

博士學位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第35号

2013年9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 25 年 9 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. 曹	佳 浩 [博士 (マネジメント)]	1
2. 圓 山	由 子 [博士 (情報通信工学)]	8
3. 万 木	肇 [博士 (生物工学)]	13

氏名（本籍）	曹 佳洁（中国）
学位の種類	博士（マネジメント）
学位記番号	甲マ第7号
学位授与年月日	平成25年9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	日本企業における BOP ビジネスの戦略的展開 —能動的 BOP ビジネス・戦略形成プロセス・協働の視点から—
論文審査委員	主 査 佐々木 利廣 教授
	副 査 菅原 秀幸 教授（北海学園大学）
	〃 柴 孝夫 教授
	〃 吉田 裕之 教授

論文内容の要旨

曹佳洁氏の博士申請論文の内容を一言で要約すると、プラハラードとハートが先鞭をつけ90年代に飛躍的に進化した BOP ビジネスあるいはインクルーシブビジネスの先駆的な研究成果をもとにしながら、タンザニア、ウガンダ、ガーナというアフリカ新興国市場で BOP ビジネスによって成果を挙げている住友化学・サラヤ・味の素という日本企業3社を対象にして、受動的 BOP ビジネスから能動的 BOP ビジネスへの転換、BOP ビジネスの組織内戦略形成過程、マルチセクター協働による BOP ビジネスの戦略実行過程について検討している。多様なパターンがある BOP ビジネスのなかでも、特に BOP 層に対して新しい製品サービスを開発し提供するタイプの BOP ビジネスを調査対象にしている。また基本的には、能動的で営利志向の BOP ビジネスへと展開しているケースを中心に BOP の戦略的展開を分析することを研究の中心にしている。まず各章の内容について簡単に説明しておく。

序章では本論文の問題意識を明確にしている。現在の日本企業にとって BOP ビジネスへの本格的取組みは待ったなしの状況であるにもかかわらず、BOP ビジネスに対する様々な誤解が生じている要因を3つに区分し説明している。第一は新たな事象に対して既存知識や経験だけで判断してしまう模式的推論（schematic reasoning）であり、元々 BOP 層は貧しい層でありビジネスにつ

ながら富は存在していないと考える誤解である。第二は相手を自分と似ているようにイメージするミラーイメージ (mirror image) であり、企業が BOP 層でビジネスを行おうとするとき TOP/MOP でのビジネスモデルをそのまま踏襲し、BOP 層のニーズに合わずに結果的に BOP 市場から撤退することを余儀なくされるケースが当てはまる。第三は従来の考えと新しい事象との食い違いを否定あるいは合理化する認知的不協和 (cognitive dissonance) であり、企業が BOP ビジネスに失敗したとき企業側は BOP 層の人々は自社の商品を消費する能力を持っていないと判断し結果的に BOP 層ビジネスの可能性を逃してしまうような誤解である。序章後半では本論文の構成とインタビュー調査等の具体的データ収集の内容について説明している。

第 1 章前半では、BOP ビジネスの定義や現状について考察している。本論文では、BOP ビジネスを BOP 層で暮らしている人々を消費者、販売者あるいは起業家として取り扱い、収益を創出する事業であると定義している。この定義はハートとロンドンの考え方を継承したものであり、BOP ビジネスの多様性や発展性を説明する上でも有効な定義であると思われる。後半では、論文テーマでもある日本企業の BOP ビジネスの戦略的展開の意味と具体的な分析視点について述べている。

第 2 章は、先行研究に関する文献レビューでありプラハラードとハートが BOP 概念を提唱してから 15 年余の間に BOP をめぐる理論がどのように発展してきたかを論じている。そして BOP ビジネス戦略の焦点が *selling to the poor* から *working with the poor* へと移行していること、すなわち BOP バージョン 1.0、BOP プロトコル 1.0、BOP バージョン 2.0、BOP プロトコル 2.0 という経路を経て変化してきていることを欧米の先行研究のレビューをもとに明らかにしている。そして BOP ビジネスに対する批判的見解を含めて BOP ビジネスの発展パスを説明している。

第 3 章では、BOP ビジネスを分析する視点の多様性を前提にしなが、企業戦略の視点から BOP ビジネスのケース分析を行うための枠組みを提示している。これまで BOP ビジネスに対しては、企業戦略の視点以外にも開発社会学や国際開発論、CSR 論や社会的企業論、新興国市場論や開発経済学など多くの分野からの理論化が試みられてきた。こうした視点の多様性を踏まえながら、バーニーの戦略的マネジメントプロセスの枠組みやシュラダー他の BOP ビジネス論を参考にしながら、企業、BOP 層のベーシックニーズ、動機づけ要因、外部環境分析、ステークホルダーの巻き込み、商品・サービス、戦略的選択、組織的な実行、サプライチェーン、経済的効果、持続的発展効果という 11 の分析基準のうちステークホルダーの巻き込み、戦略的選択、組織的な実行の 3 つの分析基準をもとに日本企業 3 社と欧米企業 4 社のケースを考察している。

その後、住友化学のオリセットネット事業、サラヤの百万人の手洗いプロジェクト、味の素の KOKO プラス事業という日本企業 3 社の BOP ビジネスをどのような視点で分析するべきかについて検討している。

第一は戦略的選択という分析基準に関係する内容であり、BOP ビジネスを受動的 BOP ビジネスと能動的 BOP ビジネスに分類しながら受動的から能動的へとどのように変換していくかを論じようとした部分である。第二は組織内戦略形成プロセスという分析基準に関係する内容であり、組織内で BOP ビジネスがどのように生まれビジネスとして成長していくかをプロセスとして論じようとした部分である。第三は外部ステークホルダーとの協働という分析基準に関係する内容であ

り、企業と BOP 層の接点をどのようにすればレベルアップできるかについて論じた部分である。いずれにしても本章は、後半の 4 章から 6 章までの本格的議論の導入部分にあたる章であり、日本企業の BOP ビジネスの戦略的展開をどのように理論化するかを検討した章である。なお副題にある能動的 BOP ビジネス・戦略形成プロセス・協働の視点からというタイトルは、そのまま論文後半の 3 つの視点を表したものである。

第 4 章は、BOP ビジネスの核心がビジネスを通じて貧困問題を解決することであることを前提に、BOP 層の社会ニーズを満たす企業行為が二種類に分けられることを指摘している。一つは企業がさまざまなステークホルダーの声に対処し、周辺事業として行う受動的 BOP 活動である。もう一つは企業が BOP 層のペナルティを内部化し、本業に結びつける能動的 BOP 活動である。そして BOP 層における企業活動が受動的 BOP から一歩踏み出し、能動的 BOP へと変換していく潜在可能性が存在していることを強調している。

この理論的前提をもとに、住友化学のオリセットネット事業の事例を考察しながら、住友化学が現在まで三段階のビジネスプロセス（受動的 BOP→能動的 BOP の BOP バージョン 1.0→能動的 BOP の BOP バージョン 2.0）、三種類のビジネスモデル（支援型→市場主導型→生産主導型）の転換を経てきたことを明示している。

続いて第 5 章では、企業内で BOP ビジネスがどのように生まれビジネスとして成長していくかという BOP ビジネスの戦略形成プロセスについての議論を行っている。戦略形成プロセスに関する先行研究をレビューしながら依拠するモデルとしてバーゲルマンモデルを選択する。しかし BOP 層を対象にした BOP ビジネスの戦略形成プロセスを分析するとき、バーゲルマンモデルには限界があり十分な説明ができないことが明らかになった。そこでバーゲルマンモデルをもとに、BOP 層における新規の BOP 事業開発戦略プロセスを分析するために、若干の修正を加えたフレームワークを提起している。

このフレームワークにそって、住友化学のオリセットネット事業における自律的 BOP ビジネス戦略プロセスと誘導された BOP ビジネス戦略プロセスの実態を明らかにすることを試みている。また、経済性と社会性両立のためには、BOP ビジネス戦略において組織内部に焦点を当てるだけでなく、外部組織にも配慮しなければならないことを導出している。

第 6 章では、BOP ビジネスにおける企業と他組織の協働に関する先行研究を踏まえ、BOP 層をめぐる企業とマルチセクターの協働についての研究を整理している。たとえば、BOP 層における企業と NGO の協働研究、企業と MFI の協働研究、企業と国際機関の協働研究に注目し、資源依存の立場から BOP 層における企業とマルチセクターの協働形成理由を明らかにしている。こうした先行研究をもとに、BOP 層における企業とマルチセクター協働のフレームワークの仮説を提示している。とくに企業が BOP 層においてインクルーシブビジネスを実現するためには二種類の協働が重要であることを強調する。一次協働は、BOP 層へ参入する企業と NGO や MFI や国際機関との組織間関係を資源交換と捉え、ビジネスパートナーとしての協働活動を指す。二次協働は企業と現地セクターとの協働を指し、企業が BOP 層でインクルーシブビジネスを実現するための協働である。

その後、住友化学、味の素、サラヤの事例を考察し、3社ともにインクルーシブビジネスを実現するまでに二種類の協働を行ったことを分析している。また一次協働の成功が二次協働の形成につながり、二つの協働があることがインクルーシブビジネスがうまく実現できた要因であることを明確にしている。

第7章では、これまで述べてきた内容を振り返りながら、日本企業の BOP ビジネスの課題や展望を踏まえ BOP ビジネスを推進するために必要な条件を提示している。第一は、やらされ感からではない BOP ビジネスを推進できることであり、第二は他組織と共に BOP ビジネスを推進できるかである。第三は経済的価値と社会的価値の両立を目指す BOP ビジネスを推進できるかであり、第四はイノベーションを起こす BOP ビジネスを推進できるかである。さらに、日本企業が BOP ビジネスを実践する際の最も大きな課題として BOP ビジネス人材の発見と育成の問題を挙げている。そして、この人材の採用や育成に関わる戦略案として、JICA の青年海外協力隊との連携の可能性、NPO との連携の可能性、企業内のチャレンジ人材を発見する可能性、海外研修制度の活用などを考察している。最後に本論文の残された課題や今後の研究テーマについて触れている。

論文審査結果の要旨

曹佳洁氏は、修士論文「中国における CSR の考察—受動的 CSR から戦略的 CSR への転換—」によって 2009 年 3 月本学大学院マネジメント研究科博士前期課程を修了している。その後 2010 年 4 月に本学大学院マネジメント研究科博士後期課程に入学後、国際ビジネス研究学会全国大会(桜美林大学)、日本マネジメント学会全国大会(流通科学大学・和光大学)、日本マネジメント学会関西西部会(関西大学)、戦略研究学会全国大会(京都産業大学)など、学会報告 5 回、学術論文 4 本(内査読論文 2 本、査読研究ノート 1 本)を含む研究業績を積み重ねてきている。修士論文では、中国の CSR が戦略的 CSR へと進化していくべきであることを各種データをもとに主張したが、博士後期課程入学以降は一貫して BOP ビジネスをマネジメントの視点から分析する作業に取り組んできた。博士後期課程入学時に学会や実業界で注目され始めていた BOP ビジネス論は、欧米においても多くの研究成果が蓄積されてきている。こうした欧米の研究成果をもとに、日本企業の BOP ビジネスの戦略上あるいは組織上の特徴を明らかにすることを目的に、今回博士申請論文「日本企業の BOP ビジネスの戦略的展開—能動的 BOP ビジネス・戦略形成プロセス・協働の視点から—」を提出している。

博士申請論文は、タイトルにもあるように日本企業が戦略的に BOP ビジネスを展開していくためには何が重要かを基本的問題意識にしている。この戦略的展開の意味は、第一に、組織内で BOP ビジネスに向けての自律的戦略行動が全体としての企業戦略にまとめ上げられる過程を重視することである。第二は、外部ステークホルダーの要求に受動的に反応することで BOP ビジネスを行う段階から能動的かつ戦略的に BOP ビジネスを行う段階へと変化していく過程を重視することである。そして第三は、BOP ビジネスをまさに戦略的に展開するためには第一次協働と第二次協働

という2つの協働が不可欠であることを重視する点である。論文は序章を含めて8章で構成されているが、既存研究とは違う独自の見解が見られる部分についてより詳しく説明しておく。

第一に指摘しておくべきことは、欧米の BOP ビジネス研究の系譜を丁寧に追いながら、これまで BOP ビジネスの研究として何が論点として議論されてきたか、そして今後どのような展開がなされるかについてまとめている点である。この第2章で論じられている内容は、『京都マネジメントレビュー』第18号に掲載された論文に加筆修正を加えたものである。そして BOP ビジネスに賛同する研究者だけでなく、批判的見解をもつ研究者の双方を検討の俎上に挙げながら何が議論され何が批判されてきたかを明確にしようとしている。1998年にプラハラードとハートがほぼ同時期に BOP 概念を提唱した。それから今日まで約15年の間に BOP ビジネスをめぐる理論は急速に発展してきた。そしてその BOP ビジネス戦略の焦点が、初期の BOP 層にどのように製品を売りつけることが効率的かを中心にした「selling to the poor」の視点から、BOP 層といかに共同しながら製品を販売するか、製品を製造するか、さらには製品を開発するかを中心にした「working with the poor」の視点へと移行していることを強調している。この点は論文後半の協働の議論とも関係する大きなポイントである。さらにこうした視点の変化は BOP ビジネスのモデルの変遷にもつながり、BOP バージョン 1.0、BOP プロトコル 1.0、BOP バージョン 2.0、BOP プロトコル 2.0 という経路を経てモデルが変化してきていることを明らかにしている。BOP ビジネスの理論的発展の系譜を丁寧にレビューした研究はさほど多くはなく、やや恣意的な基準での紹介に終始している研究が多いなか、欧米の文献に逐一当たりながらこれまで何が問題になってきたかを明らかにしようとした努力は特筆しておくべきである。

第二点として指摘すべきことは、オリセットネット事業をケースに住友化学が受動的 BOP ビジネスから能動的な BOP ビジネスにいかにか転換してきたかを詳細に論じた点である。この点を詳細に論じた第4章は、『国際ビジネス研究』第4巻第1号に掲載された研究論文をもとにまとめた章である。

まず BOP ビジネスを区分しようとするとき、BOP 層の社会ニーズを満たす企業の行動が二種類に分けられることから出発する。一つは、企業がさまざまなステークホルダーの声に受動的に対応し、周辺事業として行うような受動的 BOP 活動である。もう一つは、企業が BOP 層のペナルティを内部化し本業に結びつけるような能動的 BOP 活動である。そして BOP 層における企業活動は、受動的 BOP から一歩踏み出し能動的 BOP へと変換していく潜在可能性が存在していることを強調する。この仮定をもとに住友化学のオリセットネット事業の事例を考察する。そして住友化学は1960年代からマラリア撲滅活動に取り組むなかで、現在まで三段階のビジネスプロセス（受動的 BOP→能動的 BOP の BOP バージョン 1.0→能動的 BOP の BOP バージョン 2.0）を経験し、三種類のビジネスモデル（支援型→市場主導型→生産主導型）の転換を経てきたことを明示している。また各 BOP ビジネスモデルの転換のキーファクターが何かを考えている。

BOP ビジネスの日本での成功事例として真っ先に取り上げられるのは住友化学のオリセットネ

ット事業である。雑誌等で多くの紹介もされ、長期残効型蚊帳の第一号として 2001 年に WHO の推薦を受けたことでも知られる。また、2003 年に蚊帳業界のなかで初めてアフリカで現地生産を開始し、2004 年には米タイム誌が世界一クールな技術として絶賛している。2005 年のスイス・ダボス会議で米女優のシャロン・ストーンが、オリセットネットへの寄付を申し出たところ 10 分間で 100 万ドルの寄付が集まったことで一躍話題になった。しかし、オリセットネットが住友化学のなかでどのように生まれ製品化にまでつながったかという点については、評論的文章は存在しても当事者の生の声をもとにした詳細な事実は十分には明らかになってこなかったというのが現実である。この点を考慮して、オリセットネット開発の実質的責任者であった住友化学（農学博士）伊藤高明氏への長時間のインタビュー調査を行っている。さらに伊藤氏からの補足的な情報提供により、これまで十分に明らかではなかった点の多くが明らかになった。さらにベクターコントロール事業部門として正式に社内で認可され、組織的活動が行われた後の過程についても、ベクターコントロール事業部長水野達男氏他から多くの情報を得ている。既存の文献にこうした生のインタビュー調査を加味することで、オリセットネット事業という新規事業の成立から発展までのダイナミックな過程を生き生きと描き出すことに成功している。この点は本論文の大きな貢献のひとつである。

続いて第 5 章は『経営教育研究』第 16 巻第 1 号に掲載された研究論文をもとに、BOP ビジネスが戦略としてどのような過程を経て形成されていくか、さらには実行されていくかをバーゲルマンモデルをもとに論じた章である。この章の基本的問題意識は、これまで日本企業は外部からの圧力を受けて、受動的に BOP 市場へ進出する戦略活動を行っているという見方に対して一石を投じたいというものである。確かに日本企業のケースの中にも、こうしたパターンの BOP ビジネス戦略プロセスも見受けられる。しかしこうしたパターンだけではなく、能動的に企業内の BOP ビジネスイニシアティブが、戦略コンテキストの庇護のもと企業戦略にまともっていく自律的戦略形成プロセスと、企業戦略から誘導された戦略行動が、構造コンテキストの支援のもとに持続可能なビジネスとして発展するパターンの両方が並存するケースが存在することが明らかになった。実際に住友化学のケースは、下からの自律的戦略形成プロセスと上からの誘導的戦略策定プロセスが併存しているケースである。この二つのプロセスを統合的に説明するフレームワークとしてどのような理論があるかを考え、最終的に 1970 年代に始まりミンツバーグやバーゲルマンによって理論化されてきた戦略形成モデルをもとに BOP ビジネスが戦略としてどのような過程を経て形成されていったかを明らかにしている。

第三点として特筆できる点は、BOP ビジネスを推進していくときに外部組織との二つの協働が不可欠であるという点を指摘した点である。外部組織との協働関係の重要性は常識的にも理解できるが、本論文ではこの協働関係を二種類に区分し、第一次協働と第二次協働の過程を住友化学、味の素、サラヤを事例に検討している。この部分に関係する第 6 章は、『国際ビジネス研究』第 5 巻第 2 号に掲載予定の研究ノートを中心にまとめている。政府や NGO との第一次協働と現地セク

ターとの第二次協働を区分しながら、第一次協働のあり方が第二次協働のあり方を決めていくことを理論的実証的に分析している点は独創的部分として評価できる。

これまで本論文が既存研究に貢献する部分を3点にわけて説明したが、もちろん課題がないわけではない。第7章の本研究の限界と今後の課題の部分で、研究アプローチの限界、データ収集の限界、人材育成に関する論点の再検討という3つを挙げているが、この3点に関わる課題としてBOPビジネスの成果をどのように評価し測定するかという問題がある。これは何をもってBOPビジネスが成功したかあるいは失敗したかを判断すべきかというテーマでもある。もちろん目に見える業績指標だけでBOPビジネスの成否を判断することには慎重であるべきであり、業績指標以外の企業イメージ、従業員のモチベーション、新規事業への波及効果、CSRとしての効果、企業の持続可能な発展への効果など目に見えない成果指標をもとにBOPビジネスを全体的に捉える視点が必要である。そのためには戦略論や組織論の視点とは違った研究アプローチが不可欠であり、BOPビジネスの現場での社会背景、市場環境、ライバル企業などを含む現地のビジネス環境に関するフィールド調査も必要である。この点については問題提起で終わっている。

なお博士学位申請論文の内容に関して2013年8月23日午前10時から口頭試問が行われた。メンバーは、中井透マネジメント研究科長、外部副査の北海学園大学菅原秀幸教授、副査の柴孝夫教授、吉田裕之教授、主査佐々木利廣、の5名である。口頭試問では、博士論文全体のリサーチクエッションや論文の目的と最終結論を再度確認しながら、第1章の一部を序章に移行すること、一部語句の修正や統一を図ること、関連文献を明記すること、などが指摘された。口頭試問後の調査委員会での結論は、曹佳洁氏の博士申請論文は博士(マネジメント)に十分値するものであり、学位審査会議までに副査のコメントをもとに加筆修正した博士申請論文の提出を求めることになった。また8月28日の公聴会においては、曹佳洁氏は短い時間のなかで博士論文の内容をコンパクトに説明し、質問に対して的確に回答した。よって調査委員会は、博士申請論文と口頭試問と公聴会の結果をもとに課程博士の学位(マネジメント)に合格したものと判断する。

氏名（本籍）	圓山 由子（岐阜県）
学位の種類	博士（情報通信工学）
学位記番号	甲工第15号
学位授与年月日	平成25年9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	Diversity, Heterogeneity and Orientation Dependent Variation of Spike Count Correlation in the Cat Visual Cortex
論文審査委員	主 査 伊藤 浩之 教授
	副 査 外山 政文 教授
	〃 岡田 英彦 教授
	〃 赤崎 孝文 准教授
	〃 奥田 次郎 准教授

論文内容の要旨

哺乳類の脳一次視覚野には、網膜に入力される画像に含まれる線分の方位に対して特異的に反応する神経細胞（ニューロン）が存在する。異なる方位刺激に対してはその方位に最適に反応するニューロンが応答することにより（方位選択性）、入力画像の特徴情報が複数の神経細胞の活動に符号化される。一方、同一刺激を繰り返して提示するにも関わらず、ニューロンの応答は試行ごとに大きな変動(variability)を示す事が知られている。この確率的な応答は、特徴情報の符号化の信頼性の低下を導き、神経科学における重要な問題として多くの研究が行われてきた。現在では、情報処理は個々のニューロンが独立に行っているのではなく、多数のニューロンの活動の合計(多数決)により、個々の確率的な変動を低減させることで符号化の信頼性を向上させているとする、ポピュレーションコーディングのモデルが受け入れられている。しかし、このモデルが機能するためには各ニューロンが独立に変動するという前提が必要である。近年の実験研究の結果では、視覚野や運動野などの多くの皮質領野において、同時記録されたニューロン間の発火率変動が有意に関連していることが示され、ポピュレーションコーディングのモデルの妥当性に

関して多くの議論が生じている。近年は、発火変動相関の発生メカニズムにも関心が集まっており、異なるニューロン間に共通に入力する解剖学的シナプスを介する信号を原因とする説が有力である。しかし、ニューロン間の発火率変動に関する実験報告は矛盾する点もあり、混乱した現状である。発火変動相関の発生メカニズムや特性については統一的な結論には至っていない。特に、発火変動相関の大きさ（相関係数）については従来報告されていた 0.1 から 0.2 前後の値に対して、近年はこの値より一桁小さい値が報告されている。これらの混乱の原因は、研究ごとに記録手法や解析手法など様々な点で違いが存在している状況が考えられる。ニューロン間の発火率変動は脳の情報符号化において重要な問題であるため、上記の混乱を整理し、統一的な理解を目指す研究が必要である。本研究はこのような背景の下に開始された。

学位申請者は、麻酔下ネコの一次視覚野から複数のニューロンの活動を同時記録した。記録には我々が開発した配列電極を用いることにより、非常に近接したペア (0.12mm 以内) から比較的離れたペア (約 0.8mm) まで連続的に記録することが可能となった。全 16 方位のバー刺激をそれぞれ 40 試行回数提示して、同時記録されたニューロンの発火率の試行間変動および変動のニューロン間での相関を解析した。記録したニューロン活動データでは約半分のペアが有意な発火変動相関を示した。全ペアにおける相関の平均値は 0.06 と小さいが、個々の相関係数の値は正負に広く分布していた (-0.8~0.8)。これらの相関が生じるメカニズムとして主に二つの要因が提案されている。第一に視覚野のニューロン群は視床のニューロンと解剖学的に結合しているため、ペアに共通に入力するシグナルが相関を引き起こしている可能性がある。この場合は物理的距離が近いまたは方位選択性が類似したニューロンペアはより多くの共通入力を受けると考えられる。よって、相関の大きさとニューロンペアの物理的距離との間には負の相関が、発火率のチューニング類似度との間に正の相関が生じると予想される。しかしながら、本実験のデータにおいてはどちらも顕著な相関は認められなかった。第二の要因としては、高次領野からの feedback 入力によって視覚野の広範囲にわたり発火活動度の遷移が生じ、ニューロン間の発火数の変動に相関を引き起こされる可能性がある。この場合は、同時記録されたニューロンペア間に空間的に均一な正の相関が生ずると予想されるが、本実験のデータは大部分の記録において正と負の相関が同時に観察された。また、記録したペアの一部 (約 20%) においては、発火変動相関が刺激にわたり有意な変動を示した。なお、それら発火変動相関の刺激依存性は平均発火率の刺激依存性とはほぼ独立であった。これらの結果から、学位申請者は視覚野ニューロン間での発火変動相関は必ずしも解剖学的な共通入力により引き起こされる固定した特性ではないと結論した。本研究により、従来はノイズと考えられていた発火変動相関は、機能的な結合を持つネットワークを介した情報処理に関与している可能性が示唆された。また、先行研究の実験手法、解析手法の違いを整理してまとめ、本研究の結果と比較検討を行った。

論文審査結果の要旨

論文調査の手続きと調査結果に関して

学位申請者の圓山由子（以下、学位申請者とする）から提出のあった博士後期課程学位論文の調査を以下の内容で実施した。

1. 主査 伊藤、副査 外山、岡田英彦の工学研究科の教授3名に加え、学位論文の研究内容に関して専門分野の近い赤崎孝文、奥田次郎の2名の先端情報学研究科の准教授を副査として、合計5名により学位論文の査読を行い、研究目的の明確さ、研究方法の妥当性、研究結果の信頼性、考察の妥当性を審査した。
2. 平成25年8月29日に審査員5名の参加の下に公聴会を開催し、最終審査を行った。学位申請者自身により30分程度の学位論文の内容のプレゼンテーションを行い、その後1時間弱に渡り、口頭試問を5名の審査員および平石研究科長が行った。
3. 学位申請者の退出後、主査の伊藤を中心として、審査員全員で学位論文の科学的妥当性、当該分野への貢献性などを審議した。伊藤から学位申請者がこれまでに外部に公表した研究業績の説明が行われた。最後に、審査員全員の審査結果を合わせて、以下の最終判断を行った。

審査員全員の合意として、本論文は以下に述べる理由により、博士後期課程学位に十分に値すると判断する。学位申請者が外部に公表した研究業績もすでに高く評価されており、最終審査において合格と判定する。

学位申請者の研究成果の外部への公表実績

学位申請者が博士学位論文の内容をまとめた学術論文は査読付外国雑誌(European Journal of Neuroscience)への掲載が受理されている。また、博士学位論文の研究内容を発展させた論文は、本年11月に米国で開催される国際会議である北米神経科学学会において、プログラム委員会の審査の結果、口頭発表として選出されている。これらの雑誌および学会での論文発表の受理は、学位申請者の研究成果が学外においても高く評価されていることを証明している。

学位論文の内容に対する評価

学位論文における研究内容は、神経生理学の実験およびその統計解析を通じて、視覚皮質の細胞活動の特性を解明するものである。麻酔下ネコの視覚皮質に学位申請者が自作した多数の記録用電極を刺入し、10~30個程度の神経細胞活動の同時記録を行っている。この技術は、海外では多くの研究者が導入しているが、国内では本研究が先駆的な存在といえる。視覚皮質の細胞は、個々が異なる方位の線刺激に特異的に反応することが知られているが、同一の視覚刺激を提示し

て一つの細胞の活動を記録した場合でも、試行ごとに反応が確率的に変動することが古くから知られている。この特性は、皮質細胞活動の試行間変動性と呼ばれる。我々は視覚刺激を1回見るだけで正確な知覚を行うことから、細胞活動の変動性を補う何らかのメカニズムの存在が議論されてきた。有力な仮説は、ほぼ同じ統計的な反応特性を持つ細胞が多数存在し、一回の試行での反応においては、それら複数細胞の活動を平均化することで変動性を抑え、信頼性の高い反応を回復するというモデル(population coding model)である。しかし、このモデルが成り立つためには、多数の細胞の試行間変動性が統計的に独立であることが前提となる。近年の実験研究では、独立性が成り立たず、細胞間には変動性の弱い相関(相関係数にして0.1~0.2)が存在することが報告されている。試行間変動性の研究は、脳での情報処理における根本的問題であるにも関わらず、その機能的意味が明確でないために、余り多くの研究が行われて来なかった。しかし、近年の実験技術の向上から多数の神経細胞活動を同時に記録することが可能となり、試行間変動性の研究が活性化している。このテーマの研究は未だ黎明期であるため、異なる研究結果の間には矛盾が存在し、混乱した状況にある。学位申請者はこの現象に対して系統的な実験および統計解析を行って、従来の研究では報告されていない知見を得た。学位論文において報告されている成果は大きく分けて以下の3つの特性である。

1. Diversity : 試行間変動性の細胞間の相関は記録された全細胞ペアでの平均値は0.06と小さいが、分布が広く、正の値も、負の値も存在し、平均値だけでは特性を代表できない。
2. Heterogeneity : 今回の実験では皮質表面上で1mm四方程度の局所領域から多数の細胞活動を記録しているが、これらの近接した細胞間においてすら正の相関と負の相関を示すペアが共存し、空間的な不均一性が存在する。
3. Orientation Dependent Variation : 従来の研究では、試行間変動の細胞間相関は解剖学的な結合により生じる固定的な特性と考えられていた。しかし、今回の研究結果では相関係数が刺激方位により統計的に有意に変動する場合が記録した細胞ペアの2割程度存在する。

これらの新たな知見は、試行間変動性が解剖学的に固定された特性ではなく、多数細胞が構成するニューラルネットワークにおける動的活動に由来するという新しい可能性を示唆するものとして注目される。学位論文においては、これらの知見を導く実験結果および適切な統計解析が説明されていると判断する。

学位申請者の研究に関する特記事項

学位申請者は博士学位申請までに3年間を超える期間を要している点に関しては研究分野の特殊性が反映しているため、今回の学位審査において、この事情を特記しておく必要があると考えられる。本学位論文では神経生理学の実験データの解析の報告を行っている。この分野は実験研究の開始から、最終的な成果の論文発表までに多くの期間を要することが知られている。最初に、実

験動物の脳からの細胞記録実験を数多く繰り返して、統計的解析が有効となるデータ数を集める必要がある。実験ではデータが記録できない場合も少なくないことから、実験データの収集には通常1年～1年半の期間を要する。本研究では、同時に複数の細胞活動を記録する方法が特徴である。個々の細胞の活動を一つ一つコンピュータソフトウェアを用いて弁別する必要があるため、データ解析の準備段階においても3～4ヶ月を要する。今回の解析では、従来の研究では行われていない統計検定法や解析方法の有効性を試行錯誤により検討しているため、実験で記録されたデータの解析には1年以上の期間を要している。解析結果が一通り揃った段階から、指導教授との緊密な議論により、実験データから明らかになった脳活動の現象の解釈や先行研究との関係を練り上げていく作業は、研究において最も集中力を要する過程である。試行錯誤段階で認識した問題点を改善して、データ解析をやり直す作業を繰り返すため、実験データの解釈が完了し、論文執筆に到るまでには半年以上の期間を要する。複雑な現象の解釈に対して、得られたデータを証拠として全体の論理構成をまとめる作業は論文執筆では必須であるが、学位申請者には初めての試練であった。教育的配慮から本人の自主的な進展を見守る必要があり、かつ英文での長文論文の執筆には多くの時間が必要であった。論文の執筆開始から完成までには1年程度を要している。神経科学分野では、投稿した論文は通常2名の査読者による詳細で厳格な審査が行われ、2回程度の書き直しを経て、最終的な受理に到る。投稿（再投稿）から査読者のコメントが戻るまでに2ヶ月程度要し、更に追加の解析や原稿の変更にも多くの時間を費やすため、最初の投稿から受理までには通常1年以上の期間を要する。

学位申請までには多くの研究期間を要したが、最終的に学位論文の内容はヨーロッパ神経科学会の学会誌である *European Journal of Neuroscience* という世界で広く読まれている雑誌に掲載されることになった。また、本学位論文の成果は2013年度の北米神経科学会 (*Society for Neuroscience*, 9-13 November, 2013, San Diego, USA) において口頭発表 (oral talk) に選ばれている。この学会は全世界から3万人を超える神経科学者が集まる世界最大規模の研究会であり、全投稿論文の5%以下程度しか口頭発表には選ばれない。これらの事実は、学位申請者の研究成果が海外の学会においても高く評価された優れた内容である事を実証している。

氏名（本籍）	万木 肇（京都府）
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	甲工第16号
学位授与年月日	平成25年9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	「T細胞の活性化に伴うプロヒビチンの細胞表面への誘導と、Siglec-9との相互作用によるT細胞受容体を介したシグナル伝達の抑制」
論文審査委員	主 査 中田 博 教授
	副 査 福井 成行 教授
	〃 竹内 実 教授

論文内容の要旨

T細胞の活性化は抗原提示細胞の抗原提示により惹起され、誘導された活性化T細胞は細胞障害やサイトカインの産生等の免疫応答の中樞を担う。過剰な免疫応答は関節リウマチやSLE等の深刻な自己免疫疾患を引き起こすことから理解されるように、抗原提示時における免疫応答の調節は重要である。本研究では、先ず、抗原提示細胞に発現したSiglec-9の生物学的機能を検討する一環としてT細胞上でのトランスリガンドの探索を行った。Siglec-9は免疫細胞の中でも特に樹状細胞やマクロファージ等の抗原提示細胞に発現しているレクチンである。数種のT細胞系リンパ腫細胞株（Molt-3、Molt-4、CCRF-CEM及びJurkat細胞）を用いて、FACS解析を行ったところ、いずれの細胞にも可溶性Siglec-9の結合が認められた。さらに、これらの細胞の細胞表面タンパク質をビオチン標識し、細胞抽出液よりSiglec-9結合アガロースを用いてSiglec-9結合タンパク質を得た。SDS-PAGE後、ウェスタンブロッティングを行い、ビオチン化された細胞表面のタンパク質を検出した。その結果、全てのT細胞株で共通の28kDaと31kDaの細胞表面のタンパク質が検出された。さらに、質量分析及び免疫化学的な検証により、この2つのタンパク質はそれぞれprohibitin-1、prohibitin-2（以下それぞれPHB1、PHB2と表記する）であることが分かった。Siglec-9とPHBsの結合の性質を明らかにする目的で、過ヨウ素酸処理したMolt-3細胞より、上述した方法でSiglec-9結合タンパク質を検出したところ、同様に

PHB1 と PHB2 が検出された。さらに、Siglec-9 のシアル酸認識に必須である 120 番目のアルギニンをアラニンに置換した変異型 Siglec-9 及び、シアル酸認識領域を含む V-set 領域を欠く欠損型 Siglec-9 を調製し、それぞれの PHB 結合能を検討した。その結果、変異型及び欠損型 Siglec-9 は PHBs との結合活性を消失した。これらの結果から、両者の結合にシアル酸は関与しないが、PHBs のペプチド鎖上の陰性荷電と Arg¹²⁰ が相互作用しているものと考えられる。

また、抗 PHBs 抗体、抗 CD3 抗体あるいは PHB1 と特異的に結合するペプチドを用いて Jurkat 細胞表面におけるこれらの分子の分布を観察すると、PHBs は T 細胞受容体（以下 TCR と表記する）複合体の構成分子である CD3 と共局在し、細胞表面上で不均一に分布していた。Jurkat 細胞は、抗 CD3 抗体刺激により活性化され ERK のリン酸化に伴い、IL-2 を産生する。細胞表面に存在する PHBs の TCR シグナル伝達への関与を検討した。抗原提示のミミックとして抗 CD3 抗体の結合したビーズ、あるいは抗 PHBs 抗体や Siglec-9 の影響を検討する目的で、抗 CD3 抗体と抗 PHBs 抗体又は Siglec-9 の結合したビーズを用いた。抗 PHB1 抗体、抗 PHB2 抗体あるいは Siglec-9 の PHB への結合により、抗 CD3 抗体刺激により誘導された ERK のリン酸化が有意に抑制された。さらに、Jurkat 細胞の活性化に伴う IL-2 の産生も Siglec-9 により抑制された。PHB1 特異的 siRNA の導入により PHB1 低発現 Jurkat 細胞を作製した。抗 CD3 抗体刺激による同細胞の ERK のリン酸化に対する Siglec-9 の抑制効果はほとんど認められなくなったことから Siglec-9 と PHB1 の相互作用が ERK のリン酸化に寄与していることも分かった。

T 細胞株に加えて、ヒト末梢血 T 細胞及びマウス脾臓 T 細胞における PHBs の発現及び分布について検討した。いずれの T 細胞においても PHBs は PMA/イオノマイシンで活性化すると 24-72 時間にかけて PHBs の発現が誘導され、中でも細胞表面における発現が顕著であった。また、抗 CD3/CD28 抗体の刺激によっても、ヒト末梢血 T 細胞の細胞表面への PHBs の誘導が認められた。同細胞を抗 CD3 抗体結合ビーズあるいは Siglec-9 と抗 CD3 抗体の結合したビーズで処理したところ、前者で見られた ERK1/2 のリン酸化の亢進は後者では消失した。また、上記のそれぞれのビーズ存在下でヒト末梢血 T 細胞を培養し、IFN- γ の ELISPOT アッセイを行うと、抗 CD3 抗体刺激により上昇した IFN- γ の産生は Siglec-9 により有意に抑制された。これらの結果は、PHBs と Siglec-9 の相互作用は T 細胞の活性化レベルを調節する新規な機構であると考えられ、免疫疾患への新たな応用が期待される。

論文審査結果の要旨

シグレックファミリーは、主に免疫系細胞に発現し、その多くが細胞質内に ITIM を持つことから、抑制性のシグナルを伝達することが予想されている。しかしながら、リガンドを含めた解析をおこない、生物学的意義が明らかにされた例はシグレックファミリーの内、数例である。加えて、従来の研究はシグレックが発現している細胞上のシスリガンドとの相互作用にともなう機能解析であり、トランスリガンドの解析は皆無といってよい。

抗原提示細胞は様々なシグレック分子を発現しているが、抗原提示時には T 細胞側の表面分子との相互作用が十分に予想された。抗原提示細胞と T 細胞表面の分子の相互作用については、多くの分子が明らかにされているが、レクチンを対象とした研究は無く、T 細胞側の分子が機能分子である場合は大きな展開が期待された。

数種の T 細胞株を用いて、抗原提示細胞上に発現されているシグレック 3、7、5、9 の組み換え体に結合する細胞表面分子を検索したところ、シグレック-9 について、数種の T 細胞株において共通の 2 分子が SDS-PAGE で検出された。質量分析の結果、プロヒビチン 1、2 であることが、明らかとなった。同タンパク質は主にミトコンドリアに存在することが知られており、細胞表面での検出は予想外であったが、複数の方法で細胞表面での局在を確認した。プロヒビチンへのシグレック-9 の結合は、シアリダーゼ処理によっても消失しなかったが、120Arg を Ala に変換したシグレック-9 では結合能を消失した。シグレックファミリーの中で糖鎖を介しない結合は、数例報告されている。ペプチド間の電荷による結合という解釈で間違いないと思われる。一方、T 細胞表面におけるプロヒビチンの発現は新知見であり、機能的解析は極めて興味深い課題である。マウス脾臓より調製した T 細胞では、プロヒビチンの細胞表面での発現は認められなかったが、PMA や抗 CD3 抗体により活性化した場合、刺激後、24 時間で細胞表面に発現されるようになり、48 時間でピークとなった。T 細胞の活性化に伴いこのような挙動を示す表面抗原には、CTLA4 や PD-1 が報告されており、いずれも、T 細胞の活性制御という視点より、免疫疾患に対応する標的分子として、臨床応用が実施されている。従って、本分子も同様の展開が期待される。このような展望のもと、本研究はプロヒビチンの機能解析に進んだ。T 細胞株での細胞表面におけるプロヒビチンは、CD3 分子と共局在することから、T 細胞のシグナル伝達に関与することが示唆された。T 細胞株である Jurkat 細胞を用いて、抗プロヒビチン抗体あるいはシグレック-9 存在下で抗 CD3 抗体により細胞を刺激した場合、シグナル伝達過程の ERK のリン酸化が著しく抑制されることを明確にした。また、cRaf のリン酸化についても同様の傾向が認められた。Jurkat 細胞においては、T 細胞シグナルの抑制による結果、IL-2 の産生も抑制されることが明らかとなった。また、ヒト末梢血由来 T 細胞についても、抗 CD3 抗体によりプロヒビチンが細胞表面に誘導され、誘導後はシグレック-9 により ERK のリン酸化が抑制された。さらに、IFN- γ の産生も抑制された。このように、本研究によって明らかにされた現象は、新規な標的分子による T 細胞の活性化制御という可能性をもった極めて興味深い内容となっている。本領域は免疫学と糖鎖生物学の境界領域の研究であり、双方の学問的及び技術的背景に精通した上での成果であり、故に独創性の高い内容となったことは高く評価できる。今後、臨床的応用に発展することが期待される。また、これらの成果は、既に英文誌 2 報にまとめられ、発表されていることも付け加えておく。

このように、本論文は学位に相応しい内容を持つものと判断される。加えて、公聴会においては、研究内容について発想から発見した新規な現象の分子生物学的背景を実験結果に基づいて理路整然と説明するとともに、多様な視点からの質疑応答にも十分に対応し、研究者として自立できる能力を示した。