

博士學位論文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第18号

2002年2月・3月

京都産業大学

— は し が き —

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条の規定による公表を目的とし、平成14年2月25日及び同年3月23日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を収録したものである。

学位番号に付した甲は学位規則第4条第1項によるもの（いわゆる課程博士）であり、乙は同条第2項によるもの（いわゆる論文博士）である。

氏名(国籍)	BEN ABDELAZIZ Faten (チュニジア)
博士(専攻分野)	博士(経済学)
学位記番号	甲経第2号
学位授与年月日	平成14年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	Female Labour Force Participation in Japan and Tunisia "A Comparative Study" (日本とチュニジアにおける女性労働“比較研究”)
論文審査委員	主査 筒井清子 教授 副査 渡辺利得 教授 〃 柳原範夫 教授

論文内容の要旨

本論文は経済においては先進国であり、仏教に基づく社会的文化的背景を持つ日本と発展途上国でイスラム教の国であるチュニジアにおける女性労働の比較研究である。

この研究の目的は①両国の経済的社会的文化的違いが女性の働く意識に対していかなる影響を与えるか、②均等な雇用機会を実現するための条件の2つを明らかにすることである。女性労働全般に関しても論じられているが、主として高学歴のホワイトカラーの女性労働について考察している。

序章では、世界が実現を求めている公正な社会 (fair society)、ジェンダー・フリーの社会は基本的な観念や社会構造の変革を人々に求め、伝統的ジェンダーに基づく役割分担から男女の社会、家庭、職場への共同参画へ変えるものである。

第1章では、女性労働に関する法律について考察している。人権の確立と男女平等の達成は国連が掲げている目標であり、国際的にはジェンダー・フリーの社会 (男女共同参画社会) の実現が求められている。まず国際的基準となっている国連の女子差別撤廃条約、ILOの労働条約 (第100号、第111号、第156号条約) を概観し、条約を批准したメンバー国に課

せられている条件整備が両国においていかに行なわれているかを検討している。女子差別撤廃条約は国連加盟の90%弱の国が批准しており、両国も批准しているため、それに基づいて差別の根源とされる伝統的男女役割分担意識の変革、差別をなくすための法律の制定を含む措置をとる義務が課せられている。そこでまず、両国の法律の制定、行動計画の策定等の措置について検討し、その結果、法律の制定だけでは男女平等は達成されず、それを促進するためには、他の措置（ポジティブ・アクション等）が必要であると論じられている。

第2章 女性労働参加の理論では、女性労働の研究のためのフレームワークを構築するために、先行研究である経済学的アプローチ（女性労働参加理論、ケインの理論）、社会学的アプローチ（ライフサイクル論、フェミニズム論、母性イデオロギー論）を検討することによって、日本とチュニジアの女性労働の特徴に基づく女性労働のモデルが構築されている。それらは、ライフサイクルモデルに従ったものである。具体的には、年齢、家庭の状況、婚姻状態、教育の4つの要因によって分析が行なわれている。

第3章では、前章で選択した4つの要因を検討することによって、日本とチュニジアにおける女性の労働参加の特徴を明らかにしている。①年齢：日本では、結婚、出産、子育てで退職し、子供の手が離れると再就職するケースが多く、年齢階級別労働力率は30-34歳層で落ち込むM字型を描いている。これは日本の女性労働の特徴である。それに対してチュニジアでは、全体として、労働力率は日本よりも低いが、落ち込みはみられない—山型を描いている。再就職は稀で、高学歴の女性は働き続け、低学歴の女性は経済的に可能なら子育てで退職する。両国の間には意識の違いも存在する。②家事：日本では家事は合理化されており働くかどうかの決定は子供との関係によるのに対して、チュニジアでは、家事の合理化は進んでおらず、女性は家族の世話と家事で忙しい。③婚姻状態：日本では雇用慣行の変化で変わりつつあるとはいうものの、ダグラス—有沢法則が当てはまり、高学歴既婚女性の専業主婦率が高いが、チュニジアでは賃金が低いために二人の所得が必要である。④教育：日本では全般的に高学歴化しているが、チュニジアでは、低学歴の比率が高い。日本の高学歴女性は、卒業直後は、労働力率は93%と非常に高いが、30-34歳層で60%まで低下し、以後女性全体の労働力率のようにM字型ではなく、35歳以降あまり上昇しないキリン型を描いている。それに対して、チュニジアでは、働き続け逆U型となっている。この両国の違いについても論じられている。

第4章 女性労働と労働市場では、両国の女性労働の違いは、労働市場、雇用慣行、意識等の側面から分析され、論じられている。女性が支配的な職業（女性が60%以上を占めて

いる)、ジェンダーによる差別を検討し、チュニジアの方が男性職業が多いと結論付けている。

第5章 女性労働と雇用では、「日本の雇用システムと女性労働」と「チュニジアの雇用システムと女性労働」との比較を行ない、日本では、女性の仕事に対する意識と態度はネガティブであり、女性が直面している問題は①仕事と家庭の調和・・・障害を除去するためには柔軟な雇用慣行、平等な雇用機会、②意識の変革をあげている。他方、チュニジアについては、基本的には企業は家族経営が多く、意思決定は家族が行ない、トップにはなれないし、強い労働の流動性がある。高学歴の女性は卒業後働くのが普通である。結論として、両国の間には高学歴の女性の意識と態度には大きな違いがあり、雇用に対して異なった行動をとることが明らかにされている。

第6章 ジェンダー・フリーISOシステムでは、ISO 9000（管理に関するもの）とISO 14000（環境に関するもの）について詳述し、ISOの認可を得るためには、法律の遵守、ポジティブ・アクション、オーディット等が必要であるから、ISOを獲得すれば、次のような利点がある。すなわち、優秀な応募者を惹きつける、従業員のモラルの向上、意識の変化、労働条件の透明性があげられている。

結論として、ジェンダー・フリーの社会を実現するためには、法律の制定、ポジティブ・アクションだけでは実現されず、ISOや消費者の力を借りてボトムアップとする方策を示唆している。

終章では、公正な社会、ジェンダー・フリーの社会を作り出すための国際基準であるILO条約に基づいてメンバー国では法律の制定、ポジティブ・アクションなど実現のための措置がとられているが、まだまだ不平等である。条約、法律の考察をしたが、特に注目したのは教育である。ジェンダーによる女性の不公正な扱いは人権問題であり、ジェンダー・フリーな雇用政策によってのみ、ジェンダー・フリーで公正な社会の実現が可能になるであろうという言葉でこの論文を終っている。

論文調査結果の要旨

この論文は次の点で評価することができる。

これまでの女性労働の国際比較の先行研究では、欧米諸国との比較で行なわれてきたが、

先進国である日本と発展途上国であるチュニジアとの比較は初めての研究である。社会的、経済的、文化的にかなり違うこの2国を比較するのはかなり難しい面もあったが、チュニジア出身ということもあり、また、日本に6年間住み、修士論文（「日本の雇用管理と賃金制度における変化」）で日本の経営について研究したこともあって、実感としても、比較することができ、独創的な比較研究になったと思われる。

また、はじめに女性労働についてこれまでの先行研究である社会学的、経済学的研究を行なった後に、両国の比較のために独自のフレームワークを構築し、それをもとにして分析を行っており、論理的構成もしっかりしている。

両国の比較で最も注目すべき研究成果は、高学歴女性の就業について、両国で全く異なる結果を得たことである。すなわち、日本の高学歴女性は卒業直後の労働力率は非常に高いが、以後、低下し、中高年ではあまり上昇しないキリン型であるのに対して、チュニジアの高学歴の女性は働き続け、逆U型を描いている。意識、態度、雇用慣行、子供の数（出生率の差）、平均寿命の差等、詳細にその原因を分析し、両国の女性労働の違いを鮮明にしたことは評価できるであろう。

さらに、ジェンダー・フリーの経営を実現するためには、法律の制定や行動計画の策定、ポジティブ・アクションだけではなく、ボトムアップの方法として、ISO、消費者の力を方策として示唆したことも注目に値するであろう。

社会の力を利用して、女性の均等な機会と均等待遇を確保しようとする試みは、米国では女性を活用し、ファミリー・フレンドリーである企業のファンドを発売し、効果をあげているが、ISO9001をHRM、人的資源管理（特に女性に対する）に、企業イメージとの関係で、適用することによってISOは有効ではないかとの示唆は女性の雇用に関して初めての提示ではないかと思われる。これからISOがジェンダー・フリーの経営を実現するための方策として採用される可能性は十分にあると考えられ、ISOに言及した意味は充分にあり、独自の示唆であるといえよう。

以上のように、この論文は両国の統計、アンケート調査に基づいて理論の展開がなされており、論理性、独創性があり、ISOという新しい知見も示されている。女性労働の現状、問題点、均等な取り扱いをするための方策を日本とチュニジアとの比較において論じた意欲的な論文である。よって、本論文は経済学博士の学位論文として価値あるものと認める。

氏名(本籍)	秋田 薫 (京都府)
博士(専攻分野)	博士(生物工学)
学位記番号	甲工第3号
学位授与年月日	平成14年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	発達期マウス中枢神経組織における Tn 抗原の発現と コアタンパク質の同定及び生物学的意義の検討
論文審査委員	主査 中田 博 教授 副査 米澤 勝 衛 教授 〃 竹内 実 教授

論文内容の要旨

発達期の正常マウス中枢神経組織に癌関連糖鎖抗原の1つである Tn 抗原が発現していることを明らかにした。特に、発達期脳の大脳皮質、小脳、視床において強い発現が確認された。大脳皮質では皮質層の形成に伴い、プレプレート、辺縁層、サブプレート、中間層に Tn 抗原が検出され、層構造の形成が終息した成体では、発現は確認されなかった。また、小脳では、胎児期ならびに生後初期において、それぞれ外顆粒層直下及び分子層や小脳核周辺に Tn 抗原が確認された。さらに、視床での発現も時期特異的であり、視床神経細胞からの神経突起が大脳皮質へと伸長し始める時期にのみ視床-大脳皮質経路の神経線維に発現が見られ、経路が決定された段階では、発現は劇的に減少した。このような時期及び部位特異的な発現は、神経回路形成過程における Tn 抗原あるいは本抗原を持つ糖タンパク質の機能的側面を示唆している。

さらに、発達期マウス脳において、Tn 抗原は 200-350kDa と 140kDa の糖タンパク質上に発現し、その発現は胎児期から検出され、生後初期に増加した後、加齢に伴って急激に減少していることが明らかになった。Tn 抗原を持つ分子の同定を行う目的で、生後5-7日目のマウス脳から抽出した試料を、硫酸アンモニウム沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、免

疫親和性クロマトグラフィー、塩化セシウム密度勾配遠心分離、ゲルろ過により精製し、湿重量140 gの脳から3.2 μ gの精製標品を得た。また、SDS-PAGE後、ゲルから抽出することにより2種のTn抗原を持つ糖タンパク質を分離した。それぞれの分子のN末端アミノ酸配列の解析を行ったところ、両分子は発達期の脳に多く発現するシンデカン-3 (N-シンデカン) であることが明らかになった。興味深いことに、200-350kDaと140kDaの分子のN末端アミノ酸配列は、それぞれシグナル配列に続くアミノ酸配列及び102番目から始まるアミノ酸配列と一致した。200-350kDaのシンデカン-3は、脳より塩溶液で抽出され、内在性プロテアーゼにより膜貫通領域が切断されたものと考えられる。この性質は、本分子の細胞質領域を認識する抗体が大半の200-350kDaのシンデカン-3に反応しないという報告と一致する。一方、140kDaのシンデカン-3に関するこれまでの報告では、生合成途中のヘパラン硫酸鎖が付加されていないシンデカン-3と考えられているが、本研究での結果は、この140kDaの分子が、内在性プロテアーゼによりプロセスされ生じている可能性を示唆している。よって、本来、膜貫通型ヘパラン硫酸プロテオグリカンとして合成されるシンデカン-3は、発達期の脳において、少なくとも2箇所の部位において、内在性プロテアーゼによりプロセスされることを示している。その結果、生じたシンデカン-3の断片の分子形態および組織内分布の違いは、それぞれの生物学的機能の違いにも反映されていることが予測される。

次に、発達期の脳におけるシンデカン-3の生物学的役割について検討する目的で、シンデカン-3コアタンパク質を修飾しているヘパラン硫酸鎖やTn抗原などの糖鎖を介してシンデカン-3と結合する分子を検索した。この結果、ヘパリン親和性クロマトグラフィーにより、ヘパラン硫酸鎖を介してシンデカン-3に結合する分子を部分精製し、このうちの1分子がコンドロイチン硫酸プロテオグリカンであるニューロカンであることを明らかにした。また、牛顎下腺ムチンをシンデカン-3のムチン様領域のモデル物質として用い、牛顎下腺ムチン-セファロースによる親和性クロマトグラフィーを行った結果、ニューロカンと同様の分子量を持つ分子が2価の金属陽イオン依存的に結合することが確認された。ニューロカンにはレクチン様領域が存在することから、この領域を介したシンデカン-3上のO結合型糖鎖との相互作用も予想される。ニューロカンとシンデカン-3は、発達期の脳において共通の分布を示すことから、実際に生体内においても相互作用している可能性が大きく、何らかの生物学的意味を持つものと考えられる。

論文調査結果の要旨

本研究は、癌関連糖鎖抗原の一つである Tn 抗原の生物学的意義を解明する目的で開始した。同抗原は多くの上皮性癌に発現する抗原であるが、癌性変異との関連でその意義についての報告は皆無である。胎児レベルで本抗原が見出されるならば、成長過程において、その発現は消失するはずであり、機能的側面との関連を予測することも容易ではないかと考えた。この着想は、極めて自然なものであるが、発生過程における生物学的現象との関連でとらえることは、当研究室では初めての試みであり、発生学的知識および方法論において手探りの状態からの出発であった。このような状況からのスタートにもかかわらず、最終的には、**First Author**で2つの英語論文にまとめた本人の努力研鑽を大いに評価したい。また、組織化学的な研究結果を示す技術も洗練されたものであり、発表されたジャーナルの表紙を飾っていることも付記しておきたい。

内容的には、先ず発達期マウス中枢神経系に時期および部位特異的に本抗原が発現していることを見いだした。すなわち、本抗原は胎児期から生後一週間程度まで発現し、大脳皮質、小脳などに特徴的に分布していることを明らかにした。大脳皮質では、胎児期の層構造の形成過程に発現し、胎児期12日では、プレプレート、14日では辺縁層やサブプレート、18日では中間層に顕著な発現を認めた。さらに、興味深い知見は、胎児期14日に視床から大脳皮質へと伸びる神経線維に特徴的に Tn 抗原が発現し、18日までに同抗原は消失するという現象を見いだしたことである。このような極めて短期間の発現は、機能的に重要な役割を持っていることを示唆しており、今後の展開が期待される。また、小脳においても胎児期12日の小脳原基では辺縁部、16日では小脳神経核細胞周辺部や分子層に特徴的な発現を見いだした。発生期の神経組織における糖鎖抗原の発現分布を明らかにした報告はほとんどなく、価値の高い研究といえる。

また、組織化学的染色の方法についても、通常のタンパク質に適応されている方法では、再現性に乏しく問題があった。様々な改良を加え成功したものであることも評価したい。

このような組織化学的な研究結果を踏まえて、分子のもつ機能を検討するためには、生化学、分子生物学的研究に進む必要がある。Tn 抗原の発現時期および部位より、同抗原あるいは抗原をもつ糖タンパク質が、神経細胞の移動、接着、突起伸展やシナプス形成などの神経発達期における重要な過程に関与する可能性があり、コアタンパク質の同定は重要である。

生後5-7日のマウス脳を調製し、1%トリトンX-100を含む溶液を用いて抽出し、硫酸分画、イオン交換クロマトグラフィー、抗Tn抗体を用いた免疫親和性クロマトグラフィー、塩化セシウム密度勾配遠心分離により、電気泳動上で分子量200-350kDaのスミヤ状の糖タンパク質を単離することができた。この過程で、マイナー成分として分子量140kDaの糖タンパク質も検出された。前者は塩溶液のみでも抽出可能であるのに対し、後者は抽出に界面活性剤が必要であった。また、前者はヘパリチナーゼ感受性であるのに対し、後者は同酵素によって消化されなかった。しかしながら、V8プロテアーゼ処理を行うと両分子ともに90kDaの分子となった。また、O-グリコプロテアーゼに対して両分子ともに消化された。従って、200-350kDaの分子は、ヘパラン硫酸鎖とムチン型糖鎖を持ち、140kDaの分子は、ムチン型糖鎖をもつことがわかった。さらに、V8プロテアーゼ処理の結果より、共通のコアタンパク質をもつことも予想された。さらに、両分子のN末端アミノ酸配列を解析した結果、いずれの分子もシンデカン-3の部分配列に一致することがわかった。また、抗マウスシンデカン-3抗体に反応することからもシンデカン-3であることがわかった。以上の結果、高分子のシンデカン-3は、塩溶液でも抽出可能であることも加えて、膜貫通領域を切断されたエクストドメインからなるシンデカン-3であると考えられる。低分子のシンデカン-3は、抽出に界面活性剤を必要とすることも加えて、ヘパラン硫酸鎖の結合したN-末端領域をプロセスされた膜結合型シンデカン-3であり、従来、指摘されてきたような生合成中間体ではないことを示している。

シンデカン-3に関する組織化学的な研究は、生後数日の脳を用いておこなわれてきた。その時点でのシンデカン-3は、大脳皮質や小脳に全般的に分布している。本研究によってシンデカン-3が胎児レベルでは、極めて特徴的な分布を示すことになり、シンデカン-3の機能をよりクローズアップする結果となった。

次に、Tn抗原あるいはシンデカン-3と相互作用する物質を検索することからその生物学的機能の解明の糸口を見出そうとした。脳に存在する様々なタンパク質を電気泳動し、膜に転写後、ビオチン化シンデカン-3と結合する分子を網羅的に検索した。この方法は極めて微量な結合タンパク質の検出が可能であり、新たな結合タンパク質を見出すことに成功した。このタンパク質についても精製後、N末端アミノ酸配列を解析した結果、ニューロカンであることが明らかとなった。ニューロカンは分子内にレクチン様ドメインをもっており、このドメインを介した結合である可能性が高く、新たな知見となった。また、未同定であるが、

シンデカン-3のムチン様ドメインを介した結合タンパク質も見いだしており、神経組織のネットワークの一部を形成する分子形態を解明する糸口となる可能性がある。

このように、Tn抗原の発現の組織化学的研究に始まって、神経組織を形成する分子の相互作用の解明を含む分子生物学的研究へと進展してきた。このような展開は、研究の各ステップで、十分な考察と卓越した手法に裏付けられたものであり、本論文は博士論文として十分な内容を持つものと判断される。

また、博士論文発表会においても、発表内容、質疑応答のいずれにおいても極めてレベルの高いものであったことを追記しておく。

氏名(本籍)	清水昭男 (東京都)
博士(専攻分野)	博士(生物工学)
学位記番号	甲工第4号
学位授与年月日	平成14年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	Studies on Two Alternatively Spliced Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Isoforms (選択的スプライシングによって生じる2つの線維芽細胞増殖因子受容体3アイソフォームに関する研究)
論文審査委員	主査 船越育雄 教授 副査 岡山 實 教授 〃 山岸 博 教授

論文内容の要旨

細胞増殖因子の一種である線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor; FGF) は細胞に対して増殖促進作用を示すだけでなく、分化誘導因子としても働き、多細胞生物の発生と生命維持に必要不可欠な分子である。FGFは細胞表面に存在するFGF受容体 (FGF Receptor; FGFR) に結合することにより、そのシグナルを細胞内に伝達する。FGFRは膜貫通型の受容体であり、細胞内部分にチロシンキナーゼ領域を有している。FGFの結合したFGFRは二量体化するとともに、自らが持つチロシンキナーゼ活性により、その細胞内領域の存在するチロシン残基を自己リン酸化する。リン酸化されたチロシンは細胞内のシグナル伝達分子と結合し、FGFに発したシグナルを細胞質を経て、核へと伝える。

哺乳動物のFGFRはこれまでに4種類同定されているにすぎない。わずか4種類のFGFRが23種類もあるFGFのシグナルをどのようにして区別し得るのかは、未だ解決されていない重要な問題である。FGFR1、FGFR2では一種類の一次転写物から選択的スプライシングにより、複数の分子が合成されることが知られている。申請者はこの選択的スプライシング

によって受容体の数を増やすことこそが、多様な FGF に対応する手段ではないかと考え、新たな FGFR アイソフォームの探索を試みた。その結果、FGFR3 の 2 つの新規アイソフォームを見出し、その構造解析を行なうとともに、これらのアイソフォームが異なる生物学的機能を持ち、発現する細胞により異なる作用を発揮することを明らかにした。これらの内容は以下のように 3 章に分けて記述されている。

第 1 章では培養軟骨前駆細胞が軟骨に分化する過程で、FGFR1、FGFR2、FGFR3 がどのように発現してくるか解析することにより、軟骨形成時での FGF-FGFR シグナルの役割を調べた。この過程で新規の FGFR3 アイソマーである FGFR3 Δ AB を見出し、その構造を明らかにした。このアイソフォームは細胞外領域のアシッドボックスを欠く分子であった。そこで、FGFR3 と FGFR3 Δ AB とが持つ機能の違いを解析するため、内在性の FGFR を持たない前駆 B 細胞にこれらの受容体を強制発現させ、さまざまな FGF に対する応答を調べた。いずれの受容体を発現させた細胞も FGF1 ~ FGF9 に応答して細胞増殖を示したが、FGF2 に対しては顕著な違いを見せた。FGFR3 は FGF2 に対してほとんど親和性がないことが知られているが、FGFR3 を強制発現させた前駆 B 細胞でも、FGF2 による細胞増殖促進効果はほとんど見られなかった。一方、FGFR3 Δ AB を発現した細胞は FGF2 に反応し、顕著な増殖を示した。この結果から、申請者は FGFR3 の細胞外領域は FGF2 に対する潜在的結合能力をもっているが、アシッドボックスドメインの存在が FGF2 の FGFR3 に対する結合を阻害している可能性を指摘した。すなわち、細胞外領域をコードするエクソンの選択的スプライシングが FGFR3 のリガンド特異性にきわめて大きな影響を与えていると考えている。しかし、アシッドボックスが FGF2 の結合を直接阻害しているのか、それとも FGFR3 の FGF 結合領域のコンフォメーションが、アシッドボックスの存在により大きな変化を受けた結果、阻害効果が表れたのかは本研究では明らかにされていない。

第 2 章では FGFR3 または FGFR3 Δ AB を軟骨前駆細胞に強制発現したときは、前駆 B 細胞にこれらの受容体を強制発現させた場合とは異なり、FGF1 刺激に応答して細胞増殖が抑制されることを示した。FGFR3 を発現した細胞は FGF1 刺激により培養皿への接着性を失い、形態を球状に変え、増殖が完全に止まった。一方、FGFR3 Δ AB を発現した細胞は FGF1 応答して細長く伸張した形態に変化したものの、細胞増殖は完全には停止しなかった。そこで、FGFR3 を発現させた細胞と FGFR3 Δ AB を発現させた細胞とでは、なぜ細胞増殖抑制効果に違いが現れるのかを明らかにするため、細胞内シグナル伝達系を調べた。その結

果、FGFR3発現細胞ではSTAT1のリン酸化と、CDKインヒビターであるp21^{CIP1}の発現が見られたことから、これらを経由するシグナル伝達系が細胞増殖抑制に関与していることが確認された。これに対しFGFR3 Δ AB発現細胞ではSTAT1の活性化は見られず、MAPキナーゼの強い活性化とp21^{CIP1}の発現が観察されたことから、FGFR3 Δ AB発現細胞ではFGFR3発現細胞とは異なる細胞内シグナル伝達系が細胞増殖抑制に働いているとの結論に達した。

第3章には、ヒト扁平上皮癌由来のDMJ-1細胞に発現している、もう一つのFGFR3アイソマー（FGFR3 Δ TM）について記載されている。このアイソフォームは細胞外の免疫グロブリン様ドメインⅢ（IgⅢ）の後半から膜貫通領域までを欠いており、同じ分子どうしでホモ二量体を形成して細胞外に分泌される。また、FGFR3 Δ TMにFGF1とFGF2が結合することは、化学架橋法により証明された。FGFR3 Δ TMが生理的にどのような役割を演じているかは明らかになっていないが、FGFのアンタゴニストとして機能しているのではないかと申請者は考えている。これはDMJ-1細胞には膜貫通型のFGFR2、FGFR3、FGFR4がいずれも発現していることから、FGFR3 Δ TMは細胞回りの環境に存在するFGFと結合することにより、膜結合型FGFRにシグナルが伝達されるのを阻害するものと予想している。さらに、このような自己分泌様式の阻害だけでなく、周囲の細胞への傍分泌様式の阻害にもFGFR3 Δ TMは関与している可能性があるとして申請者は指摘している。

以上の三つの研究により申請者は、①細胞は選択的スプライシングによって多様なドメイン構造をもつFGFRをつくり出す能力を持っていること、②ドメイン構造が変わるとFGFRの生物学的機能に大きな影響が表れること、③このことがFGF-FGFRシグナル伝達系を通じた細胞機能の調節に重要な役割をはたしていることを明らかにした。

論文調査結果の要旨

線維芽細胞増殖因子（FGF）は細胞の外から細胞にさまざまな作用をおよぼす。細胞増殖を促進・抑制する場合もあれば、細胞の分化を誘導する場合もある。どのような効果が現れるかは、作用するFGFより、また、作用を受ける細胞の種類ごとに異なる。FGFの情報は細胞表面に存在する線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）を通して細胞内に伝えられる。こ

れまでに、シグナルを送る側の FGF は 23 種類知られているが、これを受け取る FGFR は 4 種類しか同定されていない。わずか 4 種類の受容体がどのようにして 23 種類 FGF のシグナルを区別して細胞内へ伝え、細胞ごとに異なる効果を生み出すのかを解明することは、FGF の生物活性を理解する上で極めて重要な課題であり、本研究の最終目的でもある。

本研究の特徴の一つは、FGF の効果を見る細胞として *in vitro* で培養可能な ATDC5 細胞を利用したことである。この細胞は我国で確立された軟骨前駆細胞で、培養中に軟骨に向かって、一斉に分化する。軟骨組織では軟骨分化の必須過程である細胞凝集時に FGFR3 と細胞周期の阻害因子の一つである p21^{CIP1} が平行して発現し、細胞増殖が抑制されることが知られているが、ATDC5 細胞でもこの現象を再現できることを本研究はまず証明した。従って、ATDC5 細胞は細胞の増殖や分化誘導現象を分子レベルで調べるには、きわめて都合がよい細胞ということができる。

本研究の成果として先ず挙げられるのは、細胞には一種類の FGFR3 遺伝子から複数の FGFR アイソマーをつくりだす機構があり、FGFR3 にはこれまで知られていたよりも多くの分子種が存在することを明らかにしたことである。FGFR1 と FGFR2 については、一種類の一次転写産物から選択的スプライシングにより複数の分子が合成されることが既に知られている。本研究では、選択的スプライシングにより生ずる 2 種類の FGFR3 アイソマー (FGFR3 Δ AB、FGFR3 Δ TM) を同定し、選択的スプライシングにより分子種を増す機構が FGFR 共通の機構であることを明らかにした。

第二の成果は、異なる FGFR3 アイソマーを発現している細胞は、FGF 刺激に対して違った応答を示すことを示したことである。FGFR3 または FGFR3 Δ AB を強制発現した前駆 B 細胞が FGF2 刺激に対して示す細胞増殖促進活性の違いは、その顕著な例である。これらのアイソマーを強制発現した培養軟骨前駆細胞は FGF1 刺激に対して、さらに興味ある応答の違いを示す。FGFR3 発現細胞では細胞増殖が完全に止まり、細胞は丸くなる。一方、FGFR3 Δ AB を発現した細胞では細胞増殖の抑制は完全ではなく、細胞は細長く伸展した状態となる。本研究では、この違いが起る原因について追求し、両受容体が細胞内の異なるシグナルなる伝達経路を使って情報を伝えている可能性を指摘しており、原因究明の基礎をつくったものとして高く評価できる。

第三の成果は同じ FGFR3 を発現した細胞であっても細胞が違えば FGF 刺激に対して違った応答を示すことを示したことである。既に述べたように、FGFR3 を強制発現した前駆 B

細胞は FGF 刺激により細胞増殖が促進されるのに対し、同じ受容体を発現した培養軟骨前駆細胞は細胞増殖が抑制されるのはこのことを如実に示している。

第四の成果はヒト扁平上皮癌由来の DMJ-1 細胞に発現しているもう一つの FGFR3 アイソマー (FGFR3 Δ TM) が二量体の可溶性受容体として細胞外に分泌されていることと、FGF1 および FGF2 と結合する能力を持つことを明らかにしたことである。申請者はこのアイソマーが細胞外で FGF のアンタゴニストとして作用している可能性についても指摘しており、FGFR の新しい機能として注目される。

本研究内容を総合すると①細胞は選択的スプライシングによって多様なドメイン構造をもつ FGFR をつくり出す能力を持っていること、②ドメイン構造が変わると FGFR の生物学的機能に大きな影響が表れること、③このことが FGF-FGFR シグナル伝達系を通じた細胞機能の調節に重要な役割をはたしているとの結論を導くことができ、貴重な成果といえよう。本論文の内容は、既に欧文専門誌 3 紙に分かれて掲載されており、専門分野からも高い評価を受けている。

このように、本申請論文には線維芽細胞増殖因子受容体研究の発展に寄与する最新の成果が記載されており、博士論文として十分な内容をもつものと判断される。

氏名(本籍)	棟居 聖一 (山口県)
博士(専攻分野)	博士(生物工学)
学位記番号	甲工第5号
学位授与年月日	平成14年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	細胞膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン、 シンデカン-2によるアクチン細胞骨格形成の制御
論文審査委員	主査 岡山 實 教授 副査 中田 博 教授 〃 船越 育雄 教授

論文内容の要旨

細胞外マトリックス(以下、ECMと称する)は、多数の機能ドメインを含む、複数の分子からなる超分子複合体構造で、それを構築する細胞種およびその局在により二つ大別される。ひとつは上皮性細胞の形成する基底膜で、上皮組織と結合組織とを分離する境界薄層膜として存在する。基底膜に整列して接着する上皮性細胞には細胞極性が生じる。いまひとつは間質細胞の形成する間質型ECMで、産生細胞の周囲を取り囲む無定形構造のため、間質細胞は細胞極性をもたない。これらのECMは組織形成時に形態誘導能を示し、また、形成された形態の維持に中心的な役割を担っている。従って、胚における形態形成、成体における創傷治癒、腫瘍形成の過程において、ECMには劇的な組成変化及び形態的变化が生じる。細胞は、それらの変化に応答して増殖、分化、移動といった種々の細胞動態を決定する。このようなECMと細胞との相互作用を仲介する媒体が細胞膜上のECM受容体である。

ECM受容体として最も良く研究されているインテグリンは、フィブロネクチン(以下、FNと称する)、ラミニン、各種コラーゲン、テネイシン等、種々のECM成分に対して特異的あるいは重複的に結合する数種の α 、 β サブユニットの組合せからなるヘテロ二量体ファミリーで、それぞれのリガンド結合依存的に、細胞内でアクチン繊維に結合性をもつタンパ

ク質と結合して細胞骨格形成に寄与している。もう一群のECM受容体として、本申請論文の中心的テーマであるシンデカンファミリーが最近同定され、現在までに、哺乳類で4分子種、ニワトリで3分子種、アフリカツメガエルで3分子種、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、ウニ、ホヤ、線虫で各1分子種が同定されている。シンデカンは、細胞膜一回貫通のI型膜タンパク質で、数本のヘパラン硫酸鎖が共有結合している細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、短い細胞質ドメインからなる。シンデカンの特徴は、リガンド結合部位が構造的多様性を持つヘパラン硫酸鎖である点である。そのためシンデカンは固相、液相を問わず、ヘパリン結合性の細胞外活性分子の受容体となる可能性を有している。実際、多くのECM構成成分に含まれるヘパリン結合ドメインにシンデカンが結合し、アクチン細胞骨格形成に寄与することが示されている。これは、インテグリン、シンデカンのようなECM受容体に共通する機能とも考えられる多様なリガンドとの結合が、どのような機構で細胞内に特異的情報をもたらすかは未だ明確にされていないが、1) リガンドとの結合様式の違い、2) 細胞質部位の構造的相違、3) 接着する細胞の状態および種類の違い、等が推論されている。

このような背景のもと、本申請者の所属する研究室（以下、所属研究室と称する）は「がん転移の生起を腫瘍組織の形態およびその形成過程の側面から解明する」という研究課題に取り組んでおり、これまでに、マウス肺癌から転移能の異なる腫瘍細胞クローンを樹立し、分子、細胞、個体レベルで互いに検証可能ながん転移実験モデル系を作成してきた。申請者が研究に着手した時点での具体的な研究背景は次の通りである。1) マウスの肺に自然発生したルイス肺癌3LLから転移能の異なるクローン性細胞株（低転移性細胞株P29、中転移性細胞株LM12-3、高転移性細胞株LM66-H11）が樹立されていた。2) これらの株細胞が生体内腫瘍組織形成において異なるECM依存性を示すことが明らかにされていた。即ち、強い間質誘導能を持つP29細胞が、腫瘍内に誘導した宿主間質細胞の形成するFNに富んだ間質型ECM依存的腫瘍組織形成を示すのに対し、間質誘導能を持たないLM66-H11細胞は、FNを含まない基底膜依存的腫瘍組織形成を示す。3) 従って、前者が細胞極性を持たない低分化型であるのに対して、後者は一定の細胞極性を示す中分化型腫瘍組織像を呈する。4) 培養下におけるECM成分に対するこれらの細胞の応答性が生体内のECM依存性を反映していることが明らかにされていた。即ち、FN基質に対して、P29細胞がストレスファイバー（以下、SFと称する）を形成して伸展するのに対して、LM66-H11細胞には皮質型アクチン（コルティカルアクチン；以下、CAと称する）形成が誘導される。5) これらの応答性

が、フィブロネクチン受容体であるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ とシンデカン-2の協調作用によるものであることが明らかにされていた。このような状況下で、申請者は、「細胞膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン-2によるアクチン細胞骨格形成の制御」という課題を分担し、ECMによるアクチン細胞骨格形成制御の分子的背景を明らかにするとともに、それらのがん転移における寄与を明らかにすることを研究目的とした。

研究目的を達成するための第一歩として、申請者は解析系の単純化に着手している。培養下での細胞接着基質として、FN単分子を用いるとともに、FN中に含まれる機能ドメインの組換えペプチドを用いて、ECM由来の情報の単純化に成功した。即ち、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ のリガンドであるRGD配列を含んだⅢ型レピート8番-10番を含む組換えポリペプチド（以下、C-274と略）、ヘパラン硫酸鎖に対するリガンドであるC-末端ヘパリン結合ドメインを含むⅢ型レピート12番-14番からなる組換えポリペプチド（以下、H-271と略）、および両ペプチドをメチオニン残基で連結した組換えポリペプチド（以下、CH-271と略）を接着基質として使用した。その結果、アクチン細胞骨格形成の誘導においてCH-271基質がFN基質の完全な代用となりうること、即ち、P29細胞内にSF形成が、LM66-H11細胞にはCA形成が誘導されることが示された。C-274のみを基質にすると、両株細胞ともにCAが形成されることから、C-274-インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ を介したシグナルはCA形成をもたらすことが示された。H-271基質上で、P29細胞が糸状仮足（以下、FPと称する）形成を示すのに対して、LM66-H11細胞は接着するが、殆ど伸展しないことが示された。これらの結果に基づき、申請者は、FN基質と両株細胞のFN受容体との関係を以下のように考察した。細胞はFN接着依存的に、1) インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ およびシンデカン-2を十分量発現している場合には、SF形成を、2) インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ 発現が十分でシンデカン-2発現が閾値以下の場合には、CA形成を、3) 前者が閾値以下で、後者が十分発現している場合には、FP形成を、示すと推察した。この仮定を検証するため、申請者は、両株細胞のシンデカン-2発現を人為的に操作して、FN基質接着依存的細胞応答性を検討した。即ち、高発現株P29細胞にシンデカン-2mRNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入して発現を抑制し、一方、低発現株LM66-H11細胞にはシンデカン-2cDNAを導入して高発現クローン（H11-SN2細胞株と命名）を得た。前者がFN基質上でCAを形成し、後者がSFを形成することから、上記の仮定、即ち、シンデカン-2が発現量依存的にインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ のFN結合情報を制御して細胞骨格形成を変換させることを、世界で初めて直接的に証明した。

次に、申請者は、シンデカン-2のFN基質接着がヘパラン硫酸側鎖を介していることを確認するため、FNあるいはCH-271基質に対するP29細胞の接着における、1) ヘパリン添加による競合阻害、2) ヘパラン硫酸鎖に対する単クローン抗体(F58-10E4)添加による阻害、3) ヘパリチナーゼ消化によるヘパラン硫酸除去実験、を行った。その結果、いずれの場合もP29細胞のSF形成がCA形成に変換することから、FN結合にヘパラン硫酸鎖が寄与していることを明らかにした。しかし、同一細胞が複数種のシンデカン及び他の細胞膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカンを発現していることが明らかにされている現在、ここで、示されたヘパラン硫酸鎖がシンデカン-2の側鎖であることを証明する必要性が生じた。そのため申請者はまず、両株細胞が何分子種の細胞膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカンを発現しているかを検討した。RT-PCR、ノーザンプロットの結果、両株細胞とも、シンデカン-1、-2、-3、-4及びグリピカン(糖ホスファチジルイノシトール(GPI)で細胞膜に貫入しているヘパラン硫酸プロテオグリカン)のmRNAを発現していることが示され、両株細胞間で発現量の差が見られたのはシンデカン-2のみで、他の分子種の発現レベルは極めてよく似ていた。これを確認するため、マウスシンデカンファミリー4分子種の細胞外ドメインの組換えペプチドを作成し、各々に対する抗体を作製し、タンパク質レベルでの発現量の検討を行なった。その結果、上記5分子種が細胞表層に発現されていることが確認された。このうちグリピカンは、GPI特異的ホスホリパーゼC消化により細胞表層から除去しても、細胞のアクチン細胞骨格形成に有意な変化が生じないことから、FN基質接着依存的アクチン細胞骨格形成に関与しないことが証明された。また、シンデカン-1および-3は、抗シンデカン-1および-3抗体をC-274と混合して基質にした時の両株細胞の応答性が、C-274単独基質上のそれと全く同じであることから、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ の結合情報を制御する上記活性のないことを明らかにした。

同様にC-274と抗シンデカン-2抗体を混合して基質にした場合、P29細胞にSF形成が、LM66-H11細胞にCA形成が誘導されることから、シンデカン-2が閾値をもってインテグリンの結合情報を制御することが証明された。申請者は同時に、C-274と抗シンデカン-4抗体混合基質上で、P29細胞にSF形成が誘導されることを発見した。即ち、P29細胞においては、シンデカン-2経由のシグナルとシンデカン-4経由のシグナルが同じ細胞骨格形成をもたらすことを発見したのである。非常に興味深いことに、この基質上でのSF形成は、シンデカン-4をP29細胞と同レベル発現しているLM66-H11細胞には誘導されず、細胞はCA

を形成した。この結果は、シンデカン-4を経由するシグナルは、シンデカン-2の発現量により制御されている、即ち、シンデカン-2はシグナル伝達経路において、シンデカン-4の下流に位置していることを示唆している。この推察はH11-SN2細胞が上記基質上でSF形成を誘導することからも支持された。

これに関連して、繊維芽細胞を用いた欧米の研究グループから、インテグリンと協調的に働きアクチン細胞骨格形成に関与するのはシンデカン-4であることを示唆するいくつかの報告がなされている。その根拠は、アクチン繊維を結束している接着斑におけるシンデカン-4の免疫染色による局在性であり、さらに、シンデカン-4細胞質部位との結合がプロテインキナーゼC α を活性化し、接着斑構成分子群がリン酸化され、会合体形成の促進と安定化が示唆されている。申請者の所属研究室でシンデカン-2の細胞質部位セリン残基がリン酸化されることが明らかにされていることから、申請者はシンデカン-2と-4の相互作用の機構としてシンデカン-4の細胞質部位に結合して活性化されたプロテインキナーゼC α によるシンデカン-2の細胞質部位のセリン残基のリン酸化を提唱している。最近、名古屋大学の研究グループによって作成されたシンデカン-4欠損マウス由来の繊維芽細胞が、FN接着依存的に接着斑、SFを形成することが示され、シンデカン-4は細胞骨格の形成に必ずしも必須でないことが示された。この結果は接着斑形成にはプロテインキナーゼC α 以外のプロテインキナーゼC異性体が関与するという説明も可能である。両者の関係は、今後検証される問題として残されている。しかし、申請者が示してきたようにこのシグナル伝達にシンデカン-2発現が必須であることは明らかである。

更に申請者は、現時点で、その機構を明らかにしていないが、シンデカン-2低発現、高転移性株LM66-H11細胞にシンデカン-2発現を増強させたH11-SN2細胞の自然および実験転移能がほぼ完全に抑制されることを見い出している。

本申請論文は、目的に即した解析系の選択、解析に必要なプローブの作成、段階的にかつ着実な実験の積み重ね等に優れた点が見い出される。本研究は、ECM基質接着依存的なアクチン細胞骨格制御の機構を、ECMリガンド、およびECM受容体から、また、分子、細胞、個体レベルで総合的に明らかにするとともに、今後、上記受容体を介したECMへの結合情報が、どのようなシグナル伝達を経て、アクチン細胞骨格形成制御に至るかを解明する端緒についたといえる。また、がん転移において中心的役割を果たしているのは、細胞接着

なのか、それによって誘導される特定のアクチン細胞骨格なのか、あるいはその両者なのか、を明らかにしうる段階に到達したと評価することができる。

論文調査結果の要旨

臨床の場における「がん」の最終的診断は、組織形成学的側面からの病理診断によって下される。申請論文は、腫瘍細胞の浸潤・転移の機構を、細胞生物学的、分子生物学的、生化学的手法により組織形成学的側面から明らかにしようとしたものである。申請者は、がん転移を腫瘍細胞と微小環境を構築する細胞外マトリックス（以下、ECMと称する）との相互作用の結果と位置付け、その要因はすべて腫瘍組織形成に反映されていると仮定している。それに従い、ECMに含まれる情報、その情報変換とシグナル伝達を仲介する細胞膜受容体、シグナル伝達の結果としての細胞応答、が合理的に解析できるマウスの肺癌モデル系を選択し、分子、細胞、個体レベルで互いに検証可能な優れた系に発展させ、系の利点を生かして以下の事柄を明らかにしている。

生体内での腫瘍組織形成においてECM—特にフィブロネクチン（以下、FNと称する）—接着依存性の異なるマウス・ルイス肺癌由来の転移能の異なる2つの株細胞を用い、*in vitro*におけるFN基質接着依存的アクチン細胞骨格形成を解析して、以下のことを明らかにした。1) 細胞はFNの異なる機能ドメインと結合する2種の受容体、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ とシンデカン-2とを介して基質に結合する、2) 両受容体が協調的に作用すると細胞内にストレスファイバー形成が、前者のみを介した結合では皮質型アクチンの形成が、後者のみを介した結合では糸状仮足形成が誘導される、3) 細胞の応答性はシンデカン-2の発現量によって制御されている。これらの証明のため、申請者は、シンデカンファミリーに属する4分子種各々に対する特異抗体を作成し、また、シンデカン発現の人為的操作のため、低発現株細胞への遺伝子導入、高発現株細胞の遺伝子発現抑制等、高度の手法を駆使している。

繊維芽細胞を用いたこれまでの研究により、ストレスファイバー形成においてインテグリンと協調的に作用するシンデカン分子はシンデカン-4であると考えられてきたが、本研究により、そのシグナルの生成には、インテグリン、シンデカン-2、および-4、三分子種の相互作用が必須であること、そのシグナル伝達の経路においては、シンデカン-4は上流で、シン

デカン-2は下流で作用すること、また、前者には代償的分子が存在するのに対して、後者は不可欠の分子であることが明らかにされた。さらに、特筆すべきは、シンデカン-2の発現量と腫瘍細胞転移能との間に逆相間のあることを見出し、シンデカン-4低発現、高転移性株細胞にシンデカン-2cDNAを導入して得た高発現性変異株細胞の血行性肺転移能が大きく抑制されることを証明することにより、その相関に因果関係のあることを明らかにした点である。

以上、審査委員会は慎重審議の結果、本論文が博士（生物工学）の学位論文を十分満足するものであると判定する。

氏名(本籍)	森 隆 一 (愛知県)
博士(専攻分野)	博士(数学)
学位記番号	乙理第7号
学位授与年月日	平成14年2月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
論文題目	ファイン連続関数の計算可能性
論文審査委員	主査 鷺原雅子 教授 副査 八杉満利子 教授 伊藤正美 教授

論文内容の要旨

本論文は、ファイン距離を用いることによって、ユークリッド距離に関しては不連続な関数に対しても計算可能性理論を展開できることを示すとともに、ウォルシュ・フーリエ解析の実効化を試みるものであり、序を含めて11の節から構成される。以下各節の内容を簡単に述べる。

第2節から第4節は、過去の結果から、本論文での議論に必要な事柄を解説して、第5節以降の準備とする。第2節では、再帰的関数の概念に基づいて定義され、計算可能解析の基礎となる計算可能実数(列)、計算可能関数(列)について、Pour-ElとRichardsに従って、概要を述べる。計算可能実数は、再帰的有理数列の実効的極限として定義され、計算可能関数は実数列の計算可能性を保存すること、及び、一様連続率が再帰的関数で与えられることの2条件で定義される。計算可能実数、計算可能関数は、それぞれ、実効的収束、実効的一様収束について閉じている。

Pour-ElとRichardsはバナッハ空間において実効的収束を定義し、計算可能性構造の概念を定式化した。辻井・森・八杉はこれを距離空間に拡張した。第3節はこの理論の解説にあてられる。距離空間上の計算可能性構造とは、「距離」「並べ替え」「極限」の3公理を満たす点列の族として定義され、この族に属する点列を「計算可能」とよぶ。距離空間におけ

るさまざまな概念や命題を実効化するには、実効的可分性、即ち、至る所稠密な部分集合を作る計算可能点列（実効的分離列という）が存在することが必要である。これを用いて、全有界性の概念の実効化が与えられ、実効的コンパクト性は、実効的全有界かつ（普通の意味で）完備として定義される。また、実効的 σ -コンパクト性も定義される。更に、計算可能性構造をもつ距離空間上の関数について、一様計算可能性及び広義一様計算可能性が考えられ、古典解析の実効化の一つとして、例えば、実効的コンパクト空間上の計算可能関数列のとり最大値が計算可能実数列となるという命題が得られる。

本論文の主な題材となるファイン連続関数は、Fine によって導入され、ウォルシュ・フーリエ級数の理論の展開に用いられた。第4節で、Fine の理論が解説される。Fine は2進群、即ち、0と1の無限列 $(\sigma_1, \sigma_2, \dots)$ （各成分 σ_n をビットとよぶ）全体から成る集合 Ω に各ビットごとの排他的論理和で定義される演算 \oplus を与えたものを導入した。 Ω はコントロール距離 d_C によって、コンパクト距離空間となる。また、 Ω と半開区間 $[0, 1)$ の間には自然な対応 $\mu: [0, 1) \rightarrow \Omega$ が存在する。 d_C から、 μ により、 $[0, 1)$ に導入される距離 d_F はファイン距離とよばれ、ユークリッド距離よりも大きい。従って、ファイン距離についての連続関数は通常の連続関数よりも広い概念となる。実際、 $[0, 1)$ 上の関数がファイン連続であるための必要十分条件は、2進有理点で右連続、その他の点で連続となることであり、更にファイン一様連続であるためには、2進有理点で左極限をもつことが必要十分である。ウォルシュ・フーリエ級数の基となるウォルシュ関数はファイン一様連続である。2進群 Ω と並んで、2進体 \mathbb{E} が考えられる。 \mathbb{E} は0と1の両側無限列 $(\dots, \sigma_{-2}, \sigma_{-1}, \sigma_0; \sigma_1, \sigma_2, \dots)$ で $\exists l \forall k \leq l \sigma_k = 0$ を満たすもの全体であり、演算 \oplus 及び \otimes が定義される。 \mathbb{E} もまた、コントロール距離 d_B が定められ、これにより σ -コンパクト距離空間となる。非負実数全体 R^+ は \mathbb{E} との自然な対応によって、やはりファイン距離 d_F が導入できる。

第5節から第10節が本論文の主要部分をなす。まず第5節では、距離空間 $\langle \Omega, d_C \rangle$ に次のような計算可能性構造を導入し、これに第3節の理論を適用する： Ω の点列、即ち、ビット列の列が「計算可能」とは、ビットの作る2重列が再帰的関数であることをいう。 $\langle \Omega, d_C \rangle$ 上の関数で最も単純な構造をもつ関数は、筒関数、即ち、最初の有限個のビットのみで、関数の値が定まるものであり、筒関数列の計算可能性は再帰的関数を用いて記述される。 $\langle \Omega, d_C \rangle$ 上の一様計算可能関数は、計算可能筒関数列の実効的一様極限として特徴付けられる（定理3）。 Ω 上のウォルシュ関数列 w_n は n の2進展開を用いた式で定義され、計算可能筒関数列

となる。

第6節では、再帰的2進有理数列のファイン実効的極限としてファイン計算可能実数を定義し、その性質を考察する。ファイン計算可能実数列全体を S_F 、その中で1より小さい項のみから成る列全体を $S_{F,0}$ で表すと、 S_F 、 $S_{F,0}$ はそれぞれ、距離空間 $\langle R^+, d_F \rangle$ 及び $\langle [0, 1), d_F \rangle$ 上の計算可能性構造である。実効的ファイン収束は通常の実効的収束より強いことから、ファイン計算可能実数は通常の意味で計算可能である。この逆が成り立たないことを示す例も与えている。なお、計算可能解析の別なアプローチとして、WeihrauchとBrattkaによる計算可能性の理論があり、representation及びType 2 machineの概念に基づいて構築される。著者はこの理論との関連についても言及している。

第7節で、 $[0, 1)$ 上の一様ファイン計算可能関数が考察される。その定義は第3節での一般的定義を $\langle [0, 1), d_F, S_{F,0} \rangle$ に適用することによって得られるが、次の特徴付けが得られる： $[0, 1)$ 上の関数 f が一様ファイン計算可能であることと、 $\langle \Omega, d_C \rangle$ 上の一様計算可能関数 g が存在して、 $f = g \circ \mu$ を満たすこととは同値である(定理4)。また、定理3から、次の結果も導かれる： $[0, 1)$ 上の関数 f が一様ファイン計算可能であるためには、 f に実効的に収束する計算可能2進階段関数列が存在することが必要十分である(定理5)。ここで2進階段関数とは、2進区間、即ち、 $[\frac{j}{2^n}, \frac{j+1}{2^n})$ ($0 \leq j < 2^n - 1$)の形の半开区間で定数値 $c_{n,j}$ をとる関数をいい、2進階段関数列の計算可能性は、半开区間の端点及び定数値が再帰的関数によって定まることを意味する。

第8節では、一様ファイン計算可能性を拡張して、局所一様ファイン計算可能関数の概念を導入する。これによって、有界でないファイン連続関数の計算可能性を考えることができる。また、実効的局所一様ファイン収束が定義され、定理5の局所一様ファイン計算可能関数への拡張(定理6)がなされる。

第9節において、ウォルシュ・フーリエ解析の実効化への試みとして、計算可能関数のウォルシュ・フーリエ級数を考察する。 $[0, 1)$ 上のウォルシュ関数列 W_n は $W_n = w_n \circ \mu$ によって定義され、一様ファイン計算可能である。 $[0, 1)$ 上の可積分関数 f に対して、そのウォルシュ・フーリエ係数、ウォルシュ・フーリエ級数はそれぞれ、 $c_n = \int_0^1 W_n(x) f(x) dx$, $\sum_{n=0}^{\infty} c_n W_n(x)$ によって定義される。著者は、 $[0, 1)$ 上の一様ファイン計算可能関数 f に対して、そのウォルシュ・フーリエ係数が計算可能実数列となること、及びウォルシュ・フーリエ級数の第 2^n 部分和が f に実効的に一様収束することを示し(命題9.1)、この結果を局所一様ファイン

計算可能関数（実効的に積分可能を仮定）に拡張する（命題9.2）。更に、リーマン・ルベールの補題の実効化として、実効的に積分可能かつ局所一様ファイン計算可能な関数のウォルシュ・フーリエ係数が実効的に0に収束することも示している（命題9.3）。

2進群 Ω と $[0, 1)$ 上での計算可能性と同様にして、2進体 \mathbb{E} と非負実数全体 R^+ 上での計算可能性を考察することができる。第10節はこの考察にあてられる。第5節から第7節までの結果は部分的な修正によって、 \mathbb{E} 及び R^+ 上に移される。一般化ウォルシュ関数 $w_r(\sigma), W_y(x)$ はそれぞれ、直積空間 $\langle \mathbb{E}, d_B, S_B \rangle \times \langle \mathbb{E}, d_B, S_B \rangle$ 上の計算可能関数、 $\langle R, d_B, S_B \rangle \times \langle R, d_B, S_B \rangle$ 上の一様計算可能関数である（命題10.5）。

最後に、第11節では、著者は、今後の課題として、ウォルシュ・フーリエ解析の実効化のさらなる展開、Weihrauchによる計算可能性理論との関連の検討などを挙げて、将来の研究方針を示している。

論文調査結果の要旨

本論文の目的は、第一に、ファイン距離に基づいて、実数・関数の計算可能性の理論を構成すること、第二にその応用として、ウォルシュ・フーリエ解析の実効化を試みることである。著者は、深い洞察力と緻密な計算により、その目的を達成している。

解析学をアルゴリズムの見地から再構築するいわゆる計算可能解析学はいろいろなアプローチで研究されているが、Pour-ElとRichardsによって開発された計算可能性の理論は、通常の実数、関数の存在を認めた上で、その中で計算可能であるものとそうでないものの区別を明確にする立場に立っている。この理論における関数の計算可能性は、Grzegorzczukによって提唱されたもので、次の2つの性質で特徴付けられる。

- (1) 点列計算可能性。即ち、計算可能実数列を、計算可能性実数列に移す。
- (2) 実効的一様連続性。即ち連続率が再帰的関数で与えられる。

例えば、三角関数は計算可能であり、これに基づいてPour-ElとRichardsは古典的なフーリエ解析の実効化を得ている。しかし、不連続関数については、上の条件(2)のために、どんなに簡単な関数であっても、この意味では計算可能とはなり得ない。不連続である簡単な関数の例として、1次のハール関数やウォルシュ関数があり、ウェーブレット解析、ウォル

シュ・フーリエ解析で重要な役割を果たす。

Fine は、2進群 Ω 及び2進体 Ξ におけるカントール距離を用いて、半開区間 $[0, 1)$ 及び非負実数全体 \mathbb{R}^+ に新たな距離を導入した。このファイン距離は、通常のユークリッド距離よりも大きい。従って、ファイン距離についての連続関数は通常の連続関数よりも広い概念となり、ハール関数やウォルシュ関数はファイン一様連続である。

著者は、この事実に着眼し、また、著者自身及び辻井・八杉によって展開された「計算可能性構造をもつ距離空間」の一般論をも利用することによって、ハール関数やウォルシュ関数を対象とする計算可能性の理論の構成に成功したものである。

計算可能性構造をもつ距離空間上の関数について、一様計算可能性及び広義一様計算可能性が定義される。本論文において、カントール距離による空間 Ω と Ξ 、ファイン距離による空間 $[0, 1)$ と \mathbb{R}^+ にそれぞれ自然な計算可能性構造が導入され、 $[0, 1)$ 上のウォルシュ関数列は一様ファイン計算可能であることが示されている。また、著者独自の概念として、局所一様ファイン計算可能性を定義し、これを用いて $[0, 1)$ で有界でない関数をも考察の対象としている。

本論文の第二の目的であるウォルシュ・フーリエ解析の実効化への試みについても、次のような興味深い結果が得られている。一様ファイン計算可能関数 f に対して、そのウォルシュ・フーリエ係数は計算可能実数列となる。また、ウォルシュ・フーリエ級数の第 2^n 部分和は f に実効的に一様収束する（命題9.1及び命題9.2）。実効的に積分可能かつ局所一様ファイン計算可能な関数のウォルシュ・フーリエ係数が実効的に0に収束する（命題9.3）。

以上のように、申請者の本論文における業績は、単純かつ重要な不連続関数の計算論的考察に一つの明確な方法を提供するとともに、ウォルシュ・フーリエ解析に内在する計算可能性構造を明らかにしたもので、解析学の研究及び応用に関わる重要な寄与であり、計算可能性解析学に著しく貢献するものである。

申請者は、平成13年11月1日（木）午後1時10分より開催された公聴会において、よく整理された発表を行い、質疑に対する応答も的確であった。また、平成13年12月14日（金）午後1時10分より行われた学力試験において、研究者として十分な外国語（英語及びドイツ語）の学力を有すること、将来に向けての研究課題の豊富な構想とこれを達成すべき明確な見通しをもつことを示した。

以上の調査結果を総合し、当調査委員会は、全員一致で、森 隆一氏の申請論文が博士学位論文として十分に価値あるものと判定する。

氏名(本籍)	有澤 孝 (高知県)
博士(専攻分野)	博士(物理学)
学位記番号	乙理第8号
学位授与年月日	平成14年2月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
論文題目	レーザー同位体分離に関する総合的研究
論文審査委員	主査 曾我見 郁夫 教授 副査 坂本 吉之 教授 〃 櫻井 明夫 教授

論文内容の要旨

本論文は、申請者が推進してきた四半世紀に及ぶ「レーザーによる同位体分離」の研究に関する総合報告である。この論文の特徴は、物理学の幅広い分野の研究結果と、それに関わる実証的データ取得と実用化のための開発技術の総体が網羅され統合されている所にある。特に、「重い原子とそれを含む分子の分光スペクトルの研究」や「単一モード波長可変レーザーと高出力レーザーの研究開発」には、電磁気学や量子力学や熱統計力学等の広範な知見が集積されている。また、金属ウランを効率的に蒸発させ、レーザーを照射して選択的にイオン化し、 ^{235}U を回収する安定したシステムを構築するには、流体力学や熱力学の知識と材料工学の成果を融合し駆使しなければならない。そのように多様な研究成果を紹介するために、以下では項目を定めて、論文内容の要旨を述べる。

(1) レーザー同位体分離手法の原理

レーザー同位体分離は、光の吸収スペクトルが同位体により異なることを利用して、着目する同位体のみを光を吸収させて活性化させ、その同位体のみを分離・固定させる方法である。吸収スペクトルの差異は、分子と原子のエネルギー準位の違いに起因する。エネルギー準位に影響を与える同位体の主たる特性は、(a)中性子の数の違い、(b)核内の陽子分布の不均一性に基づく電気多重極能率の違い、(c)核スピンの違い、の3種類である。

分子の場合、その吸収スペクトルの変化は、(a)による質量差が分子の振動モードに僅かな影響を与えることで生じる。従って、振動モードに対応する赤外域のレーザーが必要となる(分子法)。原子の場合、エネルギー準位の変化は、主として(b)と(c)によって引き起こされる。原子の電子軌道は原子核に近いので、準位の受ける影響は大きくなり、可視域から紫外域のレーザーが必要となる(原子法)。

このような同位体分離に使われるレーザーは、更に光吸収スペクトルの詳細な特性に合致するものでなければならない。また、実用的な分離のためには、長時間にわたりkW級以上の高出力のレーザーを安定して供給できるものでなければならない。

(2) レーザー同位体分離手法を選定するための実証実験

原子法においては、光吸収断面積データの取得が選択的な光吸収を利用するために不可欠である。特に、多段階光励起のためには中間励起準位に関するデータが重要であり、その正確な値を得るために、飽和法やライトシフトを利用した新手法が開発され検証実験が行われた。ウラン原子には591.5nmの強い遷移があり、同種の光子を同時に3個吸収して選択的に電離することが実証された。この実験結果は、重金属のように多くの準位を高い密度で持っている場合には、近共鳴現象により光電離を比較的効率よく生じさせ得ることを示している。

分子法についても、多光子吸収による分子の解離の実験が行われた。この場合、分子の持つ非調和性を考えたシュタルク効果の影響を調べるために、水素同位体について多光子解離プロセスを適用し、光強度を極めて低くできるシステムを開発している。実験の結果、 CHCl_2F が $10\mu\text{m}$ 帯に同位体シフトを有することを見出し、その解離特性を取得して多光子モデルと比較することにより、系の解離特性を明らかにした。また、質量分析計を用いた分析の結果、解離反応過程に関するデータを取得している。さらに、分子中の塩素原子の同位体についても選択性のあることを見出している。

(3) 最適同位体分離法の選定において解決すべき問題点

これらの実証実験の結果、重元素に対して優れた選択性を有する共鳴多段階光電離法(原子法)の採用が決定され、それに基づく最適分離を実現するために解決すべき以下の問題点が吟味された。低エネルギー損失下で高融点物質の安定蒸発は可能か? 高密度で高指向性の原子ビームの形成は可能か? 熱的に励起した低位準安定状態の脱励起は可能か? 蒸発時における非選択的な電離は可能か? 光電離にとって不可欠となる分光データベースは整備可能

か？超微細構造の効率的励起が可能か？多段階光励起スキームの最適化は可能か？光電離プラズマの特性を生かしたイオン回収過程の設計は可能か？同位体間の電荷交換反応を考慮したイオン回収過程の設計は可能か？中性原子の散乱過程を考慮したイオン回収過程の設計は可能か？原子蒸気中の長距離媒質伝播を考慮した大量反応器の設計は可能か？

(4) 多段階光電離法によるウラン原子の同位体分離の研究

上記の諸問題を解決するために、多段階光電離反応の各過程について詳細な研究が行われた。特に分光データについては、多くの新しい知見を得てデータベースを整備している。更に、蒸発過程、光電離過程、光電離イオン抽出過程、レーザー光伝播過程の諸特性も詳しく分析された。

●[分光データの取得] 原子の分光データを整備するための主たるパラメータとしては、高励起準位のエネルギーレベル、パリティ、J値、超微細構造、同位体シフト、光吸収断面積、電離断面積などがある。従来の分光データは低エネルギー領域に限られ、多段階光電離に必要な高励起準位に関する報告は少なく、高励起準位の超微細構造や自動電離に係わる準位に関する報告は皆無に等しかった。そこで、 $30,000 \sim 35,000 \text{ cm}^{-1}$ の中間準位並びに $50,000 \text{ cm}^{-1}$ 近辺の自動電離準位などのデータを集積した。存在比の大きい ^{238}U のエネルギー準位と光吸収断面積を測定し、選定された幾つかのスキームについて同位体シフトと超微細構造を求め、選択性についての評価を行ってゼーマン効果やシュタルク効果などの詳細なデータを取得した。このような静的な特性に基づいて最適光照射条件を定めるために、デチューニング量と各波長への光強度配分を求め、総合的に高い光電離効率と高い選択性を有するスキームを決定した。重元素についての多段階光電離では、基底準位や準安定準位の原子を選択準位、中間準位、電離準位の3つの実在準位を経由する4波長3段階法について共鳴光イオン化分光法により分光データを求めている。

J値の決定には当初はゼーマン効果が利用された。即ち、選択準位の副準位を第1段レーザー光で励起し、別のレーザー光の波長を掃引して、そこから遷移できる副準位の数を観測した。また、観測したスペクトルの分裂間隔と磁場強度から、g因子として1.13が求められている。また、光電離断面積の大きいものはJ値が大きく、電離速度が速いものは小さいJ値のものが多くを発見し、それを利用してデータを統計的に収集している。

^{235}U の同位体シフト及び超微細構造の測定は1970年代から行われているものの、中間準位に相当する $34,000 \text{ cm}^{-1}$ 近辺の準位については殆ど公表されていなかった。複雑な超微細

構造の測定には高分解能のほか高感度も要求されるため、同位体濃縮試料とライン幅の狭いリング共振器型色素レーザーとを用いて、共鳴蛍光法により測定が行われた。この測定で得られた中間準位のA係数は $-167.4 \pm 0.27\text{MHz}$ 、B係数は $2,740 \pm 13\text{MHz}$ であった。同位体シフトは、この係数より超微細構造の重心位置を算出し、同位体スペクトルの中心周波数を比較することによって決定している。

●[蒸発データの取得] 電子ビーム加熱により発生した液体金属の流動特性を、マランゴニー数とヌッセルト数との関係によって表現している。純粋な金属をそのまま溶融し電子銃の入力を上げてゆくと、フラックスの時間変動は激しくなる。この現象は、マランゴニー数でプロットするとある値を超える時ヌッセルト数が急速に増大し、熱損失が高まることで記述される。これは、表面張力の温度依存性により物質移動と熱移動が激しく起こるためである。この表面流は、原子ビーム密度の増大を妨げるばかりか、蒸気を激しく変動させたり、るつぼ全体の温度を上昇させ、るつぼを腐食させるなどの悪影響を及ぼす。申請者らは、純粋金属にタングステン粒子を混入することで、この表面流が制御されることを発見し、この問題を解決している。

蒸発時の衝突緩和に関しては、多電子系である重金属原子には比較的低いエネルギー位置に準安定状態があり、これが蒸発時の温度で熱励起されている。ウラン原子の場合には、最低位の準安定状態 620cm^{-1} ($J=5$) を初めとして多くの低エネルギーの準安定状態がある。これらの熱励起占有率は、金属蒸気の断熱膨張によって低下させることが出来る。例えば蒸発温度が $3,000\text{K}$ の場合でも膨張冷却により、占有率は基底状態に 71% 、準安定 620cm^{-1} 状態に 28% となるが、これは平衡温度で $1,200\text{K}$ に相当する。その結果、基底状態と準安定 620cm^{-1} 状態を含む蒸気をレーザー照射対象として全原子集団を励起することにより、効率的な4波長3段階光電離法が構築できることとなる。

断熱膨張で冷却が進むことで横方向の温度が低下するために、極めて方向性の良い蒸気が発生することとなり、蒸発面から 1m 以上離れた上部に設けられた光反応部に、広がり余りを持たずに集中して $1,013\text{cm}^{-3}$ の高い処理密度で原子を供給することが出来る。蒸気フラックス分布を $\cos^n \theta$ 式でフィッティングすると、パラメータ n は約 $n=6.4\sim 10.0$ になり、高い指向性を有すると評価された。

●[多段階光電離の最適化] 少ない光子数で高い同位体選択性の下にイオンを生成させるために、各段のレーザーデチューニング量とレーザー強度を最適の値にすることが不可欠とな

る。波長組み合わせの評価を実証するために、エキシマレーザーをポンプ光源とし3台のレーザーをそれぞれ、選択励起、中間励起、光電離の3つの遷移を励起するための実験システムとして構成した。これら3つの光を全て正確に同軸に結合し、抵抗加熱型の蒸発装置から発生する原子ビームに照射することによって原子を電離し、発生したイオンを飛行時間型分析器によって質量分析を行っている。

量子力学的には、多段階光励起は評価近似的なレート方程式で記述できるが、多段階レート方程式を直接分析して最適化を行うことは難しい。申請者は、それらを実効的に一段階レート方程式に簡略化して電離効率を計算する方法を考案した。この方法では、全ての間準位で占有数の時間変化を無視して、多段階スキームを近似的に一段階スキームに置き換え、両者を結びつける関係式を求める。近似した一段階スキームの有効励起速度 W_{eff} を、 m 段目の励起速度 W_m を用いて $1/W_{\text{eff}} = \sum_m m/W_m$ と定義する。これを断面積と光子フラックスの関係に書き直すと、近似した一段階スキームの断面積 σ は光子フラックス比の関数として表され、その最大値と最大値を与える光子フラックス比を導くことが出来る。スキーム断面積は光子フラックス比の関数であるが、この様に最大値が存在するため、個々のスキームで実現可能な最大の電離効率が求められる。スキーム断面積は測定可能な物理量であり、その最大値は $3.9 \times 10^{-16} \text{cm}^2$ 程度であり、光子フラックス比は1:5程度であることが確認された。

次に、遷移構造が持つスペクトル広がりやレーザーモードとの間の整合性について、最適強度を決定しなければならない。これは、超微細構造とシュタルク広がり、非対象同位体との近共鳴を考慮する必要があるからである。準位構造が単一構造である原子と、超微細構造を持った原子とが混在する場合については複雑な現象が見られる。ウランのように非着目原子のエネルギー構造が単一である場合には、デチューニングによる励起特性は、選択励起光の波数と中間励起光の波数の和が高励起準位である中間準位のエネルギーに一致するスペクトルの位置変化として現れる。

超微細構造を効率よく励起及び電離するための方法が、密度行列を用いて、2つのレーザー光の照射方式について比較検討された。第一の方法は、シングルモードレーザーのデチューニングと強度とを調整しながらレーザー光を最も効率の良い超微細構造の位置に照射するデチューニング照射であり、第二の方法は、レーザー光をレーザーパルス点灯時間内に高速掃引することにより超微細構造スペクトル全てを含むようにレーザー光を照射するチャージング照射である。チャージング照射では、掃引範囲が同じでも掃引方向が異なればイオン化

率も異なることが見出された。また、ラビ周波数がある程度大きくなると、チャージングの方がイオン化率が高くなり、また、この傾向は、超微細構造スペクトルがより広い範囲に及んでいる場合に特に顕著となることが判明した。

●[イオン抽出に関するデータの取得] 重金属元素は多くの準位を持っており、比較的共鳴に近い状態でエネルギー交換を行うこと、イオンの速度が遅く同種の原子イオン間の交換反応であることから、大きな電荷交換断面積を有すると考えられる。電荷交換反応の分析には、イオンの基底準位の近辺と原子の基底準位の近辺を詳しく調べ近共鳴的に電荷交換が発生するルートを考慮し、その交換断面積を見積もる事が必要である。例えば、基底準位の $^{235}\text{U}^+(4f^76s^2)$ と $^{238}\text{U}(5f^36d^7s^2)$ との電荷移行では後者のd電子が前者のd電子サイトに入る反応が、大きい影響を与える。これに、 $4,453\text{cm}^{-1}$ や $3,868\text{cm}^{-1}$ に係わる反応で、s電子が U^+ イオンのd電子サイトに入る過程等を付加して10eV以下での断面積は約 $5 \times 10^{-15}\text{cm}^2$ となることを見出された。

●[光伝播プロセスにかかわるデータの取得] 大量の反応を起こさせるためには、長尺媒質をレーザーで選択的に励起しなければならない。そのためにはレーザー進行方向の光反応の変化、ドップラー広がり、非着目同位体に起因する近共鳴効果等を考慮する必要がある。ドップラー広がりについては、レーザービーム進行方向への原子ビームの広がりが重要である。

ウランの場合には、非着目粒子の同位対比は極めて高く、しかも同位体シフトが小さいことから、着目原子の共鳴波長を伝播させる際には必ず非着目原子の近共鳴効果が問題となる。ウラン蒸気中でのレーザー光の伝播について、密度行列とマクスウェルの方程式を連立させたシミュレーションコードを用いて解析した結果、レーザー光は短波長側で自己集束し、長波長側で発散することが見出された。これらの特徴は実験で確認され、計算結果とよく一致することが判明した。また、レーザー光は共鳴周波数の短波長側で集束する波面を持つこと、レーザー光強度が強くなると波面の変化は短波長側にシフトすること等が実験で確かめられた。ウラン蒸気中を伝播するレーザービームの強度が $100\text{kW}/\text{cm}^2$ 程度まではビームは集束し、 $500\text{kW}/\text{cm}^2$ に達するとレーザービーム径の変化は、ほぼなくなる。これは、数 $100\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上では3光子イオン化が起こるために自己集束の効果が小さくなるためであると解釈された。これは、分散効果がレーザー光の群速度に影響を与えるために起こる現象であり、密度行列方程式とマクスウェル電磁方程式とを組み合わせる詳細な検討が為されている。

(5) 分離技術の開発

取得データに基づき、レーザーシステムやセパレータを設計製作し、分離プロセス全体の評価を進めるための実験実証が行われた。

●[レーザーの開発] レーザー同位体分離を実用に供するには、数10kW級の平均出力を持つポンプレーザーが必要である。1台でkW級の平均出力を取り出せるものは銅蒸気レーザーに限られるため、その開発を口径を大きくしつつ段階的に行った。銅蒸気レーザー (CVL) は、銅金属の加熱と励起を同時に行うために先ず希ガス中で放電させ、温度を徐々に上昇させ1,500度程度で銅蒸気の密度が 10^{13} 個/cm³を越えたところから、発振が始まる。しかし出力を高くするために口径を大きくすると発振は困難となる。これは、小径ではレーザー下準位の準安定状態が管壁との衝突により脱励起するが、管径が大きくなると気体中での脱励起が困難となるからである。そのため、Neガスをを用いて形成される電子のスペクトルが丁度脱励起に適していることを利用する方法が採用された。

申請者は、本研究の過程で、多種類のレーザーシステムの開発を行っている。その代表例が、エキシマレーザー2台をビーム発生器と増幅器とするポンプレーザー (MOPA) システムの開発である。また、固体レーザーをベースとするグリーン光レーザーでは、最大67%の変換効率を達成させている。色素レーザーやチタンサファイアレーザーの研究成果については、ここでは割愛する。

●[セパレータの開発] 金属原料の電子銃衝撃により加熱される80cm長の長尺ルツボから原子ビームを発生させるための蒸発部、波長可変レーザーの導入による光反応電離部、選択的に電離した同位体イオンの電極への回収を行うためのイオン回収部を構築した。その際、旧来の線状カソードによる長尺蒸発に代わり「スポット照射を高速掃引する」世界の規範となる新技術を確立している。

原子法レーザー同位体分離では、特有な光反応により生成した低温プラズマからイオンを回収しなければならない。光電離プラズマからのイオンの回収の難しさは電子温度が極めて低い点にある。この問題は、 $1,012\text{cm}^{-3}$ の高い処理密度でのRF加熱方式を採用することによって解決し、高速回収を実現している。

(6) 実証された成果のまとめと今後の研究展望

このように申請者は、単一モード化したブロードバンドレーザーによる同位体分離の基礎・開発研究を推進し、ウラン濃縮について基礎データを取得して分離作業量を評価し、

高い分離能力を有する手法を確立した。その成果は、(1)レーザーの開発、(2)セパレータの開発、(3)レーザー同位体分離手法の開発、(4)蒸発、光反応、電離イオン回収、光伝播の各分離プロセスに係わる基礎技術の開発、(5)重元素のレーザー同位体分離の工学技術の開発等、多岐にわたる。申請論文は、「レーザーによる効率的な同位体分離」の成果を集大成したものであり、物理学の基礎理論と実験技術に基づき新たな応用分野を切り開き、将来のエネルギー問題や新物質の創成などに貢献するものである。

論文調査結果の要旨

同位体は、化学的性質が互いに似ているために、分離が困難である。現在、実用化されているガス拡散法や遠心分離法では、僅かの質量の違いによる熱力学的特性に基づいているため分離係数が極めて小さい。例えば、ガス拡散法の場合には、一回の操作で1.0014倍にしただけで濃縮できず、0.71%の²³⁵Uを含む天然ウランを3%程度に濃縮するだけでも1,500段程度の分離操作を繰り返す必要がある。このため理論的な分離エネルギーに対して、1千万倍ものエネルギーを必要とする。一基のガス拡散法ウラン濃縮施設を運転するために原子炉1基が必要となる勘定である。遠心分離法でも、理論エネルギーの百万倍程度のエネルギーを必要とする。そこで、分離が困難な重元素を対象として光化学を用いて、着目する同位体のみを選択的に反応させ分離する方法の実現が待ち望まれていた。

1970年代に入り、多段階の共鳴光励起法と共に、多くの光子を一度に吸収して分子を解離させる光子光励起法の発案があり、レーザー同位体分離の実験が世界的に開始された。窒素レーザーポンプの色素レーザーを用いて1971年に、R. H. Levyはウランの同位体分離に初めて成功した。1972年にはV. S. Letokhovが多段階で共鳴電離を行うアイデアを公表し、炭酸ガスレーザーによってアンモニアの振動モードを励起させ、次いで電子レベルを励起させて窒素の同位体分離に成功している。1975年にはV. S. LetokhovによりSF₆の炭酸ガスレーザーによる多光子解離に成功し、翌年にはUF₆にも適用する試みがロスアラモス研究所を中心に開始された。

このような状況下で、申請者は1976年よりレーザー同位体分離研究を開始した。種々の分離手法について検討を加えながら基礎的研究を進めて、1982年から単一モード発振のレー

ザーの開発を開始し、高出力化のためのポンプレーザーとして銅蒸気レーザーの開発に着手した。1983年には、Nd:YAGレーザーと色素レーザーを用いて秤量可能な低濃縮ウランの回収を行い、米国に次いで88 μ gの約3%濃縮ウランの回収に成功し、初めて物質収支を明らかにしている。1984年からは、国の施策としてウラン濃縮工学基礎試験を開始し、1986年からは原子力研究所の分離プロセスの研究に専念している。1990年には1回の分離操作で5%以上の濃縮に成功し、1992年には遠心分離機1台分の濃縮能力を達成させた。

本論文は、申請者が推進してきた「レーザーによる同位体分離」の研究に関する総合報告である。この論文の特徴は、物理学の幅広い分野の研究結果と、それに関わる実証的データ取得と実用化のための開発技術の総体が網羅され統合されている所にある。特に、「重い原子とそれを含む分子の分光スペクトルの研究」や「単一モード波長可変レーザーと高出力レーザーの研究開発」には、電磁気学や量子力学や熱統計力学等の広範な知見が集積されている。また、金属ウランを効率的に蒸発させ、レーザーを照射して選択的にイオン化し、 ^{235}U を回収する安定したシステムを構築するには、流体力学や熱力学の知識と材料工学の成果を融合し駆使しなければならない。論文では、そのように多様な研究成果が、以下のような項目に沿って詳細に報告されている：

1. レーザー同位体分離手法の原理
2. レーザー同位体分離手法を選定するための実証実験
3. 最適同位体分離法の選定において解決すべき問題点
4. 多段階光電離法によるウラン原子の同位体分離の研究
5. 分離技術の開発
6. 実証された成果のまとめと今後の研究展望

これらの成果は、基礎原理の解説部分（項目1）を除き、ほとんど全てが申請者自身と申請者をリーダーとする研究グループによって達成された独創性の高いものである。特に、分光データ取得による ^{235}U の中間準位のA係数とB係数の決定と同位体シフトの算出、電子ビーム加熱による液体ウランの流動特性の研究とタングステン粒子による表面流の制御法の発見、多段階光電離プロセスの最適化のための有効一段階近似法の開発と高精度の実験公式の発見、断熱膨張による準安定状態の占有率の低下法の確立、線状カソード法に代わるスポット照射の高速掃印法の確立、等は特筆すべき独創的研究成果である。これらの成果は、物理学の基礎理論と実験技術に基づき新たな応用分野を切り開くものである。

また、本論文は、エネルギー問題の解決に寄与する実践的な価値を持つものであることを付言しておく。特に、再利用される原子炉燃料に含まれる²³⁴Uと²³⁶Uは、レーザー分離法以外では効率的に処理することが出来ない。その意味で、この研究は将来のエネルギー問題を見据えた長期的展望の上になされたものであることを強調しておきたい。更に、この研究で開発されたレーザーは、極短パルスレーザーと同じ基盤を持っており短パルス高ピーク出力レーザーの実現にも繋がっている。この研究は、超高ピーク出力レーザーによる光核物理学という新しい分野を開く可能性を持っている。また、これらの新レーザー技術には、新物質の創成などの広範な応用が期待されている。

以上により、本論文「レーザー同位体分離に関する総合的研究」は、重い元素の効率的な同位体分離の基礎研究と技術開発を推進した申請者の多年にわたる研究の集大成であり、理論と応用の両面に於いて独創性に満ちた価値あるものである。

申請者は、平成13年11月1日に開催された公聴会に於いて、この論文の研究成果について良く準備された明快な報告を行い、多様な質疑に対して的確な回答を行った。また、学位申請者の専門分野と関連する分野についての学力試験を、平成13年12月18日に実施した結果、申請者は量子力学、電磁気学、光学、熱統計力学および流体力学を広く且つ深く理解し、原子分子や原子核に関しても専門的な知識を有し、新たなレーザー開発に必要な種々の物質の物理的・化学的特性に関して広範な知識を持ち、物理学と化学の応用に関して卓越した学識を身に付けていることが認められた。語学についても、申請者は研究成果の発表と討論はもとより研究集會を司會するのに十分な英語力と、専門文献を読み書きするのに必要なドイツ語の能力を有することが確認された。

これらの調査の結果、本調査委員会は全員一致により、本論文が博士学位論文に値するものであると判定する。