

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 | GOUDARZINEMATI, Alireza |
| 学位の種類 | 博士（工学） |
| 学位記番号 | 甲第 72 号 |
| 学位授与年月日 | 2010 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 | Multi-source Streaming Models for Mobile P2P Overlay Networks. |
| 論文審査委員 | 主査 滝沢 誠 委員 岩崎 学・栗林 伸一・村上 仁己 |

【論文内容の要旨】

これまでの情報システムの中心であったクライアント・サーバ・モデルに加えて、新たにピア・ツー・ピア(P2P: peer-to-peer)オーバーレイ・ネットワークが広く利用されてきている。P2P ネットワークでは、各プロセスは対等(ピア: peer)であり、サーバとクライアントの両方の役割を演じることができる。各ピアが自律的であることから、種々の情報、特にビデオ、音声のようなマルチメディア・オブジェクトが、ダウンロード、キャッシング等により自然発生的に複数のピア間に分散されていく特徴がある。また、各ピアでは、マルチメディア・オブジェクトの一部、さらにサービス品質(QoS: Quality of Service)が低下したレプリカ等の種々の形態が保持される。ピアは、ネットワーク上で位置固定のコンピュータのみならず、携帯端末等の移動体機器により実現されている。本論文では、P2P オーバレイ・ネットワーク上に分散したマルチメディア・オブジェクトのサービスの中で重要となっているストリーミング(streaming)・サービスを考える。ここでは、マルチメディア・オブジェクトのデータを連続的にかつ一定時間内に配送することが求められ

る。マルチメディア・オブジェクトを保有しストリーミング・サービスを提供するピアを送信ピアとし、これを受けるピアを受信ピアとする。P2P オーバレイ・ネットワーク上の「ピアの移動」を、本論文ではマルチメディア・オブジェクトの「QoS の変化」としてモデル化する。移動する受信ピアが、要求を満足する QoS を保障しながら、ネットワーク上に分散した複数の送信ピアからマルチメディア・オブジェクトのストリーミング・サービスを受信する方式についての研究である。

まず、第 1 章では、本論文の目的、研究の方法論、特色を述べ、関連研究について論じている。

第 2 章では、本論文で対象とする P2P システムのモデルについて議論している。マルチメディア・オブジェクトを保持しているピアを送信ピア、これを受信し利用者へ出力するピアを受信ピアとする。これらのピアは、P2P オーバレイ・ネットワーク上に分散している。マルチメディア・オブジェクトは、ネットワーク上の通信単位であるオブジェクト単位に分割され送信される。また、ピアとして移動体機器も考え、オーバーレイ・ネットワーク上でピアの移動を、新たに「QoS の変化」としモデル化している。

送信ピア内のマルチメディア・オブジェクトを、受信ピアに送信する方法として、サーバ・クライアントモデルを基本とした単一送信ピア・ストリーミング(SSS: single-source streaming)モデルがこれまで用いられてきた。このモデルの問題点として、送信ピアが単一故障点(single point of failure)となり、性能のボトルネックとなることがある。これに対して、本論文の第3章では、新たに、複数の送信ピアによりストリーミングを行う多送信ピア・ストリーミング(MSS: multi-source streaming)モデルを論じている。MSSモデルを分類し、複数の送信ピアの中で、一つの送信ピアのみが送信を行う直列MSS(SMSS: serial MSS)と、複数の送信ピアが同時に送信を行う並列MSS(PMSS: parallel MSS)を新たに考案した。本章の研究成果は以下の論文として発表している。

- Goudarzinemati, A., and Takizawa, M., "Application Level QoS in Multimedia Peer-to-Peer (P2P) Networks," Proc. of the International Conference on Advanced Information Networking and Applications (IEEE AINA2008) Workshops, Okinawa, March 2008, pp. 319-324.

多送信ピア・ストリーミング(MSSモデル)として、直列多送信ピア・ストリーミング(SMSS)と並列多送信ピア・ストリーミング(PMSS)モデルがある。

第4章では、直列MSS(SMSS)方式について議論している。SMSSモデルでは、複数の送信ピアのなかで、各時点で受信ピアが必要とするQoSを提供できる送信ピアが選ばれ、これが受信ピアにマルチメディア・オブジェクトを送信するものである。直列MSS(SMSS)はさらに、以下の二種を考えることができる：

- 静的SMSS(SSMSS: static SMSS)モデル。
- 動的SMSS(DSMSS: dynamic SMSS)モデル。

静的SMSS(SSMSS)はモデルでは、受信ピアが、必要なQoSのマルチメディア・オブジェクトを受信できるように送信を行う送信ピアをあらかじめ決めておくものである。これに対して、動的SMSS(DSMSS)モデルでは、現在送信中の送信ピアが必要なQoSを適用できなくなってくると、他の送信ピアの中からQoS条件を満足する送信ピアを選び、これに送信を行わせるものである。本章では、DSMSSモデルについて検討を行っている。現在の送信ピアのQoSが低減してきたときに、あらかじめ次の送信ピアを発見し、送信準備を行わせる。本論文では、新旧の

送信ピアが同じオブジェクト単位を冗長に送信することにより同期をとる方式を新たに考案した。これにより、送信ピアが切り替わってもQoSを保障しながら連続的にマルチメディア・オブジェクトを受信ピアに配送できる。シミュレーションによる評価を行い、受信ピアの種々の移動速度に対して、従来の方式と比較して、オブジェクト単位の紛失率を55%低減できることを示した。本章の成果は、下記の論文として発表している。

- Goudarzinemati, A. and Takizawa, M., "Data Transmission Procedures for a Multi-Source Streaming Model in Mobile Peer-to-Peer (P2P) Overlay Networks," Journal of Mobile Multimedia (JMM), Vol. 5, No.1, 2009, pp. 45-63.
- Goudarzinemati, A., Enokido, T., and Takizawa, M., "A Multi-Source Streaming Model for Mobile Peer-to-Peer (P2P) Overlay Networks," Proc. of the International Conference on Network-Based Information Systems (NBIS2008), Turin, Italy, Sep. 2008, pp. 122-131.

第5章では、複数の送信ピアが並行して、マルチメディア・オブジェクトのオブジェクト単位を受信ピアに送信する並列多送信ピア・ストリーミング(PMSS)モデルについて論じている。ここでは、各送信ピアにどのオブジェクト単位を送信するかを示すスケジュールをあらかじめ決めておく静的PMSS(SPMSS)モデルを論じ、そのスケジューリング・アルゴリズムを議論している。既に、[Itaya, Enokido, Takizawa, ICPP2005]によるPMSSアルゴリズムがあるが、ここでは複数の送信ピアの送信時間を最小とすることが目標となっていた。このため、受信ピアで、オブジェクト単位を受信してから利用者へ出力、例えばビデオデータの表示までの処理時間が考慮されておらず、受信ピアでのバッファリング時間が長くなることは問題となっていた。このため、本論文では、受信ピアが最初のオブジェクト単位を受信してからQoSを満足しながら連続的にオブジェクトを出力することと、オブジェクト単位を受信オブジェクトが受信してから出力するまでバッファリング時間を最小とするように送信を行うスケジューリング・アルゴリズムを考案した。さらに、送信ピアの故障、ネットワークの輻輳、受信ピアのバッファオーバーランにより、受信ピアでオブジェクト単位が紛失または遅延受信することがある。これにより、オブジェクト単位を連続的に出力できない問題がある。このため、連続したd個

のオブジェクト単位に対して一つのパリティ単位を設け、これを送信ピアに分散することにより、 $d + 1$ 個の単位の中のどれか一つが紛失しても全オブジェクト単位を連続して出力できる方式を考案した。また、各送信ピアと受信ピア間のバースト的オブジェクト単位紛失に対しても、マルチメディア・オブジェクトを連続出力できる。シミュレーションにより評価を行い、ネットワークの紛失率に対して、受信ピアが連続してオブジェクト単位を出力でき、かつバッファリング時間を短縮できることを示した。以上の研究成果は、下記の論文として発表されている。

- Goudarzinemati, A., Enokido, T., and Takizawa, M., “*Scheduling Algorithms for Concurrently Streaming Multimedia Objects in P2P Overlay Networks*,” International Journal of Computer Systems Science and Engineering, Vol. 25, No. 2, 2010, pp. 47-61.
- Goudarzinemati, A., Enokido, T., and Takizawa, M., “*Models for P2P Multi-Source Streaming*,” Proc. of the 3rd International Conference Complex, Intelligent and Software Intensive Systems (CISIS2009), Fukuoka, Japan, March 2009, pp. 35-42.
- Goudarzinemati, A., Enokido, T., and Takizawa, M., “*Serial and Parallel Transmission Models for Multi-source Streaming of Multimedia Objects*,” Proc. of IEEE the 22nd International Conference on Advanced Information Networking and Applications (AINA2009), Bradford, UK., May 2009, pp. 479-486.

本論文では、重要な情報システムのモデルをなってきた P2P オーバレイ・ネットワーク上に分散したマルチメディア・オブジェクトのストリーミング・サービスを実現するための多送信ピア・ストリーミング(MSS)モデルを議論している。この中で、まず複数の送信ピアの中で一時に一つの送信ピアが送信を行い、QoS 低下に対して事前に代替送信ピアを用意する動的直列多送信ピア・ストリーミング(DSMSS: dynamic serial multi-source streaming)モデルを新たに提案し、その評価を行った。さらに、複数の送信ピアが並列にマルチメディア・オブジェクトを送信する並列多送信ピア・ストリーミング(PMSS: parallel multi-source streaming)モデルを検討した。この中で、新たに受信ピアでのオブジェクト単位の出力時間と、オブジェクト単位の紛失、遅延に対する耐故障性を保

障するために、連続したオブジェクト単位とパリティ単位を、複数の送信ピアから送信する方式を考案し、その評価を行った。これらの研究成果は、P2P オーバレイ・ネットワークでのマルチメディア・サービスを提供するためのあらたな枠組みとなるものである。既に、2 件の論文(筆頭著者)を国際論文誌に発表し、10 件の論文(4 件は筆頭著者)を国際会議で発表している。また、これらの研究成果は国際的にも高く評価され、国際会議 BWCCA2007 と NBiS2008 とで best paper 賞を受賞している。さらに中島平和財団からも 2008 年度に研究助成を受賞している。

よって、本論文は、工学的に新規性、有用性があり、博士(工学)の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

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 | 天達 洋文 |
| 学位の種類 | 博士（工学） |
| 学位記番号 | 甲第 73 号 |
| 学位授与年月日 | 2010 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 | Measurement of Productive Efficiency of Decision Making Units |
| 論文審査委員 | 主査 上田 徹 委員 岩崎 学・渡邊 一衛 |

【論文内容の要旨】

本学位論文は、意思決定組織 (Decision Making Unit, 以下, DMU と略す) の相対的効率の測定方法と, DMU の経済的または経営的分析方法と, 効率の改善計画を策定する方法を対象としている (以下, これらを総称して効率測定と言う)。また, 企業業績または効率の総合評価指数と言われる株価を長期間にわたって予測できるアルゴリズムを提案している。

本学位論文は 8 章から構成されており, 第 1 章は “Introduction”, 第 2 章は “Network DEA for matrix-type organizations and super-efficiency”, 第 3 章は “Network DEA and input-output tables”, 第 4 章は “Network DEA and returns to scale”, 第 5 章は “Determination of Bounds in DEA assurance region method”, 第 6 章は “Minimum distance algorithms and efficiencies of chemical companies”, 第 7 章は “Forecasting stock prices using AR models and fractal analysis”, 第 8 章は “Conclusion” となっている。

第 1 章は “Introduction”, 「緒言」であり, 本研究

の背景, 目的などについて述べ, 論文の全体構成についても述べている。

第 2 章は “Network DEA for matrix-type organizations and super-efficiency”, 「マトリックス型組織のためのネットワーク DEA と超効率性」である。効率測定の便利なツールとして, DEA (Data Envelopment Analysis)がある。通常の DEA は組織の内部構造を考慮しないで, 外部入出力のみで効率測定を行っている。しかし, 組織には内部構造があり, その間の内部入出力がある。外部入出力と内部入出力の両方を用いて効率測定を行う, ネットワーク DEA がある。他方, 色々な地域単位で編纂されている産業連関表は特定の地域と期間に行われた財とサービスの産業間取引を一つの行列 (マトリックス) に示した統計表であり, データの宝庫であることも考えると, それを有効利用できる方法が考えだされない限り宝の持ち腐れである。これまで提案されてきたネットワーク DEA は開始部門と最終部門をもつネットワークだけを扱ってきたため, 産業連関表の分析には使えない。そこで, 本研究では, DEA と産業連関表を用いて, 国民経済や地

域経済の効率測定をすることのできる新しいマトリックス型ネットワーク DEA のアルゴリズムを提案している。DEA は入出力の数が増えると効率的（効率値 1）と判定される DMU も増えていくため、入出力数が大きい産業連関表分析では、効率的な DMU 間の優劣を測る尺度が必要となる。そこでマトリックス型ネットワーク DEA における 1 よりも大きな効率値（超効率値）も測れる尺度を提案している。

第 3 章は “Network DEA and input-output tables”，「ネットワーク DEA と産業連関表」である。まず、日本の 47 都道府県間の産業連関表に第 2 章で述べられたマトリックス型ネットワーク DEA を適用して都道府県の効率性や産業の特徴、参考とすべき都道府県はどこかなどを明らかにしている。さらに、アジア・太平洋の諸国間産業連関表にもマトリックス型ネットワーク DEA を適用して都道府県と同様の分析を行っている。

第 4 章は “Network DEA and returns to scale”，「ネットワーク DEA と規模の効率性」である。規模に関する収穫（規模の効率性、Returns to Scale、以下では RTS と略す）はミクロ経済学の概念の一つで、入力の変化に対する出力の変化を表す指標であり、通常多入力 1 出力を扱う。通常の DEA では多入力多出力の RTS を測定できる。本研究では、通常の DEA の RTS をネットワーク DEA に拡張し、47 都道府県間の産業連関表に適用して道州制の導入の効果を検討している。その結果、現在の都道府県は現代の産業社会では大きすぎる場合があり、提案されている道州は、大部分が規模の収穫の低減のために産業効率が低下する可能性が高いなどの知見を得ている。

第 5 章は “Determination of Bounds in DEA assurance region method”，「DEA 領域限定法における領域決定法」である。DEA は評価対象にとって最も有利となる乗数（入出力の重要度）を選ぶため重要度がゼロ、すなわち無視される入出力が出やすいという欠点がある。そこで乗数の領域を限定する DEA 領域限定法が提案されたが、領域の決定方法は明らかでなかった。本研究では、従来ある領域限定法アルゴリズムを利用する際に必要な領域の上下限を求めるアルゴリズムを提案し、野球選手、化学会社に適用してその有効性を確認している。

第 6 章は “Minimum distance algorithms and efficiencies of chemical companies”，「距離最小化アルゴリズムと化学会社の効率性」である。効率の改善計画を作るために、参考とする DMU を選択する際、従来は、アルゴリズムの簡易さを重んじて評価対象 DMU からみて最も遠い位置にある DMU を選択しているために、参考にすることが困難な例が多かった。本論文では、評価対象 DMU からの距離が最小である DMU を参考とする Add-min アルゴリズムを提案し、化学会社に適用してその有効性を確認している。

第 7 章は “Forecasting stock prices using AR models and fractal analysis”，「AR（自己回帰）モデルとフラクタルを使った株価予測」である。株価は企業の総合評価指標と目され、その予測は重要な課題である。DEA と異なり、株価では、DMU の経営的分析や効率の改善計画の策定はできないが、株価の予測を通じて将来の効率を予測できる可能性がある。本論文では、AR モデルとフラクタル分析を組み合わせることにより、株価を長期間にわたって予測できるアルゴリズムを提案している。2,283 社の約 30 年にわたる株価データを使って、株価がフラクタル性を持つことを明らかにし、100 日（実稼働日で約半年）後の予測が平均 2 割程度の誤差で可能になることを示している。

第 8 章は “Conclusion”，「結論」である。本研究により、DEA を産業連関表に適用するアルゴリズムと手法を提案したこと、DEA を産業連関表に適用することで、多くの新しいマクロ経済学およびミクロ経済学の分析が出来ることを示したこと、領域限定法の領域を決めるアルゴリズムを提案したこと、最短距離にある参照 DMU を効率的に探索するアルゴリズムを提案したこと、事例研究で有用性を示したこと、長期株価予測の可能なアルゴリズムを提案したことなど、意思決定主体の効率性測定に関わる様々な課題を解決し、有効利用の方法が分からなかった産業連関表の新しい分析法を提案したことで膨大なデータの分析が期待できるなど、その工学的意義は極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乙は本学学位規則第 3 条第 4 項によるものである。

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 王 勇 |
| 学位の種類 | 博士（工学） |
| 学位記番号 | 乙第 74 号 |
| 学位授与年月日 | 2010 年 3 月 10 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 | 乾燥地での植物生育，食料生産のための複合機能性物質の開発と利用 |
| 論文審査委員 | 主査 小島 紀徳 委員 里川 重夫・山崎 章弘 加藤 茂（特別研究招聘教授） |

【論文内容の要旨】

本論文は乾燥地での植物生育，食料生産のための良好な保水性と緩効性肥料の機能を持つ複合機能性物質を開発し，乾燥地土壌の保水性と土壌の養分不足の問題を同時に解決することを目指したものである。このような研究の目的を達成するために，まず単機能を有する機能性物質として保水性向上のための耐塩性シリカゲル-CMC 系保水剤，生分解性確保のための柿渋系保水剤，遅効性肥料としての新型ウレアホルム窒素を合成した。一方，複合機能性物質として保水剤・緩効性肥料を同時に担持するために最も適した物質としてポリウレタンフォームを選択し，その製造法から検討することにより市販の保水剤と遅効性肥料を保持した複合機能性材料の合成が可能であることを実証した。乾燥地農業への応用を図る目的で，本複合機能性物質を用いて改良した乾燥地での土壌改良効果を分析し，砂質土壌改良効果発現のメカニズムを解明した。最後に植物生育，生産に必要な様々な検討を行った。

本論文は 4 部構成になっており，第 1 部は序論，第 2

部は機能性物質合成と評価，第 3 部は複合機能性物質（保水剤・緩効性肥料複合材料）の製造と応用，第 4 部は結言となっている。

第 1 部『序論』は第 1 章『緒言』よりなる。第 1 章では，世界特に中国の沙漠化の現状と影響についての概論を記し，本研究で対象とする乾燥地での植物生育，食料生産のための機能性物質開発の現状と技術を提示し，研究の目的を述べている。

第 2 部『機能性物質合成と評価』は以下の 3 つの章で構成されており，それぞれ目的と用途が異なる機能性物質である保水剤あるいは高分子肥料を合成し，合成した機能性物質の性質評価を行っている。

第 2 章『耐塩性シリカゲル-CMC 系保水剤の合成と評価』では，保水剤の吸水速度と耐塩性を改善するために，高親水性や耐塩性を持つシリカゲルと CMC 系保水剤との複合化を行い，耐塩性シリカゲル-CMC 系保水剤を得ている。0.9 %の NaCl 水溶液中での吸水率は，CMC 系保水剤の 64.5 g/g に対し 103.4 g/g まで増加した。飽和吸水率までに至る時間は 2 時間から 1.5 時間まで減少し，吸水速度が改善された。吸水（塩水）メカニズム

に対する仮説を提案し、試験結果に基づき仮説の妥当性を示した。

第3章『生分解性柿渋系保水剤の合成と評価』では、環境に優しい保水剤を合成するために、逆懸濁マイクロエマルジョン重合法を用いてアクリル酸と柿渋を原料としてナノ生分解性柿渋系保水剤を合成し、吸水率800倍を示す保水剤を得ている。水を吸収させた保水剤は、さらに多量的水中で良く分散し、ナノ粒子を形成した。ナノ生分解性柿渋系保水剤形成のメカニズムに関する仮説を提案するとともに、その妥当性を透過電子顕微鏡を用いて検証した。本物質については保水剤以外の様々な用途が可能であることも示唆された。

第4章『新型ウレアホルム窒素の合成と評価』では、高分子肥料の高効率利用のために窒素の利用効率（AI値）がほぼ100%となるウレアホルム窒素を合成した。尿素をホルマリンに対し2回に分けてモル比で3倍量加えながら、ヒドロキシメチレン化反応をpH8.0、温度50~60℃、120分間行った後、メチレン化反応をpH5.0、温度90℃、90分の条件で行ったとき、最も高い収率を得た。さらに良好な徐放性効果も確認され、高い実用性が期待された。

第3部『複合機能性物質（保水剤・緩効性肥料複合材料）の製造と応用』は以下の3つの章で構成されており、第2部で述べた単一機能に留まらない、複合的な機能を有する材料の合成法とその評価、特に砂質土壤に混合した際の効果や野菜育成に応用した際の植物成長に与える影響までの評価を行っている。

第5章『複合機能性物質（保水剤・緩効性肥料複合材料）の製造と評価』では、革新的なデザインにより複合機能性すなわち保水性と緩効性肥料の機能を持たせた複合機能性物質の合成を行っている。その内部には様々な穴径の細孔構造が形成され、大きな気泡穴には水が、小さい気泡穴には空気が貯蔵される。気泡の間をさまざまな径のパイプで接続した材料に、水を浸透させた後植物を植えると、根系はパイプを通過し、植物成長に必要な空気、水、栄養分のそれぞれに接触することが可能となり、乾燥地での植物生産に有効であると期待された。

第6章『複合機能性物質による砂質土壤改良効果の評価』では、複合機能性物質を土壤に混合することで、透水性、保水性を改善し団粒構造をもたらすことが提案された。鳥取砂に0.5%の機能性物質を混合して、定水位法および加圧板法を用いて透水性、保水性の評価を行った。砂土壤の気相、固相は減少、液相は増加し、砂土壤の透水性と保水性とが改善され、砂質土壤の植物による利用可能水量が増加し、砂質土壤改良効果が確認された。電

子顕微鏡と光学顕微鏡とを用いて土壤構造と団粒化した土壤が物理的性質に与える影響を把握し、砂質土壤の物理性への影響を明らかにするとともに砂質土壤改良のメカニズムを提案した。

第7章『複合機能性物質の乾燥地での植物生育、生産への効果』では、複合機能性物質の乾燥地での植物生育、生産への効果を評価するため、複合機能性物質を砂質土壤に0.5%混合し、一定の水条件下で(1)日本小松菜(2)中国ムラサキウマゴヤシに対して以下の試験を実施した。すなわち出芽率、根系の形態、草丈、生育期間、収量に与える影響を調べ、複合機能性物質の有する保水性と肥料緩効性が植物生育、生産に与える効果を分析した。

植物の成長のために必要な水と肥料が同時に供給されたことで、高い相互作用、すなわち、高い水と肥料の利用率が認められ、大幅に植物生産量が増加した。小松菜の発芽率は、鳥取砂だけの場合の発芽率65%に比して、本物質を用いると最高98%となり、植物生産量は9.8倍に、一方使用水量は94~81%まで減少した。一方ムラサキウマゴヤシについては、比較として黄砂を用いたときの発芽率24%に対し96%、植物生産量では最大9.5倍となった。機能性物質は砂土壤の改良材として使用される他、乾燥地以外の農業、林業の栄養塩供給剤として用いた場合でも肥料の徐放性機能は肥料の高効率利用をもたらし、地下水の肥料汚染を削減し、生態環境保全にも寄与するものと期待される。

第4部、第8章『結論』では、本研究の成果および検討事項について述べている。

以上を要約するに、水の絶対的保持量が少なく土壤の肥沃度も極めて低い砂地土壤乾燥・半乾燥地域では、植物が生育するために必要な水と肥沃度を環境に優しい素材を用いて確保することが非常に重要である。そのために、本論文ではまず、保水性、遅効性、環境適合性のそれぞれの機能を市販品に比べ改良することができる単機能性物質の開発を行っている。さらに、これらを複合化させるという目的に適した機能を発現させたポリウレタンフォームを自ら合成し、これを高分子粘着剤として用い保水剤と高分子肥料などを粘着させることで、乾燥地の植物生産に適した複合機能性物質が製造可能であることを、市販の保水剤、遅効性肥料を用いて確認し、さらにこの有効性を様々な実験、すなわち砂質土壤改良効果の測定と乾燥地での植物生育、生産実験を通して、実証している。

本論文は単機能物質およびそれらの複合化による複合機能性物質開発が、今後の乾燥地での植物生育、食料生

産のための開発技術の様々な展開の可能性をもたらすことを大きく示唆しており，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 | 下條 学 |
| 学位の種類 | 博士（工学） |
| 学位記番号 | 乙第 75 号 |
| 学位授与年月日 | 2010 年 3 月 10 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 | 天然アミノ多糖および位置選択的にアミノ糖側鎖を導入した枝分かれ型アミノ多糖を用いた高分子医薬の開発研究 |
| 論文審査委員 | 主査 加藤 明良 委員 小島 紀徳・原 節子 滝口 泰之（千葉工業大学教授） |

〔論文内容の要旨〕

キチンはセルロースに次いで自然界で大量に生産されている多糖で、その構造はセルロースに類似している。すなわちセルロースは D-グルコースが β -1,4 結合した直鎖状の構造をしており、一方キチンは N-アセチル-D-グルコサミンが、キチンを脱アセチル化処理して得られるキトサンは D-グルコサミンが、セルロースと全く同じ β -1,4 結合で結合している。これらの多糖を構成している単糖はいずれも水酸基とヒドロキシメチル基がピラノース環にエクアトリアル置換し、さらにこれら単糖同士がエクアトリアルに結合した熱力学的に安定な構造をしている。構造の類似性からセルロースとキチン・キトサンの性質には類似性がみられるが、セルロースは官能基として水酸基しかもたないが、キチンは水酸基の他に N-アセチルアミノ基を、キトサンはアミノ基を有しているという違いがある。この分子構造的な特徴のため、キチン・キトサンはセルロースに比べて大変興味深い物性や生物活性を示し、天然の機能性素材として注目を集め、

近年基礎研究や応用研究が盛んになってきた。

キチン・キトサンは凝集性、抗菌性、細胞賦活性、保水性、保湿性、吸着能、ゲル化能、錯体形成能など多岐にわたる特徴的な性質を有し、その利用に向けた研究がなされている。凝集性を利用し排水処理における沈殿促進剤として、抗菌性を利用し抗菌繊維や抗菌シートの素材として、また吸着能に基づく脂肪吸収抑制のためのダイエット食品素材として利用されている。さらにそれらが安全性や生体適合性に優れていることが明らかになるにつれ、医薬分野へ利用する応用研究が活発に行われるようになってきた。手術の縫合糸、人工皮膚、人工腱、などに用いられている。しかし、キチン・キトサンは一般的な溶媒に対する溶解性が低いという欠点から、未だに未利用資源としてその殆どが廃棄されており、最も多量に利用されているのは浄化槽における凝集剤としての利用で、まだその特性を十分に活用しているとは言えない。

そこで本学位論文は、天然のアミノ多糖であるキチン・キトサンの医薬分野における利用の可能性を広げる

ことを目的に、これまでに殆どその機能について検討がなされていないイカ軟甲由来のキトサンを用いてう蝕（虫歯）予防剤への利用について検討を行った。またキチン・キトサンの溶解性の欠点を解決するため誘導体の検討を行い、この誘導体を用いて新規の枝分かれ型アミノ多糖を創製しその抗癌活性について検討を行い、それらの基礎的な知見をまとめたものである。

本学位論文は10章からなっており、第1章ではこれまでのキチン・キトサンの研究報告を解説しながら、本研究の目的と意義について述べている。

第2章は「イカ軟甲由来キトサンのウシ血清アルブミンとの凝集性」について述べている。エビやカニ由来（ α -キチン由来）のキトサンとやや違った特性を有するイカ軟甲由来（ β -キチン由来）のキトサンの機能特性を明らかにすることを目的に、凝集性について検討を行った。すなわち、ウシ血清アルブミン（BSA）との凝集性について、 β -キチン由来のキトサンと α -キチン由来のキトサンの比較を行った。様々な低分子量のキトサンを調製するため、塩酸と水酸化ナトリウムを用いた従来の化学的方法を用いて低分子化を行った結果、 β -キチン由来のキトサンの低分子化は α -キチン由来のキトサンより穏和な条件で行えることがわかった。また、 β -キチン由来のキトサンとBSAとの凝集性はキトサンの濃度、分子量および溶液のpHや共存する塩濃度の影響を強く受けることが判明し、凝集性の強弱にはそれらの最適条件が存在することが示された。これらの特性は α -キチン由来のキトサンとほぼ同等であったが、凝集性の強さという点では β -キチン由来のキトサンの方が α -キチン由来のキトサンより若干強いことがわかった。

第3章は「イカ軟甲由来キトサンのう蝕原性レンサ球菌に対する抗菌作用」について述べている。 β -キチン由来のキトサンの機能特性を明らかにすることを目的に、ここでは抗菌性について検討を行った。すなわち、う蝕（虫歯）原因菌に対する抗菌性について検討を行った。う蝕原因菌ミュータンスレンサ球菌（*S. mutans* と *S. sobrinus*）を含めた口腔常在レンサ球菌に対し、5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度のキトサン溶液を用いて抗菌性を調べた結果、その抗菌性は全ての口腔常在レンサ球菌に対して発現されたが、菌種によって選択性が認められ、*S. mutans* と *S. sobrinus* に対する抗菌性は、非う蝕原因菌に対するそれよりも強かった。一方、 α -キチン由来のキトサンも同様に *S. mutans* と *S. sobrinus* に対して抗菌性を発現したが、 β -キチン由来のキトサンほど選択性は明確ではなかった。これらの結果から、 β -キチン由来のキトサンの口腔レンサ球菌に対する抗菌性は、既存の抗菌剤にはない

選択性を有していることが示された。

第4章は、「イカ軟甲由来キトサンのう蝕予防剤として可能性」について述べている。第3章の結果を踏まえ、 β -キチン由来のキトサンをう蝕予防剤として利用する可能性を探ることを目的に、ヒトでう蝕原因菌数を減らす効果があるのかどうか、臨床試験を実施した。被検者3名で試験を実施した結果、3名ともキトサン2週間処理によって、口腔内の総レンサ球菌数に対するう蝕原因菌数の占める割合は有意に減少した。この結果は、ヒトの口腔内のレンサ球菌に対して β -キチン由来のキトサンは選択的に作用することを示唆しており、 β -キチン由来のキトサンはう蝕予防剤として利用可能であることが明らかとなった。

第5章は、「新規な形態を有する非晶性の再沈殿キトサン」について述べている。キトサンの反応性を改善することを目的に再沈殿の手法について検討を行った。キトサンを2%酢酸溶液に溶解後、5%水酸化ナトリウム溶液に滴下し、最適条件下で沈殿物として回収し凍結乾燥を行い、再沈殿キトサンとして綿のような繊維状キトサンを得た。再沈殿キトサンのX線解析の結果、結晶構造は弱まり非晶性の物質となったことが明らかとなり、オリジナルのキトサンより穏和な条件で化学反応が進行することを見出した。すなわち、完全に*N*-アセチル化されたキチンを調製するための原料として、またトリチル化反応の出発原料としての有用性が示された。これらの結果から、再沈殿キトサンは構造的に明確なキチン・キトサンあるいはそれらの誘導体を合成するための優れた原料であることが示された。

第6章は、「精密な化学修飾を行うための反応前駆体フタロイル化キトサンの合成とその評価」について述べている。キトサンの溶解性の改善と位置選択的な誘導体化を行うための反応前駆体の開発を目的とした。嵩高いフタロイル基を導入することで溶解性が改善されると考え、*N*-フタロイル化キトサンの合成を行った。*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）中、120℃でキトサンのフタロイル化を行った結果、フタロイル基はアミノ基だけではなくC-6位の水酸基にも導入された。しかし反応の進行に伴い水が生成し、この影響でC-6位のフタロイル基は切断されることを突き止めた。そこで、DMF/H₂O混合系（最適混合比は95:5）でフタロイル化反応を行った結果、アミノ基に位置選択的にフタロイル基を導入することを見出し、一段階の反応で*N*-フタロイル化キトサンを得る合成経路を開発した。この*N*-フタロイル化キトサンはジクロロ酢酸、*m*-クレゾール、8%塩化リチウム含有*N,N*-ジメチルアセトアミド、飽和塩化カルシウムを

むメタノールなどの溶媒に溶解した。またこの反応前駆体を用いてトリチル化反応を行い、C-6位を位置選択的にトリチル化できることを示した。これらの結果から、*N*-フタロイル化キトサンはキチン・キトサンを位置選択的に化学修飾するための優れた反応前駆体であることが明らかとなった。

第7章は「キトサンのジクロロフタロイル化による化学選択的保護法の開発」について述べている。キトサンの保護・脱保護反応を穏和な条件下で行うために、*N*-ジクロロフタロイル化について検討を行った。通常、キトサンの保護・脱保護反応は低分子化を伴うため、穏和な条件下で保護・脱保護が可能な反応前駆体の開発が望まれる。そこで、フタロイル基よりもさらに嵩高いジクロロフタロイル基をキトサンに導入し、その保護・脱保護の反応条件の検討と反応前駆体としての評価を行った。フタロイル化と同様に DMF/H₂O (95:5) の混合溶媒中、キトサンのジクロロフタロイル化反応を行い、一段階の反応でアミノ基に位置選択的にジクロロフタロイル基を導入し、*N*-ジクロロフタロイル化キトサンを得た。*N*-ジクロロフタロイル化キトサンの脱保護の条件は、*N*-フタロイル化キトサンの脱保護の条件より若干厳しい条件であったが、C-6位を位置選択的に化学修飾する反応においては、*N*-フタロイル化キトサンより高い反応性を示し、*N*-ジクロロフタロイル化キトサンも *N*-フタロイル化キトサンと同様にキチン・キトサンを位置選択的に化学修飾するための優れた反応前駆体であることが明らかとなった。

第8章は、「非天然型分岐型キチンおよびキトサンの合成と抗癌剤としてのマクロファージ活性化能」について述べている。アミノ多糖に新たな機能を付与することを目的に、*N*-フタロイル化キトサンを用いて枝分かれ型キチンおよび枝分かれ型キトサンの合成を行った。*N*-フタロイル化キトサンのC-6位をトリチル化後、C-3位をアセチル基で保護し、その後C-6位を脱トリチルし、これを糖受容体として用い、グルコサミン由来パーアセチルオキサゾリン誘導体のグリコシル化反応を行い、C-6位にD-グルコサミン側鎖に持つ分岐型キトサンを合成した。これをアセチル処理し、C-6位に *N*-アセチル-D-グルコサミン側鎖に持つ分岐型キチンを合成した。これらの機能特性について検討した結果、分岐型キチンはキチンと同様にリゾチームによって分解され、生分解性を有することが示された。分岐型キチンの分解の程度は置換度の影響を受け、置換度の増加に伴い減少した。またBSAと分岐型キトサンの凝集性を調べた結果、キトサンと同様にBSAと凝集し、タンパク質との凝集性は維持

されていた。しかし分岐型キトサンの凝集の程度は置換度の影響を受け、置換度の増加に伴い減少した。置換度の上昇に伴うリゾチームによる分解性の低下とBSAとの凝集性の低下は、側鎖として導入された糖の嵩高さが影響しているものと推察した。さらに分岐型キトサンの抗菌性について検討した結果、*B. subtilis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli*, *P. aeruginosa* および *S. mutans* に対しキトサンと同程度の抗菌性を発現した。分岐型キトサンは中性の水に溶解することから、水溶性の新たな抗菌剤としての可能性が示された。分岐型キチン・キトサンの構造は抗癌剤として用いられている天然の枝分かれ型多糖であるレンチナンやシジフィランと構造が似ていることから、抗癌活性についてレンチナンと比較した。その結果、分岐型キチンおよび分岐型キトサンはマクロファージを直接活性化し腫瘍壊死因子 (TNF- α) と一酸化窒素 (NO) の産生を誘導することを見出した。分岐型キチンの刺激によって産生された TNF- α 量はレンチナンの約250倍、分岐型キトサンのそれはレンチナンの約1400倍であった。これらの特性はキチン・キトサンにはないことから、側鎖として糖が導入されたことに由来することがわかった。またRAW264.7細胞(マウスマクロファージ様細胞 (TNF- α 産生株)), L929細胞 (TNF- α 感受性株), B16細胞(マウスメラノーマ細胞), Vero細胞(アフリカミドリザル, 腎臓上皮細胞), Mv.1.Lu細胞(ミンク, 肺上皮細胞) および WI-38細胞(ヒト胎児肺, 繊維芽細胞) の各種細胞に対する細胞毒性はレンチナンよりやや強かったもののほぼ同等であった。これらの結果から分岐型キチンおよびキトサンはレンチナン同様低毒性の抗癌剤として利用可能であることがわかった。

第9章は「*N*-アセチル-D-グルコサミンを側鎖に持つ非天然型枝分かれ型カードランの創製と抗癌剤としての可能性」について述べている。枝分かれ型多糖の構造・活性相関を調べる目的で、レンチナンの主鎖であるカードラン (β -1,3 グルカン) に側鎖として *N*-アセチル-D-グルコサミンを導入した分岐型カードランを創製した。カードランのC-6位をトリチル基で保護し、フェニルイソシアナートを用いてC-2位とC-4位にフェニルカルバモイル基を導入し、2,4-ジ-O-フェニルカルバモイル-6-O-トリチルカードランを合成し、その後C-6位を脱保護し、糖側鎖導入の前駆体としてカードランのC-6位のみ遊離の水酸基を持つ 2,4-ジ-O-フェニルカルバモイルカードランを合成した。これを用いて、グルコサミン由来のオキサゾリン誘導体とグリコシル化反応を行い、その後フェニルカルバモイル基を脱保護し、C-6位に側鎖とし

て *N*-アセチル-*D*-グルコサミンを持つ分枝型カードランを合成した。この分枝型カードランも分岐型キチン、キトサン同様マクロファージを直接活性化し、**TNF- α** の産生を誘導した。その産生量はレンチナンの約 2500 倍であった。第 8 章と第 9 章の結果から、抗癌性を発現するためには、側鎖の糖が非常に重要であり、その強弱には置換度が影響していることが強く示唆された。また *N*-アセチル-*D*-グルコサミンを持つ分枝型カードランは *N*-アセチル-*D*-グルコサミンを持つ分岐型キチンより強くマクロファージを活性化したことから、主鎖の糖も活性化能には重要であることが示唆された。さらに分枝型カードランの細胞毒性はレンチナンとほぼ同等で低かった。これらの結果から、*N*-アセチル-*D*-グルコサミンを側鎖に持つ分枝型カードランは抗癌剤として利用できる可能性が強く示された。

第 10 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「論文目録」として、レフエリー付学術論文を付記している。

以上のように、**B**-キチン由来のキトサンはう蝕予防剤として利用可能であることが明らかになった。また、種々の化学修飾法を駆使して調製した非天然型の枝分かれ型アミノ多糖は新規な抗癌剤として利用可能であることも明らかにすることができた。さらに本研究では構造が明確な多糖を用いたため、構造-活性相関に関する基礎的で有益な知見を提供することができた。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として充分価値があるものと認める。