

博士學位論文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第29号

2010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22年3月21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. 小 西 康 文〔博士 (物理学)〕…………… 1
2. 青 垣 総一郎〔博士 (情報通信工学)〕…………… 7

論文博士

1. 石 田 喬 裕〔博士 (生物工学)〕…………… 1 2
2. 山 内 幸 一〔博士 (生物工学)〕…………… 1 5

氏名（本籍）	小西 康文（京都府）
学位の種類	博士（物理学）
学位記番号	甲理第12号
学位授与年月日	平成22年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	水平対称性のゲージ場理論におけるディラック型の質量行列およびフレーバー混合の研究
論文審査委員	主査 曾我見 郁夫 教授 副査 益川 敏英 教授 " 原 哲也 教授 " 小出 義夫 大阪大学大学院理学研究科招聘教授

論文内容の要旨

電磁相互作用と弱い相互作用は、スケール $\Lambda \simeq 246$ GeV を越えるエネルギー領域では、Weinberg-Salam 対称性 $G_{WS} = SU_L(2) \times U_Y(1)$ によって支配される電弱相互作用に統一される。非可換群 G_{WS} のゲージ場理論は繰り込み可能であり、電弱反応過程を（原理的には任意の精度で）記述することができる。他方、強い相互作用はカラー対称群と名付けられる $SU_C(3)$ 上のゲージ場理論として定式化される。こうして、素粒子の（重力相互作用を除く）すべての相互作用は、二種類の群 $SU_C(3)$ および G_{WS} の直積群上のゲージ場理論によって記述される。この直積群は『垂直対称群』 G_V と呼ばれる。

スケール $\Lambda \simeq 246$ GeV で、ヒッグス場が真空期待値を獲得することにより電弱対称性は破れ、物質の基本粒子であるクォーク族とレプトン族は質量を獲得する。その際、ヒッグス場の残滓として出現する素粒子が『ヒッグス粒子』であり、その存在はWeinberg-Salam (WS) 理論の必然的な帰結である。しかしながら、WS 理論はヒッグス粒子の質量値を予言することが出来ない。現在、ヨーロッパ高エネルギー実験機構で、ヒッグス粒子の存在を確認するための実験が遂行されている。

クォーク族とレプトン族の三つの世代の各々を“垂直対称群 G_V のゲージ場理論”によって記述する形式を、『素粒子の標準理論』と呼ぶ。この形式は『標準モデル』と呼称されることもあるように暫定的なものである。その限界は、三つの世代を束ねる原理とヒッグス場を導入する原理が欠落していることに起因する。ゲージ場の相互作用は対称性に基づき一意的に決定されるのに対して、ヒッグス場の相互作用に有効な制限を与える理論は見出されていない。とくに、物質の基本粒子との間の『湯川相互作用』は多くの未知定数を含んでしまう。

それに対して、基本粒子の質量スペクトルや弱混合行列などに関しては、スケール

Λ 以下のエネルギー領域で膨大な実験データが蓄積されている。この領域の素粒子現象はフレーバー物理と総称される。その多岐にわたる現象を分析するための種々の現象論的モデルが提起されているが、信頼度の高い基礎理論は未だ確立されていない。この標準理論の欠陥を補う自然な方法は、高エネルギー領域で基本粒子の世代構造を支配する対称性を導入することである。その新たな対称性の自発的破れとして、多様なフレーバー物理に対する有効理論が導出される。世代構造に関わる対称性は、標準理論の『垂直対称性』に対して、『水平対称性』と呼ばれる。

申請論文では、“パウリ代数の中心拡大が生成するリー群”が『水平対称性』の基本群 G_H として採用される。垂直対称群 G_V と水平対称群 G_H 上のゲージ場理論から、低エネルギー極限として『ディラック型の質量行列』が導出される。申請論文の主目的は、質量行列からクォーク族に対する質量スペクトルと小林・益川行列を決定して実験データと対比することにより、水平対称性の妥当性を検証するための手掛かりを得ることである。本申請の中心となる研究論文” Dirac Mass Matrices in Gauge Field Theory of Horizontal Symmetry” は、学術専門誌 Progress of Theoretical Physics の 123 巻 2 号に掲載が予定されている。申請論文は、「質量行列の一般的研究のレビュー」と「申請者が行った研究」から成り立っている。以下に、論文内容の要旨を述べる。

第 1 節では、本論文の動機付けと理論展開の基礎となる研究の流れが簡潔に述べられている。まず、フレーバー物理学に秩序構造を与えるための手段として、水平対称性の必要性が述べられている。標準理論は、重力を除いた全ての相互作用を実験結果と矛盾することなく記述できる。しかし、多くの未知量を含み、フレーバー物理の多くの現象について予言能力をもたない。そこで、標準理論の基礎となる『垂直対称性』に倣って、物質の基本粒子族の世代構造を支配する『水平対称性』の存在を想定する。申請論文では、この水平対称性として、曾我見により提案されたリー群が採用される。論文全体を通して、この対称性は“H 対称性”と呼ばれている。

第 2 節では、現在の実験データを中心にフレーバー物理の現状が紹介されている。相互作用モードの基底状態と質量モードの基底状態が存在することにより荷電弱カレントの中にフレーバー混合行列が現れる。この行列は 3 行 3 列のユニタリ行列であり、3 つの混合角と CP の破れの原因となる 1 つの位相で記述できることが小林・益川により指摘された。CKM 行列として知られているこの行列に関しては、各成分の絶対値と CP の破れを測る Jarlskog 不変量が実験により求められている。各成分の絶対値は、対角線から離れるにしたがって急速に減少する階層的特性をもっている。1-2 成分は、Cabibbo によって導入されたもので、カビボ角と呼ばれる。クォークおよび荷電レプトン質量に対しても世代間には、さらに顕著な階層性が存在する。それらのエネルギーによって変化する値は、繰り込み群方程式を使って計算される。この申請論文のすべての分析は、Z ボソンのエネルギースケールでの値が用いられている。また、カビボ角の 2 乗がダウクォーク質量とストレンジクォーク質量の比で表わせることを紹介している。これは、クォーク質量と混合行列の密接な結びつきを示唆する歴史的にも重要な関係である。

第 3 節では、カビボ角とフェルミオン質量との関係を導出している質量行列に関す

る過去の代表的研究が紹介されている。この節の前半部分では、質量行列がある特定の形をしたエルミート行列や非エルミート行列に変形され、そこである要請を課した議論が行われている。エルミート型の代表例として Fritzsche 型の質量行列が取り上げられており、トップクォークの大きさに対する実験値との相違からその拡張が要求されている。非エルミート型の質量行列に対しては最近接相互作用 (NNI) 基底による考察が紹介されている。どちらの質量行列からもカビボ角とクォーク質量の関係式が導出されているが、質量行列の成分に課されたいくつかの要請を説明する明確な理論はない。後半部分では不連続対称性と連続対称性に関する水平対称性の議論が行われている。不連続対称性に対しては、 S_3 対称性の下で不変なデモクラティック行列が紹介されている。この行列は 3 世代の内の 1 世代に質量を与えることができることから、クォーク質量に対する世代間の階層性を説明するのに適した行列であると言える。このデモクラティック行列を用いた例においては、カビボ角が荷電レプトン質量で表されている。連続対称性の例としては Wilczek と Zee による $SU(2) \simeq O(3)$ 対称性に基づく美しい理論が紹介されている。これはゲージ場理論であり、基本粒子はベクトル型の既約表現 3 重項に分類され、スカラー型、ベクトル型およびテンソル型のヒッグス場が導入され、対称性を破ることでカビボ角とクォーク質量の関係式が導かれている。

第 4 節では、3 世代の基本粒子をスピノール 3 重項と同定することを可能にするために曾我見により提案されたパウリ代数の中心拡大を紹介している。この代数は 4 つの独立な生成子により構成されており、その中心元は“すべての要素が $\frac{1}{3}$ である行列”で、デモクラティック行列と呼ばれる。その他の 3 つの生成子はパウリ型の積則を満たしている。これら 4 つの生成子の可能なすべての線型結合による指数関数写像の集合によりリー群が定義され、これを『H 対称性』に対する群と同定される。この H 対称群は 2 つの部分群 $SU(2)$ と $U(1)$ を持ち、“H 和”と呼ばれる 3 重項の成分和は、部分群 $SU(2)$ の作用の下で不変である。

『H 対称性』のゲージ場理論を構築するためのボソン場として、ゲージ場およびスカラー場が第 5 節で導入されている。ゲージ場に関しては標準理論で必要となるゲージ場の他に『H 対称群』の 4 つの生成子に対応した 4 種類のゲージ場が導入されている。スカラー場に関しては、H 対称性と電弱対称性の破れを引き起こすために、2 種類の 3 重項が導入されている。H ハイパー荷はこの中で高エネルギーにおける H 対称性の破れを引き起こすスカラー場のみが持っている想定されている。

第 6 節では、前の 2 節で導入されたフェルミオン場およびゲージ場を用いて、ラグランジュ密度の構築を行っている。ここで、H 和の $SU(2)$ 不変性や H ハイパー荷の割り当てが重要な役割を果たしている。全ラグランジュ密度はフェルミオン場に依存する部分と依存しない部分とに分けられる。前者は湯川相互作用項およびマジョラナ相互作用項を含んでおり、特に湯川相互作用項の未知パラメータは標準理論に含まれる数に比べ $4/9$ へと大幅に減少している。後者にはゲージ場部分とスカラー場部分がある。スカラーポテンシャルに関して言えば、多くの不変量が存在する事から具体的に記述したとき大変複雑な形をとる。また、それらの不変量の間にはいくつかの恒等式が存在する。

第7節ではエネルギースケールの異なる2段階の対称性の破れに対する複合機構が説明されている。低エネルギースケールでの対称性の破れは電弱スケール Λ で起きると想定している。対称性の破れを担う2つのスカラー場は、それぞれ1つのパラメータによって特定された基準状態をとると想定する。この基準状態を指定することによりH対称性は部分的に破れることになる。その結果として南部・ゴールドストーン (NG) 粒子が出現することになるが、ここではその回避方法が指摘されており、次の2節で具体的に説明されている。

第8節では、2段階の対称性の破れのうち高エネルギースケールでの破れが記述されている。この対称性の破れを引き起こしたスカラー場のゲージ固定を行い、ゲージ固定部分の展開式に含まれる混合パラメータを利用することによりNGモードの困難を回避している。その結果、質量を持たない全てのゲージ場およびスカラー場は、質量を持つゲージ場やスカラー場へと変容する。また、この対称性の破れを通してニュートリノに対するマジョラナ質量行列が導き出される。

高エネルギースケールに続き、低エネルギースケールでの対称性の破れに関する議論が第9節で行われている。このスケールにおける全ての物理量は、繰り込みの効果 が考慮されていると仮定している。この低エネルギーでの破れに対してもNGモードの困難が問題となるが、高エネルギースケールと同様に混合パラメータを利用することによりその困難を回避している。さらに基準状態として与えられた1つのパラメータを再調整することにより虚数質量の非物理的モードの出現が回避される。この対称性の破れを通してワインバーグ・サラム理論の全ての結果が再現可能となる。さらに湯川相互作用から、ディラック型の質量行列 M_f が導出される。求められた行列は非エルミート型であり、電弱アップセクターと電弱ダウンセクターで異なる形を取る。

第10節では、前節で導出されたディラック型の質量行列に対して、主にクォークセクターを対象とした解析を行っている。アップおよびダウンクォークセクターの質量行列は、それぞれ、4個の複素未知係数を持つ。しかし、フレーバー構造の分析で必要とされるのは、エルミートな組み合わせ $M_f M_f^\dagger$ に関する固有値問題である。この問題は厳密に解析的に解くことが可能である。とくに、クォーク族と荷電レプトン族の二乗質量は、固有多項式をCardano方法で解くことにより、簡潔な形で求められている。特筆すべきことに、この問題に含まれる未知の数は、10個の実パラメータにまで減少させることが出来る。これは実験によって決定されているデータ数と同じである。ここで注意すべきは、理論が含む未知量と実験が与える既知量の数が等しくても、両者を繋ぐ解が存在することは必ずしも自明ではないことである。申請者は、注意深い解析の結果、実験誤差の範囲で一組のパラメータ値の解が観測データを再現することを示している。これは優れた成果であり、基礎となった“H対称性”の妥当性を支持するものである。数値解析の結果、クォークセクターと荷電レプトンセクターの湯川結合定数の絶対値が決定されている。これらはフレーバー物理の今後の発展に資する新しい知見である。

最後の第11節では、いくつかの問題点が議論されている。まず、Wilczek と Zee による理論では、スカラー場の具体的な分析は、なされていない。それに対し、本論文で紹介されているH対称性に基づくゲージ理論では、スカラー場の分析がなされて

いること、非物理的なモードの出現を押さえるために新しい複合機構が構成されることが述べられている。質量行列の構造に関しては、Fritzsch 型の質量行列や NNI 基底に基づいた質量行列とよく似た一面を持っており、数値的な値は NNI 基底によるものに近い値をとることが指摘されている。階層性の問題という場の量子論の根幹に関する問題に対する解決案としては、超対称性の導入による拡張が挙げられている。

付録では、第3節で紹介されている NNI 基底に対する変形過程と、第6節のスカラー場のポテンシャルを構成する不変量の間になり立つ恒等式を紹介している。

論文調査結果の要旨

ゲージ場理論は、素粒子の（重力を除く）すべての相互作用に関わる現象を高い精度で記述することが出来る。すなわち、『垂直対称性』と呼ばれる連続群 $G_V = SU_c(3) \times SU_L(2) \times U_Y(1)$ に基づくゲージ場の理論を三世代のクォーク族とレプトン族に適応する『素粒子の標準理論』は、現時点までに行われた加速器実験のすべての結果を、矛盾なく記述することに成功している。

しかし、この理論には不完全な部分が残されている。すなわち、歴大な実験データが蓄積されているフレーバー物理と総称される分野の素粒子現象について、ほとんど予言能力を持っていないのである。とくに、基本粒子の質量生成に関わる湯川相互作用を決める原理を欠き、各セクターは9個の複素未知量を抱えている。

この標準理論の欠陥を補う自然な方法は、高エネルギー領域で世代構造を支配する対称性を導入することである。その新たな対称性の自発的破れとして、フレーバー物理に対する有効理論が導出される。標準理論の『垂直対称性』に対して、世代構造に関わる対称性は『水平対称性』と呼ばれる。申請論文では、“パウリ代数の中心拡大が生成するリー群”が『水平対称性』の基本群 G_H として採用されている。

水平対称群 G_H は、湯川相互作用に高い秩序を与える。そのため、水平対称性と垂直対称性の破れによって生成されるディラック型の質量行列 M_f の未知量は4個の複素パラメータに限定される。さらに、フレーバー構造の解明に必要な行列 $M_f M_f^\dagger$ ($f=u, d$) に含まれる未知の数は、10個の実パラメータにまで減少する。これは実験によって決定されているデータ数と同じである。申請者は、注意深い解析の結果、誤差を除いて一組のパラメータ値の解が実験結果を再現することを示し、湯川相互作用の強度の絶対値を決定している。これは優れた成果であり、基礎となった水平対称性の妥当性を支持するものである。

ヨーロッパ高エネルギー実験機構で、基本粒子の質量生成に深く関るヒッグス粒子の存在を確認するための実験が遂行されている現在、本申請研究のテーマは時宜を得たものであり、その研究結果はフレーバー物理の発展に寄与するものである。

博士学位公聴会（平成22年2月8日午後1時15分）の後、申請者小西康文に対する最終学力試験を実施した。まず、公聴会での質疑に関して、さらに詳しい討論を行った上で、「水平対称に関する Wilczek-Zee の英語論文」の導入部分のコピーを渡し、

日本語への翻訳を求めた。申請者は、辞書に頼ることなく、ほぼ正確に論文を読み下すことができた。このことから、申請者は、研究を推進するのに必要な専門的な英語能力と基礎物理学に関する能力を十分に持っていると判断し、最終学力試験に合格したものと判定した。

これらの調査の結果、本調査委員会は全員一致により、本論文は博士学位に値すると判定した。

氏名（本籍）	青垣 総一郎（山口県）
学位の種類	博士（情報通信工学）
学位記番号	甲工第13号
学位授与年月日	平成22年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	Read-out of Scintillator-Matrix Detector using WaveLength Shifter, Applicable to the Construction of PET Scanner with High Spatial Resolution at Low Cost
論文審査委員	主査 外山 政文 教授
	副査 伊藤 浩之 教授
	〃 坪井 泰住 教授
	〃 岡田 憲志 教授
	〃 竹内 富士雄 教授
	〃 小林 正明 高エネルギー加速器研究機構名誉教授

論文内容の要旨

本申請論文では、次世代型陽電子断層撮像（PET: Positron Emission Tomography）装置の開発を目的として行った γ 線検出器の研究について報告している。本研究の特徴は、Wave-Length Shifting fiber (WLS) を用いて γ 線シンチレータから光を読み出す方式を次世代型 PET 装置の γ 線検出器の開発に応用している点にある。この方式の利点は、複数のシンチレータからの光を WLS を介する事で一つの光電子増倍管で読み出せるところにある。これによって、高位置分解能を実現しつつ、光電子増倍管の数を減らし従来型の PET 装置に比べて圧倒的に低価格の PET 装置の開発を可能にしている。本申請論文の報告の詳細は以下の通りである。

PET 装置の原理は以下のようなものである。まず β^+ 崩壊する放射性同位元素によって標識された化合物を被験体に注入する。放射性同位元素から発生する陽電子と核外の電子との対消滅によって一対の γ 線が正反対方向にそれぞれが 511keV のエネルギーで発生する。それを被験体の周囲に円環状に並べられた γ 線検出器によって同時計測を行い、その情報を基に円環内の断層像を作成する。最も一般的に使われている化合物はブドウ糖の分子の一部を ^{18}F で置き換えた類似物質であるフルオロデオキシグルコースである。この化合物は生体内では糖と同様に代謝されるが代謝プロセスの途中で化学変化が止まり代謝されていた部位で集積される。そのため、この化合物から放射される γ 線を検出し断層像を作製する事で糖代謝が活発な部位が判明する。ガン細胞は

他の細胞に比べ糖の代謝を活発に行うためガンの発見を行う事が可能となる。また、脳の活発に働いている部位も生体内で最も糖を代謝する部位であり、脳の機能研究にも役立つ。

PET 装置のための γ 線検出器に求められる重要な要素として次の3点が挙げられる。第一に、精細な断層像を得る為には検出器そのものの高い位置分解能が必要となる。第二には、同時計測実験（コインシデンス実験）に伴う時間分解能である。時間分解能が悪いと電子-陽電子対消滅の異なるイベントによる γ 線を同時に検出してしまう事となり結果断層像のバックグラウンドが増加する。最後に、エネルギー分解能が高い事も必要とされる。なぜなら、 γ 線が発生後散乱され本来の511keVよりも低いエネルギーの γ 線となったものを峻別し棄却する事も鮮明な断層像を得るには必要だからである。

本申請論文では、先ず小型の動物用PETを開発するにあたって γ 線検出器の位置分解能についてどの程度の分解能を得られるかについて述べる。 γ 線検出器そのものの位置分解能は本実験条件下では実験値でRMS 1.03mm、理想的な条件下（無限に細い γ 線ビーム）であればRMSで0.34mmが得られる事を示す。この様な高い位置分解能を得る為には小さなサイズのシンチレータを大量に使う必要がある。これに対応して、従来のシンチレータ直接読み出し方式では、大量の光電子増倍管が必要になる。然しながら、本方式のようにWLSを使用する事で少ない光電子増倍管で大量のシンチレータを扱える。そのためサイズの小さなシンチレータを大量にしかも安価に使う事が可能である。本研究では、1mm角長さ20mmのシンチレータを16×16の行列上に配置し、計256個のシンチレータを使用している。これを従来のシンチレータ直接読み出し方式で読み出した場合、本研究の方式に比べて2～3倍の費用がかかる。

一方本方式には、検出できるシンチレータの発光の1イベントあたりの平均検出光量（光電子の数）がWLSを介する事によって極端に減少し、それが時間分解能に悪影響を与えるという問題がある。実験装置の幾つかの構成要素の改良によって、この問題点をほぼ解消できることを示す。本研究で開発した検出器では半値幅で11nsの時間分解能を得る事ができた。本研究で今回使用した方式を採用したPETを考えた場合同時計測の時間窓は15ns程度になる。最近のPETの従来のシンチレータ直接読み出し方式では16nsの時間窓で最大の検出効率となる。これと比較して本研究で得られた時間分解能は実用的であると考えられる。

エネルギー分解能も検出できる光量に強く依存する。実際本研究でのエネルギー分解能は45%(@511keV)と悪い（シンチレータ直接読み出し方式であれば11%）。エネルギー分解能も今後の研究で改良される可能性がある。

本研究では更に、検出システム全体の電子-陽電子の対消滅によって発生する511keVの γ 線に対する検出システム全体での検出効率も調べた。小さな結晶を組み合わせた本検出システムでは、大きな結晶を使用した検出器と比べ結晶間の隙間のため検出効率が低下する。本研究では、大きなサイズのシンチレータを用いた光電子増倍管による直接読み出し方式と比べて検出ロスは僅か3.5%であるという結果を得た。また、検出器に入射した γ 線全体の約78%を検出する事が可能である。

本申請論文では、以上述べた成果を報告している。また本研究の方式によって製作

されうる動物用小型 PET についてその基本的設計ならびに今後の計画を記している。

論文調査結果の要旨

青垣総一郎君の博士学位申請論文である ‘Read-out of Scintillator-Matrix Detector using Wave-Length Shifter, Applicable to the Construction of PET Scanner with High Spatial Resolution at Low Cost’ について調査を実施した。その調査内容と調査委員会の結論は以下の通りである。

本申請論文で研究対象となっている陽電子断層撮像 (PET: Positron Emission Tomography) 装置は医療目的や生体の研究手段として非常に重要なものである。しかしながら、現在普及している PET 装置には解像度が不十分なこと及び極めて高価である等の問題点があり、これらの課題を解決するために次世代型の PET 開発を目指して基礎研究を含めた活発な研究が世界的な規模で展開されている。本申請論文では、この解像度と価格の両課題を解決するための次世代型 PET 開発を目指して行った基礎実験研究成果および次世代 PET としての動物用小型 PET の基礎設計について報告している。

この研究には幾つかの優れた特色がある。その研究手法の第 1 の特色は実験事実とシミュレーションの巧みな組み合わせである。実験から得られる情報量は、仮にそれが正確な物であっても限定されている。結晶中での γ 線の吸収 (これも光電効果とコンプトン散乱の組み合わせだったメカニズムであるが) からランダムに発生する光子が結晶面で反射されつつ (一部は吸収されるが) 結晶端に到達し、そこから WLS のコアに当たり、2 次光子が放出され、一部が WLS 中を搬送されて PSPM の光電面に到達するメカニズムは単純な物ではないが、これを精密なシミュレーションを行うことによって、その結果の実験結果との一致からほぼ検出器内で起こっていることの総合的な理解に成功しているといえる。ともすれば危険を伴うシミュレーションという手法であるが、この研究においては実験結果の理解を助け、大きな結論を導くことを可能にしている。

第 2 の特色は実験技術である。ここでは諸処に独創的な考案が生かされている。この種類の実験のためにはどうしても細かい γ 線束が必要になる。これを作るためにはコリメータを使うのが一般的である。然し 511 keV の γ 線というのを止めるためには鉛でも 5 cm 程度が必要であり、厚いコリメータは内面での γ 線の散乱など多くの問題がある。申請者はこれを β^+ 放射線源とニードル検出器を組み合わせたビームインジェクタという物をつくり、これによって加速器実験並みの「綺麗な」実験を行うことに成功している。ビームの安定性という点では加速器をも越えており、この技術は広い応用範囲を持つと思われる。

また申請者が Hamamatsu H6568ModIII という光電子増倍管を採用したことも研究の成功に大きく寄与している。この光電子増倍管は高速の測定を許し、また、低い光量において低ノイズの増幅を可能とする。そのコンパクトさは本実験においても、また申請者の言及する実用動物 PET においても重要な役割を果たす。この光電子増倍管は 16 個のチャンネルの間に僅かなクロストークを持つが、その欠点を巧みに生かして単一

光電子ピークを用いることによって観測した光量を「光電子数」という具体的な量で表現することに成功している。このことは上述のシミュレーションプログラムの成功に大いに寄与していると云って良い。

更に申請者は円筒形のWLSを水平な結晶端面と組み合わせると言う困難を125ミクロンという厚さの透明弾性シートを用いて空気層を取り除くという方法によって解決した。これによって過去に1、2光電子しか得られなかった光量がこの方法によって飛躍的に上昇し、ほぼ20光電子が得られるという結果を得ている。仮に光電子数が平均20のポアソン分布に従うならば、検出効率の点ではほぼ問題ない。申請者は実験的にマトリクス検出器の検出効率がおなじ大きさのブロック状の結晶をPMに直接マウントした検出器の検出効率とほぼ変わらないことを示した。然し光電子数が事象ごとに大きく変化しているならば検出のロスが大きくなっていくので、このようなことはあり得ない。もともとこの結晶の有効原子数は大きいことから光電吸収がコンプトン散乱に較べてずっと大きいことを申請者はブロック状の結晶をPMに直接マウントすることによって得られたスペクトルによって示した。そして、マトリクス検出器から得られた波高分布が元々の光電吸収を主とするスペクトルに「一定の」減衰量を仮定したときのポアソン分布として得られること、即ち光量の少ない事象は減衰の大きい事象からのものではなく、上述のポアソン分布のテイルからの物であることを示すことによってこれを説明づけている。

然しなんと言ってもこの研究の最大の成果は0.34mm RMSという位置分解能を得たことである。この値はこの結晶と511keVの γ 線という組み合わせにおいて得られる理論的な限界値に近い。ということは結晶間のクロストークが位置分解能に全く影響しないということを意味している。結晶が透明でありメカニカル研磨によって鏡面をもってお互いに接していることを考えると常識的には光のクロストークが位置分解能に影響しないということは考えにくい。然し申請者はこれをまず一定の幅を持つビームから得られた見かけの分解能を得るためにはクロストークの非存在が必要であることを実験的に示す。(ここでもビームインジェクタを再現するシミュレーションコードが大きな役割を果たしている。)更に傍証として申請者らが過去に行った結晶間に光遮蔽層を置いたときと何も挟まない場合で、後者の場合、結晶間の空気層が失われ限りほぼ同じ見かけの分解能が得られることを述べている。そして最後にシミュレーションを援用して実はこれがこのセットアップにおいては当然の帰結であることを説明している。結晶間に横方向の特別な圧力をくわえなければ結晶の独立性を保てるという発見は光遮蔽層の必要性を取り除き、将来この技術を持ってPETを製作する場合に体積あたりの検出効率を稼ぐ点でも、組み立ての容易さと言う点でも非常に重要である。しかもこの点で申請者の用いた透明弾性シートが大きな働きをしていることも見逃すことが出来ない。

過去においてWLSを用いてPETを作る試みは為されている。然しそこで得られる光電子数のあまりの低さからこの方法は役に立たないと結論づけられていた。然し申請者はこの光電子数の減少を独特の方法で回避することによってこの方法が可能にする多量の極小結晶の使用のもたらず高位置分解能が現在のPETをしのぐことを示した功績は大きい。この手法は低廉な費用でのPETの製作を可能にする点でいまや高い実用

性を備えた物となったといえる。

申請論文で報告されている研究成果は上記のように高い質を有するものと評価でき、博士学位に十分に値するものと審査委員の見解は一致した。尚、申請者のこれまでの一連の研究業績も申請者の十分な研究能力を示すものである。

氏名（本籍）	石田 喬裕（京都府）
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	乙工第2号
学位授与年月日	平成22年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
論文題目	喫煙による肺胞マクロファージを介した抗原特異的 および非特異的なリンパ球増殖反応に及ぼす影響
論文審査委員	主査 竹内 実 教授 副査 大槻 公一 教授 " 福井 成行 教授

論文内容の要旨

喫煙は人々の健康に対して多大な影響を及ぼすことが知られている。特に、タバコ煙と直接接する呼吸器系への有害性は著しく高く、喫煙は肺癌および慢性閉塞性肺疾患等の発症に関与するだけでなく、疾患の重症度および感染リスクに影響を及ぼす因子であることが報告されている。これらの原因の1つとして、タバコ煙による肺免疫系への影響が報告されている。肺胞マクロファージ（AM）は、自身が有する貪食、抗原提示、サイトカインおよび活性酸素の産生等の機能を発揮することで肺免疫系における防御系としての役割を果たしている。しかしながら、喫煙によるAMを介した抗原特異的および非特異的なリンパ球増殖反応系に関して、十分な解明がなされていないのが現状である。そこで、本研究ではHamburg II自動喫煙装置を用いて、マウスに一定期間、一定量の主流煙を吸わせた後、AMを採取し、喫煙のAMを介した抗原特異的および非特異的なリンパ球増殖反応への影響について検討した。

タバコの喫煙は、C57BL/6マウスに1日20本、10日間、タバコ主流煙を曝露し、AMを気管支肺胞洗浄により回収した。喫煙によりAM数の増加、AMの大型化、細胞内部構造の複雑化および自家蛍光強度の増加が認められた。

喫煙群のAMを介した抗原特異的および非特異的なリンパ球増殖反応への影響について、リンパ球混合培養試験法（MLR）、マイトジェンであるLipopolysaccharide（LPS）およびConcanavalin A（ConA）刺激リンパ球増殖反応系を用いて検討した。その結果、喫煙群のAMは非喫煙群と比較してMLRおよびLPS刺激Bリンパ球増殖反応を抑制したが、ConA刺激Tリンパ球増殖反応は抑制しなかった。また、LPSで刺激増殖する未熟なBリンパ球だけではなく成熟分化した抗体産生細胞への影響についても検討した結果、非喫煙群と喫煙群のAMの間で抗体産生細胞への影響は認められなかった。これら反応系の抑制機序を解明するために、フローサイトメーターを用いてAMの細胞

表面分子である MHC Class II、B7-1、Mac-1 および CD14 の陽性細胞比率、また、活性酸素である O_2^- および H_2O_2 の産生について解析し、加えて RT-PCR 法を用いてサイトカイン IL-1 β 、TNF- α および IL-6 mRNA 発現を測定した。その結果、喫煙により MHC Class II、B7-1、Mac-1 および CD14 陽性細胞比率の減少、 O_2^- および H_2O_2 産生量の増加、そして IL-1 β および IL-6 mRNA 発現の低下が認められた。

喫煙により AM の活性酸素産生が増強したことから、さらに LPS 刺激 B リンパ球増殖反応系に活性酸素消去剤、即ち、 O_2^- を消去する SOD および H_2O_2 を消去する catalase を添加してその抑制が回復するか否か検討した。非喫煙群と喫煙群の各々の AM による LPS 刺激 B リンパ球増殖反応の差を回復率 100% とした。その結果、SOD 添加の場合、7.5U/ml で 17.1%、75U/ml で 20.2% の回復が認められ、catalase の場合、6.1U/ml で 52%、75U/ml で 78.8% の回復が認められた。加えて、SOD と catalase の両方を用いた場合では完全な回復が認められ、この反応系の抑制は喫煙群 AM の過剰な活性酸素による可能性が示唆された。活性酸素は DNA 損傷を誘導することから、喫煙による AM の DNA 損傷への影響をさらに検討した結果、喫煙により AM の DNA 損傷が認められた。

以上より、喫煙群の AM を介した抗原特異的 MLR および非特異的な LPS 刺激 B リンパ球増殖反応の抑制には、喫煙によって AM から過剰産生された活性酸素、それに伴う DNA 損傷が関わっていることが判明した。喫煙群の AM を介した抗原特異的 MLR の抑制機序は、喫煙により増加した活性酸素が AM 自身に DNA 損傷を引き起こすことで MHC Class II および B7-1、IL-1 β mRNA 発現の低下を誘導し、最終的に AM の抗原提示機能を減少させた可能性が示唆された。また、喫煙によって AM から過剰産生された活性酸素が未熟な B リンパ球に対しては増殖抑制を示すが、成熟分化した抗体産生細胞には影響しないことが判明した。これらのことから、喫煙は肺免疫系で重要な役割を果たす AM の免疫機能を抑制して抗原特異的および非特異的なリンパ球増殖反応を低下させ、喫煙関連肺疾患の発症、病態悪化および感染リスクの増加に関与する可能性が考えられる。

論文調査結果の要旨

タバコ煙による肺疾患の発症に、喫煙による肺胞マクロファージ (AM) の免疫機能の変化が影響している可能性が考えられる。しかしながら、AM を介した抗原特異的および非特異的なリンパ球増殖反応に関する報告はされておらず、またこれらの反応と喫煙による肺疾患の発症との関係は十分に解明されていないのが現状である。そこで、本研究では Hamburg II 自動喫煙装置を用いて、マウスに一定期間、一定量の主流煙を吸わせた後、AM を採取し、喫煙の AM を介した抗原特異的および非特異的なリンパ球増殖反応に及ぼす影響について検討した。

タバコ喫煙は、C57BL/6 マウスに 1 日 20 本、10 日間、タバコ主流煙を曝露し、AM は気管支肺胞洗浄により回収した。喫煙により AM 数の増加、AM の大型化、細胞内部構造の複雑化および自動蛍光強度の増加が認められた。喫煙群の AM は非喫煙と比較して MLR 反応および LPS 刺激リンパ球増殖反応を抑制したが、ConA 刺激リンパ球増殖

反応は抑制しなかった。その抑制機構について検討したところ、喫煙により MHC Class II、B7-1、Mac-I および CD14 陽性細胞比率は減少し、AM の活性酸素 O_2^- および H_2O_2 生成量は増加、IL-1 β および IL-6 mRNA の発現は低下することが認められた。喫煙により AM の活性酸素産生が増強したことから、この抑制機構に活性酸素の関与について検討したところ、SOD、catalase により完全な回復が認められた。また、喫煙により AM の DNA 損傷が認められた。これらの結果より、喫煙の AM を介した抗原特異的 MLR 反応および非特異的な LPS 刺激リンパ球増殖反応の抑制には、喫煙によって AM から過剰産生された活性酸素が関わっていることが判明した。喫煙の AM を介した抗原特異的 MLR 反応の抑制機序は、喫煙により増加した活性酸素が AM 自身に酸化的 DNA 損傷を引き起こすことで抗原提示に関わる細胞表面分子 MHC Class II、B7-1 および IL-1 β mRNA 発現の低下を誘導し、最終的に AM の抗原提示機能を減少させ、LPS 刺激リンパ球増殖反応の抑制機序も活性酸素が B リンパ球に対して直接的な障害を示すことが初めて証明され、喫煙関連疾患の発症および病態悪化に AM を介した免疫抑制が関与することが示された。

以上のように、本論文の成績にはまだ報告されていない新知見が多く、喫煙による肺胞マクロファージの抑制機構を詳細に解明した論文は、本論文が初めてで、喫煙の肺疾患発症の病態を解明するうえで、大変意義がある論文である。

尚、本論文の要旨は、日本免疫学会、日本癌学会、世界肺会議において発表され、呼吸器の専門雑誌である *Respiration*, 2009;77:91-95, 吸入毒性研究の専門雑誌である *Inhalation Toxicology*, 2009;21:1229-1235 に掲載された。主査、副査の博士論文本調査委員による論文本審査において、論文内容は論理的で良くまとめられていることから、本調査委員全員一致で合格と判定され、平成 22 年 2 月 6 日に開催された博士論文発表会においても、質問に的確に答えており、質疑応答の内容から、博士としての専門的な知識を兼ね備えていることが伺われ、その後の生物学専攻会議において、本論文が博士論文として十分に評価に値するものであると判定された。

また、その後に行われた博士の最終・学力試験においても、合格と判定され、博士としての学力を身につけていると判定された。

氏名（本籍）	山内 幸一（兵庫県）
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	乙工第3号
学位授与年月日	平成22年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
論文題目	ヒト毛包組織における glycogen synthase kinase-3 の発現と機能について
論文審査委員	主査 黒坂 光 教授 副査 佐藤 賢一 教授 " 瀬尾 美鈴 教授

論文内容の要旨

本論文はほ乳類毛包中に存在する間葉系細胞と上皮細胞において、wnt/ β -catenin シグナル伝達系の調節に関わる glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) の発現とその機能について解析したものである。毛髪の発生や再生には wnt/GSK-3/ β -catenin 情報伝達系が関与する可能性が示唆されているが今日に至るまで、まだ十分な研究はなされていない。本学位論文では、これらの情報伝達系においてシグナル伝達の調節に最も重要な GSK-3 に注目して研究を進めている。著者は GSK-3 の機能解析に際して、GSK-3 阻害剤の BIO を用いた。GSK-3 は wnt のシグナルが細胞に未入力時には活性型として機能しており、細胞内で axin や APC などと複合体を形成して、 β -catenin をリン酸化する。リン酸化を受けた β -catenin はその後ユビキチン化されプロテアソームで分解される。しかしながら、wnt シグナルの入力を受けると、GSK-3 は抑制され細胞内 β -catenin は分解を受けずに安定化し、核に移行して転写因子複合体として機能する。本実験で用いた BIO は GSK-3 を阻害するため、毛包間葉系・上皮系の細胞における wnt シグナルを解析することが可能となる。

まず、第1章ではヒト・マウスの間充織系の毛乳頭細胞に対する BIO の影響を調べた。著者はまず、fibroblast growth factor-2 (FGF-2) を培地に添加することで、組織から単離した毛乳頭細胞が増殖し、継代が可能になることを示した。しかしながら、継代を繰り返した毛乳頭細胞は形態的な変化を示し、毛乳頭細胞のマーカー分子である alkaline phosphatase (ALP) 活性の低下も引き起こした。増殖させた細胞は毛乳頭細胞の性質を失っており、毛包再構成の実験等には使用できない。ところが、継代を重ねた細胞を BIO で処理すると、細胞はもとの細胞に似た形態を呈するとともに、ALP の発現も著しく亢進することを見いだした。さらに、毛乳頭細胞におけるその他のマーカー遺伝子の発現の解析、およびマウス頬髭器官培養を用いた実験結果から、

毛乳頭細胞における BSK-3 阻害が、毛乳頭の毛包誘導能を回復させる可能性があることと結論づけた。

次に第 2 章では、毛包上皮細胞における GSK-3/ β -catenin シグナル伝達系の働きを調べた。この実験ではヒト抜毛を用いて、まず免疫組織染色により GSK-3 の局在を調べたところ、GSK-3 は毛包幹細胞が多く存在するバルジと呼ばれる領域で強く発現していることを見いだした。次に、GSK-3 の機能を解析するために、ヒト外毛根鞘細胞を培養した。この場合は培地に BIO を添加することで何回かの細胞の継代が可能になった。同様に BIO を添加してヒト毛包の器官培養を行った場合、上皮細胞の著しい増殖が観察され、分裂した細胞はバルジの下部の毛包の中程で大きな細胞の凝集塊を形成した。したがって、毛包上皮において GSK-3/ β -catenin は、毛包幹細胞の維持、増殖、分化に関与することが示唆された。

以上の結果は、毛包組織において間充織、上皮のどちらの細胞に対しても GSK-3 が重要な役割を果たすことを示している。GSK-3 の BIO による阻害、つまり wnt シグナルの活性化は、毛乳頭細胞では毛包誘導能を亢進させるとともに、毛包維持の働きを持ち、また上皮細胞においては細胞増殖を亢進させることを見いだしている。本実験は、BIO を用いて調製した毛乳頭細胞と上皮細胞を用いて毛包再生のための再構築実験への道を切り開くものである。

論文調査結果の要旨

予備調査の結果を受けて、本学位論文を以下の観点から本審査に付した。

1. 学位論文の評価

本学位論文は、ほ乳類毛包を構成する間充織細胞と上皮細胞における、wnt/ β -catenin シグナル伝達系の役割について解析したものである。これらの細胞においては、wnt シグナル系が細胞周期の調節などに重要な働きをしていることが指摘されてきたが、その役割について今日に至るまでいまだ十分な解析はなされていない。本論文では、毛包を構成する細胞における wnt シグナルの働きを、GSK-3 阻害剤である BIO を用いて解析したものである。本論文は 2 章から構成されており、それぞれの章において組織免疫化学的、細胞生物学的、分子生物学的手法を用いて研究を行い、以下のような重要な知見を得ている。

「第 1 章」 著者はまず FGF-2 を培地に添加することで、ヒト、マウスの毛包組織から単離した毛乳頭細胞が増殖し、継代が可能になることを示した。一方、継代を繰り返した細胞は形態的にも、そのマーカー分子の発現解析においても未分化細胞の表現型を示すようになり、そのままでは毛包再構成の実験等には使用できない。しかし著者は、継代を重ねた細胞を BIO で処理すると、増殖した細胞が形態的にも、マーカー分子の発現の面においても、もとの毛乳頭細胞と類似の性質を回復することを見だし、BIO が毛乳頭細胞の毛包誘導能を回復させる効果を持つ可能性を指摘した。

「第 2 章」 毛包上皮細胞における GSK-3/ β -catenin シグナル伝達系の働きを調べた。まず免疫染色により、ヒト抜毛バルジ領域において GSK-3 が強く発現しているこ

とを見いだした。次に、ヒト外毛根鞘細胞が BIO を培地に添加することで継代可能であることを示した。また、ヒト毛包の器官培養において BIO を添加したときに上皮細胞の著しい増殖を観察した。以上より、毛包上皮において GSK-3/ β -catenin が、毛包幹細胞の維持・増殖に関わることを初めて示した。

申請者が得た知見は、GSK-3 が毛包組織において間充織、上皮のどちらの細胞系に対しても、細胞増殖、分化の調節などにおいて重要な役割を果たすことを初めて示したものである、と総括することができる。この発見は、BIO で処理した毛乳頭細胞と上皮細胞を用いた毛包再構築実験への道を切り開くものであり、大変興味深いものである。また、論文の構成についても、研究成果を論理的に記述しており高く評価できる。以上より、本論文は優れた学位論文であり、学位論文として申し分ないものと判断できる。

2. 研究業績

申請者は、英文専門誌に筆頭著者として 2 報の論文を公表している。これは専攻科の論文博士申請基準の内規を満たすものである。また、学会においても研究発表をしている。以上より、研究業績も学位授与に十分である。

3. 学位申請論文公聴会

平成 20 年 2 月 6 日には公聴会を行い、研究成果を公表するとともに、質疑応答による試験を行った。研究成果は十分に工夫されたものであり、要領よく取りまとめて発表されていた。また、質疑応答も的確であった。

4. 語学試験

平成 20 年 2 月 13 日に英語の試験を実施した。研究遂行に十分な語学力を持つものと認められた。

5. 総合判断

上記各項目の評価より明らかなように、本学位論文は高い水準の研究成果を論理的にとりまとめたものである。また、申請者は学位を取得する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、本学位論文が博士課程の学位の授与に値するものであると判断した。