

博士學位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第47号

2020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、令和2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. 木村 ^{キムラ} 輔 ^{タスク} [博士 (先端情報学)] …………… 1
2. 天野 ^{アマノ} 瑠美 ^{ルミ} [博士 (生命科学)] …………… 5
3. CHATCHADAWALAI CHOKCHAITAWEEESUK [博士 (生命科学)] …… 9

氏名（本籍）	木村 輔（京都府）
学位の種類	博士（先端情報学）
学位記番号	甲先 第1号
学位授与年月日	令和2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	クエリ指向テキスト要約のためのニューラル言語モデルに関する研究
論文審査委員	主 査 宮森 恒 教授
	副 査 平石 裕実 教授
	〃 中島 伸介 教授

論文内容の要旨

本論文では3件のクエリ指向型テキスト自動要約がまとめられている。本要旨ではまず研究に至るまでの背景を述べ、データセットの整備状況や既存研究の問題点を指摘する。次に各問題点を解決する提案手法として、文単位の入力文書と文単位の注意機構の導入および適応的注意機構を説明し、新規データセットにおける提案手法の精度検証した成果を報告する。

ビッグデータ時代が到来した昨今、企業が管理する構造化データと比べ、ビッグデータ中を占めるテキストや動画などの非構造化データの割合は80%にもなると言われている。特に1990年代を境に非構造化データが飛躍的に増加していることが報告され、今後も成長が続くと予想されている。テキスト自動要約は非構造化データであるテキストを対象としており、例えば新聞の1つの記事を入力とし、その記事の内容を「明確に表現するタイトル」や「概略をまとめたリード文」などを出力する研究分野である。今後のビッグデータの発展と共に、さらに重要な研究へ成長するといえる。

テキスト自動要約は、入力する文書の数や要約を出力する手法などによって分類でき、いずれの分野も盛んに研究されている。このうち本論文の研究は、単一の入力文書を対象とし、出力要約の内容に着目した生成型であるため、「生成型-クエリ指向型-単一-テキスト自動要約」に分類される。このクエリ指向型では、ユーザの情報要求（クエリ）に応じて、入力文

書中の重要な箇所を選定し、生成する要約を適切に変化させることが必要とされる。またクエリ指向型の入力文書は、文書中のトークン数が多い傾向にあると想定される。これはクエリが変化すれば要約内容も変化することを想定しているため、要約の元となる入力文書が様々なトピックを含む可能性が高いためである。

近年、生成型のテキスト自動要約において **Neural Network (=NN)** によって品質の高い要約を生成できることが報告されている。しかしクエリ指向型テキスト自動要約のデータセットはあまり整備されておらず、また **NN** の学習に用いることが可能な大規模データセットの数も少ないことが報告されている (問題点①)。また **NN** で多く用いられている系列データを長期記憶できる **LSTM** や、入力された系列データの各要素を注視できる注意機構を用いても、**60** トークンを超える文書の符号化の精度が低下する問題点が指摘されている (問題点②)。さらに生成型のテキスト自動要約は入力文書と要約間の内容の乖離が発生しやすい問題も指摘されている (問題点③)。

そこで筆者は、クエリ指向型テキスト自動要約の特性に従った新規データセットの構築 (問題点①の解決案)、トークン数の多い入力文書に頑健な手法 (問題点②の解決案) および入力文書の注視と俯瞰を制御する注意機構 (問題点③の解決案) の提案した。

まず筆者は、地方議会会議録と同会議のニュースレターの対応関係、および、**English Wikipedia** と **Simple English Wikipedia** の対応関係を用いて、それぞれ新規データセットを構築した。また **NN** を用いたクエリ指向型の既存研究では、単にトークン単位の入力文書を **LSTM** によって符号化しているため、依然②の問題点を抱えていた。そこでトークン単位の入力文書に加えて、文単位の入力文書を用いたクエリ指向型テキスト自動要約を提案した。さらに入力文書中の特定トークンへの注視に特化した注意機構は「木を見て森を見ず」の状態を誘発する恐れがあり、これが問題点③の一要因であると考えた。そこで入力文書の俯瞰と注視を制御できる新たな注意機構を提案した。構築した各新規データセットおよび既存研究のデータセットのそれぞれでも実験し、各提案手法の有効性を確認した。特に文単位の入力文書を用いる提案手法は、既存手法と比較して、入力文書のトークン数の増加に対し常に精度が改善することを示した。

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

学位申請者の木村輔（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 宮森 恒、副査 平石裕実、中島伸介の先端情報学研究科の教授3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、研究結果の信憑性、考察の妥当性を審査した。
2. 令和2年2月10日に審査員3名の参加の下に、学位申請者自身により40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3名の審査員が行った。
3. 学位申請者の退出後、主査の宮森を中心として、審査委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。宮森から学位申請者がこれまで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し、最終審査を合格と判定する。

学位論文の内容および本人によるプレゼンテーションに対する評価

学位論文における研究内容は、クエリ指向テキスト自動要約における種々の生成型モデルを提案し、その有用性を大規模なデータセットに基づいた実験と分析を通じて検証するものである。テキスト自動要約の研究は、特定の観点を考慮するかどうかにより、汎用型自動要約とクエリ指向自動要約に分類され、要約をどのように作成するかにより、抽出型と生成型に分類される。従来、汎用型あるいは抽出型についての研究は盛んに行われてきたものの、生成型については、生成した要約の品質を確保することが難しく、特にクエリ指向の生成型についての研究は、未だ新しい試みであり、挑戦的な研究である。

生成型のテキスト自動要約では、要約中の各単語をモデルが逐一生成する必要があるため、全体として意味の通った要約となるように制御することが容易でないという課題がある。また、近年様々な分野で利用と研究が進んでいる深層学習を使った言語モデルを使った場合も、トークン数が数十トークンより長い原文を適切に扱えていない問題点があることが指摘されている。

一方、テキスト自動要約のためのデータセットについては、これまで複数の評価型国際ワ

ークショップにおいてテキスト自動要約がタスクとして取り上げられてきたこともあり、多く整備されてきた。しかし、既存のデータセットは、汎用型テキスト自動要約を志向したものがほとんどであり、クエリ指向テキスト自動要約を想定したデータセットはほとんど存在していない。また、クエリ指向テキスト自動要約のための既存のデータセットは、原文のトークン数が数十トークン程度と比較的少ない。

本来、クエリ指向型では、同一の原文に対し、多様なクエリに応じた要約が求められるため、原文には複数のトピックやさまざまな観点からの内容が含まれることが期待され、必然的にトークン数が多い原文となるのが自然である。

学位申請者は、トークン数の多い原文にも頑健なクエリ指向テキスト自動要約の課題に対し、新たな機構の提案と系統的な実験・分析を大規模なデータセットを用いて行い、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点である。

1. トークン数の多い原文にも頑健なエンコーダの構築

クエリ指向テキスト自動要約における既存の生成型モデルの課題であった、トークン数の多い原文に対する生成要約の低い品質を向上させるため、文単位のエンコーダの導入と階層的な注意機構を用いる手法を提案し、生成要約の品質が改善することを確認した。

2. クエリ指向テキスト自動要約に適したデータセットの整備

これまで存在しなかったクエリ指向テキスト自動要約に適した、トークン数の多い原文を含むデータセットを新たに整備した。本データセットは広く一般に利用できるよう公開される予定である。

3. 内容の一貫性をより適切に維持するエンコーダの構築

原文と生成要約の内容の一貫性をより適切に保持することを念頭に、原文の注視と俯瞰の適応的な選択を目指した注意機構を提案し、生成要約の品質がさらに改善することを確認した。なお、提案手法は汎用型テキスト自動要約や機械翻訳にも導入可能な汎用的な機構となるよう配慮されている。

これらの成果は、クエリ指向テキスト自動要約の研究をより望ましい段階に発展させる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分析内容が説明されていると判断する。

公聴会における学位論文内容のプレゼンテーションでは、研究の背景、目的に関して丁寧な説明が行われた。その後、提案手法と実験内容の説明およびその結果から考察される提案手法の特性の説明があり、最後にこの研究による従来の課題に対する貢献が提示された。審査委員全員の印象として、学位申請者は自らの研究内容を十分に理解しており、研究の目的、意義なども明確であった。また、口頭試問に対しても的確な応答がなされ、その内容も明確であった。学位論文の内容についても、適切であるとの評価であった。

氏名（本籍）	天野 瑠美（京都府）
学位の種類	博士（生命科学）
学位記番号	甲生 第1号
学位授与年月日	令和2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	アブラナ科植物 <i>Rorippa aquatica</i> に見られる葉断面からの再生による栄養繁殖機構の解明
論文審査委員	主 査 木村 成介 教授
	副 査 本橋 健 教授
	〃 白鳥 秀卓 教授

論文内容の要旨

植物の繁殖様式は、有性生殖と無性生殖の2つに大別される。栄養繁殖は、植物が葉や根といった栄養器官から新しい個体（栄養分体）を繁殖する無性生殖の一種であり、自然界では多くの植物が栄養繁殖により増殖している。一般に、植物は分化全能性が高く、組織片を植物ホルモンで処理することで新しい器官を再生させることができる。この組織培養による再生のメカニズムについては知見が多く蓄積しているが、再生による栄養繁殖のメカニズムについては、適切なモデルがなかったこともあり、ほとんど研究が進められていなかった。

北米の湖畔に生育するアブラナ科植物の *Rorippa aquatica* は、栄養繁殖能が高く、自然条件下において、ちぎれた葉の根元側（基部側）の断面から不定芽を形成して無性的に繁殖している。この一連の過程には特別な条件は必要なく、水分状況さえ適切であれば、葉断面に複数の不定芽を形成し植物体が再生する。本研究では、この *R. aquatica* を栄養繁殖を研究するためのモデルとして開発し、そのメカニズムを分子レベルで解明することを目的として研究をすすめた。

本論文は2章で構成される。まず、第1章では、経時的な形態学的観察により、*R. aquatica* の葉片からの栄養分体の再生過程の詳細を明らかにした。また、組織切片の観察から、栄

養分体が維管束の形成層付近から *de novo* な器官形成によって再生していることがわかった。さらに、分裂細胞を可視化することで、葉を切断してから1日目には細胞分裂が再開されていることを明らかにした。実際、qRT-PCRによる遺伝子発現解析により、葉の切断から1日以内に、栄養分体が再生する葉片基部側において、細胞周期に関与する *CYCLINB1;1(CYCB1;1)* や *E2 PROMOTER BINDING FACTOR a(E2Fa)* の発現が上昇していることが明らかになった。

第2章では、*R. aquatica* の栄養繁殖に関与する遺伝子群を同定するため、再生過程のRNA-seq解析を行った。このとき、葉の切断後、1時間後から12日目まで経時的にサンプリングすることで、経時的な遺伝子発現変動を解析した。また、栄養分体が再生してくる葉の基部側と、再生がみられない先端部側で遺伝子発現を比較することで、再生に重要な遺伝子の同定を試みた。その結果、葉の切断直後にオーキシン応答に関与する遺伝子群が葉片の基部側で上昇していることがわかった。

さらに、オーキシンの定量実験と添加実験の結果から、葉の切断後にオーキシン極性輸送により、オーキシンが葉片の基部側に蓄積することで再生経路が誘導され、根が再生してくることが明らかとなった。その後、サイトカイニンの応答経路が活性化しており、サイトカイニンの作用によりシュートが再生してくることがわかった。また、ジベレリンが *R. aquatica* の栄養繁殖に与える影響について検討したところ、ジベレリンが根の再生に必須であることを明らかにした。

以上の研究により、*R. aquatica* では、維管束周辺にある、おそらく幹細胞性を維持した細胞が、自律的な植物ホルモンの制御により活性化し、再生することが明らかとなった。自然界で栄養繁殖する植物について、分子レベルでそのメカニズムを解析した例は無く、意義のある研究成果である。

論文審査結果の要旨

本論文は植物の栄養繁殖のメカニズムの解明に関するものである。栄養繁殖は、植物が栄養器官から次世代を繁殖する無性生殖の一種であり、自然界では多くの植物が栄養繁殖により増殖している。いわゆる水草は、葉や茎など植物体の断片からの再生により栄養繁殖していることが多く、これは花粉を介した有性生殖が困難な水中適応するための繁殖戦略であると考えられている。また陸生の植物であっても、地下茎や走出枝（ランナー）、珠芽（むかご）などを介して栄養繁殖している植物は数多く存在しており、植物の繁殖様式を考える上で重要である。また、栄養繁殖は、農業における種苗生産などにも応用されている。一方で、基礎研究に利用されるいわゆるモデル植物に栄養繁殖を示すものが少ないことなどから、栄養繁殖メカニズムはほとんど明らかとなっていなかった。

北米の湖畔に生育するアブラナ科植物の *Rorippa aquatica* は、栄養繁殖能が高く、自然条件下において、ちぎれた葉の根元側（基部側）の断面から不定芽を形成して無性的に繁殖している。この一連の過程には特別な条件は必要なく、水分状況さえ適切であれば、葉断面に複数の不定芽を形成し植物体が再生する。本研究は、*R. aquatica* の高い栄養繁殖能を利用して、この植物をモデルとして開発し、栄養繁殖のメカニズムを分子レベルで明らかにしようとするものである。

論文は2部で構成されている。まず、第1部では、発生学的な解析により、*R. aquatica* の栄養繁殖の過程を明らかにした。その結果、葉の切断後1日で細胞分裂が誘導されていることや、維管束組織の形成層付近から新しい植物体が生じることなどを明らかにした。

続く第2部では、RNA-seq解析により葉断面からの再生過程での遺伝子発現変動を網羅的に解析した。また、植物ホルモンの定量解析などの結果も合わせて考察することで、再生過程の初期においては極性輸送によるオーキシンの蓄積が根の再生を誘導し、その後サイトカイニン応答がおこることでシュート（茎葉）の再生が誘導されることを明らかにした。また、ジベレリンが *R. aquatica* の栄養繁殖に与える影響について検討したところ、ジベレリンが根の再生に必須であることを明らかにした。

以上の研究により、*R. aquatica* では、維管束周辺にある、おそらく幹細胞性を維持した細胞が、自律的な植物ホルモンの制御により活性化し、再生することが明らかとなった。自然界で栄養繁殖する植物について、分子レベルでそのメカニズムを解析した例は無く、意義のある研究成果である。

主査および副査による論文調査では、適切なモデルがないことからこれまでほとんど分子レベルでの研究が進められなかった再生による栄養繁殖のメカニズムについて、*Rorippa aquatica* という新しい研究モデルを提唱し、その栄養繁殖の発生学的な基盤を明らかにしただけでなく、次世代シークエンス技術を用いた大規模な遺伝子発現解析により、分子レベルのメカニズムの一端を明らかにした点において学術的な意義があることが認められた。

また、研究課題の新規性、作業仮説の設定の仕方、実験方法の妥当性、結果の解釈や考察などについて問題はないと判断された。得られた知見は豊富な実験に基づくものであり、信頼性が高く、植物科学の発展に大きく寄与するものであると認められた。

令和2年2月10日に開催された公聴会において、論文内容およびこれに関連する事項についての発表および質疑応答があり、提出者が本論文の内容や関連分野について十分な知識を持ち、また、研究成果について考察を深められていることを確認できた。

結論として、本論文は博士学位論文としてふさわしいものであり、本審査に合格と判定する。

氏名（本籍）	CHATCHADAWALAI CHOKCHAITAWESUK（タイ王国）
学位の種類	博士（生命科学）
学位記番号	甲生 第2号
学位授与年月日	令和2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	Enhanced hexosamine signaling in aggressive breast cancer: implications of metabolic and signaling networks involving hyaluronan production and O-GlcNAcylation
論文審査委員	主 査 板野 直樹 教授
	副 査 中田 博 教授
	” 瀬尾 美鈴 教授

論文内容の要旨

The hexosamine biosynthetic pathway (HBP) metabolically regulates dynamic cellular events by linking nutrient availability to numerous signaling networks. Significant alterations in the HBP are often associated with cancer pathogenesis. In this study, the candidate investigated the molecular events underlying cancer pathogenesis associated with enhanced HBP flux. Multidimensional analysis of microarray datasets demonstrated up-regulation of genes encoding HBP enzymes in clinical breast cancers and revealed that co-expression of hyaluronan synthase 2 (HAS2) and glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT), a rate limiting enzyme of the HBP, was strongly correlated with a poor prognosis in advanced cancer patients. Consistently with the clinical data, comparative analyses of distinct breast cancer mouse models demonstrated enhancement of the HBP gene expression in primary carcinoma cells, with elevation of Has2 expression and hyaluronan production in aggressive breast cancer cells. The silencing of GFAT reduced CD44^{high}/CD24^{low} cancer stem cell (CSC)-like subpopulations, aldehyde dehydrogenase-positive cell populations, and mammosphere size, which were further diminished by gene targeting of Has2. Has2 gene disruption reduced the *in vivo* growth of aggressive cancer cells and attenuated pro-tumorigenic Akt/GSK3β/β-catenin signaling and cisplatin resistance. Overall protein O-GlcNAcylation was also elevated in association with HBP enhancement in aggressive cancer cells, and the modification exhibited

overlapping but distinct roles from the hyaluronan signal in the regulation of CSC-like features. The current data therefore demonstrate that enhanced hexosamine metabolism drives pro-tumorigenic signaling pathways involving hyaluronan and *O*-GlcNAcylation in aggressive breast cancer.

論文審査結果の要旨

がん幹細胞は、がん細胞の供給源としてがんの発生や進展に重要であるほか、従来の化学療法や放射線治療に抵抗性を示し、転移や再発を引き起こすことから、根治を阻む最大の要因と考えられている。しかし、がん幹細胞性の維持や抗がん剤抵抗性の獲得に働く機構は、いまだ十分に解明されておらず、そのため転移・再発がんの治療法も極端に限定されている。転移・再発した治療抵抗性のがんを従来の化学療法により治療可能とするためには、がん幹細胞性の維持や抗がん剤抵抗性の獲得に働く機構の解明が重要な課題となっている。

本論文では、ヘキソサミン合成経路（以下、HBP）とその下流シグナルが、乳がんの進展やがん幹細胞性の制御、さらには抗がん剤抵抗性の獲得に果たす役割を解析し、以下の結果を得た。まず、乳がん臨床検体の遺伝子発現データベースを解析し、HBP 酵素遺伝子群の発現が、乳がんに関連して上昇していることを見出した。HBP は、細胞内糖代謝の主要プログラムであり、最終産物のウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン(UDP-GlcNAc)の供給により、タンパク質の O-GlcNAc 修飾やヒアルロン酸糖鎖シグナルを上流で調節している。そこで、乳がん臨床検体を用いて、ヒアルロン酸合成酵素(HAS)の遺伝子発現を解析し、ヒアルロン酸合成酵素 2(HAS2) 遺伝子が、乳がんの進展や予後と密接に関連して発現していることを明らかにした。この傾向は、HAS2 と HBP の律速酵素であるグルタミン・フルクトース 6-リン酸アミドトランスフェラーゼ(GFAT)との共発現において、より顕著であった。進行性乳がんモデルマウスの乳がんより樹立したがん細胞を用いて、HBP 酵素遺伝子群と HAS2 遺伝子の発現を解析し、乳がん臨床検体で得られた結果と同様に、がんの悪性化と関連して発現亢進していることを明らかにした。

次に、乳がんの進展に働く HBP 下流シグナルを特定するため、進行性乳がんモデルマウスの乳がんより樹立したがん細胞を用いて、ヒアルロン酸糖鎖シグナルを遺伝子改変技術により抑制した。その結果、がん幹細胞性が減弱し、免疫不全マウスにおける造腫瘍能が低下することを明らかにした。さらに、ヒアルロン酸糖鎖シグナルの抑制により、抗がん剤シスプラチンによるがん細胞の細胞死が上昇し、抗がん剤抵抗性が減弱することを示した。

HBP 下流シグナルとして働くタンパク質の O-GlcNAc 修飾について同様の解析を行ったところ、O-GlcNAc 修飾が進行性乳がん細胞で上昇していることを明らかにした。さらに、O-GlcNAc 転移酵素の阻害剤による O-GlcNAc 修飾の阻害が、がん幹細胞性を抑制し、この効果が、ヒアルロン酸糖鎖シグナルの抑制によりさらに増強されることを見出した。一方、阻害剤による O-GlcNAc 修飾の抑制が、ヒアルロン酸糖鎖シグナルの抑制により低下した抗がん剤抵抗性を再度上昇させることを明らかにした。以上の結果は、HBP 代謝と連動したヒアルロン酸糖鎖シグナルと O-GlcNAc 修飾が、がん幹細胞性の制御において相互補完的に機能しており、両者のバランスが、がん細胞の抗がん剤耐性獲得に重要であることを示唆している。

以上、得られた結果は何れも新規性があり、がん幹細胞の制御や抗がん剤耐性獲得の機構を理解するうえで大変意義がある。

主査、副査の博士論文調査委員による論文審査の結果、研究課題に新規性が認められること、作業仮説や実験方法に妥当性があること、そして、結果の解釈や考察が適切に導かれていることから、本論文は博士学位論文としてふさわしいものであると認められた。また、令和2年2月10日に開催された公聴会では、発表内容は論理的かつ明瞭にまとめられており、質疑応答に対しても的確に回答されていた。よって、申請者は当該分野に関する学力において、博士の学位に相応しい資格を有していることが確認された。

以上より、本論文は、博士（生命科学）の学位を授与されるに値するものと認められる。