な検出処理の両立が求められる。高精度な歩行者検出手法では、識別に複雑な歩行者モデルを利用するが多く、近年ではその計算量を削減するための高速化手法が注目されている。一般に物体検出では、識別処理を行うサンプル数に比例してその計算量が増大するため、本論文では、既存手法のように入力画像から生成された全てのスケール画像に対して走査線上の部分画像を機械的に抽出するスライディングウインドウ処理を用いるのではなく、疎なスケール間隔の画像に対してのみスライディングウインドウ処理を行って歩行者の存在確率を計算し、その結果から隣接する多くのスケール画像における歩行者の存在確率を推定し、高い存在確率を持つ領域にサンプリングを集中させることで歩行者検出に必要なサンプル数を大幅に削減した。CoHOG特徴量を用いて従来手法と比較した結果、従来手法と同等の検出精度を維持した状態で約2.5倍の高速化が実現可能であることを確認した。

##### 2. サポートベクターマシンの(SVM)識別処理におけるソフトカスケードを用いた高速化アルゴリズムの提案

検出モデルの複雑化は識別処理の負荷を大きく増大させており、その計算量を削減するための手法が求められている。機械学習の一つであるブースティングでは、計算量削減手法として識別能力の低い複数の識別器を従属接続して明らかに検出対象でない入力に対する処理を早い段階で打ち切るカスケード構造を生成するアルゴリズムが存在するが、高い汎化能力を持つSVMではカスケード構造を人が直接設計するしかなく、効率の良いカスケード構造の生成手法はまだ実用に至っていない。本論文では、SVMによる識別処理の高速化を実現するため、SVMで生成した多次元の識別器を複数部分に分割し、各部分をカスケードの一種であるソフトカスケードに適するよう並べ替え、ソフトカスケード化することで高速な識別処理を実現した。CoHOG特徴量を用いて従来のSVM識別器と比較した結果、従来手法と比べて最大100分の1の計算量で同等の検出精度が実現可能であることを示した。

以上のように、統計的手法に基づく歩行者検出の高速化に関する研究は、物体検出における処理速度の改善が求められるなか、既存の検出手法の精度を劣化させることなく容易に高速化できる点で非常に有用である。これに

より、高精度かつ高速な物体検出手法の実現に貢献するものと期待できる。従って、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

【15】

氏名	片桐 雅二
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 25852 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 情報科学研究科情報システム工学専攻
学位論文名	スマートフォンの利用履歴を用いたコミュニケーション構造推定に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 竹村 治雄 (副査) 教授 尾上 孝雄 准教授 清川 清 株式会社NTTドコモ執行役員 栄藤 稔

#### 論文内容の要旨

本論文では、スマートフォンの利用履歴を分析・活用することによって、利用者および社会を理解することを目指して行った研究について述べる。特に、社会は人ととの間にコミュニケーションがなされて構成されていることに着目し、コミュニケーション構造の推定を試みる。スマートフォンは従来の携帯電話端末と比較して多機能であり、より多くの日常的活動に活用されることが期待されるため、その利用履歴には個人や社会を表す有用な情報が含まれることが想定される。そこでこの利用履歴を分析することにより、誰と誰との間にどのようなコミュニケーションがありどのような影響を及ぼしあう関係であるのかを推定する。具体的には、クチコミ情報を発信しているのは誰で、その影響を受けやすいのは誰か、あるいは直接交流（コミュニケーション）のある友人は誰と誰かを推定する。

スマートフォンの利用傾向とコミュニケーション構造の間の関係は明らかでないため、本研究においては、スマートフォンを用いた大規模なモニター実験（約160人、6か月間）を行い実履歴データを収集するとともに、アンケート調査もあわせて行い、コミュニケーション状況を把握し、これらを用いて仮説検証型の解析研究を行う。

まずは、スマートフォンにおけるアプリケーションの利用順序には、社会構造（人間関係）による影響（インフルエンス）が反映されているとする仮説に基づき、潜在特徴モデルを構築すると、利用順序の予測が高精度に可能となることを示す。また、潜在特徴モデルと予測精度の関係を考察し、影響関係においては潜在グループ構造が存在することを示す。次に、スマートフォンのアプリケーション利用履歴と友人関係情報が既知であるとして、実際にクチコミ等によって周囲に直接影響を及ぼすインフルエンサを推定・抽出する手法を提案する。さらには、スマートフォンの利用履歴を用いて、友人関係ネットワークの一部しか得られない場合でも、友人関係を半教師付学習により求める手法を提案する。