

博士學位論文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第28号

2009年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21年3月22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。

目次

課程博士

1. 米田 紘康〔博士(経済学)〕…………… 1
2. 安本 景太〔博士(生物工学)〕…………… 5
3. 豊島 正利〔博士(マネジメント)〕…………… 8

論文博士

1. 戸田 宗豊〔博士(生物工学)〕…………… 11

氏 名 (本 籍)	米田 紘康 (広島県)
博 士 (専攻分野)	博士 (経済学)
学 位 記 番 号	甲経第3号
学位授与年月日	平成21年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論 文 題 目	実験経済学とニューロエコノミクスによる異時点間選択の研究
論文審査委員	主 査 小田 秀典 教授
	副 査 筒井 義郎 教授 (大阪大学)
	〃 奥田 次郎 准教授
	〃 小川 喜弘 教授
	〃 福田 充男 教授

論文内容の要旨

米田紘康の博士請求論文『実験経済学とニューロエコノミクスによる異時点間選択の研究』は、表題通り、実験経済学と神経経済学の手法を用いて人間の時間選好を調べる研究である。論文は6つの章と付録からなる。第1章が導入、第2章と第3章が既存研究の概観、第4章と第5章が独自の研究、第6章がまとめで、付録は本論文の実験の詳細に関するものである。以下、各章ごとに要約を述べる。

第1章。論文の導入であり、論文の主題、問題意識、方法が概説される。まず論文の主題は、同じ時点での異なる状態の比較ではなく、異なる時点の状態の比較として定義される異時点間比較であることが明らかにされる。さらに、異時点間選択の既存の実験結果が実験ごとに大きく異なっているのは何故かという問題意識が示され、それに答えるための方法として、いっそう厳密な制御のもとで行動実験を行うことと、異時点間選択をする人間の脳活動をfMRIで観察することが指摘される。

第2章。時間選好についての既存の理論と実験が概観される。概観は以下の通り。将来の消費を一定率で割引くという指数効用理論は、実証研究では支持されない。しかし、実証研究の結果は研究ごとに大きく異なり、いまのところ広く支持される代替理論は存在しない。とはいえ、(2a)測定される時間割引率は、実験ごとにばらついてはいるが、(2b)遠い将来になるほど小さくなる傾向が認められる。ただし、(2c)直近の

未来に対する値を除くと、(2b)の相関は失われる。すなわち、長期割引率は、実験ごとに値は異なるが、通時的に一定である。

さらに、時間割引率が実験ごとに大きく異なる理由についての諸説が紹介され、時間割引率の測定値が収束しないのは以下のいずれのためだろうかという本論文の問題意識が明らかにされる。(2d)人間の時間割引率は、誰でもどんなときでもそう変わらないにもかかわらず、実験や調査が不適切なので回答がばらついた、(2e)人間の時間割引率は、様々な内的(心的)・外的(環境)パラメータに依存し、実験や調査ごとにパラメータが異なっていた、(2f)人間の割引率は本質的に不安定である。

第3章。脳科学と神経経済学が概観される。異時点間選択との関連では、即時報酬に対して賦活する大脳辺縁系と遅延報酬に対して賦活する新皮質領域の葛藤という研究が言及されている。

第4章。本論文の行動実験が述べられる。

実験は、様々な経済実験の参加者に対して、その実験終了後に実験謝金の割増つき遅延の選択肢8つを与えて回答を求めることである。各選択肢は、謝金を将来(1週間から2ヶ月の間にまとめてあるいは分割して)受取る様々な案である。全ての間に対して正直な回答を動機づける報酬体系のもとで、それぞれの選択肢を受入れるために最低限必要な割増率を答えさせた。分析は、18種類の時間選好関数を用意して、どの選好関数が回答を最も良く近似するかを被験者ごとに調べることであった。結果は、(4a)一期間ごとに一定の長期割引額を割引く単利式からさらに最初の期間だけ追加的割引を引くものが、最も多くの被験者の回答を最も良く近似した。これは、(4b)短期小額の異時点間選択であっても、未来であるというだけで、一定の割引が生まれることを含意する。

以上の結果は、回答だけが求められる質問紙調査の結果とも比較された。同様の手続で同じ結果(初回追加割引を含む単利式が最も多くの被験者の回答を最も良く結果を説明する)を得たが、各人ごとに推定される長期割引額と追加割引額の平均と分散に有意な差が認められた。すなわち、実際に報酬がかかるときのほうが一般に、(4c)長期割引額は大きく、(4d)個人の割引額のばらつきは追加的割引額のばらつきよりも長期割引額のばらつきによって説明された。

第5章。本論文の脳活動計測実験が述べられる。実験は、MRI装置内の被験者に、異時点間所得の二者択一問題(たとえば、今日の4000円と1週間後の5000円のどちらがよいか)と、不確実所得の二者択一問題(今日確実に4000円を貰うのと今日確率80パーセントで5000円を受取るのといずれを好むか)、を各人90問ずつ尋ねて、脳活動を測定するものである。実験結果は、(5)不確実な選択肢を選んだときに未来所得を選んだときよりもいっそう賦活したのは計算に関わる領域であり、未来所得を選んだときに不確実な所得を選んだときよりもいっそう賦活したのは自己投影に関わる領域であった。この結果は、異時点間選択のほうが内省的思考を要求し、その結果として不安定なことを示唆する。

第6章。本論文のまとめである。第4章の行動実験については、短期の時間選好実験として、現金報酬のあるときとないときで被験者の行動が比較されていることと、取引費用を明示的に含む時間選好式を含めて様々な時間選好関数が比較検討されていることが指摘される。第5章の脳活動計測実験については、感情と理性の対立という視点からではなく、記憶と予見の観点からの解釈であることの意義が強調される。

論文調査結果の要旨

米田紘康から提出された『実験経済学とニューロエコノミクスによる異時点間選択の研究』は、博士論文として要求される水準に達している。予備審査で指摘された問題点はすべて修正され、口頭試問でも審査員の質問におおむね滞りなく答えられた。以上を総合して、審査委員5名は、全員一致で、博士申請者に博士号を授与することが適当と報告する。

博士論文の構成と内容は、本報告書の「論文内容の要旨」の通りである。時間選好は、理論的にも実際的にも重要であり、博士論文の課題として価値のあるものである。さらに、この課題に挑むための行動実験も脳活動計測実験も、注意深く設計され丁寧に実施されている。じっさい論文の中心となる第4章の時間選好実験と第5章の脳活動計測実験は、内容と表現の両面で適切な改善が行われれば、いずれも適当な専門誌に掲載される内容を含んでいると思われる。以下、論文の評価に直接に関わる第2章から第5章の評価を批判的に述べるが、博士号に値するという全般的判断を覆すものではない。

第2章。時間選好研究の概観。本論文の問題意識に関わる(2a)から(2f)が言及されており、第4章の時間選好研究の意味を理解するために必要な情報を含んでいる。ただし博士論文としては分量に乏しいうえに、どのような立場から既存研究を纏めているのか明確ではない。既存の概観論文に従って既存研究を羅列するのではなく、第4章の本論文の時間選好実験を適切に位置づけるように、独自の視点から研究の発展を整理して示していれば、いっそう良かったであろう。

第3章。神経経済学の概観。神経科学の基礎的知識と神経経済学の文献が紹介され、第5章の脳活動計測実験を理解するために必要な情報を含んでいる。ただし第2章と同じく、分量不足のうえに記述すべきことの選択に問題が残る。本論文の研究に近い文献に対する記述が簡単で、遠い一般的記述がかなりの部分を占めている。時間選好についての先行する脳活動計測研究の各々について丁寧に検討するとともに、神経経済学研究の現在を思えば、神経経済学全般に対する伝統的経済学からの批判に言及しつつ神経経済学の意義を明確にしていれば、もっと有意義な概観となったであろう。

第4章。本章の時間選好の行動実験は、小額とはいえ被験者が働いて得た所得の受取を遅らせるためにはどれだけの割増が必要かを調べるもので、既存研究に対して新

しさをもち、分析手法も、多くの選択肢に対する回答を求めて多くの時間選好関数に回帰させて、どの関数が最も良く被験者の選択を説明するかを調べるなど工夫が認められる。直近の未来にだけ追加的に割引く定額割引が最も良く被験者の行動を説明するという結論も、現金所得のかからない仮想的質問紙調査との比較も、興味深い。問題点としては、まず文章が正確さを欠いていたり重要なことが正しく強調されていなかったりするために、議論を追いにくい部分が残っていることである。比較される18種類の時間選好式がどのような基準に基づいて選ばれたかや、各式におけるパラメータの経済的意味も、説明が不足しており、審査委員は理解に苦勞した。内容に関しては、統計アプリケーションを有効に利用して(4a)から(4d)を主張するが、もっと丁寧な分析と考察があれば説得力はいっそう増すであろう。論文のデータ処理に明白な誤りは認められないが、比較する集団や基準となる指標の選び方は論文に示されているものだけではない。他の基準で比較すると結果がどう変わるのか(変らないのか)も確認して考察を深めるとともに、第2章で述べられている時間選好研究において本章の研究がどう位置づけられるかを明確にすれば、本章の価値はいっそう高まるであろう。

第5章。本章の脳活動計測実験は、不確実性評価と時間選好は人間にとってどう異なるかを調べるという明瞭な観点から設計されている。危険評価は計算によってなされるが時間選好は自己投影に基づくという結論も、それが時間選好に不安定性を与えるのではという示唆も追求に値する。

問題点は、第4章と同様である。すなわち、実験の詳細と分析の必然性の記述が不十分である。論文中での比較の手順は正当であるが、なぜ数多くの可能な比較のなかでその比較だけを論文で取上げるのか、他の比較をするとどうなるのかが説明されていない。もちろん第4章の行動実験も第5章の脳活動計測実験も、実施にも分析にも労力のかかるものであり、本論文で述べられている結果を得るためにも相当な努力と忍耐があったであろう。これを思えば、他の分析もできたのではないかと、もっと考察を深められたのではないかと批判するのも酷と思うが、学位論文が博士申請者の勉学の成果を余すところなく述べていないのが、審査委員には惜しまれる。

博士申請論文の評価を改めて述べる。本論文は、特に国内では数少ない実験経済学の分野の学位論文であり、国内ではたぶん最初の神経経済学研究を含むものである。博士申請者は、実験経済学の知識と経験を身につけた上に、脳活動測定実験を設計・実施・分析した。このことは高く評価される。上述のように内容と形式の両面で改善の余地を残す部分があるが、改められなければ博士論文に値しないという誤りや欠陥を含んでいない。研究は真摯に行われ、水準も十分に高い。博士申請者の今後の研究活動に期待しつつ、本論文をもって博士論文として博士号を授与するのが適当である。

氏 名 (本 籍)	安本 景太 (岡山県)
博 士 (専攻分野)	博士 (生物工学)
学 位 記 番 号	甲工第 12 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
論 文 題 目	“Genetic and Molecular Study on the Pollen Fertility Restorer Gene for Ogura Cytoplasmic Male Sterility in Japanese Wild Radish(<i>Raphanus sativus</i> var. <i>hortensis</i> f. <i>raphanistroides</i> Makino)”
論文審査委員	主 査 山岸 博 教授 副 査 寺地 徹 教授 〃 野村 哲郎 教授

論文内容の要旨

雑種強勢を利用した F₁ 育種は、食用作物、野菜、花卉等で極めて広範に普及している。F₁ 育種における大規模な種子生産には、両親系統を効率的かつ確実に交配する工夫が必要である。このため、雄性不稔が着目され、除雄の困難な作物種を中心に盛んに利用されてきた。高等植物に認められる雄性不稔には、ミトコンドリアゲノムの異常を原因とし、母系的に遺伝する細胞質雄性不稔 (CMS) がある。筆者が研究対象とするダイコン (*Raphanus sativus*) にも、オグラ型と呼ばれる雄性不稔細胞質が知られ (Ogura 1968)、由来不明のミトコンドリア遺伝子 *orf138* により雄性不稔を引き起こす。この細胞質はダイコンに近縁なブラシカ属の油糧作物や野菜においても有効であり、核の稔性回復遺伝子 (*Rf*) とともにダイコンから導入され、F₁ 種子生産の現場で広く実用化されている。

2003 年にポジショナルクローニングによって単離されたダイコンの *Rf* 遺伝子 *orf687* は、近年相次いで単離されたペチュニア、イネ、ソルガムの *Rf* 遺伝子と同様、高等植物で巨大遺伝子ファミリーを形成する PPR ファミリーの一員であること、ORF687 タンパク質は *orf138* の翻訳抑制に関与することなどが明らかにされている (Koizuka et al. 2003)。しかしながら、*orf687* は中国の栽培ダイコンに由来する *Rf* 遺伝子であり、これまでに遺伝学的に同定されているハマダイコンなどの野生ダイコンが持つ *Rf* 遺伝子 (Yamagishi 1998) との関係は不明であった。つまり、ハマダイコンが持つ *Rf* 遺伝子もまた、中国ダイコンと同じく *orf687* なのか、ハマダイコンの主要な *Rf* 遺伝子は *orf687* のみなのかという新たな疑問が生まれた。これらの疑問に基づき本研究は、*orf687* を指標として、ハマダイコンにおける *Rf* 遺伝子の分子遺伝学的解

析を行った。その結果、以下に示す新しい知見を得ることができた。

- 1) まず、オグラ型細胞質を持ちながら稔性を回復したハマダイコン1個体と *Rf* 遺伝子を持たない‘打木源助’との交雑による F₂ 個体から *orf687* ホモログを単離した。同時に、遺伝子型と花粉稔性の分離を調べた。ホモログ単離の結果、ハマダイコンの ORF687 は、稔性回復機能の有無を決定する4アミノ酸残基の全てにおいて、稔性回復機能を持たない劣性型を示し、これとは別の3アミノ酸残基に置換が認められた。サザン解析、ヘテロ2本鎖切断酵素等を用いた F₂ 集団のジェノタイプピングからは、ハマダイコン型 *orf687* の他にも、未知の *Rf* 遺伝子が存在する可能性が示唆された。
- 2) 次に、我国の15集団および韓国の2集団から採種されたハマダイコン計226個体を用いて、大規模に *Rf* 遺伝子の分布を調査した。226個体中95個体(42%)がオグラ型細胞質を持ち、2個体を除く93個体は稔性を回復した。また、正常型細胞質を持つ131個体については、オグラ型 CMS ダイコンとの交雑 F₁ の花粉稔性の観察から、114個体が *Rf* 遺伝子を持つと判定された。オグラ型細胞質と正常型細胞質の個体を合わせ、稔性回復遺伝子を持つ207個体(91.6%)について、*orf687* の遺伝子型を調べた。ヘテロ2本鎖切断酵素によるスクリーニングと PCR-RFLP による分析の結果、稔性回復機能を有する中国ダイコン型 *orf687* と同一の RFLP パターンを示す個体は30個体(13.3%)確認され、主に我国南部に位置する集団に分布していた。しかしながら、大部分の個体(148個体、65.5%)は、稔性回復機能を持たない劣性型 *orf687* (*rf*) を示した。また上記1)のハマダイコン1個体を持つ *orf687* の配列は供試個体中に観察されず、極めて稀なタイプであることも判明した。これらの結果を総合し、ハマダイコンに広範に分布する主要な *Rf* 遺伝子は、中国ダイコン型 *orf687* とは異なる未知の *Rf* 遺伝子であると結論した。
- 3) そこで、ハマダイコンに存在する未知 *Rf* 遺伝子の遺伝様式ならびに稔性回復機構を明らかにしようとした。材料には、オグラ型細胞質と劣性型 *orf687* (*rf*) を持つことが明らかなハマダイコン1個体と、オグラ型 CMS ダイコンとの交雑により得られた F₂ 集団100個体を用いた。F₂ 集団における花粉稔性の分離は2つの *Rf* 遺伝子が稔性回復に相補的に作用する9:7の分離比に適合し、可稔の59個体のうち27個体は、同一個体内で花により花粉稔性が異なる部分可稔個体であった。一方、*orf138* のノーザン解析により、未知 *Rf* 遺伝子は *orf138* mRNA のプロセシングに関与することを見出し、*Rft* と命名した。また、*Rft* の単離・同定を最終目標とする DNA マーカーの開発を行い、F₂ 集団で *Rft* に完全連鎖する2つの RAPD マーカーを得るとともに、これらを STS 化した。共優性の STS マーカーによるジェノタイプピングと *orf138* の発現解析の結果から、*Rft* によるプロセシングは *orf138* コード領域を含む配列の一部を失わせ、ORF138 タンパク質の蓄積を激減させること、しかしながらその浸透は不完全であり、プロセシングを受けながらも部分可稔または不稔を生じる場合があることが明らかとなった。今後、*Rft* の発現に与える環境要因の影響等の検討を含めたより詳細な解析が必要である。

論文調査結果の要旨

安本景太氏の博士学位申請論文である ‘Genetic and molecular study on the pollen fertility restorer gene for Ogura cytoplasmic male sterility in Japanese wild radish (*Raphanus sativus* var. *hortensis* f. *raphanistroides* Makino)’ について調査を実施した。申請論文で研究の対象とされた稔性回復遺伝子は、植物において雑種強勢育種を確立するために極めて重要な遺伝子である。申請者は日本をはじめとする東アジアに自生するハマダイコンを材料として、オグラ型細胞質雄性不稔性に対する稔性回復遺伝子の遺伝学的、分子生物学的研究を遂行した。

世界的に見ると、オグラ型細胞質に対する稔性回復遺伝子として、すでに *orf687* が同定されている。申請論文においては、まず稔性回復遺伝子を持つことが明らかなハマダイコンの1個体について、交雑による遺伝学的解析により、稔性回復遺伝子の数と遺伝様式を推定するとともに、*orf687* の塩基配列を決定した。その結果得られたハマダイコンの *orf687* の配列は、同定された稔性回復遺伝子の *orf687* の既知の配列とは異なるものであった。このことから申請者は、ハマダイコンは既知の *orf687* とは異なる稔性回復遺伝子を持つと結論づけた。その上で、多くのハマダイコンの個体について稔性回復遺伝子の有無と既知の *orf687* の有無の関係を調査した。調査の結果、すでに同定された *orf687* は、ハマダイコンの持つ稔性回復遺伝子としては、一部の限られた地域の個体が持つものであり、大多数の個体は、これとは異なる稔性回復遺伝子を持つことが明らかになった。この結果に基づき、申請者は、ハマダイコンの稔性回復遺伝子の作用メカニズムを分子生物学的に究明した。さまざまな分子生物学的な実験手法による解析によって、ハマダイコンの稔性回復遺伝子は、オグラ型雄性不稔の原因遺伝子であるミトコンドリアの *orf138* の mRNA のプロセッシングに関与していることが新たに見出された。さらに、この稔性回復遺伝子と完全に連鎖する DNA マーカーが獲得された。

これらの研究成果は、ダイコンをはじめとするアブラナ科作物の育種において重要な役割を果たしている、細胞質雄性不稔を利用した F1 育種の今後の進展に、大きく貢献するものである。それと同時に、ミトコンドリアゲノムの遺伝子と核ゲノムの遺伝子の相互作用という、植物進化上の興味ある課題の解明に寄与するものである。申請者のこれら一連の研究成果の内容は、すでに国際的な英文の学術誌に2つの原著論文として掲載されている。また、これらとは別に国際誌へ投稿中の論文も1報ある。このように本申請論文は、博士学位論文として十分に高い質を有するものであり、調査にあたった調査委員は一致して合格と判定した。

さらに工学研究科においては、本申請論文に関する口頭発表とそれに対する質疑応答による審査会を2月6日に実施した。申請者は論文内容を的確に発表するとともに、多くの質問に対して明確に回答および説明を行った。これらのことから、本申請論文は京都産業大学工学研究科における博士学位論文としてふさわしいものと判定する。

氏名(本籍)	豊島 正利 (東京都)
博士(専攻分野)	博士 (マネジメント)
学位記番号	甲マ第4号
学位授与年月日	平成21年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	製造業における中小企業の戦略的技術力強化プロセスに関するシステム研究
論文審査委員	主査 井上 一郎 教授 副査 佐々木 利廣 教授 " 山田 善靖 東京理科大学名誉教授

論文内容の要旨

課程博士申請論文「製造業における中小企業の戦略的技術力強化プロセスに関するシステム研究」は、厳しい外部経営環境と内部経営環境に直面している中小企業製造業が、戦略的かつシステムの的に技術力を強化していくためには、どのようなプロセスモデルさらにはマネジメントシステムを構築し運用していくべきかを経営者の立場から論じようとしたものである。さらに自らのコンサルテーションの経験や事例研究をもとに、戦略的技術力強化のためのモデルをどのように導入し成果につなげていくかについての実践的ガイドラインを提示しようとする論文である。

まず第1章において、この論文の背景、目的、位置づけ等を明確にしたのちに、第2章で技術業務を明確に規定した上で中小企業製造業経営者にとって技術業務はどのように認識されているか、どのように関わっているか、組織とどのように関係づけているか、技術者のモチベーションをどう考えているかなどについて考察している。結論からいえば経営者にとって技術業務は、戦略指向を促すような経営資源たりえてなく、戦略的技術力を強化するという発想が乏しいことを強調している。こうした現状を踏まえた上で、中小企業製造業において経営戦略として技術力を強化するという発想に転換するためには、経営資源の活用や蓄積、技術者育成、協働システムとしてのマネジメントシステムなどを考慮する必要があると主張している。第4章の最後に、こうした個別的問題を、中小企業製造業にとっての一般技術問題、経営者にとっての技術業務についての問題、そして戦略的技術力強化に関する問題という形で3種類に区分し整理している。そしてこうした個別的問題が独立して別々に存在しているのではなく、システム指向技術戦略問題として存在していることが大きなポイントであることを指摘している。

続いて第5章では、こうしたシステム指向技術戦略問題を全社レベルで捉え解決

しようとしてきた運動として、品質管理問題あるいは品質マネジメントシステム問題から人材育成を考えた日本の長い活動の歴史を6期にわけて丹念にフォローしている。これは品質管理発展史とでも呼べるものであるが、次章で提案するような技術力強化プロセスモデルや技術力強化マネジメントシステムに相応するような先行研究を見出すことはできなかったという。

そこで第6章において、すでに導入されているISOマネジメントシステムの考えを援用することで独自の技術力強化プロセスモデルさらには技術力強化マネジメントシステムを構想する。この章は、本論文の最も核になる部分でありプロセスモデルあるいはプロセスアプローチの特徴や利点を活かしたモデルが構想されている。7つの段階に区分した技術力強化プロセスモデルのそれぞれの段階で戦略的構成要素として何が重要かを考察し、第4章で示した個別的問題との関係を明らかにした後、7つの段階ごとに何を行うかについて詳細な説明がなされている第6章のプロセスモデルを基礎に、第7章ではそのプロセスモデルを経営者が導入し運用する際の支援システムとして技術力強化マネジメントシステムを構想している。経営者の立場からのチェックリストでもあり、段階ごとに詳細な項目が挙げられている。

第8章では、技術力強化マネジメントシステムの構築や運用に関して、滋賀県Y工業会での取り組みの経緯、第9章では従業員規模80人の鉄工所の技術力強化マネジメントシステム運用事例をもとに期待される効果や有効性について検証している。最後に本研究の成果と今後の課題としていくつかの点が列挙されている。

論文調査結果の要旨

i. 学位論文の評価

博士學位論文審査は、平成21年2月2日午後3時より、柴孝夫研究科長、副査・佐々木利廣教授、副査・山田善靖教授（東京理科大学）および主査・井上一郎により実施された。（付記：副査の一人、山田善靖教授は学外からの審査者として評価に加わっていただいた。元経営情報学会会長で各種国際学会誌編集委員でもあり、審査の的確性向上を期した。）

本論文のテーマ、「製造業における中小企業の戦略的技術力強化プロセスに関するシステム研究」というテーマは、時流にマッチするような華やかな研究テーマではないが、100人未満の従業員の中小製造業が直面している最重要課題でもある。またどのようなステップを経て自社の技術力向上を図るべきかを日々模索する中小企業製造業の経営者にとって体系的で戦略的な指針あるいはガイドラインを提示している点でも現代的意義のあるテーマである。

本研究のオリジナリティのひとつは、これまでの実践体験を踏まえながら戦後日本の品質管理運動や環境マネジメント認証取得活動のケースをもとに独自の技術力強化プロセスモデルや技術力強化マネジメントシステムを提案した点である。第二のオリジナリティは、技術力強化のためにハードな技術だけでなくやわらかい技術やふわふわ技術が必要であるという視点からモデルを考察している点である。そして第三のオリジナリティは、戦略的技術力強化プロセスをつねに戦略的視点やシステムの視点から考察している点である。

ii. 研究業績

申請者は、これまでに学会論文誌および技術士、コンサルタント業界学術研究誌に研究論文を計6編公表している。具体的には、実践経営学会の論文誌に4編公表、ここにはレフェリーつき論文も含まれている。技術士会の学術研究発表が1編、コンサルタント業界の研究発表が1編（これら2編は優秀論文として受賞）ある。さらに、学会発表は、実践経営学会および経営情報学会に各1編ある。以上より、研究業績も学位取得に十分である。

iii. 学位申請論文公聴会

平成21年2月13日午後3時30分より本学5号館5301講義室にて公聴会を行い、研究成果を公表するとともに、申請論文の内容に関する質疑応答が行われた。研究成果のテーマ設定そして研究のオリジナリティは要領よく取りまとめ発表されていた。また、質疑応答も適切であった。

iv. 総合判断

上記各項目における評価から、本学位申請論文は博士学位に十分の水準に達した研究成果を論理的に取りまとめたものと認定できる、また申請者は学位取得に十分な専門知識と技術を持ち合わせている。

以上の調査を総合的に判断して、調査委員は全員一致で本学位申請論文は博士課程の学位を授与されるに十分な資格を有するものと判定する。

以上

氏 名 (本 籍)	戸田 宗豊 (京都府)
博 士 (専攻分野)	博士 (生物工学)
学 位 記 番 号	乙工第 1 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
論 文 題 目	上皮性癌細胞の産生するムチンの B 細胞に対する影響に関する研究
論文審査委員	主 査 中田 博 教授 副 査 船越 育雄 教授 // 福井 成行 教授

論文内容の要旨

消化管や気道などを保護する役割を担うムチンは上皮細胞により産生されるが、細胞の悪性化に伴いがん組織や血液中に分泌されるようになる。ムチンの血中濃度とがん患者の生存率には逆の相関性があることが報告されているが、その分子的背景についてはほとんど解明されていない。血液中のムチンと相互作用する可能性が高いのは免疫細胞を含む血球細胞であるが、その細胞表面上には様々なレクチンが発現している。これらのことから、ムチン上の糖鎖と免疫細胞表面上のレクチンとの相互作用は、担癌宿主の免疫に何らかの影響を与える可能性が考えられる。CD22 (シグレック 2) は、B 細胞に特異的に発現するレクチンで、B 細胞受容体 (BCR) を介する活性化シグナルを抑制することが知られている。また、シグレックファミリーに属するこの分子は、 $\alpha 2-6$ 結合したシアル酸残基を特異的に認識することが知られている。ムチン上には、末端にシアル酸残基を持つ糖鎖が多数存在することから、担がん状態において、ムチンが B 細胞表面上に発現する CD22 に結合する可能性が考えられる。そこで、ムチンの B 細胞の機能に対する影響について検討した。

はじめに、ヒト B 細胞由来株を用いてムチンと CD22 の結合について検討したところ、ムチンが B 細胞表面に結合し、その結合は CD22 を介することがわかった。さらに、組み換えヒト CD22 を用いた解析により、ムチンと CD22 の結合が確認された。また、ヒト B 細胞由来株に腫瘍ムチンを添加することにより、BCR を介したシグナル伝達に伴う CD22 のチロシンリン酸化、SHP-1 のリクルートおよび ERK-1/2 のリン酸化が抑制されることを明らかにした。以上のように、ムチンが B 細胞の活性化を抑制することが *In vitro* の実験により示された。

次に、マウス担癌マウスモデルを用いて、生体内における血流中のムチンの影響について研究を行なった。組み換えマウス CD22 を用いた解析により、ムチンとマウス

CD22 が結合すること、さらに、マウス B 細胞を用いた実験により、BCR を介したシグナル伝達に伴う CD22 のチロシンリン酸化、SHP-1 のリクルートおよび ERK-1/2 のリン酸化がヒト B 細胞由来株と同様に抑制されることが確認された。また、ムチン産生癌細胞の担癌マウスとムチン非産生癌細胞の担癌マウスとを比較した実験結果から、血流中のムチンが脾臓辺縁帯 B 細胞を顕著に減少させることを見出した。さらに、この脾臓辺縁帯 B 細胞の減少は、アポトーシスによるものであることを示唆する結果が得られた。また、辺縁帯 B 細胞は T 細胞非依存的免疫応答を担う細胞集団であることから、T 細胞非依存性抗原である TNP-フィコールに対する免疫応答を調べたところ、ムチン非産生癌細胞の担癌マウスでは対照実験マウスと同程度であったのに対し、ムチン産生癌細胞の担癌マウスでは低下していることが明らかとなり、辺縁帯 B 細胞の減少と符合する結果となった。

さらに、ムチン産生癌細胞の担癌マウスにおいて観察された脾臓辺縁帯 B 細胞の減少が、血流中のムチンに起因するものであることをさらに明確にするために、ムチンを正常マウスに静脈注射することにより脾臓辺縁帯 B 細胞が減少することを確かめた。この結果から、上記の現象が血流中のムチンの影響によるものであることが明確となった。また、ムチン上の糖鎖を認識する抗体をムチン産生細胞株担癌マウスに静脈注射することにより、脾臓辺縁帯 B 細胞の減少が抑制されることも明らかとなった。

以上の結果は、担癌状態において、血流中のムチンが CD22 を介して B 細胞機能に影響を与え、担癌宿主の免疫能を低下させる可能性を示している。

論文調査結果の要旨

従来より、上皮性癌細胞の産生するムチンは腫瘍マーカーとして使用されてきた。すなわち、腫瘍形成の結果として産生される物質として扱われてきた。しかしながら、一方で本物質の血中あるいは癌組織での存在量と 5 年生存率には逆の相関性があることも指摘されてきた。つまり、腫瘍形成の結果ではなく、腫瘍の悪性化に関与する可能性があるわけであるが、その分子的背景は、ほとんど明らかにされてこなかった。

本論文は、そのような背景のもとムチンによる B 細胞の免疫抑制機構を明確にした最初の論文と言える。また、癌細胞の産生する液性因子が宿主の細胞に作用して、癌細胞の増殖環境をつくる現象は癌細胞にとって最も合目的なものであり、そのような設定で仮説を組み立てたことを、先ず評価すべきであると考え。本研究が明らかにした要点は以下のとおりである。

- 1) マウス乳がん細胞株 TA-3-Ha の産生するムチン（エピグリカニン）やヒト大腸がん株 LS180 細胞の産生するムチン（MUC2）などが、B 細胞上の膜結合型レクチンであるシグレック 2 と結合した。
- 2) シグレック 2 強制発現株あるいはマウス脾臓 B 細胞を用いて、ムチン存在下で抗原刺激を行うとシグレック 2 のリン酸化および SHP-1 のリクルートが減少し、かつ ERK1/2 のリン酸化も減少した。従って、ムチンは B 細胞の情報伝達を抑制することがわかった。
- 3) 正常マウスに蛍光標識したムチンを静注すると、一部のムチンは脾臓に取り込ま

れ、マージナルゾーンの B 細胞やマージナルゾーンメタロフィリックマクロファージと共局在することがわかった。

- 4) ムチン産生腫瘍である TA3-Ha の担癌マウスにおいて、脾臓マージナルゾーン B 細胞の特異的減少が見られた。また、マージナルゾーンでアポトーシスの増加が観察された。
- 5) 脾臓マージナルゾーン B 細胞は T 細胞非依存性抗原に対して抗体を産生する B 細胞であるが、TA3-Ha 細胞担癌マウスでは、同抗原に対する抗体産生が著しく低下した。
- 6) 正常マウスでもムチンを連続的に血中に投与すると同 B 細胞の減少が観察された。これらの結果は、担癌状態において血中に流出したムチンの一部は、脾臓に取り込まれ、マージナルゾーン B 細胞のシグレック 2 と結合し、情報伝達を抑制する。その結果、アポトーシスの誘導による B 細胞の減少が T 細胞非依存性抗原に対する免疫応答を低下させるものと考えられる。これらの結果は、ムチンの生物学的機能と担癌状態における B 細胞の免疫抑制という視点から極めて重要な知見といえる。これらの結果は、*Biochem.Biophys.Res.Commun.* と *Biochem.J.* に掲載されており、博士学位論文に値する十分な内容を持つと判断される。また、公聴会における質疑応答、あるいは論文博士に課せられる語学試験についても博士の学位授与にふさわしい内容であったことを付記しておく。