

# 博士學位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第 38 号

2015 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 27 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 . 周 艷	〔博士（経済学）〕	.....	1
2 . 佐 藤 雅 俊	〔博士（法律学）〕	.....	5
3 . 新 中 善 晴	〔博士（物理学）〕	.....	11
4 . 新 崎 貴 之	〔博士（物理学）〕	.....	15
5 . <small>シーモントリー</small> SRIMONTRI <small>パイトゥーン</small> PAITOON	〔博士（生物工学）〕	.....	19

## 論文博士

1 . 佐 倉 正 明	〔博士（生物工学）〕	.....	25
2 . 鶴 村 俊 治	〔博士（生物工学）〕	.....	29

氏名（本籍）	周 艶（中国）
学位の種類	博士（経済学）
学位記番号	甲経4号
学位授与年月日	平成27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	当事者と第三者のもつ公平観の実験研究
論文審査委員	主 査 小田 秀典 教授
	副 査 飯田 善郎 教授
	” 北村 紘 准教授

## 論文内容の要旨

博士請求論文は、実験経済学および実験哲学の実験研究である。英語圏の新しい哲学の潮流である実験哲学を実験経済学研究に導入するとともに、実験経済学の対象を拡げることを目指す研究である。具体的には、日本および中国で哲学実験および経済実験を実施し、それらを比較して実験哲学における研究課題である副作用効果と実験経済学における公平な再分配に関して新しい知見を示す。論文は3部からなるので各々を順に述べる。

第一部は実験哲学研究であり、副作用効果（発見者にちなんでノーベ効果と呼ばれる）の実験研究である。多くのひとは、ある人AがA自身の利益のためにある行為をし、その副作用として良い効果を他者Bに与えても、その副作用をAの意図的行為と看做さないが、AがA自身の利益のためにある行為をし、その副作用として悪い効果を他者Bに与えると、それをAの意図的行為と看做す。副作用効果は、この副作用の発生者に副作用発生を認めるか否かの基準が副作用の善悪に影響されることを指し、被験者の属性によらず多くの実験で観察される。第一部は、この実験を日本（京都産業大学）、蘇州大学（中国）、寧夏大学（中国）で実施したものである。先行研究に対する新しさは以下の3点である。

- (i) 実験哲学実験は英語圏が主体であるが、本実験はアジア圏の実験であり、日本と中国の比較を含む。
- (ii) 哲学実験ではシナリオ（たとえば環境に悪い副作用があることを承知で利益追求した企業経

営者は意図的に環境を悪化させたかと尋ねる)にたいする回答を求めるだけであったが、実験経済学の方法(としても新しい)他者の意思決定に対する予測を貨幣誘因を与えて調べる(実験参加者のうち意図的と答える人数を予測させ、予測が当たった参加者にのみ貨幣報酬を支払う)実験を実施している。

(iii) 事前には副作用が善悪不明のシナリオを加え、意図と帰属の理由が悪い副作用が予想されることに基づくのか悪い副作用が生じたことによるのかを確認した。

実験結果は、以下の通りである。

- (i) 「副作用にも行為者の意図を認めるか」という意見を求める質問においては、ノーベ効果は日本でも中国でも認められた。
- (ii) 「他の実験参加者は、副作用にも行為者の意図を認めると思うか」とかという予想を問う質問においては、ノーベ効果は日本でも中国でも逆方向に認められた。
- (iii) 意見と予想を比較すると、意図的とみなす割合は、日本でも中国でも前者のほうが大きかった(要するに、自分は意図的と思わないが他者はそう思うだろうと回答した)。
- (iv) 副作用の善悪が不明なとき、副作用が悪ければ意図的で良ければ意図的でないとする実験参加者が、日本でも中国でも一定割合いた。
- (v) 定性的には、実験結果は日本と中国で同じであった。

つまり、日本の実験結果ではAとBを比較するとAのほうが大きいときには、中国でもAのほうが大きかった。

ただし、Aの絶対も、AとBの差も、両国間でかなり異なるものが多かった。

以上は、実験哲学研究として有意義である。

第二部は実験経済学研究であり、自分自身の所得と他者の所得を再分配できるときに、どのように再分配するかを調べるものである。具体的には、再分配の結果に基づき、リビーネ型効用関数(他者の1円を自分自身の1円より割引いて自分自身の効用に追加する)とフェラー・シュミット型効用関数(自分自身の所得に、自分の所得と他者の所得の差をマイナスの効用として加えて自分自身の効用にする)の比較がなされた。結果は、そのままの形ではリビーネ型効用関数の説明力はほとんどなく、フェラー・シュミット型効用関数の説明力もあまりないが、少し効用関数を一般化すると両型効用関数はかなりの説明力をもつというものである。

再分配は、実験経済学で最近注目される問題のひとつであり、リビーネ型とフェラーシュミット型両効用関数は実験研究でも理論研究でもしばしば用いられるなかで、両効用関数の説明力を実験に基づいて比較することは有意義である。

また、両効用関数の相違がどのような再分配のときに明らかになるかについての検討と、その

ための実験計画も明らかにされている。

第三部は、実験哲学と実験経済学の総合であり、公平な第三者の視点からの再分配を調べる。すなわち、第二部のような当事者の一方が所得の再分配をした後で、公平な第三者がその再分配をさらにどう再分配するかを実験で調べた。再分配当事者が自分の利益のために他者の利益を減らしたときには、第三者はそれを意図的と認め、罰として再分配を再分配当事者に不利にするだろうが、再分配当事者が自分の利益のために他者の利益を増やしても、第三者はそれを意図的と認めず、報賞として再分配を再分配当事者に有利にはしないだろうがという予測（実験経済学ではこれをノーベ効果の経済実験と解釈する研究がある）が正しいか否かを検証した。この場合も利害関係のない再々分配者に貨幣的誘因を与えるために、他の実験参加者の再分配の予想が組み込まれた。

実験結果は、多くの再々分配者は、最初の分配や当事者の一方による再分配がどうであったかにこだわらず、単純に、再分配が逆転しない範囲で（所得の大きい方を小さい方にしない範囲で）所得格差を縮め方向に再々分配した。

予想と意見に関しては、「自分は単純に平等に再々分配したいが、他の実験参加者は様々な事情を考慮して完全には均等に再々分配しないだろう」と解釈される回答が多かった。再々分配においてはノーベ効果がまったく認められないのではなかったが、最重要な要因ではないことが示唆される。実験哲学と実験経済学の両方に有用な結果と思われる。

## 論文審査結果の要旨

論文の要旨は「論文内容の要旨」で述べた通りで、第一部から第三部まで独立する研究として意義のあるものである。各部は、適切に書き直されれば、独立する論文として専門誌に掲載されるだろう。いっぽう全体として、第一部で実験哲学の実験研究、第二部で関連する実験経済学の実験研究、第三部でそれらを総合する実験研究という構成で、ひとつの研究として纏まっている。実験哲学と実験経済学の重なる領域での研究として、両分野に貢献するだろう。予備審査で指摘された点は改善されており、限られた時間の中で学位申請者が真摯に努力したことをうかがわせる。以上のことから、学位申請者に博士学位を授与するのを適当と判断する。

昨年12月の予備審査と比較すると、論文、口頭発表資料、口頭発表すべて改善され、予備審査において指摘された問題点には、すべて改善が見られた。もちろん改善されるべきことは内容・表現・報告に残っている。学会報告を経て、学術雑誌へ投稿・受理されるまで、学位申請者はいっそうの努力をしなければならないだろうが、しっかり努力すれば学術論文として出版可能だろう。肯定的評価については「論文内容の要旨」でも述べたので、以下では問題点を挙げるが、これは上記の総合的判断を否定するものではない。

表記に関してまだ完全ではないが、予備審査で指摘された問題点は改善されている。学位申請者が日本語母語としないための不自然な表現は修正されている。もちろんさらに改善の余地はあるが、日本語の博士論文として一応の水準に達している。

個々の分析手法について議論の余地はあるが、哲学および経済学の研究として水準に達している。特に第一部は分析がいっそう進み、論旨もよく整理された。予備審査で指摘された第二部の分析の弱点は、今回の博士論文でも解決していない。しかし、この解決には、追加の実験と分析が必要であり、現時点で不十分な点があることをはっきりさせれば博士論文として十分だろう。じっさい昨年（2019年）の予備審査のあとで追加実験が実施され、発表資料に改善が見られ、分析が進んでいることが明らかに感じられた。不十分といっても第一部と第三部に比較してのものであり、また実験の目的や設計に問題があるのではなく、有意な結果を得るためにはデータ数が不十分ということが大きいから、博士論文として受容可能である。

予備審査で実験の解釈に関して臆病であるとの指摘がされたが、審査会での報告では解釈が言及された。論文において実験の解釈について慎重であるのは、実験結果だけが客観的で、その解釈に関して「実験参加者が...と考えているからだろう」というのは推測で形而上学になるという配慮と、もう少し人数を増やして実験してみないと解釈というより推測になるという配慮だろう。

氏名（本籍）	佐藤 雅俊（京都府）
学位の種類	博士（法律学）
学位記番号	甲法6号
学位授与年月日	平成27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	損害保険業に対するEU競争法の適用とドイツの保険競争法の進展へのEU競争法からの影響 日本法との比較法上の観点をふまえて
論文審査委員	主 査 山田 廣己 教授
	副 査 ELISABETH MARCURE R. 名誉教授
	” 戸田 五郎 教授
	” 木俣 由美 教授

## 論文内容の要旨

本論文は、損害保険分野における競争法の適用について、欧州連合（EU）と主要加盟国であるドイツのそれぞれの法規について紹介し、日本法との比較法的な視点をふまえて、論ずるものである。

第1章では、「序論」として、本研究の課題と研究対象の限定づけを行い、同時に定義の設定などについて述べる。

まず、本研究の主たる目的が、損害保険分野での競争法の適用免除と保険監督法の適用除外という相違点について、EU法と日本法とを比較法的に論ずることであることを明示する。次に日本法における損害保険業に関する独占禁止法の規制は損害保険分野を対象としていたため、本論文は、損害保険に限定して論を進める。

研究の対象とするドイツ（競争法制定当時は西ドイツ）では、第二次世界大戦後、欧州域内で極めて早期に競争法が制定され、かつ、このドイツの競争法（カルテル法）は、制定の際に既に保険事業者間などにおける共同行為についての規定が設けられていたことが特筆すべき点である。また、「共同市場の確立」を主たる目的としているEUは、競争法をいち早く条約において創設していた経緯がある。競争法の規定などをはじめとした諸法令がEUにおける保険共同市場の統合



を促している。また損害保険事業者による共同行為が、EC(European Community：欧州共同体)競争法に違反する事例も生じ、結果として、保険事業者間における共同行為に対する EC 保険競争法 (EU 保険競争法) が成立することになる。

本章では、上記のドイツや EU、米国、そして日本における保険に関連する法令の経緯や現行の法状況を説明し、本論文における定義についても紹介する。

第 2 章においては、EU 競争法と EU における競争政策を支える思想と具体的な制度を検討の対象とする。EU 競争法を前提として、保険業に対する競争法の適用についての立法がなされているため、この経緯に検討を加え、同時に、EU における競争政策が及ぼす種々の影響について考察する。

第 3 章では、EU 保険市場を確立するために必要である諸立法を紹介する。ことに、EU 金融市場はどのような立法に基づいて創設されたのかとの点と、EU 保険市場の創設に係る諸法令についても検討する。

第 4 章では、保険業についての EU 競争実体法自体とその法規定の保険業への適用を検討する。EU 競争法が規定されている条約、特に TFEU(Treaty on Functioning of European Union)第 101 条第 1 項と第 3 項とともに、EU 競争法の保険業法に関する一括適用免除規則の制定について紹介する。

第 5 章で、前章の一括免除規則の規律の仕方を検討する。本規則の改正の度ごとに、適用免除される範囲が縮減されつつある点を詳細に紹介する。

第 6 章において、保険事業者間の共同行為に関する欧州委員会の行政決定や欧州司法裁判所の判例を紹介する。

第 7 章で、加盟国での規制緩和の後に生じた不備と、これを是正するために制定された EU 保険監督法を詳しく紹介し、同時に、EU の機関として創設された金融監督機関のうち、保険業に関する監督機関である EIOPA(European Insurance and Occupational Pension Authority)について詳しく紹介する。

第 8 章では、日本における損害保険業に対する独占禁止法の適用について論ずる。日本法は、EU 法と異なり、保険監督法において、競争法 (独占禁止法) の規定を適用除外することを規定する。

第 9 章では、以上の検討を前提として、EU 法と日本法を比較法的な視点から論ずる。

第 10 章において、結論と今後の展望を述べる。

保険制度は不可欠な社会的制度であり、それ以上に、保険制度は、国家財政や納税者 (国民) のリスク負担を軽減している。競争法規も自由原則に関する規定も EU 域内市場の実現と機能拡充のために必須となる。EU 域内市場への参入のためにも必要となる。条約に規定される諸自由原則は、EU 域内市場において自由競争を発展させるための不可欠な枠組み条件である。

欧州において、競争監督庁と保険監督庁のそれぞれの監督に関する目的は異なる。前者のそれは保険市場における公正自由と能率的競争の確保であり、後者のそれは保険事業者をして金融機関としての責任感をもって営業を行わせることである。したがって、二つの監督機関の役割と地

位は区別されるべきであり、また、この機関の地位は平等であり、かつ相互補完性を持つと考え  
るべきである。

米国において、2010年のウォール・ストリートの改革と消費者保護法の成立によって、連邦の  
規模で初めて、保険業のための連邦保健局（FIO）が米国財務省の単なる諮問機関として設置さ  
れた。よって、米国では、保険業の規制は、従来通り、各州による監督体制が維持されている。  
1945年に発効したマッカラン・ファーガソン法には、保険業に関する州法は、原則として、連邦  
の反トラスト法に優先する旨が制定されている。

それに対して、EUにおいては、欧州司法裁判所によって確立された判例に基づいて、EU法の  
加盟国法に対する優先性が実現されている。特に欧州司法裁判所は、EU法と加盟国法に相違が  
ある場合には、共同市場または現在の域内市場の機能に有用であるかどうかとの観点に従って判  
断する、という原則を用いている。

域内市場と欧州法（保険事業に関する法規を含める）の優先性は、欧州保険市場は米国の州法  
に基づく保険市場より統合の可能性が高いということを示していると言えよう。

以上のようにEUにおける法状況、加えて米国の法状況をも結論部で総括し、次のように日本  
法への展望を示す。

つまり、日本における保険監督法において、競争法（独占禁止法）の適用に関する規定を定め  
ること、および競争監督機関（公正取引委員会）の保険業への監督権限の拡大を提言する。

## （目次）

1. 序論	1
1.1. 研究の主たる課題	1
1.2. 研究対象の限定付け	2
1.3. 定義の設定と限界づけ	3
1.4. 保険業の分野における専門監督およびカルテルに対する監督に関する歴史的な発展につ いて	4
2. EU競争法とEUにおける競争政策	13
2.1. 保護目的	13
2.2. 競争法と競争政策についての考察	16
3. EU規模での効果的な保険業における競争を確保するために必要な法的枠組みとしてのEU保 険市場の確立を目指す自由化の対策	16
3.1. EU金融市場の創設	16
3.2. EU保険域内市場に関する法的根拠	19
4. 保険業へのEU競争実体法とその適用	21
4.1. 主たる規定の概要と分析	21
4.2. 保険業に関する特有の規定とそれらの適用	23
5. 保険業に関する一括適用免除規則の規律とその分析	31

6. 保険競争法の領域における欧州委員会の決定と欧州司法裁判所の判例	36
7. EUにおける保険監督法の規制緩和とその後の共同監督体制の創設	49
7.1. 2010年以前のEU域内保険市場における保険監督体制	49
7.2. ソルベンシー指令	51
7.3. EUにおける金融監督諸機関の創設	56
7.4. EUにおける保険監督機関(EIOPA)の創設	56
8. 日本における損害保険業に対する競争法の適用	58
8.1. 日本における損害保険事業に対する競争法の適用に関連する法令	58
8.1.1. 日本における損害保険業の監督に関する法規	58
8.1.2. 日本における損害保険業に対する競争法の適用	59
8.2. 日本における損害保険分野に対する競争法の適用に関する歴史的経緯	60
8.2.1. 1939年改正保険業法による統制協定	60
8.2.2. 独占禁止法制定後の適用除外法等の法律の改正と廃止	64
8.2.3. 1951年の保険業法改正による適用除外規定の創設	64
8.2.4. 1995年保険業法の改正	68
8.2.5. 損害保険料率算出団体に関する法律の規定	71
8.2.6. 1990年以降の損害保険事業に対する独占禁止法の適用に関する各法の改正等	73
8.2.7. 日本機械保険連盟事件について	74
8.2.8. 2014年において認可されている損害保険事業者間の共同行為	81
9. 保険業に対する競争法の規律の趨勢 比較法的検討	82
10. 結論と今後の展望	87
( 附属資料 )	
EU競争手続法規則( EC規則No.1/ 2003 )( OJL 1/1 p.1-p.25 )	

## 論文審査結果の要旨

本論文は、欧州連合(EU)における「保険競争法」について、「損害保険業に対するEU競争法の適用とドイツの保険競争法の進展へのEU競争法からの影響 - 日本法との比較法上の観点をふまえて」とのテーマで論ずる。研究の方法として比較法的手法を用い、簡明に言えば「保険業への競争法の適用」という、これまで日本ではほとんど論じられることのなかった論題につき、EU法、ドイツ法さらには米国法をも検討し、外国法の研究だけでなく、日本法へ提言も試みる体系的な研究である。

佐藤雅俊氏は、平成12年4月から平成16年3月まで本学法学部法律学科に在籍して法学の勉強に努め、平成16年4月から平成18年3月まで本学法学研究科博士前期課程(修士課程)に在籍し、研究を重ね、修士論文「損害保険業における保険料ならびに保険料率算定に関する保険企業間の協力についての競争法の下での取り扱い - EC法と日本法の比較を

中心として - 」を提出し、修士号を得た。さらに、平成 18 年 4 月から平成 27 年 3 月現在に至るまで本学法学研究科博士後期課程に在籍し、研究を重ね、本論文を完成させ、学位申請に至っている。

研究業績として、平成 21 年、平成 23 年、平成 25 年、平成 26 年に次の 4 編の論文を公表している。「欧州の損害保険分野における競争法の「適用免除」について」損害保険研究 71 巻 3 号(損害保険事業総合研究所)(平成 21 年 11 月) 「欧州連合における新しい保険監督法制」保険学雑誌 621 号(日本保険学会)(平成 23 年 6 月) 「欧州における生命保険分野に対する競争法の適用に関して」生命保険論集 186 号(生命保険文化センター)(平成 26 年 3 月) 「保険分野の中での EU 競争法の意義(1)」産大法学 47 巻 3・4 号(平成 26 年 3 月)。以上の研究業績の集大成として本論文を完成させ、博士学位の申請に至っている。

同氏の研究は、EU 法、ドイツ法および米国の関係資料・判例等を集めそれを丹念に読み込むという地味な作業をしたうえで、慎重に熟考して妥当な結論を導き出すという手堅い実証方法を採用して、堅実に研究を仕上げている。同氏の研究の領域に関する和文献、翻訳は稀であり、法律、判例や資料を読み込むに当たり、ドイツ語、英語を用い、多大な精力をつぎ込んだものと推量される。それは、本研究を「保険業への競争法の適用」に関する日本における先駆的研究として位置付ける一つの理由でもある。しかも、本論文はヨーロッパの保険競争法の発展過程とその内容を丹念に分析、検討し、加えて米国の法をも研究の視野に入れて検討し、わが国への示唆をも示すものとなっていると評価することができる。

ただし、論述が淡々としているため、専攻外の者にとっては本論文に含まれている斬新性が見えにくくなっていると考えられる。さらに、表現がいささか冗長なため、読者に訴える力が乏しい論文となり、また、言い換えれば、翻訳調が目立つところも気にはなる、と指摘することができる。しかし、これは、前に述べたように、法律、判例や資料(ドイツ語文献、英語文献)の読み込みに多大な精力を要し、日本語表現にまで注意が行き届かなかったと理解し、容認されるべきことであろう。

また、公聴会および口頭試問の段階で、論文の内容自体やその体裁の細かな点につき、「修正した方が良い」とか「修正すべき」と、いくつかの指摘がなされている。

しかし、本稿の眼目は保険事業における競争法と監督法の交錯である。言い換えれば、競争法の保険業への適用を徹底することにより、保険消費者にとっては保険料の低減化が達成されることになる。しかし、これは保険事業者の経営の安定化を損なう結果となり、少数ではあると考えるが、保険事故を生じた保険消費者にとっては保険金の支払いを受けることができなくなる事態も発生してくることにもなる。もちろん、保険業者の支払余力の確保のために厳しいソルベンシー・マージン基準の達成が期待され、そのために各国の保険監督庁による検査・監督が求められることになるが、このシステムそれ自体が加盟国の内情で動揺すれば大きな問題が生じることとなる。むしろ、消費者の利益のために競争法の適用を徹底することが、逆に、保険に対する不安を助長することにもなりかねない。その意味では、EIOPA の登場は、まさに、競争法と監督法の相克を止揚するものである。しかし強力な制度として

のそれが持つ未知の副作用についてはまだ解明されていないことを、本論文は示してもいる。

このような研究は、わが国のみならず欧州にもまた米国にも従来まったくなかった、斬新性および独創性を有する論文である。

調査員全員の一致で、佐藤雅俊氏は、博士（法律学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと判断する。

氏名（本籍）	新中 善晴（広島県）
学位の種類	博士（物理学）
学位記番号	甲理 14 号
学位授与年月日	平成 27 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	Study of the origin of the cometary volatiles
論文審査委員	主 査 河北 秀世 教授
	副 査 鈴木 信三 教授
	” 原 哲也 教授
	” 渡部 潤一 教授（国立天文台）

## 論文内容の要旨

本申請論文は、米国天文学会論文誌 *Astrophysical Journal Letters* 782 号に掲載された” $^{14}\text{NH}_2/^{15}\text{NH}_2$  Ratio in Comet C/2012 S1 (ISON) Observed during its Outburst in 2013 November”、同じく米国天文学会論文誌 *Astrophysical Journal* 734 号に掲載された”Ortho-to-Para Abundance Ratio of Water Ion in Comet C/2001 Q4 (NEAT): Implication for Ortho-to-Para Abundance Ratio of Water”、そして同じく米国天文学会誌 *Astrophysical Journal* 729 号に掲載された”Ortho-to-Para Abundance Ratio (OPR) of Ammonia in 15 Comets: OPRs of Ammonia versus  $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$  Ratio in CN”（いずれも査読付き）で扱った内容を中心に据え、「太陽系の起源」について、前述の論文出版後に更に追加した自身の観測データを新たに盛り込み、かつ、最近の実験室や理論的な研究の進展をふまえた上で、新たに当該テーマについて議論を行った新しい内容を盛り込んだ論文となっている。

第 1 章では彗星科学全般について概要をのべ、自身の扱っている彗星揮発性分子の原子核スピン異性体存在比および同位体存在比について、太陽系形成過程を反映した始原的特徴としての側面から、太陽系起源解明に対する彗星科学における立ち位置を解説している。また、その中で彗星分子の原子核スピン異性体存在比および同位体存在比について、どのようなプロセスによってこれらの観測量がコントロールされているのかについても簡潔に解説を行い、博士学位論文のイ

ントロとしている。

第2章から第4章までは、上述の出版済み論文の内容をアップデートしたものが順にあてられている。第2章では、彗星コマ中の  $\text{NH}_2$  分子輝線高分散スペクトルから同ラジカルオルト/パラ比を得る手法および、そこから  $\text{NH}_2$  ラジカル元となった(彗星氷中に保存されていた)アンモニア分子のオルト/パラ比を精密に推定する手法および、それを 8 m クラスの大望遠鏡 (Subaru 望遠鏡および VLT 望遠鏡) によって観測した結果についてまとめている。その結果は原子核スピン温度と呼ばれる熱平衡状態を仮定した温度指標において約 30 K に集中していることを明らかにし、また、CN 分子の窒素同位体比と関連があることを観測的に示した。

第3章では、彗星氷の主成分である  $\text{H}_2\text{O}$  について、そのオルト/パラ比を可視光線の高分散スペクトルから得るための手法として、彗星コマ中に見られる  $\text{H}_2\text{O}^+$  イオンの発光スペクトルから同イオンのオルト/パラ比を求め、更にその値から、もととなっている彗星  $\text{H}_2\text{O}$  分子のオルト/パラ比を推定するという手法を世界で初めて確立したという内容について、その原理的な紹介とともにいくつかの彗星についての適応結果について述べている。既に赤外線高分散分光観測によって明らかにされてきた値と矛盾の無い値が得られることが分かり、サンプル数増加による統計的な視点からの研究に大きな一歩となったことが紹介されている。

第4章では、窒素同位体存在比について着目し、それまで明らかにされていなかったアンモニア分子の窒素同位体存在比を、 $\text{NH}_2$  ラジカル窒素同位体存在比から推定した結果について述べている。単独彗星としては世界で初めてアンモニアの窒素同位体比を明らかにすることとなった ISON 彗星および Lovejoy 彗星における観測では、窒素同位体比が CN ラジカルにおける窒素同位体比と同程度に高い濃集をしめしていることを明らかにし(太陽系の元素組成比にくらべて3倍程度) なんらかの低温度環境における化学反応がアンモニアおよび CN ラジカル元となっている HCN 分子の形成に関わっていることを示唆する結果を得た。このことから、アンモニアや HCN 分子の形成環境温度は、約 10 K 程度であることが示唆された。また、アンモニア分子や  $\text{H}_2\text{O}$  分子のオルト/パラ比から推定される温度(約 30 K)との違いが明らかになっている。

第5章では、第2章から第4章までの観測事実を元に、太陽系形成環境について議論を行っている。特に、従来、始原的な環境を示唆するとされてきたオルト/パラ比について、彗星コマ内の原子核スピン変換について、最近の実験室および理論的な研究を元にして、その可能性を新たに再評価し、 $\text{H}_2\text{O}$  クラスタを介する  $\text{H}_2\text{O}$  の原子核スピン変換の可能性について議論している。 $\text{NH}_3$  については、 $\text{H}_2\text{O}$  から生成される  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオンを介するプロトン移動反応および電子との再結合解離を通じた原子核スピン異性体比の影響について言及し、同じ彗星で似た原子核スピン温度を示す理由について考察している。

第6章は、以上の結果のまとめとして結論に当て、関連テーマの将来の研究の方向性についても示している。

## 論文審査結果の要旨

太陽系始原天体である彗星の氷物質が含むさまざまな特徴から、太陽系の起源について探るという手法は、これまでも多くの研究がなされ、かつ、欧米における彗星直接探査にも見られるように、極めて重要なサイエンス・テーマであると認識されている。その中で、学位申請者は、彗星氷に含まれる分子の原子核スピン異性体比の非平衡および窒素同位体比の濃集に着目し、多くの観測事実を積み上げつつ、また新たな研究手法を開拓することで多くの成果を挙げてきた。

学位申請者は、アンモニア分子のオルト/パラ比を精密に得る手法を、従来の基本的な手法を発展させる形で確立し、多くの彗星データを元に、統計的な振る舞いについて世界で初めて議論している。また、その結果を彗星が持つ他の特徴と比較し、CN 分子の窒素同位体比と関連があることを突き止めた。窒素同位体の濃集は分子形成環境の温度に依存すると考えられ、より低温度で、より高い窒素同位体濃集を示すという結果となった。この結果は、現在までに彗星科学のみならず星間物質や原始惑星系円盤の研究論文でも多くの引用されている。彗星科学のレビュー論文には必ずといって良いほど引用されることから、その研究の重要性が窺える。

また、彗星コマの可視光高分散スペクトルに見られる  $\text{H}_2\text{O}^+$  イオン発光スペクトルを手がかりとして、 $\text{H}_2\text{O}$  の原子核スピン異性体比を得るという全く新しい手法を開拓した点も高く評価できる。従来、 $\text{H}_2\text{O}$  分子のオルト/パラ比は近赤外線高分散スペクトルから得られていたが、その観測波長および手法の特殊性から、観測できるファシリティに限りがあった。一方、可視光高分散分光観測はより多くのファシリティによって実現可能であり、また、過去の観測データ・アーカイブ等も利用できるというメリットがある。この手法は学位論文申請者が初めて確立したものであり、その重要性は評価されるものである。

最後にアンモニア分子の窒素同位体比については、世界で初めて単独彗星での測定を実現し、アンモニア分子の起源について観測的に重要な結果を得ている。速やかな論文化とともに世界中がこれに注目しており、今後、更なる発展が期待されている。

平成 27 年 2 月 18 日（水）に開催した審査会において、学位申請者は申請論文の研究の背景、目的、および結果について詳しく解説し、また各審査委員の質問に対して的確に回答した。これらの結果から総合的に判断して、本調査委員会は、本論文が博士學位論文に値するものと判定する。





氏名（本籍）	新崎 貴之（沖縄県）
学位の種類	博士（物理学）
学位記番号	甲理 15号
学位授与年月日	平成 27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	An observational approach to stars embedded in the circumstellar matter with a new high resolution spectro-polarimeter
論文審査委員	主 査 河北 秀世 教授
	副 査 原 哲也 教授
	” 谷川 正幸 教授
	” 川端 弘治 教授（広島大学）

## 論文内容の要旨

本申請論文は、日本天文学会の欧文報告誌 Publication of the Astronomical Society of Japan に掲載予定の論文 “ Very precise Echelle Spectro-Polarimeter on Araki-telescope, VESPolA ” および、国際光工学会(The International Society for Optical Engineering) SPIE の Proceedings of the SPIE, Volume 9147, id. 914788 8 pp. (2014) として掲載された “ The upgrade of a high dispersion spectro-polarimeter, VESPolA -New circular polarimetry mode and extremely high resolution mode- “(いずれも査読付き) で扱った内容を中心に据え、高精度可視光高分散偏光分光器 VESPolA の開発およびこれを用いた天文学的研究の成果についてまとめたものとなっている。以下に、論文内容の要旨を述べる。

第 1 章は、論文全体のイントロダクションとして、最初に本研究の動機となる星周物質の形成およびそれらが密接にかかわる恒星進化の観測的研究を進めるために有用なツールとしての高分散偏光分光観測のここ 30 年の重要な成果をまとめており、高分散偏光分光観測という手法に依る研究の意義を端的に示したものとなっている。次いで、こうした研究を具現化するために過去 30 年間に開発されてきた天体用・高分散偏光分光器についてほぼ網羅し、歴史的経緯を述べながら一つ一つ観測装置の意義と特徴、そして利点・問題点について簡潔にまとめたレビューとな

っている。研究面における重要さに反して、高分散偏光分光器の開発の歴史は、困難の連続であった。特に、高精度かつ安定な天体用・高分散偏光分光器の実現のためにキーとなった技術やその背景について、その要点をまとめている貴重なレビューにもなっている。

第2章から第4章までは、学位論文申請者が行った天体用・可視光高分散偏光分光器の開発にかかる部分となっている。本研究では、高精度かつ安定な可視光・高分散偏光分光器 VESPolA を独自に開発しており、ハードウェア面での開発のみならず、データ処理方法の確立、および装置性能に関する詳細な評価までを行い、これらの結果をまとめたものとなっている。

第2章では、最初に、VESPolA 装置の設計コンセプトについて、いかにして安定かつ高精度な高分散偏光分光器を開発すべきかという方針が述べられている。次いで、その方針に基づいて自らが設計した光学系（偏光ユニットおよび分光ユニット、フィールドビューア、およびオートガイドシステム）の結果について光学レイアウトおよびスポットダイアグラムなどを使って詳しく説明している。また、制御系についてもシステム全体がブロック図を用いて簡潔に紹介されており、この章を通じて、装置全体の構成と各構成要素が詳しく説明されている。

第3章では、当該観測装置を用いて得られたデータの処理方法について、装置の特質を活かし高精度な測定結果を得るための手法について、学位申請者が確立した方法が述べられている。高分散偏光分光観測のデータは、天文観測データの中でも最も解析が困難であるもののひとつとされており、様々なノイズを予想し、それを実験によって確認した上で排除して目標としている高精度の結果を得るというプロセスは、天体光のみならず観測装置内のハードウェアと光の相互作用の理解といった高度な知識を要するため、その手法の開発そのものが研究テーマとなりうる。第3章では、実際に開発したデータ処理の各プロセスについて、数式を用いながらくわしく説明している。

第4章では、開発した装置の性能評価結果がまとめられており、当該装置の目標性能が達成されていることが観測結果から示されている。波長較正光源のスペクトルプロファイルから波長分解能を評価すると共に、無偏光標準星および偏光標準星の観測から、装置の測定精度、特に長期的な装置の安定性について詳しく評価している。特に、偏光度に依存する偏光測定誤差を取り上げ、それを実際に測定して評価していることは、これまでの観測装置に関する論文ではほとんど取り上げられてこなかった新しい試みであり、評価に値する。更に、装置のスループットについても評価がされており、当該装置が設計通り高い性能を発揮できていることが、観測データから示されている。こうした詳細かつ丁寧な装置評価は、過去の関連観測装置では十分に行われていないことも多く、そうした意味でも本論文中で装置性能について詳しい評価がなされていることは高く評価される。

第5章では、VESPolA を用いて行った古典新星 V339 Del ( いるか座の新星 V339 ) の観測結果について述べている。この新星は 2013 年に出現した進化の速い古典新星であり、その極大光度が4等にも達したことから多くの観測がなされている。しかし、その観測の多くは可視光の測光および低分散分光観測であり、極めて明るくなったことから比較的多くの高分散分光観測が実施されたものの、高分散偏光分光観測の結果は今のところ報告がない。学位申請者は、V339 Del の爆

発初期におけるモニタリング観測を実施し、極めて貴重な観測結果を得ている。特に、Si II (1回電離シリコン) の吸収線に一時的に見られた直線偏光について詳しく議論しており、新星爆発の極大期以前に新星風が吹いており、かつその新星風が既に球対称から大きくずれている可能性が高いという重要な結果を得ている。

最後に、第6章を本申請論文の内容のまとめにあてている。

## 論文審査結果の要旨

新星爆発の放出物をはじめ様々な進化の過渡期にある恒星の周囲に存在する星周物質の研究にとって、高分散偏光分光観測は極めて重要な観測手法である。にもかかわらず、その実現には技術面、環境面において多くの困難が存在しているため、近年は一部の大型望遠鏡用観測装置についてのみ研究開発が進められてきた。しかし、進化の過渡期にあるような恒星の星周物質の研究においては時間変動をモニタリングすることが本質的に重要になることが多く、したがって観測時間が比較的豊富な中小口径の望遠鏡においてこそ、こうした高分散偏光分光器が威力を発揮すると言える。今回の学位申請者の行った装置開発研究は、こうした重要な視点からなされたものであると言える。特に、学位申請者は装置開発において、ハードウェアの機械設計・光学設計を始め、データ処理方法の確立と性能評価まで、装置開発に必要なテーマを実質的に一人で担当している。通常、このレベルの装置を開発するには数人レベルの開発チームが必要であり、学位申請者の装置開発研究における能力の高さは、特筆に値する。

また、こうした装置開発研究のみならず、当該装置を用いてタイムリーに古典新星の観測を行い、その爆発初期の様子について高分散偏光分光観測でなければ明らかにできない爆発の非対称性についての成果を得ており、天文学的な見地からも重要な結果を生み出していると言える。新星の高分散分光観測は、これまでアメリカの Williams、イタリアの Munari, Shore および Iijima らが中心となっているが、高分散偏光分光観測についてはほとんど手つかずの状態であった。学位申請者が新星研究の新たな局面を切り開きつつあることは間違いない。優れた研究成果であると言える。

平成 27 年 2 月 17 日 (火) に開催した審査会において、学位申請者は申請論文の研究の背景、目的、および結果について詳しく解説し、また各審査委員の質問に対して的確に回答した。これらの結果から総合的に判断して、本調査委員会は、本論文が博士学位論文に値するものと判定する。



氏名（本籍）	シームントリー バイトゥーン (タイ) SRIMONTRI PAITOON (タイ)
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	甲工 18 号
学位授与年月日	平成 27 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	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4 regulates hormonal levels that are associated with emotional and reproductive behaviors
論文審査委員	主 査 加藤 啓子 教授
	副 査 齋藤 敏之 教授
	" 浜 千尋 教授

## 論文内容の要旨

Sialic acids are nine-carbon acidic monosaccharides that are located at the ends of sugar chains attached to glycoproteins and glycolipids by 20 species of sialyltransferases in the Golgi apparatus, and are involved in the cell-cell communication, adhesion and migration of cells. Of the 20 species of sialyltransferases identified to date, a focus was placed on the physiological functions of the sialyltransferase, ST3Gal IV. ST3Gal IV exhibits stimulation-responsive expression in epilepsy and inflammation. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in a genome-wide association of human populations have indicated that ST3Gal IV is associated with lipid metabolism, coronary artery disease, and attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD); however, the regulatory mechanisms involved currently remain unknown. The involvement of ST3Gal IV in the expression and responses of hormones that affect neuropsychiatric symptoms and reproductive functions was also examined herein.

ST3Gal IV and growth hormone (GH) are both epileptic seizure-responsive genes that play roles in the development of epileptic seizures. In *Chapter I*, a decrease was detected in GH mRNA levels in the brains of ST3Gal IV-deficient mice using quantitative RT-PCR. This result suggested that ST3Gal IV regulates the expression of GH. Loss of the ST3Gal IV gene has been shown to induce anxiety, depression, and sleep disturbance. Presently, to examine behavioral similarity between ST3Gal IV and GH, the effects of infusions of GH and its receptor (GHR) antagonist into the hippocampus on emotional behaviors in mice

were examined using elevated plus maze and dark-light transitional tests. GH was found to cause hyperactivity in mice. Following these tests, mouse brains were subjected to immunofluorescence to determine the localization of epilepsy-responsive immediate early genes, including *Arc*, *Nr4a1*, *Npas4*, and *Fos*. The results obtained revealed that infusions of GH increased the number of GHR- and Arc-positive cells around the injection sites in the CA3-subfield of the hippocampus, whereas the infusion of the receptor antagonist decreased the number of Npas4-positive cells. These results suggest that the GH-GHR signaling system in the brain is involved in the expression of immediate early genes and hyperactivity. The possibility that ST3Gal IV modulates the GH-GHR signaling system associated with hyperactivity was proposed in *Chapter I*.

In *Chapter II*, the reproductive system of ST3Gal IV-deficient mice was investigated, including the development of puberty, the estrous cycle, mating, pregnancy, parturition, post-partum estrous, and nursing. The following reproductive phenomena were observed: (1) a ST3Gal IV deficiency delayed the onset of puberty and prolonged the estrous cycle in mice; (2) when ST3Gal IV-deficient mice entered proestrus once, they succeeded in mating and became pregnant; (3) all ST3Gal IV-KO fetuses were alive on gestation day 19 prior to parturition; (4) ST3Gal IV-deficient mothers often failed to deliver and nurse offspring. Therefore, ST3Gal IV-deficient female mice exhibited an irregular estrous cycle and perinatal disorders. The hormonal responses involved in these phenomena were then examined. The results obtained revealed that ST3Gal IV-deficient mice did not show the plasma progesterone withdrawal and did not increase plasma level of follicle-stimulating hormone (FSH) on gestation day 19 that normal mother showed. Progesterone generally exerts negative feedback suppressive effects on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) production at the hypothalamus and also on the production of LH and FSH at the pituitary in order to prevent parturition and estrus, while progesterone withdrawal induces parturition. The results obtained showed that the loss of ST3Gal IV prevented progesterone withdrawal, which led to the failure of parturition and post-partum estrus. Progesterone and its metabolites are known to be critically involved in catamenial epilepsy, depression, anxiety, mood symptoms, and neuroprotective effects. The irregular expression of progesterone demonstrated herein may be associated with neuropsychiatric symptoms in ST3Gal V-KO female mice.

The results of this thesis indicate that ST3Gal IV modulated the expression of GH and progesterone, and this altered expression is associated with emotional behaviors and perinatal disorders. GH affected hyperactivity levels, and an irregularity in progesterone-FSH levels of mother causes perinatal disorder. These suggest that the ST3Gal IV-KO mouse is a viable model for investigating involvement of hormonal responses in novel mechanisms underlying brain functions and will open a path for therapeutic interventions to halt the progression of epilepsy, anxiety, and perinatal abnormalities.

## 論文審査結果の要旨

予備調査の結果を受けて、本博士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

本論文は、てんかん発症に関与するシアル酸転移酵素・ST3Gal IV が、特定のホルモンの発現を調節し、また、情動行動や生殖機能に関わることを示した研究の報告であり、これまで全く知られていない、新規のホルモン応答性機構を提案したものである。

シアル酸は糖タンパク質や糖脂質の末端に付加される酸性糖であり、細胞間の相互作用、細胞接着、遊走に作用することが知られている。シアル酸修飾には、20種類のシアル酸転移酵素がゴルジ装置内でシアル酸修飾を担当することが知られているが、本学位論文では、そのうちの1種類に相当する、シアル酸転移酵素 ST3Gal IV の機能に着目している。ST3Gal IV の発現は刺激に反応して亢進する。また、ST3Gal IV は、ヒト一塩基多型解析より代謝疾患、心疾患、注意欠陥多動性 (attention-deficit hyperactivity) 障害への関与が示唆されているが、その発症機構はいまだ明らかにされていない。本学位論文では、ST3Gal IV の欠失が原因で発症する症状の中でも特に、神経精神症状と生殖能力に着目している。ST3Gal IV が、成長ホルモンやプロゲステロンの発現量に影響し、情動行動や周産期分娩を調節していることを見いだしている。

本論文は2章から構成されており、行動学的、分子生物学的、血液生化学的、免疫組織学的手法を用いて研究をおこない、以下に示す重要な知見を得ている。

第1章：ST3Gal IV と成長ホルモンは、てんかん発作に連動した発現の亢進を示すが、本学位論文では、ST3Gal IV 遺伝子を欠損したマウスの脳内で成長ホルモンの発現量が著しく低下したことを見いだしている。これはST3Gal IV が成長ホルモンの発現量を調節することを示している。すでにST3Gal IV 遺伝子を欠損したマウスが、不安障害やうつ、睡眠障害を示すことは知られていた。そこで、ST3Gal IV が作用する情動行動のうちのどれかに、成長ホルモンが直接影響するかどうかについて調べることにした。具体的には、海馬内微小薬物投与方法を用いて、成長ホルモンやその受容体拮抗薬を投与し、高架式十字迷路と明暗試験をおこなっている。その結果は、海馬内における成長ホルモン量の亢進が、マウスの多動性 (hyperactivity) を引き起こすものであった。さらに、行動実験終了後に免疫組織化学法を用いて、てんかん応答性最初期遺伝子の組織分布と発現量を検討している。結果は、海馬内の成長ホルモン量の亢進が、成長ホルモン受容体や、Arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) の発現量を亢進する一方で、受容体拮抗薬の投与は、Npas4 (neuronal PAS domain protein 4) の発現量を低下するものであった。以上の知見は、脳内には最初期遺伝子の発現を制御する成長ホルモンシグナル系が存在し、少なくとも脳内の成長ホルモンは、多動性の調節に関わっていることを示している。また、この一連の成長ホルモンの作用がST3Gal IV により制御される可能性を示唆している。

第2章：雌マウスの生殖能力及び生殖行動を詳細に観察すると同時に、非妊娠時と周産期のホルモン量をELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) により測定し、ホルモン量と生殖能



力との相関性を調べている。正常なマウスは、分娩直前に血中プロゲステロンを消失することが引き金となり、分娩を成功させることが知られている。その一方で、ST3Gal IV 遺伝子を欠損したマウスは、血中のプロゲステロンのレベルが高く維持され、その結果、周産期分娩不全を示すものであった。また、正常なマウスの妊娠期には、血中プロゲステロンが視床下部に作用し、性腺刺激ホルモン放出ホルモンの分泌を抑え（負のフィードバック）その結果、卵胞刺激ホルモン (FSH) の分泌が抑えられ、発情を阻止することが知られている。ST3Gal IV 遺伝子を欠損したマウスは、周産期に達した後もこの血中プロゲステロンによる負のフィードバックが維持されることから、FSH の分泌が抑えられ、“分娩後発情”を示さないことがわかった。以上の知見は、ST3Gal IV が性ホルモンの発現量を調節し、その結果、周産期分娩時にみられる一連の反応を引き起こしたことを示唆している。

申請者が得た知見は、シアル酸修飾に関わる酵素が、成長ホルモンやプロゲステロンといったホルモンの発現を調節し、情動行動や生殖機能に重要な役割を果たすことを初めて示したものである。一連の研究成果は、シアル酸転移酵素による新規のホルモン調節機構を提案したものであり、今後期待される、ホルモン調節機構の解明の糸口を発見したものとして、大変興味深い。論文の構成については、1章と2章の間で、対象とする器官が異なることから、連続性に欠く部分が見受けられたものの、各章は論理的に記述されている。以上より、本論文は優れた学位論文であり、学位論文として十分な水準に達しているものと判断できる。

## 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、専攻科の学位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4回の研究発表 [ポスター発表3回 (うち国際学会1回) 口頭発表1回] をおこなっている。以上より、学位申請に十分な研究業績を備えている。

## 3. 学位申請論文公聴会

平成27年2月20日に公聴会をおこない、研究成果を公表すると共に、質疑応答による試験をおこなった。第1章と第2章の内容で連続性を欠く部分についての指摘を受けたものの、全体的には研究成果を要領よくまとめ、わかりやすく発表していた。また、質疑応答も的確であった。

## 4. 総合判断

上記各項目の評価より明らかな様に、本学位論文は高い水準の研究成果をまとめたものである。申請者は、6年半に及ぶ獣医学講師の教育歴を持つ一方、研究歴は、本学入学後の博士後期課程の3年間と短い期間であったが、研鑽努力の結果、学位を取得するに十分な専門知識と技術を持ち合わせるに至った。しかしながら、研究歴の短いことから生じる経験の未熟さが気がかりであることから、学位取得後も、学位論文第2章の研究内容を充実させ、英文専門誌への公表を期待するものである。

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。



氏名（本籍）	佐倉 正明（群馬県）
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	乙工5号
学位授与年月日	平成27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	SAMP1 mice as a new animal model for photoaging of the skin associated with spontaneous higher oxidative stress status
論文審査委員	主 査 竹内 実 教授 副 査 松本 耕三 教授 " 板野 直樹 教授

## 論文内容の要旨

Aging of the skin is a process in which both intrinsic and extrinsic determinants lead to a progressive loss of structural integrity and physiological function. The intrinsic aging process is characterized by slow and irreversible tissue degeneration, and affects the skin as well as the whole body. The extrinsic aging process, i.e. “photoaging”, is provoked by chronic exposure to sunlight, and especially ultraviolet (UV) light. The long latency period and slow evolution of photoaging make human studies difficult. Therefore, the development of a reliable animal model is necessary to systematically study the pathogenesis of photoaged skin. At present, UV-irradiated skh-hairless mice are widely used as an animal model for skin photoaging. This model recapitulates many features of human photoaging. However, it mimics only the extrinsic aspects of the pathogenesis of photoaging, and the contribution of the intrinsic aging process is difficult to study. It is important to elucidate how the intrinsic aging process contributes to the pathogenesis of photoaging in vivo, since intrinsic factor(s) seems to be essential for the manifestation of skin photoaging phenotypes in humans. As for the pathogenesis of photoaging, reactive oxygen species (ROS) generated by UV radiation are thought to play an integral role. UV-induced ROS can exert a multitude of effects such as lipid peroxidation, the activation of transcription factors and the generation of DNA strand breaks.

In the present study, I show that the skin from old senescence-accelerated mouse-prone 1 (SAMP1) mice, a model for accelerated senescence and higher oxidative status, exhibited histological and gene expression changes similar to those in human photoaged skin without UV irradiation. Histopathological analysis revealed an age-associated increase in the elastic fiber and glycosaminoglycan content of the dermis of 48- to 70-week-old SAMP1 mice. An upregulation of several pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases-7 and -12 with advancing age were observed in SAMP1 skin. This mouse may be a useful model to study the contribution of intrinsic aging processes in the pathogenesis of photoaging. Furthermore, I attempted to clarify factor(s) that differentiate photoaging from chronological aging phenotypes. Histological changes and cytokine expression patterns were compared among UV-irradiated hairless mice (18 weeks of age), a standard photoaging model, non-irradiated mice of 18 weeks of age and chronologically-aged hairless mice (70 weeks of age). Histopathologies revealed that the flattening of dermal-epidermal junctions and epidermal thickening were observed only in UV-irradiated mice. Decreases in fine elastic fibers just beneath the epidermis, the thickening of elastic fibers in the reticular dermis, and the accumulation of glycosaminoglycans were more prominent in UV-irradiated mice as compared to non-irradiated aged mice. Quantitative PCR analyses revealed that UV-irradiated mice showed an increase in the expression of IFN- $\gamma$ . In contrast, aged mice exhibited proportional upregulation of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio, an indicator for the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, was significantly higher in UV-irradiated mice as compared to control and non-irradiated aged mice. An elevated IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio was also observed in aged SAMP1 mice. Thus, an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines might be a key factor to differentiate photoaged skin from chronologically-aged skin.

## 論文審査結果の要旨

皮膚の老化は内因性因子と外因性因子が複合的に作用し、皮膚構造や機能変化を引き起こす。内因性老化（自然老化）は加齢による老化であり、すべての臓器と同様に皮膚においても生じる。一方、外因性老化、すなわち光老化は日光照射、特に紫外線 (ultraviolet: UV) によって慢性的に照射される露光部で引き起こされる。光老化で認められる皮膚変化は慢性的に UV が照射されることで生じるため、ヒト皮膚において短期間で再現することが困難である。したがって、動物モデルの開発は、光老化を研究する上で非常に意義があり必須である。現在、ヘアレスマウス皮膚に UV 照射する系が光老化モデルとして広く用いられている。しかしながら、このモデルは外因性因子である UV のみの影響を反映したモデルであり、自然老化に関する因子が含まれていない。光老化は、日光などの外因性因子が長期間繰り返されることによって加速され、その形成には内

因性因子が関与する。また光老化による皮膚変化は、UV 照射により生じる活性酸素種 (ROS) が重要な役割を果たすことが知られている。しかし、まだ正確な光老化メカニズムの解明はされておらず、また内因性因子を加味したモデル系の確立もされていないのが現状である。

そこで、本研究では老化促進モデルマウス SAMP1 (senescence-accelerated mouse-prone 1) を用いて、光老化メカニズムの解明と内因性因子を加味したモデル系の確立について研究を行った。その結果、高酸化ストレス状態を自然発症し、促進老化を示すモデルマウスである老化促進モデルマウス SAMP1 (senescence-accelerated mouse-prone 1) の高齢期皮膚において、UV 照射なしにヒトの光老化で認められる組織学的変化や遺伝子発現変化と類似の変化を示すことを新しく見出した。組織学的検討では、光老化で生じる皮膚真皮層での弾性線維の増加や glycosaminoglycans (GAGs) の沈着が 48 週齢から 70 週齢にかけて加齢に伴い増加することを発見した。また、遺伝子発現解析においては、炎症性サイトカインの発現や弾性線維を分解する MMP-7 (matrix metalloproteinases-7)、MMP-12 (matrix metalloproteinases-12) の発現が加齢とともに上昇することが認められた。組織学的変化や遺伝子発現変化が光老化に認められる変化と類似していること、また SAMP1 マウス皮膚変化が高齢期で認められることから SAMP1 マウス皮膚は自然老化含む光老化モデルとして有用であることを証明した。さらに、自然老化と光老化の過程で異なる組織変化を生じる要因について、光老化モデルとして広く用いられているヘアレスマウス系を用いて検討を行った。本検討では、UV 照射群 (18 週齢)、UV 非照射群 (18 週齢) に加え、自然老化群 (70 週齢) で比較した。組織学的検討では、UV 照射群のみに皮膚小稜の消失、表皮肥厚が認められた。また、真皮層においては、表皮直下の弾性線維の減少、GAGs の沈着が認められた。自然老化群では皮膚小稜の消失や表皮肥厚は認められず、真皮層における弾性線維、GAGs 変化はわずかであった。この点に関しては、UV 照射期間を長くするなど今後の検討に期待したい。定量的 PCR による検討では、UV 照射群で、炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$  の発現が上昇したが、抗炎症性サイトカインの発現上昇は認められず、結果として IFN- $\gamma$ /IL-4 比が有意に上昇した。一方、自然老化群では炎症性サイトカインの上昇とともに抗炎症性サイトカインの上昇も認められ、IFN- $\gamma$ /IL-4 比は UV 非照射群と同等であった。IFN- $\gamma$ /IL-4 比の上昇は高齢期の SAMP1 マウス皮膚においても認められることを証明した。

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、内因性因子を加味したモデル系を新しく確立し、さらに光老化メカニズムを詳細に解明した論文は、本論文が初めてで、実験データがやや少ない点はあるが、光老化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、日本基礎老化学会、The International Federation of Societies of Cosmetic Chemists、日本薬学会において発表された。また、筆頭著者として国際専門雑誌である *Experimental Dermatology*, 22: 62-64, 2013.、*Modern Research in Inflammation*, 3: 82-89, 2014. に計 2 報の論文が掲載された。

その他に共著者として、*Journal of Advances in Bioscience and Biotechnology*, 4:1-7,2013.、*International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 3:125-128, 2013.、*Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 3:12-17, 2013.、*Journal of*

Toxicology and Environmental Health, Part A, 74: 1240-1247, 2011.、.Journal of ApiProduct and ApiMedical Science. 2:149-154,2010 の国際専門雑誌に計 5 報の論文が掲載された。

主査、副査の博士論文本調査委員による論文審査において、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、博士論文に十分に値すると判定された。また、博士論文公聴会においても、発表内容は良くまとめられており、発表態度も誠実で、質問に対して的確に答えしており、専門分野の知識を十分に兼ね備えていることから合格と判定され、博士の学位を授与するに値すると判断された。

氏名（本籍）	鶴村 俊治（広島県）
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	乙工6号
学位授与年月日	平成27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	Structural and functional studies of causative factors for infectious diseases (感染症の原因となるタンパク質の構造生物学的研究)
論文審査委員	主 査 津下 英明 教授 副 査 黒坂 光 教授 " 本橋 健 教授

## 論文内容の要旨

「Structural and functional studies of causative factors for infectious diseases」(感染症の原因となるタンパク質の構造生物学的研究)とタイトルされたこの論文は次の3つの章からなっている。

(1) ピロリ菌のヒト発がん性因子 Tip の構造変化とこれに伴うヒト胃がんの発症機構  
多くの日本人の胃の中に生育しているピロリ菌(微好気性桿菌)は、胃炎や胃潰瘍、さらに、胃がんの原因として注目されている。ピロリ菌による胃がん発症機構の解明は、胃がんの予防・治療に役立つと考えられる。菅沼等(埼玉がんセンター)は内因性発がんプロモーターである TNF-(サイトカイン)を強く誘導する新しい発がん因子の遺伝子をピロリ菌のゲノムに見出し、TNF-inducing protein (Tip)と命名した。ピロリ菌から分泌される Tip は、ピロリ菌特有のタンパク質で、細胞表面のヌクレオリンに結合して胃粘膜上皮細胞に取り込まれる。ヌクレオリンは元来核小体に多量に存在するタンパク質であるが、発がんの過程で細胞膜に移動したヌクレオリンと Tip が結合して、核内で NF- $\kappa$ B を活性化、さらに、TNF- $\alpha$  を発現し、胃発がんが促進される。本博士論文では、Recombinant Tip (活性型 rTip、二量体)とN末の6個アミノ酸を欠損する不活性型 Tip (rdel-Tip、単量体)を用いて研究をすすめた。この博士論文では、rdel-Tip のユニークな結晶構造を解明することに成功した。



### (2) インフルエンザ A ウイルスの RNA ポリメラーゼの CAP スナッチング機構

インフルエンザ A ウイルスは、11 種類のタンパク質とそれらをコードする 8 本のマイナス一本鎖 RNA から構成されている。これらの RNA やタンパク質の宿主細胞内での増殖は、PA、PB1、PB2 の三種のサブユニットからなる RNA ポリメラーゼ複合体が担っている。各サブユニットの様々なドメインの構造解析が色々なグループで行われている。津下研究室では、PB2 の C 末端側のドメイン (3/3 領域 (535-759)) の構造を明らかにしており、この領域は病原性の強弱と種間の伝染性を決定する K627 を含んでいる (JBC (2009) 284, 6855-6860)。インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼはヒトの mRNA の Cap 構造を認識しここから 10 15 ベース下流で切り出し、これを template として転写を行う。PB2 ミドルドメインはヒトの mRNA の Cap 構造を認識するドメインであり、m(7)GTP との共結晶構造はフランスのグループにより解明されている。この博士論文では、活性部位とは関連しない分子表面のアミノ酸を変異させることでタンパク質結晶の質や形を向上することに成功し、さらにこの結晶から H1N1 型で初めて PB2 ミドルドメインと Cap 結合の構造を解析し、Cap 結合構造に関して以前報告された H3N2 型のものとは異なることを見いだした。

### (3) *Clostridium perfringens* イオタ毒素によるアルギニン特異的 ADP リボシル化機構

Ia はウェルシュ菌が分泌するモノ ADP リボシル化毒素であり、アクチンの Arg177 を特異的に ADP リボシル化する。ADP リボシル化の反応機構を知るには、毒素と基質タンパク質複合体の構造の解明が重要であり、2008 年 Ia とアクチンでの複合体構造が唯一、津下等により明らかにされている (PNAS 2008)。しかしながら、本来の基質である NAD<sup>+</sup>結合型および Ia-ADP リボシル化アクチンの複合体構造は明らかではなかった。それらの複合体の構造を得るべく結晶化条件や X 線回折実験の条件など試行錯誤を繰り返し、NAD<sup>+</sup>が結合していないアポ型 Ia-アクチン複合体結晶を得た。このアポ型 Ia-アクチン複合体結晶を基質溶液、抗凍結剤溶液に異なった条件で浸漬することで NAD<sup>+</sup>結合型 Ia-アクチンと Ia-ADP リボシル化アクチンの複合体結晶を作り分けることに成功し、高分解能の構造を明らかにした。ADP リボシル化反応の前後の構造から、ADP リボシル化の反応機構として "strain-alleviation (緊張と緩和) モデル" を提唱した。オキソカルベニウムイオンの 2 つの中間体を経てアクチン Arg177 への ADP リボシル化の修飾反応が起きると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

### 1. 学位論文の評価

本論文は 3 章からなり、それぞれの章において、以下の点において重要な研究である。

1) この研究と相まって、海外のグループからいくつかの rTip、rdel-Tip の結晶構造が明らかになった。これらを合わせると pH により異なるダイマー構造を取ることが明らかになりつつある。この構造変化と TNF- $\alpha$  の誘導との相関はどうなっているのか、現在も研究は続いており興味

ある内容である。ヒト胃がんの発がん機構をピロリ菌の新しい発がん因子Tip の構造から解明しようとする基礎研究となった。

2) この論文で得られたCap結合の構造情報は、Cap結合ドメインを標的とした、タミフル、リレンザとは異なる作用機構を持ったインフルエンザのRNAポリメラーゼの新たな阻害剤創薬への重要な知見となる。

3) 初のADP リボシル化毒素 (ARTC) と基質タンパク質アクチン複合体構造を明らかにした。この博士論文で提唱した内容は米国科学アカデミー紀要 PNAS (2013 Feb 4) に採択された。また、米国科学アカデミー紀要で同論文に関連の Commentary として紹介され、毒素によるアクチンのADP リボシル化を発見した Klaus Aktories により次のようにコメントされた。「非常に面白い研究 (exciting study) で、鶴村等は異なるADP リボシル化の段階で iota 毒素と基質蛋白質であるアクチンとの複合体の構造を明らかにした。著者等の発見は、毒素が引き起こすADP リボシル化の理解だけでなく、様々に働く内在性のADP リボシル化酵素の分子反応の理解につながる事であり、画期的な発見である」

(The authors' findings are groundbreaking).

以上、3つの章にまとめられた内容はどれも感染症因子に構造生物学という手法で光を当て、将来的には薬剤の開発につながる重要な基礎研究となる。特に3章のIa-アクチンの研究は、感染症因子とホストタンパク質のアクチン複合体の構造であり、またADP リボシル化反応をスナップショットで捉えるという非常に独創性が高く、斬新な内容である。このように本論文は高い研究内容をもつものと判断される。

## 2. 研究業績

申請者は、すでに英文専門誌に論文13報を公表している。また、この博士論文関連の論文として、これらの成果は、英文誌4報 (ref1-4) にまとめられている。さらにIa-アクチンの研究は英語と日本語での review(ref 5,6) がそれぞれ発表されていることも付け加えておく。

- (1) Biochem Biophys Res Commun. (2009) Tsuge H, Tsurumura T, et al.
- (2) PLoS One. (2013) Tsurumura T, et al.
- (3) Acta Crystallogr F Struct Biol Commun. (2014) Tsurumura T, et al.
- (4) Proc Natl Acad Sci U S A. (2013) Tsurumura T, et al.
- (5) Curr Top Microbiol Immunol. (2014) Tsuge H, Tsurumura T. Review.
- (6) 日本放射光学会誌 「放射光」. (2014) Tsurumura T, Tsuge H. Review in Japanese.

また2011年国際結晶学会(Madrid)および2013年国際構造ゲノム会議(Sapporo)でのポスター発表を行っている。

### 3．総合判断

主査、副査の博士論文本調査委員による論文審査において、英語で提出された博士論文内容は論理的で良くまとめられており、十分に優秀な内容を持つことから、本調査委員全員一致で、博士論文に十分に値すると判定した。

