

博士学位論文審査要旨

博士学位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり掲載する。学位記番号に付した甲は本学学位規則第 3 条第 3 項によるものである。

氏 名	菅谷 麻希
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第63号
学位授与年月日	2008年 3 月31日
学位授与の用件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文題目	Studies on the Mechanism of RNA-Polypeptide Interactions and Their Applications
論文審査委員	主査 加藤 明良 委員 小島 紀徳・原 節子 原田 和雄（東京学芸大学准教授）

〔論文審査の要旨〕

遺伝情報発現の過程にはタンパク質、RNA、及びその複合体が重要な役割を果たしており、細胞の増殖や維持のための機能発現ばかりでなく、細胞のガン化やウィルス複製にも関わっている。しかしながら、RNA やタンパク質自身の構造の複雑さや、RNA とタンパク質が結合する際の大きな構造変化のためにその相互作用のメカニズムはまだ十分に理解されていないのが現状である。RNA-ポリペプチド相互作用を解析しその理解を深めることができれば、分子認識・生体反応の制御・創薬などへ応用することが可能である。

一方、RNA-ポリペプチド相互作用検出系が、これまでに細胞外検出系や細胞内検出系がいくつか開発されているが、大量の試料、放射線や蛍光による試料の標識、DNA の組換え操作やクローニングなどが必要であり、簡便な RNA-ポリペプチド相互作用検出系の開発が望まれている。

本学位論文は、RNA-ポリペプチド相互作用のメカ

ニズムの一般的なルールの解明を目指し、1) 細胞内 RNA-ポリペプチド相互作用検出系を利用したヒト免疫不全ウィルス（HIV）の RNA に対し高親和性の新規 RNA 結合ポリペプチドの同定とその RNA との相互作用の解析、2) RNA のペプチドに対する親和性や特異性の調節、および、3) 質量分析を用いた簡便な RNA-ポリペプチド相互作用検出系の開発について行った研究をまとめたものである。

本論文は全 5 章からなっており、各章の内容は以下のように要約される。

第 1 章は「緒論」であり、本研究の目的を解説している。すなわち、RNA-ポリペプチド相互作用は遺伝子発現制御などのいろいろな生体機能に関わる重要なものでありながら、その相互作用のメカニズムの理解は初期段階であることから、RNA-ポリペプチド相互作用の一般的なルールを明らかにすることが重要であるとしてその意義を論述している。

第 2 章は、「Combinatorial analysis of a high affinity arginine-rich peptide-RNA interaction（高親和性アルギニン・リッチ・ペプチド-RNA 相互作用

のコンビナトリアルな解析)」である。細胞内 RNA-ポリペプチド相互作用検出系を利用したコンビナトリアル・ライブラリーからの高親和性新規 RNA 結合ポリペプチドの同定と、同定された RNA 結合ペプチドのうち特徴的なアミノ酸配列をもつペプチドと RNA との相互作用について解析した結果を述べている。

アルギニン・リッチ・ペプチドは、RNA 結合ペプチドのデザインと同定のためのツールとして広く使われている。これまでに、N-末端側 10 残基をランダム化したポリアルギニン (15 mer) からなるアルギニン・リッチ・ポリペプチド・ライブラリー (ARPL) から HIV ウィルスの Rev Response Element (RRE) RNA に結合する新規ペプチドが同定されている。これらは、天然の結合相手 (Rev ペプチド) より強く RRE に結合し、G-A 塩基対の認識に重要であると思われるグルタミン残基を含んでいた。さらに、RRE 結合ペプチドは α -ヘリックス構造で RRE に結合すると予測された。本論文では、RRE とグルタミンを含む α -ヘリックス構造のペプチドとの相互作用のメカニズムを解明するために、新たに ARPL2, ARPL3 ライブラリーをデザインし、バクテリアの RNA-ペプチド相互作用検出システムを利用して高親和性 RRE 結合ペプチドを同定している。同定された高親和性ペプチドは、グルタミン残基をもち結合面とは反対側の特定の 3 つの位置に変異をもっていた。次に、変異が多く見られた 3 つの位置の最適なアミノ酸とその役割を調べるためにポリアルギニン 14 残基中にグルタミンの位置を固定し、変異が多かった 3 つの位置を 20 種類のアミノ酸でランダム化したライブラリーを新たにデザインし、RRE に結合するペプチドを同定した。その結果、これらの位置はそれぞれアスパラギン酸 (D)、ロイシン (L)、アラニン (A) が最適であることがわかった。さらに、グルタミンと最適なアミノ酸をもつ DLA ペプチドの変異体解析を行い、重要なアルギニンの位置も特定した。また、DLA ペプチドのグルタミンをアスパラギンに置換した変異体と RRE との活性を調べたところ活性が失われたことから、RRE との結合にはグルタミンが直接相互作用していることが示唆された。以上の結果から、グルタミンを含む高親和性 RRE 結合ペプチドは、グルタミンが RRE と直接相互作用し、結合面とは反対側の特定の位置に特定のアミノ酸をもち、これらのアミノ酸はペプチドの α -ヘリックス構造の安定化に寄与していると考えられる。本章で得られた結果は、RNA-ポ

リペプチド相互作用メカニズムに関する有用な知見であるとともに、HIV 阻害剤をデザインする際に重要なアミノ酸やペプチドの長さ等に関する有用な知見であると評価される。

第 3 章は、「Tailoring the peptide-binding specificity of an RNA by combinations of base substitutions in specificity-determining regions (特異性決定領域における塩基置換の組み合わせによる RNA のペプチド結合特異性の調節)」である。RNA 分子は、rRNA の自己スプライシングのように自ら触媒作用を有していること、RNA ウィルスにおいては遺伝情報の保存に役割を果たしていること、DNA に比べて変異導入率が高く進化速度が早いことなどの特徴があげられる。このため、細菌や RNA ウィルスは薬剤耐性を獲得しやすい。これまでに Rev や、Rev よりも強く RRE に結合する人工ペプチド・RSG-1.2 ペプチド、RSG-1.2 よりもさらに強く RRE に結合する人工ペプチド・K1 ペプチドとの結合に重要な RRE の塩基が同定されている。さらに、RRE に変異を導入することで、Rev や RSG-1.2 との特異性を調節できることが示されている。つまり、少数の塩基置換により Rev ペプチドのみに結合したり RSG-1.2 ペプチドのみに結合したりと、RRE のペプチド特異性を変えることができる。本章では、これを K1 ペプチドにも拡大・応用し、RRE 内の少数ペプチドの塩基置換を組み合わせることにより 3 種類のペプチド (Rev, RSG, K1 ペプチド) に対し特異性や親和性を予測する形で改変できるかを検討している。まず、これまでに同定された RRE 変異体 5 種類と 33 種類のペプチドに対する特異性を細胞内 RNA-ポリペプチド相互作用検出系を用いて調べた。その結果、Rev・RSG に特異的に結合する RRE 変異体、Rev・K1 に特異的に結合する RRE 変異体、RSG・K1 に特異的に結合する RRE 変異体、RSG に特異的に結合する変異体に分類することができた。次に、これらの塩基置換を組み合わせることによるペプチド特異性への影響について検討したところ、多くの場合ペプチドのそれぞれの RRE 変異体への親和性と、RRE への親和性の差をとると、塩基置換を組み合わせたハイブリッド RRE への親和性はそれらの和となり、予測された新規ペプチド特異性が見られた。例えば、G9 は (Rev, RSG, K1) について (-0.5, 0, -2.5)、G1 は (2, 1, -3.5) で、それらの和は (1.5, 1, -6) となり、実験値 (1, 0.5, -5.5) とほぼ一致し単純な加算性があった。この結果は、新しいペプチド特異性を創り出す上での RNA のモジュール

性・可塑性を示すものであり、RNA-タンパク質相互作用の進化において重要な役割を果たしたものと考えられる。また、このようなアプローチはリカンド結合アプタマーの親和性・特異性の改変にも応用できると評価される。

第4章は、「Facile detection of specific RNA- polypeptide interactions by MALDI-Tof mass spectrometry (MALDI-Tof MS を利用した特異的な RNA-ポリペプチド相互作用検出系の簡便な検出)」である。RNA-ポリペプチド相互作用検出系には、細胞外検出系ではカロリメトリ法、ゲルシフト法、SPR (表面プラズモン共鳴法) などがあり、細胞内検出系にはスリー・ハイブリッド・システム、アンチターミネーション・システムなどがある。しかし、これらの方法には大量の試料、放射線や蛍光による試料の標識、DNA の組換え操作やクローニングなどが必要であるといった短所がある。そこで本章では、少量の試料で簡便に分析できる質量分析を用いて RNA-ポリペプチド相互作用の検出をシグナルの有無を通して評価している。質量分析には、試料調製・操作・解析が最も簡便な MALDI-Tof MS を利用し、試料にはこれまでに詳細な解析がなされている RRE と RRE 結合ペプチドである DLA ペプチド ($K_d = 0.5 \text{ nM}$) を用いた。クエン酸アンモニウムの添加により抑制可能ではあるが、RNA のリボースの水酸基へのアルカリ金属付加による $M+Na$, $M+K$ などのシグナルの分離や、イオン化の際のホスホジエステル結合の開裂により検出器に到達できる分子イオン数の減少などにより、MALDI-Tof MS では RNA の検出が不安定であるため、RNA ではなくペプチドのシグナルに着目した。まず、測定条件検討を行った。RRE と DLA ペプチドを混合し、10 分間のインキュベーション後にマトリックスを添加すると、DLA ペプチドのシグナルは検出されなかった。これは、DLA ペプチドが RRE と複合体を形成し、高分子領域にシフトしたためだと考えられる。この複合体が特異的な親和性であることを示すために、DLA ペプチドが結合しない RRE 変異体と混合し測定したところ、DLA ペプチドのシグナルが検出された。次に、RRE との親和性が低い RLA ペプチド ($K_d = 30 \text{ nM}$) を用いて同様に測定した結果、DLA ペプチドの場合と同様の結果が得られた。従って、この方法は少なくとも解離定数 30 nM 以上の RNA-ポリペプチド複合体に対し使用可能であることが示された。また、異種の複合体としてバクテリオファージの boxB RNA と N ペプチド複合体についても同様の実験を行い、類似の結果を

得た。最後に、簡単なペプチド・ライブラリーからの RNA 結合ペプチドのスクリーニングのデモンストレーションとして、3 種類のペプチドの混合物と RRE を混合し測定したところ、RRE とは結合しない N ペプチドのシグナルのみが検出され、RRE 変異体との混合では全てのペプチドのシグナルが検出された。以上のことから、MALDI-Tof MS を利用した簡便な RNA-ポリペプチド相互作用の検出手法を開発することができたとの結論に至っている。また、MALDI-Tof MS では 96 穴のサンプル・ホルダーが使用可能なため、この方法はこれまでの RNA-ポリペプチド相互作用検出法とは異なり、同時多検体測定の可能性を示唆する成果としても評価できる。

第5章は「総括」として、本研究で得られた結果についてまとめている。

以上のように、本研究では細胞内 RNA-ポリペプチド相互作用検出系を利用し、グルタミンを含む高親和性 RRE 結合ペプチドのコンビナトリアルな解析、少数の塩基置換の組み合わせによる RNA のペプチド結合特異性の調節、および質量分析を用いた簡便な RNA-ポリペプチド相互作用の検出法の開発など多くの成果を得た。これらは、これまでに十分な解明が進んでいなかった RNA-ポリペプチド相互作用や、HIV 阻害剤のデザインに関して有用な知見を提供すると同時に、ウィルス進化や薬剤耐性を得るメカニズムの理解につながると期待される。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分に価値があるものと認める。

博士學位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり掲載する。学位記番号に付した甲は本学学位規則第 3 条第 3 項によるものである。

氏 名	田熊 保彦
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第 64 号
学位授与年月日	2008 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 題 目	環境汚染物質の分解速度に関する定量的解析
論 文 審 査 委 員	主査 小島 紀徳 委員 加藤 明良・坪村 太郎 川島 博之（東京大学大学院准教授）

〔論文審査の要旨〕

本論文は、有害有機物質による土壌・地下水汚染及び水質汚濁の防止もしくは浄化技術について、汚染状況等に即した最適条件の探索、反応装置の設計、あるいは他の方法との比較選択を行うために不可欠である、それぞれの技術による各種有害有機物質分解速度の測定、定量的解析を行うとともに、分解対象物質の特性との関係を論じたものである。

本論文は 4 部で構成されており、第 1 部「序論」、第 2 部「土壌・地下水汚染防止」、第 3 部「土壌・地下水汚染浄化」、第 4 部「水質汚濁防止のための排水処理技術」となっている。

第 1 部「序論」は、第 1 章「環境汚染問題概論」よりなり、環境汚染問題の状況とこれを規制する法律及び現在使用されている浄化技術等についての概論を記し、ついで本研究で対象とする汚染物質とこれに対して従来適用されてきた技術を詳述している。特に、過去の研究例に関しては、他技術との比較が可能となるような、分解速度の定量的解析例が少ないことも述べている。

第 2 部「土壌・地下水汚染防止」は、第 2 章「アルカリを用いた有機リン系農薬の分解」よりなり、農家等で保有している農薬の拡散漏洩による土壌・地下水汚染の防止を目的とし、これらの農薬の分解・無害化法について研究を行っている。対象農薬をパラチオン、フェントロチオン、ダイアジノン、フェントエート及びマラチオンの 5 種類の有機リン系農薬とし、処理技術としては塩基性条件下での加水分解を用いている。それぞれの農薬についての分解反応速度の検討を行い、反応がアルカリ及び有機リン系農薬のそれぞれの濃度に対して 1 次である 2 次反応であることを見いだしている。ただし、フェントエート及びマラチオンは高い分解性を有し、正確な反応速度測定が困難であるとし、その定式化は行っていない。それ以外の 3 化合物については、分解反応速度定数が反応温度に対してアレニウス型の依存性を持つことを示している。この結果からパラチオン、フェントロチオン及びダイアジノンに対しては活性化エネルギーと頻度因子の値を得ている。さらに、頻度因子については化合物の構造から理論計算を行い、実測値と近いことから、予測可能であるとしている。また、それぞれについて分解生成物の同定を行い、中間・副生成物の存在を明らかにしてい

る。なお、それらの毒性についての検討は今後の課題ではあるが、毒性は低いであろうと推測できるとしている。

第3部は3～5の3つの章で構成されており、トリクロエチレンの浄化法としての化学的酸化法の1つであるフェントン反応について詳述している。

第3章「フェントン反応による土壌・地下水汚染の浄化」では Fe(II) イオンを用いた通常のフェントン反応によるトリクロエチレン分解について、両者及び酸化剤である過酸化水素濃度に対する依存性を求め、反応速度定数を得ている。また、土壌中に多く存在するフミン酸共存下での反応速度式の定式化も行い、両者の比較から、過酸化水素濃度が小さいときにはフミン酸による阻害が見られるものの高過酸化水素濃度域ではフミン酸による反応阻害は無視できるとしている。また、上記すべての条件下で、反応初期でトリクロエチレン濃度の急激に低下するとの現象を見だし、この低下はフミン酸の有無に関わらず Fe(II) イオン濃度に依存するとの知見を得ている。以上をすべて包含した、トリクロエチレン濃度変化の定式化を包括的に行っている。

第4章「鉄粉を用いたフェントン反応による土壌・地下水汚染の浄化」では Fe(II) イオンの代わりに鉄粉を用いたフェントン様反応でのトリクロエチレン分解の検討を行っている。実用的には、 Fe(II) イオンを用いた場合に比してカウンターイオンの影響を考慮する必要が無いとの点で優れているが、分解速度の低下が危惧される。同様な速度論的検討の結果、過酸化水素濃度が低いときには2次、高いときにはマイナス1次となることを見だししている。過酸化水素は、トリクロエチレン分解に寄与する OH ラジカル生成と除去の両者の役割を有するためであると考察している。また、この反応速度は、鉄量として同量の Fe(II) イオンを用いたときと比較し、概ね2分の1になる。しかし、大部分の鉄粉濃度が溶解していないことを考えると、鉄粉表面での過酸化水素の OH ラジカルへの分解もしくはトリクロエチレンの還元的分解反応が生じている可能性が示唆されると考察している。

第5章「分解生成物と分解経路」では、フェントン反応によるトリクロエチレンの分解による分解経路と生成物についての検討を行っている。トリクロエチレン分解量と塩化物イオンの生成量とのマスバランスから、トリクロエチレンのほとんどは脱塩素化されていること

を示している。また、微量ではあるがトリクロ酢酸、ジクロ酢酸、クロロ酢酸及びシュウ酸を中間生成物として同定している。これらの物質は生分解性ではあるが、劇物にも指定されていることから、これらの物質の分解速度測定を行う必要性も指摘している。

第4部「水質汚濁防止のための排水処理技術」は、第6章「ソノケミストリーによる排水中有機物質の分解」よりなり、水質汚濁防止のための新規な水中有害有機物質の分解・除去手法であるソノケミストリーの定量的評価法についての検討を行っている。超音波が関与する反応は最近注目された分野ではあるが、速度に大きな影響を与え得る因子である超音波音圧が分解反応速度に与える影響についての定量的な検討はこれまで行われていなかった。本論文では、この検討のために、空間での音圧平均を求め、これと反応速度との関係について検討を行っている。この結果、反応は閾値を超えると生じることが明らかとなり、設計に際しては閾値を越えるようにすることが重要ではあることが示されたといえる。一方、音圧の上昇に伴って反応速度はプラトウになることから、設計上は200 kPa 前後の均一な音圧を持った反応装置が最適であろうと予測している。さらに、最大反応速度は化学物質の疎水性が高まるほど高くなることを示しており、ソノケミストリー的な方法が疎水性の高い物質に対してより有効であるとしている。またこの原理として、疎水性の高いものほどキャビティでの熱分解がされやすいためと説明している。

第5部「結論」は第7章「総括」よりなり、本研究で得られた成果をまとめている。

以上を要約するに、本論文は有害有機物質による土壌・地下水汚染及び水質汚濁に対する防止及び浄化技術について、対象となる有機物質の分解速度が、様々な因子より影響されることを定量的に解析したものであり、汚染防止及び浄化技術選定、設計の際に不可欠かつ有用なものである。さらに、得られた知見に基づき、様々な対象技術のより有効な適用方法の提案も行われている。これらのことから、本論文は、有害有機物質による土壌・地下水汚染及び水質汚濁に対する防止及び浄化技術の今後の様々な展開の可能性を示しており、その工学的意義はきわめて大きいものである。

よって本論文は博士(工学)の学位論文に十分値するものである。

博士學位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり掲載する。学位記番号に付した甲は本学学位規則第 3 条第 3 項によるものである。

氏 名	堀 雅文
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第 65 号
学位授与年月日	2008 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 題 目	ダム排砂による地域環境影響の評価
論 文 審 査 委 員	主査 小島 紀徳 委員 加藤 明良・坪村 太郎 川島 博之（東京大学大学院准教授）

〔論文審査の要旨〕

富山県黒部川の出し平ダムで、平成 3 年 12 月、ダム湖に堆積した土砂等を下流に排出するための排砂が実施された。当初の予想では排出される土砂のほとんどが粒径の大きな砂礫分とされ、これらの土砂は河川敷内でその大部分が沈降し、濁質による海域での拡散も通常の洪水程度とされていた。排砂は 12 月 11 日午前 0 時から開始された。しかしながら、予想に反して土砂はダム湖底に堆積した枯れ葉等の腐食した有機物を多く含み、ダム湖底での嫌気性分解によりヘドロ状になっていたため、排出された底泥は海域まで流下した。排砂は 3 日間で中止されたが当初の計画排砂量を 16 万 m³ 上回る 46 万 m³ に達し、下流域の農業、漁業に大きな影響がもたらされた。

本研究は、このような背景の下で、下流への影響をより低減するための排砂方法に関する指針を得ること及び排砂時の土砂挙動の概要把握を目的として実施されたものであり、今後の各所での排砂実施に際する指針ともなるべきものである。

本論文は、6 章で構成されている。第 1 章は「序論」、第 2 章は「出し平ダム排砂に伴う農業影響」、第 3 章は「出

し平ダム排砂に伴う魚介類への影響」、第 4 章は「ダム湖堆積物の嫌気性分解速度の測定及び必要排砂頻度の推定」、第 5 章は「排砂データの時系列分析」、第 6 章は「結論」である。

以下では、各章での具体的研究成果について記す。

第 1 章では、出し平ダム及び周辺地域の概要、出し平ダムでこれまでに行われた排砂の概要、排砂に伴う環境問題に関する既往の研究について述べている。ダム排砂に伴う環境問題については、いくつかの研究事例があるが、主として、ダム排砂に伴う環境問題の個別的側面、例えば、排砂に伴う河床の上昇による魚類への影響に関する研究、排砂泥の起源に関する研究、排砂土砂の流下中での沈降に関する研究等であり、本論文の対象としたダム排砂の影響を総合的に研究した事例は無いことを述べている。

第 2 章では、排砂による農業への影響について検討している。黒部川出し平ダムからの排砂により、ダム湖に堆積した土砂が黒部川に排出される。この土砂が用水に混ざり圃場に流入することが水稻の生育に与える影響を検討するため、黒部川扇状地内の圃場で実験を行っている。出し平ダムから採取した土砂を、圃場に設置した試

験区に散布し、水稻の生育、収量等を調査している。検討初年度には、苗の活着期及び穂ばらみ期への影響を調査するため、5月及び8月に土砂を散布した。活着期に散布した場合は、茎数には土砂散布の影響はあったが、収量については影響が見られなかったとしている。穂ばらみ期に散布した場合では草丈、茎数、収量のいずれにも影響はなかったとしている。次年度は、活着期への影響を再調査するため、5月に土砂を散布し、圃場に流入する用水の土砂濃度が10,000mg/L以下であれば、生育状況、水稻の養分、跡地土壌の化学特性、収量のいずれについても影響がないことを明らかにしている。

第3章では、排砂に伴う魚介類への影響について検討している。出し平ダムからの排砂による漁業環境への影響が発生したことから、室内、黒部川及び黒部川河口海域で実験を行っている。一部の魚種ではSS（懸濁浮遊物質）濃度の高い濁水で、濁水の影響とみられるヘモグロビン値の上昇及び活性の低下、忌避行動が確認されたが、比較的短期間で回復の傾向を見せたとしている。一定濃度以下では濁水の影響が見られないケースもあったとしている。実験から、SS濃度の最高値が8,000mg/L程度で、かつ、排砂期間が数日であれば、魚介類への影響は許容できるとの結論を得ている。

第4章では、ダム湖に堆積した土砂の嫌気性分解速度について検討している。ダム湖堆積物は、時間の経過とともに嫌気性分解が進行するため、排砂した場合の下流域での生態系への被害を最小限度に押さえる必要性から、嫌気性分解が始まる前に排出することが望ましい。ダム湖堆積物が嫌気性分解を活発に起こし始めるまでの期間の温度依存性について検討することにより、ダム排砂の頻度決定の指針を与えることを目的としている。出し平ダム湖から採取した堆積物を使用し、カラム実験と回分実験を行っている。カラム実験の結果、水温15℃の場合は水温25℃の場合より、嫌気性分解反応速度が約1/3倍となること、また、回分実験の結果から25℃では、実験開始後約30日間で嫌気性分解が始まることがわかったとしている。これらの実験と出し平ダム湖水温の経年変化から、出し平ダムでは、毎年、湖水温度が上昇する夏前に定期的に排砂することが望ましいとの結論を得ている。

第5章では、平成7年以降の10年間にわたる出し平ダムの単独排砂、出し平ダム・宇奈月ダム連携排砂時のSS及びCOD（化学的酸素要求量）に関して時系列解析を行っている。解析の結果、出し平ダム直下でのSS、CODは下流地域より高いものの、宇奈月ダム直下から河口付近までの下流3カ所ではSS、CODに大きな差違

はみられないことがわかったとしている。つまり、宇奈月ダムから排出されたSS及びCOD成分は海域まで達することがわかったとしている。また、宇奈月ダム完成後の平成13年の連携排砂では宇奈月ダムで排砂量の96%以上が沈降していることがわかったとしている。しかし、平成14年以降は宇奈月ダムの沈降効果は年々減少していることがわかったとしている。また、公表されているダム湖底深さから推定した排砂量と流量及びSSの観測データから算出した排砂量とはマスバランスがほぼとれており、両者の精度が高いこと、また平成14年以降は出し平ダムから排出された土砂とほぼ同量が宇奈月ダムを通過し海域まで達していることが確認されたとしている。これにより、ダム排砂時の土砂の挙動は概ね把握できたとしている。

第6章では、以上の研究成果からの結論として、下流への影響を低減する排砂方法としての以下の指針をまとめている。

①排砂は毎年、夏前に行う。

②排砂の期間は、数日とする。

③排砂に伴うSSの最高濃度を約10,000mg/Lとする。

以上を要約するに、本論文は黒部川の状況と、他流域ダムで明らかになっている環境問題とを概説した上で、本ダムからの排砂が下流域に与える影響について、統計的手法による農業影響評価、濁水の魚類生理機能の点からの評価をおこない、さらにダム湖堆積物の嫌気性分解速度に基づく推定必要排砂頻度の検討から、これが下流域に影響を与えない排砂頻度を検討している。このような検討に基づいて行われたその後の排砂実績についてさらに時系列分析を行い、その排砂法の評価までをも行っている。以上の様に、本論文では、長期間の実績に基づく研究成果から、下流への影響を低減するための排砂方法の指針についてまとめており、今後世界で注目される水力発電を含めた水資源有効活用促進と、それに伴う地域環境負荷低減のための重要な知見をもたらしていることから、その工学的意義はきわめて大きいものである。

よって本論文は博士(工学)の学位論文に十分値するものである。

博士学位論文審査要旨

成 蹊 大 学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり掲載する。学位記番号に付した甲は本学学位規則第 3 条第 3 項によるものである。

氏 名	山口 美香
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第66号
学位授与年月日	2008年 3 月31日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 題 目	Studies on Synthesis of Heterocyclic Metal Complexes and Their Application to Chemotherapeutic Agents for Diabetes and Cancer
論 文 審 査 委 員	主査 加藤 明良 委員 小島 紀徳・坪村 太郎 徳岡 由一(桐蔭横浜大学准教授)

〔論文審査の要旨〕

近年生活習慣の変化や生活環境の変化に伴って、生活習慣病の発症率が高くなってきている。その生活習慣病には、心臓病、脳血管障害、糖尿病、白内障など様々なものがあるが、中でも糖尿病は高い発症率を示している。また、日本ではガンは心疾患、脳血管疾患、肺炎などを抑え死因トップでありしかも増加の一途をたどっている。そこで本学位論文では、糖尿病とガンの新規治療薬の開発に関する基礎研究を行うこととした。

糖尿病患者は現在世界で1億9000万人を超えているといわれ、2030年までに倍増すると予想されている。糖尿病は大きく1型糖尿病と2型糖尿病の2種類に分類される。1型糖尿病はインスリンの絶対的不足により発症し、その治療にはインスリンの皮下注射のみが行われており、これは患者にとって大きな負担となっている。そのためこれに代わる経口投与可能な薬の開発が望まれている。一方2型糖尿病はインスリン分泌異常やインスリン抵抗性によって起こり、その治療には食事療法、運動、化学療法剤の投与が行われているが、

これらの薬には副作用があるため、これらに代わる薬の開発も望まれている。近年、バナジウムや亜鉛錯体の血糖降下作用が報告され注目されているが、錯体の報告例が少なく系統的な研究がなされていないのが現状である。本学位論文は、ピリミジノンおよびチアゾールチオン類の金属錯体を合成し、1) 疎水性とインスリン様活性、2) 絶対配置とインスリン様活性、3) Hammettの置換基定数とインスリン様活性等を評価し、新しい化学療法剤の開発を目指した研究をまとめたものである。細胞死にはネクロシスとアポトーシスがあり、ネクロシスが受動的な細胞死で、死に際に周囲の細胞に悪影響を与えてしまうのに対し、アポトーシスはプログラム細胞死とも呼ばれる細胞の自殺のことであり、周囲の細胞に悪影響を与えることなく食食除去される。アポトーシスは基本的な生命現象だけでなく、ガン、エイズ、アルツハイマーなどの様々な疾病の発症に深く関わっていることが明らかとなってきている。中でもガンでは、細胞増殖の亢進とアポトーシスの抑制が関与していることが知られている。したがって、アポトーシスをガン細胞のみに特異的に誘発できる物質を見出すことができれば

それは有力なガン治療薬になり得ると考えられる。近年、ルテニウム、亜鉛、バナジウム錯体のアポトーシス誘導活性が注目されているが、その報告例は非常に少ないのが現状である。そこで、本研究ではアルキル鎖長を容易に変えうるピリミジノンのバナジル錯体を合成し、そのアポトーシス誘導活性を評価することをもう一つの目的とした。

本学位論文は8章からなっており、第1章の「序論」では、これまでのこの分野における研究内容を解説しながら本研究の目的と意義について述べている。

第2章は「複素環系二座配位子とその金属錯体の合成」について述べている。第1節は1-ヒドロキシ-2(1*H*)-ピリミジノン類の合成である。市販の*N*-ヒドロキシフタルイミドを出発原料とし、5段階の反応を経て1-ベンジルオキシ-4-(1',2',4'-トリアゾリル)-2(1*H*)-ピリミジノンを得た。このピリミジノンとアルキルアミン類、もしくはアミノ酸誘導体を反応させることにより4-置換-1-ベンジルオキシ-2(1*H*)-ピリミジノン類を得た。最後に接触還元による脱ベンジル保護を行い、4-置換-2(1*H*)-ピリミジノン類を得た。第2節は3-ヒドロキシチアゾール-2(3*H*)-チオン類の合成である。市販の*p*-置換アセトフェノンを出発原料とし4段階の反応を経て、二座配位子である3-ヒドロキシ-4-置換チアゾール-2(3*H*)-チオン類を得た。第3節は金属錯体の合成である。上述の二座配位子と硫酸亜鉛または酢酸亜鉛を反応させることにより対応する亜鉛錯体を合成した。また、硫酸バナジルと反応させることによりバナジル錯体を合成した。

第3章は「二座配位子および金属錯体の物理的・化学的性質」について述べており、8節からなっている。第1節は二座配位子のp*K*_a値の測定であり、1-ヒドロキシ-2(1*H*)-ピリミジノンのp*K*_aが8.1、3-ヒドロキシチアゾール-2(3*H*)-チオン類のp*K*_a値が3.9-4.6であることがわかり、4位の*p*-置換フェニルの置換基効果が見られた。第2節は金属錯体のオクタノール/水分配係数の測定であり、1-ヒドロキシ2(1*H*)-ピリミジノンの亜鉛・バナジル錯体いずれも4位のアルキル鎖が長くなるにつれ疎水性が増大することがわかった。第3節はバナジル錯体のUVスペクトル測定であり、780nm付近に禁制のd-d遷移に基づく吸収が観測されたことからこれらの錯体が4価であることが確認された。第4節は3-ヒドロキシチアゾール-2(3*H*)-チオン金属錯体のIRスペクトル測定であり、置換基によってC=S伸縮振動の波数が大きく変化することがわかった。第5節はバナジル錯体のCVスペクトルの測定で

あり、酸化還元反応が可逆的でないこと及び錯体が酸化に対して比較的安定であることがわかった。第6節はチアゾールチオン亜鉛錯体のX線結晶構造解析であり、中心金属に対しトランス配位構造をとり、アピカル位に溶媒が配位したピラミッド構造であることが明らかとなった。第7節は亜鉛錯体の酸性条件下での安定性を¹H-NMRを用いて評価した結果について述べており、亜鉛錯体がp*D* 4付近までは安定に存在するが、p*D* 2付近で配位子が解離していることが示唆された。第8節は光学活性ピリミジノンと加水分解酵素の反応について述べている。L体ではほとんど反応は進行しなかったのに対し、D体では一定濃度まで反応が進行し、反応速度定数、最大速度、酵素との親和性を示すミカエリス定数を算出することができた。

第4章は「金属錯体の試験管内・生体内活性試験」について述べており、3節からなっている。第1節では試験管内インスリン様活性を、脂肪細胞からの遊離脂肪酸FFAの放出を50%抑制する濃度IC₅₀値によって評価した。その結果、アルキルアミンを導入したピリミジノン亜鉛錯体は、疎水性が高すぎても低すぎても活性を示さず、疎水/親水バランスが重要であることが示された。また、そのバナジル錯体は疎水性が高いほど高いインスリン様活性を示した。さらに、ピリミジノンにアラニン残基を導入した二座配位子亜鉛錯体の生体外インスリン様活性は、L体よりもD体の方が有意に高い活性を示した。つまり天然のL体より、非天然のD体の方がより高い活性を有することが明らかとなった。

チアゾールチオン亜鉛錯体の試験管内インスリン様活性を測定した結果、置換基の種類に関係なくいずれもIC₅₀値が35 μMレベルと高い活性を示し、しかもこれまでに報告されている複素環金属錯体の中で最も高い活性であった。これに対し、バナジル錯体では強い電子求引性置換基であるニトロ基を導入したものがそのIC₅₀値が0.08mMと最も高い活性を示した。またこれらのバナジル錯体では、Hammettの置換基定数が大きくなるほどその活性が高くなり、置換基定数と活性の間に相関があることを初めて見出した。第2節では高い試験管内インスリン様活性を示した錯体についての生体内活性試験について述べている。チアゾールチオンバナジル錯体のニトロ体とクロロ体について糖尿病モデル動物であるSTZラットを用いた生体内試験を行った。それぞれ、腹腔内に3mg V/kg体重で14日間投与した結果、投与1週間後から血糖値の低下が見られたが、コントロール群と比較して有意

差は認められなかった。同様にニトロ体とクロロ体亜鉛錯体についてもKKA_yマウスを用いて生体内活性試験を行った。14日間血糖値にあわせて投与量を調整し、腹腔内へ投与した。その結果、ニトロ体では投与前と比較して約200mg/dL, クロロ体では約300mg/dLの血糖値の低下が認められた。また、その間に体重の大きな変化が見られなかったことから、これらの錯体による体重減少などの副作用がないことが示された。また、14日間の投与終了後に行った糖負荷試験においても、亜鉛錯体を投与した群ではコントロール群と比較して有意に血糖値が低下していることから、耐糖能の改善が見られた。さらに、HbA1c, 血圧, 血清レプチン濃度, 血清インスリン濃度が低下し改善されていることが明らかとなった。つまり、これらの血糖降下作用が長期にわたって持続的であり、2型糖尿病の症状の一つであるレプチン抵抗性とインスリン抵抗性を改善させることが明らかとなった。さらにチアゾールチオンの4-メチル体亜鉛錯体について、生体内試験を経口投与によって行った。14日間10mg Zn/kg体重で経口投与した結果、投与終了時には投与前と比べて約300mg/dLの血糖値の低下が見られ、この間体重の大きな変化は見られなかった。また、HbA1c値を低下させていることから、この血糖降下作用が長期にわたって持続的であることが示された。この亜鉛錯体は、経口投与で血糖値降下作用を示した世界初の例であった。第3節は、アルキルアミノ基が置換したピリミジノンバナジル錯体のアポトーシス誘導活性について述べている。まず接着性のヒト肝ガン細胞Chang Liver細胞についてその増殖阻害能を評価した。参照化合物としてアポトーシス誘導活性が報告されているお茶成分のエピガロカテキンガレート(EGCG)、また無機塩としてVOSO₄とNa₃VO₄を用いた。Chang Liverの細胞懸濁液に錯体のDMSO溶液を添加し、37℃, 5% CO₂下、48時間培養を行った。その結果何も添加していないコントロールとDMSOのみを添加した系では細胞の増殖が確認されたが、錯体を添加した系では増殖が抑制されていることがわかった。コントロールの生細胞数を100%としたときのそれぞれの細胞の生存率を算出したところ、4価VOSO₄の方が5価Na₃VO₄よりも高い増殖阻害能を有することが明らかとなった。また、バナジル錯体ではオクチル以上の長い側鎖を有する疎水性錯体では生細胞はほとんど観測されず、EGCGよりも高い増殖阻害能を有することも明らかとなった。次に、ヒト組織球形腫瘍細胞U937細胞を用いて増殖阻害能の評価を行った。活性

の強さは、細胞の増殖を50%抑制する濃度、IC₅₀値として評価した。その結果、U937細胞においてもバナジウム4価の方が5価よりも高い活性を示した。また、EGCGのIC₅₀値を1000nMとした時、エチルからヘキシルアミノ基が置換した錯体では数100nMであったのに対し、オクチルからテトラデシルアミノ基が置換した錯体ではその活性は数nMとEGCGの約300倍高い活性を示した。最後に、これらの細胞死がアポトーシス由来であるか否かを調べるためにアガロースゲル電気泳動を行った。その結果、アポトーシスを起こしている細胞に特徴的なDNA断片化に由来するラダーが確認されたことから、細胞死がアポトーシス由来であることが示唆された。

第5章は「総括」であり、本研究で得られた結果についてまとめている。

最後に「補足資料」として、研究で得られた新しい化合物の詳細な合成法やスペクトルデータや元素分析の結果、引用した参考文献、レフェリー付学術論文や国際会議や国内学会での発表を付記している。

以上のように、本研究では新規に合成した複素環二座配位子-金属錯体が高いインスリン様活性を示すことや低濃度でガン細胞にアポトーシスを誘導できることを明らかにすることができた。また、これらの研究を通して、糖尿病治療薬やガン治療薬の開発に対して新しいリード化合物を提供することができた。よって本論文は博士(工学)の学位論文として十分価値があるものと認める。

博士学位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり掲載する。学位記番号に付した乙は本学学位規則第 3 条第 4 項によるものである。

氏 名	岩崎 博
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	乙第 69 号
学位授与年月日	2008 年 3 月 5 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 題 目	セルロース系バイオマスを用いたエタノール製造プロセスの設計・評価
論 文 審 査 委 員	主査 小島 紀徳 委員 坪村 太郎・加藤 明良 山田 興一（特別研究招聘教授）

〔論文審査の要旨〕

地球温暖化抑制のための一手段として、バイオマスエネルギーの利用拡大が望まれるが、そのためにはバイオマスエネルギーの一層のコスト削減が必須である。本論文は、セルロース系バイオマスである、コーンストーバとキャッサバパルプを用いたエタノール製造プロセスの設計・評価を行い、製造コストの削減のための合理化指針を提案している。さらにセルロース系バイオマス資源の確保のためには、農地と競合しない新たなバイオマスとして樹木が注目されることから、その植林可能な地域の拡大手法を提示している。

本論文は、序論、本論 5 章および結論から構成されている。本論第 1 章は地球温暖化とバイオエネルギーの利用、第 2 章は燃料用バイオエタノール、第 3 章は、コーンストーバを原料とするエタノール製造プロセスの設計、第 4 章は、キャッサバパルプを原料とするエタノール製造プロセスの設計とシステムの評価、第 5 章は、セルロース系バイオマスの育成について、となっている。

本論第 1 章「地球温暖化とバイオエネルギーの利用」

では、地球温暖化の要因が大気における温室効果ガスの蓄積であり、人為起源の炭酸ガスの蓄積の効果が大きいこと、その一方、地球規模の炭酸ガスの収支から、農地拡大による森林の減少も寄与が大きいことを概説している。このことから本論文の一部を構成する、農地との競合を避けながらもセルロース系バイオマスを生産する場の必要性を述べている。世界の一次エネルギーの使用量とバイオエネルギー使用量データから、化石燃料の代わりにバイオエネルギーの使用拡大が必要であると主張している。世界におけるバイオエネルギーの供給可能性を推定し、現状でも残渣バイオマスによる実質的バイオエネルギー供給可能性が化石燃料供給量の 7 % 程度存在することを示している。バイオディーゼル、バイオエタノールなど代表的なバイオマスの変換技術と特徴などを概説し、セルロース系バイオマスからのエタノール製造の重要性と、本論文の背景と目的を明示している。

本論第 2 章「燃料用バイオエタノール」では、バイオエタノールの生産と価格の現状、トウモロコシ・サトウキビを原料とするエタノール製造プロセスとコスト、セルロースを原料とするエタノール製造プロセスと、合理化検討の基準としたアメリカの National Renewable

Energy Laboratory(NREL)で開発されている製造プロセス、設備費用と製造コストなどを詳述している。本論文の主要部分を構成する、セルロース系エタノール製造プロセスの合理化を検討すべきポイントが、原料バイオマスの選択、前処理工程の合理化、糖化・発酵工程の合理化と精製工程の合理化であることを明らかにしている。

本論第3章「コーンストーバを原料とするエタノール製造プロセスの設計」は、本論文の根幹をなす章であると考えられる。バイオエタノールがガソリンに対して競争力を持つために、目標製造コストを22円/kg以下(原油価格:30\$/bl ベース)と設定して合理化を検討している。以下では各単位工程毎に、現時点での研究成果をもとに、具体的な合理化手法を提案し、詳細設計に基づく評価を行っている。

前処理工程としては、従来法の硫酸法に比して高温短時間での処理が可能な水熱処理法の利用を提起している。その詳細設計から、設備費の削減などによる製造コスト削減が可能であり優位性が高いプロセスであることを明らかにしている。

発酵工程では、形質転換されたバイオ触媒の開発目標性能を設定し、かつ嫌気条件下で高濃度のバイオ触媒を用いた高速度発酵法を提案している。その詳細設計から、発酵のための栄養素費や設備費の削減などによる製造コスト削減が可能であり、優位性あるプロセスであることを明らかにしている。栄養素費が製造コストに大きな影響を与えることから、経済的な発酵条件の選択と開発は、醗酵効率の良いバイオ触媒の開発と同等に重要であることを明らかにしている。

精製工程では、蒸留法、膜分離法および吸着分離法の得失を考察し、エタノールの精製エネルギーと設備費用の観点から最適な組み合わせを構築・提起している。エタノールの品質を考慮して精製工程の最適プロセスを構築し、蒸留で酢酸などの不純物を分離除去したのち、省エネルギー分離法である膜分離と高純度精製法である吸着分離法(PSA法)を組み合わせたハイブリッド精製法が優位であることを明らかにしている。

以上、これらの斬新な各単位工程を組み合わせた新規プロセスを構築し、さらに本全合理化プロセスの定量的評価を行い、合理化検討の基準としたNRELプロセスに対し、コスト削減、特に固定費部分での半減が可能であることを明らかにしている。

本論第4章「キャッサバパルプを原料とするエタノール製造プロセスの設計とシステムの評価」では、キャッ

サバパルプを原料とした場合の最適合理化プロセスを、前章と同様な手法により構築・提起している。デンプンを含むキャッサバパルプを用いた場合には、前処理工程に水熱加水分解法を適用すると、糖化工程は省略出来る可能性があることが、前章と大きく異なる点である。高速度発酵法とハイブリッド精製法の組み合わせにより、エタノール製造コストが目標コストの22円/kg程度に低減できることを明らかにしている。タイにおけるキャッサバパルプを原料とするエタノール製造プラントのシステム解析を行い、最適な立地、設備数、設備規模などを明らかにしている。

本論第5章「セルロース系バイオマスの生育について」では、農地との競合を避けながらもセルロース系バイオマスを生産する方法として乾燥地植林を提言している。対象樹木は *Eucalyptus camaldulensis* であり、光合成停止時、萎れ発生時および枯れ死に至る時の水分条件を実験により求め、枯れ死を回避するための条件を明らかにしている。さらに、乾燥過程での植物体及び土壌の水収支を定量的に把握し、植物が生育限界水分条件に達するまでの時間から、乾燥地における水管理が必要となる条件を提示している。

「結論」では本論文の総括を述べている。

本論文の学術的価値は、まず、セルロース系のバイオマスであるコーンストーバを原料とするエタノールプロセスについて、現在NRELで開発されているプロセスに比して、抜本的な合理化となる斬新なプロセスを提案し、その定量的解析に基づいた最適化を行い、コスト低減の可能性を示すとともに、今後の重要な研究開発課題を明確に示唆した点にある。加えて、原料転換あるいは原料生産といった観点でも広い視野から検討を加え、新たな知見を得ている。

以上のように、本論文は、今後のセルロースを原料とするエタノールプロセスの開発・実証において、開発指針と開発課題の設定に有意義な示唆を与える、独創性の高い価値ある研究である。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文に十分値するものと認める。

博士學位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり掲載する。学位記番号に付した甲は本学学位規則第 3 条第 3 項によるものである。

氏 名	渡邊 大
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第 67 号
学位授与年月日	2008 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 題 目	頭部外傷の生成機序に関する研究
論 文 審 査 委 員	主査 弓削 康平 委員 廣田 明彦・三角 正明・神田 芳文

〔論文審査の要旨〕

脳は生命活動維持の中核という生物学的観点からだけでなく人間が人間らしく生産的活動を行うための思考の中核であるという社会的観点からも最も重要な器官といえる。しかし何らかの原因で損傷を受けても脳の神経細胞は基本的には分裂、再生を行わないため後遺障害が発生しやすい器官でもある。ゆえに自動車における衝突安全の分野では乗員あるいは歩行者が事故時に脳に重大な損傷を受けないよう十分に配慮することは非常に重要である。ところが頭部外傷における脳損傷の発生メカニズムについては未だ不明な点が多い。例えば、脳挫傷、急性硬膜下血腫に代表される局所性脳損傷(focal brain injury)において、しばしば衝撃位置と反対側に損傷が発生することがあり、これを対側損傷(contrecoup injury)と称するが、なぜそのような現象が起こるのかよくわかっていない。もちろん様々な仮説が提案されており、その代表的な諸説としては対衝撃側に生じる負圧によりキャビテーションで損傷するという圧力損傷説、頭蓋と脳の相対運動の差によるせん断ひずみが耐性を超えて損傷に至るとする応力損傷説があるが依然として決定的な根拠を見出せてはいない。またびまん性脳損傷とは意識障害に基づく臨床診断名であるが、重篤な場合を除き画像

所見での明らかな組織異常が認められないため X 線 CT や MRI の画像診断装置が発達した現代においても意識障害と解剖学的損傷との因果関係について明らかになっていない病態である。一般的に交通事故により発生しやすいことが知られているが、明確な所見が無いため有効な治療手段が無く、また損傷部位の特定が困難なため傷害と事故との因果関係が認められず後遺障害認定から漏れる恐れがあり、社会的問題もはらんだ病態である。

そこで本研究では数値シミュレーションによって衝撃による脳損傷メカニズムを現象として捉え、その全貌を解明すべく局所性およびびまん性脳損傷メカニズムについて検討を行った。

本論文は全 8 章からなり、各章での内容は次のように要約される。

第 1 章では、本研究の背景および目的について述べた。

第 2 章では研究対象である人体頭部の力学的構造および頭部外傷の分類について述べた。脳の神経細胞は基本的に分裂、再生機能はないため皮膚、骨、硬膜からなる多層構造からなる外殻構造に守られている。また右脳と左脳の間や大脳と小脳の間には硬い膜組織で仕切られている。頭部外傷においては大別すると頭蓋骨骨折を除き局所性脳損傷とびまん性脳損傷に分類されている。局

所性脳損傷は肉眼により視覚的に確認可能な損傷であるとし、損傷の形態およびそれができる部位により硬膜外血腫、硬膜下血腫、脳挫傷、脳内血腫のように名称が別れている。一方、びまん性脳損傷の“びまん”とは広範囲という意味であるので、広範囲の脳損傷ということになるが、分類上びまん性脳損傷とは意識障害に基づく臨床診断名であり、損傷箇所を視覚的に確認されるかどうかは問題ではないと定義されている。意識障害の持続時間により脳震盪、びまん性軸索損傷と分類されている。重篤な場合を除き画像所見での明らかな組織異常が認められないためX線CTやMRIの画像診断装置が発達した現代においても意識障害がなぜ起きるのかすらよくわかっていない病態である。

第3章では数値解析に用いた頭部有限要素モデルの構築法およびモデルの詳細について述べた。脳の損傷メカニズムを数値的アプローチにより解明するためにはより信頼性の高い頭部モデルが必要である。そこでモデル構築にはボクセル法を採用した。この手法はCT(Computed Tomography)やMRI(Magnetic Resonance Imaging)等による断層画像の画素(ピクセル(Pixel))に断層間分の厚みを持たせ、積層させることにより三次元モデルを構築し、さらにそのボクセル一つ一つを有限要素として数値解析を行う手法である。このボクセル法は断層画像さえあれば比較的容易に三次元モデルを構築することができるほか、モデリングの際に人工的に手を加える余地が極めて低いので生体が持つ微妙な非対称性や突起物など生体独特の形状を余すことなく再現することが最大の利点である。4000万要素の高精細な頭部モデルを構築したが我々の有する計算機環境を考慮し、本研究では122万要素からなる頭部モデルをシミュレーションに用いている。

第4章ではFEMコードへの定式化および材料モデルについて述べた。本研究では、100万要素超という大規模モデルの計算を可能とするため、人体頭部モデル解析用に3次元8節点ソリッド要素FEMコードを開発した。衝突のような時々刻々と変化していく問題を扱う場合、大別するとNewmark- β 法に代表される連立方程式を解く解法である陰解法と中心差分法に代表される漸化式を解く陽解法とがある。それぞれ一長一短があるが、本研究では時間増分に厳しい制約がある反面、大規模問題を扱える陽解法を採用した。また、定式化は節点位置を逐次更新していくUpdated Lagrange法による定式化、完全積分要素およびFlanaganらによる仮想剛性、仮想粘性を付加するアワーグラスコントロールを用いた一点積分要素を採用し、さらにMPI(Message Passing Interface)

による並列化を施した。また材料モデルは弾性体のほか塑性流れ則に基づく弾塑性体、Maxwell粘弾性体を扱えるコードである。

第5章では各生体組織の力学的材料特性について検討を行い、続いて構築した頭部モデルについて妥当性を検証するため、過去に行われた死体実験をシミュレートし、その応答を死体実験結果と比較したことを述べた。衝撃下における頭部は並進運動および回転運動をとまなう。このとき頭蓋内では頭蓋骨内側と脳表との相対運動差の顕在化が予測され、脳表面と硬膜内側に満たされている脳脊髄液(以下CSF)の取り扱いがより重要となってくる。そこで10[ms]程度の現象の追跡に際してCSFは流体としての運動はほとんど無いとみなしMaxwell粘弾性モデルの1列目のみを用いることで粘性挙動を再現した。なお、境界面であるCSF-硬膜、CSF-脳は節点共有としてモデル化している。本来ニュートン流体において、それに発生するせん断応力はひずみ速度に依存するが、ここでは粘弾性体として扱うことで固体同様、応力速度とひずみ速度の関係で表される。CSFの物性値についてはほぼ水であると仮定し、体積弾性率を $K = 2.19 \times 10^9$ [Pa]、せん断弾性係数は非常に低い値 $G = 500$ [Pa]とした。また水の粘性係数はおよそ $\eta = 1.0 \times 10^{-3}$ [Pa · s]程度であることからせん断応力の緩和時間は $T_G = 2.0 \times 10^{-6}$ [s]となる。さらに、体積弾性に関する応力緩和はしないので静水圧応力に関する応力緩和時間は無限大とした。これら使用するCSFの物性値の妥当性を検証するために水で満たされたアクリル球の落下実験および同様のシミュレーションを実施し圧力応答の比較を行い、実験結果と良好に対応することを確認し、大きな問題はないと判断した。そのほかの物性値に関しては既存の報告を参照している。脳実質の材料特性については様々な物性値が提案されているが、そのせん断弾性率は 10^4 から 10^5 [Pa]オーダー程度と数値に幅があり、材料モデルも単に弾性体として提案されているものや粘弾性体として提案されているものと様々であるが、本研究においては粘弾性体として扱った。また骨を弾塑性体、表皮、膜組織を弾性体とし、軟組織については脳実質のそれと同等として与えた。参照した死体実験では頭蓋内各所に圧力センサを埋め込み、インパクトによる前方打撃を与え、圧力を測定している。圧力測定位置である前頭骨(Frontal)、頭頂骨(Parietal)、後頭骨(Occipital)および後頭蓋窩(Posterior fossa)の4箇所について比較した結果、良好に一致しており開発したモデルが頭部外傷について解析を行うのに十分な妥当性を有するものであることを確認した。

第6章では本章では局所性脳損傷の発生メカニズムについて検討を行ったことを述べた。局所性脳損傷の発生メカニズムについて提案されている諸説として応力損傷説と圧力損傷説があるが、はじめにそのどちらがより臨床傾向に近いのか検討を行った。前頭部、後頭部いずれに衝撃を得た場合も前頭部の脳に損傷を受けやすいという臨床報告に関連し、前頭部及び後頭部衝撃解析を実施した。その結果、圧力による損傷評価では臨床報告にある脳損傷位置の傾向を説明し難いのに対し、**Von-Mises** 応力による損傷評価では、脳損傷傾向及び臨床的な損傷好発部位と高い相関性があることを確認した。またこのとき前頭部衝撃、後頭部衝撃いずれにおいても前頭蓋底骨の大きな変形がみられ、これにより前頭葉下面の脳実質に応力が発生することが示唆された。この傾向は前頭蓋底骨が薄いことに注目した簡易モデルによっても確認できた。これらのことから局所性脳損傷は応力起因であり、前頭葉下面の損傷は前頭蓋底骨の変形により発生するとの仮説を提案した。

第7章ではびまん性脳損傷の重症型であるびまん性軸索損傷に注目した解析を行ったことを述べた。びまん性軸索損傷は脳白質全域の傷害と考えられているが、典型的な傷害部位は脳幹や脳梁であり、脳白質全域の傷害と考えるだけではびまん性軸索損傷の臨床症状すべてを説明できない場合がある。そこでびまん性軸索損傷の本質について検討を行い、さらに損傷メカニズムについて考察を行った。サルを用いてびまん性軸索損傷を再現した実験報告に関連し発生しやすいとする側頭部方向の回転衝撃解析を実施した。その結果、脳幹および脳梁、側頭葉内側面などの大脳辺縁系に高い応力が発生することを確認した。これらのシミュレーションにおける高応力部位の局在機能とびまん性軸索損傷での後遺障害がすべて符合し、その部位の局在機能の観点からも十分にびまん性軸索損傷の臨床的特長を説明することができた。これによりびまん性軸索損傷は“びまん性”の傷害ではなく脳幹、大脳辺縁系の傷害こそがびまん性軸索損傷の本質なのではないだろうかという仮説を提案した。さらに、この応力発生メカニズムについて検討を行うために、大脳鎌および小脳テントを取り除いた頭部モデルにより解析を行った結果、取り除いたモデルでは脳梁や大脳辺縁系には応力が集中しないことが確認された。この結果、びまん性軸索損傷にしばしば見られる脳梁や大脳辺縁系の損傷は各脳を隔てている大脳鎌、小脳テントが影響を及ぼしているものと考えられる。

第8章は結論であり、本研究の成果、今後の展望および課題がまとめられている。

以上のように本研究は精密な人体頭部モデルを作成し、数値シミュレーションによって、衝撃を受ける頭部の損傷発生メカニズムを説明したものであり、その工学的な有用性は高いと判断される。よって本論文は博士（工学）の学位論文として十分に値するものと認める。

博士學位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり登載する。学位記番号に付した乙は本学学位規則第 3 条第 4 項によるものである。

氏 名	箕 宗徳
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	乙第70号
学位授与年月日	2008年 3 月 5 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文題目	授業ライフサイクルマネジメントを考慮した e ラーニングによる授業設計
論文審査委員	主査 渡邊 一衛 委員 岩崎 学・上田 徹・大倉 元宏 玉木 欽也（青山学院大学教授）

【論文審査の要旨】

本論文は、大学における授業の設計・開発に対して授業ライフサイクルマネジメントという新しい概念に基づき、授業に関する情報の構造化を提案していること、講義と実習により問題解決学習、協調学習の実現を図り e ラーニングによる授業の設計・開発手法として確立したこと、この手法を用いて授業を具体化し、継続的な改善に結びつけた点に特徴がある。

現在の大学などにおける高等教育では、少子化や企業の人材ニーズの変化などにより、魅力のある教育カリキュラムが求められている。近年、大学では、産業界との産学連携による共同研究が普及し、研究成果を研究分野のみならず、成果の一部や、事例を活用し、IT を利用した実践的な授業作りが試みられている。また、これまでの大学教育では、教育方針に基づいた授業カリキュラムを設定しているが、授業内容に関しては、教員ごとに独立した縦割りの専門性の高い授業カリキュラムが主であり、横断的な複数の分野の知識と技能の学習や、実践的な問題発見・問題解決能力の習得を目的とした授業カリキュラムは少ないのが現状である。

さらに、e ラーニング、ICT の活用による魅力ある授業づくりや、複数の教員による横断的な授業カリキュラ

ムでは、授業の設計・開発が複雑化し、作業分担や使用するソフトウェアの外注化が行われる傾向がある。また、知識習得のための講義の e ラーニング化は行われてきたが、理工系大学で求められている技法、手法の習得を目的とした実習や、学習者が主体となる問題発見・解決型の実習の e ラーニング化は様々な困難があるため行われてこなかった。

これまで、授業設計の手法として教育工学に基づいたインストラクショナル・デザインがあった。インストラクショナル・デザインでは、ニーズの調査分析、設計・開発、実施、評価からなる授業設計・開発のプロセスとして、インストラクショナル・デザイン・プロセスを定義している。これは、生産管理や品質管理の分野で用いられている PDCA (Plan, Do, Check, Action) のサイクルと同じ概念であり、このサイクルを繰り返すことにより、より良い授業へ改善していく手法となる。しかし、この手法は、設計・開発プロセスを定義し、授業内容や教材情報、学習者評価情報などの授業情報についての設計方法について定義しているが、各設計・開発プロセスにおける授業情報の連携や格納方法といった扱いについては定義されていない。授業情報に関しては、完成した授業コンテンツをインターネットなどで共有する学習オブジェクトや SCORM などの技術があるが、授業の設

計・開発段階での利用には適しておらず、PDCA を繰り返すための授業情報の仕組みが必要となる。

本研究の目的は、①変化する授業ニーズに対応し、持続可能な授業ライフサイクルマネジメントを実現するために、授業設計・開発のプロセスだけでなく、授業情報のライフサイクル行うための授業設計を提案すること、②e ラーニングを使った仮想業務体験による問題発見・解決型の協調型実習の設計手法を提案すること、③提案した手法を用いて授業開発・設計を行い、その実用性を確かめることである。

本論は、全体で6章から構成されている。第1章では、本研究の背景として、大学教育の状況について述べる。第2章では、授業の開発サイクルである授業ライフサイクルマネジメントについて述べ、この考えの基礎となる製品ライフサイクルマネジメント(Production Life-Cycle Management : PLM)について概説する。第3章では、授業の構造化と、授業の設計・開発プロセスを提案する。第4章では、授業設計で扱われる授業情報を格納した授業 BOM(部品表:Bill Of Materials)を利用した設計・開発の手法を提案する。第5章では、本研究で提案した設計手法を適用した経営工学の分野である「生産システム設計」の協調型実習の授業開発について述べる。第6章では、2001 年から6年間成蹊大学理工学部情報科学科で行ってきた「生産システム設計」の授業実施と、学習者、授業評価について検討する。以下、各章の内容について述べる。

第1章では、大学教育の現状について述べ、授業設計の中心となる教育工学や、現在、普及しつつあるインストラクショナル・デザイン、e ラーニングの現状と問題点について述べる。

第2章では、授業ライフサイクルマネジメントの考え方の基礎となる PLM について説明する。PLM では、企画段階から設計、生産、保守、廃棄までのすべての過程において製品のライフサイクルを一元管理し、ユーザが求めている製品をタイミング良く投入し、ユーザからの情報をフィードバックし次期商品開発に反映することを目的としている。PLM を実現するためには、業務の流れ、情報の流れ、モノの流れを把握し、製品のライフサイクル全体で一貫して、各業務プロセスで扱われる情報を、階層構造化された部品表(BOM)を中心とした情報共有により管理することが重要となることを述べている。

第3章では、授業構造と授業内容の階層構造化と、授業ライフサイクルマネジメントを念頭に置いた設計・開発プロセスを提案する。本研究では、授業内容を教育目標に従い、「科目・単元」、「章・節」、「学習項目」の3段

階に階層構造化、細分化し、各階層に対応した教育学習目標と学習者評価を連携させた。また、授業内容は、学習内容、教育方法、学習者評価、授業評価の4つの要素から構成している。

提案した設計・開発プロセスでは、授業の基本詳細設計を行った後、問題意識を高めるための理論や知識を習得する講義と、問題発見能力や問題解決能力のための技法、手法を習得する実習に分けて設計・開発を行う。

第4章では、授業 BOM による授業設計について述べる。本研究では、相互に連携しあう4つの要素の情報を、部品表(BOM)で用いられているツリー構造による階層構造を用いて、授業情報を、学習内容 BOM, 教授 BOM, 授業構成 BOM, 学習者評価 BOM, 授業評価 BOM, 教材 BOM から構成される複数の目的別に授業 BOM を設定し、6つの個別の授業 BOM と、その情報を一元管理するための統合 BOM から構成される授業 BOM を設定し、それぞれを連携させた。

階層構造化された授業 BOM を利用することにより、設計・開発時、運用時に以下の利点が挙げられる。(1)部品表に応じた授業情報の階層構造化により、今まで各教員が持っていた暗黙知的な授業情報の可視化が行え、複数人での授業設計における意思疎通がし易くなる。(2)複数の授業 BOM を設定することにより、各設計・開発プロセスで必要な情報を構造化してもてることから、授業の設計・開発が柔軟に行える。(3)各授業 BOM を分散連携することにより、授業情報の共有化による複数人の教員や専門スタッフとの分業、協働開発が行える。(4)新規授業開発時に、既に開発された授業の授業 BOM に蓄積されている、モジュール化された学習項目、評価情報、運用情報などの知的資産の再利用性が高まる。(5)授業内容の修正、カリキュラム改変時に授業情報の階層化により原因の特定、修正が容易になり、PDCA による授業ライフサイクルが実現する。

本研究で設計・開発した授業は、対象学習者の違いにより授業内容を一部変更し、成蹊大学(工学部、理工学部)、青山学院大学(経営学部)と電気通信大学(システム工学科)で行った。学習者の知識レベルの違いにより、授業 BOM に格納されたモジュール化された学習項目をカスタマイズすることにより、対象者にあった授業開発が容易になることが実証された。

第5章では、3章、4章で提案した授業設計・開発手法を用いて、e ラーニングによる「生産システム設計」の授業を例とし、問題発見・解決型の学習プロセスによる協調型実習の設計手法について述べている。

本授業では、学習者が講義で理論・知識を、実習で技

法・手法を段階的に学習し、協調学習による問題発見・解決型の実習とプレゼンテーション等の討論、レポート作成を行うことにより、統合的な理解を目的とした学習プロセスを設定した。

協調学習は、学習者がグループ内・グループ間で情報技術によるコミュニケーションを図り、互いに協働して実習課題に取り組む際に、空間と時間の制約を受けない環境を提供できる特徴がある。本研究では、協調学習の設計手法として、(1)ケーススタディ、実習問題におけるシナリオに沿った学生の役割分担を作成する。(2) 学習者、教員が扱う情報の流れと内容の明確化する。(3)電子掲示板、チャット等コミュニケーション手段の機能、特徴を把握し、(2)の各情報の流れに対応させるとする協調学習の要件を定義した。

本授業では、バーチャルファクトリーとして自動車メーカーを想定し、学習者が2名ずつ2つの工場に別れ、それぞれの工場で1名がコミュニケーションツールにより生産計画立案を行い、もう1名が生産ラインシミュレータによる協働生産を行う。各グループが、生産計画、ラインシミュレータによるライン設計、ライン評価を繰り返し行う試行錯誤による設計を行い、プレゼンテーション、討論などにより、問題解決能力を養う学習プロセスを導入している。

第6章では、第5章で開発した「生産システム設計」授業の実施、分析・評価、改善について議論している。本研究では評価プロセスとして、学習者評価と授業評価を設定した。学習者評価は、学習者が、設定された教育目標を達成できたかどうかを判断するため、小テストや、実習課題による成績評価と、これを裏付けるための授業内容理解アンケートや学習者履歴による評価を行う。授業評価では、授業評価アンケートや、学習者評価をあわせて評価し、問題点をあげ授業 BOM へフィードバックし修正・改善を行う。また、協調学習の教育効果についての検討も行っている。

以上のように本論文は、学習者のニーズの変化に対応し魅力ある授業を行うため、PDCA の概念を基本とした持続可能な授業ライフサイクルマネジメントの概念を定義した。授業情報の階層構造化とモジュール化、複数の授業 BOM 設定により、授業情報の可視化、授業情報の蓄積と再利用化などが容易に行える、授業 BOM を用いた授業設計手法を提案した。さらに、問題発見解決型学習プロセスを提案し、e ラーニング技術・ICT を用いた協調学習による実習の設計・開発手順を提案した。本手法を検証するために、「生産システム設計」による授業開発・実証・評価を行った。

本研究の成果は、知識資産を蓄積した授業 BOM を活用した、シラバスやテキストの作成支援、学習支援システムとの連携による学習者への学習支援などの研究へ発展させることができる。

以上のように本論文は、大学における授業の開発・設計に対して、新しい観点から授業情報の整理を行い、問題発見・問題解決型の学習教育目標に対応した授業を継続的に実施するために有意義な示唆を与える、独創性の高い価値のある研究である。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文に十分値するものと認める。

博士學位論文審査要旨

成蹊大学

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て、本学において博士の学位を授与した者の論文審査の要旨を次のとおり登載する。学位記番号に付した甲は本学学位規則第 3 条第 3 項によるものである。

氏 名	米倉 和也
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第68号
学位授与年月日	2008年 3 月31日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 題 目	LiNbO ₃ 結晶の電気光学効果の測定と偏光計測への応用
論 文 審 査 委 員	主査 滝沢 國治 委員 工藤 正博・馬場 茂・佐々木 成朗 會田 田人(大阪市立大学大学院教授)

〔論文審査の要旨〕

ニオブ酸リチウム(LiNbO₃ 以下LNと略記)結晶は、(1)大きな電気光学効果および逆圧電効果をもつ、(2)可視光から近赤外光領域まで透明、(3)光学的に均質で大型結晶の育成が容易、(4)キュリー温度が高いため結晶歪みに強く、切断や加工を行いやすい、(5)潮解性がなく安定、(6)廉価、などの優れた性質を持つため、強誘電体結晶の中では最も有望視され、様々な光デバイスに应用されている。代表的な光デバイスとしては、光変調器、光偏向器、光スイッチ、方向性結合器、TE/TMモード変換器、偏光回転素子などの光通信用デバイス、Fe:LiNbO₃結晶を用いた超大容量ホログラム記録、縦型LN光変調器を用いた空間光変調器、光共振器の中にLN光変調器を組み込んだ光コム(光周波数発生器)などが挙げられる。

これらの光デバイスの設計には、LN結晶の電気光学(以下EOと略記)係数 r_{13} 、 r_{33} 、 r_{22} 、 r_{51} と波長の関係を正確に知る必要がある。しかし、LN結晶が開発されてから半世紀経つが、これらのEO係数の波長分散特性は未知のままである。また、LN結晶に電界を加えるとEO効果と逆圧電効果が同時に発生し、結晶中を伝搬する光の位相が変化する。逆圧電効果はLN結晶の物性や光デバイスの

設計に不可欠な物理現象であるが、これまで見過ごされてきた。

これらの課題を解決するとともに、LN結晶を用いた新たな光変調器の提案およびそれを応用した偏光計測システム(以下ポラリメータと略記)の開発が本論文の目的である。

本論文は 2 部、9 章で構成されている。第 1 章の序論に続く第 1 部は第 2 章から第 5 章で構成されており、LN結晶の光学特性に関わる基礎研究が述べられている。第 2 章では、LN結晶のEO効果および逆圧電効果を含む実効的EO係数が提案されている。この新しい光学定数を実りあるものにするため、EO係数と圧電定数の相対的符号関係の判定が第 3 章で述べられている。第 4 章では、従来のEO係数や実効的EO係数を精密に求める新しい計測システムとして、高精度多重反射干渉計が述べられている。第 5 章では、この方法によるLN結晶の実効的EO係数および従来のEO係数の波長分散特性が初めて明らかにされている。

第 2 部は第 6 章から第 8 章で構成されている。第 6 章では、LN結晶を用いた光デバイスの最重要課題である温度依存性を劇的に抑制できるY-Z光変調器(Y軸カットZ軸光伝搬型LN光変調器)の提案と、その基礎実験結果が

明らかにされている。第7章および第8章では、この光変調器を用いたポリリメータによる複屈折と方位角の同時・高速測定および旋光性の2次元高速計測の提案とそれらの実証実験が明らかにされている。そして、第9章は結論である。各章の概要を以下に記す。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的を示すことによって本研究の意義と位置づけが明確に示されている。

第1部・第2章では、応力一定状態のLN結晶のEO効果および逆圧電効果と結晶透過光の位相変化の関係が厳密に解析されている。EO効果は屈折率楕円体から、逆圧電効果は歪テンソルから、それぞれ解析されている。従来の解析では、逆圧電効果による結晶長変化はまったく無視されていた。しかし、この解析により、屈折率変化だけではなく結晶長変化が光の位相変化に大きな影響を与えることが明らかになった。

EO効果の大きさを示す係数として、これまで、歪一定状態のEO係数 r^S と応力一定状態のEO係数 r^T が定められていた。 r^S は高周波電界に対応し、真のEO係数として知られている。従って r^S には逆圧電効果は含まれない。一方、結晶の機械的共振状態よりも低い周波数の電界に対応する r^T には、真のEO効果と光弾性効果に加えて、前述の逆圧電効果が含まれてしまう。これは r^T の定義に反する。そこで、本章では r^T を真のEO効果と光弾性効果に対応するEO係数と改めて定義するとともに、 r^T に逆圧電効果による結晶長の伸縮の効果を加えた実効的EO係数 r^E を新たに設けることが提案されている。従来のEO係数 r^S 、 r^T に r^E を加えることにより、EO効果の物理的意味がより明確になるとともに、精密な光デバイス設計が初めて可能になった。

第3章では、第2章で定義された実効的EO係数を有効活用するために必要な、EO係数と圧電定数の符号関係を測定する新しい方法が述べられている。LN結晶では、EO係数同士あるいは圧電定数同士の符号関係は明らかになっている。しかし、EO係数と圧電定数間の相対的な符号関係は明らかにされていない。本章では、実効的EO係数の概念を用いてEO係数と圧電定数の相対符号を明らかにする方法が提案され、測定よりLN結晶のEO係数 r_{22} と圧電定数 d_{22} の相対的な符号関係が初めて明らかにされた。次にMach-Zehnder干渉計を応用して、物理的な光路長変化と逆圧電効果による光路長変化による干渉縞の移動方向の比較から圧電定数の絶対符号を求める方法と実験が示されている。その結果、 r_{22} と d_{22} の絶対符号がそれぞれ『正』であることが明らかにされている。以上の結果からLN結晶のEO係数と圧

電定数の相対および絶対符号関係が明らかにされた。

第4章では、極めて簡単な光学系で安定した干渉信号を容易に得られる多重反射光干渉計と、干渉信号から光の位相変化を求める2つの信号処理方法—Null法および振幅比較法—が提案されている。従来の2光路干渉計を用いた位相測定法は不可視光領域で安定した干渉光学系を構築することは容易ではない。これが、EO係数の波長分散特性を困難にしている主たる原因である。波長多重干渉計は両端面が平行に研磨された結晶にレーザ光を透過させるだけで済ませて安定した干渉光を得られる干渉計測システムであり、特に不可視光領域での位相測定に威力を発揮することが述べられている。この章では、干渉信号の基本波成分の零点を測定するNull法、および基本波成分と第3高調波成分の振幅を比較する振幅比較法の高精度化が図られ、LN結晶の実効的EO係数を4桁の精度で計測することに成功した。多重反射干渉計と2つの新しい信号処理法は、優れた安定性、簡便性および高感度性を備えているため、EO係数測定のみならず幅広い光計測分野への応用が期待される。

第5章では、第4章の多重反射干渉計を利用して、LN結晶の実効的EO係数 r_{13}^E 、 r_{33}^E 、 r_{22} の409nmから3390nmにわたる波長分散特性が明らかにされている。測定サンプルは、ノンドープコングルエントLN結晶、5%MgOドープコングルエントLN結晶および1.8%MgOドープ準ストイキオメトリLN結晶である。各EO係数の測定結果と、その結果から得られた波長分散式および分散係数が示されている。用いた光源は、GaN半導体レーザ(409nm)、He-Cdレーザ(442nm)、Arイオンレーザ(488nm, 514.5nm)、He-Neレーザ(543.5nm, 594.1nm, 632.8nm)、Ti:Al₂O₃レーザ(700-900nm)、Nd:YAGレーザ(1064nm)、Nd:YAPレーザ(1340nm)、InGaAsPレーザ(1480-1580nm)、中赤外線用He-Neレーザ(3390nm)である。これほどの広帯域でEO係数を測定した例はこれまでまったく存在しないため、この成果は今後、LN結晶を用いた光デバイスの設計に大きく寄与することが期待される。以上の第1部では、EO係数と圧電定数を含む実効的EO係数の提案、EO係数と圧電定数の相対的符号関係の決定、EO効果を精密に測定できる多重反射干渉計、Null法および振幅比較法、コングルエントおよびストイキオメトリLN結晶の実効的EO係数の波長分散特性などLN結晶の光学特性に関わる基礎的研究成果が述べられている。これらの成果を踏まえて、続く第6章から第8章では、温度特性の優れたLN光変調器の開発およびその偏光計測への応用に関する研究成果が述べられている。

第6章では、LN結晶のY軸方向に電界を加え、Z軸方

向に光を伝搬させるY-Z光変調器の優れた温度安定性が、理論と実験の両面から明らかにされている。LN結晶を用いた種々の光デバイスが実用化されているが、そこで最も問題になるのは、温度特性である。最もポピュラーなZカットY軸伝搬型LN光変調器では、 0.01°C の温度変化でも出力光強度が大きく変化する。一方、ここで提案されるY-Z光変調器は、出力信号の温度依存性を劇的に低減できる可能性をもつ。本章では、加工誤差(軸ずれ角度)をもつ実的な素子を想定し、LN結晶の屈折率、EO係数、格子定数などの既存の温度特性を用いて、軸ずれ角度、温度および出力変動率の関係を綿密に解析している。また、LN結晶をタンデム接続した従来の温度補償型光変調器についても同様の解析を行っている。その結果、Y-Z光変調器は、従来の温度補償型光変調器に比べて格段に優れた温度安定性を示すことが明らかになった。また、X軸あるいはY軸を固定して、他の2軸を 0.22° だけ軸ずれさせると、温度安定性が数倍向上することが明らかにされている。さらに、動作電圧が半波長電圧の整数倍のときは、温度無依存動作となることが述べられている。LN結晶を用いたY-Z光変調器が試作され、ペルチェ素子からなる恒温槽を用いてその温度特性が測定された。試作素子の温度を 50°C から 25°C まで降下させたとき、出力光強度の変動は、僅か 0.5% であった。また、室温における16時間連続稼働では、出力変動率は、 0.08% 以下であった。これらの特性はきわめて優れており、LN結晶を用いた光デバイスの応用分野を大きく開拓する可能性を秘めている。

第7章では、Y-Z光変調器を用いて複屈折とその方位角を高速測定できる新しいポラリメータが提案されている。ディスプレイ材料、光記録材料、レンズあるいはプリズムなどの光学素子の評価には、複屈折とその方位角の測定が欠かせない。例えば、ガラス基板は本来、非晶質であるが、残留応力により複屈折が生じる。液晶ディスプレイ、光ディスクあるいは顕微鏡の対物レンズなど、偏光を利用して光情報を制御するデバイスには、複屈折をもつガラス基板は禁物である。ポラリメータは、光学材料の選別に不可欠であり、高速・高精度化への要望はきわめて強い。本章では、提案するポラリメータが、上記の要請に適した機能を有し、以下のような理由で、従来の高速ポラリメータを凌駕する性能をもつことが述べられている。

- (1) 光検出信号の直流成分、基本波成分および第2高調波成分を同時に計測することをその動作原理としているため、測定回数および測定時間において、従来の高速ポラリメータを上回る性能をもつ。

- (2) ポラリメータの温度特性は、光変調器に依存するため、優れた温度特性をもつY-Z光変調器を用いた本ポラリメータは、安定性に点でも従来システムを大きく上回る性能を有する。

試作したポラリメータの測定誤差は、複屈折および方位角ともに 0.5mrad 以下であり、高精度の偏光計測に適していることも明らかにされている。

第8章では、第7章に述べた偏光計測システムの受光器の代わりに、高分解能CCDカメラとパーソナルコンピュータを用いた2次元旋光性計測用ポラリメータが提案され、その動作原理と基本的機能の実証実験が述べられている。旋光性とは、直線偏光の振動面が回転する現象で、錯体およびタンパク質やDNAなどの生体高分子の構造解析、ファラデー効果やコットン効果など物質の電子構造の解析、酒類や清涼飲料水等の評価、糖尿病検査など化学、物理、産業、医療など多方面への応用が期待されている。2次元の旋光性計測用ポラリメータは、液晶素子を用いたシステムが提案されているだけで、応答速度、温度特性などにおいて大きな問題を抱えていた。本章の2次元ポラリメータは、システムの動作点がY-Z光変調器の温度無依存ポイントに一致するため、優れた温度安定性を兼ね備えたシステムであり、従来システムに比べて高いポテンシャルを有することが、述べられている。試作システムは、旋光能 $18.6^{\circ}/\text{mm}$ 、10フレーム/秒など優れた性能を発揮したことも明らかにされている。

第9章では、本研究における結論と今後の展開の可能性が総括されている。

以上のように、LN結晶の重要な物理現象であるEO効果、逆圧電効果と光の位相変化のメカニズムが本研究により明らかにされ、これまでの2種類のEO係数に加えて、上記の物理現象を含む実効的EO係数が提案された。このEO係数は、EO結晶の光学研究のみならず、精密な光デバイス設計に大きく貢献することが期待される。また、EO係数と圧電定数の相対的符号関係を決定する方法、光の位相変化を簡単・高精度に計測できる多重反射干渉計、光検出信号から実効的EO係数を高い精度で求めるNull法と振幅比較法などの計測法が考案された。これらの光計測方法は、EO係数測定に限定されることなく、長さや距離計測、表面計測、振動測定など様々な工業計測に展開されるであろう。上記の計測方法を用いて、波長 409nm から 3390nm にわたり数種類のLN結晶のEO係数が初めて計測された。このデータは極めて貴重であり、光通信、光記録、光画像処理などの分野において、長く利用されることは間違いない。さらに、本研究から優れた温度特性をもつY-Z光変調器が生

まれた。このデバイスは、温度安定性や構造の簡易さなどにおいて、これまでの温度補償型 LN 光変調器を大きく上回る。デバイス試作の現段階で、その製造コストは従来デバイスの 1/10 を下回っており、多方面への応用が期待される。その一例として、本研究では Y-Z 光変調器を用いた 2 次元ポラリメータが開発され、複屈折、方位角、旋光性などの光学測定を大きく前進させる可能性をもつことが示された。このように、LN 結晶をはじめ多くの EO 結晶の光学特性の発展に寄与するとともに、光デバイス、位相および偏光計測などの分野の発展に与える本研究の価値は非常に高いと判断される。

よって、本論文は、博士（工学）の学位論文として十分に値するものと認める。