2024 年度

井上円了記念研究助成研究報告書

東洋大学研究推進部研究推進課

目　次

【大学院生 研究報告書】

#	研究代表者			研究課題名
	氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻	
1	小松　優也	文学研究科	哲学専攻	弁神論を手掛かりにしたキルケゴール思想の解釈
2	恵美須屋　彩瑛	理工学研究科	応用化学専攻	Mo(VI)による亜硝酸酸化活性の制御
3	齋藤　祥太郎	理工学研究科	生体医工学専攻	長時間座位が脳血管内皮機能に及ぼす影響
4	國松　なる実	理工学研究科	生体医工学専攻	運動昇圧応答の個人差は Selfish Brain 仮説で説明できるのか
5	山下　朋晃	理工学研究科	電気電子情報専攻	還元型多層グラフェンの高結晶化と電子デバイス応用に関する研究
6	笠井　洋輔	理工学研究科	電気電子情報専攻	SERS 素子の自動作製および、自動評価装置の開発
7	佐藤　友哉	理工学研究科	応用化学専攻	カビ毒トリコテセンの解毒反応生産物の検証、および、さらなる解毒酵素の探索
8	栗田　一輝	理工学研究科	応用化学専攻	カビ毒トリコテセン生産菌 Fusarium graminearum による、自己毒に対する糖抱合反応の検証
9	萩原　大祐	理工学研究科	応用化学専攻	微量元素が生物学的 1,4-ジオキサン排水処理システムに及ぼす影響
10	山井　采美花	理工学研究科	応用化学専攻	軽度のアトピー皮膚炎炎症に対する精油の抗炎症能と機能性の評価
11	瀧澤　日菜	理工学研究科	建築学専攻	煉瓦壁の積み方の曲げ耐力への影響に関する研究
12	濱邊　亮	理工学研究科	応用化学専攻	N2O 発生抑制に向けた微量元素添加手法の検討
13	小泉　慶明	理工学研究科	応用化学専攻	Trichothecium roseum のトリコテセン生合成酵素の機能解析と生合成経路の解明
14	杉山　和輝	理工学研究科	機能システム専攻	翅脈ネットワークの形態最適化による水分維持性能向上の解明
15	増岡　知也	理工学研究科	生体医工学専攻	ポリメトキシフラボノイド併用による抗体薬物複合体の治療効果向上
16	山田　拓武	理工学研究科	生体医工学専攻	悪性胸膜中皮腫に対する新しい治療法の研究
17	新井　美彩	食環境科学研究科	食環境科学専攻	もち性大麦粉の添加が製パン性に及ぼす影響
18	髙谷　嵐之介	食環境科学研究科	食環境科学専攻	抗歯周病菌薬候補化合物の構造展開
19	鶴岡　由紀	食環境科学研究科	食環境科学専攻	豆苗の機能性分析と有用化の検証
20	葛西　柚月	生命科学研究科	生命科学専攻	酸化ストレス依存的な HT22 由来細胞外小胞内 Gag の減少機構およびその生理的意義
21	加藤　可南子	生命科学研究科	生命科学専攻	浮葉植物の浮力に対して湿地性鳥類の生体的特徴が与える力の解明
22	小池　芽生	生命科学研究科	生命科学専攻	汎用除草剤ブロマシルの AhR 転写活性および薬物代謝酵素の誘導
23	小嶋　渉太	生命科学研究科	生命科学専攻	イネの発芽時におけるフィチン酸合成の役割
24	堺澤　聡子	生命科学研究科	生命科学専攻	自閉症で見つかった CRMP4 の点変異が細胞骨格タンパク質との結合に及ぼす影響
25	佐々木　駿	生命科学研究科	生命科学専攻	マウス成体心筋における Sall4 の機能解析

26	中島 華子	生命科学研究科	生命科学専攻	陸域からのプラスチック分解菌の単離と同定
27	水関 祐歩	生命科学研究科	生命科学専攻	飽和脂肪酸依存的な骨格筋マイオカイン発現分泌制御とその生理的意義
28	劉 瀾懿	生命科学研究科	生命科学専攻	マウス初代真皮線維芽細胞の暑熱応答に関する研究
29	小澤 光莉	生命科学研究科	生命科学専攻	海鳥の採餌行動における能動的な応答と集団繁殖から得る利益の解明
30	勝又 康介	生命科学研究科	生命科学専攻	新規疎水性プロリンリッチオリゴペプチドの機能解析と適応範囲の拡大
31	田村 知暉	生命科学研究科	生命科学専攻	モデルマウスを用いた自閉症の脳内メカニズムの解明
32	門脇 伊吹	生命科学研究科	生命科学専攻	心臓の性差形成に関わる因子の探索
33	小嶋 大喜	生命科学研究科	生命科学専攻	セシウム耐性大腸菌 ZX1 株によるセシウム回収システムの構築
34	上田 優依	生命科学研究科	生命科学専攻	水素水飲用による腸内細菌を介した腸管免疫系恒常性維持に関する研究
35	山口 洋	生命科学研究科	生命科学専攻	ハイブリッド HPLC-SERS システムの原理実証：酵素阻害剤の迅速スクリーニングへの適用
36	手島 康佑	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	小細胞肺がん治療におけるプロテアソーム阻害剤の補完代替成分としてのビタミン E 誘導体の有効性の検討
37	八嶋 奈央	健康スポーツ科学研究科	健康スポーツ科学専攻	骨折経験が”次なる骨折”を導く分子メカニズムの解明
38	服部 あすか	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	去勢抵抗性前立腺がんにおける新規治療戦略の構築
39	大町 憲智	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	黒ショウガ由来のポリメトキシフラボノイドによる、熱中症予防効果の検討
40	松永 拓也	健康スポーツ科学研究科	健康スポーツ科学専攻	変形性膝関節症を予防する方法論の提案-関節の保護機構に焦点を当てて-
41	呂 嘉崢	健康スポーツ科学研究科	健康スポーツ科学専攻	長時間の後肢懸垂に伴うラット脛骨関節軟骨と軟骨下骨の相互制御及び構造変化に関する研究
42	中村 光佑	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	前立腺がん幹様細胞による NK 細胞免疫逃避機構の解明
43	森 立葵	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	ビタミン E 誘導体による膵がんゲムシタビン耐性克服の可能性
44	内田 雄貴	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	ポストバイオティクスによる NK 細胞賦活作用およびメカニズムの解明
45	橋本 拓磨	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	暑熱ストレス下における柑橘由来リモノイドのミトコンドリア保護機能探索

【校友 研究報告書】

#	研究代表者			研究課題名
	氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻	
1	金子 迪大	社会学研究科	社会心理学専攻	幸福観の検討：産業界における幸福への関心の高まりに応じて
2	下田 俊介	社会学研究科	社会心理学専攻	SNS の受動的利用による妬みの悪影響に関する縦断的検討
3	片野坂 俊樹	情報連携学研究科	情報連携学専攻	適切な教授法とゲーミフィケーションを組み込んだ情報学の学習支援システム

【専任教員（個人研究） 研究報告書】

#	資格	研究代表者			研究課題名
		氏名	学部/研究科	学科/専攻	
1	助教	松井 健人	文学部	日本文学文化学科	大正教養主義への後悔――戦後期の出隆における哲学と実践
2	教授	萩原 喜昭	文学部	国際文化コミュニケーション学科	巨大ブラックホール周囲の質量降着現象の電波直接撮像による解明
3	准教授	齋藤 翔太朗	経済学部	国際経済学科	近現代イギリスにおける入国管理制度の社会経済的基盤に関する歴史研究
4	准教授	根岸 謙	法学部	法律学科	個人根保証契約の極度額規制規定から生ずる派生的規制を踏まえた指標の構築
5	助教	樫原 潤	社会学部	社会心理学科	精神疾患罹患者の多様性理解を促進するための教育コンテンツ開発
6	教授	小山 信也	理工学部	機械工学科	「チェビシェフの偏り」の解明と一般化
7	助教	坂部 将仁	理工学部	応用化学科	Lewis 酸性制御と触媒応用を志向した重い第 15 族元素カチオン性化学種の合成
8	准教授	新藤 康弘	理工学部	機械工学科	AI 技術を用いた生体内温度モニタリング機能を有する革新的温熱治療システムの開発
9	准教授	中嶋 和弘	理工学部	機械工学科	糖尿病予備群の診断を目的とした新しい蛋白質濃度測定法の検討
10	准教授	橋本 真幸	理工学部	電気電子情報工学科	Well-being 向上のための非タスク志向型音声対話システム
11	准教授	峯岸 宏明	理工学部	応用化学科	市販塩におけるナノハロアーキアの検出
12	助教	皆川 和大	理工学部	機械工学科	燃料電池・水素レシプロエンジン小型ハイブリッド推進システムの実現に向けた超小型水素レシプロエンジンの高出力化
13	講師	山本貴恵	国際学部	国際地域学科	オンライン国際協働学習における学習者の主体性と越境経験に対する探究的調査
14	教授	牧野 冬生	国際学部	国際地域学科	在メキシコ日系企業の「日墨型グローバル文化」に関する基礎的研究
15	教授	藪長 千乃	国際学部	国際地域学科	知識基盤社会におけるフィンランド福祉国家のイノベーション戦略に関する基礎調査
16	教授	鈴木 鉄忠	国際学部	国際地域学科	日本国内スローシティ運動に着目した地方都市の持続的個性化の比較研究
17	講師	矢田陽子	国際観光学部	国際観光学科	スペイン女性のジェンダーロール意識の調査：女性の価値観とカトリック思想の関係性
18	教授	吉岡 勉	国際観光学部	国際観光学科	サービス業における生産性の向上に寄与する利益マネジメントに関する研究
19	教授	伊藤 嘉浩	国際観光学部	国際観光学科	二面市場プラットフォームを中心とするビジネスモデルの研究
20	教授	小柴 和子	生命科学部	生命科学科	マウス成体心臓における Sall4 の機能解析
21	准教授	伊藤 元裕	生命科学部	生命科学科	海鳥における亜種レベルの形態的な個体群間変異の定量化とその海洋環境応答
22	教授	根建 拓	生命科学部	生命科学科	暑熱順化によるマイオカイン制御とその生理的意義
23	教授	西田 洋巳	食環境科学部	食環境科学科	清酒酵母と蔵付きバクテリアの相互作用に関する研究
24	准教授	細谷 孝博	食環境科学部	健康栄養学科	食材の調理加工により変化する機能性成分の探索

25	教授	渡邊 朗子	情報連携学部	情報連携学科	知的活動を支援するための環境デザイン:脳血流測定法の適用
26	教授	仲 綾子	福祉社会デザイン学部	人間環境デザイン学科	妊娠期から子育て期に渡る包括的支援における特別な配慮に関する建築計画的研究
27	助教	小木曽 湧	健康スポーツ科学部	健康スポーツ科学科	集団間の偏見解消におけるエリートアスリートの役割に関する実証的研究
28	教授	矢野 友啓	健康スポーツ科学部	栄養科学科	がん幹細胞を標的とした新たながん予防・治療法の可能性の検討
29	教授	劉 文君	IR 室		大学教育改善における「全国学生調査」の活用に関する実証研究―日中比較を中心に
30	研究助手	ジャン 天卓	バイオ・ナノエレクトロニクス研究センター		界面修飾による革新的な半導体デバイスの熱マネジメント技術の創出

【専任教員（共同研究） 研究報告書】

#	資格	研究代表者			研究分担者	研究課題名
		氏名	学部/研究科	学科/専攻		
1	教授	木村 一	文学部	日本文学文化学科	陳 力衛	対訳辞書の成立と展開―「蘭和」そして「英和」―
2	教授	朴澤 直秀	文学部	史学科	曽根原 理、上野 大輔、林 晃弘、芹口 真結子	日本近世における「宗教政策」の実態と展開の解明に向けて
3	教授	堀内 俊郎	文学部	東洋思想文化学科	渡辺 章悟、現 銀谷 史明	大本『般若心経』注釈書の文献学的研究
4	教授	大野 裕之	経済学部	国際経済学科	林田 実	租税教育と租税リテラシー～意識・行動への影響に関する計量経済分析～
5	准教授	石田 三成	経済学部	経済学科	米岡 秀眞	女性の政治参画と地方行財政の効率性
6	教授	栗原 剛	国際観光学部	国際観光学科	内田 彩、杉本 興運	高等観光教育の質検証に向けた評価指標の考察
7	教授	加藤 悦子	食環境科学部	食環境科学科	池田 和由	プラス鎖 RNA ウイルス複製阻害薬剤創出基盤の確立
8	教授	後藤 顕一	食環境科学部	食環境科学科	伊藤 克治、野内 頼一、高橋 三男、金児 正史、真井 克子	科学的表現力の育成を目指す教材開発と学習評価を通した教員研修の在り方の研究
9	教授	今 有礼	健康スポーツ科学部	健康スポーツ科学科	松生 香里、阿藤 聡	低酸素環境を利用したトレーニングが内臓脂肪蓄積に及ぼす影響

【海外協定校との共同研究 研究報告書】

#	身分	研究代表者			海外協定校(国/大学名等)	研究分担者（本学専任教員）	共同研究先の主な研究者	研究課題名
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻				
1	教授	箕輪 允智	法学部	企業法学科	アルスター大学(イギリス)	―	Karl O' Connor Paul Carmichael Helen Foster	パブリック・ガバナンスを形成する公的アクターの有する公共倫理観の日英比較研究
2	教授	吉野 隆	理工学部	機械工学科	チェンマイ大学(タイ国)	窪田 佳寛	Supanut Chaidee Nattapol Ploymaklam	流れ場における凸多面体と星型多面体周りの抗力係数の違い
3	教授	矢野 友啓	健康スポーツ科学部	栄養科学科	サンパウロ大学(ブラジル)	佐藤 綾美	Maria Lucia Zaidan Dagli	イヌメラノーマ幹細胞を標的とした新規イヌメラノーマ治療法の開発-ビタミン C の有するエピジェネティック制御作用に着目して-

【研究所プロジェクト（新規） 研究報告書】

#	研究所名	身分	研究代表者			研究分担者	研究課題名
			氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻		
1	東洋学研究所	教授	石田 達也	健康スポーツ科学部	栄養科学科	根建 拓、矢野 友啓	骨格筋幹細胞分化におけるインスリン様成長因子群（IGFs）調節機構の解明

【研究所プロジェクト（継続） 研究報告書】

#	研究所名	身分	研究代表者			研究分担者	研究課題名
			氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻		
1	アジア文化研究所	教授	後藤 武秀	法学部	法律学科	井上 貴也、郝 仁平、上田 知亮、鷲田 任朋、三沢 伸生、高橋 正樹、佐々木 彩、朱 大明、東島 雅昌、梁凌詩 ナンシー	アジアインフラ投資銀行（AIIB）による投資とアジア諸国における政治、投資・企業法制の変容ーSDGs、不公平をなくし、平和と公正の実現に向けてー
2	アジア文化研究所	教授	長津 一史	社会学部	国際社会学科	田所 聖志、ゴロウィナ・クセーニヤ、山田 香織、中村 昇平、中野 真備、合地 幸子、鈴木 佑記、西川 慧	帰還移民の社会的再統合に関する比較研究ー日本就労経験者を中心に
3	アジア文化研究所	教授	子島 進	国際学部	国際地域学科	三沢 伸生、高橋 典史、村上 一基、高橋 圭、萩翔一、岡井 宏文、佐藤 麻理絵	公共社会学・人類学視点からの在日ムスリムの多文化共生研究

【大型研究 研究報告書】

#	研究所名	身分	研究代表者			研究分担者	研究課題名
			氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻		
1	アジア文化研究所	教授	三沢 伸生	社会学部	国際社会学科	澤柳 奈々子、高橋 圭、赤堀 雅幸、沼田 彩誉子、福田 義昭、奥山 直司、長谷部 圭彦	近代日本と東地中海・イスラーム世界の連携に関する基礎的研究

【2024 年度井上円了記念研究助成事業報告】 … 巻末

弁神論を手掛かりにしたキルケゴール思想の解釈（和題）

An Interpretation of Kierkegaard's Thought Based on Theodicy（英題）

研究代表者　小松 優也（文学研究科哲学専攻）
指導教員　中里 巧

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①キルケゴール
②実存思想
③弁神論
④宗教哲学
⑤不条理

Ⅲ）2024 年度交付額／　685000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・「キルケゴールの不条理における弁神論的解釈」実存思想協会第 40 回大会 2024 年 6 月 22 日

・「『死にいたる病』における自己生成について―フィヒテ『全知識学の基礎』からの影響を手掛かりに―」キェルケゴール協会第 24 回学術大会 2024 年 7 月 7 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

キルケゴール思想は、現代において実存主義の源流として位置付けられている。そして、彼の自己生成論は、実存という現代的人間観の仕組みを論じた最初期の議論であろう。さて、執筆者のこれまでの研究は、彼における自己生成の仕組みを「自己―自己」「自己―他者」「自己―神」という三つのモードの複雑な系と解釈したり、かかる自己生成論を彼の時間論の仕組みから解釈したりしてきた。しかし、こうした研究では、彼の自己生成論の抽象的・メタ的な構造として分析するにとどまっているという課題が残った。執筆者はこの課題のために、キルケゴールの自己生成論に弁神論の視点を導入することで、彼の自己生成論が実際の生活世界においてどのように現れるのかを明らかにすることを試みた。そして、弁神論という神学の重要問題とキルケゴールの問題意識とに通ずるものがあることを指摘し、彼における自己生成の契機が弁神論的なものであることを解明しようとした。

２．研究方法

本研究では、キルケゴールの自己生成を弁神論の視点から解釈し、その実践的契機を明らかにするために、以下の方法を採用した。

まず、キルケゴール『死にいたる病』を中心に、彼が自己生成をどのように描いているかを分析した。つまり、彼の自己生成を自己の具体的経験の道程として描いている著作が『死にいたる病』だと解釈し、キルケゴールの経験を構成するどのような働きを「神」が担っているのかを考察した。この方法論によって、「神」の実在をかっこにくくり、「神」を自己の経験の構成要素としての純粋な働きとして還元した。

次に、思想史的アプローチを用いて、キルケゴール思想を、彼以後の実存主義や彼以前のドイツ

観念論（特にフィヒテ）との関連の中で再考した。具体的には、カミュ『シーシュポスの神話』におけるキルケゴール解釈と不条理の概念とを、キルケゴールの不条理の経験としての「絶望」によって比較し、カミュのキルケゴール受容の仕方が適切なものであったかを検証した。さらに、キルケゴールの自己生成におけるフィヒテの『全知識学の基礎』の「自我の自己措定」からの影響を作業仮説として分析し、キルケゴールがドイツ観念論の方法論を継承している側面を検証した。

３．研究経過および成果の概要

本研究は、2024 年度に二つの学会発表を通じて具体的な成果を挙げた。

まず、実存思想協会第 40 回大会（2024 年 6 月 22 日）において「キルケゴールの不条理における弁神論的解釈」を発表。キルケゴールの自己生成に弁神論の視点を導入しつつ、カミュのキルケゴール受容において明確な誤りを発見した。さらに、この発表では、キルケゴールの不条理が信仰によって克服されるものではなく、むしろ神によって形成される反合目的性に由来するという点を主張した。さらに、『死にいたる病』において自己生成の道程が神への反抗へと至る過程は、「宗教的な不条理論」としての弁神論と一致しており、彼の自己生成の契機が生活世界においては「弁神論」という仕方で現れることを明らかにした。

次に、実存思想協会での研究成果を引き継ぎながら、キルケゴール協会第 24 回学術大会（2024 年 7 月 7 日）で「『死にいたる病』における自己生成について―フィヒテ『全知識学の基礎』からの影響を手掛かりに―」を発表した。ここでは、キルケゴールをドイツ観念論への反抗者として位置付ける従来の見解に異議を唱え、彼がフィヒテの方法論を強く継承していることを発見した。具体的には、フィヒテの「自我の自己措定」とキルケゴールの自己生成のプロセス（「関係としての自己」論）を比較し、自己を活動に還元したドイツ観念論的な方法論の文脈のなかにキルケゴールがいたことが明らかとなった。この発見によって、従来のキルケゴールの実存思想的解釈によって捨象されていたキルケゴール像が明らかとなり、「実存」という人間観が哲学史においてどのように出現したのかという思想史的問題について大きな示唆を与えるものとなった。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究は、キルケゴールの自己生成論を弁神論とドイツ観念論の視点から解明する上で一定の成果を挙げたものの新たな大きな課題が出現した。というのも、本研究ではキルケゴールの思想史的位置付けとして、彼とドイツ観念論との関係においてフィヒテにしか踏み込まていない。しかし、キルケゴールは特にヘーゲルと対立させられることで理解されてきた思想家であるため、この両者の受容関係の検証は、キルケゴールの思想史的位置付けを再考するうえで不可避な課題であろう。

来年度の研究では、実際に、キルケゴールのヘーゲル受容の一端を「自己生成」概念を通じて解明することを目指している。ヘーゲルが生成を絶対者という全体的システムの自己展開の中に位置付ける（『第論理学』「有論」）のに対し、キルケゴールは生成を各人それぞれの自由な個体システムの問題と見なしており、この両者の生成理解の差異が「実存」出現の背景となっていると執筆者は考えている。思想史における「実存」出現の背景を探究することは、近代から現代への思想史的転換を理解する重要な手がかりとなるだろう。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Kierkegaard's thought is regarded in modern times as a foundational source of existentialism, with his concept of becoming representing an early exploration of the mechanisms underlying the existential human condition. Previous studies by the author have interpreted Kierkegaard's becoming as a complex system involving three modes—"self-self," "self-other," and "self-God"—or analyzed it through his theory of temporality. However, these efforts remained confined to abstract and meta-theoretical frameworks, leaving the practical moment in Lifeworld unaddressed. To overcome this limitation, the author introduced the perspective of theodicy into Kierkegaard's becoming, aiming to elucidate how it manifests in real-life contexts. This approach highlighted a convergence between the theological problem of theodicy and Kierkegaard's existential concerns, suggesting that the moments of becoming are inherently theodical.

The research employed two main methods: a close analysis of The Sickness unto Death, where becoming is depicted as a concrete experiential process shaped by reducing the concept of "God" to its function in becoming, and a comparative historical approach situating Kierkegaard within post-existentialist (e.g., Camus) and pre-Kierkegaardian German Idealist (e.g., Fichte) contexts. In 2024, the study yielded significant findings through two conference presentations. At the 40th Existential Thought Association Conference (June 22), the author demonstrated that Kierkegaard's absurdity, unlike Camus's interpretation, stems from God-formed counter-purposiveness rather than being resolved by faith, aligning with a "religious absurdity" akin to theodicy. At the 24th Kierkegaard Society Conference (July 7), it was argued that Kierkegaard inherited Fichte's methodology, challenging the traditional view of him as a mere rebel against German Idealism and revealing his contextual reliance on it.

Despite these advances, the study's focus on Fichte left Kierkegaard's relation to Hegel underexplored—a critical gap given Hegel's prominence in framing Kierkegaard's thought. Future research will compare Hegel's concept of "becoming" with Kierkegaard's becoming, aiming to clarify the intellectual-historical transition from modernity to contemporary thought using the emergence of "existence" as a clue.

Mo(VI)による亜硝酸酸化活性の制御

Control of Nitrite Oxidation Activity by Molybdenum

研究代表者　惠美須屋 彩瑛（理工学研究科応用化学専攻）
指導教員　井坂 和一

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①排水　Wastewater
②窒素　Nitrogen
③亜硝酸酸化活性　Nitrite Oxidation Activity
④制御　Control
⑤モリブデン　Molybdenum（Mo）

Ⅲ）2024 年度交付額／621,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

① 日本水処理生物学会第 60 回大会（姫路市民会館・姫路）2024 年 11 月 1 日（金）～3 日（日）
惠美須屋彩瑛ら『Mo(VI)が亜硝酸酸化活性と微生物叢に及ぼす影響』

② 第 5 回水のシンポジウム（東洋大学・川越）2024 年 11 月 16 日（土）
惠美須屋彩瑛『Mo(VI)が亜硝酸酸化活性に及ぼす影響』

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

生活排水や産業排水など窒素成分を含む排水の処理方法として、微生物を用いた方法が広く用いられている。特に、排水中の亜硝酸（NO_2^-）を硝酸（NO_3^-）に酸化する NO_2^-酸化反応は、反応系の重要な要素を担い、この反応を行う亜硝酸酸化細菌（NOB）の活性化および抑制の両面での検討が必要である。例えば、硝化脱窒法では、後段の脱窒槽において NO_3^-を N_2 ガスへと還元する処理方法であり、前段の硝化槽では安定した NO_2^-酸化反応を行う必要がある。一方、亜硝酸型硝化・アナモックス法では、後段のアナモックス槽において NH_4^+と NO_2^-を利用して N_2 ガスに変換し処理するため、前段の硝化槽では、NO_2^-酸化反応を抑制する必要がある。このように、処理方法により NO_2^-酸化反応を制御する必要があり、この反応を担う NOB の活性制御が大きな課題となっている。

そこで申請者らは、NOB の増殖や代謝に寄与するモリブデン（以下 Mo(VI)とする）に着目し、排水中の Mo(VI)濃度を調整することで NOB の活性制御を行う手法を考案した。ラボスケールでの連続試験において、対照系（Mo(VI)添加）と Mo(VI)制限系（Mo(VI)無添加）の 2 つの実験条件を比較することで、①Mo(VI)による NOB 活性制御効果を評価した。さらに②NOB 活性の活性化のための最低濃度条件を解明した。

２．研究方法

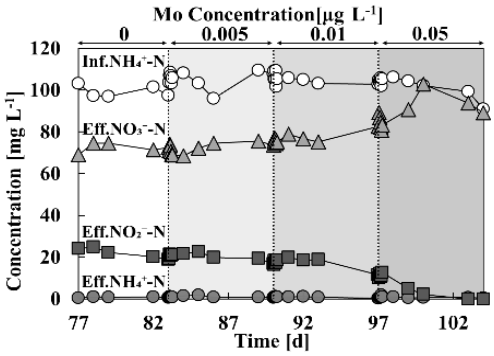
①Mo(VI)による NOB 活性制御効果を評価するために、Mo(VI)制限試験を行った。試験では、NH_4Cl を窒素源とした合成排水を調製して用いた。調製には超純水を用い、Co(II), Mo(VI), B(III), Fe(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Ni(II)を EDTA 錯体として添加した。その際、Mo(VI)濃度のみ 0 μg L^{-1} とすることで、Mo(VI)制限状態とした。その後、Mo(VI)濃度を 1 μg L^{-1} とすることで、NOB 活

性制御効果を評価した。②最低濃度条件の解明では、①と同様に Mo(VI)制限状態としたのちに、Mo(VI)濃度を低濃度から段階的に変更し、NOB 活性が回復した Mo(VI)濃度を最低濃度とした。供試担体は、直径 4 mm のポリビニルアルコール製球状担体に硝化細菌を付着固定したものを使用した。試験期間中の Mo(VI)濃度は、誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）を用いて分析を行い、設定値の確認および外部からコンタミが無いことを適宜確認した。

３．研究経過および成果の概要

①Mo(VI)制限試験において、Mo(VI)濃度 0 μg L^{-1} で運転を行うと、NOB 活性が途中で停滞し、処理水中に NO_2^-が残留した。この状態で Mo(VI)濃度 1 μg L^{-1} とすると、速やかに NOB 活性の回復が確認され、残留していた NO_2^-の NO_3^-への酸化が進行した。このことから、Mo(VI)は NOB 活性を活性化できることが明らかとなった。

②Mo(VI)の最低濃度条件は、NO_2^-残留時に Mo(VI)濃度を 0, 0.005, 0.01, 0.05 μg L^{-1} と段階的に変更し、NOB 活性が回復した Mo(VI)濃度を最低濃度とした。Mo(VI)濃度を 0, 0.005, 0.01 μg L^{-1} では、①で観察されたような NOB 活性の速やかな回復は確認されなかったが、Mo(VI)濃度を 0.05 μg L^{-1} とすると、NOB 活性は回復した。この結果から、Mo(VI)の最低濃度条件は 0.05 μg L^{-1} であることを解明した。



Mo(VI)添加時の水質変化

以上のことから、Mo(VI)を用いた手法は、NOB 活性の活性化に有効であることが明らかとなった。この成果は、NOB の活性化が求められている実処理場へ適用可能であり、さらに Mo(VI)濃度を 0.05 μg L^{-1} 未満とすることで、NOB 活性の抑制が必要な処理プロセスへの適用も可能である。

４．今後の研究における課題または問題点

本試験を通して、細胞内に Mo(VI)を取り込み、さらに取り込み後の Mo(VI)減少量はわずかであるという傾向を得たが、活性の維持に必要な細胞内の Mo(VI)濃度の解明には至らなかった。定量 PCR 等を用いた菌数測定および細胞内 Mo(VI)濃度のさらに詳細な観察が求められる。

また、実処理場ごとに菌叢は異なることから、NOB の属や種レベルでの評価を行うことが必要である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

The nitrification-denitrification method is widely used as a method for treating nitrogenous wastewater. If the activity of nitrite-oxidizing bacteria (NOB), which are responsible for part of the nitrification reaction, becomes unstable, nitrite (NO2-), which is toxic to microorganisms, may accumulate, and the quality of the treated water may deteriorate. One of the factors that may cause this instability is the lack of trace elements (Fe, Mo, Cu, etc.) that are necessary for maintaining the activity of microorganisms. The addition of trace elements can be expected to maintain and improve NOB activity, but there are very few reports on the effects of trace element addition on NOB activity.

In this study, we focused on molybdenum (Mo(VI)), one of the trace elements, and evaluated the effects of Mo(VI) addition on NOB activity and microbial flora during nitrification process

startup.

As the test effluent, synthetic wastewater with NH_4Cl (100 mg-N L^{-1}) as the nitrogen source was prepared using ultrapure water. Trace elements such as Fe(II), Cu(II), Mn(II), Co(II), Mo(VI), Ni(II), and B(III) were added as EDTA complexes. The test systems were prepared with a control system in which a sufficient amount of Mo(VI) (87 μg L^{-1}) was added, and a Mo(VI)-limited system in which the concentration of Mo(VI) added was 0, 0.005, 0.01, and 0.05 μg L^{-1}.

A cylindrical reactor (reaction volume 1.44 L) was used in the continuous testing apparatus. The reactor was filled with 20% activated sludge containing nitrifying bacteria and PVA carriers. The water temperature was maintained at 25°C, and the pH in the tank was adjusted to 7.6 using a pH controller.

As a result of Mo(VI) limitation test, when the operation was carried out with a Mo(VI) concentration of 0 μg L-1, NOB activity stagnated and NO_2^- remained in the treated water. When the Mo(VI) concentration was increased to 1 μg L^{-1} under these conditions, a rapid recovery of NOB activity was confirmed, and the residual NO_2^- was oxidized to NO_3^-. From this, it was clear that Mo(VI) could activate NOB activity. Next, we changed the concentration of Mo(VI) in stages to 0, 0.005, 0.01, and 0.05 μg L^{-1}, and determined the minimum concentration at which NOB activity recovered. As a result, when the concentration of Mo(VI) was 0, 0.005, or 0.01 μg L^{-1}, there was no rapid recovery of NOB activity, but when the concentration of Mo(VI) was 0.05 μg L^{-1}, NOB activity recovered rapidly. From these results, it was determined that the minimum concentration of Mo(VI) was 0.05 μg L^{-1}.

From the above, it is clear that the method using Mo(VI) is effective for activating NOB activity. This result can be applied to actual treatment sites where NOB activation is required.

Furthermore, if the opposite effect is required, NOB activity can be suppressed by reducing the Mo(VI) concentration to less than 0.05 μg L^{-1}, making it possible to apply the method to treatment processes where NOB activity needs to be suppressed.

長時間座位が脳血管内皮機能に及ぼす影響

Effect of prolonged sitting on cerebral endothelial function

研究代表者　齋藤祥太郎(理工学研究科生体医工学専攻)
指導教員　小河繁彦

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①座りがちな生活　Sedentarism
②脳血管内皮機能　Cerebral endothelial function
③脳血流　Cerebral blood flow
④内頚動脈　Internal carotid artery
⑤脳血管シェアレート Cerebrovascular shear rate

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- Shotaro Saito, Kento Dora, Marino Karaki, Narumi Kunimatsu, Hayato Tsukamoto, Jun Sugawara, Erika Iwamoto, Shigehiko Ogoh.「Prolonged sitting is not associated with altered shear-mediated dilation of the internal carotid artery, despite impairing lower limb endothelial function.」, Physiol Rep. 2025 Feb;13(3):e70097. doi: 10.14814/phy2.70097.
- 齋藤祥太郎　審査学位論文「長時間座位が脳血管機能に与える影響」

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

現代社会では、テクノロジーの進歩に伴い「一日の大半（覚醒時の 60%）を座位行動（1.5METS（代謝当量））で過ごす」座りがちな生活を送っている人の割合が著しく増加している。このように、現代社会において、座りがちな生活は、一般的なライフスタイルとして浸透している一方で、脳疾患発症リスク増加の独立した危険因子であることが報告されている(Kerr & Booth, 2022, Trends Endocrinol Metab)。そのため、座りがちな生活による脳疾患発症リスク増加は、現代社会特有の憂慮すべき健康問題の一つとして位置づけられている。この健康問題に対処するために、1 日の座位行動時間を減らすことが推奨されているが、座りがちな生活に関連した脳疾患発症リスク増加の生理メカニズムは明らかでなく、効果的な対抗策（治療標的）の構築には至っていない。

これまでの研究において、単回の長時間座位により、下肢末梢血管の内皮機能が低下することすることが確認されている (Restaino *et al.*, 2015, Exp Physiol)。そのため、座りがちな生活を送る人々は、生活の中で、この末梢血管への直接的な悪影響に習慣的に曝露されており、その結果、循環系疾患発症リスクを増加させると認識されている。一方、単回の長時間座位が脳血管へ与える直接的な影響についての十分な調査は実施されておらず、これは、座りがちな生活による脳疾患発症リスク増加の対抗策（治療標的）を構築するうえでの障壁となっている。脳循環においては、これまでの研究により、単回の長時間座位が、脳血流（CBF）を経時的に減少させ、それに伴い、認知機能障害を引き起こすことが報告

されている(Carter *et al.*, 2018,J Appl Physiol) 。このことから、内皮依存性の血管拡張物質である一酸化窒素の阻害剤の投与により、安静時 CBF が低下することを踏まえると(White et al., 1998, Stroke)、単回の長時間座位による、CBF 低下は、脳血管内皮機能障害に起因していることが示唆される。重要なことは、脳血管内皮機能低下に伴う、CBF 障害は認知機能障害や脳疾患の発症リスクを増加させることである(Toda et al., 2009, Pharmacol Rev)。そのため、単回の長時間座位により脳血管内皮機能が低下する場合、座りがちな生活の中で、この悪影響に繰り返し曝露されることは、慢性的な脳血管内皮機能障害をもたらし、ひいては脳疾患発症リスクを増加させる可能性がある。しかし、単回の長時間座位が脳血管内皮機能に与える直接的な影響については、明らかでない。

これらの研究背景から、「単回の長時間座位は脳血管内皮機能を低下させる」との仮説を立てた。この仮説を検証するために、非侵襲的なヒトの脳血管内皮機能評価の最新の手法である 30 秒間の高炭酸ガス負荷に伴う内頚動脈（ICA）の血流依存性拡張応答（ICA FMD）を用いて、4 時間の座位中、脳血管内皮機能を毎時評価した。

２．研究方法

・実験手順

喫煙習慣のない若齢健常者 13 名（内女性 3 名；年齢 21±1 歳、身長 167±8 cm、体重 60±11 kg）を対象に実験を行った。被験者は、9 時に実験室に入室し，長座姿勢にて実験機器の装着を行った。実験機器の装着後、座位姿勢にて、下肢末梢血管内皮機能(pFMD)および脳血管内皮機能(ICA FMD）のベースライン値を測定し、終了次第、15 分間の休憩を設けた。休息後、被験者は、座位姿勢を 4 時間維持し、その際、下肢を可能な限り動かさないよう指示された。4 時間の座位中、1 時間毎に pFMD および ICAFMD の測定を実施した。

・pFMD

安静時の膝窩動脈の血管径および血流速度を 2 分間測定した後、カフを用いて 250 mmHg の圧力で膝窩から 10cm～遠位のふくらはぎを 5 分間阻血した。その後、カフ圧を開放し、開放 3 分後まで測定を行った。pFMD は、安静時からカフ圧の開放３分後までの膝窩動脈の血管径の最大血管拡張率より評価した［pFMD（%）= （駆血開放後の最大血管径−安静時血管径の平均値）/安静時血管径の平均値×100］。

・ICA FMD

2 分間の安静時から 30 秒間の高炭酸ガス吸入後 3 分まで ICA の血管径および血流速度の測定を行った。高炭酸ガス吸入は、高濃度二酸化炭素ガス(100%)と空気の混合ガスを用いて呼気終末二酸化炭素分圧を安静時の値から+9 mmHg 増加する様に付加した。ICA FMD は、安静時から高炭酸ガス吸入終了 3 分後までの ICA の最大血管拡張率より評価する[ICA FMD(%) = (高炭酸ガス吸入終了 3 分後までの最大血管径−安静時平均血管径) / 安静時平均血管径×100］。

３．研究経過および成果の概要

pFMD は、ベースライン値と比較して、座位開始２時間目から有意な低下を示し、その低下は、座位終了（4 時間目）まで持続した（$P < 0.044$,）。一方、4 時間の座位中、ICA FMD に、有意な変化は見られなかった（$P = 0.203$）。本研究の結果から、4 時間の座位により末梢血管内皮機能は低下する一方、脳血管内皮機能は維持されることが明らかになった。したがって、長時間座位の脳血管内皮機能への急

性的な影響は、末梢血管内皮機能と異なることが示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

循環系疾患が脳疾患発症リスクを増加させることを考慮すると、習慣的に単回の長時間座位による下肢血管の内皮機能の低下に晒されることは、循環系疾患発症リスク、ひいては脳疾患の発症リスクを高める可能性がある。そのため、座りがちな生活に関連した脳疾患発症の予防の観点から、単回の長時間座位中の下肢血管の内皮機能低下を予防することは、有効な手段となりうることが推察される。したがって、座りがちな生活による脳疾患発症を予防するための治療標的・予防法を構築していく上で、習慣的な長時間座位活動による、脳血管および末梢血管機能の連関作用について検証していく必要がある。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Advances in technology, impacting both work and leisure activities, have undoubtedly brought greater convenience to people's lives and significantly changed their lifestyles. However, this technological progress has increased sedentary behavior, heightening the risk of cerebral disease. Therefore, understanding the physiological mechanisms behind this increased risk of cerebral disease due to a sedentary lifestyle, especially prolonged sitting, has become a priority in today's society. Prolonged sitting has been confirmed to lead to a decline in peripheral vascular health, such as a reduction in endothelial function in the lower limbs, indicating that prolonged sitting has been shown to increase the risk of cardiovascular diseases. However, there is a lack of sufficient investigation regarding its impact on cerebrovascular function, namely the risk of cerebral diseases. It is noteworthy that prolonged sitting decreases cerebral blood flow and cognitive function. Given these findings, it is plausible to consider that, similar to peripheral circulation, the cerebral endothelial function decreased due to prolonged sitting. Importantly, the decline in cerebral endothelial function could be a physiological mechanism contributing to the increased risk of cerebral diseases associated with prolonged sitting. However, the effects of prolonged sitting on cerebral endothelial function remain unclear. The present study aims to investigate the effect of 4 hours of continuous sitting on cerebral endothelial function. Thirteen young, healthy participants were instructed to remain seated for 4 hours without moving their lower limbs. Throughout the 4-hour sitting period, we evaluated peripheral (popliteal artery) and cerebral (internal carotid artery, ICA) endothelial function every hour. This assessment involved utilizing flow-mediated dilation (FMD) induced by hyperemia (5min of cuff inflation on lower limb, then deflation) for peripheral evaluation and hypercapnia (30 s of hypercapnia, end-tidal partial pressure of CO2 +9 mmHg) for cerebral evaluation. The calculation involved determining the relative peak dilation from baseline diameter for both peripheral and cerebral FMD (pFMD and ICA FMD, respectively). We observed a significant decrease in pFMD starting at 2 hours from the onset of sitting, and this reduction persisted throughout the 4-hour sitting [Base (6.8±4.2%) vs. 2-hour (3.9±2.0%), P=0.044; vs. 3-hour (3.2±1.8%), P=0.016; vs 4-hour (3.2±1.9%), P=0.005]. In contrast, during the 4-hour sitting, cFMD remained unchanged (P=0.203). During the 4-hour sitting period,

cerebral endothelial function remained stable, unlike peripheral endothelial function. This suggests that the immediate impact of prolonged sitting on cerebral vasculature differs from that observed in lower limb vasculature.

運動昇圧応答の個人差は Selfish Brain 仮説で説明できるのか

Individual Differences in Exercise Pressor Response: An Explanation Based on the Selfish Brain Hypothesis

研究代表者　國松　なる実(理工学研究科生体医工学専攻)
指導教員　小河　繁彦

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①運動昇圧応答の個人差
②脳血流
③ハンドグリップ運動
④筋代謝受容器反射
⑤血圧

Ⅲ）2024 年度交付額／　560,000　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1. **原著①** Narumi Kunimatsu, Hayato Tsukamoto, Shigehiko Ogoh, Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise Is a Risk of Future Hypertension Even in Healthy, Normotensive Young Individuals-Potential Preventive Strategies for This Phenomenon?, *Journal of Clinical Medicine 2024 Oct 8;13(19):5975. doi: 10.3390/jcm13195975.*
2. **原著②** Marino Karaki, Narumi Kunimatsu, Kohei Watanabe, Tsubasa Tomoto, Marina Fukuie, Jun Sugawara, Shigehiko Ogoh. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2025 Feb 1;328(2): R145-R153. doi: 10.1152/ajpregu.00073.* (雑誌重要論文に選出. https://www.physiology.org/detail/news/2025/02/20/vital-sign-accuracy-may-depend-on-body-position--research-suggests?SSO=Y).
3. **原著③** Narumi Kunimatsu, Hayato Tsukamoto, Takuro Washio, Shotaro Saito, Marino Karaki, Hervé Normand, Shigehiko Ogoh. An exaggerated blood pressure response to exercise is associated with attenuated exercise-induced acute cognitive improvement: A pilot study, *Physiological Reports 2025. (In Press, Accept Jan 15th 2025)*　(他共著２編)
4. **学会発表①　口頭発表**　Narumi Kunimatsu, Takuro Washio, Shotaro Saito, Marino Karaki, Hayato Tsukamoto, Shigehiko Ogoh. Effects of individual differences in blood pressure response to exercise on cerebral circulation. Annual Meeting of the Cerebrovascular Research Network (CARNet, Taipei, Taiwan) 2023.10.25-27.
5. **学会発表②　ポスター発表**　Narumi Kunimatsu, Shotaro Saito, Takuro Washio, Marino Karaki, Hayato Tsukamoto, Shigehiko Ogoh, FACSM. Different Blood Pressure Response To Isometric Exercise And Its Effect On Cognitive Function. American College of Medicine Science (ACSM). 2024. May 28-31. (Boston, USA).　(他国内発表 3)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

運動は心機能の向上や安静時自律神経活動の低下，また脳血管シェアレイト増加による血管内皮

機能の亢進・動脈硬化を抑制することから，心臓循環系疾患リスクを軽減する重要な方法であると捉えられている．運動を行う際，代謝を維持するために血圧の増加(運動昇圧応答)が必要不可欠である．しかし，過度な運動昇圧応答は血管を損傷させることによる循環系疾患発症リスクを増加させることが指摘されている．健康な若年者においても運動昇圧応答には個人差が生じることが明らかになっており，高い運動昇圧応答は将来の循環系疾患リスクが増加する原因となることからその解明は急務であるが，健康な若年者においても運動昇圧応答の個人差が生じる生理メカニズムは明らかでない．運動に対する血圧応答は，セントラルコマンドと運動昇圧反射(筋機械受容器反射，筋代謝受容器反射)によると考えられている．一方で，自律神経活動で重要な脳幹部位の低還流が血圧増加を引き起こすことや，脳機能の適切な維持のために脳の生理応答シグナル調節を行おうとするSelfish Brain 仮説が提唱されている．これらの研究背景から本研究ではSelfish Brain 仮説と筋代謝受容器反射に着目し，運動昇圧応答の個人差は運動中の脳循環動態または，筋代謝受容器反射に関連するとの仮説を立てた．これらの仮説を検証するため，ハンドグリップ運動中の椎骨動脈の血流量及び筋代謝受容器反射の測定を行い，運動昇圧応答の個人差との関連について調査する．

２．研究方法

喫煙習慣のない健常若年者11名を対象に，ハンドグリップ運動中の脳循環動態，特に循環中枢へ血流を供給する脳後方循環(椎骨動脈)の血流量及び筋代謝受容器反射と運動時の血圧応答との関連性を検証するための実験を行った．実験開始前，各被験は利き手と反対側の手(左手)で最大筋力を3回測定し各被検者の最大筋力を同定した．実験は，各被検者が彼ら/彼女らの最大筋力の30%で3分間のハンドグリップ運動を実施し，運動中の心拍数，動脈血圧等の体循環動態，さらに椎骨動脈血流量をドップラー法により測定した．筋代謝受容器反射の影響を測定するため，運動終了5秒前から左上腕に巻いたカフ止血を行い(220mmHg)，その時の血圧応答を測定した．

３．研究経過および成果の概要

運動中の血圧応答（運動昇圧応答）は健常な若年者であっても個人差が大きい．本研究においても同様に大きなばらつきが確認された(図１)．また，筋代謝受容器反射の影響についても同様に顕著な個人差が観察された．Selfish Brain 仮説とは，脳血流（特に循環中枢における）を維持するために血圧応答が調節されるという概念である．本研究では，運動昇圧応答の高い被検者において椎骨動脈の血管抵抗が高い（同じ血流を維持するために血圧が上昇している）ことが確認されれば，Selfish Brain 仮説の妥当性が示唆される．一方で，筋代謝受容器反射と運動昇圧応答との関連性がより強い場合，末梢の代謝応答の違いが運動昇圧応答の個人差に寄与していることが示される．本研究の実験は既に終了しており，現在，ハンドグリップ運動中の椎骨動脈血流に関するデータ解析を進めている．今後，運動に対する血圧応答の個人差と椎骨動脈の血管抵抗との関連性を検証し，その結果を学会発表や原著論文としてまとめる予定である．

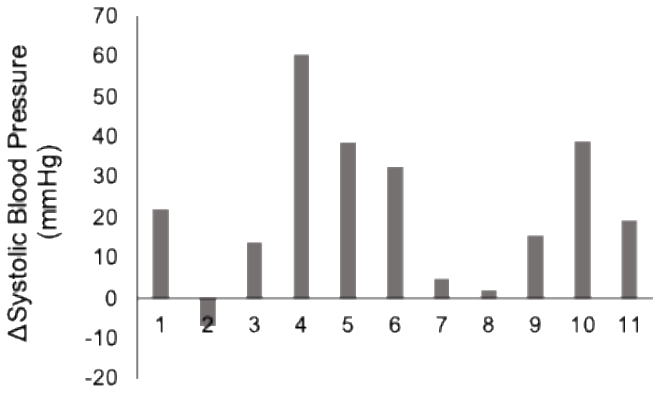


図 1. 各被験者の運動に対する血圧応答のばらつき

４．今後の研究における課題または問題点

運動は循環系疾患のリスクを軽減することが知られているが，一方で，高い運動昇圧応答は将来の高血圧発症リスクと関連していることが報告されている．特に，安静時血圧が正常な若年者においても運動昇圧応答には個人差が生じることが報告されており，その生理メカニズムを解明することは重要である． 現在，高い運動昇圧応答を示すヒトに対しては，血圧の上昇を抑えやすい低強度の運動が推奨されているが，その有効性について十分に検証されていない．健康増進に対する運動の効果を維持しながら，将来の高血圧発症リスクを軽減するためには，より適切な運動方法の確立が求められる．本研究のデータ解析は現在進行中であり，最終的な結果についてはまだ明らかでない．しかしながら，本研究を通じて，運動昇圧応答の個人差の生じるメカニズムの一部が解明され，高血圧発症リスクを軽減のための最適なカウンターメジャー（対策）の確立に貢献する可能性が高い．

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Exercise is well-established method for reducing the risk of cardiovascular diseases. However, excessive blood pressure responses during exercise are associated with an increase the risk of developing cardiovascular diseases due to vascular damage. Even among healthy young individuals, significant individual differences in blood pressure responses to exercise have been observed. Since an exaggerated blood pressure response is considered a potential risk factor for future cardiovascular diseases, understanding its underlying mechanisms is essential. However, the physiological mechanisms underlying these individual differences remain unclear.

The blood pressure response to exercise is thought to be regulated by central command and the exercise pressor reflex, which includes both the mechanoreflex and the metaboreflex. Additionally, previous studies suggest that reduced perfusion in brainstem regions critical for autonomic nervous regulation may contribute to increased blood pressure (Selfish Brain hypothesis). The Selfish Brain hypothesis further proposes that the brain prioritizes its own perfusion by modulating physiological responses. Based on these research backgrounds, this study focuses on the Selfish Brain hypothesis and the metaboreflex, hypothesizing that individual differences in blood pressure responses to exercise are related to cerebral circulation

dynamics during exercise or the muscle metaboreflex.

To test these hypotheses, this study measured vertebral artery blood flow and the muscle metaboreflex during handgrip exercise to investigate their association with individual differences in the exercise-induced pressor response. The experiment was conducted on 11 healthy young individuals. Participants performed a handgrip (HG) exercise at 30% of their maximal voluntary contraction for three minutes while vertebral artery blood flow was continuously measured. To assess the influence of the muscle metaboreflex, a cuff was inflated around the upper arm five seconds before the end of the exercise, and the blood pressure response was measured.

The blood pressure response to exercise exhibited considerable individual variability, even among healthy young individuals. Additionally, the influence of the muscle metaboreflex varied considerably across participants. Data analysis of vertebral artery blood flow during handgrip exercise is currently in progress. Moving forward, we will examine the relationship between individual differences in blood pressure response to exercise and vertebral artery resistance.

Even in healthy individuals, an exaggerated blood pressure response to exercise may serve as a risk factor for future hypertension, highlighting the need to elucidate its physiological mechanisms. Currently, low-intensity exercise, which is less likely to include excessive blood pressure elevations, is recommended for individuals with high exercise pressor responses, but its effectiveness remains uncertain. Therefore, it is necessary to develop exercise strategies that preserve the benefits of exercise while minimizing the risk of future hypertension. Data analysis in this study is currently ongoing, and the final results have yet to be determined. However, this study is expected to elucidate part of the mechanism underlying individual differences in the exercise-induced pressor response and contribute to the establishment of optimal countermeasures for reducing the risk of developing hypertension.

還元型多層グラフェンの高結晶化と電子デバイス応用に関する研究

Study of synthesis on high crystallization and electrical properties of graphene oxide thin films via carbon supply at high temperature

研究代表者　山下　朋晃（理工学研究科電気電子情報専攻）
指導教員　根岸　良太

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①還元型酸化グラフェン　Reduced Graphene Oxide
②多層グラフェン　Multilayer Graphene
③乱層積層　Turbostratic stacking
④高結晶性　High crystallinity
⑤赤外線による高温還元　High-temperature reduction by infrared rays

Ⅲ）2024 年度交付額／544,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 2024 年第 85 回応用物理学会秋季学術講演会(9/16～9/20, 新潟)　ポスター講演参加
- 2024 年 Secretariat of 37th International Microprocesses and Nanotechnology Conference（11/12～11/15, 京都）ポスター発表参加
- 2025 年第 72 回応用物理学会春季学術講演会(3/14～3/17, 千葉)　ポスター講演参加予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

グラフェンは線形分散型の電子構造を取り、他の物質では見られない特異性を有する。その一つとして注目されているのが、テラヘルツ光の発光である［1］。単層グラフェンの場合、光に対する透過率が高く、得られる利得が少ない。そのためグラフェンの層数を増やして光の吸収率を向上させることが、テラヘルツデバイス応用のために必要とされる。乱層積層させた多層グラフェンは、層間相互作用が弱いためグラファイト化せずに、単層グラフェンと同様の線形分散を示すことが理論的に指摘されている［2］。グラフェン作製の方法としての還元型酸化グラフェン(rGO)は、酸素含有基の除去のみでは欠陥構造が多く残存しているため、グラフェンの物性とは大きくかけ離れている。この欠陥構造の修復のために、高温下で炭素源であるエタノールを添加することが高結晶化において有効なアプローチであることが知られている［3］。

そこで本研究では、酸化グラフェンの反応性ガス雰囲気による高温加熱処理により、高結晶性の乱層積層多層グラフェン薄膜（rGO）の合成を検討した。さらに、作製した rGO 薄膜をチャネルとした電界効果型トランジスタにより薄膜のキャリア移動度を評価した。

２．研究方法

オゾンクリーナーを 1 時間使用して水晶基板表面のクリーニング及び親水化処理を行い、3-amino-propyl-trimethoxysilane(APTMS)処理をした水晶基板上に単層 GO 水分散液を塗布した。その後、熱還元とエッチング工程により、rGO の高結晶化及び、デバイスのチャネル成型を行った。還元は本研究のために自作した赤外線による超高温還元装置を用いて行った。また、マスフローコントローラーにより Ar ガスとエタノールガスとの混合比・流量を調節した。実験条件として、キ

ャリアガス(Ar)の流量は一定として、還元温度は 1000~1400℃、エタノールガスの流量を調整することで、高結晶化への最適条件を探索した。

その後、rGO の結晶性および rGO 薄膜厚の評価を顕微ラマン分光測定(LabRAM・HORIBA)で行った。キャリア伝導特性評価では、rGO 薄膜をチャネルにした Van der Pauw 型電界効果型トランジスタ（rGO-FET）は電子線描画(ELS125・エリオニクス)・エッチング(NE550)装置を用いて作製し（図 1)、ホール測定(Bio-RAD HL5500PC)を行った。rGO-FET は以下の工程で行った。

（Ⅰ）電極の作製

rGO 薄膜（図 2(a)）にレジストを塗布し、電子線描画によってパターニングを行い（図 2(b))、RIE エッチングによってグラフェンの一部を除去し、電子線蒸着による金属膜の蒸着を行う（図 2(c))。Au/Ti の蒸着が確認出来たら、薬品に基板を浸透させスポイトで金属膜の除去（リフトオフ）を行う（図 2(d))。

（Ⅱ）トランジスタ成形

絶縁膜として、原子層体積（ALD）法により HfO_2 を成膜した（図 2(e))。その後、rGO 薄膜上に金属膜を蒸着し、トップゲートを作製した（図 2(f))。

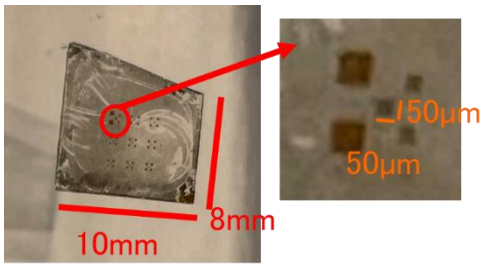


図 1　作製した rGO 薄膜トランジスタ

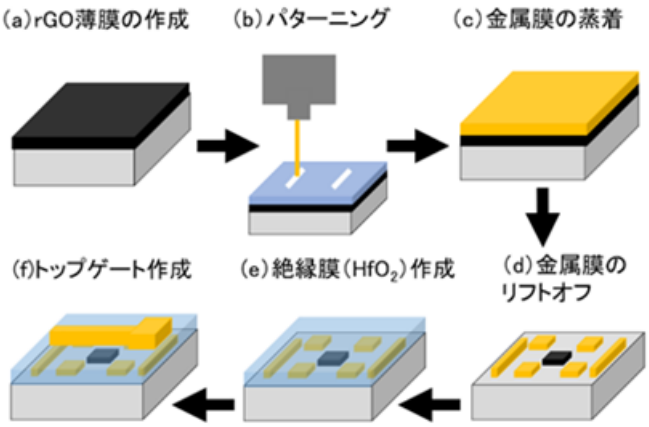


図 2　rGO 薄膜のパターニング工程

3．研究経過および成果の概要

図 3 に還元温度別の rGO ラマンスペクトルを示す。

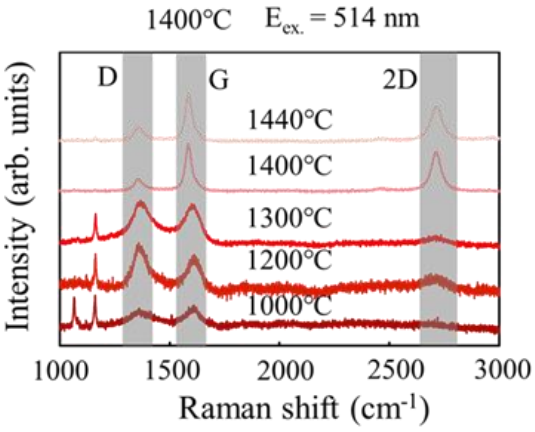


図 3　還元温度別のラマンスペクトル

還元温度の上昇に伴い D バンドピーク強度が減少し、G バンドピーク及び 2D バンドピーク強度が増

大した。高温還元による酸素基の除去が効率的に行われ、同時に還元温度の上昇によってエタノールの熱分解が活性化し、炭素供給により結晶構造が修復されたと考えられる。ただし、1440℃還元下では1400℃還元時と比べて G バンドピークと 2D バンドピークが低下した。基板である水晶の表面融解の影響が考えられる。還元処理後の rGO 薄膜の結晶粒サイズ L_a は以下の式に各数値を代入して計算した。

$$L_a(\mathrm{nm}) = \frac{560}{\mathrm{E}_{\mathrm{ex.}}^4}\left(\frac{I_D}{I_G}\right)^{-1}$$

ここで、$E_{ex.}$はラマン分光に用いた入射レーザーのエネルギーである（$E_{ex.}$＝514nm）。1200℃と 1400℃で、I_D/I_G比（D バンドピーク強度と G バンドピーク強度の比）が大幅に向上し、結晶粒のサイズも 10nm から 60nm と飛躍的に増大していることを明らかにした。

作製した rGO サンプルの電気特性を調べるため Van der Pauw 法の 4 端子測定によりホール測定を行った。室温環境（300K）でホール測定した結果、300cm²/Vs を超える高いキャリア移動度が複数のサンプルで達成された。さらに、結晶粒のサイズの増加と共に、キャリア移動度が線形的に増大することを確認した。以上の結果から、反応性ガス雰囲気による高温加熱還元法により、効率的な構造修復が進行し、高結晶性の乱層積層した多層グラフェンの合成に成功したと結論付ける［4］。

４．今後の研究における課題または問題点

現状では、高結晶性を持つ乱層積層した rGO 薄膜の作製に成功し、1400℃還元における rGO チャネルのトランジスタから高いキャリア移動度を複数確認できた。しかし、ゲート特性を測定したところ、十分な変化が見られなかった。これは、作製した rGO の厚さが大きく、各 rGO 層に電位がかからなかったためと考えられる。一方、結晶粒サイズの評価などは、あくまで計算で得られたデータであるため、XPS や AFM などを用いた実測データによる考察を行っていきたい。今後は、室温環境下におけるゲート特性の発現を目指し、極低温での測定や、トップゲートによる線形型の電子構造の検証を進めたい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Anomalous physical and electrical properties of graphene materials have attracted considerable attention related to its linear dispersion electronic structure. One of them is the emission and absorption of terahertz light［1］. Unfortunately, in the case of single-layer graphene, the transmittance to light is high and the gain obtained limits to be a low value. Therefore, the improvement of the light interaction by increasing the number of graphene layers while maintaining the linear dispersion property is required for the terahertz device applications. Turbostratic stacking multilayer graphene exhibits the linear dispersion similar to that of single-layer graphene due to a weak interlayer coupling［2］. In this study, we demonstrate that the high-temperature thermal annealing of graphene oxide (GO) thin films using ethanol vapor efficiently proceeds to the reduction and structural restoration, resulting in highly crystalline multilayer graphene with the turbostratic stacking［3］.

GO (aqueous solution of GO) thin film were prepared by electrostatic self-assembly method, where the quartz substrate was modified by 3-amino-propyltrimethoxysilanne (APTMS). As experimental conditions, the flow rate of the carrier gas (Ar) was kept constant, the reduction temperature was 1000~1400℃, and the flow rate of ethanol gas was adjusted to find the optimum conditions for high crystallinity. The prepared rGO thin film samples were analyzed

by a Raman spectrometer (HR-800 HORIBA) with laser excitation of 514 nm with a 100x objective lens (typical spot diameter ~1 μm). For carrier conduction characterization, Van der Pauw-type field-effect transistors (rGO-FETs) with rGO thin films as channels were fabricated using an electron beam lithography (ELS125/Elionix) and etching (NE550) system, and Hall measurements (Bio-RAD HL5500PC) were performed. The rGO-FET was fabricated by the following process.

At present, we have succeeded in fabricating highly crystalline and randomly layered rGO thin films by reduction at 1400℃ in an ethanol gas atmosphere, and high carrier mobility over 300 cm^2/Vs was achieved in several samples from rGO channel transistors in the 1400℃ reduction. Furthermore, a linear increase in carrier mobility with increasing grain size was observed. From these results, we conclude that the high-temperature heating and reduction method in a reactive gas atmosphere has succeeded in synthesizing highly crystalline, diffusely stacked multilayer graphene with efficient structural restoration progressing［4］.

However, the measured gate properties did not show sufficient change. This may be due to the large thickness of the fabricated rGO and the lack of potential applied to each rGO layer.

On the other hand, the evaluation of crystal grain size and other data are only obtained by calculation, and we would like to conduct actual measurement using XPS, AFM and other techniques. In the future, we would like to conduct measurements at cryogenic temperatures and verify the linear type electronic structure by top-gating.

References

[1] L. Ju et al., Nat. Nanotechnol., 6 (2010) 630.
[2] S. Latil, et al., PRB 76 (2007) 201402.
[3] R. Negishi, et al., Sci. Reports, 6 (2016) 28936.
[4] S. Kanda, T. Yamashita, R. Negishi et al., preparing for submission

SERS 素子の自動作製および、自動評価装置の開発

The development of an automatic SERS substrate fabrication and evaluation system.

研究代表者　笠井 洋輔（理工学研究科 電気電子情報専攻）
指導教員　根岸 良太

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①表面増強ラマン散乱　Surface-Enhanced Raman Scattering(SERS)
②ナノギャップ構造　Nanogap structure
③自動化　Automation
④ロボットアーム　Robotic arm
⑤機械学習　Machine learning

Ⅲ）2024 年度交付額／　630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・2024 年第 85 回応用物理学会秋季学術講演会(新潟：9/16～9/20)　ポスター発表

・MNC2024(京都：11/12～11/15)　ポスター発表

・2025 年第 28 回電気学会埼玉支所研究発表会(埼玉：3/6)　口頭発表　笠井洋輔　「表面増強ラマン散乱素子の自動作製装置および、自動評価システムの開発」

・2025 年第 72 回応用物理学会春季学術講演会(千葉：3/14～3/17)　ポスター発表予定　※研究代表者が参加できなくなったため、指導教員が代理登壇します。

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

ラマン散乱分光法は、ラベルフリーで分子の同定を可能にするため、バイオセンサーへの応用が注目されている。しかし、ラマン散乱光は微弱であるため、表面増強ラマン散乱(SERS)効果によるシグナル増強が不可欠である。特に、金属微粒子の二量体などに形成されるナノギャップでは、局所的な電場勾配により SERS 効果が顕著に現れる。このため、ナノギャップの精密な構造制御が重要である。本研究室では、自己組織化単分子膜(SAM)をレジストとして活用した「分子定規法」を電子ビームリソグラフィ法と組み合わせることで、高密度化と精密なギャップ構造の形成が可能であることを明らかにしてきた。しかし、SAM 膜の形成工程は手作業で行われており、生産性や歩留まり、品質の安定性に課題がある。さらに、SERS 研究においては、膨大なラマンスペクトルデータを効率的に解析する手法の開発も求められている。そこで本研究では、デバイス製造工程の自動化システムとデータサイエンスに基づいたスペクトルデータの自動評価システムを開発した。また、開発したロボットアームにより作製した SERS 素子の有効性および、SERS 素子からのラマンスペクトルの特徴量抽出によるデータ解析法を検討した。

２．研究方法

本研究では、SAM 膜の形成プロセスを自動化するナノギャップ自動作製装置を開発し、この装置を用いてナノギャップ構造を有する SERS 素子を作製した。開発した装置による自動化工程と手作業工程の対比を図 1 に示す。SAM 膜を形成するため、作業工程(i)、(iii)で示す MHDA および銅イオン溶液への試料の浸漬工程を、ロボットアームの上下駆動により自動で行った。また、工程(ii)

ではロボットアームとマグネットスターラー装置の連動によりリンス処理を行い、ブロー処理には窒素ブロー装置を使用し、LabVIEW で連動制御をプログラムした。この装置を用いて作製したナノギャップ構造は、走査型電子顕微鏡(SEM: SU8030, JEOL)で観察し、ギャップ間距離の評価を実施した。また、顕微ラマン分光装置(Horiba LabRAM HR800)を用いて SERS 効果を評価し、ナノギャップ構造と SERS 効果との関連性を解析した。

さらに、自動評価システムの開発では、AI 解析手法を導入し、取得したスペクトルデータから標的分子情報を迅速かつ効率的に抽出するアプリケーションを構築した（図 2)。

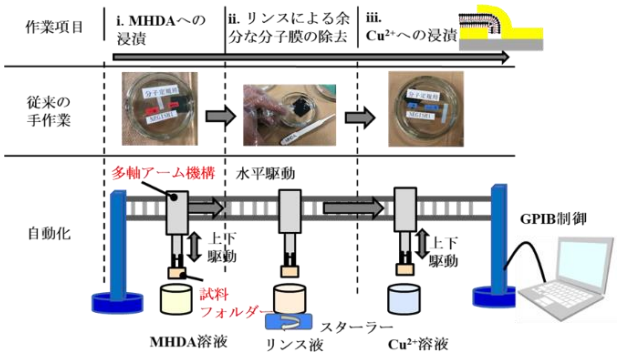


図 1 SAM 膜形成プロセスにおける手作業と自動化との対比

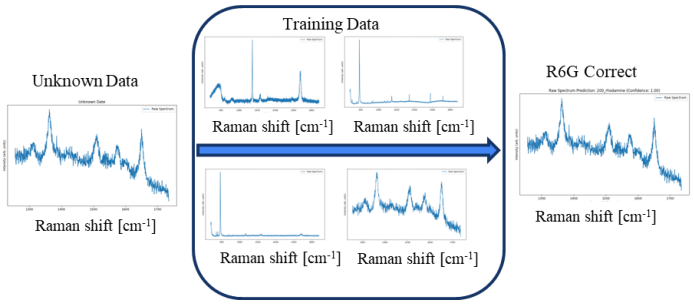


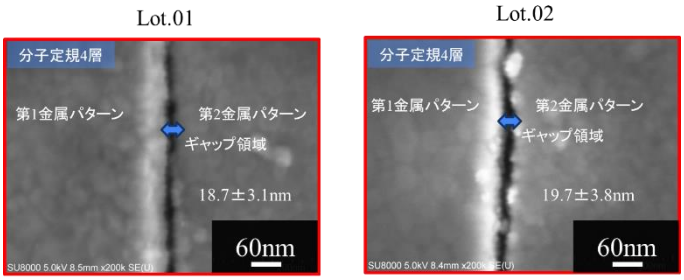
図 2 AI を用いたラマンスペクトルの自動識別システム

３．研究経過および成果の概要

ナノギャップ自動作製装置を用いて、分子定規を 4 層の層数設計でナノギャップを作製した。図 3 に SEM 像を示す。図 3 より、ナノギャップ自動作製装置により作製されたナノギャップ構造は、それぞれ幅約 18.7±3.1nm および 19.7±3.8nm であり、均一なナノギャップ構造が形成されたことが確認された。この結果から、本手法を用いることで、20nm 以下のギャップ構造の作製が可能であることが示された

次に、顕微ラマン分光装置による SERS 特性評価を行った。図 4 に、ディップコート法により R6G を塗布した金表面およびナノギャップ上でのラマンスペクトルを示す。図 4 より、金表面上と比較してナノギャップ上では、1362cm^{-1}、1507cm^{-1}、1572cm^{-1}、1649cm^{-1} の R6G 特有のピークが顕著に増強されており、局所的な表面プラズモン効果によるシグナル増強が確認された。この結果から、本手法により作製されたナノギャップを有する SERS 素子が、適切な SERS 効果を発揮していることが示された。

次に、開発したラマンスペクトル自動識別システムの識別性能を評価した。評価結果を図 5 および表 1 に示す。図 5 より、4 種類すべての物質に対して、信頼度 1.00 で正しく識別できたことが確認された。また表 1 より、4 種類の物質識別において高い識別性能が示された。特に、SiO_2_hBN_graphene および rhodamine は、F1 スコア 1.00 を達成しており、完全な識別性能を示していることが確認できた。これらの結果から、本システムはラマンスペクトルデータを用いた 4 種類の物質識別において、非常に高い性能を有していることがわかる。



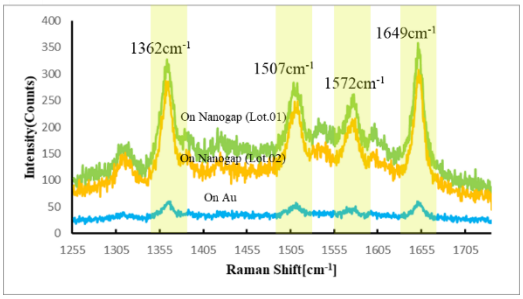


図 3 ナノギャップ自動作製装置により作製されたナノ[illegible]EM

図 4 [illegible]得された R6G の[illegible]

表 1 F1 スコアによる評価結果

	precision	recall	F1-score
SiO_2_hBN_graphene	0.99	1.00	1.00
rhodamine	1.00	1.00	1.00
quartz	1.00	0.98	0.99
quartz_graphene	0.98	1.00	0.99

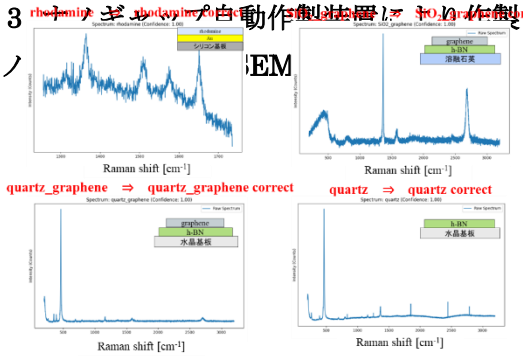


図 5 4 種類の物質識別結果

4．今後の研究における課題または問題点

自動作製装置は 1 度に作製できる枚数に限りがあり、大量生産性に課題がある。また、自動識別システムにおいては、4 種類の物質識別に限定しており、汎用性に乏しい。今後は、自動作製装置による大量生産性の実現が求められる。また、自動識別システムでは、より多様な物質や混合物質の識別に対応する技術の検討が求められる。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Raman spectroscopy is gaining attention in biosensor applications due to its label-free molecular identification capability. However, since Raman scattered light is inherently weak, surface-enhanced Raman scattering (SERS) is necessary for signal amplification. SERS effects are particularly pronounced in nanogaps formed between metallic nanoparticles due to localized electric field gradients. Therefore, precise control over nanogap structures is crucial.

In our research, we have developed a method combining self-assembled monolayers (SAMs) as resist layers with electron beam lithography, enabling high-density and precisely structured nanogaps. However, the SAM formation process has been conducted manually, posing challenges in productivity, yield, and stability. Additionally, efficient data analysis methods for large Raman spectral datasets remain a critical issue in SERS research.

To address these challenges, we developed an automated system for device fabrication and an AI-based spectral data evaluation system. Our study focused on fabricating SERS substrates using a robotic arm to automate the SAM formation process. The system automatically performs immersion steps in MHDA and Cu ion solutions via vertical robotic arm movements and executes rinsing using a magnetically stirred system. Nitrogen-blow drying is also automated and controlled via LabVIEW.

The fabricated nanogaps were evaluated using scanning electron microscopy (SEM), revealing uniform structures with gap widths of approximately 18.7 ± 3.1 nm and 19.7 ± 3.8 nm. This

demonstrates that our method enables the fabrication of nanogaps smaller than 20 nm.

Next, we assessed the SERS properties of the fabricated nanogaps using a microscopic Raman spectrometer. The SERS spectra of R6G molecules were measured, showing significant enhancement of characteristic peaks at 1362 cm^{-1}, 1507 cm^{-1}, 1572 cm^{-1}, and 1649 cm^{-1} compared to gold surfaces without nanogaps. This confirms that the fabricated nanogap-based SERS substrates effectively enhance Raman signals.

We further evaluated the performance of our automated Raman spectral identification system. It successfully identified four different substances with a confidence level of 1.00, achieving an F1 score of 1.00 for SiO_2_hBN_graphene and rhodamine, demonstrating perfect classification performance.

Despite these achievements, limitations remain. The automated fabrication system currently has limited throughput, requiring further development for mass production. Additionally, the identification system is restricted to four substances, necessitating expansion for broader applications, including mixed-material classification. Future work will focus on improving fabrication scalability and enhancing AI-based spectral analysis for more diverse substance identification.

カビ毒トリコテセンの解毒反応生産物の検証、および、さらなる解毒酵素の探索

Verification of detoxification reaction products of trichothecenes, and further search for detoxification enzymes

研究代表者　佐藤　友哉（理工学研究科応用化学専攻）
指導教員　安藤　直子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①マイコトキシン　Mycotoxin
②トリコテセン　Trichothecenes
③糖抱合　Glycosylation
④トリコテセン配糖体　Trichothecene-glucoconjugates
⑤*Myrothecium* 属菌　*Myrothecium* SPP.

Ⅲ）2024 年度交付額／ 560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1)　佐藤友哉、栗田一輝、磯間蓮、若尾蒼大、小泉慶明、坂部将仁、佐藤総一、木村真、安藤直子「*Myrothecium verrucaria* の糖抱合活性を利用したトリコテセン C-3 位配糖体の取得検証」、日本マイコトキシン学会、第 92 回学術講演会 2025 年 1 月 10 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

トリコテセンとは、*Fusarium* 属等の糸状菌が農作物に感染した際、二次代謝産物として生産するカビ毒の一群である。これをヒトや家畜が摂取した場合、下痢や嘔吐等の重篤な中毒症状を引き起こす危険性がある。また、トリコテセンは 200 種類以上の類延体が確認され、一括検出が困難であることが課題となっている。加えて自然界では、トリコテセンが被汚染植物の防御機構によって C-3 位にグルコースを抱合した、糖抱合体の存在も明らかとなった。親水性が上昇した糖抱合体は一見すると弱毒化しているものの、摂取すると体内で加水分解を生じて元のトリコテセンを遊離し、毒性が回復する可能性が指摘されている。さらに、糖抱合体は元のトリコテセンとは化学的性質が異なるため、従来の方法では検出が困難であり、潜在的リスクとなっている。しかし、糖抱合体は標品が非常に希少であるため十分な知見が得られず、適切なリスク評価が行えていないことが課題となっている。それに対し、*Myrothecium verrucaria* においても植物と類似した C-3 位糖抱合活性を有することが、本研究室の先行研究によって示唆された。この活性は、希少な糖抱合体取得のツールとしての利用が期待できる。そこで本研究では、本菌の糖抱合活性の基質特異性の検証を行った。また、本菌の糖抱合活性立証を目的として、代謝物を単離・取得して構造解析を行い、植物代謝物と同様の C-3 位にグルコースを抱合した糖抱合体であるかを確認した。

２．研究方法

①*M. verrucaria* の糖抱合活性の基質特異性：*M. verrucaria* に対して T-2 toxin 系トリコテセン 2

種 (T-2 toxin, HT-2 toxin)、nivalenol (NIV) 系トリコテセン 5 種 (NIV, 3-acetylnivalenol, 4-acetyl nivalenol, 15-acetylnivalenol (15-ANIV), 4,15-diacetylnivalenol) を各添加し、2 週間振盪培養した。その間培養液を経時的に分取し、LC-MS/MS によって代謝物を解析した。

②代謝物の構造解析 : *M. verrucaria* に対して isotrichodermol (ITDmol)、4,15-diacetoxyscirpenol (4,15-DAS)を 20 μg/mL で添加後、さらに各 7 日間、10 日間の振盪培養を行った。その後、代謝物を塩を加えたアセトニトリルで抽出し、中圧クロマトグラフィーで分離後、分取 HPLC によって代謝物を単離した。代謝物を各 3 mg 以上取得した後、NMR による構造解析を行った。

３．研究経過および成果の概要

M. verrucaria に対して T-2 toxin を添加した結果、グルコースが抱合したと思われる MS/MS が検出された。しかし、平行して C-8 位イソバレル基の脱離が生じ、T-2 toxin の糖抱合体は消失することが確認された。また、HT-2 toxin を添加したものでは糖抱合体と思われる MS/MS は検出されず、C-8 位イソバレル基の脱離のみが生じることが示唆された。両者の違いは C-4 位の修飾基の違いであり、水酸基を有する HT-2 toxin では糖抱合体が検出されなかったことから、C-4 位はアセチル基であることは糖抱合に対して優位に作用すると示唆された。

NIV 系トリコテセン 5 種を添加した結果、15-ANIV のみで糖抱合体と思われる MS/MS が検出された。従って、C-15 位はアセチル基であることが優位に作用することが示唆された。また、NIV 系トリコテセンのような C-8 位に修飾基を有するトリコテセンは、糖抱合されにくい傾向にあることが確認されているため、これらは立体障害または基質特異性に不適合であることが示唆された。

以上の結果から、*M. verrucaria* の糖抱合活性に優位な基質は、C-8 位に修飾基を持たず、C-4, 15 位がアセチル基である特徴を有するものであると考えられる。

本菌の代謝物が糖抱合体であるかは、MS/MS のみによる推定に留まっていたため、本研究では代謝物の構造解析を試みた。基質には側鎖修飾基が少ない単純な構造である ITDmol、基質特異性の検証で優位になると推定した特徴をもつ 4,15-DAS を選定した。これらの代謝物を単離し、NMR 解析を行った結果、それぞれで C-3 位にグルコースが抱合した C-3 位糖抱合体である ITDmol-3-*O*-glucoside (Fig. 1)、 4,15-DAS-3-*O*-glucoside (Fig. 2) と構造決定された。2 つの基質で C-3 位にグルコースが抱合した糖抱合体であることが確認されたため、*M. verrucaria* の C-3 位糖抱合活性を立証したと言えるだろう。

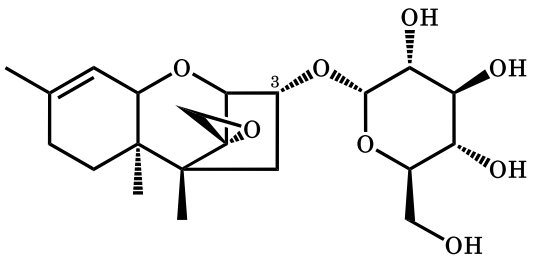


Fig. 1. ITDmol-3-*O*-glucoside

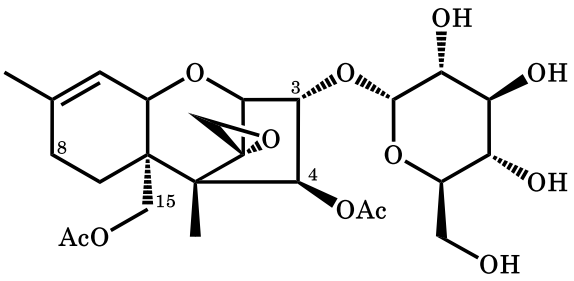


Fig. 2. 4,15-DAS-3-*O*-glucoside

４．今後の研究における課題または問題点

酵素の基質特異性の特定は非常に困難であるため、今後さらなる添加検証を重ねることで、基質の構造的特徴に応じた基質特異性の仮説を立てることが必要である。また、糖抱合体の取得が望まれる基質に関しては、実際に添加検証を行い、代謝がなされるかを確認することも必要である。

本研究によって *M. verrucaria* の C-3 位糖抱合活性の立証を果たしたものの、本菌もまたトリコテセンの生産菌であるため、代謝物はそれらの中に混在して存在する。他の検証で用いるために高純度な糖抱合体を取得するには、多数の工程を経て精製を行う必要があるため、膨大な手間と試料の損失を招く問題を抱えている。従って今後の課題として、本菌のトリコテセンの生産を阻害した変換系の構築が優先される。その方法として、本菌の粗酵素を抽出し、活性を維持した *in vitro* での糖抱合反応の再現が必要と思われる。今後、本菌の C-3 位糖抱合活性を利用し、自然界で存在が確認されているトリコテセンの各糖抱合体を取得後、それらの毒性や安定性の検証を重ねることが、適切なリスク評価を実現するためにも必要である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Trichothecenes are a group of mycotoxins produced as secondary metabolites by filamentous fungi such as *Fusarium* fungi when they infect agricultural crops, vegetables, mushrooms, and so on. When humans or livestock ingest them, they cause severe poisoning symptoms such as diarrhea and vomiting. Recently, glycoconjugates in which glucose is conjugated to the C-3 position of trichothecenes have attracted attention. Toxicity of glycoconjugates are attenuated by increasing their hydrophilicity. However, it has been pointed out that when they are ingested, they undergo hydrolysis in the body, leading in release of aglycons, and the toxicity may be restored. In addition, because their chemical properties are different from those of the original trichothecenes, they are difficult to detect, making them a potential risk. Sufficient knowledge has not been obtained because standard products of these glycoconjugates are difficult to obtain. However, it has been suggested that *Myrothecium verrucaria* also has a similar glycoconjugation activity. This activity is expected to be a tool for obtaining glycoconjugates. In this study, we therefore examined the glycoconjugation activity of this fungus.

To verify substrate specificity, two T-2 toxin trichothecenes and five nivalenol (NIV) trichothecenes were added to *M. verrucaria*. We used LC-MS/MS analysis to identify the products of the trichothecenes fed to *M. verrucaria*. When T-2 toxin was added to fungus, we found the product with MS/MS spectra that appeared to be glycoconjugation, in the incubation medium. However, it was also confirmed that the isovaleryl group at C-8 had been cleaved. When HT-2 toxin was added, only the isovaleryl group at C-8 had been cleaved and no glycoconjugation occurred. Therefore, the acetyl group at C-4 appears to have a dominant effect on glycoconjugation. When NIV trichothecenes were fed to this fungi, MS/MS of the product that appeared to be glycoconjugate was detected only for 15-acetylnivalenol. Substrates with a modified group at C-8 are difficult to be metabolized, and the acetyl group at C-15 appears to have a dominant effect on efficient glycoconjugation.

To verify the C-3 glycoconjugation activity of this fungi, isotrichodermol (ITDmol) or 4,15-diacetoxyscirpenol (4,15-DAS) was fed to it. The metabolites of these substrates were isolated by medium-pressure liquid chromatography and preparative HPLC. NMR analysis determined their structures to be ITDmol-3-*O*-glucoside and 4,15-DAS-3-*O*-glucoside, which are C-3 glucoconjugates at the C-3 position. Thus, the efficient activities of C-3

glycoconjugation of *M. verrucaria* was demonstrated for these substrates.

Although the C-3 glycoconjugation activity was demonstrated in this study, the isolation of metabolites required a huge amount of work and sample loss, which remained challenging. Extraction of crude enzymes with this enzyme from this fungus might solve this problem.

カビ毒トリコテセン生産菌 *Fusarium graminearum* による、自己毒に対する糖抱合反応の検証

Verification of glycoconjugation reaction against autotoxin by mycotoxin trichothecene-producing fungus *Fusarium graminearum*

研究代表者　栗田　一輝(理工学研究科　応用化学専攻)
指導教員　安藤 直子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①カビ毒　Mycotoxin
②トリコテセン　Trichothecene
③食の安全　Food safety
④微生物の 2 次代謝産物　Microbial secondary metabolites
⑤糖抱合　Glycoconjugation

Ⅲ）2024 年度交付額／630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
・栗田一輝　「Nivalenol 系トリコテセンに対する Trichothecene glycosyltransferase(TGT1)の基質特異性の検証」、第 91 回日本マイコトキシン学会、2024 年 8 月 26 日～8 月 27 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

Fusarium 属などの糸状菌はイネやムギなどの穀類に感染し、赤かび病を発症させる。また、多くの場合、宿主の穀類においてトリコテセン系マイコトキシンである、nivalenol やその他類縁体を蓄積させる。トリコテセンは、真核生物のタンパク質合成を阻害し、嘔吐、下痢、発熱、ATA 症（食中毒性無白血球症）等の症状を引き起こす。トリコテセンに汚染される植物側の防御機構としては、トリコテセン C-3 位糖抱合が存在し、トリコテセンを弱毒化する。糖抱合による弱毒化は汚染される植物による特異的な反応とされてきたが、本研究室の過去の研究から、*Fusarium* 属菌の自己耐性遺伝子の *Tri101* が欠損している場合、C-4 位の糖抱合を引き起こす第二の自己耐性機構が発現することが見出された。C-3 位型に比べ C-4 位型は知見が乏しく、糸状菌の自己耐性と関与するため、更なる検証が必要である。そこで本実験では、毒素生産菌の自己毒素への耐性機構の解明に向けて、トリコテセン C-4 位糖抱合体の生産と精製、及び、担当酵素の性状解析を行った。既に、名古屋大学の木村真博士が、*F. graminearum*（*Fg*)における C-4 位糖抱合の担当酵素遺伝子 trichothecenes glycosyltransferase (*TGT1*)を同定し、大腸菌での異種発現に成功している。そこで本研究では、*Fg* の *Tri101* 遺伝子破壊株へのトリコテセン添加、及び大腸菌遺伝子組換え酵素の反応により、糖抱合体の生産・精製を試み、酵素の詳細な検証を行った。

２．研究方法

1. Recombinant trichothecenes glycosyltransferase (rTgt1)の生産と精製

E. coli Rosetta + pCold™ II-TGT1 を植菌し、誘導剤の添加と低温培養で rTgt1 を発現誘導し抽出を

行った。その後、His タグカラムを用いて rTgt1 を精製し、SDS-PAGE にてその生産と精製を確認した。精製 rTgt1 の濃度はそのモル吸光係数から OD_{280} より算出した。

2. 15-acetylnivalenol-4-*O*-glucoside (15-ANIV-4-glc)の生産と精製

rTgt1 により 15-ANIV-4-glc の作製を行った。さらに、作製した 15-ANIV-4-glc を順相系・逆相系の分取 HPLC を用いて単離・精製を行い、LC-MS/MS により解析し、NMR で構造決定した。

3. rTgt1 の性状解析

trichodermol (TDmol)を基質として、rTgt1 の至適 pH と至適温度、耐性温度の確認を行った。至適 pH に関しては pH4.5–9.5 の間で検証した。至適温度では 10~35℃、耐性温度では 4~37℃の間で検証を行った。また、基質特異性について、A 型トリコテセン 7 種、B 型トリコテセン 5 種類を用いて検証を行った。

4. isotrichodermol (ITDmol)と TDmol の配糖体・アセチル化体とその毒性検証

C-4 位水酸化体の TDmol とその構造異性体で C-3 位水酸化体の ITDmol の毒性をヒト白血病細胞 HL-60 を用いて比較した。ITDmol の C-3 位糖抱合体の isotrichodermol-3-*O*-glucoside (ITDmol-3-glc)とアセチル化体の isotrichodermin (ITDmin)、TDmol の C-4 位糖抱合体である trichodermol-4-*O*-glucoside (TDmol-4-glc)とアセチル化体である trichodermin (TDmin)について、毒性を比較検証した。

３．研究経過および成果の概要

1. SDS-PAGE の結果より、rTgt1 の発現が確認できた。His タグカラムでの精製では、洗浄後の溶出段階（破砕 buffer + 200 mM イミダゾール）で溶出されるはずの rTgt1 の多くが洗浄段階（破砕 buffer + 5 mM イミダゾール）で溶出された。

2. rTgt1 を用いた 15-ANIV-4-glc の変換では、使用した 15-ANIV すべてを 15-ANIV-4-glc へ変換することができた。そこで rTgt1 を用いて 15-ANIV-4-glc へ変換し、分取 HPLC で精製後、NMR 解析を行った結果、B 型トリコテセン C-4 位糖抱合体の 15-ANIV-4-glc であると構造決定できた

3. TLC と HPLC の結果より、至適温度は 25℃、至適 pH は 8.0、耐性温度は 25℃であることが確認された。基質特異性に関して、C-3 位にアセチル基が存在する基質に関しては、C-4 位配糖体へ変換されなかった。これは C-3 位アセチル基による立体障害のためだと推測した。

4. ITDmol の C-3 位アセチル化では毒性が下がったが、TDmol の C-4 位アセチル化では毒性は上昇した。この修飾位置の違いによる毒性への影響の違いは、前者が解毒機構のため、後者は疎水性の上昇のためと考えられる。糖抱合ではどちらも毒性は減少し、糖の親水性によるものと推定した。

４．今後の研究における課題または問題点

溶出 buffer から rTgt1 を獲得することができなかったため、His-tag 精製のプロトコルを改訂しなければならない。また、糖の付加位置の毒性への影響は、親水性の影響を受けない *in vitro* のタンパク質合成阻害の評価を行うことが必要であると考えられる。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Filamentous fungi such as *Fusarium* infect important crops such as rice and wheat and cause Fusarium head blight. In many cases, they also accumulate trichothecene mycotoxins in the host crops. Trichothecenes inhibit protein synthesis in eukaryotes, causing vomiting and diarrhea in human and live stocks. Trichothecenes are toxic not only to host plants and animals exposed to trichothecenes, but also to trichothecene-producing fungi. It has been well known that Tri101, an acetyltransferase at the C-3 position of trichothecenes, is believed to be a major self-protective enzyme in *Fusarium* against self-producing toxins. Previously glycoconjugation was found as another defense mechanism in toxin-producing fungi. We previously discovered that when the gene encoding Tri101 of *Fusarium* is destroyed by genetic engineering, glycoconjugation at the C-4 position occurs. Recently, the gene encoding the enzyme responsible for C-4 glycoconjugation in *F. graminearum*, trichothecenes glycosyltransferase (TGT1), was identified, and heterologous expression in *E. coli* was successfully achieved. In this study, we attempted to characterize the properties of recombinant Tgt1 enzyme (rTgt1) and to produce and purify glycoconjugates.

In the first study, we attempted to produce and purify rTgt1. We purified it using a His-tag column. We also confirmed the production and purification by SDS-PAGE. We successfully purified a large amount of rTgt1.

We also found that the crude enzyme rTgt1 was so active that it could convert 15-acetylnivalenol (15-ANIV) to 15-acetylnivalenol-4-*O*-glucoside (15-ANIV-4-glc) even when diluted up to 500 times. So, in the second study, we aimed to purify 15-ANIV-4-glc and determine its structure by NMR. We also fed 15-ANIV to *F. graminearum* ΔTri5ΔTri101, which lacks both the first gene responsible for trichothecene biosynthesis, and the protective gene encoding for 3-*O*-acetyltransferase, to obtain 15-ANIV-4-glc, however, the glucosidation of 15-ANIV was too inefficient. On the other hand, the enzymatic reaction of 15-ANIV to 15-ANIV-4-glc by rTgt1 was very efficient, thus, we succeeded in obtaining enough 15-ANIV-4-glc for NMR analysis to confirm the structure.

In the third study, we aimed to characterize rTgt1. The optimal pH turned out to be neutral to slightly basic. This enzyme was found to be very sensitive to high temperature, showing highest activity between 20°C and 25°C, but its inactivation at 30°C. In substrate specificity, trichodermol, 8-ketotrichodermol and 15-ANIV were relatively favorable substrates, but HT-2 toxin and nivalenol were rather poor substates. Those with acetyl group at C-3 position could not be substrates for rTgt1.

In this study, we successfully produced and purified rTgt1, and for the first time, we identified the structure of 15-ANIV-4-glc. We also characterized this enzyme, such as optimal pH, optimal temperature and substrate specificity.

微量元素が生物学的 1,4-ジオキサン排水処理システムに及ぼす影響

Effects of Trace Elements on the Biological 1,4-Dioxane Wastewater Treatment Systems

研究代表者　萩原 大祐（理工学研究科応用化学専攻）
指導教員 井坂 和一

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①1,4-ジオキサン　1,4-Dioxane
②生分解　Biodegradation
③排水処理　Wastewater treatment
④微量元素　Trace elements
⑤*Pseudonocardia* sp. D17 株　*Pseudonocardia* sp. Strain D17

Ⅲ）2024 年度交付額／ 552,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
○萩原大祐、井坂和一ほか『Mo(VI)が 1,4-ジオキサン処理プロセスへ及ぼす影響』
日本水処理生物学会第 60 回大会（兵庫大会）（2024 年 11 月 1 日～3 日 兵庫市市民会館）
○Daisuke Hagiwara, Kazuichi Isaka *et al.*,『Effect of Heavy Metals on the Start-up of the Biological 1,4-dioxane Degradation Process Using *Pseudonocardia* sp. D17.』(2025 年投稿予定)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

1. イントロダクション

1,4-ジオキサンは、ヒトへの発がん性が疑われる難分解性の化学物質であり、一般的な生物学的排水処理では分解・除去が困難である。近年、1,4-ジオキサンを分解可能な細菌の発見により [1]、排水処理技術への活用が期待されている。一般的に、生物学的排水処理システムでは排水中の微量元素（Trace Elements：TE）の種類および濃度によって、活性化および阻害されることが報告されている [2]。その為、分解菌を用いた 1,4-ジオキサン処理システムの開発においても、詳細な検討が必要である。

本研究では、1,4-ジオキサン分解菌（*Pseudonocardia* sp. D17 株）を固定化した担体を用い、連続試験系において TE 添加が 1,4-ジオキサン処理システムへ及ぼす影響を調査した。さらに、担体内の生菌数の評価および分解活性に関する動力学的解析を行った。

【参考文献】

1) Sei *et al.,* (2013), Isolation and characterization of bacterial strains that have high ability to degrade 1,4-dioxane as a sole carbon and energy source, *Biodegradation*, 24, 665-674
2) Inoue *et al.*, (2020), Stimulatory and inhibitory effects of metals on 1,4-dioxane degradation by four different 1,4-dioxane-degrading bacteria, *Chemosphere*, 238, 124606

2. 研究方法

2.1 供試排水：無機合成排水を用い、1,4-ジオキサンを 20 mg L^{-1} となるように調製した。TE として、Fe(II), Cu(II), Zn(II), Co(II), Mn(II), Mo(VI)および Ni(II)の 7 元素の影響を調査した。各 TE の影響試験では、対象とする TE のみ添加濃度を 3 条件に設定した（**表 1**）。

表 1　各試験における TE の添加濃度

TE [μg L^{-1}]	Fe(II) Test	Cu(II) Test	Zn(II) Test	Co(II) Test	Mn(II) Test	Mo(VI) Test	Ni(II) Test
Fe(II)	**0, 100.4, 1004**	**100.4**	**100.4**	**100.4**	**100.4**	**100.4**	**100.4**
Cu(II)	**6.4**	**0, 6.4, 64**	**6.4**	**6.4**	**6.4**	**6.4**	**6.4**
Zn(II)	**9.8**	**9.8**	**0, 9.8, 98**	**9.8**	**9.8**	**9.8**	**9.8**
Co(II)	**5.9**	**5.9**	**5.9**	**0, 5.9, 59**	**5.9**	**5.9**	**5.9**
Mn(II)	**27.5**	**27.5**	**27.5**	**27.5**	**0, 27.5, 275**	**27.5**	**27.5**
Mo(VI)	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**0, 8.9, 89**	**8.9**
Ni(II)	**4.7**	**4.7**	**4.7**	**4.7**	**4.7**	**4.7**	**0, 4.7, 47**

2.2 供試担体：*Pseudonocardia* sp. D17 株の培養液をポリエチレングリコール系のゲル内部に包括固定化した担体を用いた。

2.3 実験装置：連続試験装置を**図 1** に示す。反応容積 1.44 L の槽内に供試担体を 15%充填した。槽内水温は 25℃、pH は 7.6 に調整した。

2.4 生菌数測定：包括固定化担体をすりつぶし、混釈平板培養法を用い、担体内における生菌数を測定した。

2.5 動力学的解析：反応槽内における 1,4-ジオキサン濃度（S）と 1,4-ジオキサン分解速度（V）を Michaelis-Menten 式（**式 1**）に近似し、最大比分解速度（V_{max}）と半飽和定数（K_m）を算出した。

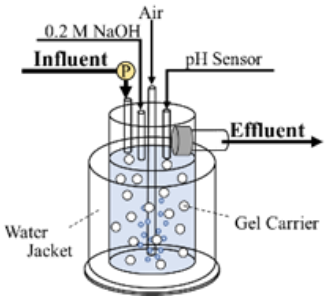


図 1　連続試験装置

$$V=V_{max}\times\frac{[S]}{K_m+[S]} \qquad (1)$$

3. 研究経過および成果の概要

3.1 Fe(II)試験：連続試験において、Fe(II)が 1,4-ジオキサン処理システムへ及ぼす影響を調査した（**図 2**）。Fe(II)を 100.4 および 1004 μg L^{-1} 添加した系では、両系とも処理水中の 1,4-ジオキサン濃度は排水基準値（0.5 mg L^{-1}）以下まで安定した処理が可能であった。一方で、Fe(II)を無添加とした系では、処理性能は不安定であり、安定して排水基準値以下を維持することはできなかった。

更に、連続試験開始と終了時の担体内の生菌数を測定した結果、Fe(II)を無添加とした系では、担体内の *Pseudonocardia* sp. D17 株の増殖が抑制される傾向が確認された。よって、Fe(II)添加は、担体内の *Pseudonocardia* sp. D17 株の生菌数を増加させ、1,4-ジオキサン処理性能を向上させることが示された。また、同様の傾向を Mn(II), Zn(II)および Co(II)でも確認した。

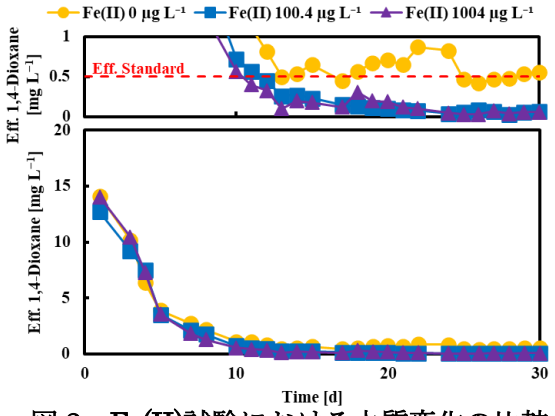


図 2　Fe(II)試験における水質変化の比較

3.2 Mo(VI)試験：連続試験において、Mo(VI)が 1,4-ジオキサン処理システムへ及ぼす影響を調査した（**図 3**）。Mo(VI)を 8.7 μg L^{-1} 添加した系では、試験開始 11 日目に処理水中の 1,4-ジオキサン濃度は排水基準値以下を達成した。一方、Mo(VI)を無添加とした系および Mo(VI)を 87 μg L^{-1} 添加した系は、それぞれ、21 および 23 日目に排水基準値以下を達成し、8.7 μg L^{-1} 添加した系に比べて処理活性の立ち上がりが遅れる傾向が見られた。排水基準値を達成した後の無添加系, 8.7 および 87 μg L^{-1} 添加系の処理水中の平均 1,4-ジオキサン濃度は、それぞれ、0.39, 0.12 および 0.39 mg L^{-1} であり、Mo(VI)を 8.7 μg L^{-1} 添加することで 1,4-ジオキサン処理性能の向上を確認した。一方、Mo(VI)を 87 μg L^{-1} 添加した系では、処理性能の向上は見られず、逆に処理活性は低下する傾向が示された。

更に、動力学的解析の結果、Mo(VI)を 8.7 μg L^{-1} 添加した系は、最も高い *Vmax* を示した。生菌数測定の結果では、担体内の生菌数は全ての添加条件下で同等であり、1 菌体あたりの *Vmax* が活性化している傾向を確認した。したがって、少量の Mo(VI)は 1,4-ジオキサンの処理性能を向上させるが、過剰添加は逆に処理性能を低下させる傾向が示された。また、Cu(II)試験においても同様の傾向を確認した。

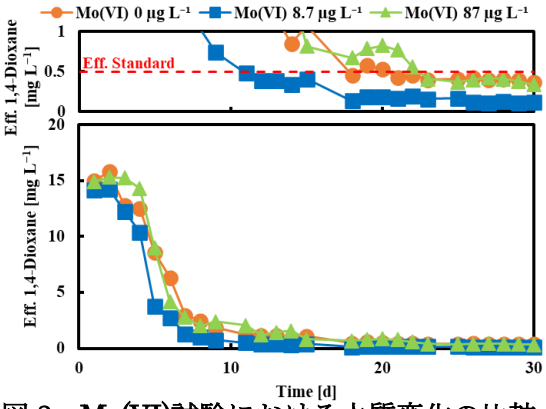


図 3　Mo(VI)試験における水質変化の比較

3.3 Ni(II)試験：Ni(II)試験では、1,4-ジオキサン処理システムへの影響は確認されず、Ni(II)の連続添加は不要であることが示された。

3.4 結論：*Pseudonocardia* sp. D17 株を固定化した担体を用いた連続試験系において、TE 添加による影響は、①処理性能の活性化、②特定の濃度範囲で活性化、③処理性能に無影響の 3 つにパターン化され、高い 1,4-ジオキサン処理性能を得るには、各 TE 濃度の適切な管理が必要である。

4. 今後の研究における課題または問題点

本試験では、各 TE の影響を評価する為、オーダーレベルで濃度評価を実施している。高い 1,4-ジオキサン処理性能を得るには、各 TE 濃度の適切な管理が必要であることが示されたが、コストや環境への負荷を考慮するとその添加量は少ないことが好ましいとされている。その為、今後は本試験の結果を基にさらに細かい濃度条件で影響評価を調査し、適切な各 TE 濃度の検討が必要である。また、実排水中の 1,4-ジオキサン濃度は業種によって異なる為、1,4-ジオキサン濃度によって必要とされる各 TE 濃度も変化する可能性がある。その為、今後は 1,4-ジオキサン濃度を変化させた際の各 TE 濃度の解明が必要である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

1,4-Dioxane is a persistent chemical substance that is suspected of being carcinogenic to humans, and it is difficult to decompose and remove it using conventional biological wastewater treatment processes. Recently, the discovery of bacteria that can decompose 1,4-dioxane has raised hopes for its use in wastewater treatment technology. It has generally been reported that biological wastewater treatment systems can be activated or inhibited depending on the type and concentration of trace elements in the wastewater. Therefore,

detailed investigation is necessary for the development of a 1,4-dioxane treatment system using degrading bacteria.

In this study, we investigated the effect of Trace Elements (TE) addition on a 1,4-dioxane treatment system in a continuous test system using a carrier immobilized with 1,4-dioxane degrading bacteria (*Pseudonocardia* sp. strain D17). In addition, we evaluated the number of viable bacteria in the carrier in each test and conducted kinetic analysis of degradation activity. The concentration of 1,4-dioxane in the test wastewater was set at 20 mg L^{-1}, and the effects of Fe(II), Cu(II), Zn(II), Co(II), Mn(II), Mo(VI) and Ni(II) as TE were investigated.

Regarding Fe(II) test, the concentration of added Fe(II) was 0, 100.4 and 1004 μg L^{-1}, and each of these was supplied to a continuous testing apparatus with three systems. In the systems with added Fe(II) at 100.4 and 1004 μg L^{-1}, it was possible to stably treat the 1,4-dioxane concentration in the treated water to below the effluent standard value (0.5 mg L^{-1}) in both systems. On the other hand, in the system without Fe(II) added, the treatment performance was unstable and it was not possible to maintain it below the effluent standard value. Therefore, the addition of Fe(II) tended to activate the 1,4-dioxane treatment performance, and a similar trend was also confirmed for Zn(II), Co(II) and Mn(II).

Regarding Mo(VI) test, the concentration of Mo(VI) added was 0, 8.7 and 87 μg L^{-1}, and each of these was supplied to the three continuous test systems. In the Mo(VI) test, the systems with no Mo(VI) added and those with 87 μg L^{-1} added tended to show a slower rise in treatment activity than the system with 8.7 μg L^{-1} added. In the system with 8.7 μg L^{-1} Mo(VI) added, it was possible to stably treat the 1,4-dioxane concentration in the treated water to below the effluent standard value, but in the system with 87 μg L^{-1} Mo(VI) added, there was no improvement in treatment performance, and conversely, there was a tendency for the treatment activity to decrease. Therefore, the addition of Mo(VI) tended to activate the 1,4-dioxane treatment performance in a specific concentration range, and a similar trend was also observed with Cu(II).

In the Ni(II) test, the concentration of added Ni(II) was set at 0, 4.7 and 47 μg L^{-1}, and each of these was supplied to the three continuous test systems, but no effect of the addition of Ni(II) on the 1,4-dioxane treatment performance was observed.

In conclusion, in a continuous testing system using a carrier immobilized with *Pseudonocardia* sp. D17, the effects of adding TE were categorized into three patterns: (1) activation of treatment performance, (2) activation in a specific concentration range, and (3) no effect on treatment performance. To obtain high and stable 1,4-dioxane treatment performance, it is necessary to appropriately manage the concentration of each TE.

軽度のアトピー皮膚炎炎症に対する精油の抗炎症能と機能性の評価

Evaluation of anti-inflammatory ability and functionality of essential oils for mild atopic dermatitis inflammation

研究代表者　山井　采美花（理工学研究科応用化学専攻）
指導教員　安藤　直子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①アトピー性皮膚炎　Atopic dermatitis
②TARC
③抗炎症能　Anti-inflammatory ability
④シナジー効果　Synergy effect
⑤機能性評価　Functionality evaluation

Ⅲ）2024 年度交付額／　560,000　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
・第 49 回日本香粧品学会　2024 年 6 月 28 日　山井采美花
「アトピー性皮膚炎における抗炎症能を有する精油の機能性評価」
・第 37 回においかおり環境学会　2024 年 8 月 30 日　山井采美花
「アトピー性皮膚炎の細胞モデルにおける混合精油のシナジー効果」

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis：AD）は激しい痒みを伴う慢性再発性の湿疹である。第一選択薬は軽症者にとっては症状の困難より薬の副作用への懸念の方が大きい傾向にある。そこで軽い AD 炎症を防ぐため、保湿剤に応用できる抗炎症作用を有する化合物の探索を目的とした。その化合物として多様な生理活性を有すると言われている精油に着目した。AD 患者の皮膚では炎症性ケモカインである Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)が産生され、血中の TARC 値は AD の症状と強く相関している。AD 患者の皮膚を再現するため、ヒト不死化表皮細胞株である HaCaT 細胞に、炎症性サイトカインである Interferon-γ（INF-γ）と Tumor necrosis factor-α（TNF-α）を添加すると TARC を誘導する特徴を用いて、AD 皮膚細胞モデルとした。精油による TARC 産生抑制能を確認するため TARC ELISA を、細胞毒性を見るため生細胞測定を行う WST assay を、皮膚炎症に関与する遺伝子発現を検証するため RT-PCR を行った。さらに、皮膚の色素沈着や老化への効果を検証するため、抗酸化能とチロシナーゼ活性阻害能を評価した。また、TARC 産生抑制能として大きな効果が得られた精油をそれぞれ混合させて、TARC 産生抑制能のシナジー効果の検証を行った。そして、精油を含有した保湿剤の応用に向けて、基材の影響も検証した。

２．研究方法

(1) WST assay による精油の毒性評価：5.0×10^4 個/mL の細胞液を 100 μL/well 添加し、24 h、37℃で培養した。その後、エタノールで任意に希釈した精油を 1 μL/well 添加し、1 h 培養後にサイトカインを最終濃度が 10 ng/mL になるように 1 μL/well 添加した。24 h 後に Cell Counting Kit-8

を 10 μL/well 添加し、1 h 後に A_{450} を測定した。

(2)TARC ELISA による精油の TARC 産生抑制能の検証：4.0×10^5 個/mL の細胞液を 200 μL/well 添加し、24 h 培養した。その後、精油を 2 μL/well 添加し、1 h 培養後にサイトカインを 2 μL/well 添加した。24 h 後に TARC ELISA で TARC 値を測定した。

(3)RT-PCR による遺伝子発現の経時変化の検証：細胞に精油とサイトカインを添加し、0, 3, 6 h 培養後、RNA 抽出し、GAPDH を Control として炎症等に関連する 7 種類の遺伝子（TARC, CCL5, MDC, IL-13 RA1, MLN64, MMP2, Filaggrin）の発現を評価した。

(4)1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) ラジカル消去活性法による抗酸化能の検証：精油、Tris buffer (pH 7.4)、DPPH を混合し、A_{570} からラジカル消去率を算出した。

(5)チロシナーゼ活性阻害能の検証：精油、0.013 M リン酸ナトリウム buffer (pH 6.8)、チロシナーゼ酵素、0.6 mM 3, 4-dihydroxy-L-phenylalanine（基質溶液）を混合した。10 min、25℃で反応後、A_{490} を測定し、精油による酵素の活性阻害率を算出した。

(6)混合精油における TARC ELISA と WST assay の検証：(1),(2)で得られた値から TARC 産生抑制に有効な精油を選び、2 種類ずつ溶媒比率 1：1 で混合し、(1),(2)と同様の操作を 10 通りの組み合わせで検証した。

(7)基材による TARC 産生への影響の検証：5%DMSO で任意に調整したカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (C8/C10-TG)、パルミチン酸エチルヘキシル (EHP)、トリイソステアリン酸 PEG-5 グリセリル（TIS-PEG5)、イソステアリン酸 PEG-6 グリセリル（IS-PEG6）の検証を(1),(2)と同様に行った。(6)と同様に、4 種類の基材と 5 種類の精油を溶媒比率 1：1 で混合し、20 通りの組み合わせで TARC 値と毒性を検証した。

３．研究経過および成果の概要

TARC 産生抑制に有効なのは、カモマイル･ジャーマン、イモーテル、カモマイル･ローマン、ラベンダー、パチュリとなった。この TARC 産生抑制能が得られた結果を参照し、RT-PCR を行った。カモマイル・ジャーマンでは、炎症性ケモカインである TARC, CCL5, MDC において、3, 6 h で抑制が確認できた。また、IL-13 受容体の IL-13 RA1、ステロイドホルモン関連の MLN64、バリア機能関連の MMP2 は 6 h では抑制が確認できた。バリア機能を担う Filaggrin は 3 h では vehicle のみよりも発現が維持された。イモーテルは IL-13 RA1, MLN64 において 3 h で抑制が確認された。カモマイル・ローマンでは TARC, CCL5, MMP2, MLN64 において、3, 6 h で抑制が確認できた。また、IL-13 RA1 は 6 h では抑制が確認でき、Filaggrin は 6 h では vehicle のみよりも発現が維持されていた。ラベンダーは TARC, CCL5 において 3, 6 h で、MMP2 において 6 h で抑制が確認できた。

18 種類の精油の機能性評価では、バジルなど 6 種類で抗酸化能、ヒソップなど 2 種類でチロシナーゼ活性阻害能が示唆された。

5 種類の精油を組み合わせた 10 通りでの TARC 産生抑制の検証において、2 通りの組み合わせで精油のシナジー効果が毎回見られた (n=3)。イモーテル (最終希釈率 1.2×10^4 倍、阻害率 50.3%) とカモマイル･ローマン (最終希釈率 1.2×10^4 倍、阻害率 62.3%) は混合により TARC 阻害率 84.9% となった。カモマイル・ジャーマン（最終希釈率 4.0×10^4 倍、44.0%）とラベンダー（最終希釈率 4.0×10^4 倍、阻害率 61.5%）の混合により TARC 阻害率は 80.5%となった。各精油単独の場合に比べて、TARC 産生抑制能の有意な向上が観察され、混合した 2 種の精油が異なる経路で機能し、シナジー効果が得られた可能性が考えられる。

基材単独では C8/C10-TG と TIS-PEG5（最終希釈濃度：1.0×10^{-4}%から 1.0×10^{-3}%）で 40%前後の TARC 阻害率が得られた。しかし、4 種類の基材と 5 種類の精油を組み合わせた 20 通りにおいて、精油単独の方が基剤と混合した場合よりも大きな TARC 産生抑制能を示す結果となった。

４．今後の研究における課題または問題点

精油を混合する際、異なる経路で効果が機能するとシナジー効果が得られることから、最適な精油を組み合わせる必要がある。また、基材の添加で精油の効果は弱まることが多いことから、精油を使用する際には最適な基材を探索し、選抜する必要があると分かった。さらに、2 つの機能性評価を持つ精油は異なることから、他の機能性においても精油が有する生理活性を検証する必要がある。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and recurrent inflammatory skin disease characterized by intense itching. While topical corticosteroids are the first-line treatment, mild AD patients often have concerns about side effects, leading to poor adherence. Thus, this study aimed to explore anti-inflammatory compounds applicable to moisturizers to prevent mild AD inflammation. Essential oils, known for their diverse biological activities, were investigated. In AD skin, thymus and activation-regulated chemokine (TARC) is produced, and its serum levels highly correlate with disease severity. To mimic AD skin, we used the human immortalized keratinocyte cell line HaCaT, treated with interferon-γ (IFN-γ) and tumor necrosis factor-α (TNF-α), inducing TARC production. The inhibitory effects of essential oils on TARC production were evaluated using TARC ELISA, while WST assays assessed cytotoxicity. RT-PCR was conducted to examine the expression of inflammation-related genes. Additionally, antioxidant activity and tyrosinase inhibition were tested to evaluate effects on pigmentation and skin aging. We also investigated synergistic effects of mixture of essential oils with strong TARC suppression. Furthermore, the influence of base materials was examined for potential moisturizer applications.

Essential oils effective in suppressing TARC production included German chamomile, immortelle, Roman chamomile, lavender, and patchouli. RT-PCR analysis revealed that German chamomile suppressed TARC, CCL5, and MDC at 3 and 6 hours, as well as IL-13 RA1, MLN64, and MMP2 at 6 hours. Filaggrin expression was maintained at 3 hours. Immortelle suppressed IL-13 RA1 and MLN64 at 3 hours. Roman chamomile suppressed TARC, CCL5, MMP2, and MLN64 at 3 and 6 hours, IL-13 RA1 at 6 hours, and maintained filaggrin expression at 6 hours. Lavender suppressed TARC and CCL5 at 3 and 6 hours and MMP2 at 6 hours.

Among 18 essential oils, six, including basil, exhibited antioxidant activity, while two, including hyssop, showed tyrosinase inhibition. In testing 10 combinations of five essential oils for TARC suppression, two combinations consistently demonstrated synergy. Mixing immortelle (final dilution 1.2×10^{4}, inhibition 50.3%) and Roman chamomile (1.2×10^{4}, 62.3%) resulted in 84.9% inhibition. German chamomile (4.0×10^{4}, 44.0%) and lavender (4.0×10^{4}, 61.5%) together achieved 80.5% inhibition, showing significantly enhanced effects compared to single oils. The synergic effects of essential oils suggest multiple functional pathways of TARC

induction.

Among base materials, C8/C10-TG and TIS-PEG5 (final dilution 1.0×10^{-6}–1.0×10^{-4}) inhibited TARC by around 40%. However, combining four bases with five essential oils (20 conditions) showed that essential oils alone had stronger TARC suppression than when mixed with bases.

The study indicates that combining essential oils with different pathways can achieve synergistic anti-inflammatory effects. Base materials generally weakened essential oil effects. Additionally, essential oils with different functionalities suggest further exploration of their physiological activities.

煉瓦壁の積み方の曲げ耐力への影響に関する研究

Study on the effect of masonry wall stacking method on bending strength

研究代表者　瀧澤　日菜(理工学研究科建築･都市デザイン専攻)
指導教員　　高岩　裕也

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①無補強煉瓦造建築物　Unreinforced Masonry Building
②面外曲げ耐力　Out-of-Plane Bending Flexural Strength
③引張強度　Tensile Strength
④せん断強度　Shear Strength
⑤構造性能評価　Structural Performance Evaluation

Ⅲ）2024 年度交付額／695,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 2024 年度東洋大学理工学研究科建築学専攻博士前期課程論文発表会（2024 年 7 月 25 日 東洋大学川越キャンパス）
- 瀧澤　日菜，高岩　裕也，松野　浩一：大正期に建設された木造軸組と煉瓦壁が金物で固定されていない木骨煉瓦造建築物の振動特性の把握，日本建築学会大会学術講演梗概集（九州），2025 年 9 月発表（予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

我が国には歴史的価値のある建築物が多く現存しており，近年ではそれらの保存・活用が進められている．その中でも特に，煉瓦造建築物は明治初期から大正時代にかけて限られた年代で建設された建築物であり，重要文化財に指定されているものも多数存在する．しかし，煉瓦造建築物の構造性能評価方法は定められておらず，設計者の判断に委ねられているため，構造性能を過小評価し過剰な補強が必要となる場合がある．煉瓦造建築物の構造性能を適切に評価することができれば，伝統木造建築物のように先端材料を駆使した補強方法や，有効な補強方法で最小限の補強をおこなうことが期待できる．特に明治期に建設された煉瓦造建築物は無補強である場合が多く，地震時に甚大な被害が発生する可能性がある．上記の研究背景を鑑み，無補強煉瓦造建築物の構造性能に寄与する面外曲げ耐力に着目し，煉瓦壁の面外曲げ特性を評価するために必要な材料特性の評価および面外曲げ特性の推定方法に関する研究をおこなった．

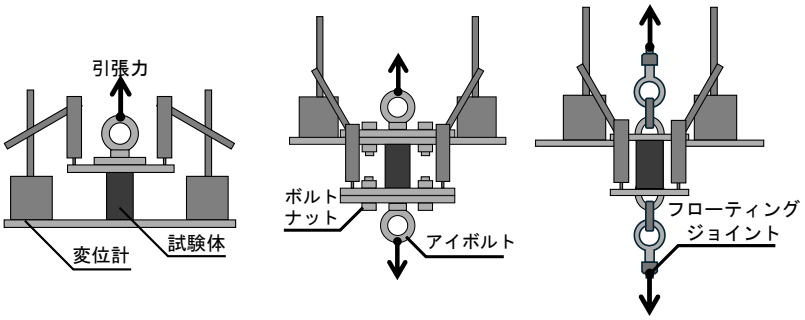
２．研究方法

本研究は，無補強煉瓦造建築物の構造性能評価を実現するために実施した研究であり，地震時には無補強煉瓦造建築物の面外曲げ破壊が多いことに着目して，実験的研究および解析的研究により煉瓦壁の面外曲げ特性を明らかにした．実験的研究では，煉瓦壁が面外曲げ変形をする際に煉瓦および目地には圧縮力，引張力，せん断力が作用しており，その中でも引張破壊により煉瓦壁が面外方向に破壊するため，引張試験を実施し，引張強度特性を評価する必要がある．しかし，煉瓦や目

地は多孔質な材料であるため，図心が試験体の中心とは異なることが多く，試験体の中心から引張力を作用させた場合であっても，試験体が回転し，純粋な引張力を作用させることが難しい．そのため，引張試験を 3 種類の手法で検証し，試験方法による試験結果への影響および最適な試験方法を把握した．解析的研究では，有限要素解析（Midas igen）の材料非線形解析を用いて煉瓦と目地を等価な材料としてモデル化する解析手法により，煉瓦壁の面外曲げ挙動の解析をおこなった．既往研究でおこなわれた煉瓦壁の面外曲げ実験のモデル化をおこない，実験値と比較をおこない，妥当性を検証した．

３．研究経過および成果の概要

煉瓦および目地の引張特性を評価する際の適切な試験方法を把握するため，試験体の上下部分の固定方法を変えて試験をおこなった．図 1 に試験方法を示しており，試験体と治具の固定方法の種類は合計で 3 種類であり，1 つ目は試験体下部は固定，上部は 2 軸に回転が可能なアイボルトを用いる方法（以降「試験方法 1」とする），2 つ目は試験体下部および上部を 2 軸に回転が可能なアイボルトを用いる方法（以降「試験方法 2」とする），3 つ目は試験体下部および上部を 3 軸に回転が可能なユニバーサルジョイントを用いる方法（以降「試験方法 3」とする）とした．試験体寸法は，煉瓦を長さ 30mm，幅 30mm，高さ 60mm とした．図 2 に引張荷重と変位の関係を示しており，試験体名称の頭文字が試験方法の種類を示している．3 種類の試験方法で煉瓦の引張強度を比較すると，試験方法 1 は平均値 0.55N/mm^2，試験方法 2 は平均値 0.51N/mm^2，試験方法 3 は平均値 0.58 N/mm^2 となった．引張時の最大変位に対する試験体左右の変位の差の割合を比較すると，試験方法 1 は平均値 30.0%，試験方法 2 は平均値 32.8%，試験方法 3 は平均値 17.3%となり，試験方法 3 が最も引張強度が高く，引張時の試験体の左右の変位の差が小さいことが確認された．試験方法による試験結果の違いが確認されたことから，引張試験をおこなう際には試験方法に留意する必要がある．



(a) 試験方法 1　(b) 試験方法 2　(c) 試験方法 3

図 1　試験方法

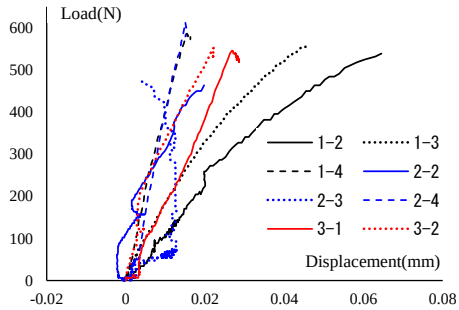


図 2　引張荷重と変位の関係

煉瓦および目地の材料特性から，煉瓦壁の面外曲げ特性を把握するため，既往研究で提案された有限要素解析（Midas igen）の材料非線形解析を用いて，実験値との比較により妥当性を検証した．対象とした煉瓦壁は壁の高さに対して，長さが長い梁のようなプロポーションをしている煉瓦壁である．既往研究の材料試験の結果から得られた目地の引張強度，煉瓦の圧縮強度より，煉瓦と目地を等価な材料とし，200mm の立方体のソリッド要素で構成した．解析結果は，耐力は実験値とおおむね一致していることが確認された．最大耐力後の挙動の違いは，壁のプロポーションが，壁の長さに対して高さが小さいためであると推察される．

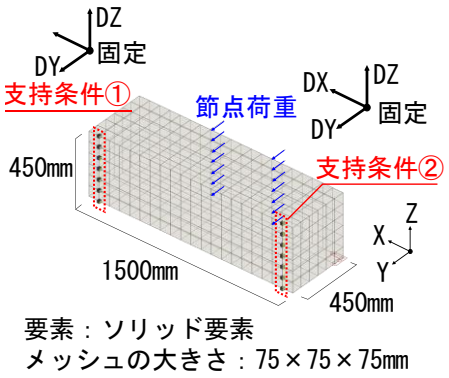


図 3　解析モデル

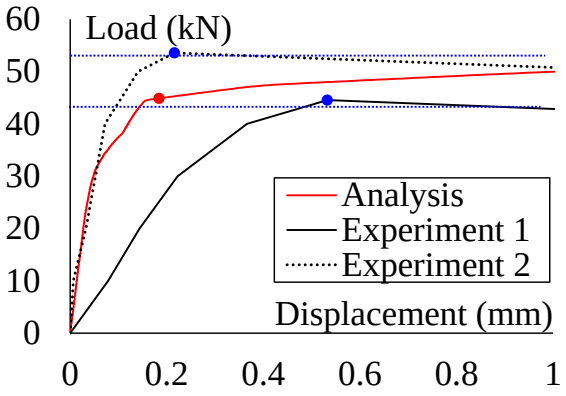


図 4　荷重と変位の関係

４．今後の研究における課題または問題点

本研究において，煉瓦の面外曲げ耐力を推定するための材料特性の評価方法の検証や数値解析手法の妥当性の検証をおこなった．今後は，積み方のちがいを反映させるために，煉瓦と目地をそれぞれ別の要素でモデル化する手法を提案し，積み方を変えた煉瓦壁の面外曲げ試験をおこない，提案した解析モデルの妥当性を検証する必要がある．その際に，材料特性の評価などが必要になってくるため，本研究で得た知見を活かしていきたい．

VI）Summary（英語 400 単語程度）

In this study, in order to grasp the out-of-plane bending properties of masonry walls, we verified the evaluation method of the material properties of bricks and joints and the validity of estimating the out-of-plane bending properties by finite element analysis. Because the tensile strength of bricks and joints has a large effect on the out-of-plane bending properties of masonry walls, we identified the optimal test method for evaluating the tensile strength. Tests were performed by changing the fixing method for the upper and lower parts of the test specimen, and there were a total of three types of fixing methods. The first method was to fix the lower part of the test specimen and use a mechanism that rotates the upper part on two axes, the second method was to use a mechanism that rotates the lower and upper parts of the test specimen on two axes, and the third method was to use a mechanism that can rotate the lower and upper parts of the test specimen on three axes. As a result, it was confirmed that the method using the mechanism that can rotate the lower and upper parts of the test specimen on three axes had the highest tensile strength and the difference in the left and right displacement of the test specimen during tension was small.

Numerical analysis simulation has been proposed as a method to estimate the out-of-plane bending properties of masonry walls from the material properties of bricks and joints. In this study, the validity of the model was verified by comparing it with experiments from previous research using material nonlinear analysis using finite element analysis (Midas igen). The specimens from the previous research's out-of-plane bending tests on masonry walls were modeled using solid elements, with the bricks and joints treated as equivalent materials, and a load was applied in the out-of-plane direction. The validity of the analytical model was verified

by comparing the analytical results with the experimental values from the previous research. As a result, it was confirmed that the strength was generally consistent with the experimental values. It is presumed that the difference in behavior after maximum strength is due to the proportions of the wall, where the height is small compared to its length.

N_2O 発生抑制に向けた微量元素添加手法の検討

Effect of trace element addition on the nitrification process methods for reducing N_2O emissions

研究代表者　濱邊 亮(理工学研究科応用化学専攻)
指導教員　井坂 和一

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①排水　Waste water
②窒素　Nitrogen
③細菌　Bacteria
④一酸化二窒素　N_2O
⑤微量元素　Trace element

Ⅲ）2024 年度交付額／　560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

○日本水処理生物学会第 60 回大会（兵庫大会)、2024 年 11 月 1 日～11 月 3 日
濱邊ら「Fe(Ⅱ), Cu(Ⅱ)制限が亜硝酸酸化活性へ及ぼす影響」

○第 59 回日本水環境学会年会、2025 年 3 月 17 日～3 月 19 日予定
濱邊ら「亜硝酸酸化活性を活性化する微量元素の特定と代謝経路との関連性」

○Ryo Hamabe, Kazuichi Isaka *et al.*, Limitation effects of Fe(Ⅱ), Cu(Ⅱ) and Mn(Ⅱ) on the nitrite-oxidizing bacteria during start-up of the continuous feeding reactor. (2025 年投稿予定)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

現在、高濃度窒素排水の処理方法として、アナモックス法が注目されている。アナモックス法ではアンモニアと亜硝酸を利用するため、前段の硝化槽における、亜硝酸型硝化反応が必須である。亜硝酸型硝化反応の維持には、複数の微量元素（Trace Elements：TE）が必要とされているが、工業排水等に含まれる TE 濃度は、硝化菌の培養で使用する培地レベルよりもかなり低い。排水処理工程では硝化活性維持のため TE の別途添加が有効だが、コスト面・環境への負荷を考慮すると、添加する TE は最低限濃度であることが望ましい。また亜硝酸型硝化工程において温室効果ガスである一酸化二窒素（N_2O）ガスの生成が報告されており、TE 濃度条件により N_2O 発生量が変化する可能性が考えられる。

そこで本研究では、各微量元素濃度条件が N_2O 発生量に及ぼす影響について詳細に評価した。

２．研究方法

NH_4Cl を窒素源とした無機合成排水を超純水を用いて調製した。微量元素として Fe(Ⅱ), Cu(Ⅱ), Mn(Ⅱ), Co(Ⅱ), Mo(Ⅵ), Ni(Ⅱ), B(Ⅲ)を EDTA 錯体として添加した。制限試験では、添加する TE のうち、一種類の添加濃度を 0 μg L^{-1}（無添加）とすることで実施した。その後、制限影響が確認された TE について、N_2O 発生量を抑制しつつ、安定した硝化活性を得ることができる最低限濃度

を調査した。供試担体は、PVA 系ビーズ担体に硝化菌を付着固定化した担体を用いることで実施した。各 TE 添加濃度の確認は、ICP-MS を用いて分析を行った。また、N_2O 濃度はガスクロマトグラフィー（GC-ECD）を用いて分析した。

３．研究経過および成果の概要

微量元素制限が N_2O 発生量および硝化活性におよぼす影響を計 8 系の連続試験系を用いて評価した。

はじめに、Cu(Ⅱ)制限試験において、Cu(Ⅱ)欠乏が硝化活性の低下を引き起こすことを明らかにした。Cu(Ⅱ)添加濃度が 64 μg L^{-1} では、処理水中の NH_4^+-N 濃度は 242 mg L^{-1} であり、安定した硝化活性を確認した。Cu(Ⅱ)添加濃度を 0 μg L^{-1} とすると、処理水中の NH_4^+-N 濃度は 321 mg L^{-1} まで上昇し、硝化活性の低下を確認した。その後、硝化活性が回復する最低添加濃度を調査するため、Cu(Ⅱ)添加濃度を段階的に上昇させた。Cu(Ⅱ)添加濃度を 5.0 μg L^{-1} とすると、処理水中の NH_4^+-N 濃度は 238 mg L^{-1} まで低下し、硝化活性の回復を確認した。したがって、Cu(Ⅱ)制限は硝化活性の低下を引き起こし、回復には 5.0 μg L^{-1} の添加が必要であることを明らかにした。

次に、Co(Ⅱ)制限試験において、Co(Ⅱ)欠乏が N_2O 発生量の増加を引き起こすことを明らかにした。Co(Ⅱ)添加濃度が 59 μg L^{-1} では、N_2O 転換率は 2.0%であり、一定の N_2O 転換率を確認した。Co(Ⅱ)添加濃度を 0 μg L^{-1} とすると、N_2O 転換率は上昇傾向を示し、3.2%まで上昇した。その後、N_2O 転換率が低下する最低添加濃度を調査するため、Co(Ⅱ)添加濃度を段階的に上昇させた。Co(Ⅱ)添加濃度を 20 μg L^{-1} まで上昇させると、N_2O 転換率は 2.2%まで低下した。これらの結果から、Co(Ⅱ)制限は、N_2O 発生量の増加を引き起こすことを確認した。また、N_2O 発生量抑制のために、Co(Ⅱ)は 20 μg L^{-1} の添加が必要であることを明らかにした。

合計 8 種類の元素について、微量元素制限による N_2O 発生量と硝化活性におよぼす影響を評価した結果、Cu(Ⅱ), Co(Ⅱ)は N_2O 発生量の抑制、硝化活性の維持に必須であり、それぞれ 5 μg L^{-1}、20 μg L^{-1} の添加が必要であることを明らかにした。

本研究は、微量元素が不足する窒素排水処理において、亜硝酸型硝化プロセスの微量元素添加濃度決定の重要な指標となり、適切な TE 添加による N_2O 発生量の削減、コストの削減にも寄与するものと考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

本試験では、排水中の窒素濃度を 500 mg L^{-1} の一定条件で行った。しかし、実際の排水中に含まれる窒素濃度は、変動することが考えられる。窒素濃度が変化した際に必要となる微量元素濃度も変化することが考えられる。そのため、今後の研究では供試排水中の窒素濃度を変動させてその際に必要とされる微量元素濃度を評価することが求められる。

また、制限試験は単一の微量元素制限が及ぼす影響について評価した。しかし、実際の排水中では複数の微量元素が不足する可能性があるが、複数の元素を同時に制限した際の影響は評価できていない。そのため、今後の研究では 2 種類以上の元素の制限影響、活性・N_2O 発生量が回復する最低添加濃度を詳細に評価する必要がある。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

The Anammox process is currently attracting attention as an economical and energy-efficient

method for treating high-concentration nitrogen wastewater. The Anammox process utilizing both ammonia and nitrite, so nitrite-type nitrification reactions (i.e. nitritation) in the preceding nitrification tank are required.

Trace elements (TE) are required to maintain nitritation, but the necessary trace elements and their concentrations have not been clarified. In addition, nitritation process has been reported to produce N_2O, a greenhouse gas, and the concentration of trace elements added may affect microbial activity and the amount of N_2O produced. In this study, we used a continuous testing system to individually evaluate the effects of limiting each trace element on N_2O production and nitrification activity.

The wastewater used for continuous feeding tests was inorganic synthetic wastewater with NH4Cl as the nitrogen source, prepared with ultrapure water. In addition, TE was added as an EDTA complex. In each limiting test, the concentration of the single TE added was 0 μg L^{-1}. The test carrier used in this study was a PVA-based bead substrate to which ammonium - oxidizing bacteria (AOB) was immobilized.

The effects of trace element limitation on N_2O production and nitrification activity were evaluated using a total of eight test systems. As a result, it was found that Cu(II) limitation caused a decrease in nitrification activity. Subsequently, when the concentration of added Cu(II) was 5.0 μg L^{-1}, nitrification activity recovered to the same level as before the restriction. In addition, in the Co(II) restriction test, no effect on nitrification performance was observed, but an increase in N_2O generation due to Co(II) deficiency was observed. When the concentration of added Co(II) was increased to 20 μg L^{-1}, a decrease in N2O generation was observed. From the above results, it is clear that the addition of Cu(II) and Co(II) is essential for stable nitrification activity and the suppression of N_2O production, and that the addition of 5 and 20 μg L^{-1} of each is necessary.

These results obtained in this study will be an important indicator for determining the concentration of trace element addition for nitritation in nitrogen wastewater that is deficient in trace elements, and will contribute to the reduction of N_2O production.

Trichothecium roseum のトリコテセン生合成酵素の機能解析と生合成経路の解明

Analysis of trichothecene biosynthetic enzymes and biosynthetic pathway in *Trichothecium roseum*

研究代表者　小泉　慶明（理工学研究科応用化学専攻）
指導教員　安藤　直子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①*Trichothecium roseum*　*Trichothecium roseum*
②トリコテセン　Trichothecenes
③生合成経路　biosynthetic pathway
④生合成遺伝子　biosynthetic genes
⑤生合成酵素　biosynthetic enzymes

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1). 小泉慶明、中嶋佑一、田中佑弥、松井宏介、坂部将仁、前田一行、佐藤真之、越野広雪、佐藤総一、木村真、安藤直子「*Fusarium* 型トリコテセン生合成における 15-deacetylcalonectrin のアセチル化の役割と第二環化反応における重要性」、日本マイコトキシン学会　第 91 回学術講演会、2024 年 8 月 26 日~8 月 27 日

2). 磯間蓮、里美蒼大、佐野広空、小泉慶明、中嶋佑一、木村真、安藤直子「トリコテセン生合成における培地の初期 C/N 比の影響」、日本マイコトキシン学会　第 92 回学術講演会、2025 年 1 月 10 日

3). 佐野広空、小泉慶明、磯間蓮、里美蒼大、中嶋佑一、木村真、安藤直子「トリコテセン生合成遺伝子高発現株の *Tri3* 遺伝子破壊株が生産する未知代謝産物の解析」、日本マイコトキシン学会　第 92 回学術講演会、2025 年 1 月 10 日

4). 小泉慶明、栗田一輝、磯間蓮、中嶋佑一、木村真、安藤直子「A 型トリコテセン生産菌の C-7 位水酸化トリコテセン中間体に対する代謝活性」、日本マイコトキシン学会　第 92 回学術講演会、2025 年 1 月 10 日

5). 小泉慶明、磯間蓮、佐野広空、中嶋佑一、木村真、安藤直子「トリコテセン生合成の第二環化反応に関与する諸因子の検証」、日本農芸化学会　2025 年度（令和 7 年度）大会[札幌]、2025 年 3 月 4 日~3 月 8 日（予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

トリコテセンとは、*Fusarium* 属菌や *Trichothecium* 属菌等の糸状菌が様々な農作物に感染した際に二次代謝産物として生産するカビ毒の一群である。さらに 200 種類以上の類縁体があるため、圃場での一括検出や防除が難しく、食の安全を脅かしている。

トリコテセンは、生合成経路の違いによって d-type と t-type に分類される。T-type トリコテセ

ンは、主に *Fusarium* 属菌等が生産し、イネやムギなどの重要穀類を汚染することから様々な研究が実施されている。そのため、t-type トリコテセンの生合成経路に関する生合成中間体の同定や生合成酵素の機能解析は一部を除き、解明されている。一方で、d-type トリコテセンは、主に *Trichothecium* 属菌等の非 *Fusarium* 属菌が生産し、野菜や果物など菌株の違いによって幅広い農作物を汚染する。しかしながら、d-type トリコテセンの生合成経路は t-type トリコテセンの生合成経路と比べて知見が少なく、一部の菌株を除いて未解明である。

さらに本研究室にて、d-type トリコテセン生産菌が、本来生産しない異属生産菌由来の t-type トリコテセンを代謝し、新規トリコテセンに変換することを発見した。すなわち、圃場に存在する糸状菌の組み合わせによっては、交雑型の新規トリコテセン類が生産される可能性が示唆された。

２．研究方法

本研究では、d-type トリコテセン生産菌である *Trichothecium roseum* において交雑型新規トリコテセン類の探索とそれに関わるトリコテセン生合成遺伝子（*TrTri22*・*TrTri3*）の機能解析を行い、交雑型新規トリコテセン類のリスク検証に向けた *T. roseum* のトリコテセン生合成経路の解明へ向けて、*T. roseum* を用いた以下の 3 ステップからなる研究を実施した。

A. 交雑型新規トリコテセン類の探索

T. roseum を用いて様々な t-type トリコテセンの添加実験を行い、未知の交雑型新規トリコテセン類の探索を行う。同時に t-type トリコテセンが交雑型新規トリコテセンに変換される際の条件探索を行い、代謝に関与する *T. roseum* における生合成酵素（TrTri22p・TrTri3p）の基質特異性についても検証を試みる。

B. d-type トリコテセン生合成中間体の構造解析

T. roseum において、報告されている最終生産物以外の化合物について大量生産と精製を行い、NMR 構造解析によって構造を決定する。また、d-type トリコテセン生合成経路に関与すると示唆されている TrTr22p (C-4 oxygenase)や TrTri3p (C-4 acetylase)について、各生合成酵素をコードする遺伝子（*TrTri22*・*TrTri3*）を破壊した株（*T. roseum* Δ*TrTri22*・*T. roseum* Δ*TrTri3*）の作出を試み、培養によって蓄積される d-type トリコテセン生合成中間体の構造解析を試みる。

C. d-type トリコテセン生合成酵素（TrTri22p・TrTri3p）の機能解析と基質特異性の検証

t-type トリコテセン生産菌である *Fusarium graminearum* に *T. roseum* 由来の d-type トリコテセン生合成酵素遺伝子（*TrTri22*・*TrTri3*）を遺伝子組換え技術を用いて導入した株を作出し、t-type トリコテセンの添加実験を実施することで、d-type トリコテセン生合成酵素遺伝子の機能解明を試みる。

３．研究経過および成果の概要

交雑型新規トリコテセン類の探索では、t-type トリコテセンの最終生産物である nivalenol (NIV)系、deoxynivalenol (DON)系、その他 t-type 生合成中間体トリコテセン等の添加実験を実施したが、先行研究で得られているもの以外では、交雑型新規トリコテセンが得られなかった。これは、*T. roseum* が有していると考えられている d-type トリコテセン生合成酵素（TrTri22p・TrTri3p）の基質特異性が関与しているためと示唆された。そのため、各 d-type トリコテセン生合成酵素の基質特異性に関係する条件を整理したところ、添加実験に使用したトリコテセンの C-3, 7, 8, 15 位の側鎖修飾が影響していると示唆された。現在、更なる基質特異性の条件探索のため、添加実験に

必要となるトリコテセンの生産と精製を行っている最中である。

d-type トリコテセン生合成中間体の構造解析では、*T. roseum* の最終生産物の次に生産量が多かった化合物を大量生産し、精製後、NMR 解析を行った。その結果、トリコテセン骨格を形成する前の bicyclic 前駆体である trichodiol であることが判明した。そのほかの化合物については、順次、大量生産と精製を実施しており、今後、NMR 解析による構造決定を行う予定である。一方、*T. roseum* における遺伝子破壊株の作出については、現在検討中である。

d-type トリコテセン生合成酵素（TrTri22p・TrTri3p）の機能解析と基質特異性の検証では、共同研究先の名古屋大学の木村真教授から plasmid を頂き、*F. graminearum* JCM 9873 Δ*Tri5_nsm* と *F. graminearum* JCM 9873 Δ*Tri5_nsm* Δ*Tri101_nsm* を親株として、偽遺伝子化している C-4 oxygenase をコードする *FgTri13* 領域に遺伝子組換えを行った株を作出した。現在、作出した株を用いて、交雑型新規トリコテセン類の探索で得られた基質特異性の条件を考慮し、添加実験による機能解析ならびに基質特異性の検証を実施している段階である。

４．今後の研究における課題または問題点

今後の課題として、d-type トリコテセン生産菌の *T. roseum* を用いた交雑型新規トリコテセンへの変換は、*T. roseum* が有しているとされる d-type トリコテセン生合成酵素（TrTri22p・TrTri3p）の基質特異性の条件が厳しいことが示唆された。しかしながら、基質特異性に関与している側鎖が C-3, 7, 8, 15 位である可能性が高いことが判明したため、今後は条件に沿ったトリコテセン類を用いた添加実験による追検証が必要になるが、それにより、明確な基質特異性の条件が判明すると思われる。加えて、*TrTri22* と *TrTri3* を *F. graminearum* に遺伝子組換えした株の検証を実施することで機能を同定することが出来ると思われる。また、*T. roseum* は最終生産物以外に多くの生合成中間体を生産している可能性が示唆されたため、網羅的な代謝物解析を行うことで、*T. roseum* における d-type トリコテセン生合成経路の解明に寄与することが出来ると示唆された。しかし、*T. roseum* における遺伝子破壊株の作出には現時点で、*T. roseum* の胞子誘導が成功しておらず、実験スキームの検討が必要となる。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Trichothecenes are a group of fungal toxins produced by filamentous fungi as secondary metabolites. In particular, *Fusarium* spp. and *Trichothecium* spp. infect various agricultural products endangering food safety. Trichothecenes are classified into d-type and t-type based on their biosynthetic pathways. So far, various studies have been conducted on t-type trichothecenes produced by *Fusarium* spp. Therefore, the identification of biosynthetic intermediates and the analysis of biosynthetic enzymes related to the biosynthetic pathway of t-type trichothecene have been mostly elucidated. However, the biosynthetic pathway of d-type trichothecenes is not well understood Compared with that of t-type trichothecenes. We discovered that d-type trichothecene-producing fungi convert t-type trichothecenes, which are not originally produced, into novel trichothecenes. In other words, we suggest that some combinations of filamentous fungi present in the field may produce novel trichothecenes of the hybrid type.

The objective of this study was to verify the risk and elucidate the biosynthesis pathway of

hybridized trichothecenes from *Trichothecium roseum*. Specifically, we performed functional analysis of TrTri22p and TrTri3p and metabolite analysis of *T. roseum*.

In the search for new hybrid trichothecenes, experiments were conducted with several trichothecenes. However, trichothecenes, such as nivalenol-type, deoxynivalenol-type, and others were not metabolized. We hypothesized that it was due to the substrate specificity of TrTri22p and TrTri3p, the d-type trichothecene biosynthetic enzymes of *T. roseum*. In particular, side-chain modifications at C-3, 7, 8, and 15 of trichothecene seemed to be involved.

In addition, the structure of trichodiol, a bicyclic precursor, was determined in structural analysis of a d-type trichothecene biosynthetic intermediate. Other compounds produced will be purified sequentially, and their structures will be determined by NMR analysis in the future. Moreover, in order to analyze the functions of TrTri22p and TrTri3p and verification of substrate specificity, we successfully generated transgenic strains. Currently, we are analyzing the function and verifying the substrate specificity of the transgenic strains in trichothecene feeding experiments.

As a future perspective, the biosynthetic enzymes TrTri22p and TrTri3p of *T. roseum* need to be further verified for substrate specificity. As a result, the metabolic activity of the new trichothecenes was verified in detail. In addition, *T. roseum* contains several metabolites other than trichodiol, so an exhaustive analysis of these metabolites is needed. In other words, the identification of various metabolites will contribute to the elucidation of the d-type trichothecene biosynthesis pathway in *T. roseum*.

翅脈ネットワークの形態最適化による水分維持性能向上の解明

Mechanism of morphological optimization of the vein networks for cuticle hydration on insect wings

研究代表者　杉山　和輝（理工学研究科　機能システム専攻）
指導教員　窪田　佳寛

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①昆虫　Insect
②循環系　Circulatory system
③翅脈　Wing veins
④管路網　Pipe network
⑤流体力学　Fluid mechanics

Ⅲ）2024 年度交付額／551,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- K. Sugiyama, Y. Kubota, O. Mochizuki, "Positional Effects of a Fly's Wing Vein in Asymmetric Distribution of Hydraulic Resistances", Symmetry, Vol.16, No.9, 1212, Sep 2024.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

昆虫の翅（はね）にある翅脈は血リンパと呼ばれる体液を流す管であり，ネットワークを形成している．翅の柔軟性維持のため，翅脈に囲われた膜である翅膜に体液が水分を供給するとされている．流体力学的には，翅脈のような極小直径の管で構成された送液システムでは摩擦によるエネルギー損失が大きい．申請者は，水道管ネットワーク内の水の流量などの計算に用いられる数値解析を応用することで，ショウジョウバエの翅において，posterior crossvein（PCV）という翅脈が持つ損失低減効果を解明してきた．翅脈ネットワークの形態は，水分供給網としての費用対効果を決定する．翅脈ネットワーク内の各翅脈の位置関係は，電気回路における抵抗体の配置に相当し，ネットワーク全体の損失を決める．また，質量保存則に基づけば，翅膜の水分維持において，翅脈からの供給と，大気への蒸発のバランスが核となる．供給と蒸発の流速比は，翅脈や大気との接面積の比で決まる．このような観点から，PCV の現存の位置はエネルギー損失と翅膜の水分維持能の観点で最適化されていると推測した．

２．研究方法

体液輸送にかかるエネルギー損失と翅膜の水分供給動態に関して，下記の方法で PCV の位置的最適性を明らかにする．

(i) ネットワーク全体の損失低減効果に関する最適性：PCV の位置を仮想的に変化させたネットワークモデルにおける体液流量分布と摩擦損失を調べる．各翅脈の摩擦エネルギー損失に起因する圧力損失は $\Delta p = rq$ で表せ，管路抵抗値 r と体積流量 q の積と等しくなる．管路抵抗値は体液の粘

性 μ と，翅脈の内径と長さ d と l を用いて，$r = 128\mu l / \pi d^4$ で表せる．この式を全ての翅脈について連立した．この連立式を各分岐点における流入量と流出量が等しい質量保存則と翅脈によって作られる閉ループにおける合計の圧力差がゼロとなるエネルギー保存則の元に解いた．

(ii) PCV 近傍翅膜の水分維持効果に関する最適性：翅脈から翅膜への水分流入と翅膜から大気への流出間での質量保存則から，供給流速 u_S と蒸発流速 u_E の比は，大気開放された翅膜の表面積 A_E と翅膜と翅脈の接触面積 A_S の接面積の比と等しい：$A_S / A_E = u_S / u_E$．つまりこの供給—蒸発モデルに基づけば，翅膜の幾何学的形態から流速比を類推することができる．PCV が隣接する翅膜の幾何学的形態は，PCV の接続点位置で決まるため，PCV の接続位置の最適性を水分供給—蒸発動態の観点で論じた．ここで定義した面積の比率を相対蒸発面積と呼称する．

上記二点の解析を行うため，PCV の接続点を，仮想的に隣接する翅脈上で変位し，その時の各翅脈の長さや翅膜の接面積を計算する．計算の効率化のため，翅膜形状を幾何学的に簡易化したモデルを仮想的に構築した．

３．研究経過および成果の概要

(i)　圧力損失の解析

PCV の接続点位置ごとにネットワーク全体の圧力損失を解析した．Fig.1 のカラーマップは前後の接続点位置と総圧力損失の変化を示す．縦軸は前側の接続点 A，横軸は後側の接続点の位置を示す．どちらの点もマップ左下に近いほど翅の基部に近く，左上ほど外縁に近い．色の濃淡が総圧力損失の大小に対応する．総圧力損失は PCV の接続点位置が基部に近いほど小さく，外縁側にあるほど大きくなることが明らかになった．このことから，PCV の接続点位置は総圧力損失の最小化のために最適化されているわけではないことが明らかになった．

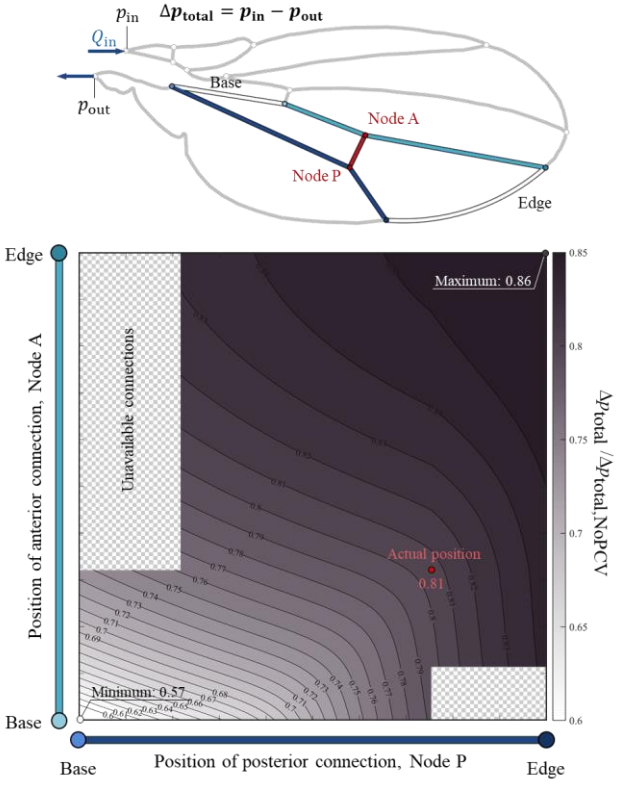


Fig.1 Variations of the total pressure loss, corresponding to the connecting positions of the posterior crossvein.

(ii)　翅膜の水分供給動態の解析

次に PCV に隣接する基部・外縁側の翅膜に関して相対蒸発面積を解析した．Fig.2(a)および(b)はそれぞれの翅膜の相対蒸発面積を接続点位置ごとに調べた結果である．基部の翅膜については，接続点位置が基部から外縁に近づくにつれて高い相対蒸発面積となる傾向にあった．一方，外縁側の膜では，PCV の実際の接続点位置において，相対蒸発面積が最大となった．翅脈からの供給流と大気への蒸発流の間で質量保存が成り立つとき，蒸発流速に対する浸透流速 u_S / u_E が最大であることになる．このことから，ショウジョウバエ属昆虫に共通してみられる PCV の膜内の配置が体液輸送の省エネルギー化よりも，翅膜の形態調整による水分供給動態を優先して最適化されている可能性が示唆された．

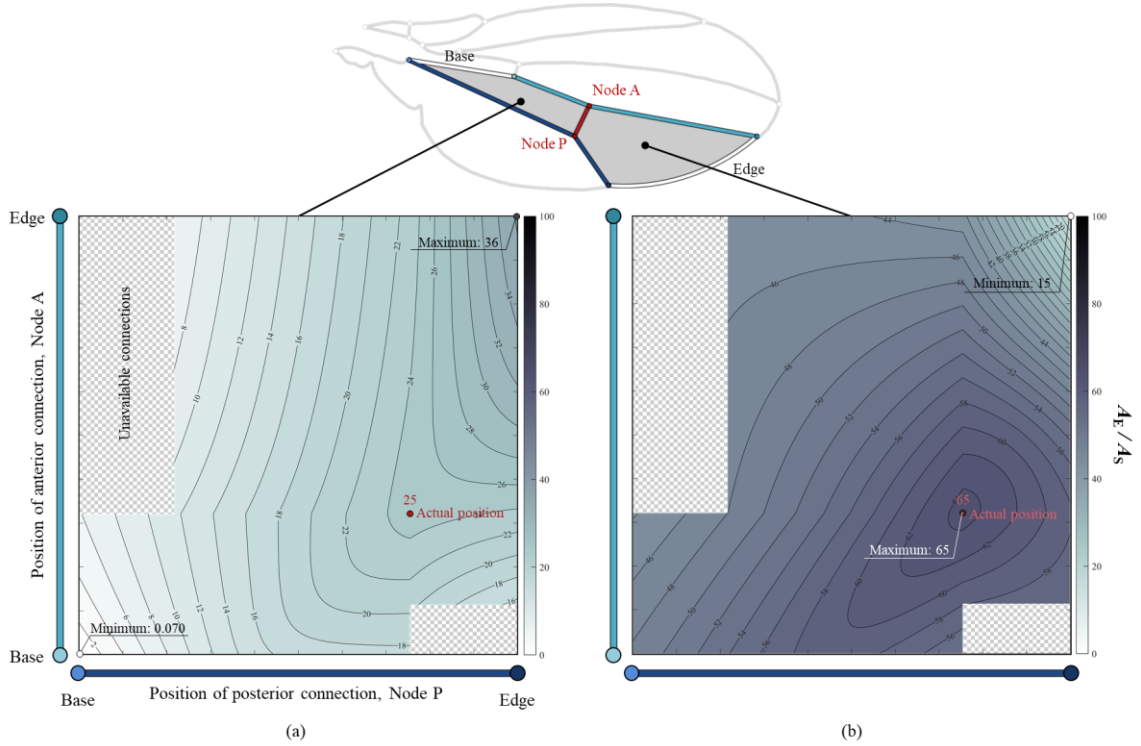


Fig.2 Variations of the relative evaporation area of (a) the base-side membrane cell and (b) edge-side membrane cell, corresponding to the connecting positions of the posterior crossvein.

以上の成果の一部は IV)に示す Scopus 掲載の国際論文誌に発表された．

４．今後の研究における課題または問題点

蒸発による受動的動力を体液流れ解析に組み込むことが将来的な本研究の展望である．翅脈から翅膜へと水分が供給されることを考慮すれば，翅脈ネットワーク中における体液輸送はポンプ器官による能動的な動力だけでなく，膜表面からの蒸発も動力源としている可能性がある．本研究での体液流れ解析に蒸発動力を組み込むことができれば，翅内の体液循環が受動的動力を活用することでシステムの低消費エネルギー化を実現することを解明できる可能性がある．これにより，相対蒸発面積の最大化という形態学的最適化を翅脈ネットワークによる体液輸送の省エネルギー化の文脈に紐づけることができ，昆虫の進化形態学を工学的な機能の観点での理解や，インフラストラクチャネットワークなどの省エネルギー化設計への応用が期待できる．

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Insect wing veins form a network that transports hemolymph and hydrates the wing membrane. This study investigated whether the position of the posterior crossvein (PCV) in fruit flies' wings is optimized to minimize energy loss in fluid transport and to hydrate membrane. To analyze this, a computational model was developed with the virtually altered PCV position within the wing vein network.

Analysis of the hemolymph flow was conducted based on the simultaneous Hagen-Poiseuille equations which correspond to Ohm's law in electrical circuits. Under conservation laws of mass and energy, corresponding to Kirchhoff's laws, the simultaneous equations were solved. The results showed that pressure loss was lower when the PCV was located closer to the wing base and higher when positioned near the wing edge. This indicates that the PCV position is not necessarily optimized for minimizing energy loss in fluid transport.

The hydration dynamics of wing membrane cells adjacent to the PCV was examined by calculating the relative evaporation areas. This parameter was defined as a ratio of the surface area as evaporation area to the contact area with the surrounding veins as supply area, A_S/A_E. Under the mass conservation law, the relative evaporation area equals the ratio of the supply velocity to the evaporation velocity, u_S/u_E. The membrane cell on the base side of the PCV exhibited an increase in the relative evaporation area as the PCV moved toward the wing edge. In contrast, for the edge-side membrane cell, the actual PCV position coincided with the maximum relative evaporation area. This suggests that the PCV's connecting position is optimized for maximizing the supply-to-evaporation velocity ratio rather than minimizing energy loss in fluid transport.

A potential future research direction involves incorporating evaporative forces into the fluid transport model. In this study, fluid flow was assumed to be driven by active pumping mechanisms. However, considering that evaporation could act as a passive driving force, future studies should examine whether insect wing fluid circulation leverages evaporation to achieve low-energy transport. This could combine the morphological optimization found in the maximum relative evaporation area and mechanism of low energy-consuming hemolymph transport systems providing insight into the understanding of evolutionary morphology of insects from an engineering viewpoint and application to energy-saving infrastructure networks.

ポリメトキシフラボノイド併用による抗体薬物複合体の治療効果向上

Improved therapeutic efficacy of antibody-drug conjugates in combination with polymethoxyflavonoids

研究代表者　増岡 知也（健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻）
指導教員　加藤 和則

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①抗体薬物複合体　Antibody Drug Conjugate
②ポリメトキシフラボノイド　Polymethoxyflavonoid
③微小管阻害剤　Microtubule Inhibitor
④補助療法　Adjuvant chemotherapy
⑤ドラッグデリバリーシステム　Drug Delivery System

Ⅲ）2024 年度交付額／　576,000　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・第 83 回日本癌学会学術総会（ポスター発表）（2024.9.19~9.21　福岡県）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年、新たな抗がん剤として、がん細胞がもつ細胞膜抗原に対し特異的に結合し薬物を届ける「抗体薬物複合体（ADC）」が注目されている。これまでの研究において、nobiletin（5,6,7,8,3’,4’-Hexamethoxyflavone）を含む PMF が、微小管重合阻害剤 DM1（Maytansinoid DM1）の抗腫瘍効果を増強させるアジュバント作用を有することを明らかにしてきた。Nobiletin は柑橘果皮に多く含まれる植物由来機能性成分の一種である。そこで、前年度（2023 年度）井上円了記念研究助成の研究課題では、がん細胞に多く発現する EpCAM に対する抗体（αEpCAM）に微小管重合阻害剤 DM1 を結合させたαEpCAM-DM1 を作成し、その腫瘍特異的な抗腫瘍効果を PMF が増強しうるか検討を行った。その結果、αEpCAM-DM1 の腫瘍特異的な抗腫瘍効果を nobiletin と 2’,4’-Dimethoxyflavone（DiMF）と 2’,5’-DiMF が増強することを明らかにした。このような PMF による増強作用メカニズムについて検討した結果、nobiletin は P-gp（DM1 を含む疎水性化合物を細胞外へ排出するトランスポーター）阻害活性を示し、抗体により細胞内に送達された DM1 の細胞外排出を阻害する可能性が示された。その一方で、2’,4’-DiMF、2’,5’-DiMF については P-gp 阻害活性が確認されず、nobiletin とは異なる作用増強メカニズムを有することが示唆された。

そこで本研究では、新たに乳がんや肺がんといったがん種に多く発現している EphA2 に対する抗体（αEphA2）を用いた DM1 結合 ADC、αEphA2-DM1 を作成し、ADC 治療において、nobiletin をはじめとする PMF の有用性を明らかにすることを目的とした。また、2’,4’-DiMF、2’,5’-DiMF の作用増強メカニズムの解明も引き続き検討を進めた。

２．研究方法

１）細胞と抗体の選定および作成した DM1 結合 ADC の評価

フローサイトメトリーにて、本研究で使用したヒト肺がん細胞株の A549 の EphA2 発現量を解析した。ADC 作成に用いるαEphA2（Clone：230-1）は、細胞内に取り込まれる抗体で

あるか、免疫蛍光染色法によって観察を行った。DM1 を結合したαEphA2、αEphA2-DM1 は、DM1 結合後においても標的抗原への反応性が維持されているか、フローサイトメトリーにて検討を行った。また、使用細胞株の DM1 感受性を細胞生存率の測定により検討を行った。

2）DM1 結合 ADC と nobiletin の併用による抗腫瘍増強効果の検討

A549 と、先行研究で EphA2 発現が確認されているヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 を用いて、nobiletin との併用によるαEphA2-DM1 の抗腫瘍増強効果を、細胞生存率の測定により検討した。

3）Nobiletin 併用による DM1 結合 ADC の抗腫瘍増強効果メカニズムの解析

DM1 との併用においても同様の抗腫瘍増強効果が得られるか検討した。先行研究や前年度の研究課題から nobiletin は P-gp 阻害活性が示唆されている。そこで、使用した細胞株の P-gp 発現量および P-gp 阻害活性について検討を行った。P-gp 阻害活性の検討には、DM1 と同様に P-gp により細胞外へ排出される蛍光色素 Rhodamine123 を用いて、Rhodamine123 細胞内蓄積量の変化を測定することにより検討した。

4）2',4'-DiMF、2',5'-DiMF の増強作用メカニズムの解明

DM1 は微小管重合阻害作用を有することから、2',4'-DiMF または 2',5'-DiMF 併用による細胞周期の変化を PI 染色法にて検討した。また、有糸分裂細胞の形態変化を免疫蛍光染色法にて観察した。使用した細胞はヒト子宮頸がん由来細胞の HeLa を用いた。

3．研究経過および成果の概要

1）細胞と抗体の選定および作成した DM1 結合 ADC の評価

A549 は、EphA2 高発現であることが確認された。αEphA2（Clone：230-1）とリソソームの細胞内局在が重なっていることから、αEphA2 は細胞内へエンドサイトーシスによって取り込まれることが示された。DM1 を結合したαEphA2（αEphA2-DM1）は、DM1 結合後においても標的抗原への反応性が維持されていることが確認された。また、A549 と MDA-MB-231 は DM1 感受性を示した。

2）DM1 結合 ADC と nobiletin の併用による抗腫瘍増強効果の検討

A549 と MDA-MB-231 ともに、nobiletin 併用によるαEphA2-DM1 の抗腫瘍増強効果は、わずかであった。

3）Nobiletin 併用による DM1 結合 ADC の抗腫瘍増強効果メカニズムの解析

2）の結果から、A549 または MDA-MB-231 の P-gp 発現量を検討したところ、発現陰性であることが確認された。また、DM1 と nobiletin の併用においてもαEphA2-DM1 と同様に抗腫瘍増強効果はわずかであった。さらに A549 は、nobiletin によって Rhodamine123 蓄積量が変化しなかった。一方で、前年度研究課題に用いた、P-gp 発現陽性細胞の DLD1（ヒト大腸がん細胞株）では、nobiletin による抗腫瘍増強効果および Rhodamine123 の細胞内蓄積量の増加が示されている。これらのことから、本研究課題では、nobiletin は P-gp 阻害活性を有することを、裏付ける結果が得られた。

4）2',4'-DiMF、2',5'-DiMF の増強作用メカニズムの解明

DM1 と 2',4'-DiMF または 2',5'-DiMF 併用により、G0/G1 期・S 期が消失し、G2/M 期細胞が顕著に増加した。また、有糸分裂細胞の形態観察では、単極・多極紡錘体の形成や、染色体不整列細胞のほかに多核・巨核化した細胞が確認された。DiMFs 併用による M 期停止細胞の増加、および有糸分裂異常を強く誘導していたことから、DiMFs は微小管重合阻害作用を増

強することで、DM1 結合 ADC の抗腫瘍効果を増強したと考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

Nobiletin による DM1 結合 ADC 抗腫瘍効果の増強作用を決定する要素・因子として、P-gp 阻害活性が前年度・今年度の研究から強く示唆された。P-gp 阻害活性を証明するために、今後は P-gp ノックアウト細胞を用いた検討が必要である。また本研究では、新たに作成した DM1 結合 ADC である α EphA2-DM1 の抗腫瘍増強効果を得られなかった。引き続き種々のがん標的化抗体で DM1 結合 ADC 抗腫瘍増強効果を検討し、更なる ADC 治療効果向上に繋げていきたい。2',4'-DiMF、2',5'-DiMF については、M 期停止細胞を増加させ DM1 の微小管重合阻害作用を増強する可能性が示された一方で、なぜ M 期停止細胞を増加させるのか、本研究で解明するに至れなかった。そのため今後は有糸分裂を制御する細胞周期関連タンパク質の解析を行う予定である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Recently, antibody-drug conjugates, called ADCs, which specifically bind to the cell membrane antigens of cancer cells and deliver drugs, have attracted attention as new types of anti-cancer agents. In previous studies, we have shown that nobiletin, 2',4'-DiMF, and 2',5'-DiMF have adjuvant activity to enhance the antitumor effect of DM1, a microtubule polymerization inhibitor. Nobiletin is a type of plant-derived functional component that is abundant in citrus peels. In this study, we prepared αEphA2-DM1, in which DM1 is conjugated to an antibody against EphA2 (αEphA2), which is abundantly expressed in various cancer types such as breast cancer and lung cancer, and aimed to clarify the efficacy of PMFs, including nobiletin, in the treatment of ADCs.

We investigated the anti-tumor enhancing efficacy of α EphA2-DM1 combined with nobiletin using A549 (human lung cancer cell line) and MDA-MB-231 (human breast cancer cell line), which express EphA2. The results showed that the anti-tumor effect of both A549 and MDA-MB-231 was slightly enhanced. Based on these results, we examined the P-gp expression level of A549 or MDA-MB-231 and confirmed that both tumor cells were negative for P-gp. In addition, the antitumor enhancing effect of DM1 in combination with nobiletin was slight, as was the case with αEphA2-DM1. Furthermore, nobiletin did not accumulate Rhodamine123 in A549 cells. On the other hand, DLD1 (human colorectal cancer cell line), a P-gp-positive cell line, showed an anti-tumor enhancing effect by addition of nobiletin and increased intracellular accumulation of Rhodamine123. Taken together, the results of this research project support the idea that nobiletin has P-gp inhibitory activity. DM1 in combination with 2',4'-DiMF or 2',5'-DiMF resulted in the disappearance of G0/G1 and S phase and a significantly increased G2/M phase cells. In addition, morphological observation of mitotic cells revealed the formation of monopolar and multipolar spindles, and multinucleated cells in addition to chromosomal disorganized cells. The increase in M-arrested cells and the strong induction of mitotic error by the combined use of DiMFs may have enhanced the anti-tumor effect of DM1-binding ADCs by enhancing the microtubule polymerization inhibitory. However, the mechanisms by which DiMFs increase M-phase arrested cells are still unclear. In the future, we would like to analyze the related proteins that regulate mitosis.

悪性胸膜中皮腫に対する新しい治療法の研究

Researching new treatments for malignant pleural mesothelioma

研究代表者　山田　拓武（理工学研究科生体医工学専攻）
指導教員　加藤　和則

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①悪性胸膜中皮腫　pleural mesothelioma
②モノクローナル抗体　monoclonal antibody
③Annexin A2　Annexin A2
④ADC　Antibody drug conjugate
⑤

Ⅲ）2024 年度交付額／　549 千円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

Antibody Therapeutics に投稿予定、第 84 回日本癌学会学術総会にて発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

悪性胸膜中皮腫は胸膜中皮に発生する難治性の希少がんの一つで、数十年前に使用が禁止されたアスベストの暴露（吸引）が原因とされている。しかし、発症までの潜伏期間が 20～30 年と長いため、使用されなくなってからも罹患者数は増加しているのが現状である。悪性胸膜中皮腫に対する治療法には、シスプラチンとペメトレキセドとの併用による抗癌剤治療が一般的であったが、免疫療法が臨床で使用されるようになってからは、免疫療法が主流となっている。それでも、奏効率は 30～40%程度と低いため、新しい治療法の開発が急務となっている。そこで我々は、悪性胸膜中皮腫と一部の癌腫で高発現している Annexin A2 分子に着目した。Annexin A2 は本来、細胞膜の内側に存在しているが、悪性胸膜中皮腫をはじめとした一部の癌腫では、細胞膜の表面に高発現していることが分かっている。そこで、Annexin A2 に対する特異抗体を本研究で樹立し、悪性胸膜中皮腫に対して抗腫瘍効果を示す抗体結合抗体薬物複合体（ADC）の作製を目的とした。抗 Annexin A2 抗体が有効であれば、これまで治療効果のなかった患者に対して新たな治療法を提案することができるようになるため、本研究はその治療法の基礎研究として非常に重要であると考える。

２．研究方法

本研究で着目した Annexin A2 は、通常細胞膜の内側に存在し、血管新生などに働く分子であるが、悪性胸膜中皮腫を含む一部の癌腫では細胞膜表面に発現していることが知られている。そこで、抗 Annexin A2 抗体を作成することが第一段階であり、作成した抗体と薬剤との結合率や細胞内在化率などが高い抗 Annexin A2 抗体を同定し ADC 化することが第二段階である。

まず初めに、マウスにリコンビナント Annexin A2 を複数回免疫し、血清中に Annexin A2 に対する抗体価が上昇していることを確認した。その後、脾臓を摘出し免疫脾細胞とミエローマ細胞とを融合し、ハイブリドーマ（抗体産生融合細胞）を作製した。作成したハイブリドーマのコロニー上清に存在する抗体を Annexin A2 発現細胞と反応させ、フローサイトメトリー(FCM)にて評価した。

その中で陽性反応を示したハイブリドーマを Annexin A2 抗体を作成するハイブリドーマと同定した。第二の目的として、作成した抗 Annexin A2 抗体が ADC として利用できるかを確かめるためのアイソタイプの同定、作成した抗体のエピトープの違い、内在化率などを検討したのちに、最も優秀な抗体を薬剤と結合させ ADC を作成し抗腫瘍効果を得られるか検討する。

３．研究経過および成果の概要

免疫脾細胞と細胞融合を行った結果、薬剤耐性のハイブリドーマが 40 程度確認でき、そのハイブリドーマ培養上清（抗体）と、悪性胸膜中皮腫細胞株である NCI-H28、MSTO-211H 細胞との反応を FCMにて発現陽性のスクリーニングを行った。その中で、反応陽性のハイブリドーマコロニーが 2 つ確認でき、それらのコロニーの細胞を限界希釈法でクローニングを行った。クローニングにてシングルコロニーが確認できた well の上清と陽性細胞を反応させ､再度 FCM にて評価した。その過程で現在、モノクローナル抗体を 15 個樹立することに成功したことから、本研究の第一段階を達成することができた。

一回目の細胞融合では ELISA によるタンパク質への反応性は示したものの､FCM にて陽性を示すコロニーは確認されなかった。そのため、再度免疫を行い、2 回目の細胞融合を行った。しかしながら、マウスへの複数免疫と細胞融合に時間がかかり、第二段階である内在化評価や ADC 作成まで行うことができなかった。現在は、抗体アイソタイプの確認が終わり、エピトープの確認と内在化評価を行う準備段階である。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、悪性胸膜中皮腫に対する抗 Annexin A2 抗体結合抗体薬物複合体の検討を行うことを目的とした。しかし、抗体を一から作成するのにはかなりの時間を要し、マウスへの免疫不足やクローニング回数など計画通りに進まなかった。また、Annexin A2 は一部の癌腫にて細胞表面に発現していることは報告されているが、本実験では悪性胸膜中皮腫でしか検討していない。そのため、他の癌腫に対しても作成した Annexin A2 抗体が反応するのかは未知である。さらに、ADC にした際の、高効率での内在化、処理時間なども今の段階では不明であるため、今後検討していく必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare but highly aggressive cancer primarily caused by asbestos exposure. Current treatments, including cisplatin-pemetrexed chemotherapy and immune checkpoint inhibitors, have limited efficacy, with response rates remaining around 30–40%. Therefore, there is an urgent need for novel therapeutic strategies. Then, we focused on Annexin A2, the protein normally found intracellularly but aberrantly expressed on the surface of MPM and certain other cancers. Its absence on normal cell surfaces makes it a promising target for selective cancer therapy. This study aimed to generate anti-Annexin A2 monoclonal antibodies and assess their potential for antibody-drug conjugate (ADC) development as a targeted treatment for MPM.

Our study followed a two-phase approach. In the first phase, we immunized mice with recombinant Annexin A2 protein and fused their spleen cells with myeloma cells to create

hybridomas. Screening hybridoma culture supernatants using flow cytometry (FCM) led to the successful identification of 15 monoclonal antibodies that specifically recognize Annexin A2, marking the first step has been achieved.

The second phase aimed to evaluate the suitability of these antibodies for ADC development. We initiated studies to determine isotypes, assess epitope diversity, and analyze internalization efficiency, which is crucial for ADC efficacy. However, due to the time-consumed nature of antibody generation and characterization, we were unable to complete ADC synthesis within this study. Nonetheless, the successful production of Annexin A2-specific monoclonal antibodies provides a strong foundation for future therapeutic development.

Several key challenges still remain. First, while Annexin A2 expression has been reported in multiple cancers, our study focused on MPM. Thus, further investigations are needed to explore its potential as a therapeutic target in other malignancies. Second, the efficiency of antibody internalization and the cytotoxic effects of an Annexin A2-targeted ADC remain untested. Additionally, optimizing immunization protocols and hybridoma selection strategies could further enhance antibody quality and therapeutic potential.

In summary, this study successfully generated and characterized novel monoclonal antibodies against Annexin A2, representing a critical first step in developing targeted therapies for MPM. Future work will focus on refining ADC design, assessing *in vitro* and *in vivo* anti-tumor efficacy, and expanding the scope to other Annexin A2-expressing cancers. This research lays the foundation for the advancement of precision medicine in MPM and beyond.

もち性大麦粉の添加が製パン性に及ぼす影響

Effect of the substitution of waxy-barley flour on bread making

研究代表者　新井　美彩（食環境科学研究科食環境科学専攻博士前期課程）
指導教員　露久保　美夏

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①もち性大麦　Waxy-barley
②β-グルカン　β-glucan
③膨化性　Leavening properties
④製パン性　Bread-making properties
⑤グルテン　Gluten

Ⅲ）2024 年度交付額／　560, 000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

①　学会

・新井美彩、小松栞、露久保美夏
大麦β-グルカンの添加が製パン性に及ぼす影響
日本調理科学会 2024 年度大会　2024 年 9 月

②　論文

・新井美彩、小松栞、露久保美夏
国産もち性大麦の添加が製パン性に及ぼす影響
日本家政学会誌　2025 年 3 月投稿予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

大麦（*Hordeum L.*）は、米、小麦などに次ぐイネ科の穀物で、炊飯用押し麦、味噌や飲料の原料など用途は様々で、大麦粉は小麦粉と異なりグルテンを形成しない。大麦は食物繊維が多く、特に水溶性食物繊維のβ−グルカンに富み、もち性品種はうるち性品種と比較してβ−グルカンの含有量が多い。食物繊維は日本人に不足傾向な栄養素で、1 日あたりの目標量は 20 歳以上の男性 21 ｇ以上、女性 18 ｇ以上であるが、実際の摂取量は男性で 5.7 ｇ、女性で 3.3 ｇ不足している。β−グルカンは血中コレステロール値の正常化、食後血糖値の上昇抑制などの健康機能があり、もち性大麦（以下もち麦）の有用性が期待されている。健康志向の高まりからもち麦の需要は増加、生産者からの注目度も高く、国内産もち麦の新規需要拡大が求められている。

このような背景から、もち麦の調理性に関する研究は複数報告なされているが、品種間差についての研究はあまりみられない。そこで、品種の異なるもち麦を試料にパンを調製し、もち麦粉の特性と製パン性を明らかにすることで、より嗜好性の高い製パン条件を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

国産もち麦 5 品種（フクミファイバー、もち絹香、ダイシモチ、はねうまもち、キラリモチ）を試料とした。もち麦は電動グラインダーで粉砕し、目開き 500 μm の試験用篩にかけて製粉した。もち麦ゲルはもち麦粉 150 g に対し 40℃の蒸留水を 750 g 加え 20 分間撹拌しながら加熱し調製した。食パンは小麦粉 300 g、砂糖 15 g、食塩 6 g、脱脂粉乳 6 g、インスタントドライイースト 6 g、無塩バター15 g、37℃蒸留水 204 g で調製し、もち麦粉の置換量は小麦粉の 15%とした。β-グルカン添加パンはβ-グルカン添加量が 0、2、4、6 g となるように調整し、小麦粉量 280 g、30%大麦β-グルカン粉末と小麦澱粉を用いた。全試料混捏後、35℃で 45 分間一次発酵、ベンチタイム 15 分間、7 cm 角食パン型に成型、35℃で 35 分間二次発酵、190℃で 18 分間焼成しパンを調製した。試料粉末について粒度分布、β-グルカン含有量、損傷澱粉含有量、吸水量、グルテンの測定、顕微鏡観察を行った。食パンについては生地発酵試験、色・高さ・比容積測定、外観観察、顕微鏡観察、テクスチャー解析、官能評価を行った。

３．研究経過および成果の概要

もち麦粉の粒度は数 10 μm 中心の微粒と 300～400 μm の間を中心とする粗粒の 2 つのピークを示した。β-グルカン含有量はフクミファイバーが 11.11%と高く、他の品種が 5.30～6.77%の範囲であった。吸水率は強力粉が 48.50%に対し、もち麦試料群は 60.09～69.93%と高く、もち麦粉 15%置換試料ではフクミファイバーが 45.82%、85%搗精もち絹香が 44.13%ともち麦粉のみと比較して大幅に吸水率が減少した。グルテン量はコントロールと比較してもち麦粉置換試料で減少し、もち麦ゲル添加試料ではグルテンの粘弾性が少なく抽出が困難であった。

製パン試験ではコントロールと比較し、もち麦粉置換パンの生地発酵増加率は 70～75%程度となった。高さ、比容積は低下、硬さは増加傾向であり、この傾向はフクミファイバーで顕著だった。ダイシモチ添加パンはクラム明度が低く、原料由来の色の影響を受けた。β-グルカン添加パンではβ-グルカン添加量増加に伴い、高さ、比容積、硬さが減少傾向であり、付着性は増加傾向であった。フクミファイバー添加パンの高さ、比容積の減少が顕著であったのは、含有するβ-グルカンの高い吸水性によりグルテン形成を阻害し、生地粘稠度が増加したことでパンの膨化が抑制されたからであると推察された。もち麦ゲル置換パンでは、フクミファイバー以外の品種はコントロールと同等以上の発酵増加率を示し、ゲル化が生地の膨化を促進させたが焼成パンにおいては影響がみられなかった。フクミファイバーの保存 48 時間試料では粉置換と比較して硬さの増加が抑制された。粉置換と比較してゲル置換パンの付着性が高い傾向を示し、もち絹香で顕著だった。官能評価の結果、もち絹香のしっとり感が有意に高かったことから、付着性の高さがしっとり感として評価された可能性が示唆されたが総合評価には影響しなかった。

以上、本研究ではもち麦の特性や製パン性の品種間差について把握し、もち麦の調理性に関する基本的知見を得た。また、品種により嗜好や外観の異なるパンが調製されたことから、本研究結果が消費者の目的や嗜好に応じた最適なもち麦品種の選択材料の一助となる可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、もち麦のβ-グルカン含有量や吸水性に注目し、フクミファイバーのβ-グルカン含有

量が他品種と比較して多く、高い吸水性がグルテン形成を阻害しパンの膨化を抑制することを明らかにしたが、β-グルカンの構造の違いが吸水性に影響を及ぼす可能性が考えられ、今後さらに検討していく必要性がある。また、澱粉のアミロース/アミロペクチン比はパンの品質に影響していると推察され分析を行ったものの、もち麦の高い吸水性により測定が困難であった。今後は、分析方法の検討も含め、明らかにしていくことが求められる。

より詳細なもち麦の調理学的特性を明らかにしていくことで、もち麦の品種特性を生かし、消費者の嗜好や目的に合わせた調理品を調製可能であり、もち麦の新規需要開拓や自給率増加、もち麦調理品の摂取による人々の健康増進に寄与できると考える。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Barley (*Hordeum L.*) is the third largest grain after rice and wheat, and waxy-barley is a food rich in the aqueous dietary fiber ß-glucan. Its health functionality has attracted much attention, and several studies have been reported on its cookability, but there are few studies on the differences between varieties. Therefore, we aimed to prepare bread containing different varieties of domestic waxy-barley and to clarify the differences in bread-making properties that would emerge.

The waxy-barley was milled in the laboratory and its characteristics were analyzed. The control was bread prepared with 300g wheat flour, 15g sugar, 6g salt, 6g skim milk, 6g instant dry yeast, 15g butter, and 204g water. The amount of waxy-barley substituted was 15% of the wheat flour. After mixing all the ingredients, the dough was left for the first fermentation (35°C, 45 minutes), molded (in a 7 cm square loaf mold), second fermentation (35°C, 35 minutes), and baked (190°C, 18 minutes) to prepare bread, which was then used for various measurements.

As a result, the particle size of the waxy-barley flour showed two peaks: fine particles centered on a few tens of μm, and coarse particles centered between 300 and 400 μm. The ß-glucan content was high at 11.11% for Fukumifiber. The water absorption rate was 48.50% for the control and 60.09 to 69.93% for the waxy barley sample group. In the 15% waxy-barley flour replacement sample, the water absorption rate was significantly reduced compared to waxy-barley flour alone. The gluten content was reduced in the waxy-barley flour replacement sample compared to the control. In the waxy-barley gel sample, the viscoelasticity of gluten was low, making it difficult to measure.

In the bread-making test, the dough fermentation increase rate, height, and specific volume of the waxy-barley flour sample were lower than the control, and the hardness tended to increase. These were most prominent in Fukumifiber bread. The significant decrease in height and specific volume of Fukumifiber bread was presumably due to the high water absorption of the contained ß-glucan, which inhibited gluten formation and increased dough viscosity, thereby suppressing the rise of the bread. In the waxy-barley-gel sample, Fukumifiber stored for 48 hours, the increase in hardness was suppressed compared to the flour-substituted sample. The gel-substituted bread tended to be more adhesive compared to

the flour-substituted sample. The sensory evaluation showed that Mochikinuka had a significantly higher moistness, suggesting that high adhesiveness may have been evaluated as a moistness, but this did not affect the overall evaluation.

In conclusion, this study identified the characteristics of waxy barley and the varietal differences in bread-making properties, and obtained basic knowledge about the cooking properties of waxy barley.

抗歯周病菌薬候補化合物の構造展開

Structural evaluation of acetate kinase from periodontium *Porphyromonas gingivalis* and its inhibitory compounds

研究代表者　髙谷　嵐之介（食環境科学研究科食環境科学専攻）
指導教員　加藤　悦子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①歯周病　Periodontitis
②タンパク質　Protein
③創薬　Drug Discovery
④X 線結晶構造解析　X-ray crystallography
⑤*in silico* 解析　*in silico*

Ⅲ）2024 年度交付額／　560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・「Structural evaluation of acetate kinase from periodontopathogenic *Porphyromonas gingivalis* and its inhibitory compounds」
●髙谷嵐之介（東洋大学大学院 食環境科学研究科）、吉田康夫（大垣女子短期大学 歯科衛生学科）、赤羽根健生（東洋大学大学院 生命科学研究科）、池田和由（理化学研究所）、加藤悦子（東洋大学大学院　食環境科学研究科）
第 23 回日本蛋白質科学会年会、2023 年 7 月

・「タンパク質構造を基盤とした抗歯周病菌薬の開発
～ヒットフラグメントの解析～」
●髙谷嵐之介（東洋大学大学院 食環境科学研究科）、吉田康夫（大垣女子短期大学 歯科衛生学科）、赤羽根健生（東洋大学大学院 生命科学研究科）、池田和由（理化学研究所）、加藤悦子（東洋大学大学院　食環境科学研究科）
2023 年度東洋大学工業技術研究所 研究発表会、2024 年 2 月

・「タンパク質構造を基盤とした抗歯周病菌薬の開発」
●髙谷嵐之介（東洋大学大学院 食環境科学研究科）、吉田康夫（大垣女子短期大学 歯科衛生学科）、赤羽根健生（東洋大学大学院 生命科学研究科）、池田和由（理化学研究所）、加藤悦子（東洋大学大学院　食環境科学研究科）
2024 年度キャンパス間研究発表会、2024 年 8 月

・「タンパク質構造を基盤とした抗歯周病菌薬の創薬研究」
●髙谷嵐之介（東洋大学大学院 食環境科学研究科）、吉田康夫（大垣女子短期大学 歯科衛生学科）、赤羽根健生（東洋大学大学院 生命科学研究科）、池田和由（理化学研究所）、加藤悦子（東洋大学大学院　食環境科学研究科）
第 68 回日本薬学会関東支部大会、2024 年 11 月

・「タンパク質構造を基盤とした抗歯周病菌薬の開発
～ヒットフラグメントの結合様式の解明～」

●髙谷嵐之介（東洋大学大学院 食環境科学研究科）、吉田康夫（大垣女子短期大学 歯科衛生学科）、赤羽根健生（東洋大学大学院 生命科学研究科）、池田和由（理化学研究所）、加藤悦子（東洋大学大学院　食環境科学研究科）
2024 年度東洋大学工業技術研究所 研究発表会、2025 年 3 月発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

食環境において歯は、食べ物を咀嚼するだけでなく、発音や表情を伝えるうえでも重要な要素である。その重要な歯を喪失する主な原因は歯周病である。歯周病は歯周病原細菌によって感染し、歯肉炎の誘起や歯の脱落、全身疾患にも関与する。現在、歯周病対策として推奨されている歯磨きや洗口液などの口腔ケアでは、病原菌だけでなく常在菌も殺菌してしまうため、病原菌にのみ特異的阻害作用を示す抗菌薬の開発が求められている。そこで我々は、歯周病原細菌の中でも特に危険とみなされている *Porphyromonas gingivalis*（*P.g.*）が持つ Acetate kinase（*Pg*Ack）に注目し研究を進めている。既存成果として、フラグメント化合物を用いたスクリーニングによって *Pg*Ack ５種類の阻害候補化合物を選抜した（ヒットフラグメント）。ヒットフラグメントは薬剤と比べて阻害能が弱いため、阻害能を向上させたリード化合物作成が課題となる。

本研究では、抗歯周病菌薬の創薬を最終目標とし、ヒットフラグメントと *Pg*Ack の結合様式解明に取り組んだ。

２．研究方法

コンピューターを用いた *in silico* 解析及び X 線結晶構造解析を行った。

in silico 解析では化合物の特徴で分類するクラスタリング解析を行った。Pipeline Pilot (v2018) (developed by Dassault, Velizy-Villacoublay, France)を用いてファーマコフォアによる分類（Pharmacophore fingerprint、PHFP）と、化学構造による分類（Functional class Fingerprint、FCFP）を行った。flare（Cresset 社）を用いて *Pg*Ack の活性残基（Arg91、Arg241、Glu385）を指定してドッキングシミュレーションを行った。

X 線結晶構造解析では、東洋大学朝霞キャンパス内で *Pg*Ack の結晶化条件の最適化を検討した。また、終濃度 2.2 mM のヒットフラグメントと *Pg*Ack の共結晶化を行い、フォトンファクトリー（PF）の BL-17A で X 線回折測定を行った。得られたデータは構造解析ソフト CCP4i2 で処理し、構造解析を行った。Protein Data Bank（PDB）に登録されている *Pg*Ack（PDB ID：6ioy）をモデルとして Molrep を用いて位相決定を行った。

３．研究経過および成果の概要

クラスタリング解析の結果、ヒットフラグメントは PHFP#138（2 化合物）と PHFP#250（3 化合物）に分類された。酵素阻害（IC_{50}）とクラスタリング解析による結果から、PHFP#250 に属するヒットフラグメントは比較的阻害能の高い化合物が、PHFP#138 に属するヒットフラグメントは比較的阻害能の低い化合物であった。

ドッキングシミュレーションの結果、活性残基周辺に結合することが予測されたポケット空間が 4 つ確認され、その中で、基質認識ポケットを含む 2 つにヒットフラグメントが結合することが予測された。

*Pg*Ack の結晶化条件を検討した結果、タンパク質溶液は 9.0 mg/mL *Pg*Ack、10 mM $MgCl_2$、0.2 M Li_2SO_4・H_2O、0.1 M Tris/HCl(pH8.0)、沈殿化剤は 0.1 M Li_2SO_4・H_2O、0.1 M Tris/HCl（pH8.0）、22% PEG3350 の条件において、良質な結晶が多く得られることが分かった。

共結晶化したサンプルを用いて X 線回折測定を行い、そのデータから構造解析した結果、PHFP#138 に属する 2 つのヒットフラグメントは共通してエステル基の O 原子が、*Pg*Ack の 7 番目の Asn のアミド基 NH_2と 14 番目の Lys のアミノ基と水素結合を形成していた。PHFP#138 に属するヒットフラグメントは 2 パターンの結合位置をとることが分かった。いずれもインドール環での相互作用が確認された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究を通して *Pg*Ack に対するヒットフラグメントの結合位置・結合様式を解明した。この結果は、*P.g.*に特異的な創薬開発の基盤情報として有用と思われる。

本来であれば、得られた基盤情報を用いて、化合物の伸長（Glowing）、複数の化合物を連結（Linking）、異なるフラグメントから特徴的な官能基を統合（Merging）するなど、より活性の高い化合物展開を行う予定であったが、本研究期間内に達成することはできなかった。今後、この研究は所属研究室において引継ぎ行っていくとともに、現在までの研究成果について論文にまとめるための内容を引き継いだ。

5. Summary

In the food environment, teeth are important not only for biting food, but also for pronunciation and facial expression. The main cause of tooth loss is periodontal disease. *Porphyromonas gingivalis*（*P.g.*） is considered the most dangerous of periodontopathogenic bacteria, and *P.g.*'s acetate kinase（*Pg*Ack）is known to be an essential enzyme for this bacterium. Our research aim to develop new antiperiodontal drugs that specifically inhibit this *Pg*Ack To date, we have selected five fragment compounds（hit fragments）that exhibit weak inhibitory activity against *Pg*Ack.

The experimental methods were (1) clustering analysis to classify hit fragments by pharmacophore and structural features, and (2) X-ray crystallographic analysis of co-crystals *Pg*Ack and hit fragments obtained after considering crystallization conditions. The results showed that in the clustering analysis, hit fragments were classified into two types (PHFP#138, #250) when classified by pharmacophore. In addition, optimal crystallization conditions were determined and X-ray diffraction experiments were performed to obtain complex structures of all hit fragments with *Pg*Ack. The results showed that hit fragments belonging to PHFP#138 formed interactions with their ester oxygen and the amide group of Asn7 and the amino group of Lys14 in *Pg*Ack. The hit fragments classified as PHFP#250 showed different binding modes, but all that the indole core played an important role in binding.

Through this study, we have elucidated the binding position and mode of binding of the hit fragment to *Pg*Ack. The results may be useful as fundamental information for drug development specific to *P.g.* We plan to utilize these findings in the future to develop anti periodontal disease drugs.

豆苗の機能性分析と有用化の検証

Functional analysis of pea seedings and verification of their usefulness

研究代表者　鶴岡　由紀（食環境科学研究科食環境科学専攻博士前期課程）
指導教員　　細谷　孝博

Ⅰ）研究期間／2023 年 4 月 1 日～2024 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①豆苗（*Pisum sativum* L.）
②抗酸化活性
③再栽培
④調理
⑤フラボノイド配糖体

Ⅲ）2024 年度交付額／ 560, 000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

①　学会

・鶴岡由紀、細谷孝博
豆苗（*Pisum sativum* L.）の調理法による抗酸化成分の違い
日本食品科学工学会　第 71 回大会（名古屋）　2024 年 8 月

・鶴岡由紀、細谷孝博
豆苗の調理における成分変動について
日本食品科学工学会　令和 7 年度　関東支部大会（東京）　2025 年 3 月

②　論文

Yuki Tsuruoka, Takahiro Hosoya
Effect of growing environment on the antioxidant activity of recultivated pea seedlings (*Pisum sativum* L.)
Journal of Food Science, **2024**, *89,* 9179−9185.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年、我が国における食生活の欧米化に伴い、動物性タンパク質および脂質の過剰摂取が増加している。このような食習慣の変化は、遺伝的要因や環境要因とともに、がん、糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病の発症に寄与する要因の一つであると考えられている。また、生体内の代謝過程において生成される活性酸素も疾病の発症リスク因子として指摘されており、これを消去する抗酸化成分に関する研究が広く行われてきた。植物由来の抗酸化成分として、フェノール性水酸基を有するポリフェノールが知られており、例えば、緑茶のカテキン類や、タマネギのケルセチンなどが挙げられる。これらの化合物は従来、苦渋味を呈する抗栄養因子として認識されてきたが、近年では多様な生理機能を有することが報告され、機能性成分としての意義が見直されつつある。

多くの疫学研究により、適切な食習慣の重要性が再評価され、これらの疾病予防には野菜の継続的な摂取が有効であることが示唆されている。しかしながら、近年の野菜価格の高騰により、日常的な摂取が困難になりつつある。この状況を踏まえ、低コストかつ高機能性を有するマイクロスケール野菜への関心が高まっている。本研究では、マイクロスケール野菜の中でも、アブラナ科に次ぐ市場規模を有するものの、機能性に関する報告が比較的少ない豆苗に着目し、その機能性成分の探索を行った。また、再栽培および調理による抗酸化成分の変動を解析し、豆苗のより有効な食用利用の可能性を検討することを目的とした。

２．研究方法

市販の豆苗（村上農園）の可食部を乾燥・粉末化し、メタノールを用いて成分を抽出した。得られたメタノール抽出物に対し、DPPH ラジカル消去能を指標とした抗酸化活性評価を行い、カラムクロマトグラフィーを用いて分離精製を行った。単離した化合物の構造解析には、核磁気共鳴（NMR）および質量分析（MS）を用いた。また、各単離成分の抗酸化活性についても評価を実施した。

さらに、家庭における豆苗の再栽培を想定し、収穫後の豆苗を用いて再生栽培実験を行った。具体的には、可食部を伐採した残りを、昼間に日光が当たる環境、蛍光灯照明下、暗所の 3 条件で再栽培を行い、温度、湿度、生育期間および水やり頻度を統一した。再栽培後の可食部を収穫し、同様の抽出および抗酸化活性評価を実施した後、同定した抗酸化成分について定量分析を行った。

また、一般的な調理過程における抗酸化成分の変動を評価するため、フライパン加熱、電子レンジ加熱、茹で、蒸し、高温高圧処理の 5 つの調理条件を設定した。調理後の試料は、水分蒸発分をイオン交換水で補正し、前述と同様の操作で抗酸化活性評価および抗酸化成分の定量分析を行った。

３．研究経過および成果の概要

豆苗から単離された抗酸化成分 **1**〜**4** について、各種分光分析を用いた構造解析を行った結果、**1** および **2** はケンフェロール配糖体、**3** および **4** はケルセチン配糖体であると同定された。特に、**3** および **4** は、強い抗酸化活性を示すカテコール構造を有しており、その中でも *p*-クマル酸を有する **4** は最も高い抗酸化活性を示した。

再栽培条件による影響を比較した結果、日光の照射時間が長くなるにつれて、豆苗の抗酸化活性が向上することが観察された。この要因として、*p*-クマル酸を含有するケルセチン配糖体（**4**）の含量が 6.2 倍に増加し、光酸化ストレスに対する自己防御機構の一環として生成された可能性が示唆された。調理条件による影響を比較した結果、蒸し調理後の豆苗の抗酸化活性は生の状態と同等であることが明らかとなった。一方、茹で調理では抗酸化活性の顕著な低下が認められ、抗酸化成分の熱分解や水中への溶出が要因として考えられた。また、**2** および **4** は熱・圧力に対して安定であることが確認され、豆苗においてもアシル基が成分の熱安定性に寄与する可能性が示唆された。

本研究の結果より、豆苗の再栽培および調理方法が抗酸化活性の向上および維持において重要な要因であることが明らかとなった。さらに、これらの知見は、消費者の健康志向や嗜好に適した豆苗の機能性食品としての応用可能性を示唆するものである。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、豆苗の抗酸化成分の分離において *n*-ブタノール抽出画分に焦点を当てたが、そ

の他の抽出画分においても抗酸化活性が確認されていることから、フラボノイド配糖体以外の成分も抗酸化活性に寄与している可能性が示唆された。また、フラボノイド配糖体の中でも、含量が少なく精製が困難であったマイナー成分の関与も考えられる。今後、他の抽出画分についても、抗酸化活性を指標とした成分の分離・単離を行い、新規抗酸化成分の探索を進める必要がある。

豆苗の再栽培および調理に伴う抗酸化成分の変動から、抗酸化活性や熱安定性に成分の構造が関与している可能性が示唆された。今後、本研究で単離・精製された **1**～**4** のさらなる機能性評価を行うことで、豆苗の付加価値向上につながると期待される。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Based on the modern health consciousness, microscale vegetables that are inexpensive, stably supplied, and have high nutritional and functional properties have attracted attention, and pea seedlings are particularly popular in Japan. Pea seedlings are young leaves of pea (*Pisum sativum* L.), which are inexpensive year-round, have been reported to have high nutritional value, and furthermore, have the characteristic of sustainability, which allows them to be cultivated once the edible parts are cut down. Although there are many reports on the functionality of peas, there are few on the functionality of pea seedlings as food ingredients. Limited reports are available examining the variations in functional components in actual usage by consumers. Therefore, the purpose of this study was to explore the functional components of pea seedlings and to clarify the changes in functionality at the component level during re-cultivation and cooking for home use.

In the search for functional components of pea seedlings, components were isolated using antioxidant activity by DPPH radical scavenging activity as an indicator, and kaempferol glycosides (**1**, **2**) and quercetin glycosides (**3**, **4**) were isolated using nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectrometry (MS) analysis of the isolated components.

Next, we examined the differences in antioxidant components due to re-cultivation and cooking for home use. In the re-cultivation study, the edible parts of the seedlings were cut off and re-cultivated under three different conditions: sunlight (sun), indoors (room), and shade (shade). The results showed that the highest antioxidant activity was observed in sun-cultivated plants, which was approximately twice as potent as that in room-cultivated plants. Next, each antioxidant component was quantified; **2** was 2.7 times higher, and **4** was 6.2 times higher in the sun than in the room.

During cooking, antioxidant activity was maintained during steaming, whereas it was significantly attenuated in the other heating methods. The thermal stability of the antioxidant components was examined. The stability of **2** and **4** with *p*-coumaric acid was confirmed, and the attenuation by heating was suggested to be due to leaching into water because of the high-water solubility of the antioxidant components.

This study revealed that the antioxidant components differed depending on the re-cultivation environment and cooking of the pea seedlings, suggesting the functionality of the pea seedlings and the possibility of maximizing their use.

酸化ストレス依存的な HT22 由来細胞外小胞内 Gag の減少機構およびその生理的意義（和題）

Role of MLV-Gag by oxidative stress in exosome derived HT22 cells （英題）

研究代表者　葛西　柚月（生命科学研究科　生命科学専攻）
指導教員　根建　拓

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①神経細胞 Nerve cells
②酸化ストレス Oxidative stress
③内在性レトロウイルス Endogenous retrovirus
④プログラニュリン Progranulin
⑤細胞死 Cell death

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・葛西柚月、田辺岳海、水木徹、根建拓：酸化ストレス依存的な HT22 細胞内 MLV-Gag の減少は細胞死を引き起こす　2024 東洋大学キャンパス間合同研究交流会 2024 年 9 月

・葛西柚月、水木徹、根建拓：酸化ストレス依存的な内在性レトロウイルスが神経細胞 HT22 に及ぼす影響　日本分子生物学会 第 47 回日本分子生物学年会、福岡、2024 年 11 月

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

高齢化社会の進行に伴い、アルツハイマー病をはじめとする認知症患者の増加が深刻な問題となっている。認知症の発症および進行メカニズムは依然として不明な点が多いが、近年、他細胞へのコミュニケーションを担う細胞外小胞内に、認知症の発症原因因子が含まれていることが明らかとなり、細胞外小胞が神経変性疾患の発症および進行に関わっている可能性が指摘されている。他方、神経細胞の酸化ストレスも認知症の発症および進行に繋がることが分かっているが、酸化ストレスによる神経細胞由来細胞外小胞の変化については不明な点が多い。当研究室の先行研究により、マウス海馬由来神経細胞株 HT22 細胞に酸化ストレスを負荷し、細胞外小胞内のプロテオーム解析を行ったところ、内在性レトロウイルスであるマウス白血病ウイルスの Gag タンパク質（MLV-Gag）が減少することを見出した。一方、酸化ストレスによる内在性レトロウイルスの減少機構、および内在性レトロウイルスの減少による神経細胞への影響については不明である。そこで、本研究では、酸化ストレス依存的な MLV-Gag の減少メカニズムの解明、およびその生理的作用について解明することを目的とした。

２．研究方法

まず、HT22 細胞を 35 mm dish に 6.0×10^5 cells/dish となるように播種し、48 時間後に過酸化水素を処理、24 時間に HT22 細胞を回収した。MLV-Gag のタンパク質発現および遺伝子発現を western blotting および RT-qPCR を用いて解析を行った。また、各種遺伝子のノックダウン

(knockdown; KD)は small interfering RNA (siRNA)を用い、Lipofectamine® RNAi MAX Transfection Reagent (Thermo Fisher Scientific)のプロトコルに従って実施した。また、HT22 細胞における MLV-Gag の生理作用についてはフローサイトメーターを用いた解析を行い、MLV-Gag の発現減少が細胞死および細胞周期に与える影響を評価した。

３．研究経過および成果の概要

初めに、酸化ストレス誘導による HT22 細胞内 MLV-Gag の発現量変化を解析したところ、過酸化水素処理 24 時間後に MLV-Gag 発現量が減少することを明らかにした。また、HT22 細胞内 MLV-Gag 遺伝子発現量を解析した結果、過酸化水素処理 24 時間後で MLV-Gag 遺伝子発現量の増加が観察されたことから、酸化ストレスによる HT22 細胞内 MLV-Gag の発現減少は、分解促進、もしくは翻訳の抑制によるものであると考えられた。細胞内 MLV-Gag は、リソソームによる分解を受けることが報告されているため (Izumida M et al., 2022)、リソソーム機能阻害剤であるクロロキンの効果を解析したところ、クロロキン処理により酸化ストレス依存的な MLV-Gag の発現減少が抑制されることが明らかとなった。すなわち、酸化ストレスによるリソソーム活性化によって細胞内 MLV-Gag 分解が誘導された可能性が示された。次に、酸化ストレス依存的に発現増加して (Sato K et al., 2014)、リソソーム酸性化に貢献する (Tanaka Y et al., 2017)プログラニュリン (Progranulin; PGRN)に着目した。PGRN をノックダウン (KD)した後、過酸化水素依存的な MLV-Gag 発現変化を解析した結果、酸化ストレスによる MLV-Gag の発現減少が抑制された。すなわち、本研究から、酸化ストレス依存的に発現増加した PGRN は MLV-Gag を分解させることがわかった。近年、神経細胞における内在性レトロウイルスの活性化が異常タンパク質の凝集を促進させることが明らかとなっているため (Chang YH et al., 2023, Liu S et al., 2023)、酸化ストレス依存的な MLV-Gag 減少は、異常タンパク質の凝集体形成を抑制している可能性が考えられる。

次に、酸化ストレス依存的な HT22 細胞内 MLV-Gag 減少の生理的役割を解析した。MLV-Gag の KD を行った後に細胞形態を観察した結果、HT22 細胞の細胞数が減少することが分かった。さらにフローサイトメーターを用いて解析を行った結果、MLV-Gag KD は、細胞周期には影響を与えなかったものの後期アポトーシスを誘導することが明らかとなった。本結果より、酸化ストレス依存的な HT22 細胞の細胞死の一部は MLV-Gag 減少が関与している可能性が考えられた。

本研究により、神経細胞における酸化ストレス依存的な内在性レトロウイルスの減少メカニズムの一旦が明らかになり、さらにその生理的意義についても一定の知見が得られた。今後、酸化ストレスと内在性レトロウイルスの関係がさらに明らかとなれば、治療困難である認知症の治療および予防の一助となる可能性が期待される。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、酸化ストレス依存的な神経細胞内 MLV-Gag の発現減少に着目したが、細胞外小胞内 MLV-Gag 減少の生理的意義については未だ不明である。今後、MLV-Gag を KD した HT22 細胞から細胞外小胞を精製し、MLV-Gag 減少による細胞外小胞の質的変化および他細胞への影響を明らかにしていく必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Oxidative stress has been demonstrated to play a role in the pathogenesis of dementia. In our previous study, we showed that the Gag protein of murine leukemia virus (MLV-Gag), a component of endogenous retrovirus, is significantly decreased in extracellular vesicles (EVs) derived from HT22 cells under conditions of increased oxidative stress. However, the precise mechanisms underlying this change, as wells as the functional role of MLV-Gag in neurons, remains largely unknown. Therefore, this study aimed to elucidate the regulation of MLV-Gag by oxidative stress and to investigate its physiological role in HT22 cells.

We initially examined whether oxidative stress affects the protein and gene expression levels of MLV-Gag in HT22 cells. As expected, oxidative stress reduced MLV-Gag protein levels. In contrast, MLV-Gag mRNA levels were increased under oxidative stress conditions. Treatment with chloroquine, a lysosomal inhibitor, prevented the oxidative stress-induced decrease in MLV-Gag, suggesting that oxidative stress enhances lysosomal activity, thereby promoting MLV-Gag degradation. Furthermore, I found that the expression of progranulin (PGRN), a key regulator of lysosomal acidification, was upregulated in response to oxidative stress. Notably, PGRN deficiency prevented the oxidative stress-induced decrease in MLV-Gag expression. These findings suggest that oxidative stress-induced PGRN upregulation activates lysosomes, leading to MLV-Gag degradation.

I also investigated the physiological role of MLV-Gag in HT22 cells and found that its reduction induced cell death. Although further studies are required to elucidate the precise mechanisms by which MLV-Gag regulates cell fates, my findings suggest that the reduction of endogenous retroviral elements by oxidative stress may contribute to oxidative stress-induced apoptosis.

In conclusion, my study suggests that oxidative stress decreases MLV-Gag protein expression via lysosomal activation, ultimately leading to cell death. This mechanism may contribute to the initiation and progression of dementia.

浮葉植物の浮力に対して湿地性鳥類の生体的特徴が与える力の解明

Understanding the Influence of Biophysical Characteristics of Wetland Birds on the Buoyancy of Floating Vegetation

研究代表者　加藤 可南子（生命科学研究科生命科学専攻）
指導教員　伊藤 元裕

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①趾　Toe
②適応進化　Adaptive evolution
③湿地性鳥類　Wetland birds
④耐荷重　Load capacity
⑤浮葉植物　Floating vegetation

Ⅲ）2024 年度交付額／　560,000　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 湿地性鳥類が浮葉植物の上を歩行するための形態学的・力学的条件　加藤可南子,郡司芽久,西海功,樋口亜紀　2024 キャンパス間合同研究交流会　赤羽台キャンパス（2024 年 9 月 7 日）
- 湿地性鳥類が浮葉植物の上を歩行するための形態学的・力学的条件　加藤可南子,郡司芽久,西海功,樋口亜紀　日本鳥学会 2024 年度大会（2024 年 9 月 13 日~16 日）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

鳥類は様々なニッチに幅広く生息しており、移動様式や環境への適応により、足部形態も多様化している。例えば、樹上性の鳥類では趾を構成する趾骨が近位ほど短い傾向があり、細い枝をつかむのに適した足部を持つ（Hopson 2001）。湿地環境で採食するようなサギ類やシギ類などでは、後肢全体が長いという特徴が見られ、これにより水深の深い水辺でも採食可能となることが示唆されている（Baker 1979）。

湿地性鳥類は、硬い地面だけではなく、沼地や水辺といった不安定な環境でも移動を行う。例えば、チドリ目のレンカク類やサギ科のヨシゴイ、ツル目のバンは採食や営巣のためにハスやスイレンといった浮葉植物の上を歩行することが知られている。したがって、湿地性鳥類の足部形態の適応進化の全容を理解するためには、こうした不安定環境への適応を調べる必要がある。レンカク科に関しては、非常に長い趾が体重を分散に寄与し、浮葉植物の上を歩行する際に重要な役割を果たすと考えられているが（Considine & Considine 2013）定量的なデータに基づいた議論がされているわけではない。そこで本研究では、まず湿地性鳥類 18 種の足部形態の特徴を調べた。次に、浮葉植物を使った力学計測を行い、足部の大きさと形状が浮葉植物上の安定性や耐荷重に影響するのか調査した。これらの結果を踏まえ、湿地性鳥類の足部形態と歩行環境との関連性を探る。

２．研究方法

形態計測：国立科学博物館と山階鳥類研究所、東洋大学に収蔵されている骨格標本および仮剥製、オンラインデータベース「MorphoSource」で公開されている CT データを活用し、18 種

32 個体の趾長を計測した。第 2 趾-第 4 趾間の角度（以下分岐角）を湿地性鳥類の平均値である 105.6°（Falk et al. 2011)として、趾長から足底部面積を概算した。鳥類データベース「AVONET」（Tobias et al. 2022）から、体重を参照し、体重と足底部面積の関係性を調べた。

力学計測：足部の大きさ・形状が浮葉植物上の耐荷重に影響を与えるかを調べるために、ハスを用いた荷重実験を行った。まず、シンプルな正円の金属円板を用いた積載実験(簡易的な耐荷重評価と安定性評価)を行った。金属円板は湿地性鳥類の足底部面積を参考に 6 スケールを用意し、水槽に浮かべたハスの葉の上に金属円板を載せ、葉の沈み込んだ量を浸水距離として測定した。50g 単位で積載量を増やしながら、浸水距離の変化を記録し、最終的に葉が水没する直前の荷重を耐荷重とした。次に、リアルな足部モデルの押し付け実験(本物に近い形での耐荷重評価)を行い、足部の大きさと形状が耐荷重に与える影響を評価した。まず、3D プリンターを用いて、同一形状でサイズが異なる５パターンの足部モデル、分岐角の異なる５パターンの足部モデルを作成した。そして、電動計測スタンドの先端に足部モデルを取り付け、水槽に浮かんだハスに一定速度（1cm/s）で押し付け、反力を計測した。

３．研究経過および成果の概要

解析の結果、レンカク科とヨシゴイ、バンでは、足部の形状や足底部面積の特徴が大きく異なることが明らかになった。レンカク科では体サイズに対する足底部面積が顕著に大きいという特徴がみられたが、バンとヨシゴイでは他の湿地性鳥類と差がみられなかった。趾の比率は、ヨシゴイは一般的なサギ類と差が見られず、バンは第１趾が著しく小さかった。レンカク科では第１趾が他種と比較して長く、第１趾から第４趾まで同程度の長さだった。第１趾が長くなることで、趾と接続する足根中足骨の遠位端が足底部の中央にくることが考えられる。したがって、レンカク科は足が大きいだけでなく、バランスよく体重を分散させることができるような趾を持つことが推測される。金属円板を用いた積載実験の結果、積載量が一定の場合は、円板の直径が大きいほど葉の浸水距離が小さくなることが明らかになった。ただし、円直径が大きい程荷重が大きくなるわけではなかった。足部モデルを用いた押し付け実験でも同様で、足部モデルが一定のサイズに達するまでは耐荷重が増加したが、あるサイズに達するとその後は耐荷重が減少した。５つの異なるサイズの葉を使用し計測した結果、葉の面積と足部モデルの足底部面積が 4:1 になる時にその葉における最大の耐荷重が観察されることが明らかになった。これらの結果から、荷重がかかる面が大きいほど葉の上下動は少なく安定感がでるものの、荷重面が一定以上大きくなると耐荷重が減少することがわかった。これは、荷重面が大きいほど荷重が分散されるが、葉に対して荷重面が大きすぎると、全体がわずかに沈み込んだだけで葉の辺縁から水が入り込み、水没してしまうためだと考えられる。また、趾の分岐角が異なる足部モデルで押し付け実験を行った結果、分岐角が大きいほど耐荷重が大きくなることが明らかになった。これは、分岐角の上昇によって足底部面積が大きくなることが影響していると考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

今回の足底部面積の算出では湿地性鳥類の多くで歩行時の分岐角を取得することが困難であったため、分岐角を湿地性鳥類の平均値である 105.6° を採用して求めたが、実際は種によって異なると考えられる。歩行時の分岐角を取得、または算出することが可能であれば、より正確な足底部面積を求められ、葉上で体を支えるための戦略を考察できると考えられる。また、各鳥類が生息し

ている環境で自生している浮葉植物の大きさを調査できれば、適応進化への理解がより深まる可能性がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Birds exhibit a wide range of foot morphologies adapted to their diverse habitats. For example, arboreal birds have shorter proximal phalanges, enabling them to grasp thin branches (Hopson 2001). Wetland birds, like herons and shorebirds, possess elongated legs for foraging in deeper waters (Baker 1979). Some wetland birds, including jacanas, moorhens, and yellow bitterns, walk on floating-leaved plants such as lotus and water lilies. While jacanas are believed to distribute weight effectively with their long toes (Considine & Considine 2013), quantitative studies on this adaptation are lacking. This study examined the foot morphology of 18 wetland bird species and conducted mechanical measurements to assess the relationship between foot characteristics and stability on floating leaves.

Morphometric Analysis: Foot morphology data were collected from skeletal specimens, study skins in National Museum of Nature and Science, Yamashina Institute for Ornithology, and online CT databases from "MorphoSource," measuring the toe lengths of 32 individuals from 18 species. The angle between the second and fourth toes (the "angle of divarication") was set to 105.6°, the average for wetland birds (Falk et al. 2011). The hypothetical plantar area was estimated based on toe length, and body weight data were referenced from the “AVONET” database (Tobias et al. 2022) to analyze the relationship between body weight and plantar area.

Mechanical Measurements: Loading experiments with lotus leaves were conducted to assess how foot size and shape affect load-bearing capacity. Circular metal plates of six diameters, reflecting bird foot sizes, were placed on floating leaves, and submersion depth was recorded. Additionally, 3D-printed foot models with varying sizes and toe divergence angles were used in a pressing experiment, with resistance forces measured using a motorized stand.

The study revealed significant differences in foot morphology among jacanas, yellow bitterns, and moorhens. Jacanas had a large plantar area relative to body size, while yellow bitterns and moorhens showed no distinct differences compared to other wetland birds. Mechanical experiments indicated that larger plantar areas enhanced stability but reduced load capacity when the plantar area exceeded a threshold. The optimal load capacity was observed with a leaf-to-plantar area ratio of approximately 4:1. A greater angle of diverication increased load capacity due to the expanded plantar area.

Due to difficulty in measuring the divergence angle, the average value of 105.6° was used. Accurate measurements could enhance understanding of plantar area and strategies for supporting bodies on leaves. Investigating floating-leaf plant sizes may deepen insight into adaptive evolution.

汎用除草剤ブロマシルの AhR 転写活性および薬物代謝酵素の誘導

Induction of AhR transcriptional activity and drug-metabolizing enzymes by the commonly used herbicide bromacil

研究代表者　小池　芽生（生命科学研究科生命科学専攻）
指導教員　椎崎　一宏

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／

①転写因子	transcription cofactor
②転写共役因子	transcription cofactor
③農薬	agrochemical
④変異原性	mutagenicity
⑤代謝毒性	metabolic toxicity

Ⅲ）2024 年度交付額／630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・「AhR/Nrf2 経路および Wnt/β カテニン経路における転写共役因子の競合」
第 53 回環境変異原ゲノム学会　就実大学キャンパス（岡山）2024 年 12 月 7 日-8 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

AhR 作動物質は CYP1 ファミリー酵素で活性化される化学物質の変異原性を修飾する。先行研究において、高感度化レポーターアッセイ酵母により汎用農薬の AhR リガンド活性を調査した結果、ウラシル系除草剤のブロマシル（Bromacil: Brm）に AhR リガンド様活性を認めた。Brm は、GHS 分類の発がん性区分 2（Carcinogenicity category 2）に分類され、哺乳類に対し遺伝毒性を示さないと考えられている。本研究では、Brm の哺乳類細胞における AhR リガンド様作用とベンゾ[a]ピレン誘発性の細胞毒性および変異原性の修飾とその作用機序について検討した。

２．研究方法

マウス AhR 導入酵母およびヒト/マウス AhR 導入 HeLa 細胞株を用いたレポーターアッセイにより、Brm の AhR リガンド様作用を評価した。酵母を用いた試験では Brm の単独曝露によって AhR アゴニスト様作用について検討した。また、HeLa 細胞株を用いた試験では、AhR アゴニスト（FICZ）と Brm への共曝露を行い、ルシフェラーゼアッセイにより AhR アンタゴニスト作用を評価した。アンタゴニスト様作用について詳細に検討するため、免疫細胞染色によって Brm 曝露後の AhR の核内移行を観察した。さらに、ニュートラルレッドアッセイおよび HPRT アッセイを用いて Brm の細胞毒性および変異原性と、ベンゾ[a]ピレンとの複合曝露による変異原性への影響を評価した。Brm のベンゾ[a]ピレン細胞毒性への影響をより詳細に検討するため、Brm の H_2O_2 細胞毒性への影響と薬物代謝酵素の発現誘導について、MTT アッセイおよび RT-qPCR を用いて検討した。Brm が H_2O_2 誘発細胞毒性を抑制するメカニズムを明らかにするため、抗酸化酵素の発現を誘導する Nrf2 経路に対する Brm の影響につい

て、ヒト培養細胞を用いたルシフェラーゼアッセイおよび qPCR にて検討した。

３．研究経過および成果の概要

酵母を用いた試験において、Brm は 1～200 μM で AhR アゴニスト活性のみを示した。一方、HeLa 細胞を用いたレポーターアッセイでは、6 時間の Brm 単独曝露および、Brm と内因性 AhR アゴニストのひとつである FICZ への共曝露の結果、30～100 μM の Brm が AhR 転写活性を減弱させた。アゴニスト共曝露時には、50～100 μM の Brm が転写活性を増強させた。同様の細胞を用いた免疫細胞染色により AhR のリガンド依存的な核移行を観察した結果、AhR は Brm の曝露濃度によって異なる核移行の挙動を示した。さらに、HepG2 細胞を用いた細胞毒性試験および変異原性試験の結果、6 時間の Brm 前曝露によってベンゾ[a]ピレンの細胞毒性および変異原性が抑制され、H_2O_2 による細胞毒性に対しても同様の抑制効果が示された。また、この細胞毒性抑制効果は、内因性 AhR アゴニストの一種である FICZ 曝露時にも観察された。このことから、Brm および FICZ は抗酸化酵素の誘導を介して H_2O_2 細胞毒性を抑制する可能性が示唆されたため、Brm 曝露による Nrf2 経路への影響をルシフェラーゼアッセイおよび qPCR にて調査した。アッセイの結果、Brm は 6 時間の単独曝露時に Nrf2 転写活性を示さなかったのに対し、Nrf2 活性化剤であるスルフォラファンとの複合曝露時には転写活性を増強することが明らかになった。また、Brm は 6 時間曝露時に転写因子 Nrf2 を誘導し、24 時間曝露時に Nrf2 の標的遺伝子である抗酸化酵素 NQO1、HO-1 の mRNA レベルを有意に増加させることが明らかになり、Brm が抗酸化酵素の転写因子の誘導を介して細胞毒性抑制効果を示す可能性が示唆された。また、Brm による BaP 誘発細胞毒性および変異原性の抑制効果は、Brm 6 時間曝露時の AhR アンタゴニスト作用による薬物代謝酵素 CYP1A1 の発現抑制を介した ROS の発生抑制、および BaP の代謝中間体であり DNA に付加体を形成することが知られる BPDE の産生の抑制に起因することが示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究において、ブロマシルによる BaP 誘発細胞毒性・変異原性の抑制効果が得られたが、この作用機序の詳細は不明であるため、現在検討を行っている。また、Brm は単独で Nrf2 転写活性を示さなかったのに対し、その標的遺伝子である抗酸化酵素の mRNA レベルを上昇させた。これらの抗酸化酵素の NQO1 および HO-1 は、Nrf2 経路だけでなく AhR 経路によっても誘導されることが示唆されており、Brm によるこれらの酵素の誘導が AhR を介したものであるかを検討する必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Our physiological systems are frequently exposed to environmental pollutants, including vehicle exhaust fumes, cigarette smoke, dietary substances, and other sources. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) functions as a sensor for environmental chemicals, inducing the activation of enzymes responsible for their detoxification. Despite AhR's known responsiveness to various chemicals, limited documentation exists on its activation by pesticides and herbicides. In this study, we evaluated compounds from commonly used pesticides and herbicides that modulate AhR using a yeast reporter assay. Notably, bromacil, a uracil herbicide, demonstrated ligand-like activity with AhR, acting as an antagonist and inducing AhR nuclear translocation in human cells while exhibiting no cytotoxicity or mutagenicity.

Although AhR modulators themselves may not be toxic, they possess the potential to alter the mutagenicity of precarcinogens metabolically activated by drug-metabolizing enzymes. Concomitant exposure to bromacil with benzo[a]pyrene (BaP) led to a reduction in BaP-induced cytotoxicity and mutagenicity, accompanied by decreased CYP1A1 mRNA levels. Furthermore, bromacil triggers the activation of Nrf2, leading to elevated heme oxygenase-1 mRNA levels, suggesting a potential protective mechanism against H_2O_2 toxicity. Since the induction of NQO1 and HO-1 expression is reported to be triggered by both Nrf2 and AhR, it is essential to investigate which transcription factor mediates the induction of these enzymes by Brm. The inhibitory effect of Brm on the cytotoxicity of BaP may also be due to its ability to inhibit the generation of reactive oxygen species (ROS) via Nrf2. Additionally, Brm may act as an AhR antagonist, which could lead to a reduction in the expression of CYP1A1—an enzyme responsible for metabolizing BaP. This reduced expression may inhibit the formation of BPDE, a mutagenic metabolic intermediate of BaP.

This study revealed that bromacil suppresses BaP-induced mutagenicity and cytotoxicity through its AhR antagonist-like properties and ability to enhance Nrf2-mediated transcription. Considering the reported impact of AhR ligands on carcinogen mutagenicity modulation through induction of drug-metabolizing enzymes, they have the potential to alter chemical exposure risks via complex interactions with other pathways, such as the Nrf2–ARE pathway. Therefore, safety evaluations of AhR agonists require multiple assay systems and concomitant exposure experiments with mutagens exhibiting metabolic toxicity.

イネの発芽時におけるフィチン酸合成の役割

The role of phytic acid synthesis in rice germination process.

研究代表者　小嶋　渉太(生命科学研究科生命科学専攻)

指導教員　廣津　直樹

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①フィチン酸　Phytic Acid

②リン酸塩吸収　Absorption of Phosphate

③イネ　Rice

④発芽　Germination

⑤圃場栽培　Field cultivation

Ⅲ）2024 年度交付額／522,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

なし

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

鉄や亜鉛といったミネラルはヒトにとって不足しがちな元素である。穀物のリンの主要な貯蔵形態であるフィチン酸（PA）は、亜鉛や鉄などのミネラルとキレート結合することでヒト体内におけるミネラルの吸収を阻害する。そのため、ミネラルの摂取源を穀物に依存する国ではミネラルの欠乏による問題が懸念されている。PA 含量を低下させるために、様々な穀類において低 PA 変異体が作出されてきた。しかしながら、これらの変異体は発芽率や初期生育が低下するため実用化には至っていない。PA は、登熟中の種子のみならず、リン酸過剰条件下の葉身でも合成され、リン酸ホメオスタシスやストレス応答にも関与することが報告されている(Takagi et al. 2020)。そのため、農業上利用可能な低 PA 変異体を作出していくためには、玄米の PA 含有量のみではなく、生育期間を通して低 PA 変異体の生育特性について明らかにする必要がある。これまでの研究で、イネ玄米の PA 含有量の種間差は *myo-inositol 3-phosphate synthase 1* (*INO1*)の発現量によって制御されることが報告されている(Perera et al.2019)。当研究室では、*INO1* にレトロトランスポゾン *Tos17* が挿入されたことにより *INO1* の機能が喪失された変異体（*INO1* 変異体）の選抜を進めている。そこで本研究では、*INO1* 変異体のホモ接合体を用いて①PA 生合成遺伝子の発現解析による *INO1* が機能する時期の解明、②日本晴と *INO1* 変異体の発芽時における RNA-Seq 解析、③*INO1* 変異体イネの圃場における生育評価の３項目の調査を行い、*INO1* の変異がイネの生育に与える影響を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

実験には *INO1* にレトロトランスポゾン *Tos17* が挿入した *INO1* 変異体イネ(NC0238 系統)と、コントロールとして日本晴(*Oryza sativa* L. cv. Nipponbare)を用いた。

①発芽時と登熟期における PA 生合成遺伝子の発現解析

イネにおいて *INO1* が機能する時期および条件を調査するため、本来 *INO1* が発現すると考えられる開花後 10 日の発達中種子と、リン酸濃度を 0.6 mM、1.8 mM、3.0 mM に調整した水耕液で発芽処理をした種子サンプルを用いて 6 種の PA 生合成遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法により調べた。

②日本晴と *INO1* 変異体の発芽時における RNA-Seq 解析

発芽 6 日後の日本晴と *INO1* 変異体イネから mRNA を抽出し RNA-Seq 解析を行い、*INO1* 変異によるトランスクリプトームの変化を網羅的に調査した。

③*INO1* 変異体イネの圃場栽培および生育評価と種子の品質解析

日本晴と *INO1* 変異体イネを群馬県板倉町の水田圃場で令和 6 年 5 月から令和 6 年 9 月にかけて慣行法により栽培し、生育期間中の草丈の推移を計測した。さらに収穫後のイネを用いて、穂重、穂数、粒数、粒重、登熟歩合などの収量構成要素を測定するとともに、穀粒判別機を用いた玄米品質検査を行った。また、玄米中の PA 含有量を測定した。

３．研究経過および成果の概要

発芽時と登熟期における PA 生合成遺伝子の発現解析の結果、これまで *INO1* がおもに機能すると考えられてきた登熟中の種子においてのみならず、発芽時においても PA 生合成遺伝子の発現が確認された。また、発芽時のリン酸濃度を変化させたところ、標準的な水耕液のリン酸濃度である 0.6 mM と比較して、1.8 mM リン酸濃度下では *INO1* の相対発現量が約 2.47 倍に、3.0 mM リン酸存在下では約 1.88 倍に増加した。これらの結果から、PA 生合成遺伝子は登熟期だけでなく発芽時においても発現しており、周囲のリン酸濃度に応答して発現量を制御している可能性が示唆された。RNA-Seq 解析により発芽時の日本晴と *INO1* 変異体のトランスクリプトームを比較した結果、*INO1* 変異体イネは日本晴と比較して PA 生合成遺伝子以外の複数の代謝経路でも遺伝子発現量の低下がみられた。*INO1* は PA 生合成経路だけではなく、グルコース 6 リン酸やイノシトール 1 リン酸を起点として複数の代謝経路にも関与する可能性が示され、*INO1* が PA 生合成以外の機能を持つことが *INO1* 変異体の発芽率や初期生育の低下の原因ではないかと考えられた。*INO1* 変異体イネを圃場栽培して生育評価を行った結果、*INO1* 変異体イネの草丈は生育期間を通じて日本晴と比較して低く推移しており、穂重は 66.6%減少、登熟歩合は 71.4%減少していた。一方、穂数と分げつ数には有意な差が見られず、玄米の整粒割合は 51.7%増加していた。これらの結果から、*INO 1* 変異により栄養成長期から生育全般が大きく低下していることが明らかとなった。また、玄米粒あたりの PA 含有量は日本晴と比較して低下していなかったが、個体あたりの PA 含量は大きく低下していた。*INO1* 変異体イネでは、粒数や登熟歩合などを低下させて稔実種子を限定することで PA 生合成の低下が補償されたと考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

INO1 は登熟中の種子のみならず発芽時にも機能すると考えられ、その機能欠損変異はイネの栄養成長や炭水化物蓄積に大きな影響をおよぼすことが明らかとなったため、ミネラル吸収効率の向上を目指した低 PA イネを実現させるためには、PA 生合成以外に影響をおよぼさない遺伝子をターゲットにする、もしくは INO1 タンパク質阻害剤を利用した時期特異的制御が必要であると考えられる。

Ⅵ）Summary

Minerals such as iron and zinc are elements that are often deficient in humans. Phytic acid (PA), the major storage form of phosphorus in cereals, chelates with minerals such as zinc and iron, thereby inhibiting mineral absorption in the human body. In order to develop agriculturally usable low PA mutants, it is necessary to clarify not only the PA content of brown rice but also the growth characteristics of low PA mutants throughout the growing season. Previous studies have reported that interspecific differences in PA content of rice brown rice are

controlled by the expression level of myo-inositol 3 - phosphate synthase 1 (*INO1*) (Perera et al. 2019). The objective of this study was to determine the effect of *INO1* mutations on rice growth.

Analysis of PA biosynthesis gene expression during germination and ripening showed that PA biosynthesis gene expression was observed not only in the ripening seeds, where *INO1* is thought to function primarily, but also during germination. When the phosphate concentration during germination was varied, the relative expression of *INO1* increased approximately 2.47-fold under 1.8 mM phosphate and 1.88-fold under 3.0 mM phosphate compared to 0.6 mM phosphate, the standard phosphate concentration in hydroponic solution. The PA biosynthesis gene is expressed not only at the ripening stage but also during germination, suggesting that its expression may be regulated in response to ambient phosphate concentrations. RNA-Seq analysis indicated that *INO1* may be involved not only in the PA biosynthesis pathway but also in multiple metabolic pathways originating from glucose 6-phosphate and inositol 1-phosphate, suggesting that *INO1* function other than PA biosynthesis may be the cause of reduced germination rate and early growth of the *INO1* mutant. The results of this study suggest that *INO1* may be involved in multiple metabolic pathways as an originator of PA biosynthesis. Growth evaluation of *INO1* mutant rice plants in the field showed that grass height of *INO1* mutant rice plants remained lower than that of Nipponbare throughout the growing season, ear weight decreased by 66.6%, and the maturity yield decreased by 71.4%. In *INO1* mutant rice, the reduction in PA biosynthesis may have been compensated for by limiting the number of fertile seeds by reducing the number of grains and the rate of ripening.

自閉症で見つかったCRMP4の点変異が細胞骨格タンパク質との結合に及ぼす影響

The effect of the point mutation of CRMP4 found in the ASD patient on its binding to cytoskeletal proteins

研究代表者　堺澤 聡子（生命科学研究科生命科学専攻博士前期課程）
指導教員　金子 律子

Ⅰ）研究期間／2024年4月1日～2025年2月15日

Ⅱ）キーワード／①CRMP4
②point mutation
③actin
④tubulin
⑤binding

Ⅲ）2024年度交付額／　557,000円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

【学会発表（国内学会）】

（1）自閉症患者で見つかった*CRMP4*の点変異の影響 -tubulinとの結合関係を中心として-
堺澤聡子、石黒翔大、小平真愛、金子（大谷）律子
日本動物学会第95回大会、2024年9月12日、長崎大学・文教キャンパス、口頭発表

（2）CRMP4 と細胞骨格に関わるタンパク質の結合状態が及ぼす神経突起形成異常のメカニズムの解明
亀井七星、堺澤聡子、石黒翔大、中野結、金子（大谷）律子
日本動物学会関東支部第77回大会、2025年3月15日予定、産業技術総合研究所共用講堂、ポスター発表

【学内発表会】

・*CRMP4*の点変異がニューロンの突起形成を変化させるメカニズムについて
堺澤聡子、石黒翔大、小平真愛、金子（大谷）律子
2024年東洋大学キャンパス間合同研究交流会、2024年9月7日、東洋大学赤羽台キャンパス、ポスター発表

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語2000字程度）

１．イントロダクション

自閉スペクトラム症（Autism spectrum disorder, ASD）は神経発達障害の一つであり、その詳細な発症メカニズムは不明である。当研究室では、全発現遺伝子解析により Collapsin Response Mediator Protein4（*CRMP4*）にのみ点変異を持つ男性ASD患者を報告した（Tsutiya *et al.*, 2017）。CRMP4は、神経ネットワーク形成に関わるCRMPsの一つである。当研究室での細胞～個体レベルの研究から、*CRMP4* の欠損や変異と ASD 発症との関連や、その発症に神経突起形成の異常が関与することが示唆された。本研究では、点変異CRMP4が神経突起形成異常を引き起こすメカニ

ズムを解明する目的で、神経突起形成に関わる細胞骨格タンパク質と CRMP4 の結合、CRMP4 のリン酸化、tubulin の重合、CRMP4 の立体構造について点変異の影響を調べた。

２．研究方法

① 自閉症患者で見つかった CRMP4 の点変異が細胞骨格タンパク質との結合と CRMP4 のリン酸化に及ぼす影響

生後 1 日齢の *Crmp4*-KO マウス（C57BL/6N）の大脳皮質由来タンパク抽出液を作製した。次に、野生型 $Crmp4^{WT}$ および男性 ASD 患者と同様の点変異を持つ変異型 $Crmp4^{S540Y}$ をベクター（pET21(＋)ベクター, C 末端 His タグ付与）により導入した大腸菌（BL21 株）を培養後、野生型 $CRMP4^{WT}$ および変異型 $CRMP4^{S540Y}$ タンパク質を精製した。それらを混合して、抗 CRMP4 抗体を用いた共免疫沈降（Co-IP）を行い、CRMP4 に結合した β-actin と β-tubulin の量を $CRMP4^{WT}$ と $CRMP4^{S540Y}$ とで比較した。また、CRMP4 のプライミングキナーゼである DYRK2 を用いて、リン酸化の受けやすさおよび細胞骨格タンパク質との結合を比較した。

② CRMP4 の点変異が tubulin の重合に及ぼす影響

Tubulin Polymerization Kit（Cytoskeleton）を用いて、tubulin と大腸菌で発現させた $CRMP4^{WT}$ および $CRMP4^{S540Y}$ を混合し、37℃で 40 分間濁度（tubulin 重合を示す）の変化を測定した。

③ CRMP4 の点変異が CRMP4 の立体構造に及ぼす影響

AlphaFold2 を用いて CRMP4 のタンパク質立体構造予測を行い、$CRMP4^{WT}$ と $CRMP4^{S540Y}$ 間で、変異部位、actin や tubulin 結合部位、リン酸化部位の立体構造を比較した。さらに Molecular Dynamics を用いて立体構造の安定性を比較した。

３．研究経過および成果の概要

まず、CRMP4 と β-actin および β-tubulin の結合を、Co-IP により $CRMP4^{WT}$ と $CRMP4^{S540Y}$ で比較した。その結果、$CRMP4^{WT}$ に比べて $CRMP4^{S540Y}$ では結合する β-actin および β-tubulin の量が有意に減少した。次に、CRMP4 を DYRK2 でリン酸化すると、$CRMP4^{S540Y}$ の方がリン酸化を受けやすい傾向があることが分かった。さらに脳のタンパク抽出液とのインキュベーションにより、$CRMP4^{S540Y}$ はリン酸化を有意に受けやすいことが分かった。続いて、リン酸化 CRMP4 と β-actin および β-tubulin との結合について Co-IP により調べた。その結果、CRMP4 に結合した β-actin の量は、CRMP4 のリン酸化の有無によらず $CRMP4^{S540Y}$ の方が有意に減少した。一方、CRMP4 に結合した β-tubulin の量は、CRMP4 をリン酸化していない時とは異なり、$CRMP4^{S541Y}$ の方が増加する傾向があることが分かった。

$CRMP4^{WT}$ と $CRMP4^{S540Y}$ 間の tubulin の重合への促進効果の違いについては、$CRMP4^{WT}$ に比べて $CRMP4^{S540Y}$ は tubulin の重合を若干促進したが、両 CRMP4 間の重合促進効果に有意差は見られなかった。また、CRMP4 のタンパク質立体構造解析によって、$CRMP4^{S540Y}$ の方が構造の安定性が低下したことが分かった。

以上のことから、CRMP4 の点変異は、本分子のリン酸化の受けやすさや細胞骨格タンパク質との結合力に影響を与え、それにより神経突起形成が異常となり ASD 発症に繋がったと考えられた。本研究により、*CRMP4* 遺伝子の 1 塩基置換が ASD 発症に関与する分子メカニズムの根幹を明らかにでき、今後の ASD 発症メカニズム研究の一助となる意義深い知見が得られた。

４．今後の研究における課題または問題点

CRMP4 は点変異によってリン酸化 CRMP4 が増加することが明らかになったため、リン酸化 CRMP4 が tubulin の重合にどのような影響を及ぼすかについて、今後検討が必要である。また、

actin の重合が樹状突起形成には重要であるため、actin の重合への CRMP4 の関与が変異型によりどのように変化するか調べることが今後の課題である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Autism spectrum disorder (ASD) is one of the neurodevelopmental disorders, and the detailed pathogenic mechanism remains unclear. Our previous studies revealed the existence of a male ASD patient with a point mutation only in the Collapsin Response Mediator Protein 4 (*CRMP4*) gene by whole exome sequencing (Tsutiya *et al.*, 2017). CRMP4 is one of the CRMP family involved in the formation of neural networks such as elongation of neurites. Our research suggests a link between *CRMP4* deficiency or mutation and the onset of ASD, and that abnormal neurite formation is involved in the onset of the disease. The purpose of the study is to clarify the mechanism of the abnormal branching caused by the point mutation of *CRMP4*. For the purpose, we investigated the effects of point mutations on the binding of CRMP4 to cytoskeletal proteins involved in neurite formation, CRMP4 phosphorylation, tubulin polymerization, and the three-dimensional structure of CRMP4.

First, we investigated the effects of the mutated CRMP4 on its binding to cytoskeletal proteins and its phosphorylation. $CRMP4^{WT}$ and $CRMP4^{S540Y}$ proteins were expressed in *Escherichia coli* and purified. They were mixed with protein extracts from the cerebral cortex of *Crmp4*-KO mice and co-immunoprecipitated (Co-IP) using anti-CRMP4 antibodies. As a result, the amount of β-actin and β-tubulin bound to $CRMP4^{S540Y}$ was significantly lower than that bound to $CRMP4^{WT}$. Next, it was found that $CRMP4^{S540Y}$ tended to be more easily phosphorylated than $CRMP^{WT}$ when CRMP4 was mixed either with protein extracts from *Crmp4*-KO mice cortex or with those extracts combined with DYRK2.

Next, the binding abilities of $CRMP4^{WT}$ and $CRMP4^{S540Y}$ to β-actin was respectively compared between non-phosphorylated and phosphorylated forms of them. The amount of β-actin bound to $CRMP4^{S540Y}$ remained unchanged after it was phosphorylated by DYRK2. That is, the amount of β-actin bound to $CRMP4^{S540Y}$ was significantly less than that bound to $CRMP4^{WT}$, even after the molecule was phosphorylated.

We used a tubulin polymerization kit to investigate the effect of CRMP4 point mutations on tubulin polymerization. Significant differences seemed not to be detected by now in the polymerization-promoting effect between $CRMP4^{S540Y}$ and $CRMP4^{WT}$.

In addition, I tried the analysis of the three-dimensional structure of CRMP4 and found the tendency that $CRMP4^{S541Y}$ has a lower structural stability.

This research suggests that CRMP4 point mutations affect its susceptibility to phosphorylation and its binding abilities to cytoskeletal proteins like β-actin and β-tubulin, which in turn may lead to abnormal neurite formation and the development of ASD. These are the important findings that will contribute to the future research elucidating the mechanisms of ASD development.

マウス成体心筋における Sall4 の機能解析

Sall4 is critical for the maintenance of mature cardiomyocytes

研究代表者　佐々木 駿(生命科学研究科生命科学専攻)
指導教員　小柴 和子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①心臓発生 Heart development
②転写因子 Transcription factor
③サルコメア Sarcomere
④代謝 Metabolism
⑤老化 Aging

Ⅲ）2024 年度交付額／ 630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 佐々木駿, 片野亘, 竹内純, 小柴和子「転写因子 Sall4 はサルコメア関連遺伝子の発現制御を介してマウス成体心筋の維持に寄与する」日本動物学会第 95 回長崎大会 長崎大学 文教キャンパス (2024 年 9 月 12 日- 14 日)
- 佐々木駿, 片野亘, 加藤尊, 竹内純, 小柴和子「転写因子 Sall4 は成体心筋においてサルコメアおよび代謝関連遺伝子の発現制御に重要である」第 23 回日本心臓血管発生研究会 兵庫県立淡路夢舞台国際会議 (2024 年 12 月 13 日- 14 日)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

マウスの心臓発生において、心筋は胎仔期の幼若な状態から出生後の成熟した状態へと性質を変化させる。その過程で心臓発生に重要な転写因子の多くは発現が減少していくが、中には発現が維持され、成体での機能阻害が心不全を引き起こすものがある。そのため、心臓発生や疾患に関与する転写因子の機能理解には発生段階を追った包括的な解析が必要と考えられた。Spalt-like transcription factor 4 (Sall4)は複数の Zn フィンガーモチーフを有する転写因子であり、*SALL4* の変異が原因で引き起こされる Okihiro 症候群では、前肢形成不全や眼球運動を司る神経の異常の他に、心臓形成においても異常が報告されている。我々のグループの先行研究では、胎仔期の心臓発生における Sall4 に着目し、心筋細胞の増殖や分化に対して Sall1/4 が重要な役割を持つことを明らかにしてきたが、成体心臓における Sall1/4 の発現や機能については未だ不明な点が多い。このことから、本研究では成体心臓における Sall1/4 の発現を調べるとともに、成体心筋特異的に Sall の機能を阻害するマウスを作出し、成体心筋における Sall4 の機能について明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

胎仔期から成体の心筋における経時的な *Sall1/4* の発現変化を明らかにするため、マウス左心室から抽出した mRNA を用いて qRT-PCR および免疫染色を行った。次に成体心筋における Sall4 の機能について調べるため、心筋特異的にエストロゲン受容体のリガンド結合部位と Cre リコンビナーゼの融合タンパク質を発現する *Myh6*^{MerCerMer} マウスと、Cre リコンビナーゼ依存的にΔSall4 と EGFP を発現する

CAG-CAT-ΔSall4 マウスを掛け合わせ、*CAG-CAT-ΔSall4; Myh6*^{MerCerMer} (*ΔS4; mCm*)マウスを作出した。*ΔS4; mCm* マウスではタモキシフェン投与によって、正常な Sall タンパク質に対してドミナントネガティブに働くΔSall4 が心筋に発現することで、成体心筋特異的に Sall の機能を阻害する。5 週齢の *ΔS4; mCm* マウスに 10 mg/mL タモキシフェンを 50 mg/kg の用量で 5 日間連続の腹腔内投与を行い、投与後 1 週目、２週目、４週目で心臓を採取し、マッソントリクローム染色、免疫染色、qRT-PCR を行った。また、新生仔マウス心筋細胞の初代培養を行い、siRNA を用いた *Sall4* のノックダウンによる心筋細胞の細胞死への影響を免疫染色で観察した。さらに Sall4 の下流遺伝子を同定するために、Langendorff free method を用いて心筋細胞と非心筋細胞を単離し RNA-sequencing を行った。

３．研究経過および成果の概要

胎生 14.5 日目(E14.5)、出生後 7 日目(P7)、 出生後 4 週目(4W) のマウス左心室から抽出した mRNA を用いて qRT-PCR を行った結果、*Sall1* の発現量は E14.5 に比べ P7、4W で有意に減少していたが、*Sall4* は E14.5 に比べ P7 で発現量が有意に増加し、4W においても胎仔期と同じレベルで発現が維持されていた。また、免疫染色の結果から胎仔期から成体を通して Sall1/4 は心筋に発現していることがわかった。そこで、成体心筋における Sall4 の機能を明らかにするために、*ΔS4; mCm* マウスを用いて解析を行った。マッソントリクローム染色および線維芽細胞マーカーである Vimentin と筋線維芽細胞マーカーであるα-SMA の免疫染色を行った結果、タモキシフェン投与後 4 週目で左心室において線維化が生じることがわかった。心筋の状態を調べるために、α-Cardiac Actin に対して免疫染色を行ったところ、サルコメア構造の乱れが観察された。心臓の線維化は心筋細胞の細胞死によって進行することから、Sall 機能阻害による心筋細胞の細胞死について調べたところ、タモキシフェン投与後 4 週目で細胞死マーカーである Cleaved-Caspase3 陽性心筋細胞数が増加することが分かった。さらに、新生仔マウスの初代培養心筋細胞を用いて siRNA による Sall4 の機能阻害実験を行ったところ、Cleaved-Caspase3 陽性心筋細胞数が増加したことから、心筋細胞の細胞死は二次的な影響ではなく Sall4 の機能低下によるものと考えられた。このような Sall 機能阻害による影響がどのような遺伝子発現変化によってもたらされるか調べるため、タモキシフェン投与後 4 週目の左心室から心筋細胞と非心筋細胞を単離し、RNA-sequencing を実施し解析を行った。その結果、非心筋細胞では炎症や免疫機構に関わる遺伝子の発現上昇が認められ、実際にマクロファージマーカーである F4/80、CD68、CD206 の免疫染色により Sall 機能阻害心臓ではマクロファージが増加していることが確認できた。一方、心筋細胞では筋収縮や代謝に関わる遺伝子の発現が低下していた。サルコメア関連遺伝子の発現量について qRT-PCR を用いて検証したところ、*Ttn* や *Myom2* の発現量が低下していることが確認された。これらの結果から成体で Sall4 が機能し、サルコメアや代謝関連遺伝子の発現制御をすることで心筋細胞の維持に寄与している可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究によって Sall4 が成体心筋においてサルコメア関連遺伝子や代謝関連遺伝子の発現制御に関与している可能性が示唆されたが、具体的にどの遺伝子の発現を直接制御しているのかを調査することが課題として残された。そのため、今後 Sall4 がどのような遺伝子の上流に結合するかを解明するためは ChIP-seq 行いたいと考えている。また、雄マウスの老齢心臓において *Sall4* の発現が低下することが判明したため、老齢心臓の線維化と Sall 機能阻害心臓の線維化との関連性についても明らかにしていきたいと考えている。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

During heart development, cardiomyocytes change their properties from an embryonic state to a mature state. In this process, the expression of many transcription factors which are essential for heart development is reduced. However, some transcription factors are still expressed in the adult, and their functional inhibition in the adult heart leads to heart failure. Therefore, a comprehensive analysis from embryonic stages to adulthood is necessary to understand the functions of transcription factors involved in heart development and disease. Our group has focused on the transcription factor Sall4, known as a responsible factor for human Okihiro syndrome, and has demonstrated that Sall4 is critical for cardiomyocyte proliferation and differentiation in the embryonic heart. We examined the expression of *Sall4* in postnatal mouse hearts and found that its expression was maintained in the adult heart at the same level as in the embryonic heart. To elucidate the function of Sall4 in adult cardiomyocytes, we generated mice in which Sall4 function was inhibited specifically in cardiomyocytes by tamoxifen injection. Four weeks after tamoxifen injection into five-week-old mice, cardiac fibrosis occurred and sarcomere structures were disrupted in the left ventricle. Since cell death is one of the reason of fibrosis, we counted the number of Cleaved-Caspase3-positive cardiomyocytes in Sall4-inhibited hearts and found that the number was significantly increased. Furthermore, siRNA knockdown of *Sall4* in primary cultured postnatal mouse cardiomyocytes resulted in an increased number of Cleaved-Caspase3-positive cardiomyocytes, indicating that cardiomyocyte apoptosis was a direct consequence of Sall4 loss rather than a secondary effect. To investigate the effect of Sall4 inhibition at the gene expression level in the adult heart, we isolated cardiomyocytes and non-cardiomyocytes from the left ventricle four weeks after tamoxifen injection and performed RNA-sequencing. In non-cardiomyocytes, we observed an upregulation of genes associated with inflammation and immune responses, and immunostaining confirmed an increased number of macrophages in Sall4-inhibited hearts. In contrast, cardiomyocytes exhibited downregulation of genes related to muscle contraction and metabolism. qRT-PCR analysis of sarcomere-related gene expression validated the reduced expression levels of *Ttn* and *Myom2.* These results suggest that Sall4 has functions in the adult heart and contributes to the maintenance of cardiomyocytes by regulating the expression of sarcomere- and metabolism-related genes.

陸域からのプラスチック分解菌の単離と同定

Isolation and identification of plastic-degrading bacteria from terrestrial areas

研究代表者　中島 華子(生命科学研究科　生命科学専攻)
指導教員　東端 啓貴

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①プラスチック
②マイクロプラスチック
③ポリエチレン
④プラスチック分解菌
⑤ポリエチレン分解菌

Ⅲ）2024 年度交付額／　560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・ 「陸域から単離したプラスチック分解菌候補株のポリエチレン分解活性」極限生物学会 2024 年度(第 25 回)年会　ポスター発表
・ 「陸域から分離したプラスチック分解菌候補株のポリエチレン分解活性」日本農芸化学会 2025 年度年会　ポスター発表

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年、プラスチックゴミによる環境汚染により、生態系、生活環境、漁業、観光等への悪影響が懸念されている。なかでも、5 ㎜ 以下の微細なプラスチックをマイクロプラスチックといい、ヒトの血液中からもプラスチック粒子が発見された[1)]。環境中のマイクロプラスチックを低減させるため、プラスチック分解菌の探索を行っている。プラスチックに類似した化学構造を持つ環境サンプルを採取した。環境サンプルに生理食塩水（0.85% NaCl）を添加し、プラスチックを唯一の炭素源とするプラスチック液体培地に、その懸濁液を加え集積培養した。これまでにプラスチック分解菌候補株として 398 株を単離した。これらのプラスチック分解菌候補株が、実際にプラスチックを分解しているのかを調査している。ポリエチレン（PE）は世界的に広く使われているが、分解酵素の報告は極めて少ない[2)]。そのため、単離菌の PE 分解活性の確認に注力した。

２．研究方法

ポリエチレンと同じ長鎖炭化水素鎖である化合物を持つ蜜蝋や竹ロウなどのロウ類や、スチレンモノマーと似た化学構造を持つ化学物質をもっている月桂樹、レモン、ニッキ、ショウガからサンプリングを行った。サンプリング後、無炭素液体培地に唯一の炭素源としてプラスチックを添加した P 液体培地で集積培養を行った。2 回植継ぎ後、単離操作を行い、グリセロールストックを作製した。炭素源として HDPE、LDPE、LLDPE、PP、PS、PET、PEN の 7 種類のプラスチックを使用した。これまでに単離された菌株の PE 分解活性を調べるために、視覚的で迅速的なスクリーニング方法、多検体迅速検出法を開発した。炭化水素代謝研究で広く使用されている酸化還元指示薬である 2.6 ジクロロフェノールインドフェノール(DCPIP)[3)]を用いた。DCPIP は青色で、還元状

態で無色になる。96 穴プレートに DCPIP を添加した PE 培地を加え、菌を植菌した。菌がプラスチックを分解すると代謝経路が回ることによって得られる還元力により、培地の色が変化する。この色の変化を用いて、PE 分解活性を持つと思われる PE 分解菌候補株をスクリーニングした。多検体迅速検出法で結果が良好であった菌株について、DCPIP を使用した試験管レベルでの PE 分解活性試験を行った。5 mL の DCPIP 入り無炭素液体培地に PE 粉末 50 mg を加え、羽根つき攪拌子により攪拌しながら、28℃で 7 日間培養を行った。PE 分解活性試験で結果が良好であった菌株が、実際に PE を分解しているか調べるために、FTIR 分析で官能基の変化をみた。前培養液を遠心にかけ、上清を捨て、無炭素液体培地を加え、再度遠心を行い 2×YT 液体培地を取り除いた。その後、菌体を PE 液体培地へ植菌し、28℃で、羽根つき攪拌子で攪拌しながら、30 日間培養を行った。PE 粉末と共に 1 か月培養後、菌体を除去するために 10%SDS を添加し、60℃で四時間溶菌した。溶菌後、MilliQ で 75%EtOH 30 mL で洗浄した。その後 2%SDS 10 mL、60℃で四時間溶菌し、MilliQ で洗浄し、PE 粉末を乾燥させた。プラスチック分解菌候補株によって PE に導入された官能基を、FTIR（日本分光　FT/IR-4100）を用いて調査した。FTIR 分析用サンプルは KBr 錠剤法により調製し、使用する臭化カリウムとメノウ乳鉢は、測定の前日に 55℃の乾燥機に入れ、十分に乾燥させた。

３．研究経過および成果の概要

これまでにプラスチック分解菌候補株として単離された菌株は、398 株である。多検体迅速検出法では、389 株中 91 株で培地に色の変化が見られた。PE 分解活性試験では、85 株中 40 株で培養後、培地に色の変化と濁りが見られた。FT-IR 分析では、コントロールの *E.coli* JM109 株と比べて 7 株中 2 株でピークに変化が見られた。この 2 株に共通して、カルボニル基由来の 1715 cm^{-1} 付近と 4000-3100 cm^{-1} にノイズのようなピークが見られました。通常では PE には 4000-3100 cm^{-1} にピークは現れないことから、菌が PE に何かしらの影響を与えていると考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

今後は未実施の菌株についても FT-IR 分析行い、直接的に PE の変化見ることで菌による PE 分解が起こっているか調査する。また FT-IR 分析において、スペクトルに変化が見られた PE 粉末の分子量分布と平均分子量をゲル浸透クロマトグラフィーにより調べ、ゲノム解析を行い、PE 分解に関与している酵素を同定する。

５．引用文献

1) Leslie, H. A., van Velzen, M. J. M., Brandsma, S. H., Vethaak, A. D., Garcia-Vallejo, J. J., & Lamoree, M. H. (2022). Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environment international*, 163, 107199.

2) Chow, J., Perez-Garcia, P., Dierkes, R., & Streit, W. R. (2023). Microbial enzymes will offer limited solutions to the global plastic pollution crisis. *Microbial biotechnology*, 16 (2), 195-217.

3) Kim, H. R., Lee, C., Shin, H., Kim, J., Jeong, M., & Choi, D. (2023). Isolation of a polyethylene-degrading bacterium, *Acinetobacter guillouiae*, using a novel screening method based on a redox indicator. *Heliyon*, 9 (5), e15731.

VI）Summary（英語 400 単語程度）

In recent years, environmental pollution resulting from plastic waste has raised significant

concerns about its harmful effects on ecosystems, our living environments, and fisheries. Additionally, many plastics are often disposed of through incineration. The incineration of plastic waste can produce harmful byproducts and contribute to climate change. We attempted to isolate plastic-degrading microorganisms to develop an effective treatment method for plastic waste and remove microplastics. We performed an enrichment culture in a liquid medium with plastic as the sole carbon source, and so far, we have isolated 398 strains that are candidates for plastic degradation. We used 2,6-dichlorophenolindophenol (DCPIP) to efficiently screen for PE-degrading strains, as DCPIP has been widely utilized in hydrocarbon metabolism research. Out of 389 strains, 91 showed color changes in the DCPIP assay, indicating potential plastic degradation activity. The strains that demonstrated positive results in this assay were selected for further testing of polyethylene (PE) degradation activity at the test tube level. In subsequent trials, 40 out of 85 strains showed changes in the medium after cultivation, suggesting PE degradation activity. To confirm these findings, the positive strains were cultured in PE-containing medium, and their effects on PE were analyzed using Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy to detect changes in functional groups. FTIR analysis revealed that two strains caused significant alterations in the PE, particularly in the region around 1715 cm-1, which corresponds to the carbonyl group, and in the range between 4000–3100 cm-1, which is typically absent in PE. These results suggest that these strains may be capable of degrading PE at the molecular level. Future studies will focus on analyzing the remaining strains using FTIR to further verify their role in PE degradation. Additionally, the molecular weight distribution of PE samples that showed spectral changes will be examined using gel permeation chromatography to assess the extent of degradation. Genome sequencing will also be conducted to identify the enzymes responsible for PE degradation. These findings could contribute to the development of more efficient bioremediation methods for tackling plastic pollution.

飽和脂肪酸依存的な骨格筋マイオカイン発現分泌制御とその生理的意義

Saturated fatty acid-dependent regulation of myokine expression and secretion in mouse skeletal muscle and its physiological significance

研究代表者　水関 祐歩（生命科学研究科生命科学専攻）
指導教員　根建 拓

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／① 中鎖脂肪酸　Medium-chain fatty acid
② マイオカイン　Myokine
③ 骨格筋　Skeletal muscle

Ⅲ）2024 年度交付額／ 560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・水関ら, **脂肪酸依存的な骨格筋マイオカイン発現分泌制御**,キャンパス間研究交流会, 2024 年 9 月

・水関ら, **Fatty acid-dependent myokine expression in mouse skeletal muscle**, The 22nd Annual Meeting of Asian and Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society, 2024 年 9 月

・水関ら, **Fatty acid-dependent myokine expression in mouse skeletal muscle**, 第 47 回日本分子生物学会年会, 2024 年 11 月

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年、脂肪酸の一部はエネルギー基質としての機能だけでなく、細胞内シグナル伝達や免疫応答を制御する機能を持つことが広く知られている。例えば、動物性油脂に多く含まれる飽和脂肪酸もまた炎症メディエーターとしての機能が知られており、飽和脂肪酸の過剰摂取は肥満を誘発するだけでなく慢性炎症やインスリン抵抗を誘発することでアテローム性動脈硬化症や II 型糖尿病などのリスクを増加させる。一方、飽和脂肪酸はその炭素数によって長鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、短鎖脂肪酸の 3 種に分類され、中でも中鎖脂肪酸は脂肪組織や肝臓、腎臓などに対して抗炎症作用を示したり、肥満抑制効果、II 型糖尿病予防効果、抗腫瘍作用など、様々な疾患予防効果を示したりすることが報告されている。しかし、このような中鎖脂肪酸の健康改善効果がどのように惹起されるのかについては不明な点が多い。

中鎖脂肪酸が作用する器官のひとつである骨格筋は、近年、運動器官や代謝器官としてだけでなく内分泌器官としても認知されており、骨格筋から分泌される因子は総称して「マイオカイン」と呼ばれる。マイオカインは全身の代謝応答に影響を与えることから、中鎖脂肪酸の摂取が骨格筋マイオカインの分泌を変化させ、アテローム性動脈硬化症および II 型糖尿病の発症リスクなどを抑える可能性が考えられる。しかし、これまで中鎖脂肪酸が骨格筋の分泌機能にどのような影響を与えるかについては全く明らかにされていない。本研究では中鎖脂肪酸の中でも脂肪組織や肝臓で抗炎症効果を示すことが示されているカプリン酸 (C10:0)に着目し、カプリン酸が「マイオカイン」の発現分泌にどのような影響を与え、またアテローム性動脈硬化

症やII型糖尿病などの発症リスクをどのように制御するかを明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

マウス骨格筋由来株化細胞であるC2C12を用いて筋管細胞を作製し、そこへ1.0または1.6 mMのカプリン酸（中鎖脂肪酸), 1.0 mMのパルミチン酸（長鎖脂肪酸)を添加して24時間培養した。その後、RT-qPCRを用いてInterleukin 6 (IL-6)およびC-C motif chemokine ligand 5 (CCL5), C-X-C motif chemokine ligand 1 (CXCL1), C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10)の遺伝子発現を解析し、ELISAを用いてIL-6およびCCL5, CXCL1, CXCL10の分泌量をそれぞれ解析した。次にFATP1阻害剤で前処理したC2C12筋管細胞を用いて1.0 mMカプリン酸添加後のIL-6およびCCL5, CXCL1, CXCL10の遺伝子発現変化を解析した。さらに、C57BL/6NJ マウスを通常食および 6%ラード (Lard)を含む長鎖脂肪酸食、6%ヤシ油(Coconut oil)を含む中鎖脂肪酸食でそれぞれ10週間飼育し、骨格筋組織中のIL-6およびCCL5, CXCL1, CXCL10の遺伝子発現量を解析した。

３．研究経過および成果の概要

まず、C2C12筋管細胞における炎症性サイトカインの遺伝子発現はいずれもパルミチン酸処理で有意に増加し、カプリン酸処理で有意に減少した。これらの炎症性サイトカインは骨格筋からの分泌量についても同様の傾向が認められた。マウスを用いた中鎖脂肪酸含有食負荷試験においても同様の結果が得られた。以上の炎症性サイトカインはいずれもアテローム性動脈硬化症やII型糖尿病の発症リスクに寄与することが知られていることから、中鎖脂肪酸は長鎖脂肪酸とは対照的に骨格筋の分泌機能を介して組織炎症やアテローム性動脈硬化症およびII型糖尿病の発症リスクを抑える効果を持つ可能性が示唆された。次に中鎖脂肪酸の細胞膜輸送体として同定されているFatty acid transporter 1 (FATP1)の阻害実験を行い、先ほどと同様に炎症性サイトカインの遺伝子発現を調査した。その結果、カプリン酸処理による一部の炎症性サイトカインの発現制御はFATP1を介して起こっていることが明らかとなった。

結論として、カプリン酸やヤシ油など、中鎖脂肪酸の継続的な摂取は骨格筋の分泌機能を介してアテローム性動脈硬化症やII型糖尿病を予防する可能性があり、同時に一般的な食事に多く含まれる長鎖脂肪酸と比較して骨格筋の筋萎縮を誘導しにくい傾向があることが分かった。

４．今後の研究における課題または問題点

細胞実験の結果から本研究では中鎖脂肪酸依存性マイオカインとしてCCL5およびCXCL1、CXCL10を同定した。しかし、動物における血清中のCCL5およびCXCL1、CXCL10濃度については測定できていない。また本研究では中鎖脂肪酸依存性マイオカインがアテローム性動脈硬化症やII型糖尿病の発症リスクを実際に抑制するかどうかについても検証できていない。今後は動物実験系を用いてより生理的な中鎖脂肪酸依存性マイオカイン分泌について調査してゆくと同時に、薬理学的な知見に貢献するためにも、細胞実験系を用いて中鎖脂肪酸依存性マイオカイン発現分泌のメカニズムを解明してゆく予定である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Excessive intake of lipids is known to cause various disorders in the body. For example, long-chain fatty acids, which are present in high amounts in the diet, have been reported to cause Atherosclerosis and Type II diabetes. However, there are various types of fatty acids, and each of fatty acid is known to have different functions. Among them, medium-chain fatty acids are known to reduce the risk of developing atherosclerosis and type II diabetes. Many organ systems are considered to be involved in this phenomenon via the endocrine system, but skeletal muscle, which has the largest weight and the highest resting basal metabolic rate, is particularly noteworthy. Proteins or peptides secreted by skeletal muscle are called myokines. Myokines have been reported to be regulated by exercise and obesity, but their relationship with medium-chain fatty acids has not been studied at all.

In this study, I investigated how medium-chain fatty acids regulate the risk of developing atherosclerosis and type II diabetes via myokines secreted from skeletal muscle in mouse. Specifically, C2C12, a cell line-derived from mouse skeletal muscle, was used to generate myotubes, and the gene expression of IL-6, CCL5, CXCL1 and CXCL10 was analyzed by RT-qPCR and secretion of them was measured by ELISA. In addition, in vivo experiments were performed to investigate the effects of fatty acids (6% Lard or 6% Coconut oil) on myokine expression by using C57BL/6NJ mice. After 10 weeks, mice were sacrificed and quadriceps muscles were collected to investigate the gene expression of IL-6, CCL5, CXCL1 and CXCL10. The experiments revealed that medium-chain fatty acids suppressed the gene expression of CCL5, CXCL1 and CXCL10, which are known as risk factors for atherosclerosis or type II diabetes. The medium-chain fatty acid-dependent decrease in CCL5, CXCL1 and CXCL10 expression was also cancelled by inhibition of the fatty acid transporter 1 (FATP1). In other words, Capric acid, one of medium-chain fatty acid was found to function by cellular uptake.

Overall, present study suggests that medium-chain fatty acids affect myokine expressions in skeletal muscle, thereby contribute significantly to the improvement of atherosclerosis or type II diabetes. Future studies are required to elucidate the mechanisms of medium-chain fatty acid-dependent myokine expression and secretion and to investigate their physiological significance.

マウス初代真皮線維芽細胞の暑熱応答に関する研究

Heat-dependent Collagen Regulation in Mouse Dermal Fibroblasts

研究代表者　劉 瀾懿 (生命科学研究科生命科学専攻)

指導教員　根建 拓

I）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

II）キーワード／ ① ボイセンベリー抽出液　Boysenberry extraction

② 皮膚　Skin

③ 暑熱ストレス　Heat Stress

III）2024 年度交付額／ 560,000 円

IV）研究発表／学会および口頭発表

・劉ら, Effects of boysenberry extract on heat-dependent skin cell physiological changes, 第 47 回日本分子生物学会年会, 2024 年 11 月

V）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

皮膚は人体で最大の器官であり、ウイルスや細菌、化学物質、紫外線などの有害物質から人体を守る重要な防御バリアとして機能するとともに、人体内部環境から物質の漏出を防止する機能も保持している。皮膚の老化はこれらの機能を低下させる要因となり、加齢による内因性老化と環境要因による外因性老化に分類される。外因性老化の代表例として、紫外線による老化（光老化）が広く知られており、過剰な紫外線が皮膚機能を低下させることについて数多くの報告がなされている。また、過剰な赤外線も皮膚温度を上昇させることで皮膚老化を促進すると考えられているが、その詳細なメカニズムについては未だ不明な点が多い。一般に、皮膚の温度上昇による細胞毒性には酸化ストレスが深く関与していることが知られている。

近年、皮膚の温度上昇にともなう皮膚老化や損傷を防ぐため、さまざまな方法が検討されており、特に抗酸化作用および抗炎症作用を持つ天然植物由来の有効物質が注目されている。今回の研究の対象となるボイセンベリーは 4 種類のアントシアニンやエラグ酸などのポリフェノールをはじめ豊富な抗酸化物質を含むため、有効活用が期待されている。

本研究では、皮膚の暑熱刺激に対するボイセンベリー抽出物の効果を評価することを目的とした。

２．研究方法

2 週齢の C57BL/6 マウス背側皮膚からマウス真皮線維芽細胞 (Mouse Dermal Fibroblasts; MDF)を単離培養した。その後、MDF を異なる温度 (37, 39, 41, 43℃)で 24 時間処理し、RT-qPCR およびウィスタンブロッティングを用いて Hspa1a および Heat shock protein 70 (HSP70)の発現量を解析した。さらに、MTT アッセイを用いて細胞生存率を評価した。次に、MDF を 37℃または 43℃で 3 時間培養し、ROS アッセイを用いて活性酸素種 (Reactive Oxygen Species; ROS)の量を測定した。続いて、MDF を異なる濃度 (0, 1, 10, 100, 1000 μg/mL)のボイセンベリー抽出液で 24 時間前処理した後に 37℃または 43℃の温度条件下で 24 時間培養し、MTT アッセイを用いて細胞生存率を測定した。最後に、ヒト表皮角化細胞 (HaCaT)を異なる温度 (37, 41, 42,

43℃)で 24 時間培養し、RT-qPCR を用いて暑熱マーカーである *HSPa1a* の発現量を解析した。さらに、HaCaT を異なる濃度 (0, 1, 10, 100, 1000 μg/mL)のボイセンベリー抽出液で 24 時間前処理し、37℃または 43℃で 24 時間培養を行った。その後、MTT アッセイを用いて細胞生存率を測定した。

３．研究経過および成果の概要

まず、MDF における *Hspa1a* 遺伝子および HSP70 の発現量は、43℃, 3 時間の暑熱刺激によってそれぞれ顕著に増加することを確認した。また、43℃, 24 時間の暑熱刺激では MDF の細胞生存率が有意に減少し、さらに細胞内 ROS が蓄積することが明らかとなった。

MDF にボイセンベリー抽出液 (1000 μg/mL)を処理したところ、暑熱依存的な細胞生存率の低下および細胞内 ROS 蓄積が抑制されることが明らかとなった。一方、ボイセンベリー抽出液は表皮細胞 HaCaT における暑熱依存的な細胞生存率の低下には効果を示さなかった。以上の結果から、ボイセンベリー抽出液は MDF において ROS 蓄積を抑制し、真皮特異的に暑熱依存的な細胞損傷を抑制することが明らかとなった。

ボイセンベリー抽出液が HaCaT の暑熱依存的な損傷を抑制せず、MDF に特異的な効果を示したことから、真皮細胞と表皮細胞の機能的な差異が関係していると考えられた。MDF は組織修復に重要な役割を果たし、暑熱ストレスに対して迅速な応答を示すことが知られている。一方で、HaCaT などの表皮角化細胞はその角化（分化）過程において早期にアポトーシスが誘導され、細胞機能が部分的に消失する性質を持つ。

すなわち、MDF ではボイセンベリー抽出液に含まれるアントシアニンやエラグ酸などの抗酸化物質が直接フリーラジカルを消去するとともに、抗酸化酵素の活性を高めるなどの間接的な経路を稼働して、酸化ストレスを迅速に抑制すると考えられる。一方、HaCaT ではボイセンベリー抽出液の作用が十分に発揮される前に細胞死が進行した可能性が考えられた。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究により、ボイセンベリー中の成分が暑熱に伴う真皮の損傷を予防または改善する可能性が明らかとなった。今後の産業応用のためには、より生理的な実験系の構築および検証が必要になると考えられるが、食品・サプリメント産業やスキンケア産業においては、今後ボイセンベリーの抗酸化作用を活かした皮膚の老化予防効果や炎症抑制効果を持つ新しい製品の開発が期待される。医薬品産業においても酸化ストレスが関与する疾患の予防や治療に応用できる可能性があり、天然由来の抗酸化成分を活用した持続可能な農業技術や環境に優しい製品の開発も進むことで、気候変動や健康問題の新たな対策として貢献することが期待される。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Skin is the largest organ in the human body. It serves as a crucial barrier to protect the body from microorganisms, chemicals, ultra violet (UV) radiation, and the other external factors. It also prevent fluid leakage from the body. Excessive UV exposure has been reported to impair skin health and function, leading to photoaging. Similarly, excessive infra-red rays (IR) radiation has been shown to elevate skin surface temperature, accelerate skin inflammation and aging.

In general, heat-induced skin damage and dysfunction are strongly associated with the accumulation of oxidative stress. In recent years, various strategies have been explored to prevent heat-induced extrinsic skin aging and damage. In particular, natural plant-derived compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, have been actively investigated for their protective effects. Boysenberry extract, the focus of this study, in rich in antioxidants, including four types of anthocyanins, ellagic acid, and other polyphenols, making it an attractive candidate of skin protection.

Therefore, this study aims to evaluate the effects of boysenberry extract on heat stimulus-dependent cellular responses in the skin.

First, the expression levels of *Hspa1a* gene and HSP70 in mouse dermal fibroblasts (MDF) were significantly increased following heat stimulation at 43°C for 3 h. Additionally, exposure to 43°C for 24 hours significantly decreased cell viability and led to accumulation of intracellular reactive oxygen species (ROS) in MDFs. However, treatment with boysenberry extract (1000 μg/mL) suppressed both the heat-induced reduction in the cell viability and the accumulation of intracellular ROS in MDF. On the other hand, boysenberry extract had no effect on the heat-dependent reduction in the cell viability of epidermal cell line HaCaT. These results indicate that boysenberry extract specifically protects dermis cells from heat-induced ROS accumulation and cell death.

This phenomenon may be attributed to functional differences between dermal and epidermal cells. Dermal fibroblasts, such as MDF, play a crucial role in tissue repair and are known to rapidly respond to heat stress. In contrast, epidermal keratinocytes, such as HaCaT, undergo early apoptosis and partial loss of cell function during their keratinization (differentiation) process. Thus, antioxidants, such as anthocyanins and ellagic acid in boysenberry extract may have scavenged free radicals and indirectly enhanced antioxidant enzyme activity, and suppressed oxidative stress-related pathways in MDF, thereby exerting protective effects against heat-induced cellular damage and cell death. On the other hand, in HaCaT cells, cell death may have progressed before the protective effects of boysenberry extract could be fully exerted.

海鳥の採餌行動における能動的な応答と集団繁殖から得る利益の解明

Elucidation the active responses of foraging behavior and the benefits gained of colonial breeding in seabirds

研究代表者　小澤 光莉(生命科学研究科生命科学専攻)
指導教員　伊藤 元裕

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①海鳥　Seabirds
②ウトウ　Rhinoceros auklet
③採餌場所選択　Foraging site selection
④餌選択　Prey selection
⑤環境変動　Environmental change

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・Hikari Ozawa, Teru Kanaida, Shunsuke Nibe, Tatsuki Kojima　Motohiro Ito.「The intra- and inter-specific overlaps of foraging sites and diet in sympatric seabirds breed on the colonies in the Tsugaru strait, Japan」. PICES Annual Meeting 2024. 2024, 10. Best poster presentation.

・小澤光莉・金井田輝・仁部駿介・小島達樹・島袋羽衣・伊藤元裕.「津軽海峡とその周辺海域における海鳥のホットスポット」. 日本鳥学会 2024 年度大会. 2024 年 9 月.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

海洋環境は、時空間的な変動性が非常に高く、生物の分布もパッチ状であるため、一般的には海鳥など海洋高次捕食者にとって餌の予測可能性は低い。多くの海鳥はコロニー繁殖性であり、また多くの種が集団採餌を行うことから、コロニーが餌種や分布、量についての情報共有の場として機能すると予測した情報センター仮説が提唱されている。これによれば、海鳥はコロニー内で他個体から餌や餌場の情報を取得し、効率的な採餌を実現している可能性があるが、情報センター仮説の実証は困難であり明確な証拠は見つかっていない。

ウトウ *Cerorhinca monocerata* は、集団繁殖を行う魚食性海鳥であり、繁殖中に 150 km 以上の海域で潜水採餌を行い、夜間に雛の餌をくわえて集団で帰巣する。北海道北部に位置する天売島における先行研究では、好適な餌であるカタクチイワシ *Engraulis japonicus* が南方から本種の採餌可能圏内に来遊すると、本種は即座に餌をカタクチイワシに切り替えることが報告されている。この切り替えは、海域全体にカタクチイワシの分布が広がるよりもはるかに早く、ウトウは能動的にカタクチイワシの多い南方海域に採餌域を切り替えると示唆されている。この好適餌の来遊を瞬時に察知するメカニズムは未だ不明であるが、本種が帰巣時に他個体がくわえている餌の情報を視覚的に利用している可能性が指摘されている。

本研究では、天売島で繁殖するウトウを対象に、カタクチイワシの実験的提示とその前後でのウトウの採餌場所選択を比較することで、情報センター仮説の野外での実験的手法を用いて実証を行

うことを目的とした。

２．研究方法

天売島で先行して調査していた北海道大学より、既にウトウがカタクチイワシを利用していると報告を受けたため、調査地を調査実績のある鯛島（青森県むつ市）に急遽変更した。

2024 年 5 月 14 日に、日中に雛のいるウトウの巣を選定し、日没直後に帰巣したウトウ親鳥に深度計内蔵型 GPS ロガーを 5 個体に装着した。ロガーの設定は、位置情報が 15 分毎、潜水深度が 1 秒毎に取得するものとした。ロガーデータは、VHF 通信によって繁殖地に設置した受信機に蓄積され、装着から 2 か月後に回収された。得られたデータのうち、潜水深度が 1 m 以上もしくは位置情報間の移動速度が 6 m/s 未満のものを抽出し、カーネル密度推定を行うことで採餌場所を推定した。また一般化加法モデルを用いて、ウトウが採餌する可能性の高い海面水温を推定した。

ロガー装着時にウトウが嘴にくわえている餌をサンプリングし、湿重量割合（餌種 A の湿重量 / 全餌種の湿重量）を計算した。この時、ウトウのほとんどが既にカタクチイワシを利用していたため、予定していたカタクチイワシの提示実験は中止した。餌のサンプリングは、6 月 5 日に同様に行い、餌の切り替えの有無を調査した。また雛の成長度を調べるために、雛の翼長（日齢の指標）と体重を測定した。

３．研究経過および成果の概要

ロガーを装着したウトウのうち、3 個体からデータを取得できた。ウトウは陸奥湾内および北海道の恵山岬南部を採餌場所として利用していた。一般化加法モデルによって、採餌可能性が高い海面水温は、約 14℃、16℃、17.5℃であり、カタクチイワシが多く分布するとされる海面水温（12-15℃）と比較的一致していた。採餌場所は 2021-2023 年と同様であり、ウトウが毎年繰り返し同じ場所で採餌を行っていることが示唆された。恵山岬南部は、津軽暖流と親潮から成る海洋フロントや、津軽暖流による小規模な地形性渦流が存在している。こうした環境は、海洋の生産性を高めることに寄与するため、ウトウにとって餌獲得可能性の高い場所である可能性が示唆された。

またウトウは、5 月（n=22）にはカタクチイワシ（湿重量割合：93.3%）とマイワシ *Sardinops melanostictus*（湿重量割合：6.7%）、6 月（n=12）にはカタクチイワシ（湿重量割合：85.2%）、マイワシ（9.8%）、イカナゴ属（5.0%）を利用しており、ウトウの餌の切り替えはみられなかった。雛（n=25）の成長度は、カタクチイワシを最も多く利用していた 2021-2023 年と同様に、カタクチイワシをほとんど利用していなかった 2016 年より有意に高かった（$p<0.05$; ANCOVA, Bonferroni）。

４．今後の研究における課題または問題点

天売島における先行研究や、天売島周辺の海面水温から、2024 年においてもウトウはまずイカナゴなどの寒冷性の魚類を利用し、日本海南部からカタクチイワシが北上し、ウトウの採餌可能圏に来遊してから、ウトウはカタクチイワシを利用すると予測されていた。しかし、海面水温が低い（8℃程度）時期からウトウはカタクチイワシを利用していた。カタクチイワシが早期にウトウの採餌可能圏内にいた理由は明らかでないが、オホーツク海にカタクチイワシの系群が存在し、ウトウがこれを採餌していた可能性が考えられた。本研究の計画は来年度以降も継続していくと同時に、なぜカタクチイワシを早期から利用できていたのかを明らかにしていく必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Many seabirds are colonial breeders that forage in groups, leading to the proposal of the information center hypothesis. This hypothesis predicts that colonies act as centers for the exchange of information about prey species, distribution, and abundance. According to this hypothesis, seabirds may acquire information about prey and foraging sites from other individuals within the colony, allowing for more efficient foraging. However, the information centre hypothesis is difficult to test directly , and clear evidence for it has yet to be found.

The object of this study was to investigate whether rhinoceros auklets *Cerorhinca monocerata* breeding in colonies on Teuri Island, Hokkaido, would switch foraging sites and prey species when presented with Japanese anchovy *Engraulis japonicus*, thus providing a field-based test of the information centre hypothesis.

We were told by the previous team that went ahead that the auklets on Teuri Island were using the Japanese anchovy. Therefore, we urgently relocated the survey site to Tai Island in Aomori Prefecture and surveyed from May to June 2024.

The auklets foraged in Mutsu Bay and south of Point Esan, with the sea surface temperature of high foraging activity estimated at about 14°C to 17.5°C. This range almost corresponded to the sea surface temperature range (12–15°C) where Japanese anchovy are more abundant. Around the south of Point Esan, there are existed an ocean front formed by the Tsugaru Warm Current and the Oyashio Current, as well as small-scale topographic eddies resulting from the Tsugaru Warm Current. These environments contribute to increasing productivity, and it has been suggested that this area may provide high prey availability for rhinoceros auklets.

Furthermore, the auklets used mainly the Japanese anchovy in both May and June, with no prey switching observed. Chick growth in 2024 was significantly higher than in years of low anchovy consumption.

It remains unclear why the auklets were able to forage on anchovy earlier than usual. Further research is needed to continue testing the information centre hypothesis and determine why anchovy was available so early.

新規疎水性プロリンリッチオリゴペプチドの機能解析と適応範囲の拡大

Functional analysis and adaptive species expansion of novel hydrophobic proline-rich oligopeptides

研究代表者　勝又　康介（生命科学研究科生命科学専攻）
指導教員　鳴海　一成

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①機能性ペプチド
②ストレス耐性
③放射線抵抗性細菌
④極限環境微生物
⑤大腸菌

Ⅲ）2024 年度交付額／　558,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・勝又康介、劉 博晟、久村茉由、鳴海一成　“*Deinococcus radiodurans ddrO* 遺伝子の欠失解析”第 25 会極限環境生物学会年会、2024 年 11 月 3 日、ポスター発表

・勝又康介、鳴海一成“新規疎水性プロリンリッチオリゴペプチドの機能解析”第 97 回日本生化学会大会、ポスター発表、2024 年 11 月 8 日

・勝又康介、劉 博晟、久村茉由、鳴海一成　“*Deinococcus radiodurans ddrO* 遺伝子欠失株の特性解析”日本農芸化学会 2025 年度大会、ポスター発表、3 月 6 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

生物のストレス耐性向上の研究は、生物資源の活用法の拡大を図るために重要である。PprI タンパク質は、*Deinococcus* 属細菌のみに存在し、DNA 修復に関わる遺伝子群の発現制御に関わることが知られている。*Deinococcus radiodurans* 由来の PprI をコードする遺伝子 *Dr_pprI* を発現させた大腸菌が、熱や過酸化水素など様々なストレスに対して耐性を示すことが報告されて以来、*Dr_pprI* の導入による様々な生物のストレス耐性向上に関する研究報告が相次いでいる。しかし、*Dr_pprI* 発現によるストレス耐性向上のメカニズムは未だに解明されていない。本研究において、過去の報告で得られた *Dr_pprI* 発現大腸菌のストレス耐性向上を再現し、そのメカニズムを解明する過程で、大腸菌のストレス耐性向上が *Dr_pprI* によるものではなく、新規疎水性プロリンリッチオリゴペプチド（hydrophobic proline-rich oligo-peptide; HyPOP）によるものである可能性を見出した。HyPOP と相同性のあるオリゴペプチドはないため、機能は全く不明である。本研究は、大腸菌、*D. radiodurans*、枯草菌を用いて HyPOP 発現によってストレス耐性向上に働くのか検証し、HyPOP の機能を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

・大腸菌 HyPOP 発現株の作製、ストレス耐性試験

大腸菌で HyPOP の発現させた時の影響解析を実施するため、HyPOP 発現株を作製した。プラスミド pZT29H に HyPOP 発現遺伝子をクローニングし、大腸菌 JM109 株に導入した。JM109

株から HyPOP 発現ベクタープラスミドを抽出し、DNA シーケンス解析により、配列を確認した。HyPOP 発現遺伝子が正確に挿入されたプラスミドを持つ JM109 株を HyPOP 発現株とした（JM109H 株）。JM109H 株を LB 液体培地で 37℃、18 時間振とう培養した。培養液を新しい LB 液体培地に 100 倍希釈で植菌し、OD_{600} が 0.5、1.0 になった時に培養液 200 µL 回収し、50℃、52℃で熱処理を実施した。処理後、10 mM リン酸バッファーで 10 倍段階希釈し、LB 寒天培地にスポットし、生育具合によってストレス耐性を評価した。

・*Deinococcus radiodurans* HyPOP 発現株の作製、ストレス耐性試験

D. radiodurans で HyPOP の発現させた時の影響解析を実施するため、HyPOP 発現株を作製した。大腸菌−*D. radiodurans* シャトルベクタープラスミド pRADN8 に HyPOP 発現遺伝子をクローニングし、大腸菌 JM109 株に導入した。JM109 株から HyPOP 発現ベクタープラスミドを抽出し、DNA シーケンスにより、配列を確認した。正確に HyPOP 遺伝子が挿入されたプラスミドを用いて、*D. radiodurans* R1 株に導入した（RHyPOP 株）。RHyPOP 株を TGY 液体培地で 30℃、24 時間振とう培養した。培養液を新しい TGY 液体培地に 20 倍希釈で植菌し、30℃で振とう培養した。OD_{600} が 0.5、1.0、2.0 になった時に培養液 200 µL 回収し、50℃、52℃で熱処理を実施した。処理後、10 mM リン酸バッファーで 10 倍段階希釈し、TGY 寒天培地にスポットし、生育具合によってストレス耐性を評価した。

・枯草菌 HyPOP 発現株の作製、ストレス耐性試験

枯草菌で HyPOP の発現させた時の影響解析を実施するため、HyPOP 発現株を作製した。大腸菌−枯草菌シャトルベクタープラスミド pSTE33 に HyPOP 発現遺伝子をクローニングし、JM109 株に導入した。JM109 株からプラスミドを抽出し、DNA シーケンス解析により、配列を確認した。正確に HyPOP 発現遺伝子が挿入されたプラスミドを用いて、枯草菌 168 株に導入した（168H 株）。168H 株を LB 液体培地で 37℃、18 時間振とう培養した。培養液を新しい LB 液体培地に 100 倍希釈で植菌し、OD_{600} が 0.5、1.0 になった時に培養液 200 µL 回収し、50℃、52℃で熱処理を実施した。処理後、10 mM リン酸バッファーで 10 倍段階希釈し、LB 寒天培地にスポットし、生育具合によってストレス耐性を評価した。

３．研究経過および成果の概要

JM109H 株は HyPOP を発現していない株と比較し、熱ストレス、過酸化水素ストレスに対して耐性を示した。また、RHyPOP 株、168H 株は熱ストレスに対して耐性を示した。大腸菌、*D. radiodurans*、枯草菌で共通して熱耐性が向上した。また、大腸菌 JM109 株は *recA* 機能欠損株であるため、HyPOP によるストレス耐性向上メカニズムは SOS 応答とは異なるメカニズムであることが示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究で HyPOP は大腸菌以外の細菌種で機能することがわかった。現在、HyPOP 発現によるストレス耐性向上が熱ストレス以外にも効果があるか調査中である。また、真核生物においても HyPOP が機能するか調査するため、出芽酵母を用いて HyPOP 発現による影響調査を実施する予定である。HyPOP によるストレス耐性メカニズムを明らかにするために、トランスクリプトーム解析による遺伝子の経時的発現を調査する。

Ⅵ）Summary

Research into improving the stress tolerance of living organisms is crucial for expanding how

biological resources can be used. The PprI protein is found only in bacteria of the genus *Deinococcus*, and is known to be involved in regulating the expression of DNA repair genes. Since it was reported that *Escherichia coli* expressing the gene *Dr_pprI*, which encodes PprI from *Deinococcus radiodurans*, showed resistance to various stresses such as heat and hydrogen peroxide, there has been a succession of research reports on the improvement of stress resistance in various organisms through the introduction of *Dr_pprI*. However, the mechanism of stress resistance improvement through *Dr_pprI* expression has yet to be elucidated. In this study, we reproduced the stress tolerance improvement of *Dr_pprI*-expressing *E. coli* obtained in previous reports and, in the process of elucidating the mechanism, discovered that the improvement in *E. coli* stress tolerance was not due to *Dr_pprI*, oligo-peptide; HyPOP). Since HyPOP has no known homologous oligopeptides, its function is entirely unknown. This study aims to elucidate the role of HyPOP in stress tolerance by analyzing its effects in *E. coli*, *D. radiodurans*, and *Bacillus subtilis*.

To analyze the impact of HyPOP expression in *E. coli*, a HyPOP-expressing strain (JM109H) was generated by cloning the HyPOP gene into plasmid pZT29H and introducing it into *E. coli* JM109. The correct insertion was confirmed via DNA sequencing analysis. The JM109H strain was cultured, subjected to heat stress at 50°C and 52°C, and evaluated for stress resistance through spot assays on LB agar plates.

For *D. radiodurans*, a HyPOP-expressing strain (RHyPOP) was generated by cloning the HyPOP gene into the shuttle plasmid pRADN8 and introducing it into *D. radiodurans* R1. The transformants were confirmed through sequencing analysis, cultured in TGY medium, subjected to heat stress at 50°C and 52°C, and assessed for resistance via spot assays.

For *B. subtilis*, a HyPOP-expressing strain (168H) was generated using the shuttle plasmid pSTE33. The correct gene insertion was verified via sequencing analysis. The 168H strain was cultured, subjected to heat stress at 50°C and 52°C, and evaluated for stress resistance through spot assays.

The results showed that the strain JM109H exhibited increased resistance to both heat and hydrogen peroxide compared to strains that do not express HyPOP. Additionally, the strains RHyPOP and 168H showed enhanced heat tolerance, suggesting that HyPOP confers heat resistance in various bacterial species. Given that JM109 is a RecA deficient strain, it is likely that the stress tolerance mechanism provided by HyPOP operates independently of the SOS response pathway.

Future research will explore whether HyPOP enhances tolerance to various stressors and its potential function in eukaryotic organisms. Specially, the effects of HyPOP expression will be studied in *Saccharomyces cerevisiae*, and transcriptomic analyses will be performed to clarify the stress tolerance mechanisms associated with HyPOP.

モデルマウスを用いた自閉症の脳内メカニズムの解明

Elucidation of the brain mechanisms of autism using model mice

研究代表者　田村 知暉(生命科学研究科 生命科学学専攻 博士前期課程)
指導教員　児島 伸彦

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ASD（Autism Spectrum Disorder）
②Synaptic Pruning（Synapse elimination）
③Prenatal VPA（Valproic Acid）exposure
④Inflammatory response
⑤Gut Microbiota

Ⅲ）2024 年度交付額／559000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・2024 年 3 月 日本生理学会 第 101 回日本生理学会大会 北九州国際会議場
○田村知暉 児島伸彦 佐藤健二郎
「Prenatal exposure to valproic acid in mice leads to abnormalities in synaptic pruning and microglia activation.」

・2024 年 7 月 日本神経科学学会 第 47 回日本神経科学大会　福岡コンベンションセンター
○田村知暉 児島伸彦
「Reevaluation in glial cell activation and abnormal synaptic pruning in prenatal valproate exposed mice.」

・2024 年度 東洋大学研究交流会　東洋大学 赤羽台キャンパス
○田村知暉 児島伸彦
「自閉症モデルマウスにおけるニューロンとグリア細胞の機能的連関」

・2025 年 12 月 3~5 日 第 48 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜（予定）
○田村知暉 児島伸彦

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder：ASD）は、アメリカ精神医学会における精神疾患の診断・統計マニュアル DSM-5 によると、社会的コミュニケーションおよび対人的相互作用の障害と、限局的で反復的な行動・興味・関心または活動のパターンの２つを中心とした症状の疾病だと定義されている。近年、ASD 患者の死後脳における樹状突起スパイン数の異常や、シナプスに関係する遺伝子に変異が起きていたことが明らかにされている。また、必要なスパインだけを残し、不必要なシナプ

スを除去する「シナプス刈り込み」が、ASD と関連する可能性が示唆されているものの、具体的な経路や病理について未解明な部分が多い。ASD 発症の原因について、単一遺伝子変異などの遺伝的要因と、胎生期における化学物質曝露などの環境的要因に ASD 発症のリスクがあると報告されている。また ASD 患者では、腸内でのディスバイオシスや、抑うつや不安症状などの併存症をもつことが多いと報告されている。腸内でのディスバイオシスが起こると、体内の免疫機能の異常や脳-腸相関軸を経由した脳機能への影響が考えられ、ASD 行動との関連性が示唆されている。単一遺伝子変異によるモデル動物は、ASD 患者の病態を再現しているものの、多様な症状をもつ ASD の一側面を表しているにすぎず、広汎的な ASD 病態を再現するには不十分であると考える。そこで本研究では、胎生期バルプロ酸（VPA）曝露マウスを ASD モデル動物として採用した。VPA は抗てんかん薬である一方、妊娠中の母親が服用すると新生児に ASD と同様の症状、そして ASD 以外にも発達障害に類似の障害が現れることが知られている。これは極めて多因的かつ多様な病態である ASD を広汎的に再現できると考えられる。本研究では、シナプス刈り込みと ASD 発症との関連性を調べる足掛かりとして、脳内遺伝子発現解析を起点として胎生期 VPA 曝露マウスの表現型を網羅的に解析することを目的とした。

２．研究方法

実験動物と VPA 曝露

：妊娠が確認された C57BL/6N の雌マウスを対象に、妊娠 12.5 日に個体あたり 500 mg/kg の濃度で VPA in Saline（50 mg/mL）を単回、腹腔内注射することで VPA 曝露を行った。対照群のマウスに対しては、同じく等量の Saline を単回、腹腔内注射を行った。

脳内遺伝子発現の解析

：マウスにおいて、シナプス刈り込みの時期とみられている生後 3 週齢のマウスから大脳皮質を含む組織を取得した。その後、組織から RNA を抽出し、RNA-seq による遺伝子発現解析を行った。胎生期 VPA 曝露マウスと対照群のマウスとで発現量に違いが確認された遺伝子の機能や ASD 症状との関連性を調査した。

腸内細菌叢の解析

：生後 10 週齢におけるマウスから盲腸内容物を取得し、ゲノム DNA を抽出した。サンプル DNA に対して 16s rRNA 遺伝子解析を実施し、盲腸に存在する腸内細菌の特定を行った。胎生期 VPA 曝露マウスと対照群のマウスにおける腸内細菌叢を比較し、ASD との関連性や宿主の免疫機能への関与について調査した。

３．研究経過および成果の概要

脳内遺伝子発現の解析

：シークエンスの結果、胎生期 VPA 曝露マウスにおいて、101 の遺伝子に発現量の増加、89 の遺伝子に発現量の減少が確認された。発現に変化が見られた遺伝子に対して、遺伝子オントロジーを調べたところ、炎症反応や免疫応答に関わる遺伝子であることが分かった。特に、免疫応答や炎症反応に関与する遺伝子 *csf2ra（CD116）*と *Fas（CD95）*の発現量の増加は、注目に値する。すなわち、*Fas* 遺伝子の発現増加は、ASD 患者の死後脳においても確認されているほか、*Fas* 介在性アポトーシスの増加が明らかになっている。*Fas* をはじめとする炎症反応に関わる遺伝子の発現変動から、生後 3 週齢の胎生期

VPA 曝露マウスでは、脳内炎症や *Fas* 介在性アポトーシスの誘導が亢進していることが推測される。そして炎症反応の増加が、神経細胞へのダメージを与えることや、神経細胞の機能の補助を行うグリア細胞（アストロサイト、ミクログリア）の活性化を起こす可能性を示唆する。グリア細胞はシナプス刈り込みとの関連が示されている。グリア細胞の解析を実施することで、脳内遺伝子発現と併せて、胎生期 VPA 曝露によるシナプス刈り込みへの影響が明らかになるのではないかと考えられる。

腸内細菌叢の解析

：胎生期 VPA 曝露マウスの腸内細菌叢では、α多様性解析による細菌種の豊富さの減少、β多様性解析による細菌組成の相違が確認された。つまり胎生期 VPA 曝露マウスの特徴として、細菌種の豊富さに乏しく、対照群のマウスとは構成が異なる腸内細菌叢を持つことが明らかになった。従って細菌種の減少から VPA 曝露マウスの腸内でのディスバイオシスが疑われた。メタボローム解析を実施したところ、胎生期 VPA 曝露マウスで特徴的な細菌では、オレイン酸などの不飽和脂肪酸や、短鎖脂肪酸、葉酸など化合物の代謝に関わる細菌に変動が確認された。特に、ASD 患者や他の ASD モデル動物の腸内においても減少が確認されている *Lactobacillus_reuteri* の減少が明らかになった。従って、胎生期 VPA 曝露マウスの腸内細菌叢は ASD で見られる細菌叢の特徴と類似性があることが示された。腸内細菌の代謝産物は、宿主の行動に影響を及ぼすことが知られており、胎生期 VPA 曝露マウスの ASD 行動との関連が示唆された。

腸内でのディスバイオシスや代謝産物の変化、そして脳での遺伝子発現の変化から、胎生期 VPA 曝露マウスでは、脳と腸をはじめとして身体全体での炎症反応や免疫応答に異常が起きており、ASD 行動に対して強い影響を与えている可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

これまでの研究過程では胎生期 VPA 酸曝露マウスの主要な特徴として、「３．研究経過および成果の概要」に前述した内容が明らかになった。しかしながら、行動実験においては、個体ごとのばらつきが大きいため、ASD の特性を十分に評価するには今回採用した行動実験では不十分である可能性が示唆された。ASD の特性として、低い社会的相互作用を示すほかに、感覚過敏や感覚鈍麻などの体性感覚の異常が報告されている。そのため、胎生期 VPA 曝露マウスにおいても温度感覚や痛覚を評価できる行動実験を導入し、感覚特性について調査を行う必要があると考える。そして多角的な視点から胎生期 VPA 曝露マウスの行動表現型を評価することが重要であると考える。

さらに、脳での炎症反応はミクログリアやアストロサイトの活性化を引き起こすと考えられている。ただ、ミクログリアの活性化を評価する具体的な方法については十分な理解がされていない。今後は抗ミクログリア抗体、抗アストロサイト抗体を用いた免疫組織化学により、どの分子を標的にすれば正確にミクログリアの活性化を評価することができるのか検討する必要がある。そして活性化ミクログリアの解析により、胎生期 VPA 曝露によるグリア細胞への影響を調べると共に、シナプス刈り込みとの関連性を解明することができると考える。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined by the DSM-5 as a condition characterized by impairments in social communication and interaction, along with restricted and repetitive behaviors, interests, or activities. Recent findings have shown abnormalities in the number of

dendritic spines and mutations in genes related to synapses in the postmortem brains of ASD patients. Synaptic pruning, which involves removing unnecessary synapses, has been suggested to be associated with ASD, though the specific mechanisms remain unclear. Genetic factors such as single-gene mutations and environmental factors like chemical exposure during pregnancy are reported to increase ASD risk. Additionally, ASD patients often exhibit dysbiosis in the gut microbiota and comorbidities like depression and anxiety. The gut-brain axis may influence ASD behaviors through immune system abnormalities and brain function impacts. Single-gene mutation models replicate aspects of ASD but are insufficient for capturing its broad spectrum. So, we adopted prenatal valproic acid (VPA)-exposed mice as an ASD model, as VPA is known to induce ASD-like symptoms and developmental disorders when administered to pregnant mothers. We exposed pregnant C57BL/6N mice to 500 mg/kg of VPA on gestational day 12.5 via intraperitoneal injection. Control mice received saline injections. Gene expression in the brain was analyzed using RNA-seq from the cerebral cortex of 3-week-old mice, a key period for synaptic pruning. Gut microbiota analysis was conducted by extracting genomic DNA from cecal contents of 10-week-old mice and performing 16s rRNA gene analysis to compare VPA-exposed and control groups. RNA-seq revealed 101 upregulated and 89 downregulated genes in VPA-exposed mice. Gene ontology analysis indicated involvement in inflammatory and immune responses, with notable increases in *csf2ra (CD116)* and *Fas (CD95)* expression, suggesting enhanced brain inflammation and Fas-mediated apoptosis. Gut microbiota analysis showed decreased α-diversity and altered ß-diversity in VPA-exposed mice, indicating dysbiosis. Metabolomic analysis revealed changes in bacteria associated with unsaturated fatty acid and folate metabolism, with decreased *Lactobacillus_reuteri,* a common ASD-related finding. The dysbiosis and metabolic shifts may influence ASD behaviors via the gut-brain axis. While the research highlighted key features of VPA-exposed mice, behavioral experiments showed variability, suggesting the need for additional sensory evaluation tests. Future studies should focus on assessing glial cells (microglia and astrocytes) activation and synaptic pruning to elucidate the relationship between prenatal VPA exposure and ASD onset.

心臓の性差形成に関わる因子の探索（和題）

Research on factors involved in the development of sex differences in the mouse heart （英題）

研究代表者 門脇 伊吹(生命科学研究科 生命科学専攻)
指導教員 小柴 和子

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①心臓 Heart
②発生 Development
③サルコメア Sarcomere
④細胞骨格 Cytoskeleton
⑤性差 Sex difference

Ⅲ）2024 年度交付額／ 623,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
・「雌雄マウス心臓における *Crmp4* の機能解析」
日本動物学会第 95 回長崎大会 長崎大学文教キャンパス（2024 年 9 月 12 日-14 日）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

ヒト心臓は男女間で形態や生理機能の違い、疾患の発症頻度に大きな違いが見受けられ、その原因として心臓を構成する細胞の性質の違いが考えられている。例えば、一般的に男性の心臓は女性の心臓より大きく、心室壁は厚くなり心筋サイズも大きくなる。その理由として、男性の心臓の方が、心筋細胞増殖活性が高く、心筋細胞個々の大きさが大きいといったことが分かっている。女性の心臓は、男性よりも収縮力および駆出率が高く、心室心筋細胞の割合を男性と比較すると、女性の方が多いことが知られている。また、先天異常の発症しやすさにおいて、男性では完全大血管転位、大動脈狭窄に加え心筋症やファロー四徴症の発症頻度が高く、女性では心房中隔欠損症や心内膜欠損症が生じやすい。これらの心疾患では、胎児発生期において性ホルモンの分泌が始まる前に形成される心臓構造に異常が生じており、主たる原因として心筋の細胞形態の変化が考えられている。本研究では、心臓の形態や機能に性差をもたらす分子メカニズムを明らかにするために、マウス初期胚雌雄心臓を用いて RNA シーケンス（RNA-seq）を行うことにより性差をもって発現する遺伝子を探索し、RNA-seq から見出された Collapsin response mediator protein 遺伝子（*Crmps*）に着目して、マウス心臓発生過程における CRMP2 と CRMP4 の発現解析を行った。さらに、心筋細胞における *Crmp2, Crmp4* の機能を明らかにするために siRNA を用いた阻害実験を行った。

２．研究方法

胎生期の心臓組織において、性差をもった遺伝子発現が起きているかを調べるために、野生型（*WT*）の Jcl:ICR 系統マウスの胎生 10.5 日目（E10.5）の左心室を用いて RNA-seq を行ない、雌雄間で遺伝子の発現量を比較した。RNA-seq の結果から、雄で発現が上昇していることが分かった *Crmp2* と *Crmp4* について、心臓発生過程における発現様式を調べるために免疫染色を行った。また、心筋細胞における *Crmp2, Crmp4* の機能を調べるために、E14.5 の左心室から単離した初代培養心筋細胞に siRNA を処理することによる機能阻害実験を行った。

３．研究経過および成果の概要

RNA-seq と qPCR の結果より、*Mybpc3, Actc1, Tnnt2* などといったサルコメア関連遺伝子群とともに CRMP ファミリーの *Crmp2* 及び *Crmp4* が雄に強く発現していることを見出した。CRMP4 は脳に性差をもって発現し、脳の性差形成に関与することが報告されている因子である。そこで、CRMP2 及び CRMP4 に着目し、発現様式をマウス胚心臓で調べたところ、CRMP4 は心筋細胞に発現し、サルコメアを構成する心筋アクチンと共局在していることが分かった。CRMP4 は、神経において細胞骨格を形成するチューブリンと相互作用していることから、心筋アクチンと相互作用している可能性を考え共免疫沈降を行った。その結果、心筋アクチンとの相互作用が確認できた。CRMP2 と CRMP4 は機能の代償性が報告されているため、初代培養心筋細胞に si*Crmp2* と si*Crmp4* を同時に投与し 48 時間培養した後、免疫染色を行った。その結果、*Crmp2, Crmp4* が同時に阻害された細胞では、チューブリンーアクチン構造が乱れ、心筋サルコメア構造の消失が引き起こされていた。これらの結果から、*Crmp2* と *Crmp4* は心筋細胞の骨格形成と維持に関与していることが示唆された。チューブリン、心筋アクチンは心筋サルコメア形成において重要な細胞骨格タンパク質であり、相互作用の脱落はサルコメア構造に変化をもたらし心臓機能の異常に直結する。また、脳神経において CRMP2 と CRMP4 は、微小管とアクチンの接合部を橋渡しする複合体を形成することで軸索誘導および伸長を制御することが報告されている。本研究において、共免疫沈降法で CRMP2, CRMP4 とチューブリンー心筋アクチンとの相互作用が確認できたことから、CRMP ファミリーは心筋細胞の骨格形成と維持に積極的に関与する重要な新規の架橋因子であると考えられた。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究において、CRMP2，CRMP4 と心筋細胞骨格との関係が明らかになってきた。今後の研究において、性ホルモン産生以前の E10.5 心臓組織を用いてバイオインフォマティクス解析を行った結

果、胎生初期においてすでに CRMP ファミリーのみならず多くの遺伝子において雌雄で発現差が認められた。初期胚発生過程において性ホルモン非依存的に心臓の形態や機能に性差がもたらされることから、どのような因子によって常染色体遺伝子発現が制御されるのかについても調べていく必要があると考えている。また、CRMP2, CRMP4 およびサルコメア関連因子は雄心筋でより強い発現が認められたが、雌優位に発現亢進する常染色体遺伝子を探索することも必要であると考えられた。今後は、すでに得られているバイオインフォマティクスデータをより深く解析、または、シングルセル解析系を構築し、雌雄心筋の細胞種特異的な変動遺伝子プロファイルを作成していきたい。

本研究により、CRMP2 と CRMP4 が心筋に発現し、かつ、雄で強く発現していることを明らかにでき、また、サルコメアタンパク質と相互作用しているという結果を得ることができた。今後は、*Crmp2, Crmp4* の二重欠損マウスを用いることで CRMP2 と CRMP4 の生体心臓における機能を明らかにしていきたい。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

The heart is one of the organs that show sex differences in morphology, and certain cardiac diseases have sex differences such as in frequency and severity. For example, male patients with congenital cardiomyopathy have a more pronounced decrease in myocardial contractility than female patients, and in many cases the ventricles enlarge to compensate for the reduced contractility, leading to heart failure. However, the molecular mechanisms underlying these cardiac sex differences are unknown. To address this, we performed RNA-seq on male and female left ventricles of *wild-type* (*WT*) Jcl:ICR mice at embryonic day 10.5 (E10.5). We found that two collapsin response mediator proteins (CRMPs) family genes, *Crmp2* and *Crmp4*, together with sarcomere-related genes were more highly expressed in male than in female hearts. We then performed immunostaining to confirm the expression of CRMP4 and found CRMP4 is expressed in cardiomyocytes of E10.5 male and female hearts.

In the brain, CRMP2 and CRMP4 have been reported to regulate axon guidance and elongation by forming a complex that bridges the junction between microtubules and actin. Since sarcomeres are an important cytoskeleton in cardiomyocytes, we investigated the relationship between CRMP4 and cardiac actin. The results showed that CRMP4 and cardiac actin are co-localized in cardiomyocytes, and immunoprecipitation experiments revealed their protein-protein interaction. Furthermore, to clarify the function of *Crmp2* and *Crmp4*, we performed inhibition experiments using siRNAs on primary cultured cardiomyocytes and found that sarcomere formation was disrupted by the inhibition of both *Crmp2* and *Crmp4*. These results suggest that CRMP2 and CRMP4 are involved in the maintenance of cardiomyocyte function.

In the future, we would like to clear which factors regulate autosomal gene expression during early embryogenesis prior to sex hormone secretion, since both CRMP family and sarcomere-related factors were differentially expressed between males and females at these stages. In addition, we would like to analyze the RNA-seq data further to find the autosomal genes that

are upregulated in female myocardium, or conduct single cell RNA-seq analysis to examine a cell type-specific changes in gene expression. Through these experiments, we will generate gene expression profiles for male and female myocardium. In this experiment, we have shown that CRMP2 and CRMP4 interact with sarcomere proteins and may have a function in the sarcomere formation in vitro. We then plan to clarify the in vivo functions of CRMP2 and CRMP4 by using *Crmp2* and *Crmp4* double-deficient mice.

セシウム耐性大腸菌 ZX1 株によるセシウム回収システムの構築

Construction of Cesium Recovery System with Cesium-resistant *Escherichia coli* strain ZX1

研究代表者　小嶋 大喜（生命科学研究科生命科学専攻）
指導教員　伊藤 政博

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①セシウム耐性　Cesium-resistance
②大腸菌　*Escherichia coli*
③バイオレメディエーション　Bioremediation
④極限環境微生物　Extremophile microorganisms
⑤リボソーム　Ribosome

Ⅲ）2024 年度交付額／　520,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

ポスター発表

1. 第 14 回国際極限環境微生物会議（Extremophiles 2024）, 2024 年 9 月 23 日, ギリシャ,
2. 極限環境生物学会 2024 年度年会, 2024 年 11 月 3 日, 東京大学　弥生講堂
3. 第 22 回微生物研究会, 2024 年 11 月 23 日, 東京農業大学　世田谷キャンパス
4. 日本生体エネルギー研究会第 50 回討論会, 2024 年 12 月 13 日, 名古屋大学　東山キャンパス
5. 日本農芸化学会 2025 年度大会, 2025 年 3 月 5 日, 札幌コンベンションセンター

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

1. イントロダクション

福島第一原発事故により放出された放射性物質は世界的に注目を集めた。特に放射性セシウム（Cs）である ^{137}Cs は、物理学的半減期が約 30 年と長く、放射能汚染地域では主要な汚染物質として問題視されている。2011 年以降、Cs^+に焦点を当てた研究が増加しており、Cs^+耐性を持つ微生物の探索やその応用に関する論文が多数発表されている。

大腸菌では、Cs^+はカリウム（K^+）:プロトン（H^+）シンポーターKup を介して細胞内に流入する。しかし、大腸菌には Cs^+の排出機構が存在しないため、細胞内に Cs^+が蓄積し、K^+が排出されることで膨圧を調節している。K^+は浸透圧の調節や遺伝子発現の制御など、さまざまな生理機能に関与している。そのため、Cs^+の流入による K^+の不足は、生命活動が著しく阻害される。

私の所属する研究室では、1200 mM の高濃度 Cs^+に耐性を持つ細菌 *Microbacterium* sp. TS-1（TS-1 株）をハエトリグモの磨砕物から単離した。TS-1 株には Cs^+排出タンパク質 CshA とマグネシウム取り込みによるリボソーム保護機構の 2 つの Cs^+耐性機構が存在することを明らかにした。

CshA タンパク質を活用した Cs^+回収を目指して大腸菌に CshA を発現させたが、CshA の Cs^+に対する基質親和性が低く、大腸菌は高濃度 Cs^+環境で生育できないことが判明した。そこで、セシウム高親和性型 CshA の取得を目的とした実験を行った結果、高濃度 Cs^+に耐性を示す大腸菌の取得に成功し、CshA の Cs^+親和性の向上も確認された。しかし、この Cs^+耐性大腸菌由来のプラスミドを親株である Mach1 株に導入しても Cs^+耐性は付与されず、さらに遺伝子解析の結果、CshA には変異が生じていないことが明らかになった。このことから、Cs^+耐性大腸菌は新規の Cs^+耐性

機構を保持している可能性が示唆され、ZX1 株と命名した。私は現在、ZX1 株の Cs^+耐性メカニズムの解明を進めており、最終的には Cs^+除去技術への応用を目指している。

２．研究方法

（1）使用菌株・プラスミド・使用培地

本研究では Cs^+耐性大腸菌 ZX1 株と対照菌株である大腸菌 Mach1 株、ZX1 株から *kup* 遺伝子を欠損させた ZX1Δ*kup* を用いた。プラスミドは pBAD24、pBAD24 に *cshA* 遺伝子を連結した pBAD_CshA、また、pBAD_CshA を除くために、同じ複製開始点を持つ pBR322 からアンピシリン耐性遺伝子を除去した pBR322ΔAp を用いた。培地は Luria Bertani (LB) 培地を使用した。

（2）菌株の培養

使用する大腸菌が pBAD24 もしくは pBAD_CshA を保持する場合はアンピシリン（100 μg /ml）、pBR322ΔAp を保持する場合はテトラサイクリン（25 μg/ml）を培養直前に添加した。各菌株は L-アラビノース（200 μg/ml）を添加した LB 培地に植菌し 37℃、200 rpm の条件で培養を行った。

（3）細胞内 Cs^+, K^+濃度測定

各大腸菌を 100 mL の LB 培地で OD_{600} の濁度が 0.4 ~ 0.5 に到達するまで培養し、50 mL は CsCl 無添加で、もう一方は最終濃度 700 mM になるように CsCl を添加後、さらに 1 時間振とう培養を行った。菌体は 3000×*g*、25℃で回収し、300 mM スクロース溶液で 2 回洗浄を行った。その後、菌体を 5 mL の 5%トリクロロ酢酸に懸濁し、100℃で 10 分間の熱処理を行い細胞を破砕した。破砕処理した菌体を 10000×*g*、4℃で遠心分離し上清をサンプルとして用いた。サンプルは 5 倍希釈し炎光光度計 OSK 55XC750-PLUS（BWB Technologies 社）で Cs^+濃度と K^+濃度を測定した。また、2 回目の洗浄工程で懸濁液 100 μL を取得し、タンパク質濃度の測定 (Lowry 法) に使用した。細胞内イオン濃度は、タンパク質 1 μg を細胞体積 3 μL に換算することにより求めた。

（4）RNA-seq 解析

Mach1 株は CsCl 無添加条件で、ZX1 株は CsCl 無添加条件および 700 mM CsCl 添加条件の LB 培地で、OD_{600} が 0.4 に達するまで培養した。培養後、菌体を回収し、直ちに－80℃で凍結した。RNA-seq 解析は生物技研に委託し、各サンプルの遺伝子発現を以下の条件で比較解析した：

・CsCl 無添加条件の Mach1 株と CsCl 無添加条件の ZX1 株

・CsCl 無添加条件の ZX1 株と 700 mM CsCl 添加条件の ZX1 株

３．研究経過および成果の概要

以前より、CshA タンパク質を発現させた大腸菌の反転膜小胞を用いた Cs^+の回収を試みているが、Cs^+が Kup を介して小胞外へ流出していることが考えられた。そのため、ZX1 株から Kup を欠損させた ZX1ΔKup 株を作製し、Cs^+環境における細胞内の Cs^+蓄積量を調査した。その結果、ZX1ΔKup 株は CshA タンパク質を発現していない ZX1/pBR322ΔAp 株よりも細胞内の Cs^+濃度を低く維持していた。一方で、CshA タンパク質を発現させた ZX1/pBAD_CshA 株や ZX1ΔKup/pBAD_CshA 株と比較すると細胞内 Cs^+濃度に差は見られなかった。

また、RNA-seq 解析では、ZX1 株は CsCl 無添加条件でもグルタミン酸: Na^+シンポーター*gltS* の転写がアップレギュレートされていることが明らかになった。また、700 mM CsCl 添加条件の ZX1 株は K^+に対して基質親和性の高い K^+トランスポーターである KdpFABC やリボソーム休眠因子 *rmf* の転写がアップレギュレートされていた。これらの結果は、ZX1 株が恒常的に浸透圧調整物質であるグルタミン酸を取込み、対イオンとして K^+を細胞内に保持することや、Cs^+存在下では KdpFABC により K^+を選択的に取込むことで細胞内の K^+濃度を高く維持し、Cs^+の細胞内への流入

を競合的に阻害している可能性を示唆している。また、ZX1 株は Cs^+環境では RMF を高発現させることで、長期的な Cs^+ストレスからの保護を行っていることが示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

ZX1ΔKup 株による細胞内 Cs^+濃度測定により、Cs^+が Kup 以外の経路を介して細胞内に流入している可能性が示唆された。このため、CshA を発現させた大腸菌反転膜小胞による効率的な Cs^+回収のためには、Kup 以外の Cs^+の流入経路を特定する必要があると考える。

RNA-seq 解析では、複数の Cs^+耐性関連遺伝子の候補を特定した。今後これらの遺伝子の解析を実施し、Cs^+耐性に関与する遺伝子の特定を進める予定である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

The Fukushima Daiichi nuclear disaster released radioactive materials, drawing global attention. Among them, radioactive cesium-137 (^{137}Cs) remains a major contaminant due to its long half-life of approximately 30 years. Since 2011, research on Cs^+-resistant microorganisms has increased, aiming to explore their mechanisms and potential applications. In *Escherichia coli*, Cs^+ enters the cell via the potassium (K^+)-proton symporter Kup. However, due to the absence of a dedicated Cs^+ efflux system, Cs^+ accumulates intracellularly, displacing K^+, which is crucial for osmotic regulation and gene expression.

Our laboratory isolated a highly Cs^+-resistant bacterium, *Microbacterium* sp. TS-1, from a jumping spider ground extract, identifying two resistance mechanisms: the Cs^+ efflux protein CshA and ribosomal protection via magnesium uptake. While CshA was tested for Cs^+ recovery in *E. coli*, it exhibited low affinity for Cs^+, failing to confer resistance under high-Cs^+ conditions. Subsequent experiments led to the isolation of a highly Cs^+-resistant *E. coli* strain, ZX1, with improved CshA activity. However, plasmid transfer into the parental strain Mach1 did not confer resistance, and genetic analysis revealed no mutations in *cshA*, suggesting the presence of a novel Cs^+ resistance mechanism.

To investigate ZX1's resistance, we used ZX1, its parental strain Mach1, and a *kup*-deletion mutant (ZX1Δ*kup*). Cs^+ accumulation assays indicated that Kup-independent Cs^+ uptake occurs in ZX1. RNA-seq analysis revealed that, even without CsCl exposure, ZX1 exhibited upregulation of *gltS* (glutamate-Na^+ symporter). Under 700 mM CsCl, ZX1 showed increased transcription of the high-affinity K^+ transporter *kdp*FABC and the ribosome hibernation factor *rmf*. These findings suggest that ZX1 maintains intracellular K^+ levels by constitutively importing glutamate, retaining K^+ as a counterion, and upregulating *kdp*FABC under Cs^+ stress to competitively inhibit Cs^+ uptake. Additionally, RMF plays a crucial role in protecting ribosomes from long-term Cs^+ stress by promoting ribosome hibernation, potentially reducing the impact of Cs^+ on protein synthesis.

Future research will focus on identifying alternative Cs^+ uptake pathways beyond Kup to enhance Cs^+ recovery using inverted membrane vesicles expressing CshA. Additionally, further functional analysis of candidate Cs^+ resistance genes identified in RNA-seq will be conducted to clarify the novel resistance mechanisms in ZX1. Ultimately, we aim to apply these findings to cesium decontamination technologies.

水素水飲用による腸内細菌を介した腸管免疫系恒常性維持に関する研究

Hydrogen rich water-induced homeostasis of intestinal immune system via intestinal flora.

研究代表者　上田　優依（生命科学研究科　生命科学専攻）
指導教員　川口英夫

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①水素分子 Hydrogen molecule
②アッカーマンシアムシニフィラ *Akkermansia muciniphila*
③パイエル板 Payer's patch
④腸内細菌叢 Gut microbiota
⑤腸管免疫 Intestinal immunity

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
【口頭発表】
・第 47 回基礎老化学会大会　2024 年 6 月 16 日
・第 13 回日本分子状水素医学生物学会大会　2024 年 9 月 21 日
【ポスター発表】
・Neuroscience 2024　2024 年 10 月 6 日
・第 47 回分子生物学会年会　2024 年 11 月 27 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）
1．イントロダクション
抗酸化・抗炎症作用をもつ水素分子は、無色無臭の気体として存在する最も軽い分子である。水素分子の摂取方法の一つとして、水素ガスが飽和濃度まで溶解した水素水の飲用が挙げられる。水素水の飲用には、ヒト臨床研究や動物モデルにおいて大腸炎の炎症緩和やアレルギー疾患の症状改善など、多様な炎症性疾患の改善効果が報告されているが、その詳しいメカニズムは未だ明らかになっていない。マウスに水素水を経口投与した時、水素水由来の水素濃度は小腸まで高濃度に到達し、大腸では大きな水素濃度の変化を生じさせないことが明らかになっている。先行研究では、水素水を投与した時、マウス小腸における主要な免疫器官であるパイエル板樹状細胞での抗原取り込み抑制や食物アレルギーマウスにおける痒みや腫れをはじめとしたアレルギー症状の緩和が報告された。これらのことから、水素水の投与が小腸パイエル板を介した腸の免疫恒常性の維持に関与している可能性が示唆された。
本研究の目的は、特に小腸における腸管免疫系での水素水作用メカニズムを解明することである。パイエル板では、M 細胞により取り込まれた抗原がさらに樹状細胞へと取り込まれ、T 細胞に抗原提示される。腸管上皮を覆うムチン層の肥厚は抗原取り込みを物理的に抑制するが、水素水投与後に薄層化することが観察された。これにはムチンの分解促進や分泌抑制、体外への排出スピード上昇などいくつかの要因が考えられる。その中で、小腸における主要なムチン分解菌である *A.*

muciniphila に着目した。

A. muciniphila は水素分子の代謝酵素であるヒドロゲナーゼを持つことから、水素水投与によりマウス腸内の *A. muciniphila* が直ちに活性化されるものと予想される。近年、活性化された *A. muciniphila* が分泌する複数の物質が樹状細胞を介した腸の免疫恒常性維持に関与することが報告されていることから、水素水投与による抗原取り込み抑制をはじめとした腸管免疫系制御での *A. muciniphila* との関与を検証する。

２．研究方法

〇水素水飲用後のマウス小腸ムチン層と抗原取り込みの可視化

A. muciniphila の活性化とムチン量の減少は比例することがわかっている。

1) マウスに精製水または水素水を 500 μL 飲用させ、6 時間後に FITC-抗原タンパク質を投与する。その 3 時間後に小腸 PP を取り出す。
2) 薄切後、抗 Muc2 抗体を使用してムチン層と抗 CD11c 抗体を使用して樹状細胞の免疫染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡により画像を取得する。得られた画像からムチン層の厚み測定や CD11c 陽性 FITC-抗原タンパク質の細胞数をカウントする。

〇水素水による小腸 PP での抗原提示抑制効果が *A. muciniphila* を介していることを検証

M 細胞からの抗原取り込みに対する *A. muciniphila* の関与と M 細胞から樹状細胞への抗原提示に *A. muciniphila* が関与しているかを調べる。

1) 抗生剤投与により *A. muciniphila* 除去マウスを作製する。マウス新鮮糞便を回収し、糞便中細菌の DNA 抽出後、リアルタイム PCR 法で *A. muciniphila* が検出されないことを確認する。
2) 先述した方法で、このマウスに水素水及び FITC-抗原タンパク質を投与しても抗原タンパク質の樹状細胞への抗原提示が抑制されないことを示す。また、ムチン層の厚みが減少しないことを確認する。

〇水素水飲用における腸内容物中 *A. muciniphila* の活性化検証

1) マウスに精製水または水素水を 500 μL 飲用させ、1 時間後に小腸の腸内容物を回収する。
2) 糞便 DNA 抽出キットを使用して腸内容物中の DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法で腸内細菌量を解析する。
3) 腸内容物から RNA を抽出し逆転写後、リアルタイム PCR 法で *Amuc_1100* などの *A. muciniphila* 由来生理活性タンパク質の mRNA を定量する。

３．研究経過および成果の概要

・水素水投与 6 時間後のパイエル板樹状細胞で抗原取り込みが抑制されている時、小腸内容物中ムチン量は有意に減少する

・水素水投与により小腸のムチン分解菌 *A. muciniphila* が顕著に活性化される

・*A. muciniphila* 除去マウスで水素水飲用時の抗原取り込み抑制とムチン量減少効果が抹消されたことから、水素水と *A. muciniphila* は関係があることを強く示唆している

以上のことから、水素水投与によってマウス小腸内で迅速に増殖した *A. muciniphila* はムチンの分解を促進するとともに、*A. muciniphila* 由来の物質が樹状細胞を介した抗原取り込みの抑制に貢献している可能性が示唆された。水素水によって腸内で増殖した *A. muciniphila* による樹状細胞を介した腸の免疫恒常性維持効果は、多様な炎症性疾患の症状を緩和する水素水の抗炎症効果を説明

することができると考える。

４．今後の研究における課題または問題点

今後は、*A. muciniphila* 由来の物質を同定し、より詳細なメカニズムについて検証していく必要がある。現段階で、小腸内容物中 *A. muciniphila* 由来の物質の mRNA 抽出が難航している。原因として、qPCR で遺伝子発現を解析するには各遺伝子の mRNA 濃度が低い可能性が考えられる。そのためには、現在使用している全 RNA からさらに余分な RNA を除去し、mRNA を精製する方法を行い、充分量の RNA を得る必要がある。今後研究を行う中でさらに検討を行っていかなくてはならない。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Hydrogen-rich water (HW) is water saturated with H_2 gas. Drinking HW has a therapeutic effect on various inflammatory diseases. We speculate that H_2 in HW modulates immune homeostasis via the small intestine, since the increase in H_2 concentration immediately after HW administration to mice is higher in the small intestine. We recently found that oral gavage of HW to mice inhibits antigen uptake by dendritic cells (DCs) of Peyer's patches (PP), the major immune system of the small intestine. HW administration to mice carrying T-cell receptor transgene react to ovalbumin (OVA) suppressed OVA-induced anaphylaxis. Interestingly, HW induced a decrease in mucin on PP and mucin content in the small intestine. Therefore, I verified whether H_2 affects mucin-secreting cells. However, H_2 did not inhibit mucin secretion from T84 cells. Next, I focused on *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading and H_2-oxidizing bacterium. Secretions from *A. muciniphila* have been reported to be involved in DC-mediated immune homeostasis in the gut. Furthermore, this bacterium can use H_2 as energy. I analyzed changes in the number of intestinal bacteria during HW administration using Next Generation Sequencing（NGS）and quantitative PCR. I found that *A. muciniphila* make up about 20% in the intestinal bacteria of the small intestine. A single gavage of HW was enough to significantly induce the growth of *A. muciniphila* in the small intestine. I also confirmed that H_2 promotes the growth of *A. muciniphila* in vitro. These results indicate that H_2 enhances mucin digestion by activating *A. muciniphila*. I then examined whether *A. muciniphila* is involved in HW-dependent inhibition of antigen uptake. I generated *A. muciniphila*-eliminated mice by antibiotic treatment and administered HW to them. The results showed that HW didn't induce a decrease in mucin on PP in *A. muciniphila* eliminated mice. Furthermore, the uptake of antigens into DCs of PP in *A. muciniphila* eliminated mice wasn't suppressed by HW. These results suggest that both inhibition of antigen uptake and mucin digestion by HW is dependent on the HW-induced activation of *A. muciniphila*. It should be further elucidated whether the DC inhibitors secreted by *A. muciniphila* are increased by HW administration.

ハイブリッド HPLC-SERS システムの原理実証：酵素阻害剤の迅速スクリーニングへの適用

Proof of principle of a hybrid HPLC-SERS system: application to rapid screening of enzyme inhibitors

研究代表者　山口　洋（生命科学研究科　生命科学専攻）
指導教員　　竹井　弘之

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①アセチルコリンエステラーゼ
②阻害剤
③HPLC
④SERS 法
⑤分離

Ⅲ）2024 年度交付額／560000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

① ①山口　洋「HPLC-SERS 法での食品成分分析の試み」第 84 回分析化学討論会、2024 年 5 月 18 日、ポスター発表
② Umi Yamaguchi,「SERS and HPLC-SERS for rapid and high-throughput screening for chemical species, The 1st International Conference on AI Sensors & The 10th International Symposium on Sensor Science,2024 年 8 月 3 日、ポスター発表
③ 山口　洋「HPLC-SERS 法での食品成分分析の試み」日本分析化会第 73 年会、2024 年 9 月 11 日、ポスター発表
④ 山口　洋「HPLC-SERS 法での食品成分分析の試み」日本農芸化学会 2025 年度大会④2025 年 3 月 6 日、ポスター発表

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究の目的は、酵素に対する阻害剤の新規スクリーニング手法を構築し、医療的に重要な酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）とアセチルチオコリン（ACT）をモデル酵素・基質系として用いて原理実証を行うことである。従来法においては数mL 以上の反応液を必要とするが、10μL 未満の反応液にも対応できる表面現象（表面増強ラマン分光法：SERS 法）に基づいた阻害剤スクリーニング法を提案する。HPLC で分離した阻害剤を AChE 溶液と混合し、ACT 滴下する。酵素反応の生成物であるチオコリンの有無を SERS 法で評価する。本計画における目的は、①HPLC-ラマンシステムに適合した SERS デバイス構造の決定と、②微量 AChE 評価システムに適した、酵素・基質・阻害剤反応プロトコールの開発である。

２．研究方法

①反応用マイクロウェルの開発

ミニトレイのウェル中の反応液滴を SERS アレーに転送する系の開発を検討した。ウェルの底面を

フィルターで置き換え、陰圧により反応液を SERS 部位に転送する機構を採用した。
② AChE を用いての反応プロトコールの確立
濃度 10^{-1} ～10^{-4} M のATC と 5 U～0.05 U のAChE を 10 μL ずつ 5 分反応させて、反応液を 10 μL ずつ SERS 基板に滴下した。顕微ラマン分光器（Thermo Fisher Scientific 社製　DXR3）を用いて、レーザー出力 0.5 mW,、励起波長 785 nm、露光回数 16 回 の条件で測定し、最適濃度を決定した。
③HPLC との整合性確立
生体内に多く含まれる分子のアデニンの分析を行った。e-HPLC ことり（㈱ユニフローズ）を用いて分離条件は移動相 20 mM ギ酸アンモニウム:アセトニトリル＝97:3、流量 1 mL/min、測定波長 265 nm として、ドレインチューブから出てくる溶液をくし形基板に滴下して測定した。
④阻害剤を含む混合系による HPLC-SERS 系の評価
ネオスチグミンの HPLC での分離条件の検討を行い 10 mM リン酸バッファー(pH=8.0):アセトニトリル：メタノール＝75:10:15 でまた Pegasil ODS AQ を使用した HPLC で明確なピークが出ることを確認した。HPLC でネオスチグミンを分離してそのサンプルを 0.5U AChE に加えて反応させて生成物のチオコリンのピークを測定した。
３．研究経過および成果の概要
①反応用マイクロウェルの開発
反応用マイクロウェルの開発についてはヌンク社製 72 穴ミニトレイ（容積 10 μL）に直径 1.5 mm の貫通穴を形成して裏面から親水性フィルターを貼り付けて作製した。この構造を採用することにより、ウェル内で反応を行った後に、反応液を陰圧によりフィルターの下側に移動することが可能となった。吸引ゴムから構成される吸引機構をアスピレーターに接続し、0.5 気圧の陰圧により、数秒以内に反応液を移動できることを確認した。SERS アレーについては、ミニトレイの間隔に合わせて配置されたアレーを用意し、上の方からミニトレイを接触さえることで、全ての反応液を同時に SERS 基板に転写できることを確認した。
② AChE を用いての反応プロトコールの確立
阻害反応に適した酵素濃度と基質濃度を検討したところ、濃度 10^{-2} M のACT と 5 U のAChE を用いることにより、生成物であるチオコリンの固有ピークを明確に検出することができるた。一か所に対して 10 s ずつ滴下して領域を移動させて測定を行った。ドレインチューブから出てくる溶液をくし形基板に滴下して測定した。一か所に対して 3 s ずつ滴下して領域を移動させて測定した。
③HPLC との整合性確立
SERS のモデル分子のアデニンやナイアシンを分離してサンプルの分取間隔の検討やサンプルとの反応の方法を検討した。当初予定しているシームレスの反応系を実現するためには、HPLC からの分画量とミニウェルの容積の整合性が重要であることが予想されていたが、HPLC からの液量は一滴あたり 15μL であり過剰であった。ミニウェルの容積は 10μL であるが、②にある方法により反応液を転写する際に容量が数μL を超えると、転写時に隣接する液滴間でコンタミが発生する可能性が高いことが判明した。したがって、HPLC から液量は 1μL 程度と 10 分の 1 に低減することが重要である。これは今後の課題である。
④阻害剤を含む混合系による HPLC-SERS 系の評価
ネオスチグミンのアイソクラティック HPLC システムでの移動相やカラムでの条件検討を行い、HPLC で明確なピークが出ることを確認した。HPLC でネオスチグミンを分離してそのサンプルを

酵素に加えて反応させることで阻害効果を確認することができた。

４．今後の研究における課題または問題点

HPLC から分取するサンプルの液量を 10 分の 1 程度に減らす必要がある。ドレインチューブの分岐機構を導入し 9 割は廃液として 1 割をマイクロウェルの方に導く。マイクロ粒子を使用することで酵素を繰り返し使用することができると考えられるため、酵素を吸着させるのに適したカルボキシル基などで表面修飾された粒子を用いて酵素の吸着を行う。またマイクロウェルから SERS 基板にサンプルを転写する際に吸引ポンプで吸引してから SERS 基板に転写しているが、吸引と転写の工程をワンステップで行う機構が望ましい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

We proposed using SERS to monitor an enzymatic reaction, based on the acetylcholinesterase/acetylthiocholine system because the reaction volume can be reduced by orders of magnitude over the traditional method. This system is for screening inhibitors that could be of medicinal value. There were four subtopics; (a) preparation of a microwell system that allows simultaneous transfer of the end product onto SERS sensors, (b) optimization of the concentration and volume of the AChE/ACT system, (c) transfer of eluents onto the microwell system, and (d) optimization of the HPLC system for separation of potential inhibitors. Results for these subtopics are as follows. (a) We modified a Nunc minitray as a miniwell system. The bottom of each well, 10 μL in capacity, was drilled out and replaced by a filter membrane. A suction system was made to apply negative pressure of 0.5 atm from the bottom, transferring reactants to the lower side of the filter. (b) We have optimized the concentrations of AChE and ACT to allow us to monitor characteristic peaks of the thiocholine. (c) it was important to adjust the volume of the eluent droplet and that of the minitray well. By optimizing the separation capability of the HPLC, we found that the volume of single eluent droplets from the HPLC was about 15 μL,, one every second. For the system in (a) to function properly without cross-contaminations between adjacent wells, the volume had to restricted to a few μL. The discrepancy has not been solved at present. (d) the condition for separating neostigmine has been established with a proper column. Of the four subtopics, the goal was achieved for three. To make the system seamless, it is necessary to reduce the volume of the eluent droplet to below a few μL. This can be accomplished in a number of ways. For example, one can install a T-shaped connector to divert most of the eluent to a waste tank, making use of only 10%. Alternatively, the hydrophobicity of the nozzle from the tube of the HPLC can be adjusted to reduce the amount of individual droplets. Another topic to be undertaken is separation of neostigmine in the presence of other molecules or even in a complex matrix. We need to find out how this would affect the separation capability. We also need to find out whether the SERS substrate may be affected adversely by other ingredients.

小細胞肺がん治療におけるプロテアソーム阻害剤の補完代替成分としてのビタミン E 誘導体の有効性の検討

Investigation of the Efficacy of Vitamin E Derivatives as a Complementary Alternative to Proteasome Inhibitors in the Treatment of Small Cell Lung Cancer.

研究代表者　手島 康佑(健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻)
指導教員　矢野 友啓

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ビタミン E 誘導体　Vitamin E derivatives
②難治性がん　Refractory cancer
③小胞体　Endoplasmic reticulum
④小胞体ストレス応答　Unfolded protein response
⑤アポトーシス　Apoptosis

Ⅲ）2024 年度交付額／630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

難治性がん細胞株に対する小胞体ストレス誘導を介したビタミン E 誘導体による抗腫瘍効果の検討, 第 34 回ビタミン E 研究会 愛知 2025 年 1 月(口頭発表)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

生体内のタンパク質が固有の機能を発揮するためには、適切に折りたたまれた高次構造を取る必要がある。小胞体(ER)は、タンパク質の適切な折りたたみを行うと同時に、折りたたみ異常な不良タンパク質の管理をしているが、細胞内外から様々なストレスがかかると ER 内に不良タンパク質が蓄積し ER ストレスが生じる。ER ストレスが生じると、通常、細胞はタンパク質の折り畳み直しや合成抑制などの ER ストレス応答(UPR)や不要なタンパク質を選択的に分解するプロテアソームによりストレスを軽減するが、不良タンパク質の蓄積が過剰もしくは継続的になると、細胞はアポトーシス(細胞死)を引き起こす。がん細胞が形成しているがん微小環境では、低酸素やグルコース飢餓などの微小環境ストレスに晒されやすくなっており、UPR やプロテアソームは、がん微小環境ストレスに対する応答として働いていることから、がん治療の標的として UPR が注目されている。

一方、トコトリエノール(T3)は強力な抗酸化作用に依存しない多様な生理機能を有しているが、固有の強い抗酸化作用により生体内での安定性に課題があるとされてきた。我々の研究室では、生体内での安定性の向上と抗酸化作用非依存的な機能の解析を目的に、α-T3 の抗酸化活性部位にコハク酸をエーテル結合させた誘導体(α-T3E)を合成した。α-T3E は、先行研究において悪性胸膜中皮腫細胞株の ER ストレス関連タンパク質に影響を与えたことから、難治性がん細胞株において ER ストレスを誘導する可能性が示唆されている。しかしながら、他の難治性がん細胞株に対する作用は検討されていないことから、本研究では、いずれも難治性とされている、小細胞肺がん、去勢抵抗性前立腺がん、膵臓癌に着目し、各難治性がん細胞株を用いてα-T3E による ER ストレス誘導を介した抗腫瘍効果を検討した。

２．研究方法

細胞株には、難治性がん細胞株としてヒト小細胞肺がん株 1 株（SCLC 株)、去勢抵抗性ヒト前立腺がん細胞株 1 株（PC-3 株)、ヒトすい臓がん細胞株 1 株（MIA Paca-2 株）を使用し、また先行研究において抗腫瘍効果が確認されているヒト非小細胞肺がん細胞株（A549 株）を用いて実験を行った。α-T3E はエタノールに溶かして使用した。

Ⅰ）α-T3E による細胞生存活性への影響

α-T3E を 0, 5, 10, 20, 40μM で調製し、24h 処理後の細胞生存活性を WST-8 法によって測定した。

Ⅱ）α-T3E による ER ストレス関連タンパク質発現への影響

ER ストレスへの影響を調べるため、α-T3E を 0, 5, 10μM(MIA PaCa-2, PC-3)および 0, 10, 20μM(SCLC 株, A549)で調製し、24h 処理後の ER ストレス関連タンパク質の発現を Western Blotting で測定した。

Ⅲ）α-T3E によるアポトーシス関連タンパク質発現への影響

アポトーシスへの影響を調べるため、α-T3E を 10μM(MIA PaCa-2, PC-3)および 20μM(SCLC 株, A549)で調製し、24h 処理後の Cleaved Caspase-3 のタンパク質発現を Western Blotting で測定した。

Ⅳ) ER ストレス阻害下でのα-T3E によるアポトーシスへの影響

ER ストレス誘導がα-T3E による抗腫瘍効果の主な作用点であるかを調べるため、4-PBA(ER ストレス阻害剤)およびα-T3E(Ⅲと同濃度)併用下での細胞周期解析をフローサイトメトリーで行った。

３．研究経過および成果の概要

Ⅰ）α-T3E による細胞生存活性への影響

α-T3E は各難治性がん細胞株に対して、処理濃度依存的に細胞生存活性抑制作用を示した。このことから、α-T3E は難治性がん細胞株に対して抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

Ⅱ）α-T3E による ER ストレス関連タンパク質発現への影響

α-T3E は各難治性がん細胞株において、一部の ER ストレス関連タンパク質(BiP, eIF2α/p-eIF2α, ATF4, CHOP)の発現量に対して処理濃度依存的な影響を与えることが示された。このことから、α-T3E は各難治性がん細胞株に対して処理濃度依存的に ER ストレスを誘導することが示唆された。

Ⅲ）α-T3E によるアポトーシス関連タンパク質発現への影響

α-T3E は各難治性がん細胞株においてアポトーシスにおいて必要不可欠な Cleaved Caspase-3 を発現させた。このことから、α-T3E は各難治性がん細胞株に対してアポトーシスを引き起こす可能性が示唆された。

Ⅳ) ER ストレス阻害下でのα-T3E によるアポトーシスへの影響

ER ストレス阻害剤およびα-T3E 併用下での細胞周期を、フローサイトメトリーを用いて解析したところ、α-T3E および 4-PBA を併用処理した PC-3 および SCLC 細胞株においてα-T3E 単剤処理と比較して sub-G1 期細胞の割合が減少する傾向が示された。このことから、ER ストレス誘導はいくつかの難治性がん細胞株においてα-T3E による抗腫瘍効果の主な作用点である可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、方法および結果 II)において細胞株ごとにα-T3E による ER ストレス関連タンパク質の発現レベルへの影響が異なることが示されたため、プロテアソーム阻害剤の補完代替成分としてのα-T3E の有効性ではなく、ER ストレス誘導剤としてのα-T3E の有効性を検討した。結果 IV)ではα-T3E および 4-PBA を併用した PC-3 および SCLC 細胞株においてのみ ER ストレス阻害によるアポトーシスの減少傾向が示されたが、MIA PaCa-2 および A549 ではアポトーシスが検出されなかったことから、両細胞株における ER ストレス誘導はアポトーシスに至るほどではない可能性が示唆された。そのため、今後の研究では細胞株ごとのストレス感受性や抗アポトーシス因子の発現についての検討を行う必要があると考えられる。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

In order for proteins in vivo to perform their specific functions, they need to take on an appropriately folded higher-order structure. The endoplasmic reticulum (ER) is responsible for proper folding of proteins as well as for managing misfolded proteins. However, excessive or continuous accumulation of defective proteins leads to apoptosis. The cancer microenvironment formed by cancer cells is susceptible to microenvironmental stresses such as hypoxia and glucose starvation. Since the UPR and proteasomes work as a response to cancer microenvironmental stresses, the UPR has attracted attention as a target for cancer therapy.

On the other hand, tocotrienol (T3) has diverse physiological functions independent of its strong antioxidant effect, but its inherent strong antioxidant effect has been considered a challenge to its stability in vivo. In our laboratory, we synthesized an ether-linked derivative of α-T3 with succinic acid (α-T3E) to improve its in vivo stability and to analyze its antioxidant-independent functions. α-T3E has been shown to affect ER stress-related proteins in malignant pleural mesothelioma cell lines in a previous study This suggests that α-T3E may induce ER stress in refractory cancer cell lines. However, the effects of α-T3E on other refractory cancer cell lines have not been investigated. In this study, we focused on small cell lung cancer, castration-resistant prostate cancer (PC-3 cell line), and pancreatic cancer (MIA PaCa-2 cell line), which are all considered refractory, and investigated the antitumor effects of α-T3E through induction of ER stress using each refractory cancer cell line.

α-T3E showed treatment concentration-dependent inhibition of cell viability against each refractory cancer cell line. This suggests that α-T3E exerts antitumor effects against refractory cancer cell lines. In addition, α-T3E was shown to exert treatment concentration-dependent effects on the expression levels of some ER stress-related proteins (BiP, eIF2α/p-eIF2α, ATF4, and CHOP) in each refractory cancer cell line. To determine whether induction of ER stress is the main point of action of the antitumor effect of α-T3E, cell cycle analysis was performed under combined treatment with an 4-PBA(ER stress inhibitor) and α-T3E. The results showed that the percentage of sub-G1 phase cells in PC-3 and SCLC cell line tended to decrease under the combination treatment compared to α-T3E monotherapy.

骨折経験が“次なる骨折”を導く分子メカニズムの解明

Elucidation of the molecular mechanism by which a fracture experience leads to “the next fracture”

研究代表者　八嶋　奈央（健康スポーツ科学研究科　健康スポーツ科学専攻）
指導教員　大迫　正文

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①　骨損傷
②　骨修復
③　脛骨
④　腰椎
⑤　組織学的分析

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・八嶋 奈央, 他 : ラット脛骨骨損傷モデルにおける骨形成過程の組織学的特徴. 第 33 回日本柔道接骨医学会学術大会, 東京, 2024 年 11 月. 口頭発表.

・Scopus 系国際雑誌に投稿予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

1. イントロダクション

一般に、高齢者では加齢に伴って骨密度が低下し、転倒のような強い刺激が加えられるとしばしば骨折を引き起こし、その好発部位としては椎骨や大腿骨頚部、上腕骨外科頚、前腕骨遠位部、肋骨が挙げられる。それらの中で椎骨の骨折は、椎体の前方部が上下方向からの機能圧に耐えきれずにつぶれ、この椎体前半部の圧迫骨折が複数個にみられることによって円背が生じる。また、四肢骨の骨折既往歴のある人は、既往歴のない人より椎骨の骨折率が高いことが報告されている。従って、本研究は既存骨折が椎体骨折の発生率を高める要因を明らかにすることを目的とした。まず、本研究における基礎的研究の一端として、骨折の状態をシミュレートした骨損傷モデルラットを作製し、その骨修復過程の経時変化を組織学的に検討した（課題 1）。さらに、この人為的な骨損傷が、遠隔の腰椎椎体に及ぼす影響を検討した（課題 2）。

2. 研究方法

（課題 1）6 週齢の Wistar 系雄性ラット（n=40）を使用した。1 週間の予備飼育期間を設け、術前観察用のラット（Control）を除くすべてを骨損傷モデルの作製に用いた。術後 3、5、7、10、14、21 および 28 日目に、CO_2吸入によって安楽死を行い、両側脛骨を摘出した（各時点 n=5）。

（課題 2）6 週齢の Wistar 系雄性ラット（n=36）を使用した。1 週間の予備飼育期間を設け、脛骨骨損傷群（BI）および対照群（CO）に分類した。実験開始 7 日目に、CO_2吸入によって安楽死を行い、腰椎を摘出した。

3. 研究経過および成果の概要

（課題 1）術後 5 日目に炎症期から骨形成期への移行が認められ、骨孔深部に形成された新生骨が 7 日目には骨孔表面にまで拡大し、開放状態であった骨孔を急速に狭小化させた。10 日目以降は、骨孔深部の新生骨が減少する一方、骨孔表面での骨形成が続き、28 日目には外表面上ほぼ完全に修復されたように見えたが、断面上では構造的にも質的にも未だ修復途上であることが示唆された。本研究の結果から、骨孔の観察手法や視点の違いによって得られる所見が異なることが示され、本モデルの正確な修復プロセスをよりよく把握するためには、その三次元的な組織学的特徴と成熟度を十分に考慮する必要があることが示唆された。

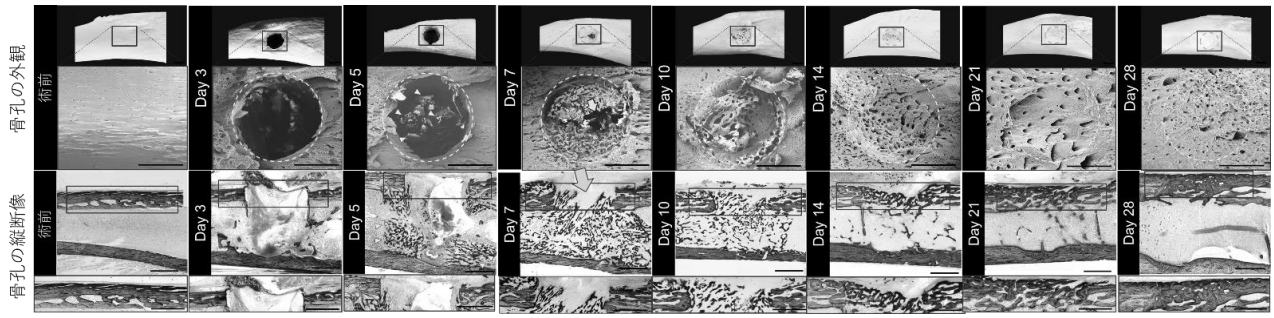


図 1. 骨孔の修復過程

（課題 2）　CO の前方皮質骨の中でも、骨膜側は胎児骨様にトルイジンブルー（TB）の色素に濃染し、骨髄側は淡く染色された。その TB の色素に濃染する領域は、BI では皮質骨内に骨髄腔（血管腔）が多く認められ、粗造な状態にあった。それに対して、腰椎体の後方の皮質骨の厚さはいずれの群も薄く、骨膜側と骨髄側で染色性および構造に差異は認められず、全体的に淡くメタクロマジーを起こし、緻密な構造であった。このことから、脛骨骨損傷は発育期ラットにおける腰椎椎体の構造および機能に影響を及ぼし、骨の脆弱化をもたらす可能性が示唆された。

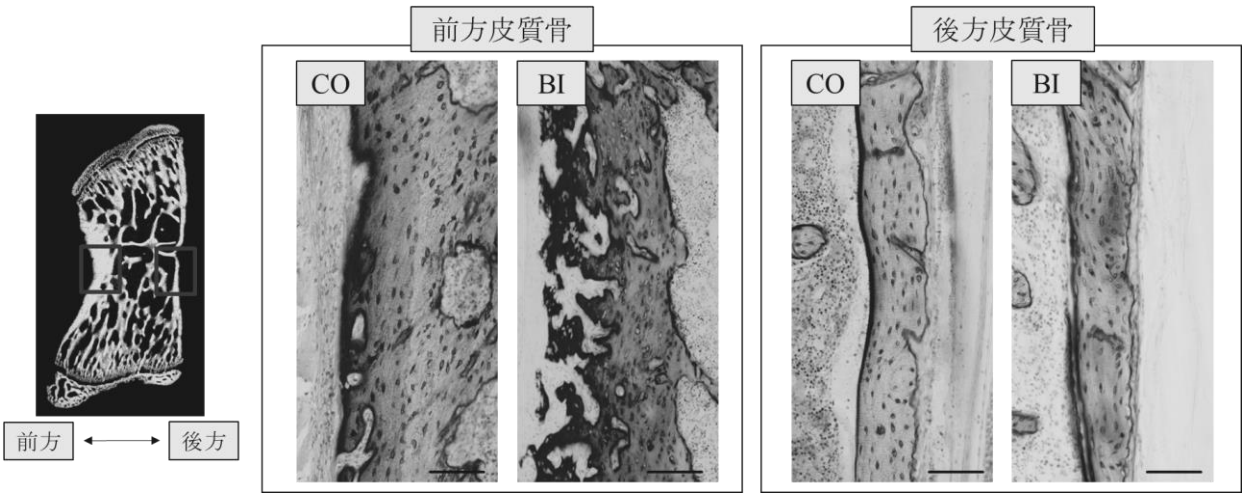


図 2. 皮質骨断面構造の比較

4. 今後の研究における課題または問題点

前述のように椎体前方皮質骨の中でも、前半部は胎児骨のような染色性を示すことに加え、椎体皮質骨内に血管腔や骨髄腔が占める割合が高まり、骨の基質が減少することが観察された。しかし、その胎児骨のような染色性を示す骨に含まれる椎体の前半および後半部の線維成分および無定型

基質が何であるかは明かにされていない。さらに、非接触的に生体内への通電を可能とする装置としてベクトルポテンシャル（VP）通電装置の開発が進められている。本装置による通電刺激は、侵襲性が低いことから骨折患者への応用が期待される。これまでの研究により、VP 通電装置による通電刺激がラット脛骨骨損傷の治癒促進に有効であることが示されているが、骨損傷後の腰椎への効果は明らかでない。従って、今後はこれらの課題について検討を進める予定である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）
Bone mineral density decreases with aging, increasing the risk of fractures in the elderly, particularly in the vertebrae, femoral neck, proximal humerus, distal forearm, and ribs. Vertebral fractures often occur due to mechanical stress on the anterior vertebral body, leading to compression fractures and kyphosis. Moreover, individuals with a history of limb fractures have a higher incidence of vertebral fractures than those without. Therefore, this study aimed to investigate whether pre-existing fractures contribute to the incidence of vertebral fractures. As a fundamental study, we developed a bone injury model in rats to simulate fracture conditions and analyzed the histological changes during the healing process (Study 1). Additionally, we examined the effects of this induced bone injury on distant lumbar vertebrae (Study 2). In Study 1, histological analysis revealed that the transition from the inflammatory phase to the bone formation phase occurred by postoperative day 5. Newly formed bone in the deep intramedullary region expanded toward the defect site by day 7, rapidly narrowing the bone cavity. By day 28, the external surface appeared nearly restored; however, structural and qualitative observations suggested that complete healing had not yet been achieved. These results indicate that a precise assessment of the bone healing process requires a three-dimensional histological evaluation, considering both structural maturity and tissue characteristics. In Study 2, toluidine blue staining showed that the periosteal side of the anterior cortical bone in the control group exhibited staining characteristics similar to fetal bone, while the marrow side stained more lightly. In the tibial injury group, the anterior cortical bone contained more marrow cavities, resulting in a roughened structure. In contrast, the posterior cortical bone of the lumbar vertebrae remained thin in both groups, showing no significant differences in staining properties or structure. These findings suggest that tibial bone injury may affect lumbar vertebral structure and function in growing rats, potentially leading to increased bone fragility. Future studies will focus on identifying the fibrous components and amorphous matrix within the anterior cortical bone of the vertebral body. Additionally, we will investigate the potential of vector potential (VP) electrical stimulation, a non-contact stimulation device, in promoting bone healing. Previous studies have shown that VP stimulation effectively accelerates tibial bone healing in rats; however, its impact on vertebral bone repair remains unclear. Further research is needed to clarify these effects and explore therapeutic applications for fracture patients.

去勢抵抗性前立腺がんにおける新規治療戦略の構築

Development of novel therapeutic strategies for castration-resistant prostate cancer

研究代表者　服部　あすか(健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻博士後期課程)
指導教員　矢野　友啓

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①抗体薬物複合体（ADC）　antibody-drug conjugate
②上皮細胞接着分子（EpCAM）　Epithelial cell adhesion molecule
③去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）　Castration-resistant prostate cancer
④大腸がん　colorectal cancer
⑤幹細胞　stem cell

Ⅲ）2024 年度交付額／630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
抗 EpCAM 抗体薬物複合体による大腸がん治療効果の検討
日本薬学会第 145 年会　2025 年 3 月 27 日（予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

前立腺がんは、男性ホルモン（アンドロゲン）依存性がんであるため、初期治療においては、アンドロゲン遮断療法（ADT）が効果的である。しかしながら、多くの場合、次第にアンドロゲン非依存性増殖能を獲得し、ADT に対して抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）に移行する（Int J Biol Sci. 2015 Aug 1;11(10):1160-70.）。初期前立腺がんの 5 年生存率は 99%と非常に高いが、CRPC 患者の多くは 2～3 年で死に至る（N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.）。

CRPC の発症には、がん幹細胞が深く関与していると考えられている（Stem Cells. 2018 Oct;36(10):1457-1474.）。がん幹細胞は、自己複製能を示すだけでなく、異種がん細胞への分化能も有しており、不均一な腫瘍組織を形成する（Cancer Res. 2006 Oct 1;66(19):9339-44.）。様々な表現型を組み合わせた腫瘍組織は、細胞毒性物質の解毒・排出を仲介する能力、酸化ストレスへの耐性、迅速な DNA 修復能等の特性を獲得し、治療介入への抵抗性を高める（Cancer Sci. 2016 Jan;107(1):5-11.）。

前立腺がん幹細胞においては、上皮細胞接着分子（EpCAM）の高発現が報告されている（Stem Cell Res Ther. 2020 Mar 17;11(1):123.）。EpCAM は、前立腺がんを含む多くの悪性上皮腫瘍細胞の表面に発現する膜貫通糖タンパク質であり、がん細胞では、正常細胞の 100～1000 倍に発現が上昇している。EpCAM 発現レベルの上昇は、c-Myc やサイクリン A、サイクリン E 等の細胞周期制御因子の亢進を介して、細胞増殖を促進する。また、免疫逃避や上皮間葉転換の誘導による浸潤・転移にも関与していることが報告されている（Med Oncol. 2023;41(1):35.）。

本研究では、EpCAM を標的抗原とした抗体薬物複合体（ADC）を治療薬候補とし、CRPC 幹細胞を標的とした治療の有効性を検討することとした。また、前立腺がんに加えて、EpCAM の高発現が報告されている大腸がんに対する治療効果についても検討した。ADC は、標的認識及びデリバリー機能を担当する抗体と、薬効を担当する細胞障害性薬物を結合させた医薬品であり、両者を組み合わせることで、正常細胞を傷害することなく、がん細胞への攻撃が可能となる（Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 22;7(1):93.）。

２．研究方法

１）CRPC 幹細胞の作製

先行研究において、PSA をほとんど、もしくは全く発現しない前立腺がん細胞は、アンドロゲン遮断（去勢）に抵抗性であり、かつ幹細胞特性を有していることが報告されている（Cell Stem Cell. 2012 May 4; 10(5): 556-569.）。上述の先行研究を参考に、ゲノム編集により前立腺がん細胞株（LNCaP、22rv1）の PSA をノックアウトし、CRPC 幹細胞の作製を試みた。

２）ADC の作製及び解析

本研究では、バイオマーカー測定用に作製した抗 EpCAM 抗体を ADC の作製に転用した。ADC に適した抗体を探索するため、抗 EpCAM 抗体ライブラリに存在する複数の抗 EpCAM 抗体について、フローサイトメトリー法により抗体内在化効率を評価した。

評価結果に基づいて選択された抗 EpCAM 抗体に、微小管重合阻害剤である DM1 を付加し、ADC を作製した。ADC の抗体薬物比（DAR）は、吸光分析法を用いて算出した。

３）ADC の薬効及び安全性評価

大腸がん細胞株において、フローサイトメトリー法及び qPCR 法による EpCAM 発現レベル解析を行った。

解析結果に基づいて選択した大腸がん細胞株をマウスに移植し、担がんマウスを作製した。担がんマウスに ADC を投与し、4～18 日後の腫瘍重量及び体重の測定を行った。また、マウスの血液を採取し、肝機能マーカー及び腎機能マーカーの解析を行った。

３．研究経過および成果の概要

１）CRPC 幹細胞の作製

前立腺がん細胞株 LNCaP 及び 22rv1 の PSA をノックアウトすることにより、CRPC 幹細胞の作製を試みた。22rv1 については、PSA ノックアウト細胞の作製が完了した。LNCaP については、シングルセルクローニングまで完了した。

２）ADC の作製及び解析

認識エピトープとアフィニティの異なる 5 種類の抗ヒト EpCAM 抗体のうち、1B7 抗体の抗体内在化効率が最も高かったため、1B7 抗体に微小管重合阻害剤の DM1 を付加して、ADC を作製した（以下、1B7-DM1）。1B7-DM1 の平均 DAR 値は、8.0 と算出された。

３）1B7-DM1 の薬効及び安全性評価

EpCAM 発現解析を行った 4 種類の大腸がん細胞株のうち、DLD-1 において最も高い EpCAM 発現が確認されたため、DLD-1 をマウスに移植し、担がんマウスを作製した。

担がんマウスに、1B7-DM1 を投与したところ、投与量依存的な腫瘍退縮が認められた。一方で、体重の減少や、肝機能マーカー（AST、ALT、ALP）及び腎機能マーカー（UN、CRE、UA）に

大きな変化はなく、1B7-DM1 の安全性が確認された。

４．今後の研究における課題または問題点

CRPC 幹細胞を標的とした研究を確実かつ効率的に遂行するため、幹細胞特性を安定的に示す CRPC 幹細胞株の作製を行うことにした。しかしながら、前立腺がん細胞株へのゲノム編集において期待した結果が得られず、時間を要している。前立腺がん幹細胞における EpCAM の高発現は既知であることから、時間を有効に活用するため、CRPC 幹細胞株の作製と並行して、EpCAM を標的抗原とした ADC を用いた大腸がん治療の有効性について検討を進めた。ADC の作製と解析は実施済であり、EpCAM 高発現大腸がんに対する有効性も確認できていることから、CRPC 幹細胞の作製が完了次第、前立腺がん幹細胞に対する治療の有効性についても検討を行う。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is lethal and refractory to therapy. Its occurrence is frequently explained by the presence of prostate cancer stem cells. To reduce the risk of CRPC, a direct elimination strategy of cancer stem cells is needed, but a promising approach to target cancer stem cells has not yet been established. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is a single transmembrane glycoprotein expressed on the surfaces of most malignant epithelial tumor cells, including prostate cancer cells. EpCAM is upregulated 100–1000 folds in cancer cells compared to normal cells. Therefore, it is known as a candidate target molecule for cancer therapy.

In this study, we aimed to prepared an antibody-drug conjugate (ADC) in which the microtubule polymerization inhibitor DM1 was conjugated to an anti-EpCAM antibody, and investigated its therapeutic efficacy against prostate cancer. In addition to prostate cancer, we also examined its therapeutic effect on colorectal cancer, which has been reported to express high levels of EpCAM. ADCs are pharmaceutical agents that combine an antibody responsible for target recognition and delivery with a cytotoxic drug responsible for therapeutic effects.

Referring to previous studies, we attempted to establish a CRPC (castration-resistant prostate cancer) stem cell by knocking out PSA in prostate cancer cells. However, genome editing of prostate cancer cell lines did not yield the expected results, leading to a longer-than-anticipated timeline. Since high expression of EpCAM in prostate cancer stem cells is already known, we decided to efficiently use our time by simultaneously investigating the therapeutic efficacy of EpCAM-targeting ADCs for colorectal cancer while continuing the development of the CRPC stem cells.

Among five types of anti-human EpCAM antibodies with different recognition epitopes and affinities, the 1B7 antibody, which demonstrated the highest internalization efficiency, was conjugated with DM1 to produce the ADC (hereafter referred to as 1B7-DM1). We evaluated the antitumor efficacy and safety of 1B7-DM1 in DLD-1 tumor-bearing mice, a colorectal cancer cell line with high EpCAM expression. As a result, dose-dependent tumor regression was observed with 1B7-DM1 administration. Furthermore, there were no significant changes in body weight, liver function markers (AST, ALT, ALP), or kidney function markers (UN, CRE,

UA), confirming the safety of 1B7-DM1.

Although we were unable to proceed as planned with evaluating the therapeutic effects of the ADC on prostate cancer stem cells, the ADC production and analysis have been completed, and its efficacy against EpCAM-high-expressing colorectal cancer has been confirmed. Once the preparation of CRPC stem cells is completed, we will also evaluate the therapeutic efficacy of the ADC on prostate cancer stem cells.

黒ショウガ由来ポリメトキシフラボノイドによる、熱中症予防効果の検討

Prevention of Heat Stroke by Polymethoxyflavonoids from Black Ginger

研究代表者　大町　憲智（健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻）
指導教員　加藤　和則

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日
Ⅱ）キーワード／①黒ショウガ　*Kaempferia parviflora*
②ポリメトキシフラボノイド　Polymethoxyflavone
③熱中症　Heat Stroke
④酸化ストレス　Oxidative Stress
⑤血管内皮細胞　Vascular Endothelial Cell
Ⅲ）2024 年度交付額／499000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
・2024 年度　修士学位論文口述試問

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年の地球温暖化に伴い、日本では毎年多くの熱中症による救急搬送者数が確認されており、深刻な社会問題となっている。主な発症要因は高温多湿環境下で体温調節機能や体液調節機構が破綻することである。その一例として、細胞内のミトコンドリアの電子伝達系が暑熱ストレスによるダメージを受け、活性酸素種(ROS)の漏出が酸化ストレスを誘発し、細胞膜脂質や DNA、タンパク質の損傷を引き起こすことが報告されている。

ポリメトキシフラボノイド(Polymethoxyflavone: PMF)はポリフェノールの一種であり、C6-C3-C6 のフラボン基本骨格にメトキシ基(-OCH_3)が複数個付加した化合物で、様々な植物に含まれている。PMF は、抗酸化作用、抗炎症作用、代謝促進作用を有するとされ、暑熱環境下に適応するための特異的な代謝産物を産生している可能性がある。本研究では、タイやラオスにおいて古くから滋養強壮や体力回復のための民間薬として利用されてきた黒ショウガ(Kaempferia parviflora)に着目し、その主要成分である PMF の暑熱ストレスに対する細胞保護効果を検討した。本研究では、黒ショウガに含まれる 8 種類の PMF について、暑熱ストレス下での血管内皮細胞に対する保護効果を評価するとともに、効果を示した PMF の具体的な作用機序を解明することを目的とした。

２．研究方法

本研究では血管内皮細胞としてヒト臍帯静脈内皮細胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells: HUVEC)を用いた。血管内皮細胞は酸化ストレスや炎症刺激に対して脆弱であることが知られており、暑熱環境下においても細胞死や機能障害が生じやすいことが報告されている。本研究の導入実験においても、41℃ 2 日間の暑熱負荷条件下で細胞生存率の著しい低下が確認された。そこで本研究では、8 種類の黒ショウガ由来 PMF 添加群と未添加群をそれぞれ同条件の暑熱環境下で培養し、細胞生存率の比較を行うことで細胞保護効果の検討を行った。また、細胞保護効果の見

られた PMF 群の作用機序を解明するため、暑熱環境下におけるミトコンドリア ROS 産生量の比較、酸化ストレス関連因子や暑熱ストレス関連因子のタンパク発現量の比較を行った。

３．研究経過および成果の概要

8 種類の黒ショウガ由来 PMF のうち、5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone(5(OH),3,7-DiMF)において、暑熱環境下での細胞保護効果が確認された。さらに、5(OH),3,7-DiMF を添加した細胞において、暑熱環境下における ROS の産生量増加が抑制されたことから、5(OH),3,7-DiMF は暑熱環境下において抗酸化作用をもつことが示唆された。そこで、暑熱環境下におけるタンパク発現量の変化を検討した結果、ミトコンドリア ROS の除去に関連する SIRT1、SOD2、NRF2、熱ストレスに関連する HSP70、HSP90 は増加した。また、細胞増殖に関わり、HSPs の転写制御因子である HSF1 の働きを促進する、Akt の発現量は減少した。これらのタンパク発現量の変化は、5(OH),3,7-DiMF 処理によって、SIRT1、SOD2、NRF2 においては抑制、HSP70 においては促進、Akt においては抑制された。この結果から、5(OH),3,7-DiMF は、本研究において検討したものとは別の経路を介した抗酸化作用と、Akt を介した HSP70 の発現促進効果の相乗によって、暑熱環境下における細胞保護効果を発揮したと考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、暑熱環境による酸化ストレスに着目し、5(OH),3,7-DiMF が暑熱環境下における HUVEC のミトコンドリア ROS 産生量の増加を抑制することを確認した。一方で、ミトコンドリア ROS の除去に関連する SIRT1、SOD2、NRF2 の発現量は、5(OH),3,7-DiMF の添加によって増加することはなかったため､別の経路から暑熱環境による ROS 産生が抑えられた可能性があり、今後の検討課題となっている。次に、Akt を介した HSP70 発現量の増加も、細胞生存率の維持に繋がったと考えられるが､ミトコンドリア ROS の産生抑制と HSP70 の発現量増加との関連性についても、さらなる検討を行う必要がある。また本研究では、暑熱環境下における細胞生存率が最も高かった、5(OH),3,7-DiMF を添加した場合に条件を絞ったが、他の 7 種類の黒ショウガ由来 PMF を添加した場合や、それぞれ添加濃度を変更した場合についても検討し、比較していく必要がある。さらに、これらの実験結果は、41℃ 2 日間という比較的長時間の暑熱環境条件下におけるものだが、熱中症とは通常数時間の暑熱負荷によって発症するものであり、実際に熱中症と同程度の暑熱負荷条件において同様の結果が得られるかは明らかになっていない。また、黒ショウガ由来の成分はサプリメントとして販売されているものが多く、安全性については担保されているが、本研究に使用した成分が実際にどれだけの濃度で生体に好影響を与えるのか検討する余地がある。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Heat stroke has become a serious public health issue in Japan due to global warming. Rising temperatures and prolonged exposure to high heat conditions have led to an increase in the number of heat-related illnesses. One of the primary causes of heat stroke is oxidative stress induced by heat stress, which damages mitochondria, leading to excessive production of reactive oxygen species (ROS). These ROS are highly reactive molecules that can cause significant cellular damage, including lipid peroxidation, DNA fragmentation, and protein degradation. Such damage can impair cellular functions and lead to apoptosis or necrosis,

ultimately resulting in organ failure in severe cases.

Polymethoxyflavones (PMFs) are a specific class of polyphenols that are found in various plants, particularly citrus fruits and medicinal herbs. They have been studied extensively for their potential health benefits, including their antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic regulatory properties. Among them, black ginger (*Kaempferia parviflora*), a traditional medicinal plant used in Southeast Asia for centuries, is known to contain several types of PMFs. These compounds are believed to contribute to the plant's ability to survive in high-temperature environments, which suggests their potential role in protecting human cells from heat stress as well.

This study aimed to evaluate the protective effects of eight PMFs extracted from black ginger on human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) under heat stress conditions (41°C for two days). Cell viability assays and ROS measurements were conducted to assess oxidative stress levels, while Western blot analysis was used to examine protein expression changes related to oxidative and heat stress responses.

Among the eight PMFs tested, **5-Hydroxy-3,7-Dimethoxyflavone (5(OH),3,7-DiMF)** demonstrated the most significant protective effect against heat stress-induced damage. The addition of 5(OH),3,7-DiMF led to a suppression of ROS production and affected the expression levels of key proteins: SIRT1, SOD2, and NRF2 (oxidative stress-related) were downregulated, whereas HSP70 (heat stress-related) was upregulated. Additionally, Akt, a key protein involved in cell survival and heat shock protein regulation, maintained its expression level, suggesting that 5(OH),3,7-DiMF exerts its protective effects through both antioxidant activity and the enhancement of HSP70 expression via Akt signaling.

Future studies should explore the precise mechanisms underlying ROS suppression by 5(OH),3,7-DiMF and examine its effectiveness under short-term heat stress conditions similar to real-life heat stroke scenarios. Additionally, further research on the bioavailability of this compound in the human body and its potential application in functional foods or supplements would be beneficial.

変形性膝関節症を予防する方法論の提案―関節の保護機構に焦点を当てて―

Proposal of a Methodology to Prevent Osteoarthritis of the Knee ― Focusing on the Protective Mechanisms of the Joint ―

研究代表者　松永　拓也（健康スポーツ科学研究科健康スポーツ科学専攻）
指導教員　大迫　正文

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ラット　rat
②脛骨関節軟骨　tibial articular cartilage
③変形性関節症　osteoarthritis
④予防法　precautionary measures
⑤関節保護機構　joint protection mechanism

Ⅲ）2024 年度交付額／　630000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1.　松永拓也、南園航、八嶋奈央、水藤飛来、中井真悟、大迫正文、通常飼育ラットにおける脛骨関節軟骨の構造におよぼす Vector potential 通電刺激の影響、第 33 回日本柔道整復接骨医学会学術大会、2024 年 11 月、東京

2.　松永拓也、水藤飛来、八嶋奈央、呂嘉崢、大迫正文、発育期ラット関節軟骨におけるルブルシンの局在と構造変化に関する研究、第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2024 年 3 月、沖縄

3.松永拓也、水藤飛来、南園航、八嶋奈央、中井真悟、大迫正文、発育に伴うラット関節軟骨の組織学的構造変化―石灰化層の変化を中心に―、第 32 回日本柔道整復接骨医学会学術大会、2023 年 12 月、愛知

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

【背景】変形性関節症（KOA）は、膝関節に発症し、健康寿命を低下させる疾患であり、世界における罹患者数は約 3 億人に達し、我が国の有病率も人口の約 21%と報告されている（Sabha ら,2022）。さらに、KOA は、国内外においてこの後も高齢化に伴って患者数が増加する傾向にあるため、近年における KOA の研究では治療法だけでなく、予防法にも焦点が当てられている。その代表的な方法として、今日、KOA の療法にはヒアルロン酸注射が用いられるが(Victor M,2010)、その効果は個人差が激しく、その療法は未だ確立されていない。その問題点を解決するには、療法効果を正確に判定できる形態学および生化学的に揺るがない指標を作成しなければならないが、この両者を同時に確立した報告はない。KOA は、半月板や前十字靭帯損傷、肥満などを原因とする過剰な機械的刺激が膝関節に介達されることによって発症する。事実、過剰な機械的刺激は軟骨基質の分解と、軟骨細胞の死滅を促し、関節軟骨における基質の石灰化を進行させることで、関節軟骨全体の厚さを減少させる。従って、KOA の発症予防には以下の 2 点が重要であると考えられる。

このことから関節軟骨の厚さと軟骨基質に着目した、有効な予防法の開発が急務である。そのような中、ベクトルポテンシャル（VP）という新たな物理療法機器が開発されたが、VP が脛骨関節軟骨にどのような影響を及ぼすかについては不明である。【目的】本研究は、通常飼育ラット脛骨

関節軟骨の構造に及ぼす VP 通電刺激の影響について検討することを目的とした。

２．研究方法

【方法】Wistar 系雄性を材料とし、通常飼育群（CO）と通常飼育中の VP 通電刺激群（COVP）の 2 群（各 6 頭）ずつに分類した。さらに、COVP は、非接触性の VP 通電装置により、30 分/日、5 日/週、3 週間通電した。通電条件は直流、0.12mA、であった。実験期間終了後、動物は炭酸ガス吸引により安楽殺させ、脛骨を摘出し、種々の観察用標本を作製し、組織学的および免疫組織学的に脛骨関節軟骨を観察および分析した。

３．研究経過および成果の概要

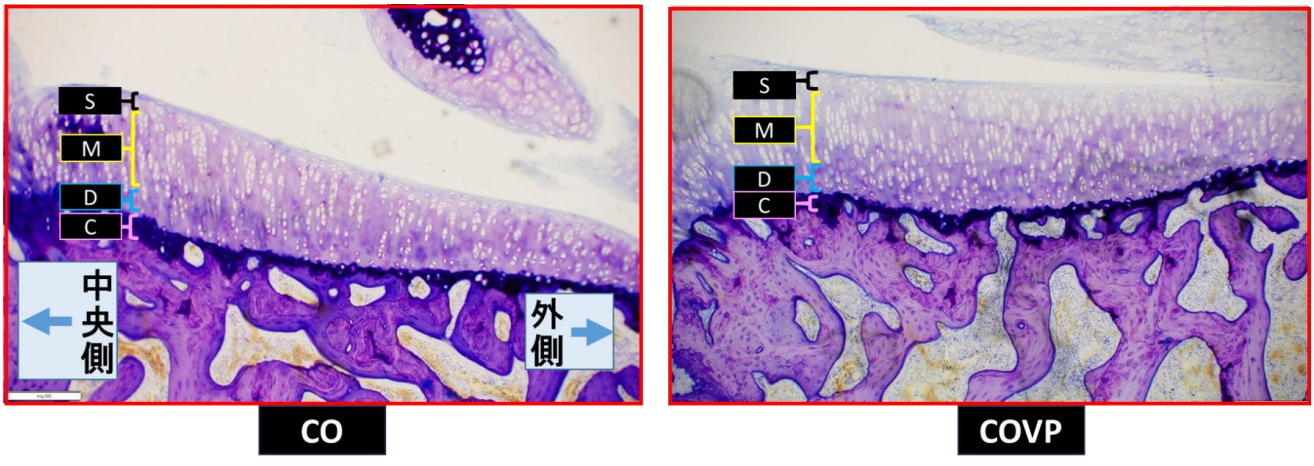
脛骨の内側関節軟骨の内外的中央部で、CO と VP 両群の関節軟骨の厚さを比較すると、VP の方が厚かった（図 1）。また、関節軟骨各層の厚さを比較すると、表層、深層および石灰化層には群間に差がほとんど認めらなかったが、中間層は VP で顕著に増加した。各層の細胞の大きさについては、VP の方がいずれの層においてもやや大きかった。

各層別に細胞の大きさ、形状、細胞の密度ならびに基質の染色性を比較し、以下のような所見が得られた。表層では CO の細胞は楕円形で小型であるのに対して、VP は CO よりやや大型で球形をなし、細胞の間隙が VP の方が広かった。また、基質の染色性は、CO は淡い青色を示しているが、VP は CO より濃い青色に染まった。

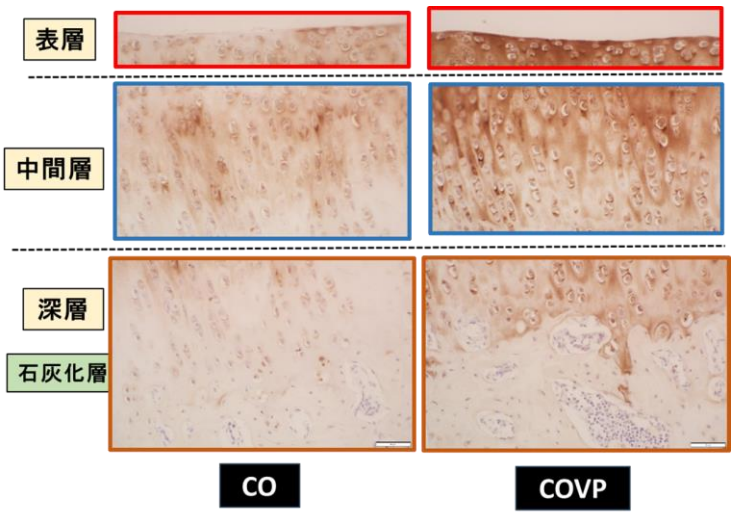
中間層の細胞は、表層とは異なって必ずしも VP の方が大きいということはなく、逆に VP ではやや小型のものが多く認められた。細胞の形状は、CO が球形に近いのに対して、VP は上下方向に長い楕円形をなすものが多く、密度も CO に比べて高かった。CO では球形の細胞が上下方向に連なっているが、VP では上下方向に細長い細胞が密に連なり、それらは直線的にならんでいた。

中間層の基質は CO はメタクロマジーを強く起こしているが、VP ではそれは弱く、CO の基質よりもメタクロマジーが弱く、青色が強かった。

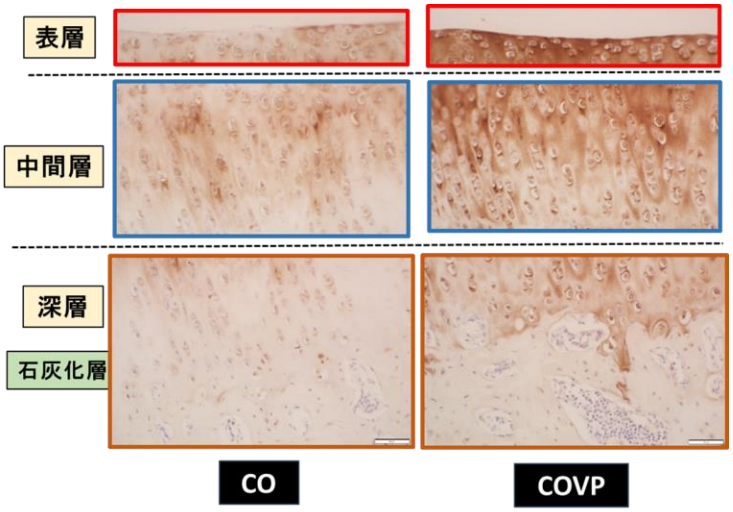
また、各層の中でも中間層が増大していた。軟骨細胞数は、CO に比べ VP では多く観察された。



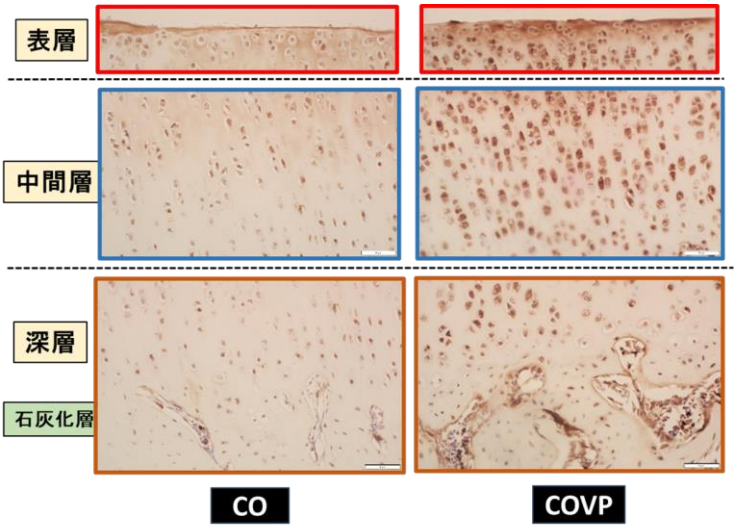
ルブルシンの免疫反応の局在は、CO では表層から中間層の軟骨細胞内および細胞外基質に観察されたが、VP では全層に観察され、中でも最表層の部分に強く観察された（図 2）。



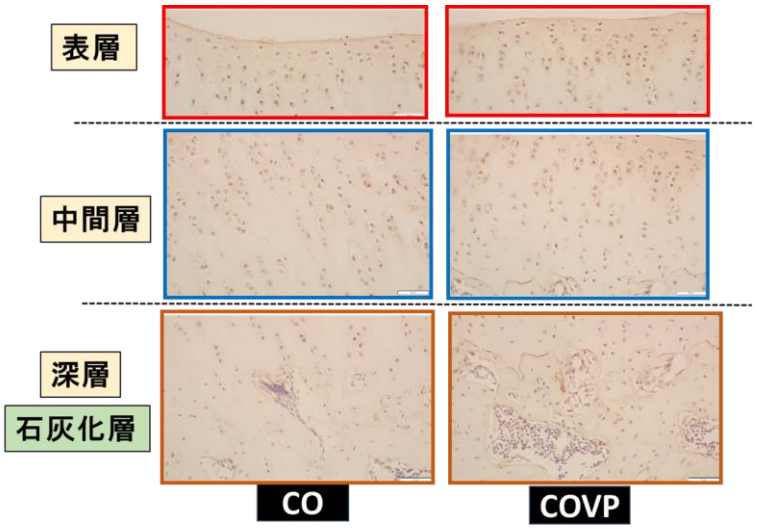
アグリカンの免疫反応は CO では、表層から中間層の細胞外基質に観察された。VP では全層に観察され、中でも表層と中間層に強く観察された（図 3)。



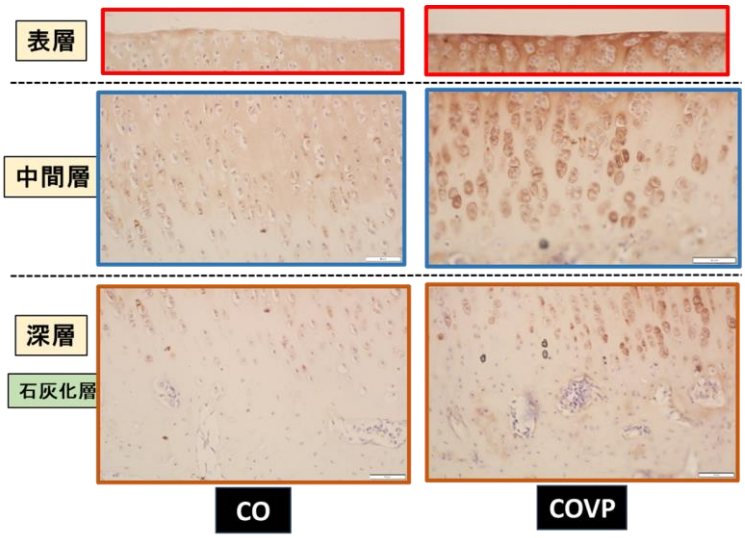
MMP-3 の免疫反応は CO では表層から中間層上部の軟骨細胞内および細胞外基質に観察され、VP では表層のみ細胞外基質に観察され、他の層では軟骨細胞内のみに観察された（図 4)。



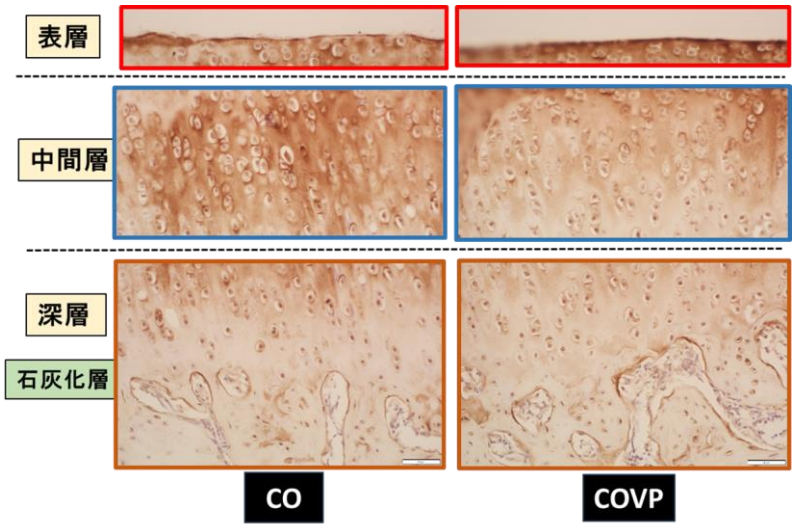
MMP-13 の免疫反応は CO では深層の軟骨細胞内に弱く反応が観察された。VP でも同様な反応が観察された（図 5)。



ENPP1 の免疫反応は CO では表層から中間層の細胞外基質に反応が観察され、深層では、軟骨細胞内のみに反応していた。VP では、表層の反応が最も強く、深層に向かうにつれ反応が限局的になることが観察された（図 6）。



TNAP の免疫反応は CO では表層から中間層の細胞外基質に強く観察されたが、VP では最表層に限局的に強く観察され、中間層では CO に比べて減少した（図 7）。



これらのことから、関節軟骨の厚さは発育に伴い減少するが、本研究の COVP ではルブリシンにより軟骨細胞の分化の抑制および増殖能を維持することで CO に比べ関節軟骨の厚さが維持したものだと思われる。また関節軟骨は発育に伴い徐々に石灰化するが、本研究ではアグリカンおよび ENPP1 が CO に比べ COVP で反応が強く、その両者のタンパクによって石灰化の抑制がされていると考えられる。また、CO に比べ COVP では MMP-3 の局在が限局的であることから細胞外基質である、アグリカンの分解も抑制され関節軟骨内のアグリカンの保有量が増大したものだと考えられる。
これらが関節軟骨の石灰化抑制に働き、関節軟骨の厚さが維持したものだと思われる。

４．今後の研究における課題または問題点

CO に比べ COVP では関節軟骨の厚さが維持され、軟骨細胞の分化と軟骨組織の石灰化が抑制されていたことが示され、KOA の予防法としては有効であると思われるが、実際に KOA モデルになる過程では行われていない。そのため、KOA モデル発症に対する VP 通電刺激の効果をもとめることが今後の課題として残された。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Proposal of a Methodology to Prevent Osteoarthritis of the Knee — Focusing on the Protective Mechanisms of the Joint —

【Purpose】 The purpose of this study is to investigate the effects of vector potential current stimulation on the tibial articular cartilage of normally reared rats.

【Materials and methods】 Twelve 7-week-old male Wistar rats were used as material. After the rats were brought in, they were randomly divided into two groups of 6 rats each: a normal rearing group (CO group) and a VP energizing stimulation group (COVP group). The COVP group received VP energizing stimulation for 30 minutes per session, 5 days per week for 3 weeks. At the end of the experimental period, the animals were quickly euthanized, and after death was confirmed, the tibia was removed. The tibiae were immersed in fixative solution and various specimens were prepared for histological and immunohistological observation of the articular cartilage.

【Results】 The thickness of all layers of articular cartilage was increased in COVP compared to CO in the central part of the medial articular cartilage of the tibia, especially in the middle layer within each layer. The localization of proteins constituting the extracellular matrix of articular cartilage was more extensive in COVP than in CO.

【Conclusion】 It has been shown that irradiation of normally bred rats with VP current stimulation inhibits the reduction of tibial articular cartilage thickness.

長時間の後肢懸垂に伴うラット脛骨関節軟骨と軟骨下骨の相互制御及び構造変化に関する研究

Study on Mutual Regulation and Structural Changes of Tibial Articular Cartilage and Subchondral Bone in Mice Induced by Long-term Hindlimb Suspension

研究代表者　呂嘉崢（健康スポーツ科学研究科健康スポーツ科学専攻）
指導教員　大迫　正文

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①組織学
②発育と発達
③変形性膝関節症（OA）

Ⅲ）2024 年度交付額／　536,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
2024 年日本解剖学会

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

動物対象はラットからマウスへの変更について

（本実験は、組織の経時変化を観察することを目的としており、限られた時間内で成長や老化による加齢変化が顕著に見られることが望ましい。マウスはラットよりも寿命が短く、組織構造の変化が早く現れるため、観察までのタイムラグが短縮され、研究コストや時間の削減につながる。また、マウスは代謝活動が高いため、負荷に対する反応が早期に生じやすいという利点がある。さらに、本実験では多数の動物が必要となるため、ラットの後肢懸垂モデルではスペースを多く占有し、飼育コストも高くなる。以上の理由から、本研究では対象動物をラットからマウスへと変更した。）

脊椎動物における骨の役割は、体の支柱をなして身体全体を支えるとともに、肺や心臓、肝臓あるいは脳のような器官を保護し、また、骨に付着した筋が牽引することによって運動をもたらす。また、骨にはカルシウムやリンが多く含まれ、無機質の貯蔵庫としての働きもなしている。これらの目的を達成するために、骨にはさまざまな形や大きさのものがある。また、骨は膜内骨化と軟骨内骨化というプロセスを経て形成される。身体の多くの骨は後者の軟骨内骨化によって形成される。軟骨モデルから骨への置換の過程では、一次および二次骨化が生じる。軟骨外から血管が侵入し、ここにおいても軟骨細胞の肥大化と基質の石灰化、そしてそれらの破壊と骨への置換が行われて、最後関節軟骨と骨端板のみ残され、これを骨化という。

一方、関節軟骨は軟骨の滑らかな運動を可能にし、機械的負荷を吸収する役割を担う特殊な組織である。その主成分である細胞外基質は主にⅡ型コラーゲンやプロテオグリカンで構成され、高い保水性と弾性をもつことから、関節面における摩擦低減と圧縮応答において重要な役割を果たす。軟骨細胞は、関節軟骨に存在する唯一の細胞タイプであり、軟骨基質の合成と分解を調節し、軟骨の恒常性を維持する。しかし、関節軟骨には血管、神経、リンパ管が存在しないため、栄養や代謝産物の交換は滑液を介して行われ、修復能力が非常に限られている（Correa、2017）。このため、関節軟骨の損傷や変性は不可

逆的であり、膝関節症（Osteoarthritis, OA）などの慢性的な関節疾患の主要な原因となっている。関節軟骨の健康状態は、機械的負荷に大きく依存しており、適切な負荷は軟骨基質の合成を促進し、恒常性を維持する一方、負荷の過剰や不足は軟骨の変性や退行性変化を引き起こす（Gilbert ら、2021)。特に、力学的負荷の減少や長期間の無負荷状態は、軟骨細胞の代謝活性低下、基質成分の減少、軟骨層の薄化など、関節軟骨の退行性変化に密接に関連している（Li G、2024)。こうした機械的負荷の減少が引き起こす軟骨組織の変化は長期臥床患者や長期宇宙滞在など、特定の環境における問題として注目されている（Liphardt ら、2016）。近年、力学的負荷が関節軟骨の構造と機能に与える影響に関する研究が進展しており、特に機械的負荷の低下や失重状態が軟骨組織に与える影響が注目されている（Ramachandran, V ら、2018)。尾部懸垂モデルは、機械的負荷の減少や失重状態を模倣するための動物モデルとして広く用いられており、骨量減少や筋萎縮などの現象を明らかにする研究に貢献してきた（Baehr ら、2016)。しかし、尾部懸垂が関節軟骨に与える影響、特に組織学的な変化については、まだ十分に解明されていない。

２．研究方法

材料として、6 週齢の C57BL/6JJCL 系マウス 48 匹を用いた。実験期間中ケージ内で後肢懸垂する群（HS）と、それと同期間ケージ内で正常飼育する対照群（CO）に、無作為に分類した。また、両群ともに、実験期間別に、1, 2、3 および 4 ヶ月（これ以後、1M、2M、3M および 4M と表記する）の実験群（各群 6 匹）に分けた。実験期間終了後、炭酸ガス吸引によって安楽殺した。死亡を確認した後、後肢の皮を剥離して、脛骨の近位半を摘出し、４％パラフォルムアルデヒド水溶液（PFA）に浸漬し、固定した。一部の標本はリゴラック樹脂包埋標本を作製し、他の標本は 8%EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid 2Na、:和光純薬)にて 3 週間脱灰（４℃）した。その後、通法に従い、エタノール系列およびキシレンにより脱水、透徹を行い、パラフィンに包埋した。そのブロックを木製台に取り付け、滑走式ミクロトーム（大和光機工業、REM-710 リトラトーム）にて、厚さ 4 マイクロメートルの完全連続切片を作成した。パラフィンに包埋し、Chm-1、VEGF、MMP-9 および TNF-α コラーゲンの免疫染色を行い、DAB で発色して光学顕微鏡により観察した。

３．研究経過および成果の概要

CO ではすべての実験期間にわたって、未石灰化層と石灰化層の厚さはほぼ一定であった。しかし、未石灰化層と石灰化層の比は実験が進むにしたがって変化し、石灰化層が徐々に厚さを増した。HS も同様に実験期間が進むにしたがって未石灰化層が薄くなったが、いずれのステージにおいても CO より薄かった。逆に、石灰化層はいずれのステージにおいても HS の方が厚かった。Chm-1、VEGF、TNF-α および MMP-9 の免疫染色の結果によると、CO および HS のいずれにおいても反応が認められたが、その反応は特に HS で強かった。また、関節軟骨後方部の中でも関節軟骨の表層と深層で顕著に観察された。ステージが進むのに伴って関節軟骨の厚さが薄くなり、表層と深層が近づくことによって、関節軟骨の全層に免疫染色の反応があるように観察された。後肢懸垂に伴う局所的な静的負荷がかかる条件下では、Chm-1、VEGF、MMP-9 および TNF-α の発現が後方部で顕著に増加し、関節軟骨の劣化を促進することが示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では最長 4 ヶ月までの実験期間で関節軟骨の変化を調査したが、さらに長期間（6 ヶ月以上）の影響を調査することで、慢性的な無負荷状態が関節軟骨に与える影響をより詳細に明らかにできる可能性がある。また、免疫染色により Chm-1、VEGF、MMP-9、TNF-α の発現が増加することが示されたが、これらの発現がどのような経路で調節され、軟骨組織の退行性変化に関与する

のか、詳細な分子メカニズムを解明する必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

This study investigates the structural and molecular alterations in mouse tibial articular cartilage resulting from prolonged hindlimb suspension (HS), a widely employed experimental model simulating reduced mechanical loading or microgravity conditions. Articular cartilage, primarily composed of type II collagen and proteoglycans, is specialized tissue designed to reduce friction and distribute mechanical stresses across joint surfaces. However, this tissue has a limited intrinsic repair capability, attributed mainly to the lack of blood vessels, nerves, and lymphatic vessels, making it particularly susceptible to degeneration under conditions of altered mechanical loading. Consequently, damage or degeneration of this tissue is often irreversible and is closely associated with chronic joint diseases like osteoarthritis. In this research, 48 six-week-old C57BL/6JJCL mice were randomly divided into two groups: an HS group and a control (CO) group, each further subdivided by experimental duration （1, 2, 3, or 4）months. During HS, the mice were suspended by their tails in such a way that their hindlimbs did not bear weight. At the end of each experimental period, the mice were euthanized, and their proximal tibiae were collected for histological and immunohistochemical analyses. Specifically, the expression of Chm-1, VEGF, MMP-9, and TNF-α was examined. Overall, HS mice exhibited thinner uncalcified layers and thicker calcified layers of articular cartilage compared to CO mice, indicating that prolonged unloading negatively influenced cartilage structure. Immunostaining revealed heightened Chm-1, VEGF, MMP-9, and TNF-α, Enpp1 expression in HS mice, especially in the posterior regions of the cartilage, including both the superficial and deep layers. These markers are generally associated with cartilage matrix remodeling, angiogenic signaling, and inflammatory responses, suggesting that reduced mechanical loading exacerbates cartilage degeneration. Notably, as the experimental duration increased, the boundary between the uncalcified and calcified layers shifted, and the overall cartilage thickness decreased in HS mice. This finding points to a progressive deterioration of cartilage health over time under mechanical unloading. The altered ratio of uncalcified to calcified zones and the elevated levels of molecular markers collectively highlight the profound impact of HS on cartilage homeostasis. In conclusion, prolonged hindlimb suspension appears to accelerate cartilage degradation by altering its structural integrity and promoting the expression of catabolic and inflammatory factors. These results underscore the importance of mechanical stimuli for maintaining articular cartilage health and suggest that interventions restoring or mimicking mechanical load may be critical for preventing or mitigating joint damage in conditions such as extended bed rest or spaceflight.

前立腺がん幹様細胞による NK 細胞免疫逃避機構の解明

Elucidation of the immune escape mechanism of NK cells by prostate cancer stem like cells

研究代表者　中村 光佑（健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻）
指導教員　加藤 和則

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①前立腺がん　Prostate cancer
②がん幹細胞　Cancer stem cell
③NK 細胞　NK cell
④免疫逃避　Immune escape
⑤可溶化 MIC　Soluble MIC

Ⅲ）2024 年度交付額／536,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 第 83 回 日本癌学会学術総会 ポスター発表（福岡、福岡国際会議場）
- 2024 年度 東洋大学大学院修士学位論文口頭論述試験（東京、東洋大学赤羽台キャンパス）

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

がんの治療法である抗がん剤療法は、がん細胞の特徴に着目した治療であり、有用性と汎用性が高いため、がんに対する治療法の第一選択とされている。しかし、効果に個人差があり、抗がん剤の有用性や副作用を予測することができないことが問題となっている。がん組織の縮小には抗がん剤による直接的ながん細胞の傷害とがん細胞を非自己と認識して排除する免疫細胞が担っているが、抗がん剤によってがん組織内で免疫細胞の抑制的な環境が生まれているとの仮説を立てた。NK 細胞に発現している受容体 NKG2D はがん細胞特異的に発現する MICA/B を認識し、NK 細胞を活性化することができるが、メタロプロテアーゼによって MICA/B が切断されると NK 細胞の免疫逃避を引き起こすと考えられている。そこで、前立腺がん細胞株において、抗がん剤であるドセタキセルを暴露することで、NK 細胞の免疫逃避メカニズムの誘導への影響を明らかにすることを目的とした。

また、薬剤や腫瘍免疫における基礎研究分野は、より生体内を模倣するために、球状の細胞塊（スフェロイド）を作製し、不均一性を持った細胞集団（がん幹様細胞）に対する研究が注目されている。しかし、免疫細胞を用いたがん幹様細胞との共培養系の実験を行う場合には、免疫細胞とがん幹様細胞の療法が浮遊した状態であり区別が困難である。そこで、がん細胞が培養容器に接着した状態でもがん幹様細胞（パターン細胞）を作製できるプレートを使用し、がん微小環境を模倣した共培養システムを構築することを目的とした。

２．研究方法

前立腺がん細胞株には、LNCaP、PC3 を用いた。NK 様細胞株には、KHYG-1 を用いた。細胞培養には 10%FBS、1%グルタミン、1%ピルビン酸ナトリウム、1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含む RPMI 1640 を使用し、5% CO_2、37℃で培養、維持した。抗がん剤には Docetaxel（DTX）、Doxorubicin（DOX）を使用した。

① DTX を暴露した前立腺がん細胞株の上清による NK 細胞の NKG2D 発現への影響

DTX の濃度は、48 時間暴露した際の 50%細胞生存活性の濃度とし、前立腺がん細胞株に 48 時間暴露した後、細胞上清を回収し、KHYG-1 細胞と細胞上清を 48 時間共培養し、KHYG-1 の NKG2D 発現を fluorescence-activated cell sorting（FACS）で測定した。

② DTX の暴露による前立腺がん細胞株の MICA/B への影響

①と同条件下において前立腺がん細胞株の膜表面の MICA/B を FACS で、細胞上清の可溶化 MICA/B（sMICA/B）を ELISA 法で測定した。

③ 抗がん剤と阻害剤の併用による前立腺がん細胞株の MICA/B への影響

ADAM10 の阻害剤を抗がん剤暴露時に添加し、②と同様の実験を実施した。また、先行研究で使用されていた DOX を Positive Control をとして使用した（④の実験も同様)。

④ 抗がん剤と阻害剤の併用による前立腺がん細胞株の上清による NK 細胞の NKG2D 発現への影響

ADAM10 の阻害剤を抗がん剤暴露時に添加し、①と同様の実験を実施した。

⑤ パターン細胞における NK 細胞との相互作用の評価

パターニングプレートを用いて PC3 のパターン細胞を作製した後、KHYG-1 と共培養させ、親細胞とパターン細胞に対する KHYG-1 の細胞傷害性を評価した。また DTX をパターン細胞と KHYG-1 の共培養時に添加し、抗がん剤と KHYG-1 併用時における細胞傷害性を評価した。

３．研究経過および成果の概要

DTX を暴露した LNCaP の細胞上清は、KHYG-1 の NKG2D 発現を変化させなかったが、DTX を暴露した PC3 の細胞上清は、KHYG-1 の NKG2D 発現を低下させた。また、PBMC 由来 NK 細胞においても同様の傾向が確認できた（①)。DTX の暴露によって LNCaP と PC3 の膜表面 MICA/B では異なった変化が見受けられなかったものの、DTX を暴露した PC3 の細胞上清に含まれる sMICB 濃度が増加した。これらのことから DTX によって sMICB ががん細胞より多く産生されるようになり、その影響で NK 細胞の NKG2D 発現を低下させている可能性が示唆された（②)。

先行研究において、DOX 暴露によって sMICA/B の増加が ADAM10 によるものであるとの報告があり、ADAM10 に着目してメカニズム検討を実施した。膜表面 MICA/B の発現は、DTX もしくは DOX と阻害剤の併用により、その発現量が回復する傾向が見られた。sMICA は併用によって変化が見られなかったが、sMICB は抗がん剤単剤で増加した sMICB 濃度が阻害剤と併用することによって Ctrl を同程度の濃度まで減少することが確認された（③)。KHYG-1 の NKG2D 発現は、抗がん剤単剤暴露によって低下した発現量が、抗がん剤と阻害剤の併用によって、発現低下の一部が回復する傾向が確認された。これらの結果より、抗がん剤の暴露により、がん細胞から sMICB の産生を増加し、NK 細胞の免疫逃避へとつながるが、ADAM10 を標的とする薬剤を併用することで、その免疫逃避の一部が回復される可能性が示唆された（④)。

パターン細胞は親細胞と比較して前立腺がん幹細胞のマーカーとして報告されている遺伝子の発現量が高いことが確認でき、パターン細胞は癌幹細胞性の高い細胞集団として利用できる可能性が示唆された。また、KHYG-1 からの細胞傷害は、低い傾向が確認されており、よりがん微小環境を模倣したがん細胞と免疫細胞の共培養システムの可能性を見出すことができた。さらに DTX を併用した場合においてはパターン細胞に対する細胞傷害がより低下しており、パターン細胞においても抗がん剤を暴露することによって NK 細胞の免疫逃避を引き起こしている可能性が示唆された（⑤)。

４．今後の研究における課題または問題点

当初予定していたがん幹様細胞の作製方法に問題点があったため、計画を変更し抗がん剤とがん微小環境における免疫逃避機構の解明を実施した。本研究により ADAM10 の標的が免疫逃避の改善できる可能性があるが、ADAM10 の阻害剤において臨床で使用されているものがないのが現状である。それでも、ADAM10 を標的とした抗体薬物複合体などが近年開発され始めており、これらを応用することで免疫逃避の改善が行われる可能性がある。また、がん幹様細胞を始めとしたがん微小環境を模倣する共培養システムを構築する計画であったが、研究途中で終了してしまったため、更なる研究が必要である。

Ⅵ）Summary

Anticancer therapy, a treatment for cancer, is focused on the characteristics of cancer cells and is considered the first choice of treatment for cancer because of its usefulness and versatility. However, individual differences in efficacy and the inability to predict the usefulness and side effects of anticancer agents are problematic. We hypothesized that anticancer agents create a suppressive environment for immune cells in cancer tissues. MICA/B can activate NK cells, but cleavage of MICA/B by metalloproteinases is thought to cause immune escape of NK cells. Therefore, we aimed to clarify the effect of exposure to docetaxel, an anticancer drug, on the induction of NK cell immune escape mechanism in prostate cancer cell lines.

In addition, basic research fields in drug and tumor immunology are focusing on studies on cell populations with heterogeneity (cancer stem-like cells) by creating spherical cell clusters (spheroids) to mimic in vivo conditions. However, when conducting experiments using immune cells in co-culture systems with cancer stem-like cells, it is difficult to distinguish between immune cells and cancer stem-like cells because they are in a suspended state. Therefore, we aimed to construct a co-culture system that mimics the cancer microenvironment by using plates that can produce cancer stem-like cells (pattern cells) even when cancer cells are attached to the culture vessel.

Exposure of prostate cancer cell lines to the anticancer drug, followed by co-culture of the cell supernatants with NK cell lines, decreased NKG2D expression in the NK cell lines, but the combination with ADAM10 inhibitor partially restored the decreased NKG2D expression. In addition, the concentration of sMICB decreased when the prostate cancer cell lines were co-treated with anticancer agents and ADAM10 inhibitors. This suggests that cleavage of MICA/B is involved as one of the mechanisms by which anticancer drugs induce immune escape of NK cells.

Pattern cells showed higher expression of genes reported as markers of prostate cancer stem cells compared to parental cells, suggesting that pattern cells could be used as a cell population with high cancer stem cell potential. In addition, a lower tendency of cell injury from NK cell lines was observed, indicating the possibility of a co-culture system of cancer cells and immune cells that better mimics the cancer microenvironment. Furthermore, the cellular cytotoxicity against pattern cells was lower when DTX was used in combination, suggesting that exposure of pattern cells to anticancer agents may also induce immune escape of NK cells.

ビタミンＥ誘導体による膵がんゲムシタビン耐性克服の可能性

Potential of vitamin E derivatives to overcome gemcitabine resistance in pancreatic cancer.

研究代表者　森　立葵（健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻）
指導教員　矢野 友啓

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ビタミンＥ誘導体
②膵がん
③補完代替え療法
④ゲムシタビン
⑤薬剤耐性

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000　　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

森立葵、矢野友啓、佐藤綾美：「膵がんにおける安定化ビタミンＥ誘導体の補完・代替医療成分としての可能性」*日本ビタミン学会　第７６回大会*　2024.6（福井）口頭発表を行った。

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

膵がんは、悪性新生物(がん)の中で最も予後の悪いがんとして知られている。日本国内において、全がん 5 年相対生存率（2009~2011 年)は 64.1%であるにも関わらず、膵がんは 8.5%と顕著に予後不良である。

また、膵がんは、早期発見の難しさから発見時は既に外科的治療が困難な場合がほとんどであり、化学療法が治療戦略で最も多く選択されている。代謝拮抗薬であるゲムシタビンがレジメンに多く採用されている。しかしながら、多様な機序で耐性を獲得することが問題視されている。その中にゲムシタビン処理によって発現が促進することが知られている human epidermal growth factor receptor:HER2 ***(Shin Kan et al 2015)***に着目した。

我々の研究グループでは、ビタミン E である Tocotrienol:T3 の生体利用性を強化すること、及び、抗酸化を介さない作用(non-antioxidant roles)について解明することを目的とし、6-O-carboxypropyl-α-tocotrienol:T3E を合成した。さらに、T3E はヒト肺がん細胞株である A549 細胞や悪性胸膜中皮腫に対し細胞増殖抑制効果を示し、非腫瘍部分の増殖には影響を示さなかった。

本研究では、膵がん細胞において T3E がもたらす影響について明らかにすること、また、ゲムシタビン療法の補完代替成分としての T3E を評価することを目的とした。

２．研究方法

膵がん細胞株 PANC1、MIA PaCa-2 を用いて検討を行なった。

(1) WST-8 法にて、T3E による細胞増殖抑制作用を評価した。

(2) T3E による Wnt/β-Catenin シグナル及び DKK1-CKAP4 -FOXM1 への影響を Western blot 法にて評価した。

(3) T3E の作用点を明らかにするため ULTRARIPA®Kit を用いて脂質ラフトへの影響を Western blot 法にて評価した。
(4) T3E・ゲムシタビン ・T3E ＋ ゲムシタビンを処理し一定時間培養後、細胞生存活性を WST-8 法にて評価し、さらに、膵がんの浸潤・転移関連受容体タンパク質量について Western blot 法にて評価した。また、T3E ＋ ゲムシタビン処理において、ゲムシタビン処理によって発現が促進することが知られている human epidermal growth factor receptor:HER2 ***(Shin Kan et al 2015)*** を指標とし、HER2 タンパク質量を Western blot 法にて評価した。

３．研究経過および成果の概要

（1）T3 は両細胞株の細胞増殖に影響を与えなかったのに対し、T3E は濃度依存的(5~40μM)に細胞増殖を抑制した。また、T3E は T3 と同濃度で統計学的有意に細胞増殖を抑制した。
(2) ウエスタンブロッティング法により Wnt/β-Catenin シグナルを解析した結果、T3E は Wnt5a 、LRP6 、Fz7 タンパク質を減少させた。さらに、これらの下流に存在する 細胞質と核画分の β-Catenin タンパク質を減少させた。同様に DKK1-CKAP4 経路を解析した結果、T3E は DKK1、CKAP4 タンパク質を減少させ、さらに下流の AKT、ERK のリン酸化タンパク質及び、細胞質と核画分の FOXM1 タンパク質を減少させた。以上のことから T3E による Wnt/β-Catenin シグナル及び DKK1-CKAP4 -FOXM1 への影響は、膵がん細胞増殖抑制の一機序で可能性が示唆された。
(3) ウエスタンブロッキング法にて Panc1 細胞株の脂質ラフト濃縮画分を解析した結果、CKAP4 は T3E（10μM）処理によって、顕著にタンパク質が減少された。同様に、LRP6、EGFR は T3E（10μM）処理でタンパク質減少が確認でき、T3E（20μM）処理によって、顕著にタンパク質が減少された。このことから、T3E の作用点として、細胞内外の情報伝達プラットフォームである脂質ラフトの構造破壊及び構成物質の生成阻害が考えられた。
(4) WST-8 法により細胞生存活性を評価した結果、GEM 単剤では細胞生存活性の低下に有意差はなかったが、T3E と併用したとき細胞生存活性を有意に低下させた。
ウエスタンブロッキング法にて、GEM 処理後、2-24 時間後に HER2 のタンパク質量増加がみられた。さらに、GEM(5μM)と比較して、T3E(20μM) 処理群、GEM(5μM) ＋ T3E(20μM) 処理群は EGFR、HER2、RRM1 タンパク質量が減少した。よって、T3E は脂質ラフトに局在する受容体タンパク質と GEM 耐性の鍵となる RRM1 を阻害することにより、GEM 補完・代替医療成分としての可能性があることが考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

T3E は、膵がん細胞に対して、治療困難要因である Wnt/β-Catenin シグナル及び DKK1-CKAP4 -FOXM1 経路の阻害等を介して、細胞増殖抑制効果を発揮することが示唆された。作用点としては、細胞内外の情報伝達プラットフォームである脂質ラフトの構造破壊及び構成物質の生成阻害が考えられた。さらに、T3E は脂質ラフトに局在する受容体タンパク質と GEM 耐性の鍵となる RRM1 を阻害することにより、GEM 補完・代替医療成分としての可能性があることが考えられる。以上のことから、T3E は膵がんの新規治療成分及び補完・代替医療成分として期待できる。
しかしながら、脂質ラフト阻害効果のメカニズム、RRM1 の阻害メカニズムの詳細は未だ不明点があり、今後の評価方法の構築・さらなる解析が必要である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Pancreatic cancer has a very poor prognosis and is difficult to detect in its early stages. In Japan, the five-year relative survival rate for pancreatic cancer is 8.5% and chemotherapy is the main treatment option. Gemcitabine is often used, but resistance is a problem. In this study, a derivative of vitamin E, tocotrienol (T3), was synthesised and its anti-tumour effect on pancreatic cancer cells was evaluated.

Using the pancreatic cancer cell lines PANC1 and MIA PaCa-2, the cell growth inhibitory effect of T3E was evaluated using the WST-8 method and its effect on the Wnt/β-Catenin signalling pathway and the DKK1-CKAP4-FOXM1 pathway was investigated by Western blotting. The effects of T3E and gemcitabine combination were also investigated.

Results showed that (i) T3E inhibited pancreatic cancer cell proliferation in a concentration-dependent manner.

(ii) T3E suppressed Wnt/β-Catenin signalling and the DKK1-CKAP4-FOXM1 pathway, suggesting that (iii) T3E may be involved in the inhibition of pancreatic cancer cell growth.

(iv) T3E was found to decrease proteins in lipid rafts and affect signalling pathways.

(v) The combination of gemcitabine and T3E significantly reduced cell survival activity, suggesting that T3E may suppress RRM1, a factor in GEM resistance.

As for future research issues, T3E may have potential as a new or complementary treatment for pancreatic cancer, but the lipid raft inhibitory effect and the mechanism of RRM1 inhibition remain unexplored and require more detailed analysis in future studies.

ポストバイオティクスにおけるNK細胞賦活作用およびメカニズムの解明

NK cells activation action and elucidation of mechanism in postbiotics

研究代表者　内田 雄貴(健康スポーツ科学研究科 栄養科学専攻)
指導教員　石田 達也

Ⅰ）研究期間／2024年4月1日～2025年2月15日

Ⅱ）キーワード／①乳酸菌　Lactic acid bacteria
②免疫賦活　Immunostimulation
③ナチュラルキラー細胞　Natural Killer cell
④リボソーム工学　Ribosome engineering
⑤育種　Breeding

Ⅲ）2024年度交付額／　560000円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
第22回 日本機能性食品医用学会（東洋大学 赤羽台キャンパス）
「乳酸菌の加熱死菌体におけるNK細胞賦活作用」2024年12月7-8日

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

我が国の令和4年の死亡数を死因順位別に見ると、第1位はがんであり、全体の約25%を占めている。特に大腸がんは男女ともに罹患率が高く、大腸がんの克服は重要な課題と考えられる。NK細胞は、体の中に発生した異常な細胞を早期に攻撃することができるリンパ球の一種である。NK細胞の細胞傷害活性はがんの発症リスクに深く関与しており、男女ともにNK細胞の細胞傷害活性が低い人は、高い人と比べてがんの発症リスクが高くなることが報告されている。そのため、NK細胞の細胞傷害活性を向上させることができれば、大腸がんの予防に繋がる可能性がある。ところで、腸管は食品由来の外来異物に対応するために腸管免疫が機能している。近年、腸管免疫を活性化させる食品成分として発酵食品が注目されている。実際に*in vivo*において発酵食品から分離された乳酸菌の加熱死菌体がマウスのサイトカインを調節し、NK細胞の細胞傷害活性を向上させることが報告されている。しかしながら、その作用メカニズムに関しては十分に明らかにされているとは言えず、腸管免疫とNK細胞に焦点を当てた*in vitro*でのメカニズム研究が必要と考えられる。そこで本研究では*in vitro*において、予備検討で免疫賦活に関わるサイトカインの誘導作用を確認している乳酸菌 *Lactiplantibacillu* sp. RD011735（以下、RD011735）の加熱死菌体を用い、腸管免疫応答を介したヒトNK様細胞株の細胞傷害活性への影響をヒト結腸腺癌由来細胞株を用いて評価した。大腸がんにおける一次予防の新規手法の確立を目指し、本研究で用いた乳酸菌のNK細胞に対する有効性を評価することで、ポストバイオティクスになり得る可能性を検討した。

２．研究方法

乳酸菌評価には酪酸ナトリウムで腸管上皮様に分化誘導させた分化型Caco-2を用いた。またNK細胞の代替細胞としてヒトNK様細胞株KHYG-1、結腸腺癌の細胞としてヒト結腸腺癌由来細胞株DLD-1を用いた。

２．１　乳酸菌の簡易同定

免疫賦活作用を確認している乳酸菌 RD011735 の簡易同定を行った。DNA を抽出後、PCR にて 16S rDNA を増幅した後、16S rDNA 塩基配列を解読して既知の配列との相同性を調べた。さらに、*recA* 遺伝子配列を用いた Multiplex PCR Assay により種の帰属を調べた。

２．２　RD011735 の免疫賦活作用の評価

RD011735 の加熱死菌体を分化型 Caco-2 に添加し、得られた培養上清を KHYG-1 に加え、DLD-1 に対する細胞傷害活性を LDH 法により測定した。

２．３　育種による免疫賦活作用の強化

リボソーム工学による RD011735 の育種を行った。抗生物質はリファンピシンあるいはストレプトマイシンを用いた。育種株の評価には、分化型 Caco-2 に育種株の加熱死菌体を添加し、NK 細胞賦活化への関与が報告されている *IL-15*、*IL-18* の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により測定した。

３．研究経過および成果の概要

３．１　乳酸菌の簡易同定結果

16S rDNA 塩基配列の相同性を比較したところ、*Lactiplantibacillus plantarum* グループに属することは判明したが、グループ内の相同性が高く、種の決定には至らなかった。そこで、*L. plantarum* グループを識別可能な *recA* 遺伝子配列用いて multiplex PCR assay を実施し、RD011735 は *Lactiplantibacillus plantarum* に帰属することを明らかとした。

３．２　RD011735 の免疫賦活作用の評価

RD011735 の加熱死菌体を分化型 Caco-2 に添加し、得られた培養上清を加えた KHYG-1 の DLD-1 に対する細胞傷害活性は、どの（KHYG-1：DLD-1＝Effector：Target）比においても有意な増強効果が見られなかった。しかし KHYG-1 が高い割合（20:1, 10:1）では細胞傷害活性が高まる可能性が示唆された。一方、KHYG-1 が少ない割合（5:1, 2.5:1）では、細胞傷害活性の値はコントロール群と同程度の 10%前後と効果を示さず、実用を想定し、KHYG-1 が少ない割合においても効力を発揮する必要があると考えられたため、続いてリボソーム工学による RD011735 の免疫賦活作用の増強を検討した。

３．３　育種による免疫賦活作用の増強

リファンピシンにより得られた育種株 17 株、ストレプトマイシンにより得られた育種株 20 株につき、分化型 Caco-2 に添加時の *IL-15*、*IL-18* の mRNA 発現量を調べたところ、リファンピシンでは発現量の増強は見られなかったが、ストレプトマイシンでは複数株において *IL-15*、*IL-18* の mRNA 発現量の増強が確認された。また、親株と育種株でコロニーの形状はいずれも S（smooth）型で変化は見られなかったが、粘性を示す株を複数取得できた。リボソーム工学の育種によって菌体成分の性質の変化が起こる可能性が考えられ、菌体成分の性質の変化が分化型 Caco-2 における *IL-15*、*IL-18* mRNA 発現量を増強した可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

今後は育種株を用いてヒト NK 様細胞株の細胞傷害活性への影響を検討することが必要である。またどのような菌体成分が NK 細胞賦活化に関与しているか不明なため、親株と育種株の菌体成分を抽出し、比較をすることで同賦活化に関与するメカニズムを解明されるものと考えている。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

【Background】

In recent years, fermented foods are attracting attention as food components that activate intestinal immunity. In fact, it has been reported that heated-killed lactic acid bacteria isolated from fermented foods modulate cytokines in mice and improve cytotoxic activity of NK cells. However, the mechanism of action has not been fully elucidated, and *in vitro* mechanistic studies focusing on intestinal immunity and NK cells are needed.

【Purpose】

In this study, we used heat-killed *Lactobacillus* sp. RD011735 (RD011735), which has been shown to have immunostimulatory activity *in vitro* in preliminary studies, and evaluated its effect on the cytotoxic activity of human NK-like cell lines against colon adenocarcinoma-derived cell lines via the gut immune response.

【Methods】

(1) Species identification of *Lactobacillus* RD011735 was examined by 16S rDNA sequencing and Multiplex PCR Assay.

(2) Heat-killed RD011735 was added to differentiated Caco-2, and the resulting culture supernatant was added to human NK-like cell line (KHYG-1), and its cytotoxic activity against colon adenocarcinoma cell line (DLD-1) was determined by LDH method.

(3) Breeding of RD011735 was performed by ribosome engineering. Rifampicin or streptomycin was used as antibiotic. For evaluation of the bred strain, heat-killed bacteria of the breeding strain were added to differentiated Caco-2, and mRNA expression levels of *IL-15* and *IL-18*, which have been reported to be involved in NK cell activation, were measured by real-time PCR.

【Results】

(1) 16S rDNA sequencing showed that it belonged to the *Lactiplantibacillus plantarum* group. Therefore, a multiplex PCR assay was performed using the *recA* gene sequence that can identify the *L. plantarum* group, and RD011735 was found to belong to *Lactiplantibacillus plantarum*.

(2) The cytotoxic effect of KHYG-1 by culture supernatants of differentiated Caco-2 showed no significant difference in RD011735-treated Caco-2 supernatants. However, it is possible that the cytotoxic activity may be enhanced when the percentage of KHYG-1 is high. On the other hand, no effect was observed when the percentage of KHYG-1 was low.

(3) Rifampicin breeding did not enhance mRNA expression of *IL-15* and *IL-18*, but streptomycin breeding enhanced mRNA expression of *IL-15* and *IL-18*. The colony shape of both parental and bred strains was S (smooth) type and no change was observed, but streptomycin strains showing viscosity were showed.

【Discussion】

This suggests that ribosome-engineered breeding may cause changes in the properties of bacterial components, and that changes in the properties of bacterial components may have enhanced *IL-15* and *IL-18* mRNA expression in differentiated Caco-2.

暑熱ストレス下における柑橘由来リモノイドのミトコンドリア保護機能探索

Exploration of mitochondrial protective function of citrus-derived limonoids under heat stress

研究代表者　橋本 拓磨（健康スポーツ科学研究科栄養科学学専攻）
指導教員　加藤 和則

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ミトコンドリア　mitochondria
②暑熱ストレス　heat stress
③血管内皮細胞　vascular endothelial cell
④活性酸素種　reactive oxygen species
⑤抗酸化　antioxidant

Ⅲ）2024 年度交付額／263000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
第 47 回 日本分子生物学会年会(ポスター) (2024.11.27~11.29 福岡)
第 22 回 日本機能性食品医用学会総会(口頭発表) (2024.12.7~12.8 東洋大学 赤羽台キャンパス)
2024 年度　東洋大学健康スポーツ科学研究科栄養科学専攻修士論文発表会
(2025.1.31 東洋大学　赤羽台キャンパス)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年、地球温暖化の影響から平均気温が上昇しており、幅広い年代において熱中症を発症するリスクが高まっている。熱中症とは、高温多湿の環境下に長時間いることで、体内の水分量や浸透圧のバランスが崩れ、体温調節機能に異常をきたすことで様々な症状が現れる疾患である。症状として、頭痛や倦怠感などを生じ、重症化すると意識障害や全身の痙攣や深部体温が 42~43℃に上昇し、場合によっては死に至る疾患である。熱中症の重症化の要因の一つとして、血管を構成する血管内皮細胞の傷害が深く関与しており、血管内皮細胞は他の組織細胞と比較して暑熱ストレスに対しての感受性が高く、熱中症初期に傷害を受けることが報告されている。傷害を受けた血管内皮細胞では、ミトコンドリアの機能不全から ATP 量の減少や活性酸素種の増加によって早期アポトーシスの誘導を生じることが知られている。当研究室ではこれまでに暑熱ストレス下で血管内皮細胞を保護する成分として、ハッサク、シークワーサーの果皮由来成分である Auraptene や Tangeretin による脂肪酸代謝の促進や熱耐性分子の発現誘導が血管内皮細胞を保護することを確認し、熱中症対策成分としての実用化研究が進んでいる。一方で、シークワーサーの種子成分では、暑熱ストレス下における血管内皮細胞の保護効果の検討は行われていない。そこで本研究では、シークワーサーの種子に由来する柑橘由来リモノイド成分である Limonin、Nomilin における血管内皮細胞に対する保護効果を検討し、その有用性を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

本研究では、ヒト肺動脈由来血管内皮細胞(HPAEC)に対して暑熱ストレスを加え、細胞形態やミトコンドリア分布の変化や機能低下が確認される温度条件を検討した。暑熱ストレスを加える前にリモノイド成分である Limonin、Nomilin を前処理し、HPAEC のミトコンドリアの形態細胞内分

布の変化を COX Ⅳ, Mito Bright 蛍光染色で評価し、機能性の評価としてエネルギー産生量(ATP 産生量、β酸化活性)、活性酸素種の産生量の評価を行った。さらにメカニズムの解明として抗酸化性タンパク質(SOD2、Nrf2、Sirt1)、細胞障害関連分子(HSP70)の発現量解析をウエスタンブロット法で行い、細胞障害におけるミトコンドリア内の電子伝達系の評価として膜電位の測定をフローサイトメトリー法で行った。

３．研究経過および成果の概要

温度条件を 41℃,43℃で検討したところ、43℃の暑熱ストレス負荷で血管内皮細胞の形態とミトコンドリアの細胞内分布の変化が認められた。しかし、ミトコンドリアの機能の指標となる ATP 産生量は、暑熱ストレス負荷時は一時的な増加を示したが、37℃の回復期間を設けてもさらに低下したことから、一過性の暑熱ストレスでもミトコンドリアが損傷している可能性が示唆された。以上の結果から 43℃の暑熱条件(4 時間)と 37℃の回復期間(24 時間)を設けた条件で検討した。

暑熱ストレス負荷による血管内皮細胞内のミトコンドリアの形状変化に与える Limonin および Nomilin の影響を検討した結果、Nomilin の添加によりミトコンドリアの形状維持が確認されたが、ATP 産生量の有意な増加は認められなかった。β酸化の評価では、暑熱ストレス下での増加が認められ、Limonin において顕著な増加が確認されたものの、ATP 産生量に対する相関関係はみられなかった。また、暑熱ストレス下において活性酸素種の一つであるスーパーオキシドの増加が確認され、Nomilin において抑制効果が確認された。この結果より、クエン回路や電子伝達系における損傷がミトコンドリアの機能を低下しているが、Limonin および Nomilin はエネルギー産生系の回路ではなく、別の経路により細胞障害を保護している可能性が示唆された。

メカニズム解明として行った抗酸化性タンパク質(SOD2、Sirt1、Nrf2)、細胞障害関連分子(HSP70)の発現量解析では、暑熱ストレス下における発現増加傾向が確認され、Nomilin 添加において SOD2 は減少傾向を示し、Sirt1、Nrf2 においては更なる増加傾向が確認された。しかし、HSP70 の解析では暑熱ストレス下では増加したが、Nomilin における変化は確認されなかった。また、膜電位の評価では本研究の条件下では変化が確認されず、37℃の回復期間を短時間にすることで減少傾向が見られたが、HSP70 の結果と同様に Nomilin おける大きな変化が確認されなかった。以上の結果から、Nomilin は細胞障害経路には関与せず、抗酸化応答に関与することで血管内皮細胞内のミトコンドリアの維持を行っている可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では、暑熱ストレス下における Nomilin の抗酸化の関与の可能性を示唆したが、具体的なメカニズムを解明するに至らなかった。細胞障害経路に影響を与えなかったことやエネルギー産生経路ではなく抗酸化応答に関与していたことから、Sirt1-Nrf2 の抗酸化経路の下流のタンパク質に着目をするとともに電子伝達系複合体Ⅲにおける GPx(グルタチオンペルオキシターゼ)や Prx(ペルオキシドレン)などの酵素の影響を検討していくことが今後の課題点だと考えられる。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

In recent years, the average temperature has been rising due to global warming, increasing the risk of heat stroke in people of all ages. Heat stroke is a disease in which prolonged exposure to high temperature and humidity causes an imbalance in the body's water content and osmotic pressure, leading to abnormalities in the body's thermoregulatory function, resulting in a variety of symptoms. Symptoms include headache and fatigue, and in severe cases, impaired consciousness, convulsions throughout the body, and an increase in deep body

temperature to 42~43°C. In some cases, death is the result of this disease. It has been reported that vascular endothelial cells are more sensitive to heat stress than other tissue cells and are injured in the early stages of heat stroke. Injured vascular endothelial cells are known to induce early apoptosis due to decreased ATP levels and increased reactive oxygen species from mitochondrial dysfunction. Therefore, the purpose of this study was to investigate the protective effects of limonin and Nomilin, citrus-derived limonoid components from seekers seeds, on vascular endothelial cells and to clarify their usefulness.

Changes in the morphology of vascular endothelial cells and the intracellular distribution of mitochondria were observed under heat stress loading at 43°C. However, ATP production, an indicator of mitochondrial function, showed a transient increase during heat stress loading, but further decreased after a recovery period at 37°C, suggesting that mitochondria may be damaged even by transient heat stress. Based on these results, we examined heat conditions at 43°C and a recovery period at 37°C.

The effects of Limonin and Nomilin on the shape changes of mitochondria in vascular endothelial cells under heat stress were examined. The evaluation of β-oxidation showed an increase under heat stress, with a significant increase in limonin, but no correlation to ATP production was observed. In addition, an increase in superoxide, a reactive oxygen species, was observed under heat stress, and its inhibitory effect was observed in Nomilin, suggesting that another pathway other than the energy production pathway may protect against cellular damage.The expression levels of antioxidant proteins (SOD2, Sirt1, and Nrf2) tended to increase under heat stress, while SOD2 showed a decreasing trend when Nomilin was added, and Sirt1 and Nrf2 showed a further increasing trend. These results suggest that Nomilin may maintain mitochondria in vascular endothelial cells by being involved in the antioxidant response.

幸福観の検討：産業界における幸福への関心の高まりに応じて

An Examination of Well-Being Concepts: Addressing the Increasing Interest in Happiness in the Industrial Sector

研究代表者　金子 迪大(校友)

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①幸福観
②ウェルビーイング
③幸福
④快楽
⑤欲求

Ⅲ）2024 年度交付額／　630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
・ポジティブ心理学研究会　2025 年 3 月 1 日予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

数千年の長きにわたり、人々は幸福を求めてきた。近代以前においては哲学者が、現代においては心理学者が幸福とは何か、どのようにすれば幸福になれるかを検討してきた。近年は特に産業界を中心として、政府が進める人的資本開示の流れと軌を一にして従業員の幸福を高める意識が高まっている。申請者はこれまで幸福の基礎研究を行ってきた。その中でも、幸福のダイナミズムに着目し、持続可能な幸福や(Kaneko, Ozaki, & Horike, 2018)、幸福の変動要因について快不快という幸福のシグナルに基づいて研究を進めてきた(Kaneko, Goto, Ozaki, Kuraya, & Kutsuzawa, 2022)。さらに、人間にとって基本的な欲求を幸福の根源と見なし、所属欲求と食欲を例にとり、基本的な欲求間の関係性についてメカニズム的な理解を促進してきた (Kaneko & Ueda, 2023a; Kaneko & Ueda, 2023b; Kaneko, Ueda, & Ozaki, 2023)。

これまでの多くの幸福研究においては、申請者が依拠してきたように感情や欲求、あるいは他のいくつかの善いとされる特徴を幸福と見なして研究が進んできた。しかし、何が幸福であるかは文化により異なることが知られている（内田、2020)。たとえば、Hitokoto & Uchida (2015)は、他者との関係性が個人主義的なアメリカ文化よりも集団主義的な日本文化において重要であることを指摘している。これは幸福のダイナミズムやメカニズムを検討する以前に何を幸福と見なすかという幸福観について明らかにすることが幸福研究の基盤となることを示唆する（図１)。したがって、人々がどのような幸福観を保持しているかを明らかにすることは重要な課題である。

２．研究方法

本研究では、まず、幸福観に関する整理を行った。近年は心理学における実証的研究が盛り上がっているが、その影響もあり哲学においても幸福とは何かという研究が盛り上がっている。そこで、文献サーベイを行い議論の方向性と主要なトピックを確認した。その結果、快楽説、欲求充足説、客観的リスト説という３つの説が研究の中心であることが明らかになった。客観的リスト説はどのような要因をリストに加えるかについての立場の違いが存在するため、その内容に多様性を含んでしまうため実証的検討に落とし込むのが難しい。一方、快楽説と欲求充足説は、心理学におけるポ

ジティブ感情の存在およびネガティブ感情の不在、そして欲求を充足することを幸福とみなす立場である。それぞれの説の中にはいくつかのバリエーションが存在するものの、基本的なスタンスは申請者がこれまで行ってきた心理学研究と類似している。そのため、快楽説と欲求充足説について検討することで、申請者の研究との統合を行うことが期待される。

研究戦略としては、幸福とは good for subject、つまり個人にとっての良さであるため、まずは個人にとっての良さを測定する尺度を作成した。その後、快楽や不快の経験、欲求充足の経験について、良さを測定する尺度の得点がどのようになるのかを検討した。さらに快楽と欲求のいずれが重要であるかを検討した。

３．研究経過および成果の概要

複数の調査を行い、快楽説および欲求充足説について明らかにした。まず、８項目で作成した個人にとっての良さの尺度に関しては、内的一貫性が高いことが明らかになった。この尺度を用いて、快不快の経験について検討したところ、快適な経験については良いと評価され、不快な経験については悪いと評価された。欲求充足については、欲求が充足されることが良いと評価された。これらは基本的な快楽説と欲求充足説を支持する材料となる。

一方、欲求充足説の中には、欲求の実現を本人が知っていても知らなくても実現すれば幸福だ、というものがある。これは欲求充足説の中でもかなり強い立場であり、この立場を弱くしたものとして欲求の充足を本人が知っている場合にのみ幸福だという立場もある。いずれが支持されるかを検討したところ、欲求が実現したがその実現を知らなかったという状況に対する良さの評価は高くなかった。このことから、欲求が実現し、なおかつその実現を知っている場合にのみ幸福であるとする立場が実証的に支持された。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究は哲学の快楽説および欲求充足説について検討し、両説の有効性、および欲求充足説のバージョンによっては有効ではないということが明らかになった。しかし、客観的リスト説については検討の対象としていなかったし、いずれの説がより説得力のある説であるかは明らかにしていない。このことについては今後の研究で明らかにする。

さらに、本研究は自己報告に基づいた研究であった。そのため、今後は行動実験、認知実験、fMRI 実験などを組み合わせながらメカニズムの理解に迫るとともに、経験サンプリング法を用いて日常経験の中での生態学的妥当性についても明らかにする。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

1. Introduction

For centuries, humans have sought happiness. While philosophers explored its nature in pre-modern times, psychologists now study how it can be achieved. Recently, interest in employee well-being has grown, particularly in industry, alongside government-led human capital disclosure initiatives. The applicant has conducted foundational research on happiness,

focusing on its dynamic nature, sustainable well-being (Kaneko, Ozaki, & Horike, 2018), and fluctuations based on pleasure and displeasure as happiness signals (Kaneko, Goto, Ozaki, Kuraya, & Kutsuzawa, 2022). Additionally, studies have examined basic human needs—such as belonging and appetite—as fundamental to well-being (Kaneko & Ueda, 2023a; Kaneko & Ueda, 2023b; Kaneko, Ueda, & Ozaki, 2023).

While happiness research often relies on emotions, desires, or other positive attributes, definitions of happiness vary across cultures (Uchida, 2020). For example, Hitokoto & Uchida (2015) found that interpersonal relationships play a greater role in happiness in collectivist Japanese culture than in individualist American culture. This suggests that clarifying what people perceive as happiness is essential before studying its mechanisms.

2. Research Methods

This study conducted a literature review to examine perspectives on happiness. Three major theories were identified: hedonism, desire satisfaction theory, and objective list theory. Objective list theory, which defines happiness through a list of valuable elements, lacks empirical clarity due to its diversity. In contrast, hedonism equates happiness with pleasure and the absence of pain, while desire satisfaction theory defines it as fulfilling one's desires. Given their psychological relevance, this study integrated these theories with the applicant's previous research.

A subjective well-being scale was developed, and surveys examined how experiences of pleasure, displeasure, and desire fulfillment correlated with well-being scores. The study also investigated whether pleasure or desire fulfillment played a greater role in happiness.

3. Research Findings

The eight-item subjective well-being scale demonstrated high internal consistency. Pleasant experiences were rated as positive, unpleasant experiences as negative, and desire fulfillment as positive, supporting hedonism and desire satisfaction theory.

A strong version of desire satisfaction theory claims that happiness results from fulfilled desires, regardless of awareness. A weaker version asserts that awareness is necessary. The study found that when desires were fulfilled without the individual's knowledge, well-being ratings were low, supporting the weaker version.

4. Future Research

This study validated hedonism and desire satisfaction theory but did not examine objective list theory. Future research should compare these theories further. Additionally, self-report limitations will be addressed by incorporating behavioral experiments, cognitive tests, fMRI studies, and experience sampling to enhance ecological validity.

SNS の受動的利用による妬みの悪影響に関する縦断的検討

Negative effects of envy on SNS: a longitudinal study

研究代表者　下田 俊介（校友）

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／① SNS　social networking sites
② 妬み　envy
③ 社会的比較　social comparison
④ 主観的ウェル・ビーイング　subjective well-being
⑤ 縦断的検討　longitudinal study

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
日本心理学会第 89 回大会（予定）
日本社会心理学会第 66 回大会（予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

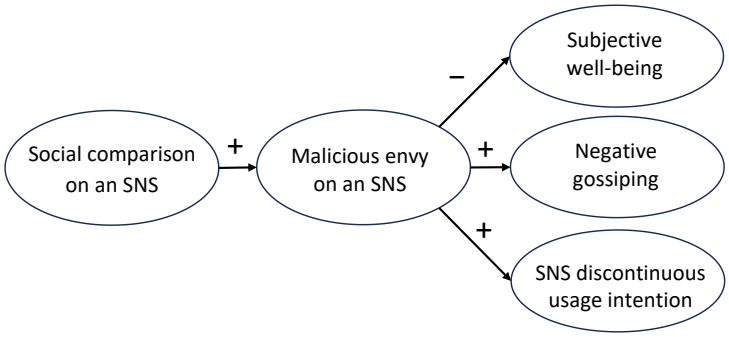
SNS に関する先行研究では、SNS の受動的利用（他者の投稿の閲覧など）が、SNS 上の社会的比較（他者との比較）を促し、妬みを引き起こす傾向にあることが指摘されている（Verduyn et al., 2020）。たとえば、「見栄えの良い自撮り写真を投稿する」など、SNS では自分のより良い面を容易に誇示できるため、優れている（ように見える）他者の情報に触れる機会が増加し、妬みが生じやすくなると考えられる（Verduyn et al., 2020）。

妬みは、同化的上方比較による自己改善を促す良性と、対比的上方比較による敵意を含む悪性に大別される（Crusius & Lange, 2014）。近年の SNS 研究においても、良性妬みは自己改善動機の促進と関連し（e.g., Latif et al., 2021）、悪性妬みはウェル・ビーイングの低下や攻撃行動の増加などと関連することが示されている（e.g., Krasnova et al., 2015; Wenninger et al., 2019）。

SNS の急速な普及に伴い、SNS 利用による心理的・行動的影響への関心が高まっている。特に、悪性妬みは、上述の通り、ネガティブな心理的・行動的影響を引き起こす可能性が示唆されている。そのため、SNS 上の社会的比較により引き起こされる悪性妬みのメカニズムを明らかにし、その心理的・行動的影響を包括的に理解することは、重要な研究課題であると考えられる。

以上を踏まえ、本研究では、SNS 上の社会的比較により生じる（悪性）妬みが心理的・行動的反応に及ぼす影響を検討することを目的とした。先行研究（e.g., Krasnova et al., 2015; Latif et al., 2021; Wenninger et al., 2019）に基づき、主観的ウェル・ビーイングの低下、ネガティブ・ゴシッピング（他者の投稿内容に対する否定的批判の共有）の増加、および SNS の利用中止意図の増加への影響に焦点をあてた。具体的には、SNS 上の社会的比較が妬みを引き起こし、その結果、上記の影響が生じるという仮説（Figure 1）の下、検討を行った。

Figure 1. Hypothesized model in this study.



２．研究方法

本研究では、上記の仮説を検証するため、まず横断的調査（研究 1a, 1b）を実施し、共分散構造分析を用いてモデルの妥当性を検討した。さらに、同一の調査協力者を対象に一定期間後に再度調査を行う縦断的デザインを採用し、交差遅延効果モデルによって因果的関係をより精緻に検証することを試みた（研究 2）。

研究 1a では、20 歳～39 歳の Instagram 利用者 550 名を対象にインターネット調査を実施した。調査項目は、「SNS 上の社会的比較」（Instagram 上で社会的比較を行う程度：Yang et al., 2018）、「SNS 上の妬み」（Instagram 利用時に生じる悪性妬みの頻度：Krasnova et al., 2015）、「ネガティブ・ゴシッピング」（Instagram 利用後のネガティブ・ゴシッピングの頻度：Wenninger et al., 2019）、「SNS の利用中止意図」（Instagram の利用中止意図：Zhang et al., 2016）、「主観的ウェル・ビーイング」（日本語版主観的幸福感尺度：大石, 2009）などで構成された。研究 1b は、20～39 歳の X（旧 Twitter）利用者 550 名を対象に、研究 1a と同様の内容で調査を実施した。研究 2 では、研究 1a の調査回答者に対し、約 2 か月後に再度同じ内容で調査を実施した。

３．研究経過および成果の概要

研究 1a では、本研究の仮説モデル（Figure 1）に基づく共分散構造分析を行った結果、モデルの適合度は概ね良好であり、「SNS 上の社会的比較」から「SNS 上の妬み」への正の関連、さらに「SNS 上の妬み」から「主観的ウェル・ビーイング」への負の関連、「SNS 上の妬み」から「ネガティブ・ゴシッピング」および「SNS の利用中止意図」への正の関連が示された。研究 1b でも同様の結果が得られた。研究 2 では、交差遅延効果モデルによる分析を行った。その結果、「SNS 上の妬み」から「ネガティブ・ゴシッピング」への正の因果効果は認められたが、その他の変数間では想定された因果効果は示されなかった。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究の課題として、まず、研究 2 において因果効果が十分に確認できなかった点が挙げられる。これは、初回調査と再調査の間隔が短かったことに起因する可能性がある。つまり、SNS 上の妬みが SNS の利用中止意図や主観的ウェル・ビーイングに与える影響は、より長期的な視点で検討する必要がある。今後、さらに追跡調査を実施し、効果の再検証を進めることが求められる。

また、本研究では悪性妬みに焦点を当てたが、良性妬みの影響にも注目すべきである。良性妬みは、自己改善動機を高め、個人の成長を促すポジティブな効果が示されている（Latif et al., 2021）。SNS 上では、短期間に悪性妬みと良性妬みの両方が経験される可能性があるため、これらが相互に作用し、個人の心理状態や行動に多面的な影響を及ぼす可能性が考えられる。このような相互作用

のメカニズムについても、今後の研究で体系的に検討する必要がある。

さらに、SNS プラットフォーム間の性質の違いによる影響についても検討する必要がある。たとえば、BeReal のように、リアルタイムで「素の自分」を投稿するように促されるプラットフォームでは、妬みの形成やその影響が異なるかもしれない。このように、各プラットフォームの特徴を踏まえた比較検討が、SNS 上の妬みのメカニズムのさらなる解明につながる可能性がある。

Ⅵ）Summary

Previous research on social networking sites (SNS) indicates that passive use (e.g., browsing others' posts) tends to promote social comparisons and trigger envy (Verduyn et al., 2020). Because SNS allow users to showcase their best features—such as by posting attractive selfies—they often expose viewers to information about seemingly superior others, thereby increasing the likelihood of experiencing envy (Verduyn et al., 2020).

Malicious envy, in particular, can negatively impact psychological well-being (Smith & Kim, 2007). Therefore, it is necessary to clarify the impact that envy, arising from social comparisons on SNS, has on both psychological and behavioral responses.

Guided by prior studies (e.g., Krasnova et al., 2015; Latif et al., 2021; Wenninger et al., 2019), the present study hypothesized that SNS social comparisons provoke malicious envy, which in turn reduces subjective well-being, increases negative gossiping (i.e., sharing negative criticisms of others or their posts), and raises SNS discontinuous usage intention.

To test these relationships, two cross-sectional surveys (Studies 1a and 1b) were conducted and analyzed using Structural Equation Modeling (SEM). Study 1a results supported the hypothesized model: social comparisons on SNS were positively related to envy, which in turn was positively associated with negative gossiping and SNS discontinuous usage intention, while being negatively related to subjective well-being. Study 1b produced similar findings.

In addition, a longitudinal design was employed in Study 2 by re-surveying the same participants after several months and analyzing the data using a cross-lagged panel model to better assess causal relationships. This analysis confirmed a positive causal effect from envy to negative gossiping, although the other hypothesized causal links were not supported.

First, one limitation of the present study is that in Study 2 the causal effects were not sufficiently confirmed, likely due to the short interval between surveys. Future research should conduct longer follow-up surveys to reexamine these effects.

Furthermore, while this study focused on malicious envy, benign envy may also play a role. On SNS, individuals might experience both malicious and benign envy within a short period, and their interaction could have multifaceted effects on psychological states and behavior. Future work should systematically examine these mechanisms.

Finally, it is necessary to explore how differences in SNS platforms affect users' psychology and behavior. While this study concentrated on Instagram and X (formerly Twitter), platforms like BeReal—which promote real-time, authentic self-disclosure—might produce different dynamics in the formation and effects of envy. Comparative studies considering each platform's unique characteristics could further elucidate the mechanisms of envy on SNS.

適切な教授法とゲーミフィケーションを組み込んだ情報学の学習支援システム

Development of an Informatics Learning Support System with Appropriate Pedagogy using Gamification

研究代表者　片野坂　俊樹　（校友）

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①自己効力感　Self-efficacy
②体験学習　Experiential learning
③SNS リテラシー　SNS etiquette
④コンピテンス基盤型教育　Competency-based education (CBE)
⑤情報教育　Informatics education

Ⅲ）2024 年度交付額／560,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- **T. Katanosaka**, M. F. F. Khan and K. Sakamura, "A Cooperative Card Game for Learning Social Media Etiquette," *2024 16th International Congress on Advanced Applied Informatics (IIAI-AAI)*, Takamatsu, Japan, pp. 190-195, 2024.
- **T. Katanosaka**, M. F. F. Khan and K. Sakamura, "Introduction to Programming with micro:bit by Solving Real-Life Problems: Evaluation of Learners' Self-Efficacy," *International Conference on Consumer Technology - Pacific (ICCT-Pacific 2025)*, pp. 1-4, 2025. (accepted).
- **T. Katanosaka**, M. F. F. Khan and K. Sakamura, "Experiential Learning of SNS Etiquette Through a Digital Cooperative Game," *International Conference on Consumer Technology - Pacific (ICCT-Pacific 2025)*, pp. 1-4, 2025. (accepted).

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

1. イントロダクション

OECD は PISA（学習到達度を測定するための調査）を概ね 3 年おきに実施しており、15 歳の生徒を対象に読解力と数学的リテラシー、科学的リテラシーの 3 分野について調査している。最新の PISA（PISA2022）の結果によると、日本は平均して高い数学的リテラシーを備えていることが報告された。しかし、情報に関する能力は諸外国と比較して低い傾向にあることも報告されている。さらに生徒の ICT に関する興味・関心や自己効力感についても、OECD 平均と比較して低い傾向が見られている。子供たちの低い自己効力感は一時的な問題ではなく、長く指摘され続けている問題で、早急に解決するべき課題でもある。また、近年の情報技術の発展に日本の情報学のカリキュラムが追いついていない現状がある。これらの状況を踏まえて、本研究では情報学分野の自己効力感に焦点を当てて研究している。

2. 研究方法

本研究は実際の先行事例を調査し、それらを参考に教材を設計して開発する。以降の説明のために開発した各教材を教材 1 および教材 2、教材 3 と表現する。教材 1 は SNS のリテラシーを高める教材「SNS Master」で、昨今の SNS への不適切な投稿や誹謗中傷するなどの反応を抑止する目的で開発した。SNS の一連の流れ（誰かが投稿した内容に基づいて反応する）を擬似的に体験することで、それぞれの投稿に対してどのように反応するべきかを議論しながら学習できるように設計されている。当該教材は親しみやすく準備なしですぐにプレーできるように、アナログ形式の協力型ゲーム教材として設計した。教材 2「SNS Ninja」は教材 1 を単にアナログ版からデジタル版に変換しただけではなく、人間の投稿や反応を AI が評価し、ユーザーにフィードバックする機能を取り入れた。これによりユーザーは自分以外の客観的な意見を取り入れて、より適切な行動を取れるようになる。教材 3 は IoT プログラミング教材である。初学者がプログラミングの基本的な考え方や概念を学べるもので、自己効力感を高めることに焦点を当てた。当該教材は教育用マイコンボード micro:bit を使用して、日本の重大な問題である熱中症予防をテーマに、暑さ指数を算出するようにした。教材を体験することで、熱中症を対策するための実用的なプログラムの作り方を理解できるだけでなく、直面している課題への解決方法を学ぶことができる。また、これらすべての教材のプロトタイプは設計および開発を一度だけして完成させるのではなく、ユーザー評価の結果に基づいてより良い教材へと改善していくプロセス（反復型開発）を取り入れている。これにより一時的な研究ではなく、学習者が使いやすく実用的な教材をつくることができる。

3. 研究経過および成果の概要

本研究計画では、主に先行研究の調査と 3 つの教材の設計、開発、評価を実施した。まず、先行研究の調査では情報教育に関する本や論文を多く読み、先行事例を調査した。学習内容に応じて幅広く調査することで、いくつかのアイデアを発想することができた。その成果で、現在までに 3 つの教材を設計、開発、評価まで実施することができた。教材 1 はアナログ形式、教材 2 はウェブアプリケーション、教材 3 はサードパーティ製のセンサーを活用して開発した。これらの教材は使用を想定しているユーザー層を含む多くのユーザーに評価された。教材 2 の評価では、20 名以上のユーザーが 4 人で 1 グループとしてプレーし、各人が学習内容を十分に理解したと評価した。教材 3 の評価では、57 名がプログラミング教材を体験し、そのうち 7 割程度のユーザーが学習したプログラムに類似するプログラムを開発する自信があると回答した。この結果から本研究のテーマの 1 つである自己効力感の向上に貢献していることを示せた。そして、これらの一連の研究をまとめた論文は、3 本の国際会議論文として発表する。そのうちの 1 本は発表が済んでおり、当該論文は学会内での査読スコアが最も高かったことから、Best Paper Award を受賞することができた。これらの結果からも現在まで順調に研究の進捗を生み出せている。

4. 今後の研究における課題または問題点

現状において研究は順調に遂行できている一方で、今後の研究における課題は大きく 2 つある。1 つ目は徹底的な先行研究の調査である。時代の流れも早いことから研究している領域が大きいほど常に新しい文献を調査する必要がある。日常的に調査し、より良い教材を開発することが重要である。2 つ目は継続的な評価である。現在までに開発した教材の評価は主にユーザー評価の実施に留まっている。これらの教材の教育効果をより明確に証明するためには、時間の間隔を伸ばして複数の評価機会を設け、学習者の教材使用前後で比較検証する必要がある。さらに統計的な視点からも信頼性を高めるためには、より多くの被験者に評価してもらうことも重要である。これらの課題は今後の課題で改善していく予定である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

In recent years, the OECD has conducted the PISA assessment every three years, measuring reading, mathematical, and scientific literacy among 15-year-old students. The latest results from PISA 2022 indicate that Japanese students exhibit high levels of mathematical literacy. However, they demonstrate comparatively low proficiency in information literacy. Furthermore, their interest and self-efficacy regarding ICT are also below the OECD average. This lack of self-efficacy is not a temporary issue but a long-standing concern that necessitates immediate attention. Additionally, the current Japanese curriculum in informatics is not keeping pace with recent advancements in information technology. From these research, this research focuses on enhancing self-efficacy in the field of informatics.

The research methodology involved investigating existing case studies to inform the design and development of educational materials. The developed educational materials are referred to as Material 1, Material 2, and Material 3. Material 1, titled "SNS Master," is designed to enhance literacy related to social media, aiming to discourage inappropriate postings and cyberbullying. Through a simulated experience of social media interactions, learners can engage in discussions about appropriate responses to various posts. This material is designed as an easy-to-use, analog cooperative game requiring no preparation. Material 2, "SNS Ninja," transforms the previous analog version into a digital one, incorporating AI to evaluate user interactions and provide feedback. This feature enables learners to consider objective viewpoints for more appropriate behavior. Material 3 is an IoT programming resource aimed at beginners, emphasizing the enhancement of self-efficacy through understanding fundamental programming concepts. Utilizing the micro:bit education board, it teaches users to calculate the heat index, addressing the significant issue of heatstroke prevention in Japan.

The research has made significant progress in designing, developing, and evaluating these three educational materials. Extensive literature reviews and evaluations involving diverse users have contributed to the improvement and refinement of these tools. Notably, feedback from over 20 users playing Material 2 indicated a strong understanding of the content, while about 70% of participants in Material 3 reported confidence in developing similar programs after using the materials. These findings illustrate positive contributions toward enhancing self-efficacy. Looking ahead, two main challenges persist: the need for ongoing literature review to stay current with rapidly evolving fields, and the necessity for continuous evaluation of developed materials to clearly demonstrate educational effectiveness through comparative studies. Addressing these issues will be essential for future research developments.

大正教養主義への後悔――戦後期の出隆における哲学と実践

Regrets for Taisho Culturalism: Philosophy and Practice in Ide Takashi in the Post War Period

研究代表者　松井　健人（文学部日本文学文化学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①大正教養主義
②出隆
③マルクス主義
④戦後日本
⑤ソクラテス

Ⅲ）2024 年度交付額／400,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・論文「大正教養主義の末路としての出隆」（『日本文学文化』東洋大学日本文学文化学会・2026 年 2 月刊行予定）掲載予定
・学会発表「大正教養主義研究と出隆という研究対象」東洋大学日本文学文化学会・2025 年 7 月発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究の目的は、哲学者・出隆の思想と活動を戦前・戦後にわたって追跡し、従来理念的あるいは理想主義的なものとして捉えられてきた「大正教養主義」がどのような実践・歴史的実体と結びつき展開したのかを解明することである。出隆（1892-1980）は、大正教養主義を代表する作品の一つである『哲学以前』（1922 年）を記したことで知られる。

本研究は出隆の活動を戦後期に焦点化しながらも総合的に捉えることを試みる。具体的には、戦後期の出隆の思想を中心的に考察することになる。従来では共産党への転向のみがクローズアップされて捉えられてきた戦後期の出隆の活動が、戦前・戦中期までの彼の倫理学とりわけ大正教養主義的なテーマである「自己思索と実践」という問題圏と、どのように接続するものであったのかを考察する。

２．研究方法

本研究は文献調査を研究手法として行う。具体的には、戦中期から終戦直後期（1940 年代末）にかけて、出隆が論じつづけた「ソクラテスと市民」という課題を扱った。この課題に関しては、戦前・戦中期の出隆『ギリシャの哲学と政治』岩波書店（1943）が代表的な著作として知られるが、戦後においても出隆はギリシャ民主政下の市民と、彼らの範疇を逸脱する哲学者ソクラテスという問題圏について論考を記し続けた（『ソクラテスの道』（1948）など）。本研究では、このソクラテスに対する評価にとりわけ着目した。場合によっては衆愚政治とも評価されうるギリシャ民主政下において、ソクラテスは明らかにその一般的な市民の範疇から逸脱した行動・言論を展開した人物

であり、そのソクラテスに対する評価と現実の日本の政治とを、出隆は意図的に重ね合わせて検討を行っているためとみることができるためである（「ソクラテスの哲学とその死」（1943）や「ソクラテスと愛国心」（1948）など）。これらの分析を通して、まさしく「古今東西の古典」の摂取を行ってきた大正教養主義者たる出隆が時代状況とどのように対峙し、そしてその「古典」をどのように捉えてきたのかについて検討を行った。

３．研究経過および成果の概要

研究経過として、出隆に関連する先行研究の収集および読解は、すでにその大半を完了することができた。また、出隆を研究する際の基礎的文献である『出隆著作集』全８巻に加え、著作集から抜け落ちた文献情報を特定し、収集・読解することを継続的に行っている。また戦中期から終戦直後期にかけての日本哲学史一般の知見・先行研究を随時読み込み、多角的な視点での研究が可能となるように心がけた。

成果としては、助成期間（2024 年 6 月～2025 年 3 月）においては具体的な研究成果を出すまでには時間的な課題もあり至らなかったが、学会発表として題目「大正教養主義研究と出隆という研究対象」を東洋大学日本文学文化学会で 2025 年 7 月に発表する予定である。またこの口頭研究発表の成果は、東洋大学日本文学文化学会学会誌である『日本文学文化』（2026 年 2 月刊行予定）に投稿し掲載を目指したい。

４．今後の研究における課題または問題点

今後の研究課題としては、思想的側面のみならず歴史的文脈に出隆を位置づけ、分析を行っていきたい。具体的には、出隆の戦後における共産党への転向と、その同時代評価を扱い、教養あるいは古典がどのように時代状況と結びつきうるのか、あるいは結びつきうるものと捉えられていたのかを多角的に考察する予定えだる。著作としては、1949 年以降の出隆の著作である『変革の哲学へ』（1949）や『沈黙を守るべきか 』(1953)を扱い、どのような思想的立場から大正教養主義からマルクス主義への移行を図ったのか解明し、この転向に対して同時代の知識人・文化人がどのような評価を下したのかも解明する予定である。

これらの検討を通して、本研究が出隆研究の基礎的な知見となることが期待されるとともに、大正期以後の大正教養主義世代（阿部次郎、安倍能成、和辻哲郎、倉田百三）の行く末といった、思想史研究の課題に発展することが期待される。さらに本研究課題の成果は、日本思想史研究のみならず、政治思想、日本史研究あるいは出版史・文化史といった他の研究分野に波及する知見を提供することが可能になると考えられる。

Ⅵ）Summary

The purpose of this study is to trace the thoughts and activities of the philosopher Ide Takashi (1892–1980) across both the prewar and postwar periods, in order to elucidate how Taisho Culturalism (大正教養主義), which has traditionally been understood as an idealistic or philosophical concept, was linked to concrete historical and practical realities. Ide Takashi is widely known for his work *Before Philosophy* (『哲学以前』1922), which is considered a representative text of Taisho Culturalism.

This study aims to provide a comprehensive examination of Ide Takashi's intellectual and

practical engagements, with a particular focus on his postwar activities. Specifically, it will analyze the development of his thought during the postwar period. While previous studies have primarily emphasized his conversion to the Communist Party, this research seeks to explore how his postwar intellectual trajectory remained connected to his prewar and wartime ethical philosophy—especially the themes of "self-reflection and praxis."

Regarding the progress of this research, the collection and analysis of prior studies related to Ide Takashi have been largely completed. In addition to the Collected Works of Ide Takashi, which serves as a foundational source for studying his thought, this study is ongoing to identify, collect, and analyze materials that were omitted from the collected works. Furthermore, in order to ensure a multifaceted perspective, this study continuously engages with previous studies on the general history of Japanese philosophy from the wartime period to the immediate postwar years.

As for research outcomes, while the limited timeframe of the grant period presented challenges in producing concrete results, significant progress has been made. I am scheduled to present a paper titled "Studies on Taisho Culturalism and the Research Subject of Ide Takashi" at the Toyo University Society for Japanese Literature and Culture in July 2025. Furthermore, I intend to submit the findings of this presentation for publication in *Japanese Literature and Culture*, the journal of the Toyo University Society for Japanese Literature and Culture.

巨大ブラックホール周囲の質量降着現象の電波直接撮像による解明（和題）

Studies of mass-accretion mechanism around super-massive black holes through high-angular-resolution radio imaging（英題）

研究代表者　萩原 喜昭（文学部 国際文化コミュニケーション学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／① 超巨大ブラックホール
② 活動銀河核
③ 高密度ガス
④ メーザー
⑤ アタカマ サブミリ・ミリ波アレイ（アルマ望遠鏡）

Ⅲ）2024 年度交付額／212000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

国際研究集会口頭発表

Sub-millimeter Water Megamasers in Active Galactic Nuclei (AGN): A new tracer of the inner regions of a dusty torus, Y. Hagiwara

Behind the Curtain of Dust - V The Multi-Wavelength View of the Dust Enshrouded Evolution of Galaxies, 11-14 March 2025, Jukkasjärvi, Sweden

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

活動銀河核（Active Galactic Nucleus: AGN）は、銀河中心部に存在し、太陽系程度の領域（約 0.006 パーセク）から太陽の 1 兆倍以上のエネルギーを放射する極めて活動的な天体である。その莫大なエネルギーの源は、質量が 100 万太陽質量（$M_\odot$）以上の超大質量ブラックホール（Super-massive Black Hole: SMBH）による重力エネルギーの解放であると考えられている。しかし、SMBH へと物質が供給される質量降着のメカニズムは未解明のままである。

質量降着には分子ガスが重要な役割を果たすと考えられており、本研究では、SMBH から約 0.1 パーセク（SMBH の半径の数十万倍）の距離に分布する高温・高密度の分子ガスから放射されると推定される強力なサブミリ波水蒸気（H220）メガメーザー輝線に着目する（Hagiwara et al. 2013）。

本研究の目的は、高空間分解能（近傍銀河で 1pc 以下に相当）の観測データを用いて、メーザー放射源の分布を解析し、トーラス内側のガスが角運動量を失いながら降着円盤へと落下するメカニズムを解明することである。さらに、質量降着が始まる領域の特定や、その距離の測定を行い、SMBH の質量成長の起源としての質量降着の証拠を、比較的近傍の明るい AGN を対象に検証する。

２．研究方法

本研究では、南米チリ・アタカマ砂漠に設置された国際共同運用のサブミリ波電波干渉計 ALMA（Atacama Large Millimeter/submillimeter Array）を用いた高分解能撮像データを解析した。
対象は、過去に多数のサブミリ波水蒸気メガメーザーが観測されたコンパス座の Circinus 銀河（図 1）であり、ALMA のアーカイブデータを利用した。データ解析を通じて天体の画像解析を行い、各種の数値パラメータを導出し、定量的な分析を試みた。
解析対象とした H_2O メーザー輝線の周波数帯は、以下の 3 遷移である（図 1）：

- 183.308 GHz（$3_{13}\rightarrow2_{20}$）
- 321.226 GHz（$10_{29}\rightarrow9_{36}$）
- 325.153 GHz（$5_{15}\rightarrow4_{22}$）

なお、325.153 GHz の H_2O メーザー観測データの空間分解能は、183 GHz および 321 GHz のデータの分解能（0.22-0.55 秒角）と比べて約 1 桁低いため、本研究では利用しない方針とした。

３．研究経過および成果の概要

図 1 のスペクトルには、銀河の系統速度（433 km/s）から約±270 km/s のドップラーシフトを受けた青方偏移および赤方偏移の速度成分が見られる。3 遷移のメガメーザースペクトルは同じプロット上に描かれており、それぞれの視線方向速度範囲は非常に類似していることが分かる。
3 遷移のメーザーに共通する特徴は、銀河の系統速度（V_{sys} = 433 km/s）を挟む複数のドップラーシフト成分が存在する点である。これは、超巨大ブラックホール（SMBH）の周囲を回転するガス円盤から放射される 22 GHz 水メーザーのスペクトルと類似している（例えば、Greenhill et al. 2003）。
183 GHz および 325 GHz メーザーの観測を行った合成ビームサイズ（約 0.2-0.05 秒角、約 1-4 pc に相当）では、メーザー放射の全強度図において放射源は空間的に分解されず、サブミリ波連続放射のピーク付近に位置していることが確認された。
一方、183 GHz メーザーの二次モーメント図（速度分散図）では、AGN（または SMBH）の位置を中心に対称的に分布する 2 つの速度分散ピークが検出され、約 80-90 km/s の顕著な速度分散が観測された。AGN の位置は、Izumi et al.（2023）による 1.1 mm 連続波のピーク位置を基に決定されている。
また、一次モーメント図（速度場図）では、銀河の系統速度に対して赤方偏移成分のみが検出され、速度構造は部分的にしか確認されなかった。これは二次モーメント図とは異なり、速度勾配が AGN 周辺に非対称的に分布していることを示唆している。
321 GHz メーザーの一次モーメント図は空間的に分解されていないが、中心付近にさまざまな速度成分が存在することを示唆している（図は省略; Hagiwara 2023）。

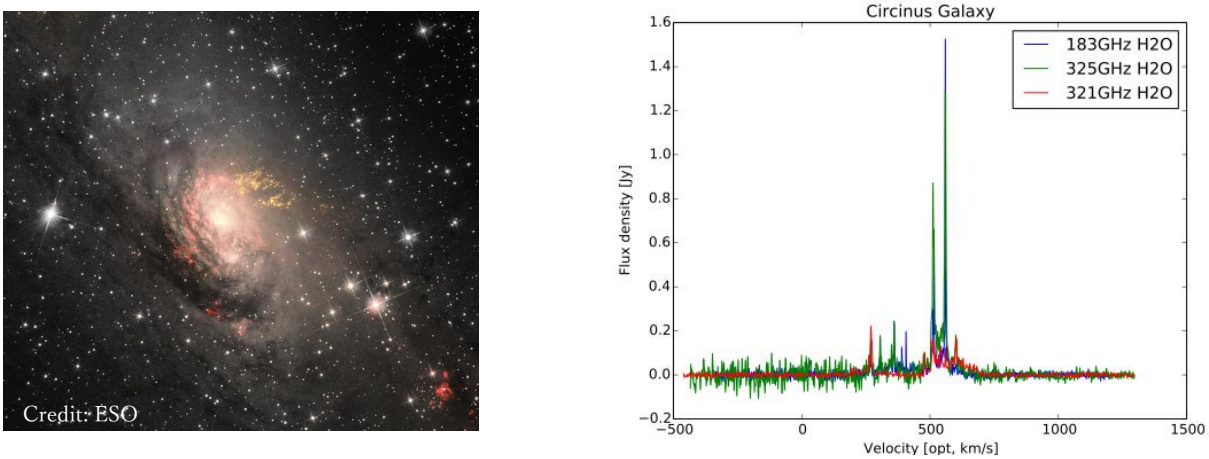


図 1　欧州南天天文台(European Southern Observatory: ESO)で撮像された、コンパス座 Circinus 銀河の可視光画像（左)。同銀河の中心部に ALMA 望遠鏡で検出された、183GHz, 321GHz, 325GHz 帯の H_2O メーザースペクトルを重ねて比較した(右)。横軸は速度、縦軸はメーザーのフラックス強度(ジャンスキー: Jy)で表示した。

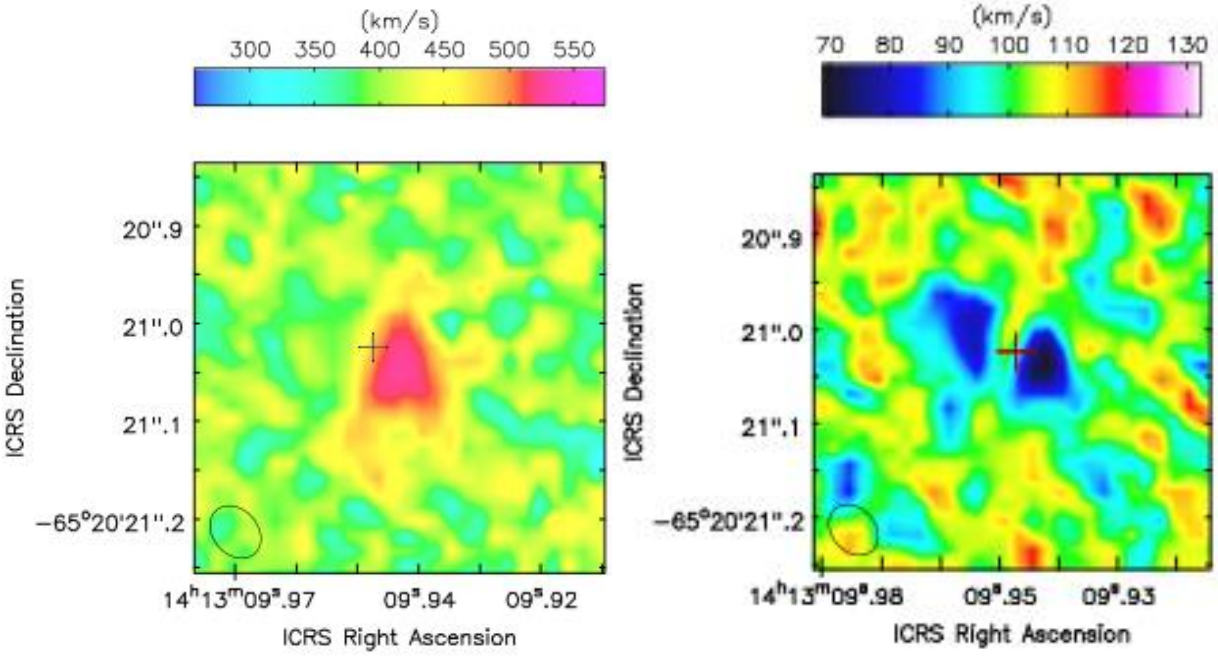


図 2　ALMA 望遠鏡で電波撮像した Circinus 銀河中心部の 183 GHz 水メーザーの 1 次モーメント図(左)及び 2 次モーメント図(右)。上段のカラースケールは各図で速度場、及び速度分散を表す。他波長の観測で求められている AGN (巨大ブラックホール)の位置は十字でマークした（Izumi et al. 2023)。

本研究の最も重要な成果の一つは、図 2 に示された一次モーメント（速度場）および二次モーメント（速度分散）図において、銀河中心領域の速度場と速度分散が部分的に分解されていることである。

一次モーメント図では、VLSRVLSR = 440-500 km/s の範囲で明確な速度勾配が確認された。また、二次モーメント図では、183 GHz 水メーザーの速度分散が周囲の領域と比べて明らかに小さい構造が顕著に示されている。この領域ではガスの運動が周囲に比して小さい、力学的により安定な構造

であることが示唆される。興味深いのは、AGN の位置を基準に北東から南西方向に伸びるコンパクトな円盤状構造が確認されたことである。この構造は「バタフライ型」の形状を示し、その中心に AGN が位置しているように見える。AGN から円盤の端までの距離は約 0.04 秒角であり、銀河までの距離を 4.2 メガパーセク（Mpc）と仮定すると、約 0.84 pc に相当する。
メーザースペクトルから推定される回転速度 V_{rot} は、赤方偏移速度 V_{red} と銀河系統速度 V_{sys} を用いて以下のように概算される：

$$M_{dyn} = r\ V_{rot}{}^2/G \fallingdotseq 1.48\times10^7\ M_\odot$$（太陽質量の 1480 万倍）

但し、$1M_\odot$は, 1 太陽質量(≒2×10^{30} kg)とする。

この値は、超長基線電波干渉計（VLBI）を用いた 1 ミリ秒角の高い空間分解能観測により、22 GHz 帯の水メーザーから得られたケプラー回転円盤の内側（半径約 0.1 pc 以下）の総質量 1.7-2.0×10^6 $M_\odot$（SMBH 質量）よりも一桁大きい（Greenhill et al. 2003)。
この結果は、ALMA 観測データの空間分解能が不足しており、求めた力学的質量が SMBH 単独の質量ではなく、その周囲を取り巻く星間ガスや星の質量を含んでいることを示唆している。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究により、現在の ALMA の空間分解能では、AGN 中心核付近に存在すると予想されるケプラー回転円盤の撮像が難しいことが明確になった。今後の課題として、空間分解能を 2 桁以上向上させるために、サブミリ波帯の ALMA-VLBI 観測を提案し、ケプラー回転を示す「降着円盤（accretion disk)」の直接撮像を目指す。しかし、本研究で観測対象とした南天の Circinus 銀河を可視できる望遠鏡は、南半球の ALMA と 南極の SPT（South Pole Telescope）の 2 台しか存在しないため、現時点では ALMA-VLBI による観測は実質的に困難である。そこで、今後の研究では、新たなサブミリ波メガメーザー天体を探索し、観測対象となるメーザー銀河の数を増やすことが重要となる。より多くのメーザー天体を特定し、それらの中から ALMA-VLBI 観測に適した活動銀河を選定することで、AGN の質量降着メカニズムの解明に向けた進展が期待される。

謝辞

This paper makes use of the following ALMA data: ADS/JAO.ALM #2022.1.00190.S and #2019.1.00013.S. ALMA is a partnership of ESO (representing its member states), NSF (USA) and NINS (Japan), together with NRC (Canada), MOST and ASIAA (Taiwan), and KASI (Republic of Korea), in cooperation with the Republic of Chile. The Joint ALMA Observatory is operated by ESO, AUI/NRAO and NAOJ. This research has made use of the NASA/IPAC Extragalactic Database (NED), which is funded by the National Aeronautics and Space Administration and operated by the California Institute of Technology.
This research was supported by the Inoue Enryo Memorial Grant, TOYO University in Japan.

References

Greenhill, L., et al. 2003, *The Astrophysical Journal,* 590, 162

Hagiwara, Y., Miyoshi, M., Doi, A., Horiuchi, S., 2013, *The Astrophysical Journal*, 768, L38

Hagiwara, Y. 2023, J*ournal of Toyo University Natural Science*, 67, 53-63

Izumi,T., Wada, K., Imanishi, M., et al. 2023, *Science,* 382, 554

Ⅵ) Summary

Active Galactic Nuclei (AGN) are extremely energetic objects located at the centers of galaxies, emitting more than a trillion times the energy of the Sun from a region comparable in size to our solar system. It is believed that this immense energy output is fueled by a super-massive black hole (SMBH) with a mass exceeding 10^7 $M_\odot$. However, the mechanisms by which AGNs are fueled remains unknown.

In this study, we aim to uncover the mass-accretion mechanism using submillimeter megamasers that form a disk-like structure located 0.01–0.1 parsecs from the SMBH. High spatial-resolution imaging using radio interferometry enables us to determine the spatial distribution of gas and the three-dimensional velocity field by pinpointing the locations of the masers. Through this approach, we wish to reveal the mechanisms by which gas loses angular momentum and falls into the accretion disk surrounding the SMBH.

For this purpose, we conducted high-angular-resolution radio imaging of submillimeter water megamasers toward the center of the Circinus Galaxy, which hosts an AGN, using the Atacama Large Millimeter/submillimeter Array (ALMA). We analyzed archival ALMA data of water maser emissions in the 183, 321, and 325 GHz transitions.

First, we report the first detection of the 325 GHz water megamaser and the successful imaging of 183 GHz water maser emission in the galaxy, based on an analysis of ALMA science archival data with an angular resolution of approximately 0.2 arcseconds. The data of the 183 GHz and 321 GHz megamasers were obtained at a resolution of 0.022–0.04 arcseconds.

All the masers in the three transitions remain unresolved at ALMA's synthesized beam size and are located near the nuclear continuum peak. The 325 GHz water maser that is newly detected in the galaxy exhibits Doppler-shifted velocity features relative to the systemic velocity of the galaxy as well as the 183 and 321 GHz masers. These velocity ranges closely match those in the 183 GHz and 321 GHz transitions, suggesting that maser amplification at all three transitions may occur in similar regions of the galaxy by amplifying the nuclear continuum emission from the AGN. The detected velocity dispersion of the 183 GHz maser reveals a compact, disk-like structure (a butterfly-shaped disk) extending northeast and southwest, centered on the position of the known AGN in the galaxy. The radius of this disk is approximately 0.04 arcseconds, corresponding to about 0.84 parsecs.

The dynamical mass inferred under the assumption of rotation around SMBH in the AGN is an order of magnitude larger than that estimated for the 22 GHz maser disk observed in earlier Very Long Baseline Interferometry (VLBI) studies. This suggests a possible overestimation in

our analysis, making a straightforward interpretation of the detected velocity dispersion challenging. Nevertheless, our findings indicate that submillimeter megamasers have strong potential as tracers of circumnuclear regions and mass-accreting zones of AGN, similar to the 22 GHz water maser. Thus, submillimeter VLBI observations will be crucial for probing the central mass-accreting region and accretion disk in greater detail.

近現代イギリスにおける入国管理制度の社会経済的基盤に関する歴史研究

Socio-economic basis of immigration control system in modern Britain

研究代表者：齋藤 翔太朗（経済学部国際経済学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①移民政策　immigration policy
②入国管理　immigration control
③労働許可　labour permit
④外国人労働者　foreign labourer
⑤経済史　economic history

Ⅲ）2024 年度交付額／630,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
2024 年度中は実施していない. ただし, 2025 年度中に学会報告ないし論文執筆を予定している.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

現在の先進諸国では, 労働力不足への対応として外国人労働者（移民労働者）の受入が検討され, 実施されている．制度設計にあたっては，過去の事例を参照することが不可欠であり，現在の制度の歴史的な成り立ちと，制度の本質的な意図および特性を確認することが有益である．そこで，本研究では，20 世紀前半のイギリスにおける入国管理制度の展開，特に 1920 年外国人令（Aliens Order 1920）に基づく労働許可制度の実施過程について検討することを目的とする．

２．研究方法

イギリスの入国管理制度は，第一次世界大戦後，1919 年外国人規制(修正)法（Aliens Restriction (Amendment) Act 1919）を基本法とし，それを具体的に補足する政令として 1920 年外国人令が定められた．これらの法制は，戦時下における「敵性外国人」に対する入国・居住・就業等の規制を引き継ぐものであった．なかでも，就業については，1920 年外国人令の下で，平時における外国人の労働許可制度が制度化され，就業を目的として入国する者は，事前に労働大臣（労働省）から労働許可（M/L permit）を発行されていることが義務付けられるようになった．

本研究では，研究方法として，(1)外国人労働者に関する労働許可制度の内容を改めて確認したうえで，(2)1920～30 年代の外国人の入国者数および労働許可の発行数の基本傾向を分析し，(3)当時のイギリス経済の国内状況（雇用）と国際的位置（貿易・産業）における位置づけを検討する．それらによって，実態（労働市場）と政策（入国管理）の対応関係を踏まえて，近現代イギリスにおける入国管理制度を成立させている，社会経済的基盤の一端を明らかにする．

３．研究経過および成果の概要

本研究では，日本においてイギリス移民史・移民政策史に関する先行研究の二次文献を精読したうえで，2024 年 8 月 25 日～2024 年 9 月 2 日の期間に渡英し，ロンドンの国立公文書館において史料調査を行ない，内務省や労働省等の行政文書を入手した．また，帰国後には，追加的に庶民院の議会文書を入手した．これらは，研究の基礎的な一次史料となるものであり，これらに基づいて，労働許可制度の分析を進めている．

以下では，現時点で本研究を通して明らかにすることのできた内容の概要として，特に前記した(1)と(2)についてまとめる．なお，研究成果の刊行前のため，記述は最小限にとどめる．

まず，労働許可制度の内容を改めて確認することができた．1920 年外国人令の 1 条 3 項(b)において，イギリス国内における就業を目的として入国する場合には，労働大臣（労働省）によって雇用者に発行された，雇用契約に関する書面での許可が必要であると定められた．さらに，この労働許可が認可されるためには，失業が発生しないこと，代替可能な労働者がいないこと，賃金が高くならないことが必要条件であった．すでに別資格で入国している外国人については，内務省と労働省の協議を踏まえて労働許可が与えられることがあった．

次に，外国人労働者と労働許可の傾向について確認することができた．1920 年代から 1930 年代にかけての外国人旅客，特に入国時に労働許可書を所持している者について基本的な趨勢を把握することができた．また，労働許可については認可数・拒否数・認可率（拒否率），労働許可が認可されていた業種や国籍の集中度を把握することができた．以上の点を併せて考察すると，入国管理制度における労働許可制度の位置づけを明らかにすることができるだろう．

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では，1920 年外国人令に基づく外国人の労働許可制度の実施過程について検討してきたが，前記した(3)の国内状況と国際的位置については，課題が残る．外国人の入国管理は国家政策であり，全国的に実施されるものの，実際に外国人労働者が居住した地域や就業した業種はかなり局所的なものであり，なおかつ出身国ごとに特性がみられる．そのため，今後も一次史料の収集・分析を進め，より詳細に検討することが必要になる．それにより，当時のイギリスの経済構造における外国人労働者の位置づけが明らかになり，労働許可制度の政策的合理性を明らかにすることを目指している．

最後に，2024 年度井上円了記念研究助成による支援がなければ，本研究の遂行は不可能だった．改めて感謝を申し上げたい．

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

In recent years, many advanced countries are introducing alien labourers (immigration labourers) from abroad for the lack of labour force. The aim of this historical research is to consider about British immigration control system especially labour permit system for aliens labourers working under the Aliens Order 1920 in the first half of 20th century. The research questions are to (1) how the immigration control system relating to alien labourers had worked, (2) how the alien passengers to enter and labour permits to be issued had changed during 1920s and 1930s, and (3) how the trends were corelated the condition of labour market and the position in international economy. This research has used parliamentary papers and

government documents hold in National Archives of London.

Under the sentence of 1-3-(b) of Aliens Order 1920, alien passenger intending to work in Britain must hold the labour permit issued by Ministry of Labour at the time of entry. The permits are issued if not to reduce wage and displace employment in order to protect British labourers. This research has confirmed the tendency of alien passengers holding the labour permit at the time of entry, the number of labour permits granted or refused before entry, and concentration of jobs and nationalities of alien labourers granted labour permits. By considering these facts together, the significance of labour control system is able to confirm in the structure of immigration control system.

Through this research, the institutional features of labour control system under Aliens Order 1920 have been examined but economic position of alien labourers in the context of national economy and international economy has not been examined. The immigration control had been conducted universally as national policy. But the alien labourers to enter had concentrated in some of local areas and some of jobs. So it will be necessary to continue collecting and analyzing specific historical data and to conduct more detailed studies. This research continues to aim to reveal the economic position of alien labourers in the British economy and policy rationality of labour permit system.

If there is not the INOUE ENRYO Memorial Grant of Toyo University, this research project should not be possible. I'd like to express my gratitude.

個人根保証契約の極度額規制規定から生ずる
派生的規制を踏まえた指標の構築

Construction of elements based on derivative regulations arising from the maximum amount regulation provisions of personal guarantee contracts

研究代表者　根岸　謙(法学部法律学科)

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①個人根保証契約
②身元保証契約
③任意後見契約
④イングランド
⑤Contract Design

Ⅲ）2024 年度交付額／420,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

①根岸謙「任意後見制度の改正に向けてーイングランド・ウェールズの視点から」日本成年後見法学会第 21 回学術大会，2024 年 5 月 25 日（TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター）

②根岸謙「「成年後見関係事件の概況－令和 5 年 1 月～12 月－」と「後見人等による不正事例」からみえてくるもの」実践成年後見 111 号，98-100 頁，2024 年 7 月

③根岸謙「英国の永続的代理権の法改正についての現況」日本成年後見法学会・任意後見研究委員会，2024 年 9 月 9 日（オンライン）

④根岸謙「デザインを取り入れた契約書（Contract Design）の現況と法的観点からの整理」プライバシー研究会，2024 年 11 月 16 日（東洋大学白山キャンパス）

⑤根岸謙「イングランドおよびウェールズの LPA 制度の法改正についての現況－特に 2023 年代理権法を中心に」実践成年後見 114 号，71-80 頁，2025 年 1 月

⑥根岸謙「障害者権利条約を受けた英国 MCA（Mental Capacity Act）の改正動向」日本成年後見法学会・制度改正研究委員会，2025 年 2 月 15 日（オンライン）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

2017 年民法改正により，個人根保証契約における保証人保護方策の一つとして，極度額を限度とする責任制限（465 条の 2 第 1 項），および契約書の中で極度額の定めに関する規定（同条 2 項）が置かれた。これらの個人根保証契約における極度額規制規定により，今後，裁判において，(1)当事者によって設定された極度額についての適正性，および(2)実際に保証責任を負うとなった場合の保証責任の範囲の適正性が問題となることが予想され，その具体的指標を明らかにすることが必要となろう。この指標が明らかになれば，当事者はこれをもとに(1)適正な極度額を定めることができ，また，(2)予想される保証責任の範囲を前提とした契約交渉やリスクヘッジも可能となろう。本

研究は，その序論として，多角的観点からその方策となりうるものを広く検討することを目的としている。

２．研究方法

個人根保証契約の極度額規制規定から生ずる，(1)極度額の適正性および(2)適正な責任の範囲という派生的規制についての現行民法を検討した先行研究は見当たらず，多くは 2017 年改正前の保証責任の制限法理の議論にとどまる。諸外国では，契約締結当時における保証債務の内容が，その当時における保証人の財産・収入に照らして過大であるかという比例原則をもとに，保証責任の範囲を検討する考え方があるが，日本民法改正にあたっての法制審議会では，比例原則は個人根保証一般ではなく，経営者保証人の保護方策として機能することを前提として議論されており，また，これまでの日本の根保証責任に関する裁判例では，比例原則で主として考慮される金銭的要素以外のものも考慮されており，比例原則だけでは不十分さが否めない。

このような理由から，本研究では，個人根保証契約の極度額規制規定のみをその対象として扱ったとしても，必ずしも上述の適正な指標というものを明らかにするというところまでは辿り着けないと考え，序論的に，契約当事者にとってどのような指標が提供されていれば，適正な契約内容を構築することができるかについて広く検討する方法を採った。

３．研究経過および成果の概要

契約当事者にとって，ある程度の指標が提供されていれば，契約のドラフト段階においてリスクコントロールやリスクヘッジを行う際に，さまざまな選択（たとえば契約条項の選定）を容易に行うことが可能となり，当事者が真にのぞむ適正な契約内容を構築することに役立てられるといえよう。

このような観点から，本研究ではまず任意後見契約を素材として取り上げた。日本において任意後見契約の利用者数は少ないが，日本法が参考にしたとされるイングランドでは，日本の 10 倍以上の利用者数が存在する（上記「Ⅳ）②」参照）。その原因の一つとして，イングランドでは約 10 年に一度，大幅な法改正が行われ，利用者に対する手厚い保護策が講じられていることが挙げられる。また，システムのデジタル化や手続の簡素化が図られるなど，利用者数の向上という目標を達成するための継続的な改善が実施されている。そこで本研究では，その一環として近年の法改正である 2023 年代理権法の制定により，イングランドの任意後見制度においてどのような改善がなされたかについて検討を行った（上記「Ⅳ）①③⑤⑥」参照）。

さらに，イングランドにおける利用者数の多さの一因として，申請者が高齢者であっても，視覚的かつ内容的に分かりやすい契約書作成フォームが司法省によって提供されている点が挙げられる。英米法圏においては，コモン・ローの伝統に強く影響された長文かつ古典的法律用語による契約書が，訴訟上のリスク回避を主眼としており，利用者のニーズや理解が軽視されがちであるとの問題提起がなされている。このような背景から，契約の視覚化（Contract Visualization：図表やフローチャートを用いた契約書）や契約のデザイン（Contract Design：利用者中心の契約内容の設計）の手法や考え方を取り入れるべきであるという研究が積極的に展開されており，任意後見契約の分かりやすいフォームの提供も，その一環といえる。

そこで本研究では，Contract Design の現況および日本法における問題点を整理しつつ，上記のような指標の収集に努めた（上記「Ⅳ）④」参照）。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究では，個人根保証契約の極度額規制規定における，当事者によって設定された極度額についての適正性，および実際に保証責任を負うとなった場合の保証責任の範囲の適正性という 2 つの適正性の具体的指標を明らかにすることを大きな課題として設定し，まずは序論的に，契約当事者にとってどのような指標が提供されていれば，適正な契約内容を構築することができるかという観点から，イングランドの任意後見法制度の改善方策や Contract Design の現況についての検討を行った。もっとも，これらの検討は，それぞれの専門領域における当事者にとって有用とされる指標を示すにとどまり，本研究の大きな課題である個人根保証契約の極度額規制規定における指標にまでは昇華させることができていない。今後は，これらの検討を踏まえ，個人根保証契約の極度額規制規定における指標を構築することを試みていきたい。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

As a result of the 2017 amendment to the Japanese Civil Code, new provisions were introduced to enhance the protection of guarantors in personal revolving guarantee contracts. Specifically, Article 465-2, Paragraph 1 limits the guarantor's liability to a specified maximum amount, and Paragraph 2 of the same Article requires that this maximum amount be expressly stated in the written contract. In light of these regulatory provisions, it is anticipated that future judicial proceedings will raise issues regarding: (1) the appropriateness of the maximum amount of liability stipulated by the parties, and (2) the appropriateness of the scope of liability in cases where the guarantor is actually required to fulfill the obligation. Consequently, it is necessary to clarify concrete indicators by which such appropriateness may be assessed. If these indicators are made clear, contracting parties will be able to (1) determine an appropriate maximum liability amount based on objective criteria, and (2) engage in contract negotiations and implement risk-hedging strategies grounded in a foreseeable scope of guarantee liability.

This study sets as its primary objective the identification of concrete indicators for assessing the appropriateness of (1) the maximum liability amount stipulated in personal revolving guarantee contracts, and (2) the actual scope of guarantee liability. As an introductory step toward this objective, I examined recent improvements in the voluntary guardianship system in England, as well as the current developments in contract design (Contract Design), with a particular focus on identifying what kinds of indicators should be provided to contracting parties to enable them to construct fair and appropriate contractual terms.

精神疾患罹患者の多様性理解を促進するための教育コンテンツ開発

Developing educational materials to increase perceptions of diversity of people with mental disorders

研究代表者　樫原 潤（社会学部社会心理学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①精神疾患 Mental disorders
②多様性 Diversity
③複雑性 Complexity
④心理ネットワークアプローチ Psychological network approach
⑤プロセス・ベースド・セラピー Process-based therapy

Ⅲ）2024 年度交付額／980,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

Kashihara, J., Ito, M., & Kunisato, Y. (in press). Editorial: Innovations in clinical psychological science in the era of complexity. *Japanese Psychological Research*. https://doi.org/10.1111/jpr.12588 2025 年 4 月刊行予定

Kashihara, J., Kunisato, Y., Sugawara, D., & Ito, M. (in preparation). Network analysis on the efficacy of the unified protocol for transdiagnostic cognitive behavioral therapy of emotional disorders. 2025 年度中投稿予定

北原 祐理・樫原 潤・菅原 大地（投稿準備中）. 日本語版 Process-Based Assessment Tool の開発と言語的妥当化 2025 年度中投稿予定

樫原 潤・小杉 考司・永田 悠一（2024）.［新刊連動講座］心理ネットワークアプローチ入門：行動科学者と社会科学者のためのガイド　日本心理学会第 88 回大会（熊本）. 2024 年 9 月

樫原 潤・柳 百合子（2024）. 心理ネットワークアプローチ入門：R と JASP で横断データ分析をはじめよう　日本心理学会第 88 回大会（熊本）. 2024 年 9 月

岡 大樹・樫原 潤・遠山 朝子・津田 菜摘・北原 祐理・国里 愛彦（2024）. 臨床心理学の現代的アプローチの根底にある「人間観」を探る：DSM 的発想のその先へ　日本心理学会第 88 回大会（熊本）. 2024 年 9 月

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

近年，精神疾患罹患者の多様性やその病態の複雑性を量的データ解析に基づいて示した研究知見が世界的に蓄積されているが，そうした研究知見は一般向けの精神疾患の教育コンテンツには反映されておらず，画一的かつステレオタイプ的な罹患者イメージが再生産されている。こうした現状を変えていくためには，精神疾患罹患者の多様性理解を促進するための教育コンテンツを新たに開

発することが必要である。そのためには，土台となる基礎研究の知見を日本でも蓄積していくことが重要であるとともに，精神疾患の多様性や複雑性について検討するための理論や方法論を国内で普及させ，教育コンテンツ作りに参画できる研究者の人数を増やしていく必要がある。本研究課題では，こうした問題意識のもと，①精神疾患罹患者が抱える病態やその回復過程の複雑性の解明に取り組むとともに，②個別で多様な病理のプロセスを捉えるための質問紙尺度である Process-Based Assessment Tool (PBAT) の日本語版を開発し，③当該研究分野の論文を幅広く集めた特集号を *Japanese Psychological Research* 誌上で企画し編集した。

２．研究方法

上述した目的 3 点のうち，①については，研究協力先である国立精神・神経医療研究センターが保有するうつ病・不安症患者 123 名分の臨床試験データを再解析した。これらの患者は，同センターが実施した「統一プロトコルに基づく認知行動療法の臨床試験」への参加者であり，約 15 回の治療セッションごとにうつ病・不安症の症状を自己報告していた。この時系列データに対して，縦断および横断ネットワーク分析を適用し，症状ネットワーク構造のパターンを推定して視覚化した。②については，前年度までに PBAT の原版（英語版）の著者たちから日本語訳の許可を取り付け，一般の研究参加者 6 名を対象とした認知デブリーフィング（尺度項目の理解しやすさをユーザー目線で評価するためのインタビュー調査）を終えていたので，インタビューデータの分析結果をまとめて論文執筆に取り組んだ。③については，前年度までに特集号の企画について日本心理学会の承認を得ており，かつ多数の著者グループからの論文投稿を受け付けていたため，それらの論文審査に担当エディターとして取り組むとともに，特集号に込めたエディター自身の問題意識やビジョンを広く周知するための巻頭言の執筆に取り組んだ。

３．研究経過および成果の概要

上記の取り組みを進めた結果，①については，うつ病・不安症患者 123 名に共通する経時的 / 同時性ネットワーク構造を示すことができたとともに，ネットワーク構造の個人差がどの程度あるかを数量的指標に基づいて示すことができ，治療の優先ターゲットとなる中核症状を特定することができた。この分析結果については，現在英語での論文化を進めている最中である（Kashihara et al., in preparation)。また，ネットワーク分析を通して培ったノウハウを広く共有するための講座やワークショップを，日本心理学会第 88 回大会で 2 件開催した（樫原他, 2024; 樫原・柳, 2024)。②については，インタビューデータの分析結果を踏まえて PBAT の日本語翻訳版の文言を確定させることができ，翻訳プロセスをまとめた日本語論文を 8 割方完成させることができた（北原他，投稿準備中)。また，PBAT の根幹を成す理論について研究従事者間でディスカッションした結果を踏まえ，臨床心理学の現代的アプローチの背景理論についてより多くの研究者と議論するためのシンポジウムを日本心理学会第 88 回大会で開催することができた（岡他，2024)。③については，国内の臨床心理学研究者が投稿した論文 6 編を掲載した特集号の編集・校正作業を完了し，自ら執筆した巻頭言をまとめ（Kashihara et al., in press)，2025 年 4 月 1 日の刊行予定に向けた準備を無事にすべて終えることができた。

４．今後の研究における課題または問題点

今後の直近の課題としては，①②の研究成果を踏まえた論文を早期にまとめて学術誌に投稿し，査読プロセスを経て出版していくことが重要となる。また，2024 年度中の学会発表や *Japanese Psychological Research* 誌の特集号編集を通じて，精神疾患罹患者の多様性についての認識を国内の臨床心理学研究者と広く共有することができたので，そうした基盤を教育コンテンツ開発のため

に有効活用していくことが中長期的な課題となるだろう。具体的には，精神疾患罹患者の多様性について一定以上の知識をもった臨床心理学者を集めて専門家パネルを構成し，その専門家パネルの間でコンセンサスの得られた内容のみを教育コンテンツに反映させていくための，デルファイ法調査の実施が求められる。そうした検討を経て，精神疾患罹患者の多様性に関する教育コンテンツの内容を確定させたあとは，一般から研究参加者を募った教育介入研究を実施し，精神疾患に対する偏見や，援助要請行動やサポート行動の意図といったアウトカム指標に及ぼす効果を検討していくことが求められる。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Modern clinical psychological science is increasingly using multivariate statistical analyses to reveal the diversity of people with mental disorders and the complexity of their symptomatology. To deliver such recent research findings to lay people and reduce stigma of mental disorders, contents for diversity education need to be developed. To accumulate basic research findings in Japan that can be used in the diversity education and to increase the awareness of the topic among Japanese clinical psychology researchers, I have handled the following three collaborative research projects along with colleagues outside Toyo University: i) longitudinal and cross-sectional network analyses using the data from clinical trials of the unified protocol of cognitive behavioral therapy (Study 1); ii) development and semantic validation of the Process-Based Assessment Tool (PBAT), which is designed to capture personalized complex networks of psychopathology (Study 2); and iii) editing special issue entitled “Innovations in Clinical Psychological Science in the Era of Complexity” in *Japanese Psychological Research* to collect cutting-edge research articles examining the diversity and complexity of mental disorders (Study 3). In Study 1, we analyzed a symptom dataset from 123 patients with depressive and anxiety disorders, who enrolled in a clinical trial of the unified protocol of cognitive behavioral therapy held at National Center of Neurology and Psychiatry. Longitudinal and cross-sectional network analyses clarified temporal and contemporaneous symptom network structures, quantified the heterogeneity in those structures across the patients, and identified central symptoms in the networks. These findings are currently in preparation for the submission to an international journal. In addition, we held an oral presentation and a tutorial workshop at the 88th Annual Convention of the Japanese Psychological Association (JPA) to deliver skills and tips we have learnt during Study 1. In Study 2, we drafted a paper reporting the processes of translation and semantic validation of the PBAT. It includes technical details of cognitive debriefing, which is an intensive interview with lay participants to examine the readability of translated psychological measures and to revise them. In addition, we had a symposium to deliver theoretical background of the PBAT at the 88th Annual Convention of the JPA. In Study 3, we have successfully accepted six articles for publication in the special issue and finalized an editorial to share our vision of how to explore the diversity and complexity of mental disorders. These results from Study 1 and 2 need to be published in peer-reviewed journals in the near future. More studies are needed to use these findings in public educational programs and evaluate the efficiency of such programs.

「チェビシェフの偏り」の解明と一般化

Formulations and generalizations of Chebyshev's bias

研究代表者　小山 信也（理工学部機械工学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／① チェビシェフの偏り　Chebyshev's bias
② 素数　Prime number
③ ゼータ関数　Zeta functions
④ 深リーマン予想　Deep Riemann Hypothesis
⑤ リーマン予想　Riemann Hypothesis

Ⅲ）2024 年度交付額／　1,680,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 2024 年 6 月 24 日．新潟大学にて講演（演題「深リーマン予想と素数の偏り」「重み付き素数定理とその精密化」）
- 2024 年 11 月 8 日．国際会議「Zeta Functions in Okinawa 2024」にて口頭発表（演題「Weighted prime number theorem with refinements」）
- 2025 年 2 月 24 日．英国ウォーリック大学にて講演（演題「Weighted prime number theorem with refinements」）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

「チェビシェフの偏り」は「4 で割って 3 余る素数」が「4 で割って 1 余る素数」に比べ多く存在するかに見える現象であり，整数論における 19 世紀以来の未解決問題である．私は、この一見不自然に見える「偏り」が、オイラー積の中心収束によって説明できることを 2021 年に発見し、従来の個数関数 $\pi(x;N,a)$ を拡張した「重み付き個数関数」$\pi_s(x;N,a)$ $(0 \leqq s \leqq 1)$ を用いて偏りを定式化した．本研究は，この定式化の正当性の根拠を拡充するとともに， L 関数の非自明零点の寄与を新規に算入し，偏りの新たな側面を発見することを目的とした．

２．研究方法

「重み付き個数関数」は，例えば，古典的な $\pi(x;N,a)$ に対し，パラメータ $s \geq 0$ を付けた

$$\pi_s(x;N,a) = \sum_{\substack{p \equiv a \pmod N \\ p \leq x}} \frac{1}{p^s} \qquad (s \geq 0)$$

で定義する．$\pi_{1/2}(x;N,a)$ の差の漸近挙動

$$\sum_{p \in P, p \leq x} \frac{1}{\sqrt{p}} - \sum_{p \in Q, p \leq x} \frac{1}{\sqrt{p}} = -C \log\log x + O(1) \qquad (C > 0, \quad x \to \infty) \qquad (*)$$

により，「偏り」の真の定式化を得る．ここで，$s = 1/2$ を用いる理由は，(＊)が $s > 1/2$ の場合に DRH の下で収束し，次式を満たすからである．

$$\sum_{p\in P,p\le x}\frac{1}{p^s}-\sum_{p\in Q,p\le x}\frac{1}{p^s}=O(1)\qquad(x\to\infty).$$

左辺は $s>1$で絶対収束し，$1/2<s\le 1$では DRH の下で条件収束し有界になるが，$s=1/2$ で初めて非有界となり「偏り」が発現する．なお，$s=0$ が古典的な「個数関数の差」であり Littlewood (1914) によって無限回符号が変わることが証明されているが，$0<s<1/2$ の挙動は未解明である．そこで，本研究において，$0<s<1/2$ における上式の左辺の挙動を求めること，より具体的には，左辺が非有界となり無限回符号変化を伴うことの証明を，第一の目標とした．

一般に s が小さい（0 に近い）ことは，大きさの異なる素数たちを一様に扱うことを意味するが，逆に s が大き過ぎると級数は自明に収束するため，情報を得られない．その境界 $s=1/2$ における挙動が，偏りの解明に資すると考えられる．上記の第一の目標が達成できれば，$s=1/2$ が境界であることが明確になり，本定式化の正当性の根拠となる．

次に，本研究の第二の目標として，これまで $s=1/2$ のときの重みにより偏りを解明してきたが，さらに，s が非自明零点の場合の（虚数を重みとした）重みから，新たな情報を得ることを据えた．実際，計算機による数値計算で，非自明零点の虚部が小さいと偏りも小さい傾向にあることが知られているが，この現象の原因は未解明である．私は，DRH の下でオイラー積に非自明零点を代入することでこれを解明でき，その結果として，漸近式（＊）で得た定義の精密化を得られると考えた．

３．研究経過および成果の概要

第一の目標を達成するために，私は予想を提起した．リトルウッド(1914) の定理「$\pi(x;4,3)-\pi(x;4,1)$が無限回符号を変える」と同様の現象が，$0<s<1/2$ においても成り立つであろうと考えたのである．そこで，本研究ではリトルウッドの定理の一般化を行った．得られた研究成果は（簡単のため mod 4 の場合に記すと）「$0\le s<1/2$に対し $\pi_s(x;4,3)-\pi_s(x;4,1)$が無限回符号を変える」である．これによって，本研究で扱う $s=1/2$ が「個数関数の差の漸近挙動」を得られる境界点であることが証明され，本研究で提唱する「チェビシェフの偏り」の新たな定式化の正当性の根拠を与えるに至った．

以下に証明の概要を記す．リトルウッドの証明において鍵となる補題は，$x\to\infty$ における以下の漸近式であった．

$$\frac{\psi(x)-x}{\sqrt{x}}=-2\sum_{\gamma_n\le T}\frac{\sin(\gamma_n\log x)}{\gamma_n}+O(1)=\Omega(\log\log x)\qquad(T\ge x^2)$$

ここで，$\psi(x)$ は「x以下の素数の個数$\pi(x)$」の「$\log x$ 倍」に相当する関数であり，γ_n は「リーマン・ゼータ関数」の非自明零点の虚部を，絶対値が小さい方から並べた数列である．また，右辺の記号Ωは「O 記号の否定」であり「$\log\log x$で（正負の両方向に）押さえられないこと」を表す．

私は，左辺の分母の $\sqrt{x}$ に注目した．この項により，$\psi(x)-x$ は「$\sqrt{x}\log\log x$で押さえられない」となるが，$\sqrt{x}$ の分をいわば余裕として用いることができ，個数関数を「素数の平方根」で割った重みを吸収できると考えた．以上の方針をもとに，アーベルの総和公式などを用いて式を変形することにより，目標を達成できた．

第二の目標である「非自明零点の寄与」については，研究が進行中である．以下にこれまでに得た研究経過を報告する．s が非自明零点の場合，s の虚部を γ とおくと，重みの偏角は $-\gamma\log p$ となり，重みの実部は $\cos(\gamma\log p)$ となる．この値の符号は $\gamma\log p$ が π の「偶数倍」から次の整数

である「奇数倍」に至る間にあれば正であり，逆に「奇数倍」から「偶数倍」に至る間にあれば負となる．深リーマン予想の仮定下では，重みの総和に莫大な打ち消しあいが生じることから，ディリクレ指標 $\chi(p)$を掛けたときに，p の増大に伴い，$\gamma \log p$ の分布が「偶数倍～奇数倍」と「奇数倍～偶数倍」との間で，主要項どうしが打ち消しあう現象が起きていることがわかる．この新奇の現象は，「素数の不規則さ」「素数分布のランダム性」という未解明の問題に新たな知見を与えると思われる．

４．今後の研究における課題または問題点

第一の目標については，リーマン・ゼータ関数をディリクレＬ関数に置き換えて証明を完成させれば終了である．ここには大きな困難はないものと思われる．

第二の目標については，本研究で発見した新たな現象を定式化し，素数分布の新奇の性質として発表することが，今後の課題である．

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

"Chebyshev's bias" is an unsolved problem in number theory since the 19th century. In 2021, I formulated the bias in terms of a "weighted counting function". This research aims to expand the evidence for the validity of this formulation, as well as to discover new aspects of the bias by newly including the contribution of non-trivial zeros of the L-functions.

The weighted counting function is parametrized by a real number s $(0 \leqq s \leqq 1)$. In the preceding research I proved that the difference of the weighted counting function is bounded for $1/2<s \leqq 1$ under the assumption of the Riemann Hypothesis for Dirichlet L-functions. Chebyshev's bias is formulated by its behavior at $s=1/2$ under the assumption of the Deep Riemann Hypothesis. However, the behavior for $0<s<1/2$ was unknown. When $s=0$, Littlewood proved that the difference of the counting function was unbounded and changes its sign infinitely many times. The first goal of this research was to prove that a generalization of Littlewood's phenomenon holds true for $0<s<1/2$. I successfully obtained the result by using the Ω-result of Littlewood combined with Abel's summation formula. This result gives evidence to the justification of the formulation of Chebyshev's bias.

The second goal of this research has been to elucidate bias using weight when s is a non-trivial zero. By joint work with Dr. Sheth in Warwick University, we obtained some new phenomena on the distribution of prime numbers. Here, we report on the progress of our research to date. When s is a non-trivial zero, if its imaginary part is γ, then the argument of the weight is $-\gamma \log p$, and the real part of the weight is $\cos(\gamma \log p)$. The sign of this value is positive if $\gamma \log$ p is between an "even multiple" and the next "odd multiple" of π, and negative if it is between an "odd multiple" and an "even multiple". Under the assumptions of the Deep Riemann Hypothesis, there should be a huge cancellation in the sum of the weights, so when multiplied by the Dirichlet character $\chi(p)$, it is observed that the leading terms of the distribution of $\gamma \log p$ cancel each other out between "even multiple to odd multiple" and "odd multiple to even multiple", as p increases. This novel phenomenon is expected to provide new insight into the unsolved problems of "irregularity in prime numbers" and "randomness in the distribution of prime numbers". It will give a certain randomness which has never been

observed. We are now in progress in formulating the definition of this newly discovered bias.

Lewis 酸性制御と触媒応用を志向した
重い第 15 族元素カチオン性化学種の合成
Synthesis of Heavy Group 15 Element Cationic Species Aimed at Lewis Acidity Control and Catalytic Applications

研究代表者　坂部　将仁（理工学部応用化学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①有機元素化学　Organoelement Chemistry
②第 15 族元素　Group 15 Element
③Lewis 酸性　Lewis Acidity
④触媒応用　Catalytic Application
⑤有機化学　Organic Chemistry

Ⅲ）2024 年度交付額／2,000,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

テトラフルオロビフェニル配位子を有するジベンゾスチボールの合成と反応性（口頭発表、2025 年 9 月予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

高周期第 15 族元素（ニクトゲン）は通常 III 価と V 価が安定であり、非共有電子対を有する III 価 3 配位化学種は Lewis 塩基として知られている。一方で中心原子が電子不足でカチオン性を帯びている V 価化学種は Lewis 酸性を有しており、有機置換基の導入による Lewis 酸性の制御を志向した V 価化合物の開発が注目されている。近年、中心原子を含む五員環の形成による幾何学的な拘束、または電子求引性のアリール基の導入により、中心の第 15 族原子の Lewis 酸性を向上させた V 価化学種が報告され、それぞれの Lewis 酸触媒への応用も注目を集めている。これらの背景から、五員環の形成による幾何学的な拘束と電子求引性を両立した配位子を高周期第 15 族元素に導入することができれば、中心原子の Lewis 酸性を効率的に制御できることが予想される。

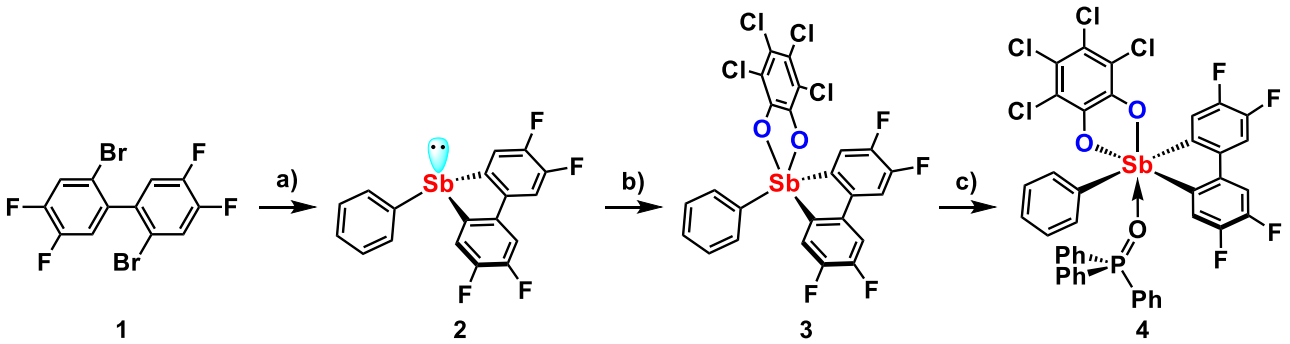
２．研究方法

本研究では五員環の形成による幾何学的な拘束と、電子求引性を両立した配位子として、電子求引性のフッ素置換基を 4 つ有する「テトラフルオロビフェニル配位子」を選択した。この配位子前駆体の効率的な合成法およびそれを導入した Sb(III)ジベンゾスチボールの合成法を開発し、物性および反応性を解明した。さらにこの Sb(III)化学種を前駆体として、Lewis 酸性を有する Sb(V)誘導体の合成検討を行った。Gutmann-Beckett 法および理論化学計算からそれぞれの電子状態の考察を実験的および理論的に行い、中心 Sb 原子がカチオン性を帯びていることとその Lewis 酸性を評価した。

３．研究経過および成果の概要

配位子前駆体であるジブロモテトラフルオロビフェニル（化合物 **1**）は、3 ステップで収率が低かった既報を改良し、1 ステップでより高い収率で得る方法を明らかにした。得られた化合物 **1** に、低温下で Et_2O 中 *n*-BuLi を作用させジリチオ化を行い、あらかじめ合成したジクロロフェニルスチビン

($PhSbCl_2$)と反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製を行うと、収率 27%で目的の Sb(III)ジベンゾスチボール誘導体（化合物 **2**）が得られた。得られた化合物 **2** は ^{1}H, ^{13}C および ^{19}F NMR スペクトル、質量分析により同定した。化合物 **2** は融点 164 °C と比較的高く、熱的に安定であった。さらに結晶性が高く、X 線結晶構造解析から構造の決定にも成功した。パッキング構造から、フッ素を導入したことによる Ar^F–Ar^F 相互作用により高い結晶性を有していることが分かった。さらに化合物 **2** を基質とし、1 当量の σ-クロラニルを CH_2Cl_2 中、Ar 置換下で反応させたところ、定量的に酸化的付加が進行し、Sb(V)カテコラート体（化合物 **3**）を得ることにも成功した。^{1}H, ^{13}C および ^{19}F NMR スペクトルにより化合物 3 の同定を行った。化合物 **3** は融点 275 °C と高く、熱的に極めて安定であった。さらにこちらも Ar^F–Ar^F 相互作用により結晶性が高く、X線結晶構造解析から構造の決定にも成功した。化合物 **2**, **3** について、DFT 計算による構造最適化および分子軌道計算の結果から、いずれも無置換のビフェニル配位子を有する類縁体よりも、電子求引性のフッ素置換基の効果により LUMO が低下しており、戦略通り、中心 Sb 原子のカチオン性が上昇していることがわかった。化合物 **3** について Gutmann-Beckett 法から Lewis 酸性を評価するため、トリフェニルホスフィン(TPPO)をドナーとして作用させると、化合物 **3** のカチオン性を帯びた中心 Sb 原子がアクセプターとなったドナー・アクセプター相互作用錯体（化合物 **4**）を定量的に生成した。化合物 **4** の ^{31}P NMR スペクトルを測定したところ、無置換のビフェニル配位子を有する類縁体の錯体よりも大きく低磁場シフトしたシグナルが観測され、実験的にも化合物 **3** の中心 Sb 原子の Lewis 酸性が向上していることが確かめられた。



a) 1) 2 eq. *n*-BuLi, 2) 1.1 eq. $PhSbCl_2$ **b)** *o*-chloranil **c)** $Ph_3P{=}O$

４．今後の研究における課題または問題点

今後の課題としては、化合物 **2** の収率が最高で 27%と低いことが挙げられる。反応溶媒や条件、基質の純度を向上させることで、課題の解決を目指す。また、Sb(V)種である化合物 **3** や、化合物 **2** を基質としてハロゲン化等を行うことで Sb(V)種とした化合物群、また Sb 原子上にフェニル基以外の置換基を有する誘導体群を合成し、それぞれの構造・物性・反応性を明らかにし、Lewis 酸性を活かした触媒反応へと応用していくことを目標としている。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Recently, heavier group-15 (pnictogen) element compounds with Lewis acidity modulated by organic substituents have been attracting attention. It is expected that the Lewis acidity of the central pnictogen atom can be controlled efficiently if a ligand that is both geometrically constrained by the formation of a five-membered ring and electron-withdrawing is introduced into the heavy group 15 element. In this study, the “tetrafluorobiphenyl ligand” with four electron-withdrawing fluorine substituents was selected as a ligand that has both geometrically constrained by the formation of a five-membered ring and electron-withdrawing property.

A method for obtaining the ligand precursor, dibromotetrafluorobiphenyl (Compound **1**), in a higher yield in one step was clarified. The resulting compound **1** was dilithiated by the treatment of *n*-BuLi in Et_2O at low temperature, and reacted with dichlorophenylstibine ($PhSbCl_2$). Purification by silica-gel column chromatography gave the desired Sb(III) dibenzostibole derivative (Compound **2**) in 27% yield. The resulting compound **2** was determined by ^{1}H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectra and mass spectrometry. Compound **2** had a relatively high melting point of 164 °C, indicating that **2** is thermally stable. Furthermore, it has high crystallinity, and the solid-state structure was successfully determined by single-crystal X-ray diffraction analysis. It was found that it had high crystallinity due to Ar^F–Ar^F interaction by introducing fluorine, from the packing structure.

Furthermore, using compound **2** as a substrate, 1 equivalent of *o*-chloranil was reacted in CH_2Cl_2 under Ar atmosphere, oxidative addition proceeded quantitatively. By evaporation of the solvent, the desired Sb(V) catecholate (Compound **3**) was successfully obtained. Compound **3** was determined by ^{1}H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectra. Compound **3** had a high melting point of 275 °C, indicating that **3** is thermally stable. Compound **3** has also high crystallinity due to Ar^F–Ar^F interaction, and its solid-state structure was successfully determined by X-ray crystallography.

Structural optimization and molecular orbital calculations of **2** and **3** by DFT calculations revealed that the LUMO was lower due to the effect of the electron-withdrawing fluorine substituent and the positive charge of the central Sb atom was higher than that of the analogs with unsubstituted biphenyl ligands. The Lewis acidity of compound **3** was evaluated from the Gutmann-Beckett method using triphenylphosphine oxide (TPPO), and a signal of ^{31}P NMR with a larger low-field shift than that of the complex of the analog with the unsubstituted biphenyl ligand was observed, confirming experimentally that the Lewis acidity of the central Sb atom in compound **3** is enhanced by fluorine substituent.

AI 技術を用いた生体内温度モニタリング機能を有する革新的温熱治療システムの開発

Development of an Innovative Thermotherapy System with In Vivo Temperature Monitoring Using AI Technology

研究代表者　新藤　康弘（理工学部機械工学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①温熱治療 Thermal treatment
②ハイパーサーミア　Hyperthermia
③電磁界解析 Electromagnetic analysis
④空胴共振器 Resonant cavity
⑤電磁気学 Electromagnetics

Ⅲ）2024 年度交付額／2，000，000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

(1) 田尾多駿人、新藤康弘, AR 技術を用いた電磁波治療装置周辺の漏洩電磁界の可視化, 第 52 回可視化情報シンポジウム, 2024

(2) Masahiro Sakurai, Yasuhiro Shindo, Heating Position Control Method Using Bolus for Resonant Cavity Applicator　ICBME（18th International Conference on Biomedical Engineering), 2024.

(3) Hayato Taoda, Yasuhiro Shindo, Heating Experiment of Resonant Cavity Applicator for Simultaneously Thermal Treatment of Knee OAICBME（18th International Conference on Biomedical Engineering), 2024.

(4) Yamato Takeuchi, Yasuhiro Shindo, Analysis of Heating Characteristics of Various Transducer Positions in HIFU Therapy ICBME（18th International Conference on Biomedical Engineering), 2024.

(5) Yuto Murata, Yasuhiro Shindo Analysis of Infrared Laser Therapy for Thermal Treatment of Heberden's Nodes　ICBME (18th International Conference on Biomedical Engineering), 2024.

(6) Ryuta Naito, Yasuhiro Shindo Hyperthermia Treatment Using Shape Memory Alloy Needle Electrodes, ICBME (18th International Conference on Biomedical Engineering), 2024.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

癌は、熱感受性が強く、43±0.5℃程度で、一定時間加温されると死滅することが確認されている。この臨床的事実に基づき、様々な部位組織に対する癌の温熱療法（ハイパーサーミア）が化学療法などと併用され、治療成果が向上している。現在、臨床では大腸癌、食道癌などに対しては、

電磁波直接加温するためのアプリケータ（主に電磁波を加温エネルギーとして供給するための器具）を腔内に挿入する加温治療法が低侵襲的な治療法となりつつある。しかしながら、脳、肝臓、膵臓などの深部癌に対しては、加温に使用する電磁波の性質上、加温エネルギーが深部まで到達しにくいために、電極周辺の組織が異常加温（火傷）されてしまう等の例が多く報告されており、未だに効果的な治療法は開発されていない。

また、整形外科分野における温熱リハビリテーションでは、変形性関節症（OA）患者の疼痛緩和や温存的治療方法として、ホットパックやパラフィン浴、マイクロ波を用いた極超短波治療法などの温熱治療法が実施されてきた。特に膝 OA を対象とした研究では、ラットを用いた実験において、膝関節腔内を 40℃程度に加温することで、関節軟骨組織の修復が報告されており、多くの整形外科分野の研究者から注目されている。しかし、当該分野における温熱治療で実施されている手法では、深くても 1～2cm 程度までしか加温することができず、膝軟骨組織までの深部を加温する技術は確立されていない。

特に温熱治療は、癌治療や整形外科など様々な分野において低侵襲な治療方法として古くから注目を集めていたが、実際に目的とする深部を加温させようとすると、加温位置制御が困難であるなどの研究課題が発生するため、単独治療が難しく大きな普及に至っていないのが現状である。

２．研究方法

本研究では，あらゆる臓器に生じた癌腫瘍の加温治療を可能とするアプリケータの開発を目的として，新たにボーラスを用いた改良型アプリケータを提案する．初めに直方体形状の筋肉ファントムによる数値解析を行い，それを基に作成した寒天ファントムによる加温実験、および人体モデルを用いた加温位置制御の検討を行った．また将来的な AI 技術による温度分布測定のためのデータ収集として様々な条件下での解析を実施した。

３．研究経過および成果の概要

共振器本体は高さ 700mm, 幅 600mm, 奥行 260mm である. 内部電極は上下ともに直径 50mm, 高さ 145mm である．共振器内部に設置したアンテナを励振源として電極間に強力な電磁場を発生させることにより，非接触での深部集中加温を可能としている．実験で使用した寒天ファントムは高さ 120mm，幅 155mm，奥行 200mm の直方体形状である．本研究では加温位置制御の手法として，被加温体にボーラスを取り付ける手法を提案した．ボーラスは，作成した寒天ファントムと同じ物性値の生理食塩水で満たした水枕の形状をしている．本研究では，加温位置制御方法として，ボーラス内部の水量を調整し，ボーラスの厚みを調整することで誘電体の大きさを変化させ，加温位置制御を行った．本加温実験は，出力 50W，加温時間 30 分で行った．

この時の共振周波数は 240MHz であった．ボーラスを設置していない状態を(a)，厚み 60mm のボーラスを設置した状態を(b)として，それぞれの矢状面における赤外線熱画像を Fig.2 に示す．それぞれボーラスの厚み 10mm～60mm まで 10mm 刻みで解析および実験を行った．それらの結果について，ファントム高さ方向におけるホットスポットの移動量とボーラスの厚みとの関係についてまとめた

次に，人体モデルによる数値的検討を行った．解析には，身長 1640mm の女性解剖学的人体モデルを使用した．人体内部は主要な臓器 12 種で構成されており，肝臓内部に長直径 40mm，短直径 30mm の腫瘍を設置した．使用した解析モデルを Fig.4 に示す．初めにボーラスを設置していない

状態で，各臓器の初期温度を 37℃に設定し，腫瘍が 43℃になるように加温を行った．この時，共振周波数は 131MHz であった．

寒天ファントムによる加温実験の結果からボーラスを用いることにより，加温位置を上下に動かすことができることを確認した．また，人体モデルを用いた数値的検討では，実験で使用した単純形状の寒天ファントムのような共振現象を発生させることが困難であり，首部などの細い箇所で異常加温が発生することを確認した．ただし，ボーラスを用いて首部および腰部を太くし，加温ターゲット付近の肝臓周りが細くなるようにした制御した結果，目的加温位置の局所加温が可能であることを確認した．

４．今後の研究における課題または問題点

ボーラスを用いることで誘電体の形状を自在に変えることができ，加温位置制御が可能であることを明らかにした．しかし、完全な集中とはいかず、まだ加温範囲が広すぎる状況である。今後，ボーラス内部の物性値を変更した際の加温位置制御の検討を行う予定である．

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Hyperthermia (cancer thermotherapy) is one of the treatment methods for cancer. This treatment is based on the clinical fact that cancerous tissues are less sensitive to heat than normal tissues, and that heating at 42-43°C for a certain period of time can minimally invasively kill only cancerous tissues.

We have proposed a cavity resonator applicator for hyperthermia therapy that avoids heating on the surface of the human body and enables concentrated heating of cancerous tissues deep inside the human body.

In this study, we propose a new improved applicator using a bolus to develop an applicator that enables heating treatment of cancerous tumors in any organ. Numerical analysis was first performed using a rectangular-shaped muscle phantom, followed by heating experiments using an agar phantom created on the basis of the numerical analysis, and a study of heating position control using a human body model.

The resonator body is 700 mm high, 600 mm wide, and 260 mm deep. The internal electrodes are 50 mm in diameter and 145 mm high at both the top and bottom. The antenna inside the resonator is used as an excitation source to generate a strong electromagnetic field between the electrodes, which enables concentrated deep heating in a non-contact manner. The agar phantom used in the experiment is a rectangular shape with a height of 120 mm, a width of 155 mm, and a depth of 200 mm. In this study, we proposed a method of attaching a bolus to the heated object as a method of controlling the position of heating. The bolus has the shape of a water pillow filled with saline solution having the same physical properties as those of the agar phantom. In this study, the heating position was controlled by adjusting the volume of water inside the bolus and the size of the dielectric by adjusting the thickness of the bolus. The heating experiment was conducted at a power of 50 W and a heating time of 30 minutes.

Next, a numerical study using a human body model was conducted. A female anatomical human model with a height of 1640 mm was used for the analysis. The interior of the human

body consists of 12 major organs, and a tumor with a 40 mm long diameter and a 30 mm short diameter was placed inside the liver. The analytical model used is shown in Fig. 4. First, without a bolus, the initial temperature of each organ was set to 37°C, and the tumor was heated to 43°C. The resonance frequency was 131 Hz. At this time, the resonant frequency was 131 MHz.

From the results of the heating experiment using the agar phantom, it was confirmed that the heating position can be moved up and down by using a bolus. Numerical investigation using a human body model confirmed that it is difficult to generate resonance phenomena as in the simple agar phantom used in the experiment, and that abnormal heating occurs in thin areas such as the neck. However, we confirmed that localized heating of the target heating position was possible by controlling the bolus so that the neck and waist were thickened and the area around the liver near the heating target was thinned.

It was found that the shape of the dielectric can be freely changed by using a bolus and that it is possible to control the heating position. In the future, we plan to study the control of the heating position when the physical properties inside the bolus are changed.

糖尿病予備群の診断を目的とした新しい蛋白質濃度測定法の検討

New Protein Concentration Assay for Diagnosis of Prediabetes

研究代表者　中嶋 和弘（理工学部機械工学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①糖尿病　Diabetes
②微量アルブミン尿　Microalbuminuria
③診断法　Means of diagnosis
④蛋白質濃度　Protein Concentration
⑤SAM 膜　Self Assembled Monolayer

Ⅲ）2024 年度交付額／980,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
なし

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本邦においては超高齢化社会の到来が目前に迫っており，医療費が国家予算に占める割合は年々増加している.特に透析にかかる医療費は，年間 1 兆 6000 億円にも上ると推計されており，総医療費の約 4%を占める.少子高齢化が進む中で，透析患者が増え続ければ，社会保障の財政運営が一段と厳しくなることは明白である.この対策として厚生労働省は，2028 年までに新規透析導入患者を 35,000 人以下に減少させるとの目標を掲げたが，2017 年度の新規患者数は前年よりも 1,600 人増加した約 41,000 人であり，増加傾向が続いている.医療費が増額している疾病，疾患は多数あるが，本邦における透析患者に着目してみると，2017 年度での透析患者数は 33 万人以上であり，総人口の 0.2%に相当する.従って，透析患者の増加を防ぐことは，患者を救うことだけでなく，これからの日本社会の財政健全化という側面からも大きな効果が期待される.

慢性腎疾患による人工透析の患者は糖尿病から発症する症例が約 45%と多いため，糖尿病を未然に予防することが，慢性腎疾患の予防へと繋がる.そのため，糖尿病の早期発見および早期治療が慢性腎疾患を予防する第一歩であると考える.つまり，血糖値が上昇する前に予備群を早期に診断することが課題となる.そのためには，発症前に微量アルブミン尿検査を行うことが望ましい.自治体や企業が行う健康診断(一次健康診断)では，一般的に微量アルブミン尿検査は行われていないことが，予備群の早期発見が少ない一因と考えられる.従って，微量アルブミン尿検査を一次健康診断等で行うことができれば，検査機会が増加し，糖尿病予備群の早期発見に繋がると考えられる.特に，20～30 代の若年層では受診希望制度であるため，若年性の微量アルブミン尿に関する知見は得られていない.これらのことから，一次健診での検査を可能とするような検査・検出デバイスが必要であると考える．そのために，簡便な検査デバイスの開発のためにアルブミンの吸着挙動について検討を行った.

２．研究方法

SPR (Surface Plasmon Resonance) 測定器を用い，金蒸着ガラス基板及び，同基板の表面を SAM (Self Assembled Monolayer)膜で修飾することで表面特性を変化させた基板に対してアルブミンの吸着量と濃度の関係について測定を行った．アルブミンの吸着量は SPR から測定される Intensity の吸着前後の差から求めた．アルブミンを精製水へ添加することでアルブミン溶液を作製し，アルブミン溶液を SPR 内へ導入し金蒸着基板への吸着量を測定した．アルブミン吸着量の測定結果からそれぞれの基板における吸着量と濃度の関係を求め，微量アルブミン尿の測定手法について検討を行った．

３．研究経過および成果の概要

各基板に対するアルブミンの濃度と吸着量の測定を行った結果，それぞれの基板は吸着量と濃度の関係は相関関係にあることが明らかとなった．さらに濃度を増加させると吸着量が増加し，一定の蛋白質濃度以上になると吸着量が一定となることがわかった．また，それぞれの基板に対してアルブミンの吸着量と濃度の関係が異なることが明らかとなった．0.003～0.500 mass%の微量アルブミン尿の濃度範囲において SAM 膜は吸着量が 80～180ng/cm^2 を示し，微量アルブミン尿の濃度範囲において吸着を示すことが明らかとなった．

４．今後の研究における課題または問題点

アルブミンの基礎的な吸着特性を把握することはできたが，吸着状態や吸着サイトについての検討が不十分であるため，今後はこれらの課題について検討することが求められる．

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Japan is on the brink of becoming a super-aged society, and the proportion of medical expenses in the national budget continues to rise each year. In particular, the annual cost of dialysis treatment is estimated to reach 1.6 trillion yen, accounting for approximately 4% of total medical expenses. As the population continues to age and the birth rate declines, it is evident that an increase in dialysis patients will further strain the financial sustainability of the social security system. Therefore, preventing the increase in dialysis patients is not only essential for saving individual lives but is also expected to have a significant impact on ensuring the financial stability of Japan's future society.

Approximately 45% of dialysis patients with chronic kidney disease (CKD) develop the condition due to diabetes, making diabetes prevention a crucial factor in reducing CKD cases. Therefore, early detection and treatment of diabetes are considered the first steps in CKD prevention. Specifically, diagnosing prediabetic individuals before blood glucose levels rise is a key challenge. To achieve this, conducting microalbuminuria tests before the onset of diabetes is desirable.

However, routine health checkups conducted by local governments and companies (primary health screenings) generally do not include microalbuminuria testing, which is one reason for the limited early detection of prediabetic individuals. If microalbuminuria testing were incorporated into primary health screenings, testing opportunities would increase, leading to improved early detection of prediabetes.

Given these circumstances, there is a need for testing and detection devices that enable

microalbuminuria testing in primary health screenings. To address this, we investigated the adsorption behavior of albumin to support the development of a simple and convenient testing device.

Using a Surface Plasmon Resonance (SPR) sensor, we measured the relationship between albumin adsorption and concentration on gold glass substrates. Additionally, we modified the surface properties of these substrates by coating them with a Self-Assembled Monolayer (SAM) film.

The amount of albumin adsorption was determined by measuring the difference in SPR intensity before and after adsorption. Albumin solutions were prepared by dissolving albumin in purified water, and these solutions were introduced into the SPR system to measure albumin adsorption on the gold-deposited substrate.

Based on the measurement results, we analyzed the relationship between albumin adsorption and concentration for each type of substrate and evaluated a potential detection method for microalbuminuria.

The measurement results of albumin concentration and adsorption amount on each substrate revealed a clear correlation between adsorption amount and concentration. Additionally, as the albumin concentration increased, the adsorption amount also increased, but beyond a certain protein concentration, the adsorption amount plateaued.

Furthermore, it was found that the relationship between albumin adsorption amount and concentration differed depending on the substrate. In the microalbuminuria concentration range of 0.003–0.500 mass%, the SAM-coated substrate exhibited an adsorption amount of 80–180 ng/cm^2, confirming its ability to adsorb albumin within this concentration range.

Well-being 向上のための非タスク志向型音声対話システム

A Non-Task-Oriented Spoken Dialogue System for Enhancing Well-Being

研究代表者　橋本 真幸（理工学部電気電子情報工学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①対話システム　Dialogue System
②大規模言語モデル　Large Language Model
③プロンプト　Prompt
④共有発話　Shared-Experience-Focused Utterance
⑤Well-being　Well-being

Ⅲ）2024 年度交付額／250,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

- 福島陸斗，橋本真幸「言語教育学の知見に基づく雑談対話システムにおける共有発話生成のためのプロンプト設計」人工知能学会全国大会，2025 年 5 月（発表予定）
- Masayuki Hashimoto, Rikuto Fukushima, ” Shared-Experience-Focused Utterance Generation in Dialogue Systems Using Prompt-Based LLM,” International Conference on Multimedia and Human- Computer Interaction, August, 2025（発表予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、利用者の Well-being 向上を目的として共有型の発話を行う非タスク指向型（雑談）対話システムの構築を目指す。近年、雑談対話システムが市場において実現されているが、その対話の多くは、話者のどちらか一方が有している情報に関し「質問」あるいは「報告（提供）」するタイプの対話となっている。一方、日本語の言語学における雑談対話の分類[1]によれば、共有型の対話、つまり、対話によって話者双方が共有する経験の確認を行う形の対話が存在する。共有経験の話題を通じて一体感を生み出すことから、共有型の対話は、単なる情報交換を超えて話し手と聞き手の関係を深め、人間関係を構築する効果がある。本研究では、人間がシステムと共有型の対話を行うことで、システムと関係が構築されたと感じられる新たな雑談体験を提供することを目的とする。本研究は、言語学の知見と近年対話システムで用いられる大規模言語モデル（LLM）の融合による雑談対話システムの構築を提案するものであり、雑談対話システムの新しい方向性を示すものである。

２．研究方法

過去の対話内容を記憶し、それを活用して利用者と経験を共有する対話（過去の対話内容を振り返りながらの対話）を生成するシステムを想定する。想定システムは、利用者の経験や意見を記録しておく対話記録データベース、データベースに記録されているレコードのうち現在の対話内容と類似しているレコードを検索する検索機能、対話の流れから雑談の一区切りの終了を判定する終了判定機能、および LLM を用いて共有型の発話を生成する共有発話生成機能により構成される。

本研究では、共有発話を行うためのプロンプトの実現について議論し、共有発話の生成可能性を検証する。過去の対話記録については、事前にデータベースとして保存されているとする。

ここでは、以下の 3 つの要素を含むプロンプトを基本とする。

1．指示文：発話時の役割および発話に関する注意事項

2．データベース：システムと利用者の共有事項（共有発話の材料）に関する情報。過去の対話の中で共有した事項

3．共有発話自体の説明

これを基本形とするプロンプトを用いて対話システムに対話を行わせ、その対話における発話の内容を評価しながら、共有発話がうまく行えるようにプロンプトを改善していく。具体的なプロンプト改善手法として、「プロンプト改善」→「対話実験／評価」→「（評価をフィードバックし）プロンプト改善」→「対話実験／評価」を繰り返す。このように反復的にプロンプトの改善を行っていくにあたり、通常は、毎回、利用者が対話システムと複数ターンにわたり対話を行った上で評価を行う必要がある。そのため、プロンプトの改善には、数多くの試行が必要であり、利用者が対話を行う手間を要する。そこで、本研究では、1 対のマルチエージェントを用いた自動対話実験を実施し、それにより利用者が実験を行うことに比べてより簡便に対話ログを集めることとする。これらの対話ログを評価してプロンプトの改善にフィードバックすることにより、利用者の対話の実施が必要なくなり、より多くの改善のフィードバックが行える。なお、ここでは、LLM として ChatGPT を用いる。

3．研究経過および成果の概要

評価実験を繰り返した結果、下記のプロンプト設計により、ChatGPT が役割や対話内容をより適切に認識し、共有発話（自分と相手が同じ情報、意見を共有しているということを表明する発話）を含む自然な対話が生成できることを確認した。

- プロンプトの指示文を先頭に記載し、イベントデータベースに役名や注意事項を追加する。これにより、自己認識の低さが改善されることを確認した。評価の結果、システムが自分自身の役割やイベントを正しく認識し、発話に反映できるようになった。
- 対話履歴から重要な情報を抽出し、データベースに JSON 形式で整理する。これにより、情報の誤認識が減少した。また、この方法により、対話内容がより正確に反映され、話題の遷移も自然に行われることが確認された。
- 言語教育学の知見を基に「共有」の概念をプロンプトに記載し、加えて自作した例文を記述した。評価の結果、共有型の連鎖組織（発話の連なり）が観察され、提案プロンプトの有効性が示された。

4．今後の研究における課題または問題点

LLM を用いた対話システムにおいては、既存研究でも指摘されている発話の繰り返し（相手の発話を繰り返す現象）が確認された。また、共有型の発話を行うことに特化したプロンプトを設計したため、単調な発話となり、発話の自然さが損なわれるという問題が確認された。これらに対しては、発話のバラエティーを増やすための仕組みが必要となる。また、今回研究対象としたのは、テキストベースの対話システムであったため、今後は音声ベースの対話システムについての検討を行う。さらに、相手の価値観や趣向を考慮し、パーソナライズされた対話生成を行う仕組みについ

ても検討を行う予定である。

参考文献：
[1] 筒井 佐代, "雑談の構造分析", 株式会社 くろしお出版, 2012.

VI）Summary（英語 400 単語程度）

This study aims to develop a non-task-oriented dialogue system that fosters user well-being through shared-experience-focused utterances. While many current chat-oriented dialogue systems rely on question-and-answer or information-providing exchanges, these interactions typically center on one-sided information. In contrast, linguistic studies of Japanese conversation classify casual dialogue into various types, including shared-experience dialogue, where speakers confirm mutual experiences. Such dialogue fosters a sense of unity, deepens relationships, and goes beyond simple information exchange. By enabling systems to participate in shared-experience-focused dialogue, this research seeks to offer users a novel conversational experience that promotes a sense of connectedness with the system.

The proposed system architecture includes a dialogue record database that stores prior user-system interactions, a retrieval function that identifies relevant past dialogue based on current topics, a conversation boundary detection mechanism, and a large language model (LLM)-based utterance generation module for producing shared utterances. This study focuses on designing prompts for the LLM to generate such utterances using three components: (1) instructions specifying the system's role and discourse considerations, (2) a database containing shared memories from past interactions, and (3) a description of the nature and purpose of shared-experience-focused utterances.

Prompt design is refined through an iterative cycle of prompt revision, dialogue generation, and evaluation. To reduce the burden on human users, the study employs a multi-agent setup where automated agents interact with each other, allowing for efficient collection of dialogue logs used for prompt improvement. ChatGPT is used as the LLM throughout this process.

The evaluation demonstrated that the system could generate natural shared utterances when prompts were carefully designed. Effective strategies included placing the instruction component at the beginning of the prompt, appending role-related metadata to the event database, and converting key dialogue history into structured JSON format. These improvements led to better role recognition, reduced misunderstanding of past events, and more coherent topic transitions. Additionally, incorporating linguistic insights about "sharing" and including custom examples enhanced the emergence of shared-experience utterance chains, highlighting the effectiveness of the prompt design.

Future challenges include addressing issues such as repetitive utterances—an issue noted in other LLM-based dialogue systems—and unnatural dialogue flow due to excessive use of shared utterances. To address these, mechanisms for diversifying utterances are needed. Further exploration is also planned into spoken (voice-based) systems and personalized dialogue generation that reflects individual user values and preferences.

市販塩におけるナノハロアーキアの検出

Detection of Nanohaloarchaea from commercial salts

研究代表者　峯岸　宏明（理工学部応用化学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ナノハロアーキア　Nanohaloarchaea
②市販塩　Commercial salt
③検出　Detection
④ポリメラーゼ連鎖反応　PCR
⑤プライマー　Primer

Ⅲ）2024 年度交付額／425,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・峯岸宏明、向井結佳菜 : 市販塩におけるナノハロアーキアの検出、第 25 回極限環境生物学会、2025 年 11 月（東洋大学朝霞キャンパス）発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

一般的に高度好塩菌は Halobacterium 綱に属する Haloarchaea（ハロアーキア）の事を指し、これらは岩塩・塩湖・天日塩など飽和に近い高濃度の NaCl 環境から分離され、その形態は桿状・球状・三角形・四角形など多様である。現在、Halobacteria 綱 4 目 8 科 77 属で構成されており、一部の例外を除き好気性グラム陰性の化学合成従属栄養生物である。一方で、近年これまでとは全く異なる分類群において好塩性を有する古細菌の存在が報告され、これらは Nanohaloarchaea とよばれ、2013 年にリンケらにより提唱された DPANN グループに属し、最初に報告された *Candidatus* Nanosalina sp. J07AB43 株（Narasingarao P., et al.）および *Ca*. Nanosalinarum sp. J07AB56 株（Rinke C., et al.）は全ゲノム解析が行われ、その推定サイズは約 1.2 Mbp とされた。細胞サイズも体長 0.6 μm 以下と非常に小さい。その後、2016 年にアタカマ砂漠の岩塩内に Ca. Nanopetramus sp. SG9 株の存在が報告された（Crits-Christoph A., et al.）。2019 年には南極で発見された *Ca*. Nanohaloarchaeum antarcticus CHI 株および R1 株はその増殖に *Halorubrum lacusoprofindi* を必要とする報告（Hamm J.N., et al.）、2020 年には *Halomicrobium* sp. LC1Hm との共生関係にある *Ca*. Nanohalobium constans LC1Nh が報告された（Cono V.L., et al.）。これらはハロアーキアと同様に、スペインのサンタ・ポラ塩田やオーストラリアのティレル湖といった塩田、塩湖に生息するが、その分離培養技術は確立されておらず、その塩適応機構も解明されていない。ハロアーキアとゲノムサイズが大きく異なり、その相同性も低いことから、ナノハロアーキアはハロアーキアとは異なる塩適応機構を有している可能性も考えられる。生存環境が類似しながらも、系統群が大きく異なる 2 系統の高度好塩菌（ハロアーキアとナノハロアーキア）の高塩濃度適応機構を比較解析することは、古細菌の多様性や水平伝播による環境適応機構の獲得などを紐解く端緒となるものとして考えられる。近年ゲノム解析技術が発達しており、容易にそのデータを解析することが可能であるが、実際にそれら微生物を培養し、その表現形を確認することでその本質

が明らかになると考えられる。2013 年に最初のナノハロアーキアに関する報告がなされたが、その後のナノハロアーキアに関する報告はこの 10 年間でわずか 6 報である。これはナノハロアーキアの培養方法が確立していないことも一つの要因である。市販塩サンプルからのナノハロアーキアの報告は皆無であるが、これらの由来は岩塩、塩湖、海水と様々であるため、市販塩中にもナノハロアーキアの存在する可能性は高いと考えられる。また、これら市販塩サンプルを光学顕微鏡下で観察すると、一般的なハロアーキアよりも小さい 1 μm 以下の細胞が数多く確認される。そこで本研究では、当研究室が有する市販塩を用いて、ナノハロアーキアが存在するかを確認するために、ナノハロアーキアを特異的検出できる PCR 系を構築することを目的とした。

２．研究方法

本研究では、微生物の分類指標である 16S rRNA 遺伝子をターゲットとして、ナノハロアーキアに特異的な部位でプライマーを設計した。また、各市販塩からのトータル DNA 抽出を NucleoSpin eDNA Water（Takara）を用いて試みた。

３．研究経過および成果の概要

ゲノムデータベースより Nanohaloarchaea および Haloarchaea の 16S rRNA 遺伝子を収集し、Nanohaloarchaea に特異的な部位を見出し、2 種類のフォワードプライマと 4 種類のリバースプライマーを設計した。本プライマーセットを用いて、Haloarchaea の DNA を鋳型として PCR を行った結果、Haloarchaea での増幅は認められなかった。

これまでの研究により、好塩性微生物が存在することが明らかである市販塩からトータル DNA を NucleoSpin eDNA Water（Takara）を用いて抽出した結果、DNA の抽出は認められなかった。

４．今後の研究における課題または問題点

今回設計したプライマーセットでの Haloarchaea での増幅は認められなかったが、実際に分離された Nanohaloarchaea の DNA を用いて PCR を行う必要がある。また今回使用した NucleoSpin eDNA Water では市販塩から DNA が抽出できなかった。本キットが高濃度の塩試料サンプルからの DNA 抽出に適していない、または、そもそも市販塩中の菌体数が少ないなどの理由が考えられる。今後、塩試料を飽和塩水として、これらを 0.1 μm メンブランフィルターに通して菌体を回収し、そこから DNA を抽出するなど試みる予定である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Generally, extreme halophiles refer to Haloarchaea belonging to the class Halobacteria, which are isolated from high-concentration NaCl environments close to saturation, such as rock salt, salt lakes, and solar salt. Their morphologies are diverse, including rod-shaped, spherical, triangular, and square forms, and they are currently classified into 4 orders, 8 families, and 77 genera. On the other hand, in recent years, the existence of halophilic archaea belonging to completely different taxonomic groups has been reported, and these are called Nanohaloarchaea. There have been only six reports on Nanohaloarchaea in the past decade, one of the reasons being that a cultivation method for Nanohaloarchaea has not yet been established. Furthermore, there have been no reports of Nanohaloarchaea from commercial

salt samples. However, since their origins vary, including rock salt, salt lakes, and seawater, it is highly likely that Nanohaloarchaea are also present in commercial salt. Furthermore, observation of these commercial salt samples under an optical microscope revealed numerous cells smaller than 1 μm, which are smaller than typical Haloarchaea. Therefore, this study aimed to establish a PCR system capable of specifically detecting Nanohaloarchaea to verify their presence in commercial salt.

In this study, primers were designed to target specific regions of the 16S rRNA gene for the specific detection of Nanohaloarchaea. Additionally, total DNA extraction from each commercial salt sample was performed using “NucleoSpin eDNA Water.”

The 16S rRNA genes of Nanohaloarchaea and Haloarchaea were collected from the genome database, and specific regions unique to Nanohaloarchaea were identified. Based on these regions, two forward primers and four reverse primers were designed. Using this primer set, PCR was performed with Haloarchaea DNA as a template, and no amplification was observed in Haloarchaea. Furthermore, total DNA was extracted from commercial salt samples, which previous studies have shown to contain halophilic microorganisms, using “NucleoSpin eDNA Water”. However, no DNA extraction was detected. Although no amplification was observed in Haloarchaea using the primer set designed in this study, it is necessary to perform PCR using DNA from actually isolated Nanohaloarchaea. Additionally, DNA extraction from commercial salt samples was not successful using NucleoSpin eDNA Water. Possible reasons include the kit's ineffectiveness for extracting DNA from high-salinity samples or a low abundance of microbial cells in commercial salt. In the future, we plan to treat the salt samples as saturated brine, pass them through a 0.1 μm membrane filter to collect microbial cells, and then extract DNA from the collected cells.

燃料電池・水素レシプロエンジン小型ハイブリッド推進システムの実現に向けた超小型水素レシプロエンジンの高出力化

Increasing the Power Output of a Micro Hydrogen Reciprocating Engine to Realize a Small Fuel Cell/Hydrogen Reciprocating Engine Hybrid Propulsion System

研究代表者　皆川 和大(理工学部機械工学科)

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①水素　Hydrogen
②超小型エンジン　Micro Engine
③燃焼　Combustion
④熱損失　Heat Loss
⑤無人機　UAV

Ⅲ）2024 年度交付額／　342,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

(1) 皆川和大，櫻井毅司，”超小型水素レシプロエンジンの作動特性に及ぼす点火時期の影響”，日本機械学会 2024 年度年次大会，松山（2024），J112-03.

(2) 皆川和大，”小型 UAV 用超小型水素レシプロエンジンの作動特性”，東洋大学工業技術研究所報告，No. 47 (2024), pp. 31-33.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

空の移動革命をもたらす次世代小型航空機において，飛行時間の延長やペイロードの増加が喫緊の課題となっており，バッテリーよりも重量エネルギー密度が高く，かつ化石燃料を用いない動力源の実現が求められている．これらを両立させる一つの試みとして，研究代表者は UAV で用いることを想定した「燃料電池・水素レシプロエンジン小型ハイブリッド推進システム」を提案している．この実現のためには，超小型水素レシプロエンジンにおける水素燃焼技術の確立が重要となる．

これまでの研究で，潤滑油の供給方法を確立し水素燃料による連続運転を達成した．点火時期をガソリンよりも遅く設定することで出力は増加したが，これまでに得られた出力は，目標の約半分にとどまった．そこで本研究では，出力が低い原因を詳細に調べ，その改善策について検討した．

２．研究方法

（１）使用エンジン

エンジンは，斎藤製作所製の FG-11 を使用した．基本的な諸元は，行程容積 10.9cm^3、圧縮比約

10:1，常用回転数 2000～9500rpm であり，ガソリンを燃料とした場合の最大出力は約 700W である．自動車用の水素エンジンでは，空気を圧縮した後にシリンダー内に直接水素を噴射する直噴方式が一般的であるが，超小型エンジンにおいては，システム全体の軽量化・簡便化を優先し，予混合気吸い込み方式としている．この場合，水素が占める体積分の空気を取り込めなくなるため，ガソリンを燃料とした場合の約 80%，すなわち約 560W 程度が目標出力となる．

（２）実験装置

図１に本研究で使用した実験装置の概略を示す．本装置は，エンジン本体，プロペラ（APC 製，13×7），スターターモーター，水素供給系，潤滑油タンクおよび計測系からなっている．水素は，高圧容器から供給され，予混合室に流入し空気と混合する．予混合室とキャブレター入口は配管で接続し，エンジンの回転によって予混合気が自然吸気される．なお，吸気系の抵抗により，スロットル開度は 50[%]相当になっている．

水素，空気，潤滑油の各流量のほか，回転数，エンジン外壁温度，排気ガス温度およびエンジンシリンダー内圧力を計測した．エンジンの回転角は，歯車を介してクランク軸の回転を取り出し，ロータリーエンコーダを用いて検出した．また，点火時期は任意の値に設定できるようになっている．以下，点火時期は上死点（TDC）を基準の 0° とし，TDC に対する相対角度で示す．

３．研究経過および成果の概要

（１）点火時期の影響

図２に，点火時期を変えた時の正味出力および正味熱効率の変化を示す．本エンジンは元々ガソリン用であり，そのオリジナルの点火時期は約−40°であるが，水素の場合は，これよりも点火時期を遅らせることで出力が増加した．本実験範囲においては点火時期−3°の時の出力が最も高くなっており，これよりもさらに点火時期を遅らせた+4°以上の条件では，出力が低下してしまう．点火時期−12°では，8 SLM（Standard Litter per Minute の略．20℃，1 atm での流量を示す．）で出力低下が最も大きかった．これらの条件では，いずれもある水素流量で出力のピークを迎え，それより水素流量を大きくすると，出力が低下する傾向がみられた．

正味熱効率をみると，水素流量が 4～6 SLM では点火時期−12°の場合が最も高くなっているが，8 SLM 以上ではいずれの条件でも熱効率が急激に低下することがわかった．

点火時期を調整して得られた最大出力は，本実験範囲においては点火時期−3°・水素流量 8 SLM において 276 W であった．この時の修正回転数は約 7340 rpm，空気過剰率は 1.72（当量比 0.58）であった．

（２）出力低下の要因分析

①シリンダー内圧力および熱発生率

水素流量を 8 SLM 以上では，出力および熱効率が低下してしまうことから，シリンダー内圧力を計測してこの原因を詳しく調べた．図３に点火時期が−3°の条件で，水素流量を増加した場合の燃焼室内圧力，単位クランク角あたりの熱発生率，それを積分した見かけの発熱量をそれぞれ示す．点火とほぼ同時に熱の発生がみられ，着火遅れはほとんどないことがわかる．熱発生率は回転角が約 30°の範囲に集中しており，燃焼がシリンダー内で完結していることがうかがえる．水素流量が大きくなると，その燃焼期間は短くなり，熱が発生するタイミングが TDC により近くなることが

わかった．水素流量の増加に伴って，見かけの発熱量も大きく低下していることがわかった．

②ヒートバランス

図４に，水素，空気の各流量，水素の低位発熱量，正味出力，図示出力，排気ガス温度から求めた，ヒートバランスを示す．水素流量の増加にともない，正味熱効率および排気損失が低下しており，その分，冷却損失が大きく増加していることがわかった．すなわち，水素流量を増加させた場合には，燃焼ガスが膨張しきらずに排気損失が増加して出力が低下しているのではなく，図３からも明らかなように有効な発熱量が低下することにより，出力が低下したと考えられる．

③ガソリンとの比較

比較のためにガソリンによる運転実験を行った．図５に，水素（点火時期−3°）およびガソリン（点火時期−40°）での p-V 線図を示す．水素の場合，流量の増加に伴いピーク圧力は高くなり，等積加熱に近くなっているものの，そこから急激に圧力が低下していることがわかる．ガソリンの場合には，水素に比べて圧力の増加は緩慢でその絶対値も低くなっているが，膨張時の圧力は水素よりも高く，結果として１サイクルあたりの仕事が大きくなっていることがわかった．

④出力低下の要因

水素流量を増加すると混合気の当量比が高くなり，反応速度が大きくなって TDC 近傍のタイミングに集中して発熱し，かつ燃焼温度も高くなることから，シリンダー壁面との温度差が大きくなり，壁面への熱損失が極めて大きくなるために出力が低下したと考えられる．ガソリンの場合には，反応速度が水素よりも小さいため，膨張過程でも燃焼が継続し，等温膨張のようになったと考えられる．一般に発熱量はシリンダー体積 V に，熱損失は表面積 S にそれぞれ比例し，これらの比は S/V 比と呼ばれるが，本実験で使用した超小型エンジンの S/V 比は，自動車用エンジンの３倍程度あり，かつ TDC においてはさらに大きくなるため，水素の場合には壁面への熱損失の影響がより顕著になると考えられる．

（３）出力の改善

超小型水素エンジンにおける壁面への熱損失を低減する方法として，希薄燃焼や EGR により燃焼ガス温度および燃焼速度を低下させることが考えられるが，出力は低下してしまう．シリンダーやピストンを熱伝導率が低い材料に替えることも有効と考えられるが，エンジンそのものを新たに製作することになってしまう．また，当初はシリンダーを水冷にする計画であったが，逆効果である可能性が高い．そこで本研究においては，より高負荷な条件でエンジンを作動させることを考えた．すなわち，「熱損失速度＜熱発生速度」とするために，プロペラの負荷を小さくしエンジンの回転数を高くして，出力の向上が図れるかを調べた．プロペラ直径を 3 in 小さくした 10×7 で運転した結果を図６に示す．水素流量が 10 SLM まで回転数は上昇し出力も増加した．得られた出力は最大約 430W であり，従来の約 1.5 倍，目標の約 77%まで達成することができた．

４．今後の研究における課題または問題点

さらなる出力向上を図るには，エンジンの素材そのものの変更や，S/V 比が極力小さい形状にする必要があり，超小型エンジンにおいて，ガソリン用エンジンをそのまま流用することには限界があると考えられる．また，高回転での連続運転は耐久性の面で好ましくないと考えられるため，水素の持つ可燃範囲が広い特長を活かし，希薄混合気を過給することで出力の増加を図る方法も検討する必要がある．

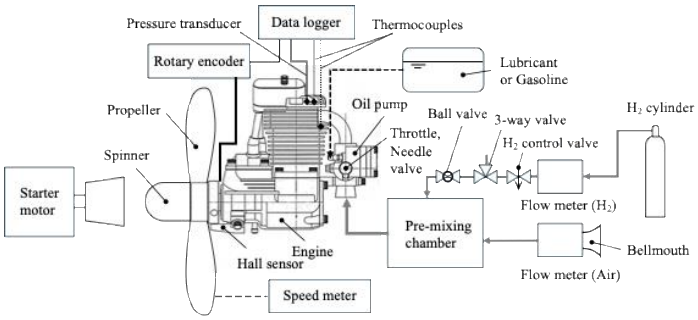


図１　超小型水素レシプロエンジン実験装置

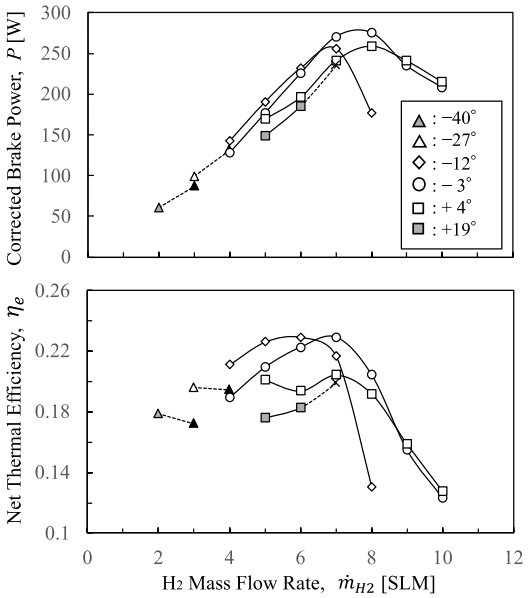


図２　正味出力および正味熱効率の変化
（▲は始動後停止する場合，×は逆火を示す）

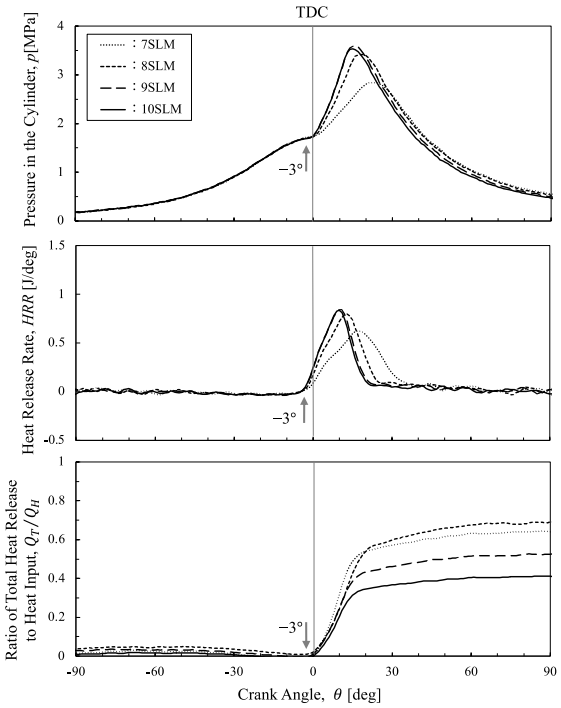


図３　エンジンシリンダー内圧力，熱発生率
および見かけの発熱量

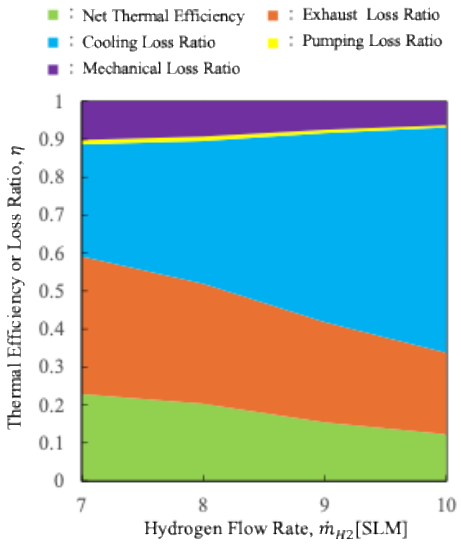


図４　ヒートバランス

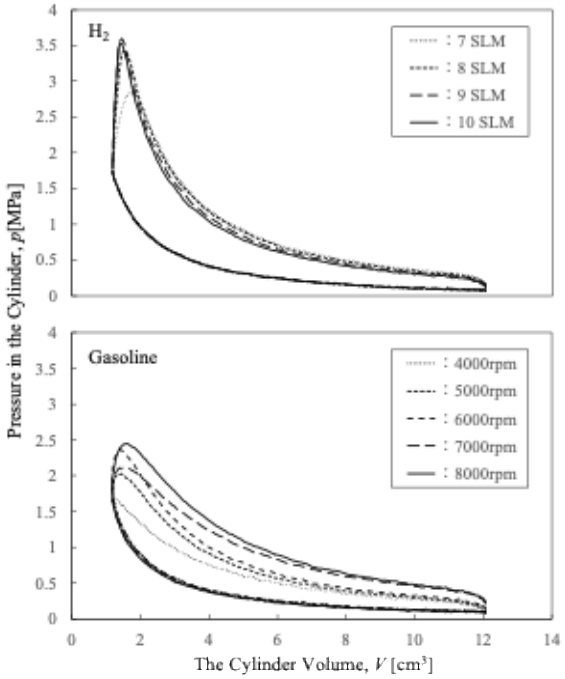


図５　水素およびガソリンでの p-V 線図

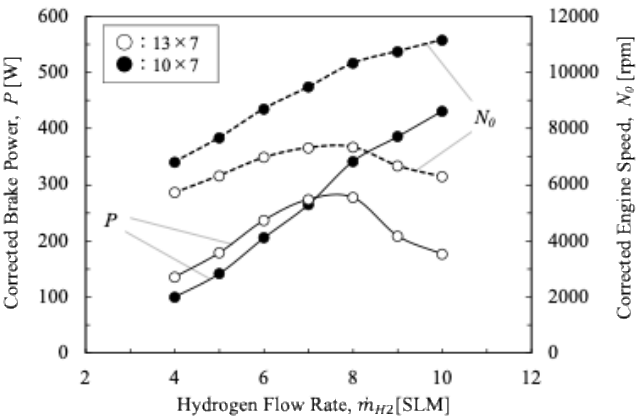


図６　低負荷プロペラでの正味出力
および回転数

VI）Summary（英語 400 単語程度）

A hybrid propulsion system combining a fuel cell and a hydrogen reciprocating engine has been proposed as alternative power sources with higher energy density than batteries, also free from fossil fuels for UAVs. To realize this system, it is important to establish reliable hydrogen combustion technology for micro hydrogen reciprocating engines.

Previous research achieved continuous operation using hydrogen fuel. However, while delaying the ignition timing increased power output, the achieved output remained only half of the target output.

An FG-11 engine, with specifications including a displacement of 10.9 cm^3, a compression ratio of 10:1 was used. While gasoline-powered operation achieves a maximum output of 700W, using a premixed hydrogen-air intake method limits the achievable output to about 560W due to volumetric displacement constraints.

The experimental system comprised the engine, propeller, starter motor, hydrogen supply system, lubrication tank, and measurement system. Hydrogen, air, and lubricant flow rates, engine speed, pressure in the cylinder, exhaust gas temperature, and outer engine wall temperature were measured respectively.

Adjusting the ignition timing had a significant effect on output power and thermal efficiency. While gasoline engines typically have an ignition timing of -40°, delaying ignition improved power output for hydrogen. The highest output was achieved at -3° with a hydrogen flow rate of 8 SLM, reaching 276W at approximately 7340 rpm. Further delays beyond +4° resulted in a decreased power output.

The reasons for the decreased power output were investigated as below.

- Pressure in the Cylinder and Heat Release Rate: Increasing the hydrogen flow rate above 8 SLM led to decreased power output and efficiency. Combustion was found to be highly concentrated near TDC (Top Dead Center), causing a decrease in the net heat release as higher hydrogen flow rate.
- Heat Balance: Analysis showed that net thermal efficiency and exhaust losses decreased, while cooling losses increased. When the hydrogen flow rate was increased, it was believed that the decrease in output was not due to the combustion gas not expanding completely, but rather due to a decrease in the amount of effective heat generated.
- Comparison with Gasoline: Gasoline combustion exhibited a slower pressure increase and higher pressure in expansion phase, resulting in higher work per cycle.
- Reasons for the Decreased Power Output: Unlike gasoline, where combustion extends into the expansion phase, high reaction rate of hydrogen causes rapid heat release, leading to significant heat dissipation to the cylinder walls. This suggests that the high surface-to-volume (S/V) ratio in micro engines exacerbates heat loss in hydrogen combustion.

To counteract heat loss, strategies such as lean combustion or EGR (Exhaust Gas Recirculation) was considered, but they inherently reduce power. Another approach that reduced propeller load and increased engine speed was examined with a 3 in smaller diameter propeller, so that the rate of heat release was higher than the rate of heat loss. This enhanced

power output to approximately 430W (about 1.5 times the previous output and 77% of the target output).

To further improve output, modifications such as using materials with lower thermal conductivity and redesigning the engine shape to minimize S/V ratio are necessary. Supercharging a lean hydrogen-air mixture is also considered to be effective in further increasing the power output.

オンライン国際協働学習における学習者の主体性と越境経験に対する探究的調査（和題）

Learner agency and transformative experiences in virtual exchange: An exploratory study（英題）

研究代表者　山本 貴恵（国際学部国際地域学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①オンライン国際協働学習
②ヴァーチャル・エクスチェンジ
③学習者エージェンシー
④拡張的学習
⑤自律性

Ⅲ）2024 年度交付額／　　718000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

2024 年 10 月 19 日　JALT Yokohama 招待講演　慶應義塾大学日吉キャンパス

Cultivating learner agency in online collaborative learning（英語発表）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本調査は、日本とアメリカの大学間で実施されたバーチャル・エクスチェンジ（VE）の一形態であるテレタンデムに着目し、異文化理解および変容学習の観点から、その学習経験を質的に分析するものである。VE は特にヨーロッパを中心に広がりを見せており、異文化間コミュニケーション能力や複言語的協働力の育成を目的として高等教育に導入されてきた。コロナ禍においては、COIL（Collaborative Online International Learning）が多くの教育機関で実施され、様々な制約にとらわれない利点を活用し、国際的な学習交流の機会として現在も継続的に展開されている。また、VE は拡張的学習（Expansive Learning）（Engeström, 1987）を促進する機会とも解釈でき、異文化理解において生じる矛盾や困難を通じて、参加学生の価値観や態度に変容が起こり、深い学びへとつながることが期待される。本研究者は今後 COIL の実施を予定しており、本調査はその予備的研究として位置づけられる。対象は、すでに実施されているテレタンデムにおける学習経験である。

２．研究方法

本調査の第一段階として、COIL を含む国際オンライン協働学習およびそのカリキュラムデザインに関する文献調査を行った。加えて、2025 年 2 月から 3 月にかけて、日本の大学生を対象にテレタンデム参加者への質問紙調査を実施し、また同年 2 月にはアメリカの大学において現地調査を行った。調査手法としては、参与観察およびフォーカス・グループ・インタビューを用いた。

３．研究経過および成果の概要

文献調査を通じて、これまでの研究基軸であった外国語教育にとどまらず、多文化共生や現代の

日本語教育に関する知見を得ることができた。データ収集は計画通り日米両校で実施され、日本のI 大学（仮名）では主に課外活動として位置づけられていたため、学生は話題選びや会話準備を自律的に行っていたことが明らかとなった。英語に対する不安や緊張を抱える学生もいたが、パートナーからの励ましや称賛を通じて、高い意欲を維持していた点が注目される。特筆すべきは、会話が日常的な話題にとどまらず、政治や人種差別といったより踏み込んだテーマに発展し、異文化理解に直結する対話が複数見られた点である。アメリカのF大学（仮名）では、テレタンデムは授業の一環として実施されており、学生は日本語運用能力の向上を主目的として参加していた。学生は日本語でのコミュニケーションに強い意欲を示し、I 大学の学生に対し、より明確な言語的支援を求める声も見られた。同時に、日本の歴史、宗教、価値観、そして現代の若者の視点への関心も高く、これらがテレタンデム参加の動機づけとなっていた。その結果として、表層的な文化紹介にとどまらず、批判的かつ省察的思考に基づいた異文化コミュニケーションが両者の間で成立していたと考えられる。また、教員による介入を最小限に抑えた設計が、学習者の主体性を引き出す要因となっていたこと、互恵的な関係が多くのペアで成立していたことが明らかになった。一方で、話し合いたいテーマや必要な支援を相互に明示し合う場面が不足していた点も課題として挙げられる。また、異文化理解に至る対話は生じたものの、拡張的学習の起点として捉えられるような矛盾や葛藤の経験は報告されなかった。これは接触期間の短さや、協働を要する明確な目標が設定されていなかったことに起因すると考えられる。

４．今後の研究における課題または問題点

本調査を通じて、オンライン国際協働学習において学生が主体的に参加し、異文化間の協働を通じて拡張的学習を促す条件を検討するうえで、有益な知見を得ることができた。両校の学生間では参加目的に違いが見られたが、言語習得のみにとどまらず、文化間の共通点や相違点を互いに見出しながら対話を構築していたことから、教員の介入がなくとも主体的に協働できていたことが示唆された。さらに、I 大学の学生の多くが海外経験を持ち、英語運用能力も高かったこと、F 大学の学生も日本研究を専門とし、I 大学の学生の文化的背景や価値観に対して理解と敬意を持って接していたことから、参加学生の特性が本プログラムの成功に寄与した可能性が高い。今後の研究では、こうした要因をさらに掘り下げ、深い学びをもたらすCOILプログラムの開発に取り組んでいきたい。加えて、「拡張的学習」をより明確に観察するためには、学習者が課題を通じて衝突や矛盾に直面するような仕組み（例：問題解決型課題）を取り入れることが有効である。また、教員の介入を最小限に抑えるだけでなく、対話の枠組みやテーマ設定を工夫することで、学生の省察や批判的思考をさらに促進できる可能性がある。さらに、今後の研究においては、データの分析過程やコード化の方法をより明示することで、学術的な信頼性や透明性を高めることも重要な課題である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

This exploratory study investigates learners' experiences in a virtual exchange (VE) program conducted between a university in Japan and one in the United States. Drawing on the perspective of transformative learning, the study focuses on learner agency and intercultural understanding, using teletandem—a form of VE in which students from different linguistic and cultural backgrounds interact online using each other's target languages. VE has gained increasing attention in higher education as a means of promoting intercultural communicative competence (ICC), encouraging meaningful dialogue across cultural boundaries

through authentic interaction and collaboration.

In preparation for a future COIL (Collaborative Online International Learning) project, this study examines a short-term teletandem implementation to identify the conditions that support learner agency in expansive learning. The program consisted of three 60-minute synchronous Zoom sessions held over a six-week period. Based on the principles of reciprocity and learner autonomy (Little & Brammerts, 1996), the design emphasized student-led conversations, allowing participants to take ownership of the learning process with minimal instructor intervention.

Data were collected through pre- and post-program questionnaires, weekly reflection logs, semi-structured interviews at both institutions, and participant observation. These multiple sources provided insight into both cognitive and emotional dimensions of learner engagement.

Findings indicate that students at I University (pseudonym) in Japan, many of whom had prior study abroad experience and intermediate to advanced English proficiency, showed strong motivation and active participation in the VE. Their reflections revealed both emotional responses—such as anxiety, excitement, and curiosity—and a growing interest in complex topics such as racism, politics, and social issues, all of which require critical cultural awareness. Students at F University (pseudonym) in the United States, participating as part of a Japanese language course, expressed a strong desire to communicate effectively in Japanese and demonstrated high motivation to learn about Japanese cultural values and perspectives. Some participants noted a need for clearer language support and more structured guidance during interaction, particularly in response to their partners' indirect handling of communication breakdowns or language errors.

Across both groups, mutual respect, empathy, and proactive engagement contributed to meaningful intercultural dialogue. The program's loosely structured format appeared to support learner agency by allowing students autonomy to explore topics of personal relevance. While no major value conflicts or critical incidents were reported, the findings underscore the importance of autonomy-supportive environments and intentional scaffolding. Future research will further explore how learner agency, intercultural dialogue, and expansive learning can be fostered through sustained COIL-based virtual exchanges.

在メキシコ日系企業の「日墨型グローバル文化」に関する基礎的研究

The “Mexican–Japanese global culture” of Japanese companies in Mexico

研究代表者　牧野　冬生（国際学部国際地域学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①日系企業　Japanese company
②グローバル文化　global culture
③駐在員　Expatriate
④モンテレイ　Monterrey
⑤ローカリゼーション　Localization

Ⅲ）2024 年度交付額／　1,250,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・牧野冬生, 国際地域学研究, 29 号, 東洋大学（2025 年度発表予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、メキシコ都市部に進出した日系企業において、日本人駐在員・帰郷移民・メキシコ現地従業員の三者を対象として、労働の場における「グローバル文化」と「社会化プロセス」に着目している。2010 年代前半から自動車関連企業（トヨタ、ホンダ、マツダなど）を中心に日系企業のメキシコ進出（グアナファト州、ケレタロ州、アグアスカリエンテス州など）が加速化した。その後、欧米や韓国の企業も多くメキシコに進出している。こうした日系企業の現地事務所の多くでは、日本からの駐在員のメンタルヘルスの問題、現地採用のメキシコ人の早期退職などの業務上の支障が出ている一方、一部の企業ではメキシコの文化的価値観を援用して駐在員と現地採用メキシコ人との紐帯を促進し、日系企業文化の現地化（ローカライゼーション）の基盤となる労働の場における信頼関係の構築と人的ネットワークが形成されている。それは、現地事務所において短期的利益を優先せずに長期的な視点から経営に取り組むような、新たな経営手法や経営理念とも関係している。本研究では、労働の場における「グローバル文化」と「社会化プロセス」に関わる基礎的研究として、主に日本人駐在員、メキシコ現地従業員を対象として日系企業文化のローカライズの実態を把握し、労働の場で共創される「日墨型グローバル文化と価値観」の理論的枠組みに向けた基礎的な分析フレームワークを構築することを目的とする。

２．研究方法

こうした日系企業文化に関わる文化的、経営的側面を踏まえた長期の変容を捉えるために、学際的な研究手法が必要となる。本研究においては、文化人類学（経営人類学）、移民研究、経営学という３つの学問領域を組み合わせた学際的な研究アプローチを試みる。調査地域は、ヌエボレオン州のモンテレイを選定した。モンテレイはメキシコ第二の経済規模を持ち、自動車関連、産業機器関連企業を中心に多くの日系企業が進出している。本調査では、モンテレイの日系企業の経営者層と複数の駐在員に対してインタビューを実施した。また、日々の業務において現地労働者と駐在員の両方に密接に関係する日

系企業が採用している日本語・スペイン語通訳者へのインタビューを実施した。ここでは、日系企業がメキシコでビジネスをする上での問題点とその克服について把握すると共に、日本とメキシコの文化的な差異に関連する会社の取り組みについて聞き取りを行い、日系企業文化のローカライズの実態把握を目指した。

３．研究経過および成果の概要

日系企業の現地法人社長へのインタビューでは、現地事務所の経営層の視点からメキシコにおける業務上の問題点と解決について、また日本から派遣された駐在員に対する文化的理解に関する研修など、会社としての取り組みついて全般的な聞き取りを行った。そこでは、「グローバル基準のコンプライアンスの導入については抵抗を示すマネージャーが多かった」や「現地採用者は社内の事故やコンプライアンス違反については内々に処理したがった」など具体的な事例を聞き取ることができた。一方で、興味深い内容として、「日系企業文化」と「グローバルスタンダード」の間で政策を決定する際に、現地の特殊事情の取り入れに関しては本社と現地事務所の折衝において一定程度の乖離があったとの指摘であった。特にグローバル展開する企業では、アジアやヨーロッパと同期間に一律の基準を取り入れるような本社の意向に対して、メキシコで対応できるローカライズの仕組みが十分に構築されておらずスケジュール的な問題も相まって、多くの場面で文化的衝突を起こしやすい現状を把握できた。

現地駐在員に関しては、具体的にメキシコ人の部下と仕事を進める時に気を付けている点など業務上の文化的な事項について聞き取りを行った。そこでは、結果重視型の欧米の評価に比べて、過程重視型の日本の評価手法が十分に受け入れられず、マネージャークラスから大きな反発を招くといった事象が発生していた。また、帰日する現地駐在員と新しくメキシコに来る駐在員の引き継ぎにも関しては、メキシコにおける人間関係や文化的事象に関して十分に引き継がれておらず、結果的に新しい駐在員自体が、メキシコにおいてローカライズされた日本的業務内容に十分に適応できていない実態が把握できた。

日系企業の通訳者に対しては、特に現地採用者において転職が多い理由と人的ネットワークの構築について聞き取りを行った。ここでは、オペレータークラスの採用者が日本型の業務手法を覚えることで、より賃金の高い欧米の企業へ転職することが多いことが指摘された。そこでは、日本企業の業務のローカライズが現地において（メキシコの欧米の会社にとっても）評価されている実態が把握できた。また、モンテレイにおける人的ネットワークの構築については、現地において一定程度の収入を得ている層の間では、ある特徴的な人的ネットワークの構築プロセスがあるという。それは、グループへの加入において信頼できる人物からの紹介が極めて重要な要素であるとの指摘であった。特に経営者層には顕著で、あるグループに加入したくても紹介がないと加入できず、紹介なしで加入できたとしても、実際にはそのグループに十分に受け入れてもらえない実態である。ここで重要なのは、「誰からの紹介であるのかという点」であった。こうした指摘は、経営者層やマネージャークラスにおける信頼性の構築に極めて重要な項目と言える。

４．今後の研究における課題または問題点

本調査では、モンテレイに在住している日系企業の経営者、駐在員、通訳者へのインタビューから実際の企業内における駐在員と現地採用者との関係、会社からの駐在員や現地採用者への支援、また駐在員の業務に関する個別的な体験や解決施策について把握することができた。今後必要とな

るのは、日系企業文化のローカライズの仕組みとして、現地従業員の中でもマネージャーとして欧米の企業で働いてきた帰郷移民（主に大学卒）と、オペレータークラスの現地従業員（主に中学卒、高校卒）へのインタビューである。特に、オペレータークラスの中でも管理者としてマネージャークラスに近い従業員と、実際の作業現場で働くオペレーターについては、労働環境はかなり事情が異なる。また、欧米企業での業務経験のあるマネージャークラスは欧米型のグローバルスタンダードについては理解がある一方で、日系企業文化のメキシコへのローカライズに一定程度の反発を持つこともある。あるいは、逆に日系企業経験者はローカライズの媒介となることもある。今後は、こうしたマネージャークラスとオペレータークラスの現地採用者へ参与観察とインタビューから、「日墨型グローバル文化」の構築のプロセスについて把握していきたい。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

This study focuses on workplace “global culture” and “socialization processes” for Japanese expatriates, returning immigrants, and local Mexican employees in Japanese companies that have expanded into urban areas in Mexico. To understand the long-term changes in corporate culture, interdisciplinary research methods that consider cultural and managerial aspects were used. This study adopts an interdisciplinary approach combining three academic fields: cultural anthropology (business anthropology), immigration studies, and business administration. I selected Monterrey in Nuevo Leon as the study site and interviewed the management team and several expatriates from Japanese companies. I also interviewed an interpreter who was closely related to both the local workers and expatriates in their daily work. In an interview with the president of a local subsidiary of a Japanese company, I asked about the problems and solutions in business in Mexico from the manager’s perspective and the company’s efforts, such as training expatriates sent from Japan regarding cultural understanding. I interviewed local expatriates about cultural considerations in the workplace, such as what they paid attention to when working with Mexican subordinates. I found that compared to Western evaluation methods, which are results-oriented, Japanese evaluation methods, which are process-oriented, are not well accepted, leading to strong opposition from managers. I interviewed interpreters at Japanese companies about why local employees change jobs so often and how to build Mexican-style personal networks. I found that operator-class employees often changed jobs to work for Western companies that offer higher wages after learning Japanese-style work methods. Moreover, I found that the localization of Japanese corporate culture is valued locally (even by Western companies in Mexico). Future research will require interviews with local employees (mainly university graduates) with experience working as managers in Western companies and local operator-class employees (mainly junior high school and high school graduates). Through further participant observation and interviews with these local employees in different working environments, the process of building a “Mexican–Japanese global culture” can be better understood .

知識基盤社会におけるフィンランド福祉国家の
イノベーション戦略に関する基礎調査
Introductory Study on the Innovation Strategy of the Finnish Welfare State in a Knowledge-based Society

研究代表者　藪長　千乃（国際学部国際地域学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①　福祉国家　Welfare State
②　知識基盤社会　Knowledge-based Society
③　フィンランド　Finland
④　イノベーション　Innovation
⑤　福祉改革　Welfare Reform

Ⅲ）2024 年度交付額／200,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

（論文）

Chino Yabunaga (2025) The Evolution of Finnish Welfare State and Its Structural Reforms of Welfare Provision, Evolutionary Economics and Social Complexity Science 32, 211-229

（学会報告）

藪長千乃「フィンランド福祉供給構造改革における進化と創造性」 2024 年度公共政策学会研究大会、龍谷大学、2024 年 6 月 2 日

藪長千乃「フィンランド福祉国家の進化と福祉サービス供給改革」第 29 回 進化経済学会 関西大会、関西大学、2025 年 3 月 22 日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

超高齢化と高度情報技術の加速度的進展が同時に進行する 21 世紀の知識経済において、競争力と市民のウェルビーイングを両立させる持続可能な福祉国家の在り方とはどのようなものか。このような問題意識から、本研究は、北欧型福祉国家、特にフィンランドに着目して、経済競争力と人びとの福祉の両方を達成しようとするイノベーション戦略の特質と優位性、それを生み出す基盤となる福祉国家の体制との連関を明らかにすることを最終的な目標としている。

具体的には、知識経済への対応及びイノベーション創出に対応する福祉国家諸制度の変化とそのプロセス、これらを生み出す利害調整・権力構造の分析を行い、フィンランドや北欧諸国におけるイノベーション及びその創出メカニズムと福祉国家システムとの連関及び人々のウェルビーイングへ貢献するしくみをモデル化することをめざしている。

本井上円了記念研究助成をいただいて行った範囲では、助成金の範囲内での現地調査が困難であることから、基礎調査として福祉国家諸制度の変化とそのプロセスに関して福祉サービス供給主体に着目してこれまで収集し、蓄積してきたデータを再整理し、さらにオンラインで収集した情報を追加したものを分析することとした。

２．研究方法

本助成研究では、分析の対象が、複雑な状況の中で新しい環境に適応する過程と捉えて分析する進化理論の立場（Steinmo 2010=2017）を採用した。福祉供給の制度改正に影響をあたえる政治的・歴史的文脈を重視し、相互依存する変数間の複雑な作用から引き起こされた偶発性に目を配りながら、連続した過程として個々の変化（改革の動き）に着目した。

対象としたのはフィンランドにおける地方政府の福祉供給にかかわる制度改正である。地方政府は、福祉の供給主体として、福祉サービスを中心に資源の調達・調整・配分にかかわってきた。したがって、福祉国家の政府間関係や地方政府のあり方は、福祉国家のあり方に影響を与える。しかし、このような地方政府が積極的に福祉を供給したり、効率的・効果的な運営を目指してイノベーティブな試みを行ったりするには、地方政府がその能力を備えている必要がある。

研究者は、1990 年代以降のフィンランドにおける地方制度は、試行錯誤を繰り返しながら変化を遂げており、中央政府が地方政府への関与を縮小させると同時並行的に、意図せずに自治体からの創発的な取組が生まれていること、地方制度がそれに資する基盤へと変化しているという仮説を、進化理論の枠組みから説明しようと試みた。

３．研究経過および成果の概要

フィンランドでは長年二層式の地方制度が採用されてきたが、1990 年代以降再編へ向けて試行錯誤を繰り返している。1980 年代までの国土全体の均等な発展を目指す方向から、冷戦終結を背景としたグローバル化の進展の中で競争力強化を目的の一つとした拠点開発へと地域発展政策が変化していった。1995 年の EU 加盟以降は、EU から直接地域間格差の調和に向けた補助金が各地域単位で支給されるようになって、より地域独自の補助金獲得のための取組が拡がっていった。

中央＝地方の政府間関係に目を向ければ、中央政府は 1990 年代以降、自治体個別の事情や財政力格差を緩和する個別の補助金による財政移転から、人口を基礎として算出する一般補助金へと段階的にその性格を強めていった。さらに地方制度の所管省庁を内務省から財務省へ移管し、中央から地方への政権与党は、地方政府が一定の財政基盤を持てるように、小規模自治体の合併を促し、全面的な再編を目指す改革を繰り返し検討し、提案していった。

並行して、地方政府は、カイヌー行政実験や Eksote モデルの構築など、独自に人口規模・構造、面積、立地、産業、交通の便などの違いや危機的状況を克服するための工夫を始めていった。その中では新制度が生まれ、新サービスの開発が生まれていった。一方、子ども家庭サービス改革では、子ども家庭分野の福祉供給において複数の基礎自治体で構成される広域行政圏の設置をトップダウンで実施した。広域政府の設置実験や特定分野での広域行政圏による業務の運営が伏線となって、2023 年に新たな保健医療・福祉を担当する広域自治体制度が導入された。

以上のようにフィンランドの二層式の地方制度から広域政府が導入されるまでのプロセスをみると、再編へ向けて試行錯誤を繰り返してきたこと、中央政府は地方政府の裁量権を拡大し、個別の事情への配慮を漸減していくことを通じて介入を縮小していったこと、これらが結果として自律を促す制度改正であったこと、そして自律を求められた地方政府は創発的な取組を生み出していることなどがわかった。さらに、これらの取組は下から、上から、外から、内からの改革を促す力学の中で生まれていることもわかった。

４．今後の研究における課題または問題点

知識経済への対応及びイノベーション創出に対応する福祉国家諸制度の変化とそのプロセスを描き出すためには、これまでの福祉供給だけではなく、労働分野を含めた社会保障制度の変革の詳細を追うことが必要である。そこで、今後は社会保障制度に焦点をあてて研究を進めたい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Local governments in Nordic countries have considerable administrative and financial autonomy, similar in the sense that their local government forms an integrated part of the state, carrying out administrative work, while the central government exercises a certain degree of control. It has been posited that the structure of a Nordic welfare state model is incomplete without depicting the central position of local self-government in the implementation of the welfare policies.

The study examined the establishment of Finland's regional government within the broader context of local systemic reform, with a focus on external factors such as EU membership and technological advancements. Additionally, it explored internal transformation needs arising from challenges faced by specific regions. The study characterised the structure and response of the actors involved in the reform process. In the research on the formation and development of vocational training systems, as Thelen states, we can find continuity rather than transformation (Thelen, 2022). The process leading up to the SOTE reforms in Finland that is the subject of this study can be regarded as a continuum of change, and can be regarded as an adaptation to the pressures that multiple environmental factors put on welfare state actors.

The SOTE reforms have given rise to discontent in individual regions concerning alterations to services and the pressure to modify them. The SDP administration that introduced SOTE also retreated, and the National Coalition Party administration sought to "modify" SOTE as of 2024. Thelen's assertion underscores this dynamic, noting that "When institutions are established, they are not universally welcomed by their surroundings and are not capable of adapting completely to their environment. Instead, they remain subject to ongoing conflict as actors fight over the form they should assume and the functions they should perform" (Thelen, 2022). Consequently, the structure of welfare provision in Finland continues to evolve in a context of ongoing conflict.

While locating the path to the establishment of Finland's regional government in the context of local systemic reform, the study looked at changes in its external environment, such as EU membership and technological developments, and the transformation needs from individual circumstances such as declining peripheral regions, and described the structure and response of the actors involved in the reform. In the research on the formation and development of vocational training systems, as Thelen states, we can find a continuity rather than transformation (Thelen, 2022). The process leading up to the SOTE reforms in Finland described here is a continuum of change, and can be regarded as an adaptation to the pressures that multiple environmental factors put on welfare state actors.
The SOTE reforms have led to discontent in individual regions over changes in services and the pressure to modify them. The SDP administration that introduced SOTE also backtracked, and the National Coalition Party administration worked to "modify" SOTE as of 2024. Thelen states, "When institutions are established, they are not universally welcomed by their surroundings and are not capable of adapting completely to their environment. Rather, they remain subject to ongoing conflict as actors fight over the form they should assume and the functions they should perform" (Thelen, 2022). Thus, the structure of welfare provision in Finland continues to evolve in a context of ongoing conflict.

日本国内スローシティ運動に着目した地方都市の持続的個性化の比較研究

Comparative study of the sustainable development of regional cities focusing on the cittaslow Movement in Japan

研究代表者　鈴木　鉄忠（国際学部国際地域学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①スローシティ運動 slowcity movement
②チッタスロー cittaslow
③地域コミュニティ　local community
④互酬性 reciprocity
⑤共同・コモン　common

Ⅲ）2024 年度交付額／　175,000　　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

竹端寛・鈴木鉄忠・高橋真央『あなたとわたしのフィールドワーク―関係性の変容から始まる旅』現代書館、2024 年 11 月

鈴木鉄忠「はだし歩きからスローシティ運動へ」『裸足ウォーキングしやすい都市づくりグローバル戦略フォーラム』韓国裸足歩き市民運動本部、韓国・釜山、2024 年 9 月

鈴木鉄忠「地方小都市の脱加速的な発展への挑戦―伊・韓・日のチッタスロー運動の実態調査」地域社会学会第 50 回大会自由報告、2025 年 5 月予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究では、イタリアと日本と韓国の「スローシティ（正式名称はチッタスローcittaslow）運動」の誕生と展開の比較調査の構想を念頭に、今年度は国内調査を行った。1999 年にイタリアの小さな町村から始まり、現在では世界的な広がりみせるスローシティ運動は、先進諸国の「亜周辺」である地方小都市から始まった都市・地域運動である。ネーション＝国家＝資本の力とローカル発の新たな地域実践が混在する現代世界のなかで、地域コミュニティの互酬関係の高次元での回復にむけた模索の過程を、国内外チッタスロー国際連盟の加盟自治体のフィールド調査から明らかにすることが研究課題である。それによって、現代社会における地方都市の持続的個性化の実現可能性を、理論と実証の両面から解明することを目的とする。

２．研究方法

今年度は①国内の現地調査と資料収集、②韓国現地調査を行った。2013 年に国内初認証を得た宮城県気仙沼市、2017 年に 2 番目の加盟を得た群馬県前橋市の赤城南麓エリアがチッタスロー国際連盟の認証都市・エリアである。両市のステークホルダー（市長、関係部署、地域団体）に対して、総合計画とスローシティ政策の関連、住民・市民への認知度に関する聞き取り調査を行った。前橋市へは月 1 回の現地調査、気仙沼市へは年 1 回の現地調査を予定した。なお、韓国については、先方との調整がついたため、韓国南部の金海市において現地調査を行った。

３．研究経過および成果の概要

主たる研究成果は、気仙沼市、前橋市、韓国の金海市のそれぞれの知見を確認した後、両市に共通する点を指摘する。

第 1 に、気仙沼市である。「第 2 次気仙沼市総合計画　基本構想・後期基本計画（案）」（2017－2026）は、「世界とつながる　豊かなローカル」を目指すべき将来像と設定した。「Ⅰ．仕組みづくり」と「Ⅱ．まちづくり」の 2 本柱が設置され、前者に 2 つの目標、後者に 8 分野の目標の実現が掲げられた。スローシティ政策は、上記の「Ⅱ　まちづくり」「4　自然・環境・食」の「(2)スローシティ・スローフードを推進し、豊かな食材を更に活かすとともに、食文化を次世代に継承」に明示的に位置付けられる。2002 年に「気仙沼スローフード」都市宣言を行っているように、当市は食と密接に結びついたスローシティ政策を展開している。

現地調査を実施した 2024 年度は、総合計画の仕上げ時期にあたる。調査の結果、「包括性と個別性のジレンマ」の課題があることがわかった。チッタスロー認証基準は、市政全般に及ぶ包括性をもつ。当市の総合計画でもこの点が言及されているが、その実現は容易ではない。当市の総合計画において、スローシティ政策は計画全体を貫く骨格ではなく、自然・環境・食のなかに分類される。施策は課によって細分化される。理念から計画へ、計画から施策へ、施策から取り組みへ、取り組みから指標へと進むに従い、全体と部分の乖離が生まれる。その乖離を意識的に調整する担い手として、市長、行政、市民が考えられるが、現時点ではそのような動きはみられない。チッタスローのロゴやマークを市内でみかけることはなく、スローフードの認知に比べてスローシティの認知は高まっていない。

とはいえ、スローシティとよばなくても、自然と調和した暮らしを実践する市民、スローシティの意義を理解する市長、スローフードの観点から具体的な活動を担う地域団体「スローフード気仙沼」の実践がある。チッタスローという「名前」こそ使わないが内実の伴った「実践」が観察できる。それゆえ気仙沼市は「名前なき実践のチッタスロー」に近い段階にあるといえる。

第 2 に、前橋市である。「第七次前橋市総合計画 2021 年度改訂版」（2018－2027）には、6 つのまちづくりの柱が設定される。スローシティは 6 つの柱のなかの「シティプロモーション」に位置づけられる。主な取り組みは、赤城山ツーリズムの推進、スローシティの推進、官民連携による情報発信、新たな「道の駅」の設置推進である。なお管轄は文化スポーツ観光部観光政策課スローシティ推進係であり、1 名の職員が主担当する。

現地の結果、以下の 4 点が確認できた。第 1 に赤城山ツーリズムは群馬県、前橋市、アウトドアをてがける株式会社スノーピークによるキャンプ場開発が進んでいる。建築資材の高騰などにより予定された工期からは遅れているが、赤城山頂にアウトドア娯楽施設が数年後に完成予定である。ただし、地域ならではの観光コンテンツ開発、県・市・企業の相乗的な関係構築、地域住民とイベント企画団体との協力関係の構築は未知数である。地域内に資金が循環する仕組みにはなっておらず、地域内の互酬関係の構築も道半ばである。スローシティの理念に合致した観光資源の開発という課題がある。第 2 に、道の駅「まえばし赤城」は 2023 年 3 月に開設し、来客数も順調に推移している。スローシティのロゴを大きく展示した観光案内所が設置されており、PR 面で強いインパクトがある。それだけではなく、前橋赤城チッタスロー認証地区に位置する既存の道の駅「ふじみ」の富士見温泉館、「環境システム荻窪公園」のグランピング施設、ぐりーんふらわー牧場・大胡のサウンディング事業において、スローシティのロゴの掲示や理念にそった事業の実施がなされている。第 3 に、移住・定住促進では、スローライフ・スローシティを掲げた PR を積極的に行ってお

り、移住者数は堅調である。第 4 に、食を通じたスローシティ推進に接続可能性を持つ地域住民団体（地域づくり協議会）の活動も行われている。

課題としては、気仙沼市とは対照的に、「実践なき名前のチッタスロー」の傾向を有することである。スローシティの「名前」とロゴの明示化は、積極的に行われている。しかしながら、スローシティの内実とどのような関連があるか、そもそもスローシティの理念を具体化したものやイベントなのか、に関する検討はまだ途上である。むろん、単にチッタスローの名前が独り歩きしているわけではなく、認証基準に合致した地域活動や施策はすでに存在することは調査からわかっている。よって、市内で個別に展開する実践をチッタスローの枠組みを活用して組織化できるかが今後の課題である。なお市政レベルでは、2024 年 2 月の前橋市長選挙の結果、スローシティを積極的に推進してきた市長が交代した。また組織改編により、スローシティ担当部署の変更が生じる予定である。よって市長交代および組織再編によるスローシティ推進への影響は未知数である。

韓国調査は 9 月 27 日に金海市において、裸足歩き国民運動本部金海支局のパク支局長、イー事務総長、ハン顧問の案内により、同市のスローシティ地区とはだしウォーキング専用道の現場を視察した。2018 年にスローシティ認証を得た金海市では、居住エリアの公園やサイクリングロードの整備、また郊外の農村地区における有機栽培や景観保全を進めていることがわかった。はだしウォーキング専用道は、住宅地に近接する森林公園内に 2018 年に設置され、市当局と団体の協働により維持管理が十分になされていることがわかった。また住宅地に近接する河川がはだしウォーキングエリアとして自発的に使われたことをきっかけに、市当局と団体の協働により新たに整備されていることもわかった。ただし、スローシティ政策とはだしウォーキングは別々の部門や領域でなされており、それらを有機的に結びつける段階には至っていないことがわかった。以上の実態調査から、はだしウォーキング市民団体に関与する地域住民から見れば金海市のチッタスローは「実践なき名前」に近い。だが当人の休息地やはだしウォーキング実施場所はチッタスロー地区であり、「名前なき実践」に近いと言えることがわかった。

４．今後の研究における課題または問題点

第 1 に、チッタスローの現状を知るための分析カテゴリーには「名前なき実践」と「実践なき名前」の両極が仮説的に考えられ、気仙沼市と金海市は前者、前橋市は後者に近いことがわかった。「名前なき実践」とは、チッタスローの名称とロゴの明示化が外部者からは積極的に行われているように見えるのだが、その理念に伴う実践を地域住民は実感できないままであるため、チッタスローの内実を欠いた実践にとどまる状態を意味する。逆に「実践なき名前」とは、自然と調和した暮らしや地域食文化の尊重といったチッタスローの理念に則した実践を地域住民が行っているにもかかわらず、それらをチッタスローに意識的に関連させて表現することはなく、実践は慣習行動にとどまる状態である。

第 2 に、気仙沼市も前橋市も、チッタスローの理念の包括性をどう個別の取り組みや指標に有機化するか、に苦慮している。業務の個別化・細分化、行政の縦割りを横断し、チッタスローの理念と施策の乖離を調整し、ボトムアップ型にチッタスローの理念に結びつけることはいかにして可能か。包括性と個別性のジレンマ、理念と実践の乖離、これらのジレンマや乖離の意識化と解決の担い手創出という課題が指摘できる。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

In this study, I conduct a survey of the actual situation in Japanese cities, with the aim of comparing the birth and development of the "Slow City" (officially known as "cittaslow") movement in Italy, Japan, and South Korea. This year I conduct surveys and collect materials in Kesennuma City and Maebashi City. I hold interviews with stakeholders (mayors, relevant departments, and local organizations) in both cities to learn about the relationship between basic plans and cittaslow policies, as well as the level of awareness among residents and citizens.

The results of the survey are as follows. First, the analysis categories for understanding the current state of cittaslow are found to be at opposite ends of the spectrum: "practices without names" and "names without practices". It was found that Kesennuma City was closer to the former and Maebashi City was closer to the latter. The term “practice without a name” refers to practices that lack the meaning of cittaslow, because the philosophy is not actively being put into practice, and there is a lack of awareness of the need to pass on the philosophy. On the other hand, the term “name without practices” refers to cases where there are practices in line with the cittaslow philosophy, such as living in harmony with nature and respecting local food culture, but these are not consciously associated with cittaslow’s principle, and are considered to be customary behavior by the local people involved.

Second, both Kesennuma and Maebashi are struggling with how to incorporate the comprehensiveness of the cittaslow philosophy into their individual initiatives and indicators, how to reconcile the gap between philosophy and practice by crossing individual and segmented initiatives, and how to combine the cittaslow philosophy with a bottom-up approach. The dilemma between comprehensiveness and individuality, the gap between theory and practice, and the problems of making these dilemmas and gaps more conscious and creating people who can resolve them have become apparent.

Third, in Kimhae City, which received cittaslow certification in 2018, I learned that the city is working to improve parks and cycling paths in residential areas, and is promoting organic farming and landscape conservation in suburban farming areas. It was found that the barefoot walking trail was established in 2018 in a forest park close to residential areas, and that it is being well maintained through collaboration between the city authorities and organizations. It was also found that a river close to residential areas was spontaneously used as a barefoot walking area, and that it is being newly developed through collaboration between the city authorities and organizations. However, it was found that the slow city policy and barefoot walking are being carried out in different departments and areas, and that they have not yet reached the stage of being organically linked. From the above survey, it can be said that for the local residents involved in the barefoot walking citizens' group, the name “cittaslow” is close to “a name without practice”. However, it can be said that the place where the people rest and the place where barefoot walking is carried out is the cittaslow area, and it is close to “practice without a name”.

スペイン女性のジェンダーロール意識の調査：女性の価値観とカトリック思想の関係性

Surveying Spanish Women's gender awareness about Gender Roles: The Relationship between Women's sense of values and Catholic thought

研究代表者　矢田 陽子（国際観光学部国際観光学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①スペイン
②ライフヒストリー
③ジェンダー・ロール
④Assisted Reproduction:社会保障としての人口妊娠
⑤シングルマザー

Ⅲ）2024 年度交付額／　900,000　　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

関東社会学会（2025 年 11 月）での研究発表を予定

東洋大学現代社会研究所への論文投稿（2025 年 9 月〆切、提出予定）

Journal of Gender Studies, Routledge　UK　（2025 年 11 月を予定）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１.イントロダクション

スペインの映画監督・脚本家ペドロ・アルモドバルは、50 年間に渡って女性表象、特に母性に拘って作品を撮り続け、現代の欧州映画を象徴する存在にまでのし上がった人物で、彼の作品はジェンダー学や地域研究において学術的研究対象となってきた。アルモドバルがそのキャリアをスタートさせた 70 年代終盤から現在までの半世紀のなかで、スペインは“39 年間の独裁政権から解放された国”からリベラルな社会へと成長・変貌し、育休制度の充実は勿論のこと、LGBTQ の権利向上にも積極的に取り組み、他の欧州先進国をリードする政策を実行する国となった。この研究では、これまでのアルモドバル作品の女性表象をヒントに 2024 年のスペイン社会に生きる 30 代から 60 代の女性を対象にライフヒストリー（ロングインタビュー調査）を取り、欧州のなかでもリベラルな先進国に成長したスペインに生きる女性達の母性に関わるアイデンティティーを調査した。

２．研究方法

スペイン・バルセロナで生きる 30 代から 60 代までの 12 人の女性達のアイデンティティー、特に母性に関するアイデンティティーを深く知るには、ロングインタビュー（In-depth interview）を取る必要がある。ロングインタビュー（In-depth interview）は質的リサーチのなかでも最もパワフルで、被インタビュー者の精神世界を垣間見ることを可能とする。質問事項はある程度設定す

るものの、極力自由に話をさせることで、被インタビュー者にとっても自身の過去のエピソードを回顧しながら自分の考えをまとめることが可能であるからである。さらに、8 名ほどからロングインタビューを取ることが理想とされており、量的リサーチは決定的に異なり、８名から 10 名ほどの対象者からじっくりとフレキシブルに話を聞くことが理想とされている。3 世代の女性 12 名をそれぞれ 1 時間以上に渡ってインタビューを取ることで一定の傾向が把握するためには十分な人数として決定した。

バルセロナの博士課程時代のコンタクトから、3 世代合計 12 人の女性達へコンタクトを取ることを 5 月から開始した。この 12 名の中には、スペイン人ではなく、スペインで働くコロンビア人女性も含まれた。

被インタビュー者を大卒以上の女性達という条件で絞った。国籍には拘らず、スペインで就労についている非スペイン国籍の女性達も視野にいれた。結果として、コロンビア国籍とギリシャ国籍の女性二人が加わっている。スペイン国籍にこだわらない理由としては、アルモドバルのいくつかの作品にはスペイン社会の移民の状況を描く場面も存在しており、欧州の移民大国となったスペインの社会表象の一つとして移民の存在を排除することは不可能であるからである。スペイン社会に生きる女性達の姿を投影するためにはスペイン国籍に限定せずに調査をすることが必要となってくる。

被インタビュー者の選択において必須条件となったのは、①大学教育を受けた女性であること、②世代に偏りがないように 30 代から 60 代までの女性とすること、の 2 点であった。とくに大学教育を受けた女性という条件設定については、1980 年代から現在までのスペイン社会の成長・変遷が女性の高等教育と職業選択の拡大に大きな影響を与えてきたからである。

1980 年から 1990 年代まではアルモドバル監督が描いた作品の多くの女性主人公が労働者階級出身という設定であり、高等教育を受け知的職業に従事する女性という設定が非常に少ない。1985 年スペインが EU に加盟して以降、スペインが“独裁政権の傷跡を抱える社会”から欧州でもリベラルな社会へと大きく変遷するなかで、社会階層の割合も変化し、労働者階級の親から教育によって中産階級へとシフトする層が出現してきた。

時代と社会階層の変遷は、直接的に女性にも大きく影響を与える。アルモドバルが描いてきた“逞しく生きてきたスペイン人”は現在 70 歳、80 歳を迎える。その世代と異なる価値観を持つと想定される 30 代から 60 代までの「大卒女性」のアイデンティティーを把握することは、1975 年の民主化から現在までのスペイン社会に生きる女性達の価値観・アイデンティティを理解することでもある。

時代の推移と教育によって中産階級へとステップアップした女性達のアイデンティティーは果たしてアルモドバルが伝えてきたものと共有するものがあるのかそれとも完全に異なるものなのか、女性として母としてプロフェッショナルとして女性達がどのような意識を持つのか、そしてその価値観には伝統的なカトリック的な要素が未だに顕在しているのか、この 3 点を精査するための人選となった。

これらの研究目的に応えられる女性達 12 人全員の都合がつく 2024 年 9 月 18 日以降に渡西を決定し、2024 年 9 月 19 日に東京から渡航。25 日までの 6 日間で、一人 90 分とした。実際にはそれより遥かに長いインタビューとなり、120 分を区切りとした。12 名のインタビューは全て録音し、帰国後に、書き起こし、インタビューを全て文字化した。現在、12 人分を分析した。

３．研究経過および成果の概要

自身のスペインでのコンタクト（博士課程同窓生）を拡大していく形で 30 代から 60 代までの 12 名の女性達：30 代が 2 名、40 代が 6 名、50 代が 1 名、60 代が 3 名にインタビューを快諾してもらった。彼女達の都合に合わせる形でバルセロナに一週間滞在した。一人最低 90 分のインタビューを取り録音。ロングインタビューは比較的自由に話者に語らせていく手法を取り、話してもらうテーマについて予め説明をすることが重要であるが、話題がある程度外れても、その外れた部分にも多くの情報が存在しうるため、質問事項に沿う事に固執せず、90 分から 120 分ほどのインタビューのなかで分析に必要な要項が含まれていれば OK とし、“被インタビュー者”の世界観・価値観、心理的ふりかえり、を総合的に聞き取る形を維持した。

この 12 名のなかから、 4 名（30 代 1 名、40 代 1 名、50 代 1 名）がシングルマザーで精子ドナーによる人工妊娠を選択し、さらに 1 名が病気により子宮切除をしたことからウクライナに代理母を求め夫との子供を二人得る選択をしていたことがわかった。

スペインは 2006 年に Ley14/2006「社会保障における生殖補助」という政府による恒久的な助成制度が開始された。スペインの永住権を持つ 40 歳までの女性であれば婚姻状態のあるなしに関わらず、そして同性婚であっても、受けることができる国の人工妊娠助成制度である。国立・公立病院の産婦人科には必ずこの制度を利用するための窓口が存在し、専門の産婦人科医も常駐している。公的健康保険枠内であるため、自己負担額も許容範囲である。この制度を利用した女性が 3 名、ウクライナで代理母による出産を 2 度選択し二人の息子を持った女性が一人、と母親になることを明確に自分の目的として設定しそれを実行してきた女性達である。

英国やカナダなども不妊治療として妊娠を望む夫婦への人工授精の選択はもちろん可能であり、英国では国の制度として英国国籍保有者であれば無料で治療を受けられる。だがスペインの公的制度は国籍保有、既婚であること、といった従来の規定がない。この助成が開始されて約 20 年、スペイン社会に定着したこの制度により女性の選択が広がった。インタビュー前にはこの傾向は想定外であった。アルモドバル作品に登場する女性達は様々な母の姿を示してくれていた。12 人も母性に拘った選択をした女性以外の女性の選択を示してくれるストーリーが展開する。事実はフィクションよりも奇なりというように、このリサーチによって得た 12 名の女性達の物語は「今」のスペイン社会にいきる女性達の一つの現象をしめす重要な例であるという結論が出せるものとなった。

４．今後の研究における課題または問題点

副題として、カトリック信仰と女性達のアイデンティティーを探るテーマを掲げていた。だが、12 名中 12 名が、「親の世代まではカトリック的な感覚は強かったが、自分の中にはそこに抗おうとする感覚がある」という表現をしていたことだった。もちろんこれはアルモドバルがこれまで作品の中で描いていた表象と一致しているのだが、現代スペイン社会の人々の宗教とアイデンティティーに関するリサーチに関しては 12 名のインタビューに加えて、量的リサーチを組みあわせるのも必要かと実感した。信仰に関してはせめて 50 名ほどのアンケートなどの量的リサーチを組み合わせることが課題である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

This study explored the connections between film director Pedro Almodóvar's portrayals of women over 50 years and the contemporary experiences of Spanish women concerning motherhood and

identity. Almodóvar's works have contributed to shaping the image of the 'resilient Spanish woman' within Spanish society undergoing transition, mainly through the themes of motherhood, mother-daughter relationships, and even Catholic criticism. At the same time, Spain has become more liberal since it acceded to the European Union, and its social system has undergone significant changes, such as the improvement of LGBTQ rights and the maternity leave system. Against this background, it will be interesting to see what kind of resonance or divergence exists between the images of women depicted in Almodóvar's work and women in reality.

In September 2024, 12 women in their 30s to 60s who had received a university education (two in their 30s, six in their 40s, one in her 50s, and three in her 60s) living in Barcelona, Spain participated in in-depth interviews lasting an average of 90 minutes each. These interviews were conducted to collect qualitative data based on their free narratives. The results showed that some of the subjects had chosen to have an artificial pregnancy with a sperm donor, and others had experienced surrogacy in Ukraine after a vasectomy due to illness. The introduction of the Spanish public system 'Assisted Reproduction in Social Security Ley14/2006 since 2006 had opened new options for women regardless of their nationality or marital status. It is evident that the introduction of the Spanish public system 'Assisted Reproduction in Social Security Ley14/2006' in 2006 has expanded the available options for women, irrespective of their nationality or marital status. This has underscored the varied approaches that have emerged between traditional values and modern women's motherhood and professional self-consciousness, shaping the present landscape.

The study also examined the transformation of women's identities in contemporary Spanish society by comparing the diverse mother figures in Almodóvar's works with the stories of women actually told in interviews. Future work was presented as a challenge to incorporate quantitative research to complement the findings of the qualitative research and further the analysis based on a wider range of data.

サービス業における生産性の向上に寄与する利益マネジメントに関する研究

Research on profit management that contributes to improved productivity in the service industry

研究代表者　吉岡 勉（国際観光学部国際観光学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／ ①サステナブル・プロフィット・マネジメント
②サステナビリティ
③ホテル
④温浴施設（サウナ）
⑤ホスピタリティ経営

Ⅲ）2024 年度交付額／　1,232,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

日本管理会計学会 2024 年度年次全国大会スタディグループ中間報告（2024 年 9 月 3 日；中央大学）

余暇ツーリズム学会 2024 年度関東支部大会（2024 年 8 月；北海学園大学）

ICTTI-24; International Conference on Tourism and Tourism Industry, November 18th, 2024, Vienna, Austria.

ICHTMM-24; International Conference on Hospitality, Tourism Marketing and Management, December 17, 2024, Helsinki, Finland.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

日本における労働生産性は低く、OECD 加盟 37 カ国の時間当たり労働生産性を比較すると、2019 年（COVID-19 パンデミック前）の日本の労働生産性の数値（労働時間 1 時間当たり 47.9US ドル）は、その経済規模から鑑みるに十分といえない。また、OECD 主要先進 7 カ国の時間当たり労働生産性の順位の変遷については、わが国の労働生産性の順位は約 50 年に渡って一貫して相対的に低位にある。経済状況に関わらず労働生産性が低いということは、構造的な要因が存在していることを示唆している。したがって、その要因の解消に対して管理会計研究の視点からアプローチし、労働生産性向上に向けた何らかの示唆を見いだすことには意義がある。

本研究は、日本企業においてあまり公言されることのない利益のマネジメントに関する着眼が、この生産性の問題の解決に寄与するのではないかとの着想により、利益をいかに獲得するかのマネジメント、それもいわゆる目先の利益だけではなく、企業および企業活動のサステナビリティを勘案する利益マネジメントとして、サステナブル・プロフィット・マネジメントをその対象とする。

２．研究方法

本研究では、文献サーベイ、現状把握のためのインタビュー調査とその結果の分析、分析結果に基づきさらにインタビュー調査を実施した。なお、本研究は日本管理会計学会スタディグループにおける研究「生産性を向上するサステナブル・プロフィット・マネジメント」の一部でもある。よって他の

研究方法（数理モデルによる統計分析など）も含めている。現時点においては、これらを整理しつつ、学会で研究報告を行うとともに、論文の執筆を進めている。

３．研究経過および成果の概要

インタビュー調査等により、近年において新たな問題がサービス業に起きていることが明らかになった。それは人員不足とコスト増である。乱暴な表現であることを承知のうえでいうならば、机上の空論であれば、利益を獲得するマネジメントは生産性の向上に寄与するといえる。しかし現実にはそう簡単ではない。

というのも、これは本研究が対象とするサービス業に限ったことではないが、人員不足が深刻である。本研究においてリサーチ対象とした業種の一つである宿泊業ではこの問題においてよく「輸血と止血」という表現が用いられている。「輸血」は人員を増加させることを、止血は人員の減少を抑えることを意味する比喩表現である。宿泊業では、労働者の収入がそれほど多くなく、深夜勤務や中抜け勤務があり心身ともに重労働といわれている同業に就こうとする人が減り（輸血困難）、さらに他業種へ転職する人が増えている（止血困難）との同業の実態は、人員不足の解決策が見いだせない状態といえる。

さらに別のリサーチ対象とした温浴（サウナ）施設においても、人員不足は深刻である。温浴施設では簡易宿所（代表的にはいわゆるカプセルホテル）を併設しているものが多いが、人員不足のためこのカプセルホテルをクローズせざるをえないところもある。また、温浴と宿泊の両方を営業しているが人員不足のために充実したサービスを提供できず、それがレピュテーションリスクとなっているケースも見受けられる。

IT の活用はこの問題を解決するための手法としてよく取り上げられる。しかしいわゆる中途半端な IT の利用は、かえって業務量を増やす、あるいは複雑にしてしまう。よっていかに効果的効率的に IT の活用を導入するかは大きな課題といえる。この点で、本研究のインタビュー調査から、失敗例と成功例のそれぞれの情報を収集できた。これは来年度のうちに国際学会において研究報告を実施する予定である。

当然のことながら、IT の上手な利活用は、コスト削減をもたらし、かつ利益の増加を実現しうる。よっていま求められることは、サービス業においてその全体を俯瞰しつついかに IT の導入により業務効率化とコスト削減をもたらすかを考えられる人材と、その人材が活用できる研究成果といえよう。

また、サステナブルという視点でいえば、オーストリアやフィンランドにおけるインタビュー調査が参考となった。というのも、これらの国でおもに温浴施設へのインタビュー調査を実施したが、いわゆる再生可能エネルギーの活用に積極的である。一例としてフィンランドにおける温浴施設では、サウナの熱源として間伐材を用いたり、施設内の電気設備に太陽光発電による電力を用いたりするなど、化石エネルギーに頼らない運営を行っている。なお他の施設においても同様の取り組みが見られていた。わが国においてこの着眼はまだ希少であり一部の施設においては実施されているが、多くは見られていない。この点は今後のサステナブルな経営において欠かすことのできない視点といえよう。

４．今後の研究における課題または問題点

生産性向上という問題は、サービス業のみにとどまらず、わが国において様々な業種で解決されなければならない。そのための糸口として昨年度、本研究の協力者との議論から「サステナブル・プロフィット・マネジメント」との研究課題を見出すことができた。今後はこの「サステナブル・プロフィット・マネジメント」との観点に基づいて、サービス業の生産性向上について研究を進めていきたい。

またこの研究は、学会における議論において、生産性向上のみならず、企業価値向上への貢献も検討するべき有意義な研究であるとの指摘を受けているので、この視点も今後は含めていきたい。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Labor productivity in Japan is low, and when compared to the hourly labor productivity of 37 OECD member countries, Japan's labor productivity (US$47.9 per hour worked) in 2019 (before the COVID-19 pandemic) is not sufficient in light of the size of its economy. The fact that labor productivity is low regardless of economic conditions suggests that there are structural factors at play. Therefore, it is meaningful to approach the resolution of these factors from the perspective of management accounting research and find some suggestions for improving labor productivity.

This study is based on the idea that a focus on profit management, which is not often publicly discussed in Japanese companies, may contribute to solving the productivity problem, and it is therefore important to consider the management of how to earn profits, not just so-called short-term profits, but also the sustainability of companies and corporate activities. Sustainable Profit Management is the management of how to earn profits, not only short-term profits, but also profit management that takes into account the sustainability of the company and its corporate activities.

Interviews and surveys have revealed that new problems have emerged in the service industry in recent years. They are understaffing and cost increases. At the risk of sounding over-the-top, it can be said that profit-oriented management contributes to higher productivity. In reality, however, it is not that simple.

This is not limited to the service industry, which is the target of this study, but there is a serious shortage of personnel. In the lodging industry, one of the industries studied in this research, the expression "blood transfusion and hemostasis" is often used to describe this problem. The term "transfusion" is a figurative expression meaning to increase the number of workers, while "hemostasis" means to reduce the number of workers. In the lodging industry, the number of people who are willing to work in this industry, which is said to be physically and mentally hard work because workers do not earn much and have to work late at night or work through the night (difficult to transfuse blood), and the number of people changing jobs to other industries (difficult to stop bleeding), is decreasing.

Another research target, hot bath (sauna) facilities, also face a serious shortage of personnel. Many of these facilities have simple lodging (typically capsule hotels) attached to them, but some have had to close their capsule hotels due to a lack of staff. There are also cases where a facility is operating both hot springs and lodging but is unable to provide full services due to a lack of staff, and this poses a reputational risk.

The use of IT is often discussed as a method to solve this problem. However, half-hearted use of IT can increase workload and complexity. Therefore, how to effectively and efficiently introduce the use of IT is a major issue. In this respect, we were able to gather information on both failed and successful cases from the interviews conducted in this study. This information will be presented at an international conference in the next academic year.

Naturally, good use of IT can result in cost savings and increased profits. What is needed today, therefore, are human resources who can look at the service industry as a whole and think about how the introduction of IT can improve operational efficiency and reduce costs, and research results that can be used by these human resources.

From the viewpoint of sustainability, the interview surveys in Austria and Finland were also helpful. The interviews were conducted mainly with bathhouses in these countries, which are very active in the use of so-called renewable energy. For example, in Finland, hot bath facilities do not rely on fossil energy sources, such as using thinned wood as a heat source for saunas and using electricity generated by solar power for electrical equipment in the facility. Similar efforts were also seen at other facilities. In Japan, this approach is still rare and is being implemented in some facilities, but not in many. This point of view is indispensable for sustainable management in the future.

The problem of increasing productivity must be solved not only in the service industry but also in various other industries in Japan. As a clue to this, we were able to identify "sustainable profit management" as a research theme through discussions with collaborators in this study last year. We would like to continue our research on improving productivity in the service industry based on the perspective of "sustainable profit management. In addition, in discussions at academic conferences, it has been pointed out that this research is meaningful not only for improving productivity, but also for considering its contribution to increasing corporate value.

二面市場プラットフォームを中心とするビジネスモデルの研究

A Research on business model and platform business

研究代表者　伊藤 嘉浩（国際観光学部国際観光学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①　経営学
②　経営戦略論
③　ビジネスモデル
④　プラットフォーム・ビジネス
⑤　マーケティング

Ⅲ）2024 年度交付額／　475,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表 2025 年度中に日本経営学会にて研究発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

今日のビジネスで世界的にここ 10 年間程度ビジネスモデルの重要性が非常に高まった。いくらモノづくりをしても、製品やサービスを十分に収益化できなければ、企業や組織を継続できないからである。また、サービス業において高付加価値化が必須であるからであるこのため。例えば、最近多くの製品やサービスにおいてサブスクリプション（定額制料金制度：使い放題、食べ放題、フリーパスなど）のビジネスモデルが普及している。さらに、今日ビジネスモデルの中でもプラットフォーム・ビジネスが非常に重要となっている。

しかし、プラットフォーム・ビジネスは強い企業の 1 人勝ちの世界（ウィナー・テーク・オール）なため、その結果として現在、GAFAM（Google, Apple, Facebook, Amazon, Meta）などのごく一部の米国巨大 IT プラットフォーム企業による世界的な市場の独占・寡占が進んでおり、これによる世界的な経済格差の拡大が大きな問題になっている。このため、現在各国政府は、独占禁止法（反トラスト法）によりこれを規制する新たな立法化と規制を進めており、プラットフォーム・ビジネスをめぐる競争状況は複雑化している。

私は、このように今日のビジネスで重要なビジネスモデルとその中でも特に重要なプラットフォーム・ビジネスの研究を行っている。具体的には、ビジネスモデル・イノベーションの新しい理論構築の事例研究、プラットフォーム戦略の新しい理論構築のための事例研究と定式化研究、および、これらの観光ビジネスへの応用のデータ分析の研究である。これらの研究テーマについて、私は長年研究を継続して成果を出してきており、これらを大きな成果として有力国際学術雑誌に論文を掲載することを目標として研究を実施している。

本研究助成では、これらの私の研究のうち、次の研究テーマの研究を今年度さらに進めた。それは、上記のような巨大 IT プラットフォーム企業によるプラットフォーム・エンベロープメント戦略に関する詳細な事例研究である。これは、巨大プラットフォーム企業が、既存のそれよりも弱い

プラットフォーム企業のビジネスを奪い取るための強力な戦略攻撃であるプラットフォーム・エンベロープメント戦略について、詳細な定性的事例研究である。具体的には、この戦略攻撃の実行の詳しい実際とその攻撃を受けた企業がどのように反撃し、かつその攻撃包囲網からビジネスを脱出させることが出来るのかという非常の困難で重要な問いに対する理論を構築するものである。

２．研究方法

本研究テーマの研究方法は、詳細な事例研究法である。これは、国際的な研究レベルに見合う厳密な分析方法を用いている。具体的には、世界標準方法の GTA（Grounded Theory Approach）を用いた厳密な質的分析方法を用いている。さらに、本事例研究については 13 年間の企業での実務経験の参加観察法も用いている。

３．研究経過および成果の概要

本研究者は、この研究テーマについて、既に 2016 年に日本語論文を作成し、日本情報経営学会雑誌に査読付き論文として掲載されて、翌年に日本情報経営学会賞を受賞した。そして、2023 年にこの日本語論文を英語に翻訳した。そして、その論文を海外の経営学の有力学術雑誌に投稿し、複数の詳細なレフリーコメントを受け取った。そして、これらの詳細なコメントに従って、この英語論文の原稿を 8 カ月かけて全面的に書き直した。具体てきには、論文の先行研究レビューをより詳細にして、分析フレームワークも作り直し、事例記述を書き直し、事例分析もやり直し、新たな理論を構築した。

また、この研究サブテーマについて、今後も研究を継続するための研究助成（2 年間 50 万円）を全国銀行学術振興財団の経済学分野の研究助成に採択された。経済学分野では事例研究はあまり評価されないが、この財団の経済学分野の著名な審査員らに本研究テーマが高く評価された。

４．今後の研究における課題または問題点

上記の研究テーマを除く、上記の書いた私の長年のビジネスモデルとプラットフォームに関する研究を継続していき、それらの研究成果をいくつかの論文として海外の学術雑誌に発表するための研究助成として、ビジネスモデル・イノベーションを研究テーマとして研究代表者として科研費基盤 C に申請した。自信はあったが残念ながら不採択であった。このため、上記の全国銀行学術振興財団の研究助成とは別にこれらの研究の今後の継続のための、研究助成の獲得が必要となる。

Ⅳ）英語サマリー

This study examined the execution of and defense against the platform envelopment strategy, using a longitudinal case study. This study applied a longitudinal 13 years participant observation study, and described the case in detail, and developed a process model.

マウス成体心臓における Sall4 の機能解析

Analysis of Sall4 function in the adult mouse heart

研究代表者　小柴　和子（生命科学部生命科学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①心臓　Heart

②転写因子　Transcription factor

③老化　Aging

④線維化　Fibrosis

⑤性差　sex-difference

Ⅲ）2024 年度交付額／　1,090,000　　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・佐々木駿, 片野亘, 竹内純, 小柴和子　「転写因子 Sall4 はサルコメア関連遺伝子の発現制御を介してマウス成体心筋の維持に寄与する」日本動物学会第 95 回長崎大会 2024　2024 年 9 月 12-14 日　長崎大学・文教キャンパス

・佐々木駿, 片野亘, 加藤尊,竹内純, 小柴和子　「転写因子 Sall4 は成体心筋においてサルコメアおよび代謝関連遺伝子の発現制御に重要である」第 23 回日本心臓血管発生研究会　2024 年 12 月 13-14 日　淡路夢舞台国際会議場

・加藤尊, 佐々木駿, 片野亘, 小柴和子　「Sall 機能阻害による心臓線維化と老化による心臓線維化の比較解析」日本動物学会関東支部第 77 回大会　2025 年 3 月 15 日　産業技術総合研究所共用講堂

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

転写因子SALL4は、ヒトで先天性心疾患を病態の一つとするOkihiro症候群の責任因子である。胎仔期のマウス心臓には、Sall4 の他に Sall1 も発現しており、他の転写因子と協調しながら心臓発生に重要な役割を担っている。我々のこれまでの研究から、マウス心臓発生において Sall4 は他の転写因子と協調しながら、心筋増殖を促進していることが明らかになった。哺乳類の心筋は出生後、増殖を停止し、より強い収縮が可能となる成熟心筋へと変化していくが、Sall4 は成熟心筋においても胎仔期心筋と同程度に発現する。そこで、成体心筋における Sall4 の機能を調べるために、成体心臓にタモキシフェン依存的にドミナントネガティブ型 Sall4（ΔSall4）を発現させることにより、Sall の機能を阻害できるマウスを作出したところ、老化心臓に似通った細胞死マーカーの発現亢進と線維化が起きることを見出した。心臓は老化すると線維化を引き起こし、線維化の進行は収縮能の脆弱化につながり、心臓機能は低下する。したがって、心臓線維化の抑制は心臓機能を保つうえで、重要な要因となる。本研究は、心臓線維化を引き起こす Sall 機能阻害マウスと老齢マウス心臓で共通して発現変動する遺伝子を解析することにより、心臓線維化の分子メカニズムの解明から成体心臓における Sall4 の機能を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

本研究では、Sall 機能阻害マウスと老齢マウス心臓を比較することにより、Sall 機能阻害による心臓線維化の分子メカニズムを理解することを目指し、表現型の詳細な解析、発現変動する遺伝子の網羅的な解析を行う。具体的には、5 週齢マウスにタモキシフェンを投与し Sall 機能阻害マウスを作出後、2-4 週で心臓をサンプリングし、HE 染色、マッソントリクローム染色、免疫染色等を行う。また、コントロールマウスと Sall4 機能阻害マウスの心臓から心筋細胞、非心筋細胞を単離し、4 群で実施した RNA-seq から見出された発現変動遺伝子について、qPCR 等の発現解析を行う。また、老齢マウスを用いた Sall4 の発現解析を行い、Sall4 機能阻害マウスの表現型との類似性について組織学的に解析する。さらに、網羅的な遺伝子発現比較を行うことで、Sall4 の発現量と心臓線維化との関係について考察する。

３．研究経過および成果の概要

ΔSall4 を発現誘導して 4 週目の心臓では、コラーゲンの蓄積が進行しているとともに、Vimentin 陽性線維芽細胞、筋線維芽細胞の増加が認められた。また、RNA-seq 解析から、心筋細胞ではサルコメア関連遺伝子の減少、細胞死に関わる遺伝子の発現上昇が起きていることが分かった。一方、非心筋細胞では炎症関連遺伝子の発現が上昇していた。さらに GO 解析から、心筋細胞では代謝に関わる遺伝子群が発現変動していることが分かった。老齢心臓で Sall の発現を調べると、雄の老齢心臓で Sall4 が有意に発現減少していた。雌の老齢心臓では Sall4 の発現減少は認められず、実際に組織解析および qPCR の結果から、雌よりも雄の老齢心臓で線維化が早く進行していることが明らかになった。このことから、老化による心臓線維化にも Sall の機能低下が関わっているのではないかと考え、老齢心臓を心筋、非心筋、さらに雌雄に分けて RNA-seq を行った。その結果、雄老齢心筋では Sall 機能阻害心筋と同様に代謝に関連する遺伝子群が発現低下していることが明らかになった。

４．今後の研究における課題または問題点

Sall 機能阻害マウスと老齢マウス心臓で共通して発現変動している遺伝子は、Sall4 の下流ではたらき、心臓の線維化に関連している可能性が高い。本研究から、同様の機能グループが Sall 機能阻害マウスと老齢マウス心筋で変動していることを見出したが、個々の遺伝子までは特定できていない。今後は、共通する標的遺伝子を特定するとともに、実際に Sall4 によって発現制御を受けているのか、上流解析を進め、転写活性を調べて行く。さらに、これらの実験を補強するために ChIP-seq を行い、成体心筋で Sall4 の制御を受けている遺伝子を網羅的に調べることも試みる。また、本研究から、老齢マウス心臓における Sall4 の発現量が雌雄によって異なることが見出された。この原因が性ホルモンにあるのか、Sall4 の上流解析を行う。最終的に、Sall4 を高発現する心臓では線維化が起こりにくいことを示し、老化による心臓機能の低下を抑制する治療法の開発に発展させていきたいと考えている。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

SALL1 and SALL4 are responsible transcription factors for Townes-Brocks syndrome and Okihiro syndrome, respectively. In the developing mouse heart, both Sall1 and Sall4 are expressed and play important roles in cardiac development by interacting with other transcription factors. Our previous studies have shown that Sall4 promotes cardiomyocyte proliferation by interacting with SRF and Myocd during mouse heart development.

Mammalian cardiomyocytes stop proliferating after birth and mature to allow for strong contractions. Although the expression of *Sall1* was downregulated in adult hearts, the expression of *Sall4* was maintained at the same level as in embryos. To elucidate the function of Sall4 in the adult heart, we generated mice in which Sall function was inhibited by the dominant negative form of Sall4 (ΔSall4). Sall-inhibited hearts exhibited increased cell death and fibrosis similar to the aged heart. Cardiac fibrosis leads to a reduction of contraction; therefore, suppression of cardiac fibrosis is an important issue in maintaining cardiac function. In this study, to clarify the function of Sall4 in the adult heart and the molecular mechanism of cardiac fibrosis, we performed several histological analyses and compared gene expression profiles using Sall-inhibited hearts and aged hearts. We first examined the expression of *Salls* and found that *Sall4* was significantly downregulated in the male aged heart. In contrast, *Sall4* expression was maintained even in the aged heart in females. In fact, histological and qPCR analyses showed that cardiac fibrosis progressed more rapidly in males than in females. We then performed RNA-seq on aged hearts divided into myocardium and non-myocardium, as well as males and females. The results of GO analysis showed that a group of genes related to metabolism was downregulated in both male myocardium and Sall-inhibited myocardium, indicating that Sall4 would be an important factor in preventing cardiac fibrosis. However, the candidate genes responsible for fibrosis downstream of Sall4 are still unclear. In the future, we will further analyze the RNA-seq data to identify the target genes of Sall4 and also perform ChIP-seq to clear the genes regulated by Sall4 in adult cardiomyocytes. In this study, we also found that the expression levels of *Sall4* differed between male and female aged hearts. Since the molecular mechanism of *Sall4* regulation is still unknown, we will examine the upstream of *Sall4,* focusing on the relation with sex hormones. Finally, we would like to indicate that the hearts expressing high levels of Sall4 are less likely to cause fibrosis, and to develop a treatment method to inhibit the age-related decline in cardiac function.

海鳥における亜種レベルの形態的な個体群間変異の定量化とその海洋環境応答（和題）

Quantification of subspecies-level morphological inter-population variation in seabirds and their response to the marine environment（英題）

研究代表者 伊藤 元裕（生命科学部生命科学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①ウトウ　Rhinoceros auklet
②個体群間変異 inter-population variation
③亜種 sub-species
④餌の運搬 food carrying
⑤環境応答 response to the marine environment

Ⅲ）2024 年度交付額／　349000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

学術雑誌掲載：

小澤光莉・山本弥景・**伊藤元裕**.「夏季の北海道南部海域における繁殖羽を有するエトピリカの観察記録」Strix, 2025 年 3 月，受理.

学会発表：

・H Ozawa, T Kanaida, S Nibe, T Kojima, **M Ito**. “The intra- and inter-specific overlaps of foraging sites and diet in sympatric seabirds breed on the colonies in the Tsugaru strait, Japan”. PICES Annual Meeting 2024. Oct. Poster, Honolulu, USA.

・T Kojima, H Ozawa, J Okado, Y Watanuki, K Shirai, Y Niizuma, T Kuwae, K Watanabe, K Matsumoto, and **M Ito**. “Blood stable isotope ratio of adults of a diving piscivore seabird shows variation in trophic niche across years and colonies”. PICES Annual Meeting 2024. Oct. Poster (Best poster presentation award), Honolulu, USA.

・小澤光莉・金井田輝・仁部駿介・小島達樹・島袋羽衣・**伊藤元裕**.「津軽海峡とその周辺海域における海鳥のホットスポット」、日本鳥学会 2024 年度大会、東京、2024 年 9 月、ポスター発表

・小島達樹、小澤光莉、大門純平、綿貫豊、白井厚太朗、新妻靖章、桑江朝比呂、渡辺謙太、松本和也、**伊藤元裕**.「北海道周辺海域におけるウトウの雛の餌種と親の食ニッチサイズの時空間変化」、日本鳥学会 2024 年度大会、東京、2024 年 9 月、ポスター発表

・日本海鳥学会　自由集会「海鳥を用いた糧秣魚類研究」、**伊藤元裕**、コンビーナー

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

生物の形態形質の変異は、隔離された地域個体群それぞれが経験する環境に応じて、適応の結果として生じる遺伝的変異によってもたらされる。特に鳥類の嘴の形質は、生息環境毎の餌のタイプやそれを得るための採餌行動に大きく影響されていることが知られている。近年、環太平洋地域に

広く分布するウトウは、地域個体群毎に大きな遺伝的変異を持ち、北米個体群と極東個体群（主に日本）間には、亜種レベル程の変異が認められることが明らかとなりつつある。また、ウトウは、嘴に雛の餌を多数くわえて運搬するため、嘴の大きさに依存して餌量を最大化する最適な餌サイズが存在することが示唆されている。 本研究では、環太平洋地域に広く分布する複数コロニーにおけるウトウを対象に、まず①地域個体群毎の形態（特に嘴）を 3 次元計測および画像解析によって精密に実測してモデル化し、地域差の検証を行う。②この形態モデルと地域個体群毎の餌種や餌運搬量との関係を解析し、外部形態が個体群毎の餌選択や最適餌サイズに与える影響を明らかにする。更に、③データロガーを用いて計測した採餌海域や潜水行動、繁殖との関係を明らかする。本研究により、今後のウトウの亜種分類を決定づける形態的・行動的な重要知見を得るとともに、外部形態と採餌・繁殖行動の地域差と地域的な海洋環境との関連性を検証することで、海洋環境変動に対する応答と亜種分化の過程を詳細に明らかにできると期待される。

２．研究方法

本研究では、環太平洋地域の複数の地域個体群において、ウトウの外部形態を 3 次元的に計測・解析するとともに、選択される雛の餌の種類やサイズ、採餌行動（採餌場所、選択水温、利用深度）、繁殖成績について調べ、これらの関連性について統合解析を行う。 国外野外調査（ミドルトン島、ファラロン島、トライアングル島）アメリカのミドルトン島、ファラロン島およびカナ ダのトライアングル島のウトウ繁殖地において、繁殖 時期である 5 月から 7 月にウトウの捕獲を行う。各島合 計で 100 個体程度ずつを捕獲し、ポータブル 3D プリン ター計測および静止画像撮影、ノギス等を用いた精密 計測により、ウトウの外部形態の 3 次元構造解析のためのデータを取得する。また、それらの個体 からは、嘴にくわえられた雛の餌を収集するとともに 各島 20 個体には、深度センサー付き GPS ロガーを装着 する。更に、それぞれの繁殖地において雛を定期的に計測することで繁殖成績を調べる。こうして本研究の根幹となる北米個体群のデータを確実に収集する。

３．研究経過および成果の概要

本年度は、予算が限られていたこともあり、十分な調査が実施できる見込みがなく、国内での予備調査と特に、国際学会に参加することで本研究の根幹となる国際共同研究の協力体制の整備に徹した活動を精力的に行った。本研究は、多国間、複数地域でのデータ収集が欠かせないが、本年の活動により来年度以降に実際に環太平洋の広域においてデータ収集が可能になる目処がつき、また大型予算獲得のための申請体制を確認でき大変有意義な成果を得ることが出来た。

また、国内での調査やアメリカ・カナダの研究者より試験的に入手したデータで仮解析を実施し、現状では予測通りの結果が見えそうであることを確認し、本研究が予測している成果が得られそうである実感を得ることが出来た。さらに、これまでのデータを用いて、国際学会での 2 件、国内学会での 2 件の計 4 件のポスター発表を実施し、1 件は国際学会でのポスター賞を受賞した。さらに、副次的に得られたデータを学雑誌（和文、査読付き）に投稿し、受理された。

４．今後の研究における課題または問題点

研究の本格的な実施には、今後十分な研究資金の獲得が不可欠であり、科研費基盤研究 B 以上の獲得を目指す必要を感じている。これまで単独で申請書を出していたが、昨年度の円了助成金を用いた、ネットワークづくりにおいて今年度以降の科研費等申請に向け、海外を含めた大規模な共同

研究として複数の大学・研究者と共同での提出が出来る体制が整った。十分に準備し、外部資金の獲得に臨みたい。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Variation in morphological traits of organisms is brought about by genetic variation resulting from adaptation to the environment experienced by each isolated local population. In particular, avian bill traits are known to be greatly influenced by the type of food available in each habitat and the foraging behavior to obtain it. Since the Rhinoceros auklets carries a large number of food items for its chicks in its bill, it has been suggested that there is an optimum food size that maximizes the amount of food depending on bill size. In this study, we will first (1) precisely measure and model the morphology of each local population (especially the bill) using 3D measurements and image analysis to verify regional differences, and (2) compare this morphological model with that of the local population to determine whether there are regional differences. We will analyze the relationship between this morphology model and the food species and food transport volume of each local population, and clarify the effects of external morphology on food selection and optimal food size for each population. Furthermore, we will (3) clarify the relationship between foraging areas, diving behavior, and reproduction as measured by data loggers.

This year, due to the limited budget, we did not expect to be able to conduct a sufficient survey, so we conducted a preliminary survey in Japan, and in particular, we participated in an international conference and worked vigorously to develop a cooperative framework for international joint research, which is the basis of this study. This research requires data collection in multiple countries and regions, and this year's activities have enabled us to obtain a prospect for actual data collection in a wide area around the Pacific Rim in the next fiscal year and beyond, as well as to confirm the application system for obtaining a large budget, which were very significant results.

In addition, we conducted a provisional analysis using data obtained from domestic surveys and from researchers in the U.S. and Canada on a trial basis, and confirmed that the current results seem to be in line with our predictions, and we have a sense that we will be able to obtain the results that this study predicts. Furthermore, using the data obtained so far, four poster presentations were made, two at international conferences and two at domestic conferences, and one of them received a poster award at an international conference. Furthermore, the secondary data obtained were submitted to academic journals (Japanese, peer-reviewed) and were accepted.

暑熱順化によるマイオカイン制御とその生理的意義（和題）

Regulation of Myokines by Heat Acclimation（英題）

研究代表者　根建　拓（生命科学部生命科学科）

I）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

II）キーワード／①暑熱順化 Heat acclimation
②骨格筋 Skeletal muscle
③マイオカイン Myokine

III）2024 年度交付額／385 千円

IV）研究発表／学会および口頭発表

1) Kudo Y, Yazawa N, Mizuseki Y, Murata K, Nedachi T. Heat acclimation modifies skeletal muscle functions in mice. AOMC-JMS 2024, Sep 12-15, Nara, Japan

2) 工藤優華、矢澤望実、水関祐歩、村田圭吾、根建拓「暑熱順化によるマウス骨格筋の機能変化」第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 27-29 日、福岡

V）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

熱中症を代表例とする暑熱環境が身体に及ぼす影響は、身体が暑さに慣れているか否か、すなわち暑熱順化の有無によって大きく異なることが知られている。しかし、暑熱順化に至るまでの生理学的基盤には未解明な点が多く残されている。

申請者らは、温度変化の影響を受けやすい器官である骨格筋の短期暑熱応答に関する研究を行い、短期的な暑熱刺激によって骨格筋から分泌されるタンパク質群（総称してマイオカイン）の質的・量的変化が生じることを明らかにした。すなわち、温度変化に応答して暑熱順化時におけるマイオカインの動態はいまだ不明であるが、マイオカインの質的・量的な変化が暑熱順化の記憶として機能している可能性は十分に考えられる。本研究計画では暑熱順化によって変動するマイオカインを同定すること、さらにその生理的意義を結びつけることで、暑熱順化に至るまでの生理的基盤の一端を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

暑熱順化モデル作成：マウス (C57BL6N, 8 週齢) に慢性暑熱 (40℃, 30 分/day) を 2 週間与え、最後の慢性暑熱から 24 時間の回復時間を与えた後に解剖し、前脛骨筋 (Tibialis anterior; TA) 、長趾伸筋 (Extensor digitorum longue; EDL) 、大腿四頭筋 (Quadriceps femoris; Quad) 、ヒラメ筋 (Soleus; SOL) について real-time PCR を用いて遺伝子発現解析および ELISA 解析を行った。また、マウス骨格筋由来細胞 C2C12 に対して、分化開始後から 3 時間の連続暑熱刺激を加えたものを慢性暑熱モデルとし、マイオカイン発現を qPCR 法あるいは ELISA 法により評価した。

３．研究経過および成果の概要

まず、C57BL/6 マウスに繰り返し暑熱負荷を与えた結果、コントロール群と比較して顕著な体重減少が観察された。同時に、繰り返し暑熱負荷に伴い発現変動が報告されている Cox2 遺伝子の発現上昇も確認された。これまでの暑熱順化（HA）に関連する知見を踏まえ、同条件で繰り返し暑熱負荷を行ったマウスを HA マウスと定義した。

次に、HA に伴う骨格筋の生理的変化を解析した。まず、HA により特定の骨格筋で重量減少が認められたため、水輸送に関与するアクアポリン（AQP）1 および 4 の遺伝子発現を解析した。その結果、HA 群の速筋において AQP 遺伝子発現の増加が確認された。また、HA を行うことで、その後の急性暑熱依存的な Hspa1a 発現が抑制されることが示唆された。さらに、同様に HA 後の急性暑熱負荷によって、熱感受性イオンチャネル Trpv1 および Trpv4 の遺伝子発現が上昇することも明らかとなった。

また、急性暑熱依存的に発現が減少するマイオカイン CCL5 が HA によってどのような挙動を示すのかを調査した。その結果、マウスの骨格筋において急性暑熱による Ccl5 遺伝子の発現減少が、事前の HA によってさらに促進されることが明らかとなった。さらに、マウス C2C12 筋管細胞への慢性暑熱刺激により、CCL5 の発現および分泌が漸減することも確認された。すなわち、CCL5 は暑熱順化マーカーとなりうるマイオカインであり、その発現は、順化段階の進行にともなって減少することが明らかとなった。

すなわち、本年度の研究の結果、暑熱順化に応答して血中濃度が変動するマイオカイン候補の同定に成功（暑熱順化マイオカインと命名）、本マイオカインの生理的機能のひとつとして炎症促進作用があるため、暑熱順化は、マイオカイン制御を通して潜在的に抗炎症的な生理変化を引き起こすことが初めて示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

今回、暑熱順化マーカー候補として CCL5 を同定した。しかし、CCL5 の骨格筋における遺伝子発現および血中濃度は、運動などによっても抑制されることが明らかとなっている。したがって、暑熱順化マーカーとしての社会実装を目指すには、他の分子と組み合わせた判定が必要となる可能性が高い。現在、別プロジェクトとして暑熱に応答する骨格筋エクソソームの質的変化の解析を進めており、そこから組み合わせる分子候補を探索できると期待している。

VI）Summary

The effects of heat stress on the body vary significantly depending on whether the body has adapted to heat—a process known as heat acclimation (HA). However, the physiological mechanisms underlying HA remain largely unexplored. This study focused on the short-term heat stress response of skeletal muscle, an organ highly sensitive to temperature fluctuations. In our previous work, we demonstrated that short-term heat exposure induces both qualitative and quantitative changes in a group of proteins secreted from skeletal muscle, collectively known as myokines. Although the dynamics of myokines during HA are not yet fully understood, it is highly plausible that these alterations function as a molecular memory of heat acclimation. The aim of this study was to identify myokines that fluctuate in response to HA and to elucidate their physiological significance, thereby contributing to a better understanding of the physiological basis of HA.

Initially, we subjected C57BL/6 mice to repeated heat stress and observed a significant reduction in

body weight compared to the control group. Concurrently, we confirmed an upregulation of the Cox2 gene, which has been previously reported to respond to repeated heat exposure. Based on prior findings related to HA, we defined mice repeatedly exposed to the same heat stress conditions as HA mice. We then analyzed the physiological changes in skeletal muscle associated with HA. Notably, a reduction in muscle mass was observed in specific skeletal muscles following HA. Consequently, we examined the gene expression of aquaporins (*AQP1* and *AQP4*), which are involved in water transport. Our results showed increased expression of *Aqp* genes in the fast-twitch muscles of the HA group. Furthermore, HA appeared to suppress the acute heat-induced expression of *Hspa1a*. Acute heat stress following HA also led to increased expression of the thermosensitive ion channels *Trpv1* and *Trpv4*. We further investigated the behavior of the myokine CCL5, which is known to decrease in response to acute heat stress, under HA conditions. The results revealed that in skeletal muscle, the heat-induced downregulation of *Ccl5* was further enhanced by prior HA. In addition, chronic heat stimulation of C2C12 myotubes resulted in a gradual decrease in both the expression and secretion of CCL5. These findings suggest that CCL5 may serve as a myokine marker of heat acclimation, with its expression declining as the acclimation process progresses.

In conclusion, we successfully identified candidate "heat acclimation myokines," whose circulating levels fluctuate in response to HA. Given the pro-inflammatory nature of CCL5, our findings suggest, for the first time, that heat acclimation may induce potentially anti-inflammatory physiological changes through the regulation of myokines.

清酒酵母と蔵付きバクテリアの相互作用に関する研究

Studies on the interaction between sake yeast and *kuratsuki* bacteria

研究代表者　西田洋巳（食環境科学部食環境科学科）

I）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①蔵付きバクテリア　*Kuratsuki* bacteria
②清酒酵母　Sake yeast
③微生物間相互作用　Microbial interaction
④日本酒の味と香り　Flavor and taste of sake
⑤日本酒造り　Sake making

III）2024 年度交付額／500,000 円

IV）研究発表／学会および口頭発表

- 西田洋巳　「蔵付きバクテリア：見過ごされてきた日本酒造りにおける脇役」　日本マイコトキシン学会第 92 回学術講演会（シンポジウム「食と微生物研究の新しい展開」）　2025 年 1 月 10 日，川越
- 西田洋巳(2025)蔵付きバクテリア:見過ごされてきた日本酒造りにおける脇役. JSM Mycotoxins 75: 23-28
- Hiromi Nishida (2025) Transcriptomic analysis of the interaction between sake yeast and *kuratsuki Bacillus* in co-culture. [under submission]

V）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

日本酒造りは完全無菌状態で行っているわけではないため、その過程において様々な微生物が混入する。多くは偶然に混入したものであるが、酒造会社の酒蔵に棲みついている微生物は必然的に混入する。このような日本酒造りにおいて必然的に混入する微生物を「蔵付き微生物」とよび、蔵付きバクテリアに焦点をあててそれらの機能に関する研究を行っている。酒蔵において使用されている半切り桶（木桶）に付着している乳酸菌を利用して発酵スターターの一つである生酛が造られている場合があるが、乳酸菌以外の蔵付きバクテリアの分離やその機能解析についての報告は私が知る限りにおいて皆無であった。私たちはこれまでに成政酒造（富山県南砺市）の蔵付きバクテリアとして、*Kocuria uropygioeca* TGY112_2 株および *Kocuria koreensis* TGY1120_3 株、白木恒助商店（岐阜県岐阜市）の蔵付きバクテリアとして、*Bacillus safensis* A-10 株および *Priestia megaterium* B-12 株を分離、同定し、これら 4 株のゲノム塩基配列を決定し、公開した。これらの 4 株はすべて乳酸菌ではなく、乳酸菌以外の蔵付きバクテリアが存在していることを明らかにした。現在、これらの蔵付きバクテリアと清酒酵母の相互作用について研究を行っている。

清酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* K1401 株および蔵付きバクテリア *K. uropygioeca* TGY1127_2 株

との共培養における清酒酵母の遺伝子発現が単独培養に比べてどのように変化したかを網羅的に解析した（Kobayashi and Nishida, 2024, *Fermentation* 10: 249）。その結果、細胞周期や胞子形成にかかわる遺伝子の発現促進、代謝にかかわる遺伝子の発現抑制の傾向が見られた。ただし、この共培養は高い糖濃度（15%）の培地において 14℃、7 日間行ったため、発酵後期の状況であったと考えられた。そこで、本研究では、清酒酵母は同一株にして異なる蔵付きバクテリアと異なる条件で共培養した。清酒酵母 *S. cerevisiae* K1401 株と蔵付きバクテリア *B. safensis* A-10 株の共培養における遺伝子発現変動を清酒酵母および蔵付きバクテリアにおいて網羅的に解析し、蔵付きバクテリアの違いよる遺伝子発現の異同を明らかにすることを目的とした。

２．研究方法

清酒酵母 *S. cerevisiae* K1401 株、*B. safensis* A-10 株を用いて、トリプトン・グルコース・酵母エキス培地（糖濃度 0.3%）において単独培養および共培養を 24℃、24 時間行った。それぞれの培養液から RNA を抽出して、それらの塩基配列を網羅的に決定し、遺伝子発現解析した。それぞれの遺伝子の発現レベルは Transcripts per million (TPM)値を算出して比較した。

３．研究経過および成果の概要

S. cerevisiae K1401 の単独培養からは 22,071,543 リード、*B. safensis* A-10 の単独培養からは 19,837,041 リードを単一のゲノム位置にマップした。両株の共培養からは 4,261,549 リードを *S. cerevisiae* のゲノム、13,143,535 リードを *B. safensis* のゲノムにそれぞれ単一の位置にマップした。前回と今回では大きく培養条件が違っているが、清酒酵母株は同一であった。そこで、今回の清酒酵母単独培養と前回の酵母単独培養、および今回の共培養の全遺伝子発現の相関係数を比べた結果、前回との相関係数が 0.96 に対して、今回の相関係数が 0.90 であった。すなわち、培養条件よりも蔵付きバクテリアとの共培養の方が酵母の遺伝子発現変化に大きな影響を与えたことを示す。*S. cerevisiae* の 5818 遺伝子の中、*B. safensis* との共培養によって 519 遺伝子の発現が 2 倍以上に増加し、2503 遺伝子の発現が 0.5 倍以下に減少した。また、*B. safensis* の 3659 遺伝子の中、*S. cerevisiae* との共培養によって 907 遺伝子の発現が 2 倍以上に増加し、710 遺伝子の発現が 0.5 倍以下に減少した。

B. safensis との共培養で発現が 2 倍以上に増加した遺伝子の中、26 遺伝子が *K. uropygioeca* との共培養においても発現が 2 倍以上に増加していた。さらに、*B. safensis* との共培養で発現が 0.5 倍以下に減少した遺伝子の中、25 遺伝子が *K. uropygioeca* との共培養においても発現が 0.5 倍以下に減少していた。これら清酒酵母の 51 遺伝子は培養条件が異なっていたにもかかわらず、添加した蔵付きバクテリアによって同様の遺伝子発現変化が見られたことより、蔵付きバクテリアによって影響を受ける遺伝子候補となる。ここでは具体的な遺伝子を示していないが、近々に原著論文として発表する予定である。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究によって、蔵付きバクテリアの菌種が異なっていても清酒酵母との相互作用が生じ、遺伝子発現変化が生じることを明らかにし、異なる菌種においても清酒酵母において遺伝子発現変化が同じ遺伝子を特定した。ここでは詳細に示していないが、遺伝子発現パターンより、培養時間の違いを反映した遺伝子も見られたことより、今後の網羅的遺伝子発現解析においては、培養の経時的なサンプルを取得し、それらにおける網羅的な遺伝子発現解析を実施する必要があることを示す。さらに、これまでの共培養実験は人工培地によって行ってきたが、今後はより日本酒醸造に近い条件で共培養を行い、そこにおける網羅的遺伝子発現解析を行う必要がある。

VI) Summary

Sake is produced by the dual parallel fermentation in which enzymes of *koji* mold (*Aspergillus oryzae*) saccharifies rice starch, and sake yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) ethanolizes sugar. Sake yeast produces not only ethanol but also esters and organic acids that are related to the flavor and taste. The addition of *kuratsuki* bacteria to the sake production process (*hatsuzoe*) changes the flavor and taste of the sake. This change was also observed in the co-culture experiments between sake yeast and *kuratsuki* bacteria. Our previous study showed that the *kuratsuki* bacterium *Kocuria uropygioeca* strain TGY1127_2 influenced the gene expression of the sake yeast *S. cerevisiae* strain K1401. The results strongly suggest that *kuratsuki* bacteria interact with sake yeasts until their growth is attenuated by the ethanol produced by sake yeast, thereby affecting the taste of sake. However, the molecular characteristics of this interaction remain unclear. Therefore, we examined gene expression in co-culture using another strain of *kuratsuki* bacteria. We used the sake yeast *S. cerevisiae* K1401 and the *kuratsuki* bacterium *Bacillus safensis* strain A-10 in monoculture and co-culture. We examined not only gene expression changes of *S. cerevisiae* but also those of *B. safensis*. Among the 5,818 genes of *S. cerevisiae*, 519 were upregulated by more than 2-fold and 2,503 were downregulated by less than 0.5-fold in co-culture with *B. safensis*. In contrast, among the 3,659 genes of *B. safensis*, 907 were upregulated by more than 2-fold and 710 were downregulated by less than 0.5-fold in co-culture with *S. cerevisiae*. Therefore, both *S. cerevisiae* K1401 and *B. safensis* A-10 showed altered gene expression in the co-culture. Gene expression changes in *S. cerevisiae* K1401 in co-culture with *B. safensis* A-10 differed from those in co-culture with *K. uropygioeca* TGY1127_2, strongly suggesting that different interactions between sake yeast and *kuratsuki* bacteria occur during sake production in different sake breweries. However, several genes had similar expression patterns in the co-cultures with *B. safensis* and *K. uropygioeca*, and they represent candidate yeast response genes to *kuratsuki* bacteria. In addition, phosphotransferase system sugar transporter-related genes were upregulated in *B. safensis* A-10, which represent bacterial response genes to sake yeast. We aim to propose a sake production process that produces the expected flavor and taste of sake by utilizing the interaction between sake yeasts and *kuratsuki* bacteria.

食材の調理加工により変化する機能性成分の探索

Investigation of functional components modified by food processing and cooking

研究代表者　細谷 孝博（食環境科学部 健康栄養学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①調理加工
②高機能ポリフェノール
③成分変化
④抗酸化作用
⑤LC/MS

Ⅲ）2024 年度交付額／350,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・学会発表：鶴岡由紀、細谷孝博「豆苗の調理における成分変化について」日本食品科学工学会令和 7 年度関東支部大会（東京）2025 年 3 月 9 日（ポスター発表）

・学会発表：長塚大暉、井口友輔、細谷孝博「カレースパイスの加熱処理による成分変化について」日本食品科学工学会令和 7 年度関東支部大会（東京）2025 年 3 月 9 日（ポスター発表）

・Yuki Tsuruoka, Takahiro Hosoya. Antioxidant activity and compositional changes in pea shoots after heat-based cooking （投稿準備中：2025 年 5 月予定：投稿先予定 Journal of Food Science and Technology）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

私たちが日常的に摂取する食品の多くは、何らかの調理加工を経ており、その過程で加熱、加圧、発酵などの処理が加えられる。これにより、食品に含まれる成分は分解されるだけでなく、他の成分と反応や結合して、新たな成分が生成される可能性がある。しかし、これまでの食品機能性成分に関する研究の多くは、食材に元々含まれている成分に着目したものであり、調理加工後に生じる成分変化については十分に検討されていない。本研究では、調理加工によって変化、あるいは新たに生成された成分に着目し、その機能性を評価することを目的とした。特に、本年度は、①高機能スパイスカレーの開発を視野に、主要スパイスの加熱処理による成分変化および機能性評価、②野菜類として豆苗に着目し、各種加熱調理（焼き、電子レンジ、ゆで、蒸し、高温高圧）による成分変化および機能性評価を実施した。

２．研究方法

①カレースパイスの加熱処理による成分変化および機能性評価：

対象としたスパイスは、ターメリック、コリアンダー、クミン、パプリカ、シナモン、クローブ、チリペッパー、カルダモンの 8 種類である。これらに対し、乾式加熱（150 °C、20 分）および湿式加熱（121 °C、20 分）を施した。加熱後、各スパイスからメタノールを用いて成分を抽出し、成分分析に

は高速液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）を、機能性評価には DPPH ラジカル消去能による抗酸化作用の測定を行い、未処理と比較した。

②豆苗の加熱処理による成分変化および機能性評価：

野菜類としては豆苗を対象とし、可食部について焼き（180 °C、2.5 分）、電子レンジ（500 W、2.5 分）、ゆで（沸騰水で 2.5 分）、蒸し（2.5 分）、高温高圧（121 °C、20 分）の各加熱処理を行った。処理後は①と同様に成分抽出・分析を行い、DPPH 法による抗酸化作用の評価を実施した。

３．研究経過および成果の概要

①カレースパイスの処理と成分変化：

8 種類のスパイスに対して加熱処理を行い、抽出物の成分を分析した結果、乾熱処理を施したクローブでは、主要成分であるオイゲノールが 34.3%増加していた。また、湿熱処理を施したクミンにおいては、フラボノイド類であるシナロシド、コスメチン、アピゲニンの含量がそれぞれ 171.5%、85.3%、116.2%増加していた。一方で、ターメリックではクルクミン類が、チリペッパーではカプサイシン類が加熱により減少していた。抗酸化評価の結果、クローブおよびクミンでは抗酸化作用が増強しており、加熱処理によって活性成分が増加したことが関与していると考えられた。これらの結果から、スパイスの加熱処理が成分および機能性の変化をもたらすことが明らかとなり、カレー調製におけるスパイスの加熱順序や時間の工夫が、味や色だけでなく健康機能性にも影響を与える可能性が示唆された。

②豆苗の処理と抗酸化成分の変化：

各加熱処理により、豆苗の外観や食感に変化が見られた。焼きおよび電子レンジでは原形を保ちながらも軽くしなり、ゆでおよび蒸しでは水分を多く含み柔らかくなった。高温高圧処理では茶色に変色し、非常に柔らかく変化した。成分分析では、抗酸化成分であるケンフェロールおよびケルセチン配糖体およびそれら *p*-クマル酸結合型の含量変化に注目した。これまでの研究（Y. Tsuruoka, T. Hosoya, *J. Food Sci.*, **2024**, 89, 9179–9185）により、これらが豆苗の主要な抗酸化成分であることを報告している。抗酸化作用は、蒸しおよび高温高圧で未処理と同等であったが、焼き、電子レンジ、ゆでては減弱していた。ケンフェロールおよびケルセチン配糖体の含量も同様に、蒸しでは変化が見られなかったが、それ以外の処理では減少傾向にあった。さらに、これら配糖体を単離し、加熱および高温高圧処理を加えたところ、100 °C 程度の加熱では分解は起こらず、高温高圧処理では *p*-クマル酸が結合した成分が安定であった。*p*-クマル酸の存在が成分の熱安定性に影響を与えることが明らかとなった。

これらの結果より、通常の加熱では抗酸化成分の構造変化は起こらないが、焼きやゆでなどでは水分中に成分が流出することにより、最終的な抗酸化作用の低下が生じる可能性が示唆された。

４．今後の研究における課題または問題点

スパイスの加熱処理の成分比較については、目視によるスペクトルの変化確認のみであり、今後は多変量解析ソフトを用いた成分の詳細な比較が必要である。また、既存の成分に加え、加熱によって新たに生成される未知成分の探索も重要な課題である。さらに、本研究では単一スパイスでの処理を行ったが、実際の調理では複数スパイスが混在しており、その組み合わせでの成分変化や機能性への影響についても評価が必要である。豆苗の加熱処理に関しては、抗酸化成分に着目した評価にとどまっており、今後はその他の機能性成分や代謝産物にも着目し、LC/MS による網羅的な成分変化の把握が求められる。また、LC/MS だけでは検出が難しい成分も存在するため、NMR など他の分析手法の導入により、調理加工で変化する成分の網羅的評価を進めていく必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Many of the foods we consume every day undergo various forms of processing, including heating, pressurizing, and fermentation. These treatments often expose foods to high temperatures and other stresses that can lead not only to the breakdown of naturally occurring compounds, but also to the formation of new ones through chemical transformations. While the health-promoting effects of native food constituents have been widely studied, relatively few investigations have examined how processing affects functional compounds. This study focused on the identification and evaluation of functional compounds that are modified or generated during cooking.

Two experimental models were used. First, eight common curry spices - turmeric, cumin, coriander, paprika, clove, cinnamon, chili, and cardamom - were subjected to two types of heat treatment: dry heat and wet heat. Methanol extracts were analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS), and antioxidant activities were measured using the DPPH radical scavenging method. Second, pea shoots, a green leafy vegetable, were processed by roasting, microwaving, boiling, steaming, and high-pressure cooking. The same analytical procedures were applied.

The results showed significant changes in the compound profiles due to processing. In spices, dry-heated clove showed a 34.3% increase in eugenol, while wet-heated cumin showed significant increases in flavonoids such as cynaroside (171.5%), cosmosiin (85.3%), and apigenin (116.2%). Conversely, turmeric and chili pepper showed a decrease in curcuminoids and capsaicinoids, respectively. Antioxidant activities improved in clove and cumin after processing, suggesting that heat-enhanced bioactive compounds contributed to the increased functionality. For pea shoots, antioxidant activity was maintained in steamed and pressure-cooked samples, but decreased in roasted, microwaved, and boiled samples. Previous research (Y. Tsuruoka, T. Hosoya, *J. Food Sci.*, **2024**, 89, 9179–9185) had identified kaempferol and quercetin glycosides, particularly those conjugated with *p*-coumaric acid, as the major antioxidants. In this study, these compounds remained stable during steaming but decreased with other treatments, likely due to leaching into the cooking water. Thermal stability tests showed that kaempferol and quercetin glycosides were resistant to degradation at 100 °C, while high pressure conditions resulted in partial degradation, especially for *p*-coumaric acid conjugated compounds. This suggests that compound loss was due to solubility and extraction during cooking rather than chemical degradation.

Due to budget limitations, multivariate analysis of LC/MS data could not be performed this year; instead, visual comparison of spectral profiles was used. Future research will incorporate statistical analysis to better understand compound variation and explore other bioactive components beyond antioxidants. Additional analytical techniques, such as nuclear magnetic resonance (NMR), will also be introduced to detect a wider range of compounds that may not be visible with LC/MS alone.

This research demonstrates that cooking methods significantly affect the composition and functionality of food-derived compounds. Understanding these changes provides valuable insights for optimizing food preparation methods and developing functional foods with enhanced health benefits.

知的活動を支援するための環境デザイン：脳血流測定法の適用

Environmental design supporting intellectual activities

：Application of cerebral blood flow measurement

研究代表者　渡邊朗子(情報連携学部)

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①情報処理活動　Information processing activities

②音環境　Sound environment

③脳血流　Cerebral blood flow

④色彩　Color

⑤知的生産性　Intellectual productivity

Ⅲ）2024 年度交付額／　500,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

2025 年度日本オフィス学会学会誌にて論文投稿（査読付き）

2025 年度日本建築学会大会梗概発表　　を予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、特に環境を構成する色彩及び音環境に着目し、どのような環境デザインが個人の知的活動を活性化させるのか、またストレスを緩和させ知的活動を快適に行わせるのか、その具体的な環境の要因を明らかにすることを目的とする。

２．研究方法

本研究は、アンケートやヒヤリング調査に加え脳活動を計測する脳活動計測手法を用いることで、人の脳活動の実態をより詳細に考察・分析し、個人の知的活動の活性化を支援する色彩及び音環境における環境の要素を具体的に明らかにし、実空間の環境設計への活用を目指す。

３．研究経過および成果の概要

本研究では、１）成人を対象に個人の知的活動（情報処理）を支援する環境(色彩の明度)と２）成人を対象に個人の知的活動（情報処理）を支援する環境(音環境)の２つの実験を行った。どちらの実験も特に知的生産性の向上が期待される情報処理作業に着目して、実験協力者へのアンケート調査による評価と脳血流測定を行い、その結果をもとに分析・考察し、個人の知的活動を支援する環境デザインの要素について明らかにした。各実験では、成人を対象とした実験協力者 30 名前後を対象に、ウェアラブル光トポグラフィを装着して、１）では色彩明度の異なる作業環境（計４パターン）で、２）では異なる音環境（計４パターン）で、定型的な情報処理作業を行ってもらい、脳血流計測とアンケート調査を行った。

１）では、実験協力者 35 名を対象に、「色なし（白)」「薄い緑」「基準の緑」「濃い緑」の４つの環境で実験を行った。その結果、各ブース空間における記憶課題の正答率を求めたところ、色なし(白色)、薄い緑色が共に 80.00%で最も高くなった。男性のみでは、薄い緑色が 80.96%で最も高くなった。なお、対比較の結果、全体、男性のみ共に群間に有意差は認められなかった。各ブース空間において左脳、右

脳における問題区間の平均脳血流量を算出したところ、左脳では色なし(白色)が 2.4179 で最も高く、右脳では濃い緑色が 3.0734 で最も高くなった。なお、対比較の結果、左脳、右脳共に群間に有意差は認められなかった。男性のみでは、左脳では色なし(白色)が 2.3987 で最も高く、右脳では濃い緑色が 2.8452 で最も高くなった。なお、対比較の結果、左脳、右脳共に群間に有意差は認められなかった。本実験より、知的活動を行う際には緑色のブース空間では明度を問わず色なし(白色)と同程度の活性化を期待できることが示唆された。また、心理的側面では、特に薄い緑色は落ち着いた印象を与え疲労状態には影響を与えづらいことから、ワークスペースには薄い緑色の壁紙を使用することも推奨され得る知見が導き出された。

２）では、実験協力者 27 名を対象に、特に知的活動を行う中でのストレス解消効果を促進させる環境として、「音楽無し」「J-pop」「クラシック」「ジャズ」の 4 つの環境に着目し、ストレス解消効果への影響について調査した。脳血流測定調査結果では、実験協力者 17 名分のデータを採用し、解析した。解析では、ストレス状態を評価する(LIR：Laterality Index at Rest)という指標を用いて、知的活動中と音楽鑑賞中それぞれの値を求めた。 結果としては、「音楽無し」が LIR の減少量が一番多く、「クラシック」が次に多かった。対して、「J-pop」「ジャズ」は LIR が増えており、「ジャズ」がよりストレスが増えたことがわかった。各条件の実験終了後に行うアンケートで疲れやストレスが無くなったかを問う質問の結果では、「クラシック」が一番無くなったと感じた人が多く、そこから順に「J-pop」「ジャズ」「音楽無し」となった。

４．今後の研究における課題または問題点

１）では、実空間の色彩環境の差異だけでなく、バーチャル空間における色彩の明度の差異が人間に与える影響についても研究していきたいと考えている。

２）では、ストレス解消効果について「音楽のジャンル」に着目して研究を行った。今後は音楽のジャンルだけでなく、環境音を含む音環境にも注目して研究を行いたいと考えている。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

In this study, two experiments were conducted: 1) an environment (color brightness) that supports individual intellectual activity (information processing) for adults, and 2) an environment (sound environment) that supports individual intellectual activity (information processing) for adults. In both experiments, this research focused on information processing tasks that are expected to improve intellectual productivity, and conducted evaluations through questionnaire surveys and cerebral blood flow measurements for the experimental participants. Based on the results, this research analyzed and considered them to clarify the elements of environmental design that support individual intellectual activity.

In 1), the experiment was conducted on 35 experimental participants in four environments: "no color (white)," "light green," "standard green," and "dark green." As a result, when the correct answer rate of the memory task in each booth space was calculated, both no color (white) and light green were the highest at 80.00%. For men only, light green was the highest at 80.96%. When the average cerebral blood flow rate of the problem section in the left and right brain in each booth space was calculated, no color (white) was the highest at 2.4179 in the left brain, and dark green was the highest at 3.0734 in the right brain. This experiment suggests that when performing intellectual activities, a green booth space can be expected to be as activating as no color (white)

regardless of brightness. In addition, from a psychological perspective, light green gives a calm impression and is less likely to affect fatigue, so the use of light green wallpaper in workspaces was also recommended.

In 2), 27 experimental participants were surveyed, focusing on four environments, "no music," "J-pop," "classical," and "jazz," as environments that promote stress relief during intellectual activities, and their effects on stress relief were investigated. The results of the cerebral blood flow measurement survey were analyzed using data from 17 experimental participants. In the analysis, an index called the Laterality Index at Rest (LIR), which evaluates the stress state, was used to determine the values during intellectual activities and during music listening. As a result, "no music" had the largest decrease in LIR, followed by "classical." In contrast, "J-pop" and "jazz" had an increase in LIR, and it was found that "jazz" increased stress more.

妊娠期から子育て期に渡る包括的支援における特別な配慮に関する建築計画的研究

Special Support in Comprehensive Child Support Centers from Pregnancy thorough Child Care from an Architectural Point of View

研究代表者　仲　綾子（福祉社会デザイン学部人間環境デザイン学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①妊婦　Expectant women
②母子保健　Maternal and child health
③子育て支援　Childcare support
④授乳　Breastfeeding,
⑤相談　Consultation

Ⅲ）2024 年度交付額／588 千円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1）NAKA. A. (2024). Architectural Design Guidelines on Comprehensive Child Support Centers in Japan, Environmental Design Research Association (EDRA55), Portland, 2024.6

2）「子育て世代包括支援センターにおける関係機関との連携等の実態と今後の課題」を第 43 回地域施設計画研究シンポジウム研究論文に 2025 年 3 月 5 日に投稿済み、現在、査読中

3）「子育て世代包括支援センターにおける特別な支援に関する一考察」を 2025 年度日本建築学会大会（九州）学術講演会に 2025 年 3 月 28 日に投稿済み、2025 年 9 月に発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

妊娠期から子育て期に渡る切れ目のない支援を提供することを目的とする子育て世代包括支援センターは 2016 年に制定されたが、2024 年に子ども家庭総合支援拠点と統合され、こども家庭センターへと再編された。子育て世代包括支援センターは、短期間でその役割を終えたが、全国 2,593 箇所（2023 年 4 月時点）で実施されていながら、その実態や課題はほとんど明らかにされていない。こども家庭センターへの再編にあたり、これらを明らかにすることは喫緊の課題といえる。

こうした背景を踏まえ、本研究は、子育て世代包括支援センターの建築計画に関する研究の一環として、特別な配慮等に関する実態や今後の計画課題について明らかにすることを目的とする。

２．研究方法

全国の子育て世代包括支援センターを対象として、2021 年 6～9 月に実施したアンケート調査結果をもとに、量的・質的分析を行った。アンケートは、全国 1,288 市区町村の 2, 052 施設へ調査票を郵送し、紙面とウェブで回答を得た。回収数は計 611 件、回収率は 29.8%である。調査項目は、①建物、②運営、③特別な支援、④関係機関との連携、⑤地域への周知、⑥その他、である。

３．研究経過および成果の概要

（1）研究経過

本研究は、子育て世代包括支援センターの建築計画に関する研究の一環であり、上記のアンケート調査項目の①②の分析結果の一部を本研究に接続するため、査読付き国際学会にて発表した【Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表の 1)】。

次に、③④⑤について分析を行い、研究成果をまとめたうえで、論文のターゲットとヴォリュームを勘案し、③にもとづく研究を建築学会大会発表論文（査読なし全 2 頁）に投稿した（【同 3)】。さらに、④⑤にもとづく研究を建築学会地域施設計画研究シンポジウム研究論文（査読付き全 10 頁）に投稿した【同 2)】。

（2）成果の概要

1）子育て世代包括支援センターの施設整備・運営実態

実施場所は、保健所等が約 4 割、市役所等が約 3 割、地域子育て支援拠点が約 1 割である。そのほかは数%にとどまる。

施設整備の方法は、既存利用（57%）が最も多く、改修・増築（17%）、レイアウト変更（16%）が続き、新築（3%）は少ない。

さらに、開館時間、休日の開館状況、スタッフ人数、利用人数、利用者属性等を踏まえると、子育て世代包括支援センターは、公共系（保健所等、市役所等）と、こども系（支援拠点、児童館等、保育所等）に大別できる。

2）特別な支援

全体的には積極的に支援を行っており、とくに公共系において顕著であること、支援の対象者は精神状態不安定の妊産婦等が多いこと等を明らかにした。

3）関係機関との連携

具体的な連携先は、保育所等、子育て支援機関、保健所等、医療機関である。こども家庭センターへの再編にあたり、子育て世代包括支援センターと統合される子ども家庭総合支援拠点との連携は約 4 割である。産後ケアセンターや助産所などの妊娠・出産に関わる機関とはあまり連携されていない。

関係機関と連携についての自由記述回答（257 件）のデータ構造を理解するため、共起ネットワークを作成した結果、サブグラフは、①連携する機関・頻度、②情報交換・共有の実態、③子ども家庭総合支援拠点との連携、④ケース検討の実態、⑤母子保健担当との連携、⑥保育施設への訪問、⑦ハイリスク妊婦への対応、⑧要保護児童対策地域協議会との連携と捉えられる。

さらに、詳細に理解するため KJ 法にて整理した結果、①連携の実態、②課題、③工夫点に大別でき、連携上の工夫として、「同じ建物・室で共有」「日常的に顔が見える関係」等の同じ場所や時間を共有することの有効性が捉えられた。

4）地域への周知

地域住民に子育て世代包括支援センターの存在が周知されているか、5 段階評価してもらった結

果、「やや知られている」が最も多く、「とてもよく知られている」と合わせると、半数程度が「知られている」という結果となった。

施設整備の方法別にみると、既存利用、レイアウト変更、改修・増築、新築、というように整備に費用や時間をかけている施設は地域に周知されている傾向にある。

地域への周知についての自由記述回答（454 件）の共起ネットワークを作成した結果、サブグラフは、①チラシ配布の状況、②母子手帳交付時の周知、③ホームページでの広報、④施設での広報、⑤アプリの活用、⑥出生と転入、⑦窓口での相談、⑧妊婦との面接、⑨ポスターの掲示、(10)関係する機関、である。

さらに、KJ 法にて整理した結果、周知の方法、周知の時期、周知先の場所、構想・課題・意見等、周知先の人や組織、周知の内容、その他・詳細不明に分類できた。これらのうち、周知の課題として指摘された「子育て世代包括支援センターという名の施設（建物）が存在していないため、説明しづらい」等は、こども家庭センターに再編された際にも参照すべき有用な意見といえる。

４．今後の研究における課題または問題点

今後の課題としては、引き続き、特別な支援や連携についての現地調査やヒアリングなどの追加調査を行い、その実態や計画課題を明らかにすることである。さらに、こども家庭センターへの再編後の実態等についても長期的な視野で取り組む必要がある。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Comprehensive child support centers were introduced to offer support through pregnancy, birth, and child-rearing, and the centers have been rapidly developed in Japan. According to the latest data, as of 2023, 2,593 centers are open to the public. However, few studies have examined the centers. Against this background, the purpose of our research is to clarify the actual conditions and requirements for the centers, in order to provide design guidelines for comprehensive child support centers from an architectural planning point of view.

We surveyed comprehensive child support centers throughout Japan and obtained data from 611 centers. Our questionnaire is the most extensive survey in this field in sample size and survey area. Statistical analysis and text mining were applied to the data.

Our results showed that approximately 42% of centers are conducted at public health facilities, 33% are at city halls, 12% are at local childrearing support facilities. Regarding methods for facility planning and construction, most of the centers use their existing facilities, 16% have been renovated, while only 3% have had new facilities built. According to their opening hours, availability on weekends and holidays, number of staff, number of users, and user attributes, the centers can be broadly classified into “public support centers,” such as public health centers and city halls, and “child support centers,” such as local child rearing support centers, children's centers, and daycare centers.

Focusing on special support for mothers, children, and families including fathers with difficulties, the centers are actively supporting these users, especially at “public support centers.” The main target for the support is pregnant and nursing women with mental health

conditions, who have child-rearing anxiety.

In addition, cooperation with related organizations is strong at “public support centers.” With regard to the points of improvement, the effectiveness of sharing the same place and time was pointed out as an important factor.

The evaluations of recognizability of the centers were measured by a 5-point scale. As a result, the most common response was “Somewhat well known,” and when combined with “Very well known,” about half of the respondents answered, "Well known.”

Focusing on facility maintenance and construction methods, facilities that are more well-known in the community are, from the most to the least, newly constructed facilities, renovated/expanded facilities, facilities with a changed layout, then already existing facilities, which means centers that spend more money and time on their facilities tend to be well known in the community.

Further studies are required including field surveys and interviews on special support.

集団間の偏見解消におけるエリートアスリートの役割に関する実証的研究

The role of elite athletes in reducing intergroup prejudice

研究代表者　小木曽 湧（健康スポーツ学部健康スポーツ科学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①エリートアスリート
②偏見
③パラソーシャル接触仮説
④ステレオタイプ内容モデル
⑤サーベイ実験

Ⅲ）2024 年度交付額／　905,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

The Sport Management Association of Australia and New Zealand 2025 にて発表予定、Sport Management Review 誌へ投稿予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

エリートアスリートは、競技結果だけでなく社会に幅広い好影響をもたらすことが期待されている。とりわけ、パラアスリートの活躍を見ると、障害者への偏見は軽減されるのか？という問いは、パラスポーツの外部効果を議論するための重要な視点となっている（Misener et al., 2013）。パラアスリートへの接触が障害者への偏見を解消するという考え方は広く受け入れられており、この関係を根拠とするレトリックも散見される。例えば、国際パラリンピック委員会（IPC）のビジョンには「パラスポーツを通じ、インクルーシブな社会を創造する」と明記されており（IPC, online）、障害者に対する社会の偏見を解消し、共生社会を実現することがパラスポーツ推進の重要な目標となっていることがうかがえる。

集団間の態度や偏見における個人の影響力は、パラソーシャル接触仮説によって説明される（Schiappa et al., 2005）。これは、特定の集団に属する有名人との媒介的接触が、その集団全体へのステレオタイプや偏見の解消につながるという見方である。この効果は対象への好意的な態度だけでなく、繰り返し接触することによって強化されると指摘されている（Schiappa et al., 2005）。この考え方は、Allport（1954）の古典的接触仮説を拡張したものであり、人種や宗教、性別などに基づく偏見の文脈でも有用だと示唆されている（e.g., Banas et al., 2020）。

では、この関係性はパラアスリートとの接触という文脈でも成り立つのだろうか。パラスポーツ観戦は障害をもつ人々との接触機会として期待される一方で、逆境を乗り越えたヒーローという「supercrip（超人）」的な認識を強化し、かえって一般の障害者に対する偏見を助長する可能性も指摘されている（Pullen et al., 2020; Silva & Howe, 2012）。

本研究の目的は、パラスポーツイベント観戦が障害者に対するステレオタイプの認識をどのように変えるのかを、パラアスリートと一般障害者への認識の違いから検証することである。本研究は

対象集団に対する認識をステレオタイプ内容モデル（SCM）に基づいて捉える（Fiske et al., 2002）。このモデルでは、対象集団へのステレオタイプ的認識を能力（有能さ）と人柄（温かさ）の 2 次元で整理している（Canton et al., 2023）。本研究では、動画刺激を用いたサーベイ実験により、パラアスリートへの接触が果たす役割を因果の視点から検証する。パラソーシャル接触仮説の理論的仮定に基づくと、パラスポーツイベントに接触した人は、しなかった人よりも障害者を好意的に評価すると予想される。

２．研究方法

2.1. 調査環境および手続き

本研究は、ランダム化比較試験とアンケート調査を組み合わせたサーベイ実験を用いて、パラスポーツイベント観戦の影響を検証した。具体的には、短時間の映像を刺激とした実験デザインを適用した。つまり、本研究はパラスポーツイベントに関連する短期的な介入の効果を検証するものである。目的を達成するために、本研究ではパラスポーツイベントの様子を映した 3 種類（車いすテニス、ゴールボール、パラ陸上）の映像刺激を作成した。これらの映像刺激は、国際パラリンピック委員会が YouTube 上に公開したパリ 2024 パラリンピック競技大会の映像をもとに、60 秒程度のハイライト動画として編集した。回答者は、個人的属性などの共変量項目に回答した後、イベントに関する動画を視聴する処置群、もしくは一切情報を提示されない対照群のいずれかにランダムに割り当てられた。処置群に割り当てられた回答者には、作成された動画刺激のいずれかが提示された。

実験調査は、18~79 歳の男女 1,220 名を対象にインターネット調査会社を通じて行われた。回答者の個人的属性を確認したところ、日本の人口構成と大きく乖離がないことが確認された。なお、これらの回答者は、(1) アテンションチェックに適切に回答している、(2) 回答内容に矛盾や極端な一貫性が見られない、(3) 視聴したスポーツの種類を回答する操作チェックの項目に適切に回答している、という 3 つの基準を満たしている。

2.2. 調査項目

従属変数には、ステレオタイプ内容モデル（SCM）の 12 項目を採用した（Fiske et al., 2002; Shirazipour et al., 2023）。具体的には、(1) パラアスリート、(2) 一般障害者の 2 対象集団に対して「有能さ」6 項目と「温かさ」6 項目を 5 段階評価で測定し、Cronbach's α（0.86-0.96）により尺度の信頼性を確認した（Hair et al., 2010）。独立変数は、サーベイ実験における処置の有無である。つまり、動画を視聴したグループを処置群、視聴しなかったグループを統制群とした。共変量として、性、年齢、年齢二乗項、教育歴、世帯年収、身体障害者との接触頻度（客観的・主観的）、パラリンピック観戦経験、社会的望ましさの傾向を採用した。

３．研究経過および成果の概要

パラソーシャル接触仮説の理論的な仮定をもとに、処置の有無（0: 無 or 1: 有）と評価対象（0: 一般障害者 or 1: パラアスリート）を固定効果とする混合効果モデルを適用した。本研究は 2 つの評価対象それぞれについて SCM 項目を聴取したため、個人レベルの変量効果を切片に投入した。加えて、先に述べた共変量をモデルに投入した。この分析から、映像の視聴によってパラアスリートと一般障害者へのステレオタイプ的認識のパターンが異なるかを検証した。

混合効果モデルによる分析の結果、有能さの認識について有意な処置効果が示された（図 1）。具体的には、動画を視聴したグループは視聴しなかったグループと比較して、パラアスリートと一般障害者の両方に対してより有能であると認識する傾向にある。これに対して、温かさの認識については、パラアスリートと一般障害者の両方で、有意な処置効果は確認されなかった。つまり、パラスポーツイベントに関する動画を視聴することは、障害者に対する親しみやすさを改善するわけではないことが示された。

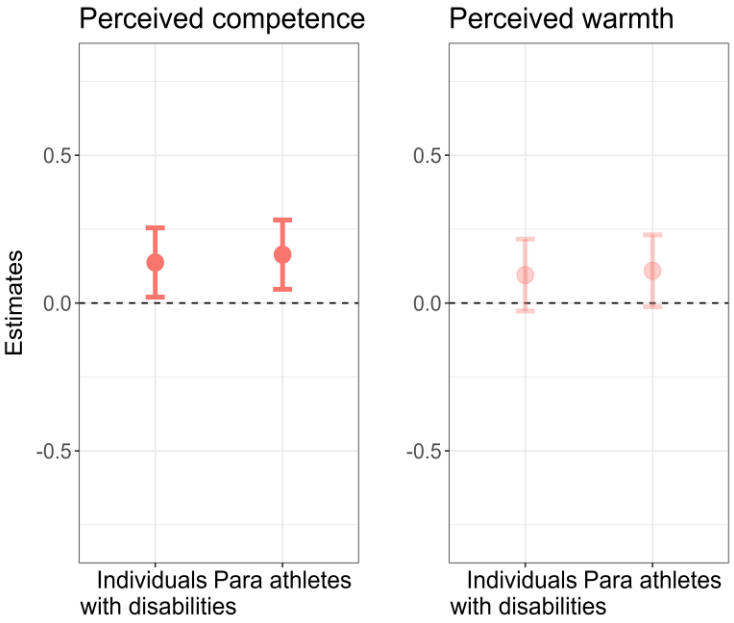


図 1. 混合効果モデルの分析結果

４. 今後の研究における課題または問題点

本研究は、動画刺激を用いたサーベイ実験によりパラスポーツの観戦が障害者へのステレオタイプを変化させるかを因果の視点から検討した。その結果、処置群はパラアスリートと一般障害者の両方をより有能な存在として評価する一方で、温かさの認識は変わらないことが明らかとなった。この結果は、パラスポーツイベントの視聴を通じたパラアスリートへの接触が、特定の領域で同じ障害をもつ他者への偏見の軽減に寄与するという可能性を示しており、パラソーシャル接触仮説（Schiappa et al., 2005）の主張と部分的に一貫した結果であった。同時に、温かさの認識においても、一般障害者への偏見がむしろ強化されるわけでもないことが示された。ただし、本研究の知見は研究用に作成された実験刺激を用いた調査から得られた結果であり、結果の外部妥当性には一定の疑問が残る。今後はフィールド実験などを通じた追加検証が求められる。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

This study examines how watching para-sports events shapes stereotypes of both para-athletes and individuals with disabilities, drawing on the parasocial contact hypothesis (Schiappa et al., 2005) and the Stereotype Content Model (SCM; Fiske et al., 2002). Researchers have argued that elite minority athletes, including para-athletes, can help reduce prejudice and promote social inclusion, though critics state that portraying athletes as “supercrips” may develop negative stereotypes by highlighting extraordinary achievements over everyday realities. To investigate these possibilities, this study employed a survey experiment combining a randomized controlled trial with short video stimuli showing three para-sports: wheelchair tennis, goalball, and para-athletics. Each stimulus, roughly 60 seconds long, was adapted from highlights of the Paris 2024 Paralympic Games published by the International Paralympic Committee. Participants were randomly assigned to either a treatment group that viewed one of these videos or a control group that did not watch any content. A total of 1,220 Japanese adults aged 18 to 79 were recruited through an online survey firm, and their demographic characteristics approximated those of the Japanese general

population. After measuring participants' demographics, contact frequency with people with disabilities, and potential confounding factors such as social desirability, the study evaluated perceptions of para-athletes and people with disabilities using 12 SCM items split evenly between competence and warmth. Cronbach's α values ranged from 0.86 to 0.96, confirming acceptable reliability. Mixed-effects models with participant-level random intercepts and relevant covariates tested whether viewing the videos of para-sports events affected competence and warmth ratings differently for para-athletes and people with disabilities. The results showed that exposure to para-sports significantly increased perceived competence for both groups, suggesting that participants viewed them as more capable after watching the highlights. However, there was no significant impact on warmth ratings, indicating that positive feelings of friendliness or approachability were not altered by the intervention. These findings partially support the parasocial contact hypothesis by demonstrating that brief exposure to para-athletes can reduce negative stereotypes related to competence without reinforcing negative views on warmth. Nonetheless, the study's reliance on short, carefully edited video clips and self-report measures raises questions about external validity. Future research should incorporate field experiments or longitudinal methods to investigate whether sustained, real-world engagement with para-sports yields similar changes in public attitudes.

がん幹細胞を標的とした新たながん予防・治療法の可能性の検討

Investigating the possibility of a new cancer prevention and treatment approach targeting cancer stem cells

研究代表者　矢野　友啓(健康スポーツ科学部栄養科学科)

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①がん幹細胞
②がん予防・治療法
③スタチン
④SREBP2
⑤トコトリエノール

Ⅲ）2024 年度交付額／1,100,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1) 大腸がんスフェロイドによるスタチンと SREBP2 阻害分子の併用効果、矢野友啓他、第６８回日本薬学会関東支部会、新潟市

2) δ―トコトリエノールによる SREBP２を標的としたスタチンの抗がん作用強化と大腸がん治療における可能性、矢野友啓他、第６８回日本薬学会関東支部会、新潟市

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

大腸がんは世界で 2 番目に死亡者数が多く、大腸がんに対する治療法が開発されているにもかかわらず、未だに 5 年相対生存率は大きな改善に至っておらず、より効果的な大腸がん治療法の開発は大腸がん治療上の大きな課題になっている。がん細胞の生存や増殖に必要不可欠なメバロン酸経路の律速酵素である HMG-CoA reductase の競合的阻害剤のスタチン系薬剤(スタチン)は、種々のがん細胞株に対し抗がん効果を示すことが確認されているうえに、疫学的研究から、スタチンは大腸がん予防及び治療に効果的である可能性が示されている。しかしながら、スタチン単剤では十分な抗がん効果が得られないことも明らかになってきた。一方、メバロン酸経路のマスター制御転写因子である SREBP2 阻害がスタチンの抗がん効果が増強されることが報告され、新たながん治療法として有望視されている。一方、最近のがん研究でがんの再発、抗がん剤耐性、浸潤や転移などがんの悪性形質に関与している要因として、がん形成の源と推測されている未分化ながん細胞、がん幹細胞（ Cancer Stem Cell ： CSC ）が注目されている。CSC は自己複製能や分化能をもち、腫瘍組織の分化度の不均一性に関与している。したがって、CSC を標的とすることで、大腸がんの浸潤や転移を抑制することや、その再発防止をすることに繋がり、大腸がん治療後の平均全生存期間を向上させる可能性が期待される。本論文では、in vitro で in vivo の疑似条件を再現できる、抗がん剤の有効性評価に有用とされる三次元培養で作成した腫瘍スフェロイドを用いて、大腸がん幹細胞を濃縮し、スタチンと SREBP2 阻害分子併用の大腸がんに対する有効性を評価した。

２．研究方法

ヒト大腸がん細胞株（HCT116 及び DLD1 細胞）を用い、がん幹様細胞群を濃縮するために、培

地として、0.5%ペニシリン/ストレプトマイシン溶液、x500　B27 サプリメント、20ng/mL epidermal growth factor 及び 20ng/mL basic fibroblast growth factor を含む DMEM/Hams F12 培地を用い、6 穴ないしは 96 穴 U 型 low attachment plate で 1 週間培養して、腫瘍スフェロイドを形成させた。そのがん細胞性を複数のがん幹細胞マーカーの mRNA レベルを qRT-PCR 法で評価した。形成させたスフェロイドに対して、スタチン及び SREBP 2 阻害剤ないしはトコトリエノールを最大４８時間処理し、がん幹細胞に対する殺細胞効果 (ATP 生成活性で評価)、SREBP2 転写活性(western blot 法で評価)を評価した。

３．第一章では、2 つの異なるヒト大腸がん細胞株（HCT116 及び DLD1 細胞）を用いて、三次元培養を用いて大腸がんスフェロイドを作成し、二次元培養した親細胞株とスタチンに対する毒性を評価したところ、明らかに大腸がんスフェロイドの方が強いスタチン耐性を示し、in vivo でのがんの持つスタチン耐性を再現し、大腸がんスフェロイドがスタチンの抗大腸がん作用を評価する良いモデルであることが示された。また、スタチンの標的経路であるメバロン酸経路に関する酵素群（HMGCS1, HMGCR 及び FDPS）とこれらの酵素群のマスター制御転写因子である SREBP2 の遺伝子発現量を解析したところ、FDPS を除いて、大腸がんスフェロイドでこれらの遺伝子の発現量が二次元培養細胞株より有意に上昇しており、大腸がんスフェロイドにおける高いメバロン酸経路活性がスタチン耐性に関係している可能性が示された。

３．研究経過および成果の概要

三次元培養を用いて大腸がんスフェロイドを作成し、二次元培養した親細胞株とスタチンに対する毒性を評価したところ、明らかに大腸がんスフェロイドの方が強いスタチン耐性を示し、in vivo でのがんの持つスタチン耐性を再現し、大腸がんスフェロイドがスタチンの抗大腸がん作用を評価する良いモデルであることが示された。また、スタチンの標的経路であるメバロン酸経路の律速酵素（HMGCR）とそのマスター制御転写因子である SREBP2 の遺伝子発現量を解析したところ大腸がんスフェロイドで上昇しており、大腸がんスフェロイドにおける高いメバロン酸経路活性がスタチン耐性に関係していることが示された。大腸がんスフェロイドにおいても、スタチン処理により SREBP2 フィードバックループが誘導され、大腸がんスフェロイドにおけるスタチン耐性機序の一端が明らかにされた。また、SREBP2 の活性化阻害成分である 25-hydroxy cholesterol とスタチンの併用は、顕著にスタチン処理による SREBP2 フィードバックループを抑制すると同時に、細胞生存活性の低下とアポトーシスが誘発された。SREBP2 阻害成分として作用する可能性が示されている δ-tocotrienol(T3)と Dipyridamole(DPD)が、大腸がんスフェロイドにおいて、これらの成分によりスタチン処理により誘発される SREBP2 フィードバックループが抑制され、明確な細胞死が誘導された。これらの結果はスタチンと SREBP2 阻害成分の併用が新たな大腸がん幹細胞を標的とした新たな大腸がん治療法になる可能性が示された。

４．今後の研究における課題または問題点

今回スフェロイドで確認された大腸がん幹細胞を標的とした治療法として有効とされたスタチンと SREBP2 阻害成分併用療法に臨床応用の可能性を探ることが重要になる。

Ⅵ) Summary

Background and Objectives : Undifferentiated cancer stem cells, present in very small numbers in cancer tissues, play a central role in the expression of cancer malignant traits such as anticancer drug resistance, metastasis, invasion, and recurrence. Therefore, targeting CSCs is thought to lead to improved cancer cure. In this study, we aimed to establish a canine mucosal

melanoma stem-like cell culture system to enrich melanoma stem-like cells using canine mucosal melanoma cells, which are a model of refractory human mucosal melanoma, and to evaluate the anticancer effect of vitamin C on canine mucosal melanoma stem-like cells. **Methods:** For 2D culture, a canine oral mucosal melanoma cell line (TLM-1) was used and cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) containing 10% fetal bovine serum (FBS) and 0.5% penicillin/streptomycin solution at 37°C in humidified air, 5% carbon dioxide. To enrich for melanoma stem-like cells in 3D culture, DMEM/Hams F12 medium containing 0.5% penicillin/streptomycin solution, x500 B27 supplement, 20ng/mL epidermal growth factor, and 20ng/mL basic fibroblast growth factor was used. Tumor spheroids were formed by 3D culture in 6-well or 96-well U-shaped low attachment plates for a specified period of time. To form tumor spheroids, the cells were cultured for 2 to 4 weeks, and the formed tumor spheroids and the 2D cultured cells were used as controls to measure the mRNA levels of molecules related to cancer stem cells (MITF, PCNA, CyclinD, CD133, GP100, PRL32) using qRT-PCR, and cell cycle analysis of each sample was performed using FACS.
Results: Comparing the characteristics of tumor spheroids formed in each group cultured for 2 and 4 weeks, we found that the cell cycle G0/G1 arrest, induction of an undifferentiated state, and increased melanomatous properties were observed, demonstrating that this is a good model system that can reproduce the in vivo state of melanoma tissue better than conventional two-dimensional culture methods. Among these, the group cultured for 1 week in a 6-well plate and then in a 96-well plate showed particularly stable results, and we concluded that these culture conditions are optimal for investigating the anti-melanoma effects of vitamin C.
Conclusion: The spheroids formed using the canine oral mucosal melanoma cell line (TLM-1) using a 3D culture method were shown to be melanoma stem-like cell populations with cell cycle G0/G1 arrest, induction of an undifferentiated state, and melanoma-like phenotypes. Using the 3D culture method established in this study, we were able to establish a method for evaluating the anti-melanoma effect of vitamin C, including its mechanism.

大学教育改善における「全国学生調査」の活用に関する実証研究
―日中比較を中心に
An Empirical Study on the Application of National Student Survey for Educational Improvement in Universities
-Focusing on the comparison between Japan and China

研究代表者　劉　文君(IR 室)

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①Empirical Study
②the Application
③National Student Survey
④Educational Improvement
⑤the comparison between Japan and China

Ⅲ）2024 年度交付額／963,584 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・中国における『全国大学生調査』の展開・インパクトと課題― 清華大学 CCSS 調査を中心に」日本高等教育学会 第 27 回大会　2024 年 5 月
・中国の教育質評価センター（EQEA）による機関別認証評価、プログラム認証と内部質保証」大学教育学会第 46 回大会 2024 年 6 月
・「『「全国学生調査』（第 4 回試行）結果の分析」文部科学省国立政策研究所「全国学生調査」の効果的な活用方法に関する調査研究会 2025 年 3 月
・「高等教育質向上における『全国学生調査』の役割―日中比較」日中高等教育研究ワークショップ、2025 年 3 月
・「日本における産学連携と大学の文理融合」The 4th Education Policy Forum in a Global Perspective October, 2024（中国）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

文部科学省による「全国学生調査」は、2019 年度、2021 年度、2022 年度、2024 年度に 4 回の試行を経て、2025 年度に、本格実施に向けた検討が進めている。「大学が他大学との比較をふまえて教育改善を図る」ことに活用することが重要な目的の一つである。

他方、個別大学にとってこの「全国学生調査」をどう受け止め、どう利用するかは自明ではない。本研究は「全国学生調査」が、個々の大学の教育改善にどのような影響をもたらし得るか、またその際にどのような要件が必要であるかを、既存の研究者による大規模学生調査の分析をふまえて、実証研究を通じて明らかにする。これよって今後の大学の教育改善における「全国学生調査」

のあり方、各大学におけるその活用方法への示唆を示すことを目的とする。

２．研究方法

分析の中心となるのは各大学の IR 活動、そしてその学内での教学組織の活動である。これまでの IR 活動の成果がどの程度、教学組織によって生かされたのかを明らかにしたうえで、第 2 回・第 3 回・第 4 回の「全国学生調査」（試行）によって各大学に配布されたデータを各大学はどのように用いたのか。それがどのような意義をもっていたのか。さらに配布データに、他大学についての情報が含まれていないことが、そうした活動にどのような制約となったのか、他大学の情報がどのように提供されることが、自大学での改革に意義を持つのかを明らかにすることが分析的な焦点である。さらに、アメリカをモデルにしてほぼ日本と同時期に「全国学生調査」を実施している中国における事例との比較も視野に入れる。

３．研究経過および成果の概要

まず、アメリカ・中国・日本の高等教育質保証の新たな動向の資料収集・分析を行い、また「全国学生調査」第 2 回・第 3 回・第 4 回の試行のデータを整理、分析した。さらに、国内外で現地調査を行い、関係者に聞き取り調査した。これらの資料と調査に基づき、日本と中国の大学教育改善における「全国学生調査」の活用の現状・課題について把握し、分析をおこなった。主な成果として、文部科学省国立政策研究所「全国学生調査」の効果的な活用方法に関する調査研究会で、研究会委員として日本と中国における全国学生調査について３回にわたり研究成果を報告した。また、日本高等教育学会 第 27 回大会（2024 年 5 月） で、「 中国の教育質評価センター（EQEA）による機関別認証評価、プログラム認証と内部質保証」を題にして、中国の教育質評価における全国学生調査の活用について発表した。さらに、日中高等教育研究ワークショップを開催し、「高等教育質向上における『全国学生調査』の役割―日中比較」について報告を行いました。

本研究を通じて、国際的には高等教育の質的向上における全国学生調査の果たす役割がまずまず重要視されていることを明らかにした。また中国においても清華大学を中心に 16 年間にわたり全国学生調査を行い、その結果は各大学の教育改善および大学の評価に活用されている。

日本と中国は全国学生調査の実施と活用に関して、多くの共通点があり、今後更なる比較する意義があると思われる。

４．今後の研究における課題または問題点

今後は、さらに、日本における全国学生調査の各自大学での改革に持つ意義を明らかにすること分析する必要がある。とくに、全国学生調査の活用における IR 組織の果たす役割、調査結果の学内での浸透、フィードバック、教育改善に結びつくメカニズムを明らかにするのが課題である。

また、全国学生調査を実施しているアジアの他の国々、欧米諸国との国際比較も必要である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

An Empirical Study on the Application of National Student Survey for Educational Improvement in Universities

—Focusing on the comparison between Japan and China

The "National Student Survey" of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology was tried out four times in 2019, 2021, 2022 and 2024, and was discussed for formal implementation in 2025. It is one of the important purposes to live in "universities seek education improvement on the basis of comparison with other universities". On the other hand, for individual universities, how to treat and use this "national student survey" is self-evident.

Based on the analysis of large-scale student surveys by existing researchers, this study makes clear what kind of influence the "national student survey" will bring to the education improvement of various universities and what conditions are needed at this time. In this way, it will show the existing way of "National Student Survey" in the improvement of university education in the future, and its enlightenment to the application methods of universities. Research methods The center of the analysis is the IR activities of universities and the activities of teaching organizations in the university. On the basis of clarifying the extent to which the achievements of IR activities so far have been played a role by teaching organizations, how did universities make use of the data distributed to universities through the 2nd, 3rd and 4th National Student Surveys (for trial implementation)? What's the point of that? Moreover, it is the focus of the analysis to make it clear that the distribution data does not contain information about other universities, which restricts such activities, and how to provide information from other universities is meaningful for the reform of our university. Moreover, it is also considered to compare with the case of China, which took the United States as a model and implemented the "National Student Survey" almost at the same time as Japan.

Through this study, we find that the role played by the national student survey in improving the quality of higher education is first paid attention to internationally. In addition, China has also conducted a 16-year national student survey with Tsinghua University as the center, and the results have been used to improve education and evaluate universities. I think that Japan and China have a lot in common in the implementation and utilization of the national student survey, which is of significance for further comparison in the future.

界面修飾による革新的な半導体デバイスの熱マネジメント技術の創出

Development of Innovative Thermal Management Technology for Semiconductor Devices by Interface Modification

研究代表者　ジャン 天卓（バイオ・ナノエレクトロニクス研究センター）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2024 年 8 月 31 日

Ⅱ）キーワード／①熱マネジメント
②ロジック半導体
③パワー半導体
④界面熱抵抗
⑤界面修飾

Ⅲ）2024 年度交付額／2000000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

該当なし

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

未来社会では、あらゆる情報を IoT センサで取得し、集めたデータを AI によって解析することで価値創造と課題解決をしていく。これまでデータを解析する CPU や GPU などのロジック半導体の高性能化が微細化によって実現されてきた。今後も微細化の進展によって更なる高性能化が達成されると期待される。トランジスタの微細化に伴って金属配線の線幅は 10 nm 以下に縮小されていく見込みである。こうした極細配線では高い電流密度により大量のジュール熱が発生するので、配線の温度がますます高くなる。配線で発生するジュール熱は、配線/ライナー、ライナー/バリア、バリア/層間絶縁膜といった複数の界面を通過し、基板に取り付けられたヒートシンクから空冷式または水冷式ファンで排出される。ナノ構造の全体の熱抵抗は界面でのフォノンの散乱により界面熱抵抗で支配される。従って、半導体デバイスにおいて効率よく放熱するために界面熱抵抗をできるだけ抑えることが必須となる。

また、5G 基地局、太陽光発電、電気自動車などの普及拡大により、Si よりも高耐圧、大電流、高周波の動作が優れている GaN、SiC、Ga_2O_3 などワイドギャップパワー半導体のニーズがますます高まっている。パワー半導体においては、発生した熱はヒートスプレッダーを介してヒートシンクより排出される。現状では、チップと放熱部材との間に熱界面材料を挿入して微小な空隙を埋めることで界面熱抵抗を低減する。熱界面材料の熱伝導率を上げるためには、マトリックスとフィラーの界面熱抵抗を低減する必要となる。

本研究では、バイオインスパイアード界面修飾法やマルチガスプラズマ処理による界面修飾を行い、最先端ロジック半導体やパワー半導体デバイスにおける放熱を阻害する界面熱抵抗を効果的に低減できる革新的な熱マネジメント技術の創出を目的とする。

２．研究方法

スパッタリング、化学気相成長などの成膜方法で半導体デバイスにおける界面組成の異なる積層構造を作製する。放熱を阻害する界面を、バイオインスパイアード界面修飾法やマルチガスプラズマ処理による修飾する。具体的には、ポリドーパミン、クルクミン、タンニン酸などの天然系接着剤を用いて界

面を修飾する。また、Ar、He、O_2、N_2、空気などのマルチガスプラズマ処理を用いて表面洗浄、親水化処理、官能基付与によって界面を修飾する。修飾された界面の界面熱抵抗をパルス光加熱サーモリフレクタンス法で測定する。透過型電子顕微鏡の観察による界面のラフネス・欠陥の分析、X 線光電子分光による界面組成・化学結合状態の分析、電子エネルギー損失分光による元素マッピング、界面密着性の評価を行い、実験研究だけでなく、分子動力学シミュレーションを行い、界面熱抵抗の決定要因を明らかにする。測定された界面熱抵抗はパラメーターとして、有限要素法シミュレーションを用いて、半導体デバイスの温度上昇に与える影響を解明する。

３．研究経過および成果の概要

Si 基板上にスピンコーティングでメチルシロキサンの低誘電率(low-k)層間絶縁膜を塗布した。層間絶縁膜中の有機成分の含有量、塗布後の熱処理条件を変えて膜の組成を調整した。その後、low-k 層間絶縁膜の表面を大気圧低温マルチガスプラズマ処理による修飾した。修飾された low-k 層間絶縁膜の表面の官能基をフーリエ変換赤外線分光法による測定した。また、修飾された low-k 層間絶縁膜の表面上に、スパッタリングで銅配線層と中間層を成膜した。これからは、作製された配線/中間層/層間絶縁膜積層構造の界面熱抵抗をパルス光加熱サーモリフレクタンス法で測定する予定がある。

４．今後の研究における課題または問題点

ロジック半導体の配線層としては、現在の配線材料の主役は銅である。しかし、微細化に伴い銅配線の抵抗率が急激に増えていく。そのため、短い電子の平均自由行程かつ高いエレクトロマイグレーション耐性を備えるルテニウムは銅に代わって次世帯配線材料として期待されている。さらに将来に眼を転じると、ルテニウムでも限界がくるので、さらなる低抵抗・高信頼性を備えるグラフェンやカーボンナノチューブなどは配線材料の「最終兵器」として期待されている。今後の研究では、銅配線だけでなく、ルテニウムとグラフェン配線の界面熱抵抗について研究は課題となる。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

The continually increasing demand for high computing performance, driven by the expansion of cloud computing, Internet of Things (IoT), and artificial intelligence, spurs a significant scaling of the technology node in very-large-scale integration (VLSI) circuits, particularly logic semiconductor chips such as CPUs and GPUs. According to the IEEE International Roadmap for Devices and Systems (IRDS), the half-pitch of M1 lines, namely the first-level interconnect, will be reduced to sub-10 nm as the technology node is scaled to 2 nm and beyond. The current flow through transistor channels and interconnects produces Joule heat as a byproduct, which is known as the self-heating effect (SHE). The SHE will induce a significant temperature rise in interconnects due to the aggressive scaling, which strongly affects the performance as well as the reliability. Therefore, thermal management of interconnects has emerged as one of the most pivotal factors determining the performance and reliability of deeply scaled VLSI circuits. In nanostructures, thermal transport exhibits a ballistic or quasi-ballistic nature rather than diffusive behavior. As a result, interfaces can present greater hindrance to heat flow than the intrinsic thermal resistance of the constituent materials as the dimension is deeply scaled. Therefore, investigating the effects of TBR on the temperature rise of interconnects in advanced VLSI circuits is of paramount importance. In this study, we experimentally investigated the thermal conductivity and TBR of low-*k* ILDs.

Low-*k* dielectric films were coated on a silicon substrate using a spin coater (MS-A200, MIKASA Inc.). Two types of commercially available methylsiloxane SOG low-*k* materials, (Series No. T-512B

and T-111, Honeywell ACCUGLASS®) were utilized. T-512B and T-111 contain 15 wt% and 10 wt% methyl groups, respectively. T-512B exhibits a higher dielectric constant due to its higher methyl content than T-111. To measure the thermal conductivities and TBRs of SOG films using the FDTR method, SOG films with three different thickness are required. Spin speeds were adjusted to vary the thickness of the SOG films. Following a 20 sec spin coating, the films were baked at 150 ℃ for 1 min to evaporate solvents and solidify the films. The baked films were then cured at 425 ℃ for 1 h in a nitrogen atmosphere for densification. For the deposition of Au/Cu/Ta/TaN film stacks onto the spin coated SOG films, magnetron sputtering was employed. The Cu/Ta/TaN film stacks were deposited on SOG films to mimic the commonly used interconnect structures in advanced VLSI circuits.

対訳辞書の成立と展開―「蘭和」そして「英和」―（和題）

The Creation and Evolution of Bilingual Dictionaries: From Ran-Wa (Dutch-to-Japanese) to Ei-Wa (English-to-Japanese)（英題）

研究代表者　木村　一（文学部日本文学文化学科）
研究分担者　陳　力衛（成城大学経済学部）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／① 近代化
② 蘭学
③ 英学
④ ローマ字
⑤ W. H. メドハースト

Ⅲ）2024 年度交付額／120000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・ 講演：Lexicographical sources used by modern Japanese dictionaries
（AsiaLex 2024　2024 年 9 月 13 日）
・ 研究発表：「19 世紀日本対譯辞書的展开：以 J. C. 平文為中心」
「马礼逊英华华英辞典书与日本的邂逅：麦都思的中介作用」
（シンポジウム「翻譯，傳教与詞彙，詞典：19 世紀海峡殖民地与知識傳播」 新加坡南洋理工大学人文学院　2025 年 2 月 21 日）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

「蘭和」を契機に「英和」へと，日本語をどのように捉えたのか，アジアから欧州さらには北米へ「日本知」がいかに伝播したのか，欧州および国内に所蔵される『ドゥーフ・ハルマ（道訳法児馬・長崎ハルマ)』のローマ字本，同年代からそれ以降にかけて著された対訳辞書を扱いながら，それらを明らかにすることを目指した。

国内外に残存する蘭和辞書を検証することで，1833 年に幕府に献上された『ドゥーフ・ハルマ』，またその後の『和蘭字彙』の底本へ迫ることが可能となる。『改訂増補訳鍵』（1857），『和蘭字彙』（1855・1858），「ホフマン本」（1856）が，奇しくもほぼ同時期に著されている。蘭学の知見による「蘭和」辞書が，その後の英学（「英和」辞書の需要）への転換の土壌を形成した。「英和」への嚆矢として W. H. メドハーストの『英和和英語彙』（1830）が著され，その後も『英和対訳袖珍辞書』（1862），J. C. ヘボンの『和英語林集成』（初版・1867），J. J. ホフマンの『日蘭辞典』『日英辞典』（ともに 1881・1892）が刊行されたことは，オランダ語から英語への急速なシフトを物語ってもいる。グローバルな展開を果たした対訳辞書群を調査・考察することで，当時の日本語の捉えられ方やありようの解明を試みた。

２．研究方法

対訳辞書群を用いて，近代日本語が現代語へ向かう指標として扱える語句や用例がいかに継承されていったのかを検討を行う。また，個々の対訳辞書で扱われるローマ字綴りは様々であり，それぞれに経緯と歴史があり，整理を行いたいと考える。上述の多種多様な対訳辞書は近代の国語辞書にも大きな影響を与えているため，この点にも留意しながら進めた。

３．研究経過および成果の概要

特に，対訳辞書群を用いて，近代日本語が現代語へ向かう指標として扱える事項を① 行と段（母音と子音），② 縦書きと横書きへの変容，③ ローマ字表記の分かち書き，3 点から検討を行った。特に，個々の対訳辞書で扱われるローマ字綴りは様々であり，それぞれに経緯と歴史があり，実例・図版を交えながら「蘭和」から「英和」への継承について考察を加えることができた。

また，19 世紀の対訳辞書が，いかに辞書としての近代化に影響を与えたのかについて，見出し，語義，用例，品詞表示，活用表示，類義語，語源，挿絵などの観点から，継承と展開といった視点から考察を行った。一例として，J. C. ヘボンによる『和英語林集成』初版（1867）は，19 世紀後半，日本において近代的な国語辞書が成立する過程において，先行する対訳辞書を記述の面をはじめ積極的に活用している。そこで，具体的にどのような面に確認できるのかを整理を行った。また，日本語話者に向けて日本語を日本語で書き留めることは，他言語を介しての日本語の説明とは必要な情報など異なる面もある。あわせて，国語辞書がどのように対訳辞書の内容について，多機能化と単純化を組み合わせながら取捨選択を行い拡充していったのかも重要な点となる。そして，国語辞書の成果が対訳辞書に取り込まれることもあり，相互に影響を与えていたことが確認できる。

並行して，漢学・蘭学・英学に精通した中村正直は，W. ロプシャイトの「英華字典」（1866-1869）をもとにして，『英華和訳字典』（1879）を刊行している。そのために，「英華字典」の記述が他の中村正直の著作へも影響を与えていることを確認するため，J. S. ミルの *On Liberty*（1859）の翻訳である『自由之理』と，「同人社文学雑誌」（1876-1883）を対象に，収録される外国語のカタカナ表記について調査を行っている。外来語として展開するにあたり，どのようなことばが取捨選択されたのかという継承という観点から傾向を見出すことができるものと考える。

以上，「蘭和」「英和」をはじめとした多種多様な対訳辞書が日本語の近代化に大きな影響を与えていることを引き続き，調査・考察を行っていきたい。

４．今後の研究における課題または問題点

19 世紀，バタビヤの地で「蘭和」と「英和」をつないだ W. H. メドハーストについて，さらなる検討を加える必要があるものと考える。特に，『英和和英語彙』（1830）で用いられたローマ字つづりはさまざまな特徴を有しているため，日本語への取り組みという観点からさらに諸文献を交えることで，立体的に調査を行っていかなければならい。

また，諸種の資料を参照してはいるが、西洋人の解釈として一般的なものを示していると考えられる。博物学的な興味関心であるとともに、何がスタンダードであるのかについては細心の注意を払っているものと考えるべきであろう。一例として、『鳩翁道話』をはじめ「心学道話」が日本語初学者に用いられたことも考慮できよう。

そして，大きくは，標準日本語の成立過程の究明を進めるにあたり，対訳辞書が記述した内容，また果たした役割を扱いながら，何を引き継ぎ何を引き継がなかったについて分類・整理した上で，調査・考察を行っていきたい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

The aim of this study is to elucidate how the Japanese language was understood in Ran-Wa (Dutch-to-Japanese) glossaries and subsequently in Ei-Wa (English-to-Japanese) glossaries and how Japanese linguistic knowledge spread from Asia to Europe and eventually to North America. It will be examined by exploring the *Doeff-Halma* (katakana: 『ドゥーフ・ハルマ』, *Dōyaku Haruma*/*Nagasaki Haruma*) romanization adopted in Europe and Japan, as well as bilingual dictionaries written during and after that period.

By examining the Ran-Wa dictionaries that remain both in Japan and overseas, it is possible to gain deeper insight into the original *Doeff-Halma* text, which was presented to the Bakufu (Tokugawa Shogunate) in 1833, and the subsequent *Wa-Ran Ji'i*. Incidentally, *Kaitei Zōho Yakken* (1857), *Wa-Ran Ji'i* (1855/1858), and "Hoffmann-bon" (1856) were all written around the same time. The Ran-Wa dictionaries, based on knowledge of Dutch linguistics, paved the way for the subsequent shift to the study of the English language (demand for Ei-Wa dictionaries). The first work to approach Ei-Wa was *English and Japanese and Japanese and English Vocabulary* (1830) by Walter Henry Medhurst, followed by *An Ei-Wa Taiyaku Shūchin Jisho* (1862), James Curtis Hepburn's *Wa-Ei Gorin Shūsei* (first edition, 1867), and Johann Joseph Hoffmann's "Nichi-Ran Jisho" and "Nichi-Ei Jisho" (both 1881 and 1892), which also indicate a rapid shift from Dutch to English. By researching bilingual dictionaries developed in various countries, we aimed to clarify how the Japanese language of the time was perceived and how it was used.

Using bilingual dictionaries, we examined three key points that serve as indicators of modern Japanese in relation to the contemporary language: (1) lines and columns (vowels and consonants), (2) transformation from vertical to horizontal writing, and (3) the romanized writing form. Particularly, we found that the romanized spellings used in the individual bilingual dictionaries varied, with each variation having its own history and background, and we were able to consider the transition from Ran-Wa to Ei-Wa.

We would like to continue our investigation and study of the substantial influence of the various Ran-Wa and Wa-Ei bilingual dictionaries mentioned previously on the modernization of the Japanese language.

日本近世における「宗教政策」の実態と展開の解明に向けて（和題）

Towards a Clarification of the Reality and Development of 'Religious Politics' in Early Modern Japan（英題）

研究代表者　朴澤 直秀（文学部史学科）
研究分担者
曽根原 理
（東北大学学術資源公開センター）
*2025 年 2 月逝去
上野 大輔
（慶應義塾大学文学部）
林 晃弘
（東京大学史料編纂所）
芹口 真結子
（聖心女子大学現代教養学部）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①祠部職掌類聚
②成菩提院文書
③宗教政策
④寺社奉行
⑤法令関係史料

Ⅲ）2024 年度交付額／800,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

研究代表者・朴澤直秀

朴澤直秀「享保期前後における幕府による離檀の取り扱い」（仮題・2025 年度に学会誌に投稿予定）

朴澤直秀「越後における一家一寺制法令の伝播と上山藩」（仮題・2025 年度に『東洋大学文学部紀要』第 79 集史学科篇第 51 号に投稿予定）

研究分担者・上野大輔

上野大輔「三業惑乱裁定過程の更なる究明に向けて」（口頭報告。龍谷大学世界仏教文化研究センター公開研究会、2024 年 8 月、於 龍谷大学大宮学舎学舎南黌 105 教室）

研究分担者・林晃弘

林晃弘「近世前期の寺院相論と幕藩領主―防長地域の曹洞宗の事例から―」（『歴史評論』894、pp.30～41、2024 年 10 月）

林晃弘「「越中真宗の江戸時代」塩崎報告・袖吉報告へのコメント」（口頭報告。越中史壇会 令和 6 年度特別研究発表会「越中真宗の江戸時代」 2024 年 6 月　於 富山県民会館 701 号）

研究分担者・芹口真結子

芹口真結子「近世真宗の坊守と寺院相続―相模国岡田長徳寺の争論を事例に―」（『聖心女子大

学論叢』144、pp49～84、2024 年 12 月）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、日本近世の「宗教政策」の実像と、その通時的展開について、概括的な見通しを得るうえでの、基礎的な作業を進めることを目的とする。近世の宗教政策については、近世初期の段階で寺檀制度や本末制度を軸に宗教統制の基本線が確立し、それが近世を通じて固定的に存続したという通説的なイメージが持たれてきたが、近年、近世初期の寺社政策、宗教間・宗派間対立などに対する幕府の対応、宗教制度をめぐる通念などにつき、研究が進展している。本研究では、共同研究の形でかかる近年の研究成果の総合化を試み、「宗教」そのものへの対応ではないものも含めた「宗教政策」を通時的に捉えようとする。

２．研究方法

上記の目的を達成するための基礎的な作業として、個別事例の分析に加えて、一つには「宗教政策」に関わる記録・先例書などの史料、及びそれらの史料に収録された記事についての把握・データベース化を試み、また一つには本研究の重要な素材たり得る寺院史料の研究資源化、分析を進めて、それらも素材として研究を推進させる。

前者については、マイクロフィルム版「祠部職掌類聚」（寺社奉行を輩出した青山家、ならびに大河内松平家の寺社奉行関係史料）の記事のデータベース化を推進し、共有する。また後者については、近江国柏原（滋賀県米原市）の成菩提院所蔵の文書（中世～近代。聖教を含む。近世文書が主）の研究資源化及び分析を進める。さらに、他の史料保存機関等での個別事例調査も進める。

研究期間内に、適宜、研究メンバー内における史料情報や論点の共有を行う。

３．研究経過および成果の概要

「祠部職掌類聚」の記事のデータベース化については、まず年度前半期に、吟味書・吟味伺書・進達留・御仕置伺書のデータベースを、研究代表者監修のもとに作成した。また年度後半期には、評定所公事伺之上裁許之部・評定所公事伺無之裁許之部・内寄合公事伺無之裁許之部・手限吟味伺之上裁許之部・手限吟味伺無之裁許之部・手限吟味伺之上御仕置申渡留・評定所一座廻物留（一部）・歳中寺社之部（一部）のデータベースを、研究代表者監修のもとに作成した。これらについては随時研究メンバー間で共有したが、特に研究代表者は、「祠部職掌類聚」中の、近世前期の状況と近世後期の状況とを架橋する史料について、データベース化していない史料も含めて分析を進め、「享保期前後における幕府による離檀の取り扱い」（仮題）として公表を期す作業を進めた。2025 年度中には、さらに分析を加えて活字化し、公表する予定である。

研究メンバー共同の史料調査として、2024 年 9 月下旬に、研究代表者及び研究分担者で、成菩提院文書の調査を行った。成菩提院文書については、これまでの科研費等で粗方の整理が進んでいたが、今回、これまでの目録の不審箇所のチェックと、「中世１」箱の目録作成、明治大学旧目録（福田榮次郎「『成菩提院文書』の総合的研究」『明治大学人文科学研究所紀要』第 45 冊、1999 年 3 月）との史料照合を行った。また、研究を進めるための史料撮影を進めた。すなわち、幕府機関との関係、末寺群の様相や成菩提院との関係や、それに関連した情報伝達、寺院組合の様相、神仏分離の様相に関するものなどである。また調査に付随して、本研究ならびに今後の研究に関する、知見の交換、打ち合わせを行った。

研究代表者による史料調査として、茨城県立歴史館（2024 年 8 月上旬）、上山市立図書館（2024 年 11 月上旬）、長崎歴史文化博物館（2024 年 12 月下旬）、秋田県公文書館（2025 年 2 月下旬）に

おける史料調査を行った。

茨城県立歴史館においては、幕府や藩の宗教政策に関わる譜代藩の史料として、古河土井家家中潮田家文書、及び常陸笠間牧野家文書の写真帳を調査した。また、浄土宗の檀林であり水戸藩との関係も強い瓜連常福寺の文書につき、住職の日鑑類や檀林関係、法規関係の文書類などを中心に調査した。その他、諸家文書から、いわゆる「宗門檀那請合之掟」や、寺檀争論に関する史料などの調査・撮影を行った。

上山市立図書館においては、譜代藩である上山藩の家臣家の文書である、増戸文庫の閲覧・撮影を行った。増戸文庫では、幕府法令関係史料や、「宗門檀那請合之掟」、などを調査した。さらに、増戸文庫など上山藩関係の史料の特徴として、同藩越後分領支配に関係するものが含まれていることが挙げられ、それに関わるものの調査も行った。これについて、さらに考察を加え、史料紹介を兼ねて「越後における一家一寺制法令の伝播と上山藩」（仮題）として、2025 年度に成稿・公表の予定である。

長崎歴史文化博物館においては、幕府遠国奉行（長崎奉行）支配下の長崎における寺社の把握や、長崎奉行所の寺社方関係の記録や先例書、偽法令などを中心に調査を行った。さらに、個別寺院に関する一件ものなども調査・撮影した。秋田県公文書館においては、久保田藩寺社奉行関係の『寺社奉行掟』など、久保田藩の寺社奉行・寺社行政関係史料、寺社調査関係史料の他、架蔵の地方史料における寺社関係史料、「宗門檀那請合之掟」の撮影も行った。

研究期間内に随時情報共有を行い、以上に述べたように、2025 年度内に上記の研究代表者による論文を発表予定であるほか、2024 年度内に、Ⅳに記した、研究分担者による、17 世紀から 18 世紀における、寺院争論と幕藩領主との関係に関わり、展望を示す（さらには寺院における女性に光を当てる）諸論考や・報告を得た。

４．今後の研究における課題または問題点

上記のように、発表済ないし成稿予定の成果があるが、データベース作成や史料調査等の成果について、そこから導かれる重要な論点に関し、さらなる関係調査・史料撮影、データベースのさらなる作成を加えて、分析をさらに進めて行く必要がある。また、研究の総合化に向けて、さらに議論を進めていく必要がある。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

The purpose of this study is to advance the basic work needed to gain a general perspective on the actual image of "religious policy" in early modern Japan and its diachronic development. The common image of early modern religious policy is that a basic line of religious control was established in the early modern period, centered on the temple and shrine system and the honmatsu system, and that this line remained in place throughout the early modern period. In recent years, however, research has progressed on the politics of temples and shrines in the early modern period, the shogunate's response to interreligious and interdenominational conflicts, and the common idea surrounding the religious system. This study attempts to synthesize the results of such recent research in the form of a collaborative study, and to gain a diachronic understanding of "religious politics," including those that do not deal with "religion" per se.

In addition to analyzing individual cases, one of the basic tasks of this project is to compile a

database of records and precedents related to "religious policy" and the articles contained in these records. In other words, we have compiled a database of articles from the microfilm version of "Shibu Shokusho Ruiju" (historical documents related to temple and shrine magistrates of the Aoyama and Okochi-Matsudaira families, which produced temple and shrine magistrates). In addition, we catalogued and photographed documents held by the Joubodaiin in Kashiwabara, Omi Province, which became an important source for this study.

What's more, the principal investigator collected historical documents relating to the policies of temples and shrines of the feudal lords of the Bakufu domain at the Ibaraki Prefectural Museum of History and the Kaminoyama City Library. He also collected historical documents on the administration of temples and shrines by Nagasaki magistrates at the Nagasaki Museum of History and Culture. In addition, he conducted a survey of archives related to the administration of temples and shrines by the Tozama domain at the Akita Prefectural Archives. In each of these researches, He also collected fake laws and regulations.

Based on the results of the databases and surveys, the principal investigator plans to publish a paper on the policies of the feudal lords of the Tokugawa shogunate regarding the relationship between temples and danka. The sub-researcher has presented a paper and an oral report on the relationship between temple disputes and the feudal lords of the Bakufu domain, and has presented some perspectives on the relationship.

大本『般若心経』注釈書の文献学的研究

Philological Study of Commentaries on the Long Heart Sūtra

研究代表者　堀内俊郎（東洋大学文学部東洋思想文化学科）
研究分担者　渡辺章悟（東洋大学・名誉教授、東洋大学・東洋学研究所客員研究員）
現銀谷史明（東洋大学・東洋学研究所客員研究員）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①『般若心経』
②大乗経典
③般若波羅蜜
④空
⑤チベット

Ⅲ）2024 年度交付額／450,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

【論文】・堀内俊郎「ヴィマラミトラの『般若心経』注後半部について―マントラと般若波羅蜜多―」『印度学仏教学研究』（印刷中、査読あり）

・堀内俊郎「ヴィマラミトラの『般若心経』注の最後部について」『東洋学研究』62, 191-209, 2025 年 3 月

【学会発表】堀内俊郎「ヴィマラミトラの『般若心経』注後半部について―マントラと般若波羅蜜多―」日本印度学仏教学会第七十五回大会（於駒澤大学）九月七日

【講演】

堀内俊郎「ヴィマラミトラの『般若心経』後半部解釈―般若波羅蜜とマントラについて―」東洋学研究所二〇二四年度第四回研究発表例会（於東洋大学）十月五日

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、大本『般若心経』（以下『心経』）を以下の二つの側面から考察するものである。

『心経』は、日本の仏教に大きな影響を与え、現代においても最も広く読まれている仏典の一つであるが、この経典には「大本」と「小本」の二つのヴァージョンが存在する。玄奘訳で広く知られている『心経』は短いほうの小本にあたるが、一方、チベットにおいて流布したのは大本である。玄奘訳の『心経』が「観自在菩薩」という語から始まるのに対し、大本は他の経典と同様に「如是我聞」で始まり、その末尾にも他の経典と同様の結語が並んでいる。

大本の『心経』は、玄奘訳の小本よりも内容が詳しいだけでなく、チベットにおいてはその伝統的な注釈法に基づいて解釈されてきた点が注目される。同一の経典に対するチベットの伝統的解釈の解明は、それ自体として学術的意義を有するのみならず、これまで玄奘訳を中心に捉えられてきた日本人の『心経』観を相対化する可能性を持つ。

第二に、明治期において日本人はチベットやパーリ語の仏教伝統に触れ、『心経』に関しても従来の小本のみならず大本の重要性を認識するようになった。特に能海寛は大本の翻訳を著し、近代日本において最初期に大本『心経』を受容した日本人の一人であり、興味深い。

２．研究方法

本研究は、基本的には研究代表者が近年継続して行ってきた研究の延長線上に位置づけられる。チベットにおける『心経』注釈の伝統のなかで最も影響力を持つのは、インド出身のヴィマラミトラによる注釈である。彼はチベットに渡り、『心経』の講義を行い、その講義録がチベット語訳として現存している。後代にはそれに対するさらなる注釈（いわゆる複注）も多数作成された。

先行研究は存在するが、チベット語の解釈に誤りが多く、文意の取り違えがしばしば見受けられるため、筆者が改めてこれを取り上げた。加えて、文献研究においてはテキストの校訂作業が極めて重要であるが、本注釈に対する校訂テキストはこれまで存在していなかった。したがって、本研究ではチベット語の三つの版を用いて校訂を行い、あわせて引用されている経論についても広く調査を行い、その成果を校訂テキストおよび翻訳に反映させた。

３．研究経過および成果の概要

今年度は、ヴィマラミトラによる『心経』注釈の最後部について検討を行い、学会や東洋大学東洋学研究所において発表を行った。あわせて、2 本の論文を公刊した。主な内容は、『心経』前半部と後半のマントラ部との関係についてのヴィマラミトラの理解に関するものである。

『心経』の最後部には「ガテー・ガテー…」で始まるマントラがあり、これを『心経』の本体とみなす立場も存在する。これに対し、ヴィマラミトラは、「それゆえ、舎利弗よ、“般若波羅蜜多は、大いなるマントラであり、（中略）顛倒がないから真実であり、般若波羅蜜多というマントラとして妥当である”と知られるべきである」と解釈しており、『心経』前半部の内容イコールマントラ部であると解釈したことがわかる。このように、ヴィマラミトラにおける両箇所の関係の理解を明らかにした点が、同論文の主要な成果である。

一方、明治期の日本における大本『心経』の受容については、研究分担者の渡辺が、能海寛研究会の招待により島根県で講演を行い、また同じく分担者である現銀谷は、本研究費を用いてその講演に参加し、能海記念館で調査を行った。そこでは、能海がチベットからもたらした遺物や、現地・波佐の人々に与えた影響について知見を深めた。

４．今後の研究における課題または問題点

本年度をもって、ヴィマラミトラによる注釈の校訂テキスト作成および訳注は完了した。今後はこれを基盤として、ヴィマラミトラ以降のチベットにおける『心経』注釈文献の解明を進め、チベット仏教において『心経』がいかに受容されてきたかを明らかにする予定である。

また、日本における大本『心経』の受容の実態解明も今後の課題である。

以上の二つの側面を統合することにより、『心経』がチベットおよび日本の仏教に与えた影響を総合的かつ俯瞰的に明らかにしていきたい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

This study focuses on the so-called “Long Version” (daihon) of the Heart Sūtra (Prajñāpāramitāhṛdaya), examining it from two primary perspectives. First, while the version widely known in Japan through Xuanzang’s translation is the “Short Version” (shōhon), the version transmitted in Tibet is the more extensive “Large Version.” Unlike Xuanzang’s version, which begins with “The Avalokiteśvara Bodhisattva,” the Large Version opens with “Thus have I heard” and concludes with phrases typical of other sūtras. Not only does this version contain more detailed content, but it has also been interpreted within the framework of traditional

Tibetan exegesis. Clarifying these Tibetan interpretations is valuable in itself and also contributes to relativizing the Japan-centered view of the Heart Sūtra shaped around Xuanzang's text.

Second, during the Meiji period, Japanese Buddhists encountered Tibetan and Pāli traditions and began to recognize the importance of the Large Version. Notably, Nōmi Yutaka produced a direct translation from the Tibetan, contributing to the reception of the Large Version in modern Japan.

This research builds on the principal investigator's ongoing studies, particularly focusing on the influential Tibetan commentary by Vimalamitra, an Indian scholar who taught the Heart Sūtra in Tibet. His lectures were translated into Tibetan, and many sub-commentaries were produced in later generations. Due to inaccuracies in previous studies, a re-examination of the Tibetan text was undertaken. A critical edition was prepared using three Tibetan recensions, incorporating parallel sources cited in the commentary.

In the current fiscal year, research focused on the final portion of Vimalamitra's commentary, resulting in two oral presentations and two published articles. These studies examined the connection between the main body of the Heart Sūtra and its mantra, clarifying Vimalamitra's interpretation of that relationship.

Regarding the Japanese reception, co-investigator Watanabe delivered a lecture on Nōmi in Shimane at the invitation of a local study group, while another co-investigator, Gengindani, conducted fieldwork at the Nōmi Memorial Hall to examine the relics he brought back from Tibet and his impact on the local community.

Going forward, the project aims to analyze later Tibetan commentaries and further clarify the reception of the Large Version in Japan, with the ultimate goal of offering a comprehensive view of how the Heart Sūtra has influenced both Tibetan and Japanese Buddhism.

租税教育と租税リテラシー
～意識・行動への影響に関する計量経済分析～（和題）
Tax Education and Tax Literacy
- Econometric Analysis of the Impact on Attitudes and Behavior（英題）

研究代表者　大野　裕之（経済学部国際経済学科）
研究分担者　林田　実（熊本学園大学経済学部経済学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①租税教育
②金融教育
③租税知識
④金融知識
⑤税務行政の DX 推進

Ⅲ）2024 年度交付額／389,000　円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
2025 年度中に実施予定（日本応用経済学会 2025 年秋季大会口頭発表（2025 年 11 月予定）または日本財政学会第 82 回大会（2025 年 10 月予定））

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

学校現場における租税教育は、戦後まもなくスタートし今日まで拡充してきている。しかしながら、その効果を定量的に検証した本格的な学術的研究はいまだ行われていないのが現状である。また、納税者が租税に関する一般的な知識－租税リテラシー―をどの程度保有しているかを測定した研究もない。本研究は、独自のアンケート調査によって、租税教育経験の有無や租税リテラシーの程度を調査し、両者の関係や、それらが納税者の租税倫理や増税の許容度、資産選択行動等の意識や行動に如何なる影響を与えているかを、計量経済学の手法を用いて分析する。

２．研究方法

まず、インターネット・アンケート調査のデザインをする。すなわち、質問内容を決め、質問の仕方（選択肢の作り方や実額の入れ方など）を、これに続く分析手法を意識しながら決定する。この段階では、発注先の調査会社を決め、担当者と相談しながら進める必要があった。過去に別の共同研究で用いた（株）楽天インサイトとした。

インターネット・アンケート調査実施後は、その個票データを用いて記述統計量を吟味し、統計的・計量経済学的分析を行う。実額を問う質問を目的変数に据える場合を除き、分析対象となる目的変数は選択肢を選択する質問とするが、その場合、用いる統計的・計量経済学的手法は、ロジットモデル、順序ロジットモデルの推定になる。

分析が進む中および終了後には、学会発表を行い、得られた推定結果を論文にまとめて公刊する。

３．研究経過および成果の概要

前述の通り、最初の課題はアンケートで問う質問の決定であったが、調査会社と打ち合わせる中、限られた予算の中で何を尋ね、何を尋ねないか、尋ねる場合にはどういう聞き方がコスト的によいかなど様々な検討課題が生じた。また、アンケートの具体的な実施方法が想定していたものと異なっていたため、結果的にこのプロセスがたいへん煩雑で時間を消費するものとなってしまった。設問決定、アンケートの実施が大幅に計画より遅れることとなった。

もうひとつ問題となったのが、最重要変数である租税教育経験の有無と、それに次ぐ重要変数である金融教育経験の出現確率であった。予算が限られていたためデータ回収数を大きくすることはできない中、分析に耐えるだけの標本数を確保できない可能性が出てきた。これに対し、調査会社の提案で無料の本調査の前に、出現確率調査を実施することにした。それをもとに、租税教育経験の有無と金融教育経験の有無で 2×2 のマトリクスを作り、４つのセルで同数のサンプルを集めることとし、漸くアンケート実施にこぎつけることができた。尚、こうした方法をとる場合、全体サンプルが全国民代表性を失うため、分析では出現確率に応じた重みづけが必要となった。最終的には、質問数 20、サンプル数 800 となったが、これでも予算の 95%以上をつぎ込むことになった。

アンケート調査の実施が年明けにずれ込んでしまったため、2025 年 3 月 15 日までには十分な分析を進めることができなかった。2025 年度に入ってからも追加の分析を行い、また既に実施した分析の拡充・ポリッシュアップを行っていく。それでも、以下のような興味深い分析結果がいくつか、暫定的ながら得られている。

①租税教育経験者の割合は概ね 5%程度だと判明した。租税教育の推進役の国税庁も発表していない、もしくは把握すらしていない、租税教育経験の割合が初めて明らかになった。

②金融教育経験者の割合は概ね 7%程度である。これは日本証券業協会の行う『証券投資に関する全国調査』（サンプル数 7,000）で得られている数字と概ね同じである。

③国税庁の DX 事業推進の認知度はおよそ 33%で、当初の予想よりも高かった。昨今進んでいる電子納税（e-Tax）の影響と解釈できる。

⑤国税庁の DX 推進事業への賛否は、肯定的回答 38%、否定的回答 13.5%ながら、「どちらとも言えない」が 48%となり、予想通り一定の躊躇が認められた。プライバシーへの懸念であろう。

⑥OLS 分析の結果、金融知識、租税知識に対して、それぞれ金融教育経験、租税教育経験は有意に高める効果を有している。

⑦重み付きロジットモデル分析結果、DX の認知度は、金融教育経験、租税教育経験のどちらも有為に高める効果を持つ。

４．今後の研究における課題または問題点

今回の研究における最大の課題は、十分な研究予算を得られなかったため、サンプル数が 800 と小さくなってしまったことである。そのため、出現確率の小さい、租税教育経験、金融教育経験に十分なサンプル数を得るために、サンプル全体の全国民代表性を犠牲にせざるを得なかった。また、資金不足は質問数にも影響を与えた。例えば、株式保有、債券保有、投信保有、信託保有など資産選択のパターンをいろいろ聞きたかったが、それらは全て断念した。また、租税教育経験、金融教育経験を説明変数として利用する以上、優遇税制制度である確定拠出年金（企業型、個人型）や NISA（一般、つみたて、ジュニア）も細かく尋ねたかったが、これも断念し、単に確定拠出年金または NISA の利用の有無を聞くことにとどめた。同様の理由から、１で言及した、租税倫理や増税の許容度に関する質問も断念した。

将来の研究ではこれらの課題を克服するため、科学研究費補助金の獲得を目指したい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Tax education in Japanese schools began shortly after World War II and has since expanded, yet no comprehensive academic study has quantitatively assessed its effectiveness. Nor has there been research measuring taxpayers' general knowledge of taxation—tax literacy. This study investigates the presence of tax education experiences and the level of tax literacy among individuals through an original survey, analyzing their relationship and impact on taxpayers' tax ethics, tolerance for tax increases, and asset selection behavior using econometric methods.

The research started with designing an internet-based survey, determining questions and response options while considering subsequent analytical methods. Rakuten Insight Co., Ltd., a company used in prior collaborative research, was selected as the survey provider. After conducting the survey, raw data are to be analyzed through descriptive statistics and econometric techniques, primarily logit and ordered logit models, except when real monetary values were the dependent variable. Results are then to be presented at academic conferences and compiled into published papers.

Challenges emerged during the survey design phase. Budget constraints forced careful prioritization of questions, and the process became time-consuming due to discrepancies between planned and actual implementation methods, delaying the survey significantly. Another issue was ensuring sufficient sample sizes for key variables—tax and financial education experiences—given their low occurrence rates and limited budget. To address this, a preliminary survey estimated these rates, enabling a 2×2 matrix design to balance samples across four groups. This approach, however, sacrificed national representativeness, requiring probability-weighted analysis. The final survey included 20 questions and 800 respondents, consuming over 95% of the budget.

Delayed to early 2025, the survey left insufficient time for full analysis by March 15, 2025. Preliminary findings include: (1) about 5% of respondents had tax education, a figure previously untracked by the National Tax Agency; (2) 7% had financial education, aligning with Japan Securities Dealers Association survey; (3) 33% were aware of the Tax Agency's digital transformation (DX) efforts, higher than expected, likely due to e-Tax adoption; (4) DX approval was 38% positive, 13.5% negative, with 48% neutral, reflecting privacy concerns; (5) OLS analysis showed tax and financial education significantly boosted respective knowledge; (6) weighted logit models indicated both education types enhanced DX awareness.

The primary challenge was insufficient funding, limiting the sample to 800 and sacrificing representativeness. Future research aims to secure larger grants to expand sample size and question scope, including asset choices and tax-related attitudes, which were curtailed due to budget constraints.

女性の政治参画と地方行財政の効率性（和題）

Women's Political Participation and the Efficiency of Local Government Finance（英題）

研究代表者　石田　三成（経済学部経済学科）
研究分担者　米岡　英眞（奈良県立大学）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①女性首長
②選挙
③RDD (Regression Discontinuity Design)
④財政支出
⑤代表性

Ⅲ）2024 年度交付額／　250，000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

・石田三成（2025）「女性首長の誕生が自治体財政に与える影響」財団法人自治総合センター『地方分権に関する基本問題についての調査研究会・専門分科会』にて報告（2024 年 10 月 11 日）
・石田三成（2025）「女性首長の誕生が自治体財政に与える影響」財団法人自治総合センター『地方分権に関する基本問題についての調査研究会・専門分科会報告書』として刊行予定（2025 年 3 月）

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、日本の市区町村における女性首長の誕生が自治体財政に与える影響を実証的に検証するものである。2024 年現在、日本はジェンダー・ギャップ指数で世界 146 か国中 118 位と、先進国の中でも男女格差が大きく、特に政治分野で女性の参画が著しく遅れている。そうした中で、女性の政治参画の増加が政治的意思決定にどのような影響を及ぼすかが重要な関心事となっている。

女性の政治参画は、社会保障や教育、福祉といった社会的関心事項を重視する傾向があるとされており、これが公共政策に具体的な影響を及ぼす可能性がある。本研究は、こうした仮説のもと、市区町村長選挙において僅差で女性候補が当選したケースを活用して、女性首長の誕生が地方財政に及ぼす因果的効果を明らかにすることを試みた。

２．研究方法

本研究では、回帰不連続デザイン（RDD: Regression Discontinuity Design）という準実験的手法を用いる。これは、女性候補と男性候補が接戦を繰り広げた市区町村に限定し、わずかに女性が勝利した自治体（処置群）と男性が勝利した自治体（対照群）を比較することで、女性首長の誕生による影響を識別するものである。

RDD の中でも、女性候補の得票率が男性候補を上回ったか否かが唯一の処置基準となる Sharp RDD を用いた。主要なアウトカム指標としては、教育費、総務費、衛生費、土木費などの一人当たり支出と、実質収支などを採用し、2012～2021 年度のデータを分析対象とした。

３．研究経過および成果の概要

RDD 分析の結果、統計的に有意な変化が認められたのは「一人当たり教育費」のみであり、女性首長が誕生すると教育費が有意に増加することが判明した。具体的には、女性候補が僅差で勝利した自治体においては、男性候補が勝利した自治体と比較して、年間で約 20,000～25,000 円の教育費の増加が確認された。

この傾向はロバストネス・チェック（帯域幅の変更やモデル仕様の違い）やプラセボ・テストでも再確認されており、頑健性の高い結果とされる。他の支出（例えば土木費や衛生費、実質収支など）については、一貫した有意な効果は確認されなかった。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究の主な制約は、分析対象が「僅差選挙に限定されている点」である。このため、結果の一般化には慎重な解釈が求められる。また、女性首長が地方行政に与える影響は、財政支出だけでなく政策内容や施策の実効性といった非財政的な側面にも及ぶ可能性がある。

さらに、女性の代表性は首長だけでなく議会や幹部職員など組織全体のジェンダーバランスの影響も受けるため、今後は地方議会における女性議員の比率や、自治体職員の構成なども加味した分析が求められる。加えて、財政支出の「中身」や政策成果（アウトカム）に関する指標を活用することで、より詳細な理解が得られると期待される。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Title: The Impact of Female Mayors on Local Government Finance in Japan

This study empirically investigates whether the election of female mayors in Japanese municipalities affects local government finances. Despite gradual progress in women's political participation, Japan still ranks low globally in gender equality, particularly in the political domain. The central question is whether increasing female representation leads to substantive differences in fiscal policy, especially in education and welfare sectors.

To answer this, the author employs a **Regression Discontinuity Design (RDD)** using data from mayoral elections held between FY2012 and FY2021. The key idea of RDD is to compare municipalities where female candidates narrowly won elections (treatment group) with those where male candidates narrowly won (control group), treating the vote margin (Margin of Victory) as the assignment variable. The study focuses on "Sharp RDD," assuming a precise cutoff where women win if their vote margin is zero or higher.

The analysis uses per capita expenditures in various sectors (e.g., education, welfare, infrastructure) and fiscal balance indicators, derived from Japan's Ministry of Internal Affairs and Communications. Additional covariates such as population size and age demographics are included to improve estimation accuracy.

Findings show a statistically significant and robust increase in per capita education expenditure in municipalities led by female mayors. The increase ranges between ¥20,000 and ¥25,000 per person per year. These results hold under various model specifications and robustness checks, including placebo tests with false cutoff values.

No consistent or significant effects are found on other fiscal indicators or expenditure categories, suggesting that the impact of female leadership is more targeted rather than

systemic. The findings align with international research that indicates female politicians often prioritize education and child welfare.

However, the study acknowledges limitations. Since RDD focuses only on close races, the results may not generalize to all municipalities. Additionally, local governance outcomes might also be influenced by the gender composition of the municipal council and administrative staff, not just the mayor. Hence, future research should consider broader measures of gender representation and policy outcomes beyond fiscal figures.

In conclusion, this study offers evidence that electing female mayors can lead to measurable policy shifts—specifically increased investment in education—thereby contributing to discussions on gender equality and effective governance in Japan's local administrations.

高等観光教育の質検証に向けた評価指標の考察

Development of Evaluation Indicators for Assessing Higher Tourism Education

研究代表者　栗原　剛（国際観光学部国際観光学科）
研究分担者　内田　彩（国際観光学部国際観光学科）
研究分担者　杉本興運（国際観光学部国際観光学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①教育の質
②観光教育
③高等教育
④観光学のコンピテンシー
⑤ライフストーリーインタビュー

Ⅲ）2024 年度交付額／420,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

栗原剛，新庄瑳やか，内田彩，杉本興運，佐野浩祥（2025）観光学のコンピテンシーとは何か? 卒業生インタビューを踏まえた考察, 観光学研究, 東洋大学国際観光学部, 第 24 号, pp.13-31.

新庄瑳やか，栗原剛（2024）高等観光教育の効果検証に向けた評価指標の考察，第 39 回日本観光研究学会全国大会学術論文集，pp.248-251

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

新型コロナウイルス感染症は、世界の観光需要を消滅させただけでなく、観光サービス供給側にも甚大な被害をもたらした。コロナ禍以前から観光業は低い生産性の課題が指摘され続け、人材が集まらず、最近の観光需要の急速な回復に供給が追い付かない事態に直面している。観光立国を目指すわが国にとって、安定した観光人材の輩出が急務であり、高等観光教育の果たすべき役割が大きくなっているといえるだろう。観光学は学際的な学問分野であり、観光系の大学では概ね共通して幅広い授業科目や演習でのフィールドワーク等、多様なプログラムが提供されている。加えて、学生に観光学部への進学理由を尋ねると「何となく面白そう、楽しそう」との声が概して多く、高等観光教育が提供するカリキュラム、プログラムが、これからの社会や観光産業で求められる能力に対してどれだけ貢献しているかが見えにくい。本研究は、「学生にとって大学でのどのような観光教育や経験が、学位の質を高めるか」「質を測る上での観光学のコンピテンシーとは何か」を目的に、1）高等観光教育の質を検証するための評価指標の開発、2）パネル調査による観光教育の質検証の二つの研究課題に取り組み、開発した指標をもとに経年的に観光教育の質をモニタリングできる仕組みを観光系大学に横展開することを最終目標とする。

２．研究方法

観光教育の質に着目すると、大学ではなく高等学校を対象とした研究や、職業訓練としての専門学校を対象とし、分析評価を行っている研究がある点、コロナ禍を契機とした高等観光教育の見直しについて問う論文がみられる点は観光教育ならではの特徴であると考えられる。観光教育に限らない学びの質保証については、山田によるアメリカの研究が有力である。山田は、UCLA 高等教育研究所で行われている CIRP (Cooperative Institute Research Program 新入生調査)と CSS (College Senior Survey 上級生調査)を参考に日本版を開発し、現在は大学 IR コンソーシアムの会員 64 大学が学生調査と卒業生調査を実施しており、学びの質を検証可能である。ただし、この調査は観光教育カリキュラム内の履修パターンや留学、ボランティア等の学外経験等、観光教育の特徴である幅広い授業科目やフィールドワーク等の多様なプログラムから培われる観光学のコンピテンシーを評価できるものではない。また、国内外の関連する研究をみると、高等教育の質を卒業後の給与水準等、特定の指標で検証したものや一時点のクロスセクションデータで評価するものが多く、コーホート分析等経年的な変化を捉える研究も一部あるが、中長期の視点で高等教育の質を検証された研究はみられない。そのため、本研究では 1) 高等観光教育の質を検証する評価指標を作成し、2) パネル調査を通じた観光教育の質検証の二つの研究課題を達成するために、(a)ロジックモデル、(b)モニタリング、(c)データ解析の三つの研究にて構成される。

３．研究経過および成果の概要

研究内容 1)評価指標の開発に先立ち、高等観光教育が目指す人材育成の全体像を理解するために、観光学のコンピテンシーとは何かを問いとした検討をおこなった。そのために、国際観光学科が設置された 2001 年度入学以降の卒業生 8 名を対象にライフストーリーインタビューを実施した。インタビューで得られたテキストデータをコード化し、コードの意味内容をもとに KJ 法を援用して創造的統合をおこなったところ、観光学のコア・コンピテンシーとして「考える力」と「コミュニケーション力」の二つに集約できることを明らかにした。この研究成果は、2025 年 3 月発行の観光学研究に公表した。

一方、研究内容 2)パネル調査に関しては、国際観光学部生の初年次、卒業時、卒業後の 3 つの時点で同一個人を対象としたアンケート調査により、学生の学内外での学びや経験を通じた成長を把握し、したがって高等観光教育の効果検証を目指すものである。今年度は初年次調査を設計し、2024 年 11 月に調査をおこなった。その結果、例えば国際観光学部生であっても入学後の国内外への旅行機会には差が認められ、それには入学前の旅行経験が影響している可能性を明らかにした。この研究成果については 2024 年 12 月の日本観光研究学会にて報告した。

４．今後の研究における課題または問題点

1)と 2)の研究内容は相互に関連しているが、次のステップとして卒業時調査の設計があげられる。ここでは、学部が掲げる 5 つのディプロマ・ポリシー到達度を客観的に計測できることが望ましく、まずはロジックモデルによりディプロマ・ポリシーを評価するための指標を論理整合的に構築していく必要がある。本研究では、研究代表者および研究分担者による評価指標の開発をおこない、その後学部専任教員から広く改善のためのフィードバックを依頼する予定である。また、並行してディプロマ・ポリシー達成度を卒業生自身に評価してもらい、どのような観点で彼らは自己の成長を評価するのか把握し、評価指標開発の参考にする予定である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Since Japanese government seeks to develop tourism as a leading industry, there is an urgent need to develop highly skilled tourism human resources, and higher tourism education is required to make contributions than ever before. It is important to quantitatively assess that degree recipients can demonstrate their abilities required by society. Although a common survey platform that contributes to quality assessment of learning has been established, tourism study is interdisciplinary and consists of a wide range of research fields, and diverse programs such as fieldwork and internship are developed, making it difficult to investigate with existing survey systems. This study aims to develop evaluation indicators to assess the quality of higher tourism education and to assess the quality of tourism education through a panel survey.

Prior to developing evaluation indicators, we conducted research into the question of what tourism studies competencies are in order to understand the overall picture of the human resource development that higher tourism education aims for. Life story interviews were conducted with eight graduates, and it was revealed that the core competencies of tourism studies can be summarized as "thinking ability" and "communication ability." Meanwhile, the panel survey aims to understand the growth of students through their learning and experiences both on and off campus by conducting questionnaire surveys of the same students at three points in time: in their first year of study, at graduation, and after graduation. This year, a first-year survey was designed and conducted in November 2024. As a result, it was found that, for example, even among students of the International Tourism Management, there are differences in domestic and international travel opportunities after enrollment, and it was suggested that this may be influenced by travel experiences before their admission.

The next step of our study is to design a graduation survey. It is desirable to be able to objectively measure the achievement of the five diploma policies set by the faculty, it is necessary to logically construct indicators for evaluating the diploma policies using a logic model. In this study, the research director and co-researchers will develop evaluation indicators, and then we plan to request feedback for improvement from full-time faculty members of the faculty. In parallel, we will have graduates themselves evaluate their achievement of the diploma policies to understand from what perspective they evaluate their own growth.

プラス鎖 RNA ウイルス複製阻害薬剤創出基盤の確立

（Development of an inhibitor of positive-strand RNA virus replication）

研究代表者　加藤 悦子（食環境科学部　食環境科学科）
研究分担者　池田 和由（理研）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①　抗ウイルス薬
②　ヘリカーゼ
③　^{19}F NMR
④　フラグメントスクリーニング
⑤　インシリコ解析

Ⅲ）2024 年度交付額／　1980 千円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1. ^{19}F NMR フラグメントスクリーニングによるウイルススーパーファミリー1 ヘリカーゼの阻害剤開発　中條さくら、池田和由、加藤悦子　東洋大学キャンパス間合同研究交流会　2024年9月7日　ポスター発表
2. フラグメントスクリーニングによるウイルスヘリカーゼの阻害剤開発　中條さくら、池田和由、加藤悦子　第 68 回日本薬学会関東支部大会　2024 年 8 月 20 日
3. ウイルスヘリカーゼを標的とした ^{19}F NMR によるスクリーニングと構造活性相関　中條さくら、神野智司、三島夕佳、米澤朋起、松村浩由、池田和由、加藤悦子　構造活性相関シンポジウム　2023 年 11 月 20 日
4. ウイルススーパーファミリー1ヘリカーゼを標的とした^{19}F NMRフラグメントスクリーニングとドッキング計算による評価　中條さくら、神野智司、三島夕佳、米澤朋起、松村浩由、池田和由、加藤悦子　2024年度工業技術研究所研究発表会　ポスター

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

ウイルスは人類にとって大きな脅威であり、抗ウイルス薬の開発は急務である。ウイルスを含む生物の多くの遺伝子はヘリカーゼをコードしており、アミノ酸配列の類似性と保存されたヘリカーゼモチーフに基づいて 6 つのスーパーファミリー（SF）に分類されている。ウイルスのヘリカーゼは SF1～3 ヘリカーゼをコードしており、その中でも SF1 ヘリカーゼは新型コロナウイルス、麻疹ウイルスなどの農業学的、臨床的に重要な多くの植物や動物ウイルスにコードされている。我々は、トマトモザイクウイルス（ToMV）の SF1 ヘリカーゼ（ToMV-Hel）の構造をターゲットとし *in silico* スクリーニングを行い、ToMV の複製を阻害するシード化合物を見出すことに成功した。これらは同じ SF1 ヘリカーゼ構造を持つコロナウイルスや E 型肝炎ウイルスの複製も阻害した（特願 2014-122881）。活性の弱さから市販化には至らなかったが、この結果はウイルス間共通のドメイン構造をベースとして見出した薬剤の有効性を示すものである。我々は ^{19}F NMR によるフラグメントスクリーニング（^{19}F NMR FS）の多くの経験や解析データの蓄積と、プラス鎖 RNA ウイルスの創薬開発の経験を同時に有していることから、これらを組み合わせた新たな抗ウイルス薬の開発を目指している。本申請課題では SF1 ヘリカーゼを含むト

マトモザイクウイルス（ToMV-Hel）、豚流行性下痢ウイルス（PEDV-nsp10）、ベネゼエラ馬脳炎ウイルス（VEEV-nsp2）に着目して研究を進めた。

２．研究方法

① **^{19}F NMR FS によるヒットフラグメントの探索**　標的タンパク質(ToMV-Hel、PEDV-nsp1、VEEV-nsp2)に対して、^{19}F NMR FS を行い、ヒットフラグメントを選抜し、それぞれの標的に対する共通性や特異性を評価する。

② **ヒットフラグメント化合物の解析**　^{19}F NMR FS によるヒットフラグメントの中には非特異的な結合をするフラグメントが含まれることが予想される。これらの中から、以下の方法により標的のポケットに結合し、ウイルスを阻害することが期待される有用フラグメントを選抜する。I)ファーマコフォア（相互作用に重要な特徴：正・負電荷、芳香環等）によるクラスタリング解析を行う（我々は、^{19}F NMR FS によるヒットフラグメントから、この解析法がより有用なフラグメントを選抜できることを報告している（Ikeda et al., J. Med. Chem, 2021））。II) ^{19}F NMR FS によるヒットフラグメントについて、インシリコによるドッキングシミュレーションを行い、結合構造を精査する。これらの結果を相互的に評価し、有用フラグメントを選抜する。

３．研究経過および成果の概要

本研究では ^{19}F NMR FS の結果、減少率が 20%以上の化合物をヒット化合物とし、ToMV-Hel、PEDV-nsp10、VEEV-nsp2 に対して、それぞれ 19、20、28 化合物のヒットフラグメントを選抜した。次に、VEEV-nsp2 についてポケットの探索を行った。スコアの上位 2 つに NTP 結合部位と RNA 認識部位のポケットが検出された。これらのポケットについて、それぞれ ^{19}F NMR FS により選抜されたヒット化合物のドッキング計算を行った。RNA 認識部位のポケットに対するドッキング計算の結果、すべての標的に対して ^{19}F FS による NMR 信号の減少率とドッキングのスコアには相関が無いことが分かった。一方、NTP 結合部位のポケットに対するドッキングでは、ToMV-Hel および VEEV-nsp2 では相関が見られた。このことから、^{19}F FS により選抜されたヒット化合物は NTP 結合部位に結合する化合物が多いことが示唆された。この結果は、^{19}F NMR FS による実験結果とドッキング計算の結合親和性の予測が、標的のタンパク質構造を考慮することにより相関があることを明らかにした。

４．今後の研究における課題または問題点

^{19}F FS ではタンパク質の活性などは測定できないため、今後は実際にヘリカーゼ活性などの測定を行い、創薬に有力な化合物を選抜する予定である。これらの結果をまとめて論文発表を行う予定である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Viruses are a major threat to mankind and the development of antiviral drugs is urgently needed. Many genes of organisms, including viruses, encode helicases, which are classified into six superfamilies (SF) based on amino acid sequence similarity and conserved helicase motifs. Viral helicases encode SF1-3 helicases, of which the SF1 helicase is encoded by many agronomically and clinically important plant and animal viruses, including novel coronaviruses and measles virus. As we have a lot of experience and the accumulation of analytical data in ^{19}F NMR fragment screening (^{19}F NMR FS) and drug development experience with plus-stranded RNA viruses, we aim to develop new antiviral drugs by combining them. In this project, we focused on the SF1 helicase domain of tomato mosaic virus (ToMV-Hel), porcine coronavirus (PEDV-nsp10) and Venezuelan equine

encephalitis virus (VEEV-nsp2). In this study, ^{19}F NMR FS results showed that compounds with a decrease of more than 20% were designated as hits, and hit fragments of 19, 20 and 28 compounds were selected for ToMV-Hel, PEDV-nsp10 and VEEV-nsp2, respectively. A pocket search was then performed for ToMV-Hel. Pockets of NTP binding sites and RNA recognition sites were identified in the top two scores. For each of these pockets, docking calculations were performed with the hits selected by ^{19}F NMR FS. The docking calculations for the RNA recognition site pockets showed that there was no correlation between the percentage decrease in NMR signal by ^{19}F NMR FS for all targets and the docking scores. The results of the docking calculations for the NTP binding site pockets showed that there was no correlation between the decrease in NMR signal and the docking scores. On the other hand, docking to the pocket of NTP-binding sites showed a correlation for ToMV-Hel and VEEV-nsp2. This suggests that many of the hit fragments selected by ^{19}F NMR FS may be bind to the NTP pocket. The 19F NMR FS hit fragment may bind to the target but not inhibit its activity, so we plan to measure the helicase inhibitory activity to select promising compounds for drug discovery. These results will be compiled and published in a paper.

科学的表現力の育成を目指す教材開発と学習評価を通した教員研修の在り方の研究（和題）

Research on the Approach to Teacher Training through the Development of Teaching Materials and Learning Assessment Aimed at Fostering Scientific Expressive Skills（英題）

研究代表者　後藤　顕一（食環境科学部食環境科学科）
研究分担者　伊藤克治（福岡教育大学教育学部）
真井克子（国立教育政策研究所　研究開発部）
研究分担者　野内　頼一（日本大学　文理学部）
研究分担者　高橋　三男（大妻女子大学　家政学部）
研究分担者　金児　正史（帝京平成大学　人文社会学部）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日
Ⅱ）キーワード／①Science Education
②Quantitative Treatment
③Textbook
④Science

Ⅲ）2024 年度交付額／　500，000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
日本科学教育学会
科学教育における数量の扱われ方後藤顕一（東洋大学）何佳敏（東洋大学附属牛久中・高等学校）孔泳泰（晋州教育大学校）鮫島朋美（東京学芸大学附属国際中等教育学校）寺谷敞介（東京学芸大学名誉教授）野内頼一（日本大学）
モデルベース思考を育成する科学的探究と測定値の信頼性寺谷敞介（東京学芸大学名誉教授）後藤顕一（東洋大学）鮫島朋美（東京学芸大学付属国際中等教育学校）北川輝洋（千葉県立幕張総合高等学校）何佳敏（東洋大学）孔泳泰（晋州教育大学校）野内頼一（日本大学）生尾光（東京学芸大学）
韓国の教員養成大学において「データサイエンス」活動を取り入れた理科授業の実践孔泳泰（晋州教育大学校）後藤顕一（東洋大学）
中国新学習指導要領における科学探究にて扱われる数学リテラシーの位置づけ何佳敏（東洋大学牛久中・高等学校）後藤顕一（東洋大学）孔泳泰（晋州教育大学校）寺谷敞介（東京学芸大学名誉教授）鮫島朋美（東京学芸大学国際中等教育学校）野内頼一（日本大学）
国際バカロレア DP 化学における数量の扱い方鮫島朋美（東京学芸大学附属国際中等教育学校）後藤顕一（東洋大学）何佳敏（東洋大学牛久中・高等学校）孔泳泰（晋州教育大学校）野内頼一（日本大学）寺谷敞介（東京学芸大学名誉教授）

日本理科教育学会，
相互評価活動の様々な工夫，後藤顕一，山内慎也，熊田憲朗，北川輝洋，田中拓哉，生田依子，上村礼子，伊藤克治，飯田寛志，野内頼一，真井克子
小学校における相互評価活動を取り入れた考察改善の実践(2)，田中拓哉、伊藤克治、真井克子、野内頼一、後藤顕一
相互評価活動と定型化指導を各教科に取り入れる可能性，―論理的な表現に着目して―，山内慎也，郡司賀透，後藤顕一
相互評価活動を用いた学習意欲と表現力の向上，中学校３校での実践において，熊田憲朗，後藤顕一
複数回の相互評価活動の実践と記述の変容。－高等学校化学における実験考察記述の相互評価活動－，北川輝洋，上村礼子，鳥谷部光，佐藤博義，後藤顕一
SSH 高等学校での学校間連携Ⅱ，学校間連携による成果と評価規準考案，生田依子，伊藤克治，後藤顕一，真井克子
相互評価活動におけるコメント評価の記述の傾向，飯田寛志，永野貴嗣，井出悠斗，後藤顕一
大学での立体化学の学習における相互評価活動，伊藤克治，野内頼一，後藤顕一
Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

相互評価活動は、学習者が主体的に学びの質を向上させる重要なツールである。本研究では、相互評価活動を通じて科学的表現力を育成する授業モデルを探求し、さらに学校全体や教科間連携の活用を目的とする。この活動は、学習者自身が評価主体となることで、自己調整や論理的思考を深める力を養う。また、これらの取り組みを通じて成果と課題を明らかにし、教育現場における活用可能性を広げることを目指す。

２．研究方法

本研究では、以下の手法を用いた。まず、学習指導要領に基づき、科学的表現力を強化するための単元計画を作成した。次に、相互評価活動を導入し、学習者同士が評価主体となる場面を設定。具体的には、小学校から大学までの実践事例を対象に、多様な視点からの自己評価および他者評価活動を行い、その影響を分析した。さらに、デジタルツールを活用し、評価の効率化を図りながら、学習者が論理的思考や科学的記述を促進する授業モデルを設計。最後に、全国的に課題である「学習のまとまり」の評価について授業デザインの視点から取り組み、その成果を検証した。

３．研究経過および成果の概要

本研究は、小学校から大学に至る教育機関で相互評価活動を実施し、その実践例を分析してきた。小学校では児童の視点を重視し、地域課題に取り組むことで学びの実践を充実させた。例えば、「水溶液の性質」をテーマとした単元では、児童が観察・実験を行いながら、自己評価と他者評価を活用して論理的記述を改善する方法を探った。一方、中学校や高校では、学校間連携に基づくプロジェクト型学習を展開し、SSH（スーパー・サイエンス・ハイスクール）などの枠組みを活用して相互評価活動を効率化させた。大学では、相互評価活動のデジタル化を試み、学生の学修意欲の向上や学びの共有を促進する具体例を報告。これらの取り組みを通じて、学習者が相互評価を活用することで、自己調整や他者への理解を深め、学びの質を向上させる成果が見られた。また、授業デザ

インの工夫により、学習者視点に基づいた教材開発が進められ、相互評価の導入が学習効果を最大化する一助となった。

それぞれの学校種での成果を以下に示す。

小学校 小学校では、児童が主体的に学びを深めるために地域課題をテーマにした学習活動を実施した。「水溶液の性質」を題材にした単元では、観察や実験を通じて考察を行い、自分の考えを深めるプロセスを重視した。相互評価活動を取り入れ、児童間で結果を共有することで論理的思考力と表現力の向上に寄与する成果が確認された。

中学校 中学校では、地域社会との連携による探究型学習を推進した。例えば、「地域環境と科学技術」をテーマに調査結果を論理的にまとめる活動を実施した。生徒間の相互評価活動を導入し、自分の視点だけでなく他者の視点も取り入れた学習活動を展開し、科学的説明能力の向上が見られた。

高等学校 高等学校では、SSH（スーパー・サイエンス・ハイスクール）の枠組みを活用し、協力校との連携を強化した。「プラスチックの環境への影響」をテーマに、実験結果を基にした論文作成活動を実施した。相互評価活動により、分析や記述の精度を高める成果が得られた。

大学 大学では、デジタルツールを活用した相互評価活動を実施した。学生間での意見交換を効率化し、「コメの老化研究」や「環境科学の課題」を題材に研究成果を論理的に記述・共有する活動を展開した。相互評価を通じて学習者の学びが深まり、研究内容の改善に役立てる成果が確認された。

４．今後の研究における課題または問題点

今後の課題として、以下の点が挙げられる。第一に、相互評価活動のデジタル化が進む中で、評価項目の透明性や信頼性を確保する必要がある。現状では、学習者間の評価基準にバラつきが見られ、これを改善するための統一されたフレームワークが必要である。第二に、小学校から大学までの教育機関間での連携が十分ではない点が課題とされる。学習者の発達段階を考慮した評価活動の設計や実践例の共有が求められる。第三に、相互評価活動の影響を測定する指標の標準化が遅れている点が問題点として指摘される。例えば、評価活動を通じた学習効果や科学的表現力の向上を客観的に示すデータが不足しているため、これを補完するための具体的な研究が必要である。第四に、評価を通じて学びの質を向上させるための継続的な教員研修が課題として挙げられる。教員間で相互評価活動の効果や実践例を共有し、教育現場でのモデル化を進めることが重要である。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

Introduction Peer assessment is a vital tool enabling learners to actively improve their learning quality. This research aims to explore teaching models that cultivate scientific expression through peer assessment activities, emphasizing cross-disciplinary collaboration and whole-school involvement. By positioning learners as evaluators, peer assessment fosters self-regulation and critical thinking. The research seeks to identify achievements and challenges, broadening the scope for practical implementation in educational environments.

Methodology The study utilized several methods, beginning with the creation of a unit plan based on curricular guidelines to strengthen scientific expression. Peer assessment was then introduced, encouraging learners to evaluate one another in diverse scenarios from elementary

school to university levels. The analysis encompassed self-assessment and peer reviews, examining their impacts on learning outcomes. Digital tools were employed to streamline evaluation and enhance logical reasoning and scientific writing in classroom designs. Lastly, efforts addressed the nationwide challenge of assessing “learning cohesion” through innovative lesson designs, validating their effectiveness.

Results Peer assessment activities were conducted across various educational institutions, analyzing case studies at each level.

Elementary School: Activities focused on regional issues like “properties of solutions,” with students engaging in observation and experimentation. Peer assessment allowed students to share results, fostering critical thinking and improved scientific expression.

Middle School: Exploration-based learning highlighted partnerships with local communities. For example, projects on “local environments and scientific technology” encouraged logical summarization of findings. Peer assessment helped incorporate diverse viewpoints, enhancing students’ ability to articulate scientific explanations.

High School: Collaborations utilizing the Super Science High School (SSH) framework focused on issues like the environmental impact of plastics. Peer assessment refined students’ analytical precision and report-writing capabilities.

University: Digital tools facilitated peer assessment, enabling efficient exchange of opinions among students. Topics like “rice aging research” and “environmental science challenges” showcased logical writing and shared understanding of research outcomes. Peer assessment deepened learning and contributed to improving research quality.

Overall, learners utilizing peer assessment demonstrated enhanced self-regulation, understanding of others, and improvement in learning quality. Thoughtful lesson design further supported student-centered resource development, proving peer assessment as a valuable means to maximize educational outcomes.

Future Challenges Key challenges include ensuring transparency and reliability of evaluation criteria in digitized peer assessment. Current inconsistencies in evaluation standards require the development of unified frameworks. Additionally, collaboration across educational institutions remains insufficient; designing age-appropriate assessment activities and sharing best practices is essential. There is also a need for standardized measures to objectively evaluate learning effects and improvements in scientific expression. Lastly, continuous teacher training is crucial to enhance peer assessment’s effectiveness, sharing its benefits and methodologies within educational settings.

低酸素環境を利用したトレーニングが内臓脂肪蓄積に及ぼす影響

Effect of exercise training under hypoxia on visceral fat accumulation

研究代表者　今 有礼（健康スポーツ科学部健康スポーツ科学科）
研究分担者　松生 香里（川崎医療福祉大学医療技術学部健康体育学科）
研究分担者　阿藤 聡（健康スポーツ科学部健康スポーツ科学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①低酸素　Hypoxia
②トレーニング　Training
③内臓脂肪　Visceral fat
④肥満 obesity
⑤インスリン抵抗性 Insulin resistance

Ⅲ）2024 年度交付額／500,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表
・第 79 回日本体力医学会大会（2025 年 9 月，滋賀）にて発表予定

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

低酸素環境を利用したトレーニング（低酸素トレーニング）は，有酸素能力を向上させる有効なトレーニング法としてよく知られている．低酸素トレーニングの中でも生活（滞在）を高地あるいは人工の低酸素環境で行い，トレーニングを通常の酸素環境（平地）で行う Living High-Training Low（LHTL）は，低酸素順化のメリット（持久力向上に関わる赤血球・ヘモグロビンの増加等）を得ながら低酸素による運動強度の低下を解消するため，有酸素能力の向上により有効であるとして多くのアスリートに導入されてきた．一方，近年においては，低酸素の利用が有酸素能力の向上だけではなく，肥満などの生活習慣病の予防にも役立つ可能性が報告されている．先行研究において，慢性的な低酸素暴露により内臓脂肪が減少し，インスリン感受性が向上したことが報告されている．また我々は，低酸素環境への滞在により高脂肪食誘発性の内臓脂肪蓄積を抑制することを示してきた．これらの結果は，低酸素が肥満やインスリン抵抗性の改善に有益である可能性を示唆している．有酸素運動が内臓脂肪の蓄積抑制やインスリン感受性の向上に効果的であることは広く認識されている．従って，LHTL は内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性の改善により有効な可能性があると考えられる．そこで本研究では，LHTL が内臓脂肪の蓄積抑制およびインスリン抵抗性の改善に対して相加あるいは相乗効果をもたらすのかを検討をすることを目的とした．

２．研究方法

雄性 C57BL/6JmsSlc マウス（6 週齢）34 匹を対象とし，常酸素環境滞在（LL）群，低酸素環境滞在（LH）群，常酸素環境滞在とトレーニング実施（LLTL）群，低酸素環境滞在とトレーニング実施（LHTL）群，およびコントロール群（C 群）に分類した．LH 群と LHTL 群は，動物実験室

内にアニマルチャンバーを設置し，低酸素コントローラーを用いて酸素濃度を 13%に管理したチャンバー内に 1 日 8 時間で 4 週間滞在させた（トレーニングは常酸素環境で実施）．一方，LL 群と LLTL 群は常酸素環境に 4 週間滞在させた．LLTL 群と LHTL 群は，動物用トレッドミルを用いたランニングトレーニング（速度：18m/min，傾斜角度：15°，時間 60 分）を週 5 日の頻度で 4 週間実施した．なお，実験期間中は LL 群，LH 群，LLTL 群，および LHTL 群に脂肪エネルギー比率 60%の高脂肪食を摂取させた．一方，C 群には標準食を摂取させた．4 週間の実験期間終了後に血液および内臓脂肪（精巣上体脂肪）を採取し，ヘマトクリット，血漿グルコース濃度，血漿インスリン濃度，グルコースとインスリン濃度から算出されるインスリン抵抗性（HOMA-IR），および内臓脂肪重量を測定した．

３．研究経過および成果の概要

LL 群の血漿インスリン濃度，HOMA-IR，および内臓脂肪重量は，C 群の血漿インスリン濃度，HOMA-IR, および内臓脂肪重量と比較し有意に高値を示した. ヘマトクリットは, 低酸素環群 (LH 群および LHTL 群) の方が常酸素群 (LL 群および LLTL 群) よりも有意に高値を示した ($P < 0.05$)．一方でヘマトクリットは，トレーニングによる影響は受けなかった．血漿グルコース濃度は，低酸素およびトレーニングによる有意な変化は認められなかった．血漿インスリン濃度は，トレーニングによる影響は受けなかったが, 低酸素群の方が常酸素群よりも高い傾向を示した. HOMA-IR は，低酸素群の方が常酸素群よりも有意に低値を示した（$P < 0.05$）．また，HOMA-IR は，トレーニング群（LLTL 群および LHTL 群）の方がトレーニングなし群（LL 群および LH 群）よりも有意に低値を示し（$P < 0.05$），低酸素とトレーニングによる相加効果が認められた．内臓脂肪重量は，低酸素群の方が常酸素群よりも有意に低値を示した（$P < 0.05$）．また，内臓脂肪重量は，トレーニング群の方がトレーニングなし群よりも有意に低値を示し（$P < 0.05$），低酸素とトレーニングによる相加効果が認められた．

４．今後の研究における課題または問題点

本研究により，低酸素環境滞在とトレーニングを組み合わせた LHTL が，高脂肪食誘発性の内臓脂肪の蓄積をより抑制することが明らかとなった．また，本研究は，高脂肪食誘発性のインスリン抵抗性が LHTL によってより改善することも示した．しかしながら，低酸素環境滞在とトレーニングを組み合わせた LHTL が内臓脂肪の蓄積抑制とインスリン抵抗性の改善を引き起こしたメカニズムに関しては本研究では明らかになっていない．今後は LHTL 後に脂肪組織や骨格筋を採取し，脂肪分解の促進やインスリン抵抗性の改善に関わる因子を分析することでそれらのメカニズムを明らかにしていく必要がある．

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

This study aimed to examine whether Living High-Training Low（LHTL）has an additive or synergistic effect on inhibiting visceral fat accumulation and improving insulin resistance. Male C57BL/6JmsSlc mice were divided into five groups: Living Low (LL), Living High (LH), Living Low-Training Low (LLTL), Living High-Training Low (LHTL), and Control (C). The LH and LHTL groups were exposed to hypoxia (13% oxygen) for 8 h/day for 4 weeks. The LLTL and LHTL groups performed running training using an animal treadmill (speed: 18 m/min, incline

angle: 15°, duration: 60 min) five days/week for four weeks. After the 4-week experimental period, blood and visceral fat (epididymal fat) samples were collected, and hematocrit, plasma glucose concentration, plasma insulin concentration, insulin resistance calculated from glucose and insulin concentrations (HOMA-IR), and visceral fat weight were measured. The plasma insulin concentration, HOMA-IR, and visceral fat weight of the LL group were significantly higher than those of the C group. The hematocrit was significantly higher in the hypoxic group (LH group and LHTL group) than in the normoxia group (LL group and LLTL group) ($P < 0.05$). On the other hand, the hematocrit was not affected by training. The plasma glucose concentration did not change significantly due to hypoxia or training. The plasma insulin concentration was not affected by training, but the hypoxic group tended to be higher than the normoxia group. The HOMA-IR was significantly lower in the hypoxic group than in the normoxia group ($P < 0.05$). The HOMA-IR was also significantly lower in the training group (LLTL group and LHTL group) than in the non-training group (LL group and LH group) ($P < 0.05$), indicating an additive effect of hypoxia and training. Visceral fat weight was significantly lower in the hypoxic group than in the normoxic group ($P < 0.05$). Visceral fat weight was also significantly lower in the training group than in the non-training group ($P < 0.05$), demonstrating an additive effect of hypoxia and training. This study revealed that LHTL, which combines a stay in a hypoxic environment with training, further suppresses the accumulation of visceral fat induced by a high-fat diet. This study also showed that LHTL further improves high-fat diet-induced insulin resistance. However, the mechanism by which LHTL, which combines a stay in a hypoxic environment with training, suppresses the accumulation of visceral fat and improves insulin resistance, remains unclear. In the future, it will be necessary to clarify the mechanism of the effects of LHTL by analyzing factors involved in promoting lipolysis and improving insulin resistance.

パブリック・ガバナンスを形成する
公的アクターの有する公共倫理観の日英比較研究
A Comparative Study of Public Ethics among Public Actors Shaping Public Governance in Japan and the UK

研究代表者　箕輪 允智（法学部企業法科）
研究分担者　Karl O'Connor（Ulster University, Professor）
Paul Carmichael（Ulster University, Professor）
Helen Foster（Ulster University, Senior Lecturer）

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①パブリック・ガバナンス
②公共倫理感
③Q 方法論
④公務員
⑤比較研究

Ⅲ）2024 年度交付額／2,000,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

①Minowa M, O'connor K (2024) What constitutes an ethical dilemma for;Street-Level Bureaucrat? Via;a comparison;between; police officers; private security officers. EGPA Conference 2024 PSG 7-4: Ethics and Integrity : Crafting 2, 5th September, Athen Greece 2024 年 9 月

②Minowa M, O'connor K (2024) Ethics: the potential difference between service motivation versus public service motivation from an MBA and MPA student survey, UKAPA 2024 Conference, 13 September 2024, Birmingham, 2024 年 9 月

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究は、パブリック・ガバナンスの形成に関わる公的アクターが有する公共倫理観の日英比較を目的としたものである。行政学の分野において、人間の公共的行動は単純な利害関係のみでは説明できないという前提のもと、集合行為問題の解決行動、モラル・エコノミーの議論、Public Service Motivation（PSM）研究などが進展してきた。これらの研究は、公的アクターの行動原理に関する理解を深めるものであるが、その根底にある倫理・道徳的価値認識（本研究では「公共倫理観」と呼ぶ）が実際にどのように構成され、どのような類型が存在するのかについては十分に解明されていない。

そこで本研究では、Q 方法論を用いて日本と英国の公共に関係する各種アクターの公共倫理観を探索的に調査し、それらの比較分析を行った。特に先行研究である Public Service Ethics（PSE）研究や PSM 研究とは異なり、公共サービスの担い手だけでなく、政策形成や受け手となる関係諸アクターも含めた広範な対象に焦点を当て、より包括的な公共倫理観の把握を試みようとするもの

である。

２．研究方法

本研究では、主観性を量的データに変換し、因子分析などで類型を示す心理学由来の Q 方法論を採用した。Q 方法論は主観的な人間総体の考え方や世界観の把握を目的とする人間中心主義的探索研究であり、公共倫理観という複雑な価値体系を理解するのに適した手法である。

研究のプロセスとして、まず研究代表者の箕輪が Ulster 大学で在外研究を行う中で、研究分担者の Karl O'Connor 氏と共同で公共倫理観の構成要素に関する議論を進め、Q 方法論調査の基礎となる Q コンコース（言説の一群）を構築した。公共倫理観を測定するために、PSM 研究、公共価値研究、公共サービスエトス研究などの先行研究から項目を選定・修正し、(A)人間関係に関する公共倫理観（公共利益への関与、思いやり、自己犠牲）と(B)ガバナンスに関する公共倫理観（経済性と効率性、公平性、遵守）の 2 つの大カテゴリー、6 つのサブカテゴリーからなる測定尺度を開発した。

この測定尺度を用いて、Ulster 大学の MBA および MPA の大学院生を対象にした調査と、日本の教育分野における公的セクター（公立学校教員）と私的セクター（学習塾講師・個人教師）を対象にした調査を実施した。日本での調査は、公的アクターと私的アクターが同様の教育活動を行っている領域を比較することで、公共倫理観の違いをより明確に把握するために行った。

３．研究経過および成果の概要

まず、英国（Ulster 大学）の大学院生を対象とした調査では、MBA および MPA の学生間で公共倫理観に関する複数の異なる類型が明らかになった。主成分分析とバリマックス回転を用いた分析の結果、私的部門では「原則に基づく組織整合性の番人型」「効率志向の権利意識型開発者」「繁栄志向の社会発展信奉者」の 3 つの因子、公的部門では「共同生産型公共価値倫理者」「構造化された社会的責任提唱者」「適応型社会福祉促進者」の 3 つの因子が特定された。

次に、日本の教育分野における調査（EGPA で発表）では、公的セクター（公立学校教員）と私的セクター（学習塾講師・個人教師）の間で公共倫理観の明確な差異が見出された。公立学校教員は「共感的社会貢献者型」と名付けられる傾向を示し、社会的責任と共感的行動に強い価値を置いていた。彼らは社会全体への貢献意識が高く、組織の透明性や社会的責任を重視する一方、自己犠牲については否定的な見解を持っていた。

一方、私的セクターの教育者には「適応的状況問題解決者型」と呼ばれる特徴が見られ、個人的な倫理的価値判断に依拠し、柔軟な状況対応を重視していた。彼らはクライアント志向のサービス提供を好み、個人との関係構築を重視する傾向があった。また、社会全体よりも個人の生活改善への貢献に価値を置き、利益追求と社会的貢献のバランスを模索していた。

これらの発見から、公的セクターと私的セクターの間では、公共倫理観に関して組織・個人両レベルでの相違点が存在することが明らかになった。特に遵守（コンプライアンス）に関しては、公的セクターでより重視される傾向が見られた一方、私的セクターでは自己犠牲の側面に対してより開放的な姿勢が示された場合もあった。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究にはいくつかの限界と今後の課題がある。第一に、サンプル規模の制約である。Q 方法論は少数サンプルでも有効な知見が得られる手法ではあるが、今回の調査結果の一般化可能性を高め

るためには、より多様で広範な対象者への調査が必要である。

第二に、英国の実務家レベルの公務員調査が実施できていない点が大きな課題である。当初の研究計画では英国の公務員や政策形成アクターへの調査も予定されていたが、実施上の制約により大学院生（MPA/MBA）および日本の教育分野の調査に限定された。英国の実務家を対象とした調査を行うことで、学生との比較や日英の実務家間比較など、より多角的な分析が可能になると考えられる。

第三に、開発した公共倫理観の測定尺度の精緻化と検証が必要である。6 つのサブカテゴリーの妥当性について、さらなる検討と改良が求められる。

第四に、日英比較分析のさらなる深化が課題となる。現在までに得られた知見を基に、両国における公共倫理観の共通点や相違点をより体系的に分析し、文化的・制度的背景との関連性を探ることが重要である。

第五に、公共倫理観の類型と実際のガバナンス形成プロセスや政策実施との関連性の解明が挙げられる。特に、異なる倫理観を持つ公的アクターがどのように政策形成や実施に影響を与えるかについての実証研究を進めることが課題である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

This investigation examined the ethical perspectives of actors involved in public governance formation in Japan and the UK, utilizing Q methodology to transform subjective orientations into quantifiable data through factor analytical techniques. The research addresses significant lacunae in existing literature by extending beyond conventional Public Service Ethics (PSE) and Public Service Motivation (PSM) frameworks to encompass a more comprehensive spectrum of stakeholders engaged in policy formation and implementation processes.

The measurement instrument, developed through collaborative research with Ulster University, conceptualized public ethics along two principal dimensions: (A) human relationship ethics (comprising commitment to public interest, compassion, and self-sacrifice) and (B) governance ethics (encompassing economy/efficiency, fairness, and compliance). This empirical framework was subsequently applied to comparative cohorts of MBA/MPA postgraduate students in the UK and educational practitioners in Japan's public and private instructional sectors.

The UK empirical investigation revealed distinctive typological configurations: private sector respondents manifested three discernible patterns ("Principled Organizational Integrity Guardians," "Efficient Rights-Conscious Developers," and "Prosperity-Driven Social Advancement Believers"), while public sector counterparts exhibited alternative configurations ("Co-Production Public Value Ethicists," "Structured Social Responsibility Proponents," and "Adaptive Social Well-being Promoters").

The Japanese component of the research, disseminated at the European Group for Public Administration (EGPA), identified statistically significant variations between public and private educational practitioners. Public institution educators demonstrated pronounced "Empathetic Societal Contributor" orientations, characterized by elevated valuation of social

responsibility and empathetic engagement with strong societal contribution commitments. Conversely, private sector educators exhibited "Adaptive Situational Problem-Solver" attributes, with greater reliance on individualized ethical judgments and client-centered service approaches.

Several methodological limitations and future research imperatives warrant acknowledgment. First, sample size constraints may limit generalizability despite Q methodology's established validity with smaller participant cohorts. Second, the absence of data from practicing civil servants in the UK represents a substantial methodological limitation, as the investigation was confined to postgraduate students and Japanese practitioners rather than the originally envisioned cross-national practitioner comparison. Third, further psychometric validation of the measurement instrument is indicated. Fourth, more sophisticated comparative analysis examining institutional and cultural determinants is required. Finally, additional empirical investigation into the causal relationships between ethical orientations and governance outcomes would substantially enhance theoretical development and practical applications in this domain.

流れ場における凸多面体と星型多面体周りの抗力係数の違い

Differences in the Resistance Coefficients between Convex and Stella Polyhedrons

研究代表者　吉野 隆(理工学部機械工学科)
研究分担者　窪田 佳寛(理工学部機械工学科)

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①球面幾何学　Spherical Geometry
②低レイノルズ数流れ　Low Reynolds' Number Flow
③星型多面体　Stella Polyhedrons
④ボロノイ分割　Voronoi Tessellations
⑤抗力係数　Resistance Coefficients

Ⅲ）2024 年度交付額／1,782,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1. Supanut Chaidee, Takashi Yoshino and Nattapol Ploymaklam: Design, and Approximation of Three-dimensional Stella-liked Shapes Using Spherical Voronoi Diagrams (JCDCGGG 2024, Tokyo)
2. Takashi Yoshino: On Some Definitions for Computer Graphics of Spherical Origami (JCDCGGG 2024, Tokyo)
3. Takashi Yoshino: Spherical Geometrical Bases of Spherical Origami (Submitted)

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

流体力（流れ場にある障害物が流体から受ける力）の推定は機械工学における重要な研究テーマのひとつである．単純な形状については理論と実験の両面から検討が行われ，便覧や教科書に公式が掲載されている．しかし，（レイノルズ数が高いなどの理由で）流れ場が複雑な場合や障害物の形状が単純ではない場合には，その都度実験や数値計算によって流体力を推定しなければならないのが現状である．一方，多面体の研究は凸多面体（凹みのない多面体）に限定されることが多い．プラトンの多面体と呼ばれる最も対称性の良い多面体からは，その面を更に広げていくこと（星型化という）を用いて，凸ではない多面体が作られることがケプラーの時代から知られている．本研究では，角錐状の突起が放射状にある物体周りの流れについて検討することで，障害物にある突起が流れ場に与える影響がわかる．一般的な工業製品の他にも放散虫といった微視的な生物にもこのような突起が存在するため，そのような生物周りの流れ場についても知見が得られると予想される．

２．研究方法

研究は A)障害物のデザインと B)デザインされた理想的な障害物周りでの流れ場解析の二項目から構成されている．以下にその概要を記す．

障害物のデザインについては球面ボロノイ図を用いて 3 次元の星型パターンを設計する幾何学計

算手法を開発する．一般的なボロノイ分割の研究では，面の数とボロノイ頂点の数，およびボロノイ頂点の分布の関係を調べるが，我々は球面のボロノイ分割によって表現される状況における星型形状の生成までまで対象を拡張する．モデル形状として理想的な放散虫の骨格構造を選んだ．骨格小僧の特徴に従って，スパイク（放散虫ではスパインとも呼ぶ）は原点を中心とする単位球面上に均等に分布していると仮定した．スパイクは少なくとも 3 つの細長い直角三角形で構成されていることは明らかである．したがって、スパイクをボロノイ頂点で表現することは合理的であり，三角形の辺はボロノイ頂点から放射されるボロノイ辺を通過するように延長される．また，すべてのスパイクは同じサイズ，つまりボロノイ頂点にあるスパイクの三角形の辺は同じ球面円上にあると仮定する．計算手順では，すべてのボロノイ頂点の次数が 3 または 4 であると仮定する．新しいモデルにより，小さな球状の生物の周囲の流れ場をシミュレートするための構造をデザインすることができるようになった．

デザインされた理想的な障害物周りでの流れ場解析は数値計算と実験からなる．数値計算についてはフリーの流体解析アプリである FreeFEM をもちいた解析を行う．計算効率を良くするために, デザインされた模型の対称性を考慮した軸対称流れ場の設定を行う. また, ミクロな生物や我々が実世界で経験する突起物流れ全般をシミュレートするためにさまざまなレイノルズ数を設定して計算を行う．レイノルズ数は模型の中心から突起の先端までの長さを特徴的な長さとして計算を行う．

３．研究経過および成果の概要

球面のボロノイ分割プログラムをもとにして，任意の分割から星型多面体に近い形状を持つ模型をデザインするプログラムの作成に成功した．必要なパラメータを与えることによって目的とする模型をデザインすることが可能になった．また，その模型を 3D プリンタで出力して，流体実験を行う仕組みを確立することができた．プログラム作成部分の概要は９月の国際会議にて講演を行った．また，並行して行った球面のボロノイ分割の議論を発展させて，球面多角形の中心をどのように設定すべきであるかという問題に行き着いたが，それについても新しい考え方を提案できるまで議論が進んだ．

数値計算ではレイノルズ数が小さくなるほど突起の影響が小さくなることが確認された．レイノルズ数が小さくなるほど抗力係数に形の影響が少なくなり球形物体の抗力係数に近くなることはさまざまな研究で指摘されていることだが，突起がある場合についてもどうようなことが生じることが明らかになったのは本研究の成果と言える．また，3D プリンタで作成した模型による流体実験にも成功した．

４．今後の研究における課題または問題点

シミュレーションおよび実験の結果は出ているもののその結果についての検討は十分ではない．その理由は模型のデザインに時間がかかりすぎたために，そのあとに続くシミュレーションや実験に十分な時間が割けなかったためである．本研究課題自体は 02/15 に終了しているものの，今後もシミュレーションや実験のための時間を設けて引き続き検討していく予定である．

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

In this project, we developed a geometric computing method using spherical Voronoi diagrams

to design three-dimensional stella-liked patterns. This study will investigate the relationship between the number of faces and Voronoi vertices and the distribution of Voronoi vertices. Various three-dimensional forms, such as fruit skin patterns and radiolarians, exhibit spike-like patterns in real-world occurrences. It is intriguing to use polyhedra as a model to comprehend patterns and their associated processes and behaviors, such as pattern generation and dynamical movements in the environment. Mathematically, the study of spike-like shapes, particularly in the context of polyhedra, has been extensively explored through the process of stellating a polyhedron.

We extended previous works to general situations represented by the Voronoi tessellations of spherical surfaces. According to the features of the radiolarian's spike, we assumed that the needles of the spikes (spines) are evenly distributed over a unit sphere centered at the origin. It is evident that a spike consists of a minimum of three slender right triangles. Thus, it is reasonable to represent the spike at the Voronoi vertices, where the sides of the triangles are elongated to pass through the Voronoi edges emanating from the Voronoi vertices. We also assume that all spikes are the same size i.e., the sides of triangles of a spike at the Voronoi vertex are on the same spherical circles. In computational procedures, it is assumed that all Voronoi vertices have degrees of either three or four. The new model enables us to simulate the flow fields around the small spherical creatures.

We carried out the numerical simulation of the flow field around the designed stella polyhedral. To improve the computation efficiency, an axisymmetric flow field is set up taking into account the symmetry of the designed model. In addition, calculations are performed by setting various Reynolds numbers to simulate the general flows around the designed models; it ranges from those we experience in the real world to those for microscopic organisms. The Reynolds number is calculated with the length from the center of the model to the tip of the protrusion as a characteristic length. Numerical calculations confirmed that the effect of the shape becomes smaller as the Reynolds number becomes smaller. We carried out the experiments using the models made by using a three-dimensional printer. By using various fluids having different viscosity, we obtained the resistance coefficients of the stella polyhedral models.

イヌメラノーマ幹細胞を標的とした新規イヌメラノーマ治療法の開発
－ビタミン C の有するエピジェネティック制御作用に着目して－
Development of a novel canine melanoma treatment targeting canine melanoma stem cells - focusing on the epigenetic regulatory effects of vitamin C -

研究代表者　矢野　友啓（健康スポーツ科学部栄養科学科）
研究分担者　佐藤　綾美（健康スポーツ科学部栄養科学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①イヌメラノーマ
②がん幹細胞
③三次元培養
④ビタミン C
⑤エピジェネティック

Ⅲ）2024 年度交付額／1,795,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

1） Kanai M, Yano T et al., Resveratrol can differentiate human melanoma stem-like cells from spheroids treated with all-trans retinoic acid. Anticancer Res, 2024;44(12):5283-5292.
2） Sato A et al., The evidence to date: implications of L-ascorbic acid in the pathophysiology of aging. J Physiol Sci, 2024;74(1):29.

Ⅴ）研究経過および成果の概要

１．イントロダクション

がんは日本人の死因 1 位となっており、現在では年間 30 万人以上の国民ががんで亡くなっている。がんの罹患数と死亡数はともに増加し続けているが、この理由としては高齢化が原因であると考えられている。がんを発症する部位は臓器や血液系など様々であるが、その中でも皮膚がんは 5 年相対生存率が 94.6 %（2009～2011 年）と他の癌と比べると生存率の高い癌であり、人口当たりの罹患率は 10 万人に対して 18.9 例と希少ながんであると考えられる。しかしながら、皮膚がんの一種である粘膜性メラノーマは目の裏や口腔内、歯茎、鼻腔粘膜など皮膚の変化に気づくことが難しい部分に発症するため、がんの診断を受けたときには既に進行している場合が多い。全世界においてメラノーマの罹患率（2022）は 1.66%であり、そのうちの粘膜性メラノーマの罹患率は最も低い欧米諸国において 1.5%、最も高いアジアにおいて 25%と報告されており、皮膚がんの中でもより希少ながんであると考えられる。また、外科的切除後の局所または遠隔転移および再発の傾向が高く、粘膜性メラノーマの 5 年相対生存率は 25 ~43 %と皮膚メラノーマと比較して予後不良ながんである。粘膜性メラノーマにおいて原因遺伝子の同定は進んでいるものの効果的な治療法が確立されていないという問題点がある。加えて、発症件数が少ないことからヒトでの介入研究を始めることは難しい。

イヌが発症する皮膚癌の一種である粘膜性イヌメラノーマは全腫瘍の 3～8 % と報告されており、その中でも口腔内粘膜に発症する割合は 35.8 % となっている。つまり、ヒトよりもイヌの方が粘膜性メ

ラノーマの発症率が高い。加えて、ヒト粘膜性メラノーマとイヌ粘膜性メラノーマは細胞の形質が似ているという報告があることから、イヌ由来粘膜性メラノーマ細胞が、細胞レベルでのヒト粘膜性メラノーマのよいモデル系になると考えられる。一方で、近年のがん研究において注目されており、がん腫瘍形成の源と呼ばれているものが 「 がん幹細胞（Cancer Stem Cell：CSC）」 である。CSC は自己複製能や分化能をもち、腫瘍内での存在が確認されている他、転移や浸潤、再発において中心的な役割を果たすと知られている。加えて、増殖速度が遅いことや薬剤排出能が高いことから治療抵抗性が非常に高いことも知られている。CSC を標的とすることで浸潤や転移を抑制することや、メラノーマの再発防止をすることに繋がり、メラノーマ診断後の平均全生存期間を向上させる可能性が期待される。

以上の背景を基にして、本研究では、イヌ由来粘膜性メラノーマ TLM - 1 を用いて、がん腫瘍形成能やがんの浸潤や転移に関連するとされているがん幹細胞を濃縮し、ビタミン C のイヌ粘膜性メラノーマ幹様細胞に対する抗がん作用を評価するために、イヌ由来粘膜性メラノーマ幹様細胞培養系を構築することを目的とした。

２．研究方法

１）二次元及び三次元培養方法：二次元培養はイヌ口腔粘膜性メラノーマ細胞株(TLM-1)を用い、10%ウシ胎児血清（FBS）と 0.5%ペニシリン/ストレプトマイシン溶液を含有した Dulbecco’s Modified Eagle Medium (DMEM)培地で、humidified air、5%炭酸ガス、37℃で培養した。メラノーマ幹様細胞群を濃縮するために、培地として、0.5%ペニシリン/ストレプトマイシン溶液、x500 B27 サプリメント、20ng/mL epidermal growth factor 及び 20ng/mL basic fibroblast growth factor を含む DMEM/Hams F12 培地を用い、6 穴ないしは 96 穴 U 型 low attachment plate で所定期間培養して、腫瘍スフェロイドを形成させた。

２）メラノーマ幹様細胞群を濃縮するための三次元培養条件の最適化：１）の三次元培養法を用いて、次に示す培養条件を検討し、メラノーマ幹様細胞群を濃縮する最適な条件を絞り込んだ。培養条件としては、６穴プレートで２週間培養、６穴プレートで１週間培養後 96 穴 U プレートで１週間培養、６穴プレートで４週間、６穴プレートで２週間培養後 96 穴 U プレートで２週間培養、６穴プレートで 3 週間培養後 96 穴 U プレートで１週間培養、以上の５個の条件で形成させた腫瘍スフェロイド及びコントロール群として二次元培養した細胞におけるがん幹細胞に関係する分子群（MITF, PCNA, CyclinD, CD133, GP100, PRL32）の mRNA レベルを qRT-PCR 法で測定し、ビタミン C の抗がん作用を評価する条件を最終決定した。

３．研究経過および成果の概要

２週間及び４週間培養した各群で形成させた腫瘍スフェロイドの形質を比較したところ、細胞周期 G０/G１アレスト、未分化状態誘導及びメラノーマ性が増加しており、従来の二次元培養法より、より in vivo のメラノーマ組織の状況を再現できている良いモデル系であることが判明した。その中でも、特に６穴プレート１週間培養後、９６穴プレートで１週間培養した群が安定した結果を示し、この培養条件がビタミン C の抗メラノーマ作用を検討するのに最適であると結論付けた。各腫瘍スフェロイドの分子群での共通した発現変化概要は次に示すとおりである。

MITF については、有意な差は見られなかったが、接着細胞と比較して、スフェロイドは未分化度が高いことが示された。細胞周期に関するマーカーについて、細胞周期の促進に関する PCNA は接着細胞と比較して、スフェロイドは有意に低値を示したが、細胞周期の促進に関連するサイクリン D1 では有意な差は見られず、PCNA とは逆の傾向を示した。また、細胞周期の抑制を示すがん抑制遺伝子の p21 は接着細胞と比較して、スフェロイドは有意に高値を示した。がん幹細胞マー

カーであ CD133 の発現は接着細胞と比較してスフェロイドは有意に高値を示した。しかしながら、山中因子である Oct4 の発現はスフェロイドにおいて減少した。さらに、メラノーマ特異的血清マーカーである GP100 において、接着細胞と比較してスフェロイドの方が有意に高値であった。

４．今後の研究における課題または問題点

今回確立した培養法でイヌ粘膜性メラノーマ細胞株から作成した腫瘍スフェロイドを利用し、ビタミン C の持つエピジェネティック作用を介した抗がん作用を明らかにし、ビタミン C の臨床応用する諸条件を決定した上で、共同研究先のブラジルでのイヌメラノーマに対する臨床介入試験を実施できるように、進めていくのが今後の課題といえる。

Ⅵ）Summary

Background and Objectives：Undifferentiated cancer stem cells, present in very small numbers in cancer tissues, play a central role in the expression of cancer malignant traits such as anticancer drug resistance, metastasis, invasion, and recurrence. Therefore, targeting CSCs is thought to lead to improved cancer cure. In this study, we aimed to establish a canine mucosal melanoma stem-like cell culture system to enrich melanoma stem-like cells using canine mucosal melanoma cells, which are a model of refractory human mucosal melanoma, and to evaluate the anticancer effect of vitamin C on canine mucosal melanoma stem-like cells.
Methods: For 2D culture, a canine oral mucosal melanoma cell line (TLM-1) was used and cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) containing 10% fetal bovine serum (FBS) and 0.5% penicillin/streptomycin solution at 37°C in humidified air, 5% carbon dioxide. To enrich for melanoma stem-like cells in 3D culture, DMEM/Hams F12 medium containing 0.5% penicillin/streptomycin solution, x500 B27 supplement, 20ng/mL epidermal growth factor, and 20ng/mL basic fibroblast growth factor was used. Tumor spheroids were formed by 3D culture in 6-well or 96-well U-shaped low attachment plates for a specified period of time. To form tumor spheroids, the cells were cultured for 2 to 4 weeks, and the formed tumor spheroids and the 2D cultured cells were used as controls to measure the mRNA levels of molecules related to cancer stem cells (MITF, PCNA, CyclinD, CD133, GP100, PRL32) using qRT-PCR, and cell cycle analysis of each sample was performed using FACS.
Results: Comparing the characteristics of tumor spheroids formed in each group cultured for 2 and 4 weeks, we found that the cell cycle G0/G1 arrest, induction of an undifferentiated state, and increased melanomatous properties were observed, demonstrating that this is a good model system that can reproduce the in vivo state of melanoma tissue better than conventional two-dimensional culture methods. Among these, the group cultured for 1 week in a 6-well plate and then in a 96-well plate showed particularly stable results, and we concluded that these culture conditions are optimal for investigating the anti-melanoma effects of vitamin C.
Conclusion: The spheroids formed using the canine oral mucosal melanoma cell line (TLM-1) using a 3D culture method were shown to be melanoma stem-like cell populations with cell cycle G0/G1 arrest, induction of an undifferentiated state, and melanoma-like phenotypes. Using the 3D culture method established in this study, we were able to establish a method for evaluating the anti-melanoma effect of vitamin C, including its mechanism.

骨格筋幹細胞分化におけるインスリン様成長因子群（IGFs）調節機構の解明

Elucidation of the regulatory mechanism of insulin-like growth factors (IGFs) in skeletal muscle stem cell differentiation

研究代表者　石田 達也（健康スポーツ科学部栄養科学科）
研究分担者　根建 拓　（生命科学部学部生命科学科）
研究分担者　矢野 友啓（健康スポーツ科学部栄養科学科）

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①サルコペニア　Sarcopenia
②骨格筋　Skeletal muscle
③インスリン様成長因子群　Insulin-like growth factors (IGFs)
④マイオカイン　Myokine
⑤熱刺激　Heat stimulation

Ⅲ）2024 年度交付額／　1,550,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

＜学会および口頭発表＞

Yazawa N, Kudo Y, Mizuseki Y, Murata K, Nedachi T. Regulation of myokines by nutrition and heat stimulation in C2C12 myotubes. AOMC-JMS 2024, Sep 12-15, Nara, Japan

工藤優華、矢澤望実、水関祐歩、村田圭吾、根建拓「暑熱順化によるマウス骨格筋の機能変化」第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 27-29 日、福岡

矢澤望実、工藤優華、水関祐歩、村田圭吾、根建拓「栄養と暑熱の相互作用による骨格筋マイオカインの発現制御」第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 27-29 日、福岡

水関祐歩、佐藤（石内）友里、篠崎綾香、平岩絵梨花、根建拓「脂肪酸依存的な骨格筋マイオカインの発現制御」第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 27-29 日、福岡

齊木駿翔、武井明翔、坂村実咲、傅浩洋、佐藤綾美、矢野友啓、石田達也「IGFs 分泌能をもつ乳酸菌が骨格筋の筋分化に与える影響」第 22 回日本機能性食品医用学会総会，2024 年 12 月 7-8 日、東京

＜研究ノート＞

齊木駿翔，矢野友啓，佐藤綾美，石田達也（共著）「C2C12 細胞を用いた筋肉の維持増強素材の評価モデルの構築」健康スポーツ科学研究、2：106-114、2025 年 3 月

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

我が国は超高齢社会が到来して久しく、医療・介護問題が年々深刻化している。そのため健康寿命を延ばし、平均寿命へ近づけることは喫緊の課題である。この健康寿命を縮める大きな要因の一つにサルコペニアが挙げられる。サルコペニアは加齢に伴い骨格筋量が減少する病態であり、65 歳以上の高齢者の 15%程度がこの状態にあると考えられている。サルコペニア予防には骨格筋の維持・増強が重要であり、骨格筋幹細胞から骨格筋への分化誘導が必須と考えられる。我々はこの分

化誘導に関する重要な物質としてインスリン様成長因子群（Insulin-like growth factors; IGFs）に着目している。IGFs には IGF-1 と IGF-2 が知られており、いずれも骨格筋幹細胞から骨格筋への分化誘導に必須な生理活性物質である。食素材等により、血中の IGFs 濃度を高め、筋分化を促進して筋肉を維持・増強することができれば、サルコペニアの予防につながると考えられ、我々はこれまでのヒト腸管上皮様細胞を用いた検討により、いくつかの乳酸菌株に IGFs の分泌誘導能があることを確認している。

IGF-2 は外因性の分化誘導因子であると同時に、オートクライン因子として幹細胞自体からも分泌され、分化に重要な役割を果たしていることが報告されている。また、分化の初期に主に IGF-1 が、後期には主に IGF-2 が働くことが報告されている。一方、間葉系幹細胞への IGF-1 の添加により IGF-2 の分泌が低下したとの報告もあり、骨格筋への分化誘導に効果的な IGF-1、IGF-2 レベルや IGF-1/IGF-2 バランスがあり、これらは分化ステージによっても異なると考えられるが、その詳細は明らかとされていない。そこで本研究では、骨格筋幹細胞から骨格筋への分化に関し、各分化ステージ（初期、中期、後期）における IGF-1、IGF-2 それぞれの役割を調べるとともに、その分化誘導に関わる転写因子やシグナル経路を特定する。その後、特定した因子や経路の遺伝子発現、活性化状態を調べ、分化誘導に効果的な IGFs レベルおよび IGF-1/IGF-2 バランスを明らかとすることを目的とする。

２．研究方法

骨格筋幹細胞株としてマウス筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いた。細胞の培養は Dulbecco's Modified Eagle Medium high-glucose（DMEM）、10%胎児牛血清（FBS）、および１%ペニシリン／ストレプトマイシンからなる成長培地を用い、5% CO_2、37℃の条件で行った。

（１）種々の条件下における筋管形成の検討

種々の条件につき、筋管形成に及ぼす影響を調べた。分化培地による筋管形成誘導に関しては、最初に C2C12 細胞を 1×10^5 cell/mL に調製し、6 well plate または 12 well plate に播種後、成長培地にて培養した。その後、細胞が 80～90% のコンフルエント状態に達した時点で分化培地（DMEM + 2% horse serum + 1%ペニシリン／ストレプトマイシン）に切り替え培養した。分化培地は 2 日おきに交換し、筋管形成の状態を光学顕微鏡にて観察するとともに、骨格筋細胞分化マーカーの mRNA 発現レベルを RT-qPCR にて調べた。その他、様々な栄養条件や暑熱等の刺激による筋管形成への影響を調べた。

（２）IGFs が骨格筋分化に及ぼす影響

培地に IGF-1 のマウスリコンビナントタンパク質あるいは／及び IGF-2 のマウスリコンビナントタンパク質を添加して C2C12 細胞を培養し、4 日後の筋管形成の状態を免疫蛍光染色により調べた。IGFs の添加は、成長培地から分化培地への切り替え時及び分化培地交換時に実施した。単独添加においては IGF-1、IGF-2 いずれも 50 ng/mL とし、IGF-1、IGF-2 との併用においては、それぞれ 50 ng/mL の濃度とした。免疫蛍光染色では抗ミオシン重鎖抗体（MF20）を用い、蛍光顕微鏡にて画像取得した。

３．研究経過および成果の概要

（１）の分化培地による筋管形成誘導に関しては、分化培地への切り替え 4 日後から筋管が観察された。また、骨格筋細胞分化マーカーとして 5 種の遺伝子（Myf5、MyoD、MyoG、MyoM、Myh1）につき、その mRNA 発現レベルを 10 日間にわたり調べたところ、分化培地への切り替え直後から 2 日後にかけて Myf5 の mRNA 発現が増加し、2 日後から 4 日後にかけて MyoD の mRNA 発現が増加するこ

とが示された。また、4 日後から 6 日後にかけて MyoG と MyoM の mRNA 発現が増加し、Myh1 に関しては、4 日後から 10 日後にかけて徐々に mRNA 発現が増加することが示された。また様々な栄養条件の検討や暑熱等刺激の検討を行ったところ、特に定期的な間欠的暑熱刺激によって筋管形成が促進されることが明らかとなった。

また、（2）の IGF-1 あるいは IGF-2 のリコンビナントタンパク質の添加により、4 日後において筋管がより大きく形成されることが確認された。そこで、筋管を各群 47 本ランダムに選択し、ミオシン重鎖を指標として筋管の長さ及び太さを調べたところ、IGF-1 あるいは IGF-2 の添加により、筋管の長さが有意に増加するが確認された。なお、IGF-1 と IGF-2 の併用においても同様に有意な増加が確認されたが、単独添加との有意な差は認められなかった。筋管の太さに関しては IGF-1 あるいは IGF-2 の添加により、有意な増加が認められたが、併用添加では増加が認められなかった。IGF-1、IGF-2 いずれも骨格筋の分化および成長を制御する重要な成長因子であり、PI3K/Akt 経路や MAPK 経路を活性化することで、筋分化制御因子（MyoD、MyoG 等）の発現を誘導することが知られている。そのため、これらの経路の両方あるいはいずれかの活性化が今回見られた筋管の肥大化に寄与しているものと考えられた。

４．今後の研究における課題または問題点

今年度の検討により、筋管形成に伴う骨格筋細胞分化マーカーの詳細な遺伝子発現の挙動が示され、また IGFs が 50 ng/mL の濃度で筋管の長さや太さの増大に寄与することが明らかとなった。一方、IGFs の併用による増加効果などは認められず、IGF-1 と IGF-2 の役割の違いも確認されていない。今後は、PI3K/Akt 経路や MAPK 経路などに関わる転写因子やマイオカイン発現分泌の観点からも検討を加え、筋管形成促進機構を明らかとする必要がある。これらの機構を解明することで、分化誘導に重要と思われる因子や、骨格筋分化に寄与する IGFs シグナル系が明らかとなり分化誘導に効果的な IGFs レベルおよび IGF-1/IGF-2 バランスを見出すことができると考えられる。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

Japan has already become a super-aged society, with medical and nursing care problems becoming increasingly severe each year. Sarcopenia, the progressive loss of skeletal muscle mass with age, is one of the primary factors that reduce healthy life expectancy. Approximately 15% of individuals aged 65 and older suffer from sarcopenia, highlighting the urgency of addressing muscle maintenance and enhancement to extend healthy life expectancy. The induction of the differentiation of skeletal muscle stem cells into skeletal muscle is considered crucial for preventing sarcopenia. Insulin-like growth factors, referred to as IGF-1 and IGF-2, are known to play a key role in this differentiation process. If the concentration of IGFs in the blood can be increased by dietary materials and other means, muscle differentiation may be promoted, thereby facilitating muscle maintenance and strengthening, which could contribute to the prevention of sarcopenia. Although effective levels of IGF-1, IGF-2, and an optimal IGF-1/IGF-2 balance are thought to exist for promoting differentiation into skeletal muscle, these levels may vary depending on the differentiation stage. However, their precise mechanisms remain unclear. Therefore, the aim of this study was to investigate the role of IGF-1 and IGF-2 respectively at each differentiation stage in the process of skeletal muscle

stem cell differentiation and to identify the transcription factors and signaling pathways involved. We investigated various conditions, including the addition of the mouse recombinant IGF-1 and/or IGF-2, on myotube formation using the C2C12 mouse myoblast cell line. As the result, myotube formation was observed starting four days after switching from growth medium to differentiation medium. Changes in the expression of skeletal muscle cell differentiation markers were also observed, with Myf5 mRNA levels increasing immediately after the switch to differentiation medium to 2 days, and an increase in MyoD mRNA expression from 2 to 4 days. The mRNA expression of MyoG and MyoM also increased from 4 to 6 days, and for Myh1, mRNA expression was shown to gradually increase from 4 to 10 days. Furthermore, both recombinant IGF-1 and IGF-2 significantly promoted myotube formation, leading to increased myotube length and thickness. However, no additive effects were observed when IGF-1 and IGF-2 were combined. Based on these results, it is evident that specific gene expression patterns are associated with skeletal muscle cell differentiation during myotube formation and that IGFs contribute to myotube elongation and hypertrophy. In the future, it will be necessary to clarify the mechanisms promoting myotube formation by investigating transcription, as well as myokine expression and secretion. The elucidation of these mechanisms will help to identify factors that may be important for differentiation induction and the IGF signaling pathway that contributes to skeletal muscle differentiation, and to find effective IGFs levels and IGF-1/IGF-2 balance for differentiation induction.

アジアインフラ投資銀行(AIIB)による投資とアジア諸国における政治、投資・企業法制の変容―SDGs、不平等をなくし、平和と公正の実現に向けて―

The political changes and legal changes in investment and company related to Asian Infrastructure Investment Bank(AIIB) in Asian countries：towards achieving peace and justice, reducing inequality and SDGs

研究代表者　後藤　武秀(アジア文化研究所研究員・法学部法律学科)
研究分担者　井上　貴也(アジア文化研究所研究員・法学部企業法学科)
研究分担者　上田　知亮(アジア文化研究所研究員・法学部法律学科)
研究分担者　鷲田　任邦(アジア文化研究所研究員・法学部法律学科)
研究分担者　郝　仁平(アジア文化研究所研究員・経済学部国際経済学科)
研究分担者　三沢　伸生(アジア文化研究所研究員・社会学部社会文化システム学科)
研究分担者　高橋　正樹(アジア文化研究所客員研究員・武蔵野大学法学部)
研究分担者　朱　大明(アジア文化研究所客員研究員・東京大学法学部)
研究分担者　梁凌詩ナンシー(アジア文化研究所客員研究員・日本体育大学スポーツ文化学部)
研究分担者　東島雅昌(アジア文化研究所客員研究員・東京大学社会科学研究所)
研究分担者　佐々木　彩(アジア文化研究所客員研究員・苫小牧高専)

Ⅰ）研究期間／2024年4月1日～2025年2月15日
Ⅱ）キーワード／①　AIIB
②　アジアインフラ投資銀行　Asian Infrastructure Investment Bank
③　一帯一路　one belt and one road
④　発展途上国 developing countries
⑤　中国経済　Chinese economics
Ⅲ）2024年度交付額／　2,000,000円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

2024年9月20日、中国遼寧大学日本研究所設立50周年記念シンポジウムに後藤武秀と郝仁平が参加し、招待講演を行った。それぞれの報告課題は、後藤武秀「東洋の知恵に学ぶ」、郝仁平「战后日本农业的技术选择与农业机械化对中国的启示～以水稻生产为例～」である。

2024年10月26日、地域文化学会2024年度研究大会に招待され、後藤武秀が「中国、台湾、香港をめぐる政治的緊張とその文化的背景」と題する報告を行った。

上田知亮は2024年8月1日に、インドネシアUniversitas Airlangga大学において、“Motilal Nehru close to/away from Gandhi: Between Constitutional Agitator and Gandhian Non-Cooperator”,

The 13th International Convention of Asia Scholars (ICAS13) と題する報告を行った。

髙橋正樹は 2025 年 1 月 24 日に日本タイ学会定例研究会において、「タイ研究（地域研究）の方法論―政治研究を中心に―」と題する報告を行った。

鷲田任邦は、2024 年 11 月 21 日に、Lee Hwok Aun and Hidekuni Washida (2024/11/21) "Experimental Survey Research on Attitudes toward Group-targeted Policies." Group-Based Policy Research Project Closed-Door Workshop @ Zoom と題する共同報告を行った。

特筆すべき事業として、アジア文化研究所と復旦大学発展研究院の共催により、「日中における経済発展と金融政策」と題するシンポジウムを 2024 年 11 月 15 日に東洋大学井上円了記念ホールにおいて開催した。本シンポジウムの開催のために事前に郝仁平の指導の下、後藤武秀が 8 月に中国復旦大学発展研究院を訪問、孫立堅院長・経済学部教授と綿密な打ち合わせを行った。当日の報告者と報告課題は以下のとおりである。

開会のあいさつ：矢口悦子(東洋大学学長)

趣旨説明：後藤武秀

基調講演①：「日本におけるバブル経済と中国」中尾武彦(元アジア開発銀行総裁)

基調講演②：「中国の経済政策を理解するための 2 つの重要なロジック」管濤(元中国外国為替管理局国際収支局長)

基調講演③：「日本経済と日銀の貨幣政策」橋本智之(元日本銀行国際局長)

特別講演①「米中対立と日本経済 ― 米中デカップリングから日中デカップリングへ」

関　志雄（野村資本市場研究所　シニアフェロー）

特別講演②「中国経済と国際金融」

孫　立堅（復旦大学発展研究院金融研究センター長・復旦大学経済学教授）

特別講演③「企業・銀行間関係とゾンビ企業問題ー日本の経験ー」

中村純一（元日本政策銀行設備投資研究所副所長、経済学部教授）

閉会の辞　井上貴也

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

2014 年から中国の習近平政権によって提唱されだした一帯一路構想は、東アジアからヨーロッパに至る交通網を整備し、経済の活性化を図ろうとする政策である。それは、発展途上にある中央アジア、東南アジア、南アジア、アフリカの諸国にインフラ整備の機会を提供し、それぞれの国の経済発展に寄与することを目的の 1 つとしている。その政策を実現していくために、中国の主導によって設立されたのがアジアインフラ投資銀行(AIIB)である。本研究は、AIIB による途上国へのインフラ建設を目的とする融資がどのような形で行われているのか、また、債務の罠をもたらしていないかどうか、といった点について検証していこうとするものである。

２．研究方法

本研究では、第 1 に、AIIB による融資がどのような国に対して、またどのような事業に対して行われたのかを明らかにする。そのために、AIIB による融資の実態を統計資料を用いて整理し、世界の研究者が利用可能な資料集を作成する。第 2 に、AIIB による融資を受けた国々が、経済発展の方向を辿っているかどうか、すなわち、AIIB がそれらの国々の経済発展に寄与したかどうかを、対象国の経済統計を用いて解明する。第 3 に、AIIB を通じて行われた融資の対象事業に参加している企

業が中国系企業かそれとも他の先進国の企業かを明らかにし、現地における雇用など、現地への貢献の実態を明らかにする。

３．研究経過および成果の概要

上記、第 1 及び第 2 の方法については、研究の初年度(2022 年度)及び第 2 年度(2023 年度)にそれぞれ資料集を刊行した。本年度は、研究の最終年度ということもあり、主として第 3 の方法を対象として、これまでに収取した資料の分析及び研究分担者各自の問題関心に従った研究成果の公表を主目的とした。中国による一帯一路構想及びその実現の一手段としての AIIB の活動は、アジアからヨーロッパに至る各地域の全分野に及ぶものであり、政治、経済だけにとどまらず、文化全般にも影響を及ぼしている、その全体像を描き出すことは極めて困難であり、本計画では主として AIIB を通じた資金投下により、途上国の各地域がどのような経済発展をしているか、それにはプラスの面とマイナスの面がどのように表れているか、という問題関心を供して、研究成果をまとめて 1 冊の書物として刊行した。

2025 年 1 月 20 日に刊行された『一帯一路の光と影』(ISBN978-4-904279-40-3、東洋大学アジア文化研究所)がそれである。本書は、301 頁よりなるものであり、本共同研究の研究代表者、研究分担者及びこれまでの研究期間内に共同研究会の開催など多様な形で研究協力を得ることのできた内外の研究者の論文を収めている。本書には 14 本の論文を収録した。梁凌詩ナンシーは、AIIB の融資によって開発が進められているカンボジアの事業計画について現地調査を基に論文を作成し、開発が中国資本と中国人労働者によって行われており、かつリゾート開発のために現地の人々の居住に適さない住宅が建設されている実情を実証的に示し、AIIB 関連融資が現地事情を踏まえたものではないことを明らかにした。また、郝仁平論文では、一帯一路政策が広東省の東南アジア貿易の拡大に寄与していることを実証した。また、高橋正樹論文では、タイ政治が中国の一帯一路政策に対して賛否両論の中で揺れ動く状況を論じ、特にタイを含む東南アジアの高速鉄道網の建設に AIIB の投資が行われている状況を論じた。

４．今後の研究における課題または問題点

3 年間にわたる本共同研究の前半は COVID19 の影響を受け、特に現地調査が十分に行われたとは言えない。しかしそのような外部環境の中でも、特にカンボジアっとタイについては資料収集、現地調査を進めることができ、その成果を論文に反映することができた。AIIB による投資も COVID19 期間中は、途上国のワクチン購入費用に充当されるなど、本来の使用目的とは異なる用途に使用された。それはおそらくは返済困難な債務となってくるのではないか。途上国のインフラ建設ですら返済困難な資金投下が目立っていることを実証したが、ワクチン購入費用などが今後途上国に債務の罠として重くのしかかってくるのではないかと危惧される、こうした今後の展開について研究することが今後の課題である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

The “Belt and Road Initiative” which is promoted by China’s Jinping Xi government from 2014 is a policy seeking to facilitate transport network and activate the economy between Eastern Asia and Europe. This policy provides an opportunity for developing countries in Central Asia, Southeastern Asia, Southern Asia, and Africa to develop infrastructures. Besides, one of the purposes of this policy is to promote the economic development among these

countries. In order to attain the policy, China-led Asian Infrastructure Investment Bank (AIIB) is established. This research aims to examine the structure of financing which AIIB targets on the infrastructure development in developing countries and to explore debt traps that have emerged or not. For the sake of investigating these issues, one of the objects in this year is to collect and categorize basic information about AIIB. As a result, The List of Financing from Asian Infrastructure Investment Bank (AIIB) is published. This book includes 2 academic papers related to the overseas development of Chinese economies and a list categorizing the finances provided by AIIB. The list is in English. After analyzing the list of financing by AIIB, it is clear that AIIB does not just promoting the infrastructure development in developing countries which is the original purpose of international financial institution, it also has financed the purchase of vaccines related to the COVID-19. This implies the purpose of AIIB is expanding.

Related to the AIIB financing projects, promoting employment in the borrowers, the developing countries and promoting economic development are the main purposes. In the World Bank financing projects, although there is no duty to promote local employment, it has demands on securing local workforce and improving locals' technical skills for the sake of promoting economic development. However, at the stage before AIIB's finance is executed, the overseas activities by the Chinese economies are not necessary to bond with the local development. In other words, the heretofore strategy of development in mainland China is being introduced in the development region without changes. As a result, the developments are not matching the current conditions of the development countries; for example, in the conducted development plan, resort facilities and residential area are planned in the same area, high-end residential facilities are planned to build, etc. This issue is being pointed out through the case study on Cambodia done by Nancy Ling Sze Leung and on Thailand by Masaki Takahashi. These case studies are included in the book" The light and shadow of one belt and one road",20th Jan.2025,published by ACRI.

帰還移民の社会的再統合に関する比較研究―日本就労経験者を中心に

A Comparative Study on Social Re-integration of Returned Immigrants: Focusing on Former Migrant Workers in Japan

研究代表者　長津 一史（アジア文化研究所研究員・社会学部国際社会学科）
研究分担者　田所聖志（アジア文化研究所研究員・社会学部国際社会学科）
ゴロウィナ・クセーニヤ（アジア文化研究所研究員・社会学部国際社会学科）
山田香織（アジア文化研究所研究員・社会学部国際社会学科）
※田川（中村）昇平（アジア文化研究所研究員・国際学部国際地域学科）
中野真備（アジア文化研究所特別助手）
合地幸子（アジア文化研究所客員研究員）
西川慧（アジア文化研究所客員研究員・石巻専修大学人文学部准教授）
鈴木佑記（アジア文化研究所客員研究員・国士舘大学政経学部准教授）
※田川昇平は 2024/9/25 付けで退職、立命館大学に勤務となり研究員ではなくなりました。

Ⅰ）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①移民労働者
②技能実習生
③再統合
④アジア
⑤水産業・漁業

Ⅲ）2024 年度交付額／1,600,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

長津一史 2024.「海のフロンティアと越境移動―マカッサンがオーストラリアに向かうまで」『移動と境界―越境者からみるオーストラリア』飯笹佐代子・鎌田真弓編、昭和堂.

長津一史 2025.「唐桑舞根における復興経験とレジリエンス―海辺居住、防集移転、防潮堤」『塩性湿地の創出を基軸とした災害に強い森里海まちづくり』（2022 年度・2023 年度日本生命財団・環境問題研究助成・学際的総合研究・研究報告書）横山勝英編、日本生命財団.

長津一史 2025.「インドネシア人移民労働者をめぐる共生の諸相――宮城県気仙沼市における地域社会との関わりを中心に」『白山人類学』28.（近刊）

ゴロウィナ・クセーニヤ 2024.「『ゴミが憑いてくる』: 在留外国人を取り巻く「ゴミ」の構想―文化人類学及び批判的談話研究からのアプローチ」東洋大学社会学部紀要 62(1).

Golovina, Ksenia; Mariia Ermilova 2024. Making Waves and Grids through Drawings: A Visual Methodology for Migrant Homes, Housing, and Moving-Home Trajectories. *Collaborative Anthropologies* 15(1-2).

合地幸子 2025.「インドネシア人漁業技能実習生の日本における共生の様態―帰還・再統合と再出発への影響」『白山人類学』28.（近刊）

パリワット・チャンキット／鈴木佑記 2024.「越境する海民―タイ・ミャンマー国境周辺に生きるモーケンを事例として」『政治研究』（国士舘大学）15.

田川昇平 2024.「民族とエスニシティ―『民族』の境界はどう決まるのか」『東南アジアで学ぶ文化人類学』箕曲在弘ほか編、昭和堂.

中野真備 2024.「多島海のナヴィゲーション―環境のなかを動く身体」『モビリティと物質性の人類学』春風社.

中野真備 2024.『海を「視る」技術―インドネシア・バンガイ諸島サマ人の漁撈と環境認識』京都大学出版会

西川慧 2024.「マレーシア／インドネシア―多文化社会で生みだされる食文化、チャンプルの魅力！」『世界の中華料理 World Chinese Dishes の文化人類学』川口幸大編、昭和堂.

櫻田涼子・西川慧 2024.「マレーシア／インドネシア―多文化社会で生みだされる食文化、チャンプルの魅力！」『世界の中華料理 World Chinese Dishes の文化人類学』川口幸大編、昭和堂.

西川慧 2024.「イスラームと人類学をめぐるオートエスノグラフィ」『多軸的な自己を生きる―交錯するポジショナリティのオートエスノグラフィ』沼崎一郎（監修）、西川慧ほか編、東北大学出版会.

西川慧 2024.「インドネシア人技能実習生と考える地域の未来」『日本に暮らすムスリム』嶺崎寛子・長沢栄治編、明石書店.

【口頭発表】

Nagatsu, Kazufumi 2024. “Kesennuma-Indonesia Relations after 2011: Focusing on Discourses on the Migrant Workers.” Symposium “Religious and Theological Responses to Environmental Disasters in Asian History.” (Organizer: Dr. James Harry Morris, Waseda University) Nishiwaseda Campus, Waseda University, 2024 年 1 月 28 日.

長津一史 2024.「バジャウ学の 30 年―スラウェシ広域概査からみえたこと」スラウェシ研究会（代表：山下晋司東京大学名誉教授、オンライン）2024 年 3 月 24 日.

Nagatsu, Kazufumi 2024. Key Note Speech “Sea Cucumber Matters: A Genealogy and Significance of the Studies on Southeast Asian Maritime Worlds in Japan.” Korea-Japan Annual Conference of Southeast Asian Studies 2024. “Searching for Southeast Asian Powers and Wisdom in the Turmoil World.” Pukyung National University, Busan, South Korea, 2024 年 8 月 31 日.

長津一史 2024.「唐桑舞根にみる災害レジリエンスの技法―社会関係資本と文化実践から考える」ニッセイ財団学際的総合研究助成・成果シンポジウム「災害に強い森里海まちづくり―津波被災地での実践から」（代表：横山勝英（東京都立大学））東京大学弥生講堂、2024 年 12 月 14 日.

長津一史 2024.「宮城県三陸におけるインドネシアの系譜―マグロ、震災、パンデミック」白山人類学研究会年次フォーラム「みえない移民労働者―日本・台湾に生きるインドネシア人と共生の諸相」東洋大学白山キャンパス、2024 年 12 月 21 日.

長津一史 2024.「海域世界の地域性と普遍性―わたしたちはいかに海民に学ぶのか」『2024 年度海域アジア・オセアニア研究プロジェクト全体会議
＜食・モノ・環境＞ラウンドテーブル』東京都立大学 2025 年 2 月 1 日.

合地幸子 2024.「インドネシア人漁業技能実習生の日本における共生の様態―祭りを事例として」白山人類学研究会年次フォーラム「みえない移民労働者―日本・台湾に生きるインドネシア人と共生の諸相」東洋大学白山キャンパス、2024 年 12 月 21 日.

Golovina, Ksenia 2024. “Digital Funerals and Screenshots: Migrants Channel Grief and Imagine the Eternal Realm.” World Anthropological Union Congress, 2024 年 11 月 15 日.

Golovina, Ksenia 2024. “Caring for and Parting with Aging Parents During the Pandemic and War: Practices of Coping and Mourning by Russian-speaking Migrant Women in Japan.” International Symposium on Global Aging and Diversity: Counter-hegemonic Narratives of Aging: Identity, Space, and Belonging, 2024 年 10 月 6 日

Mukhina, Varvara; Golovina, Ksenia; Kim, Viktoriya, 2024. Mobilization and Fragmentation in Times of Crises: Russian-speaking Community in Japan. Nordic Migration Research Conference, 2024 年 8 月 15 日.

Kim, Viktoriya; Golovina, Ksenia, Mukhina, Varvara 2024. Challenges of Marital and Dual Citizenship: Russian-Speaking Female Marriage Migrants and Their Children in Japan. Association for Asian Studies,2024 年 3 月 16 日.

Ⅴ）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

2023 年 6 月、日本に住む外国人の人口は約 322 万に達した。在留資格別人口で最多は永住者で、次に多いのが技能実習生である。2019 年施行の改正入管法により導入された資格、特定技能の労働者をあわせるとその人数は約 53 万人、全体の約 16.5 パーセントを占める［政府統計の総合窓口(e-Stat)］。外国人技能実習生は 2010 年代に入り急増した。2010 年以降の技能実習生と特定技能労働者をあわせた人口では、ベトナム、インドネシア、ミャンマーといった東南アジア諸国の出身者が多数を占める。国連 SDGs は 10 番目の課題として「国内および国家間の格差を是正する」ことを掲げる。東南アジアをはじめとするアジア諸国の移民労働者は、母国の社会経済発展に大きく貢献すると同時に、新たな中間層を形成するまでになっている。移民労働者は、上記 SDGs の課題の解決を探るうえでキーアクターになりうる。

２．研究方法

研究代表者は、これまでアジアの越境移動に関する調査研究進めてきた。その過程で、現代アジアの社会動態を理解するためには、1）移民労働者のライフコースと母国での社会経済面での再統合のあり方を探り、2）それらが出身国ごとにいかに異なるのかを比較検討する必要があることを確認してきた。

以上の背景をふまえ本研究プロジェクトでは、日本で技能実習生や漁船員、エンターテイナ、個人事業主等として就労した経験を有する移民労働者を対象として、インドネシア・フィリピン・ミャンマー等の東南アジアに極東ロシアを加えたアジア地域における移民労働者の就労形態、帰還後の社会経済的再統合を比較考察し、そのパターンの異同を明らかにすることを目的とした[1]。具体的には、上記地域の移民労働者を対象に、1）日本就労の経緯、2）日本就労・生活の状況、3）帰国後の社会経済面での再統合のあり方の三点を、ライフヒストリーや質問票調査により検討した。なお、ロシアおよびミャンマーに関しては現地調査が実質的に不可能であるため、日本国内での聞き取りによりデータを収集した。ベトナムの移民労働者については、直接の研究対象とはしないが、有識者に参考のための情報提供を依頼した。また、比較のため欧州ドイツにおける移民労働者の就労経験にも目を向けた。

３．研究経過および成果の概要

研究期間のうち 2022 度までの 2 年間は、新型コロナ感染状況や関係国の治安状況により海外調査ができなかった。こうした経緯をふまえ、2023 年度から本研究プロジェクトでは国内の移民労働者に対する聞取りを継続するかたちで主要な調査を進めることにした。

2024 年 1 月～2025 年 2 月は、下記で現地調査を実施した。

[1] 本プロジェクトは 2020 年度に着手した研究プロジェクト「東南アジアにおける帰還移民の社会経済的再統合―日本就労経験者を中心に」を継承して、2022 年度から始まった研究プロジェクトである。そのため、目的・要点は長津ほか［2021］に掲載したものから大きな変更はない。

・インドネシア・中ジャワ州の元漁船移民労働者の居住地・漁港、バリ島サヌールの漁船配乗手配会社、南スラウェシ州マカッサルの漁業会社、インドネシア国立ハサヌディン大学
・ドイツ・ベルリンおよびブレーメンの移民・統合政策を推進する市民組織
・富山県富山市の在日ロシア人・パキスタン人等のコミュニティ
・宮城県石巻市のモスク・多文化共生活動拠点（かわまち交流センター）、漁業事業者
・宮城県気仙沼市の技能実習生、水産加工場、遠洋漁業・近海漁業の事業者、牡蠣養殖業者、インドネシア友好協会、気仙沼市商工会議所
・宮城県国際交流協会（MIA）
・茨城県大洗市のインドネシア福音教会等協会組織、鉾田市のタイ上座部仏教寺院・ワットタイ茨城（旧ワット・タンマワティープ寺院）

最終的には、2024 年 12 月 21 日、東洋大学白山キャンパス・スカイホールにおいて、研究フォーラム「みえない移民労働者――日本・台湾に生きるインドネシア人と共生の諸相」を開催した。フォーラムは、3 年間の活動の成果を一般に公開するもので、本プロジェクトの代表者の長津、分担者の合地幸子が報告をおこない、分担者の西川慧がコメントした。フォーラムでは、50 人を越す参加者を得て、日本と台湾、さらには現代世界全体における移民労働者と共生をめぐる諸課題について白熱した議論を重ねることができた。

４．今後の研究における課題または問題点

本研究のうち、2022 年度は、新型コロナ禍の影響が残り、十分な現地調査をできなかった。既述のとおり 2023 年度と 2024 年度は、国内の移民労働者に対する聞取りを継続するかたちで主要な調査を進めることにした。ただし、インドネシアの移民送出地域での調査も実施することができた。これらの調査では、インドネシア出身の移民労働者に焦点をおき、送出地と就労地の双方で、移民労働者の 1）日本就労の経緯、2）日本就労・生活の状況、3）帰国後の社会経済面での再統合のあり方を検討することができた。この調査において、就労地における共生の諸相、そうした共生が帰還後に持つ社会的意味について比較考察できたことは、大きな成果であったといえる。これらの成果は、上述の研究フォーラムで公開、さらには 3 月に刊行される『白山人類学』の特集「みえない移民労働者―日本と台湾に生きるインドネシア人と共生の諸相」として上梓される。

このように本プロジェクトは具体的な研究成果をあげることができた。今後は、移民送り出し国における現地調査を継続しつつ、日本や台湾、韓国をはじめとする東アジアの移民受入国それぞれを準拠枠として、職業、就労地、社会文化的背景をふまえた移民労働の比較研究を進めていきたい。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

As of 2023, the population of foreigners in Japan reached approximately 3.22 million. Among them, technical intern trainees (jissjusei) and specified skilled workers (tokutei ginou) ranked second, following permanent residents, with around 530,000 individuals, making up about 16.5 percent of the total foreign population. Migrant workers in Japan and other Asian countries significantly contribute to the socioeconomic development of their home countries while forming a new middle class. The UN SDGs list “Reduce disparities within and among nations” as its 10th

challenge. In order to understand the socioeconomic dynamics of contemporary Asia, it is necessary to 1) explore the life course of migrant workers and their socioeconomic reintegration in their home countries and 2) compare the ways in which these factors differ by country of origin. The following is a list of some of the most important issues that must be addressed.

In light of this context, this project aims to compare the working patterns of migrant workers from Indonesia, the Philippines, Myanmar, and Far East Russia. We will focus on the socioeconomic reintegration of those who have worked as technical interns, fishing workers, antique dealers, and others in Japan. Specifically, we analyzed and compared the following three points for migrant workers from the aforementioned regions: 1) the circumstances surrounding their work in Japan, 2) their work and living conditions in Japan, and 3) the state of their socioeconomic reintegration after returning to their home countries, based on life history interview and questionnaire surveys.

Due to the COVID-19 pandemic, conducting overseas surveys was difficult until 2022. The political situations in Myanmar and Russia remain unstable, making field surveys in these countries unfeasible. Given these circumstances, we primarily conducted interviews in Japan with migrant workers from countries other than Indonesia. In Indonesia, where the survey has progressed smoothly, we studied the reintegration and re-migration of migrant workers who previously worked as seafarers or in the fisheries processing industry after returning home. Our research included several prefectures in Japan: Miyagi, Toyama, Ibaraki, Hyogo, Kagawa, and Kochi, and we also conducted research in villages where the overseas migrants come from in Central Java and South Sulawesi, Indonesia.

In FY 2024, the project's final year, we held a symposium titled "Invisible Migrant Workers: Social Symbiosis between Indonesians and the Local Society in Japan and Taiwan" at the Hakusan Anthropology Society Annual Forum in December. The symposium's results will be published in a special issue of the Annual Review of Hakusan Cultural Anthropology in March 2025.

公共社会学・人類学的視点からの在日ムスリムの多文化共生研究

Public Sociology and Anthropology of Muslims in Japan

研究代表者　子島 進（国際学部国際地域学科）
研究分担者　三沢　伸生（社会学部国際社会科）
高橋　典史（社会学部国際社会学科）
村上　一基（社会学部国際社会学科）
高橋　圭（文学部史学科）
荻　翔一（大谷大学真宗総合研究所）
佐藤　麻理絵（筑波大学人文社会系）
岡井　宏文（京都産業大学現代社会学部）

I）研究期間／2024 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 15 日

II）キーワード／①在日ムスリム
②多文化共生
③コミュニティ形成
④地域貢献
⑤アクション・リサーチ

III）2024 年度交付額／1,600,000 円

IV）研究発表／学会および口頭発表

Nejima, Susumu “International Islamic Schools as Muslim Philanthropy (in near future)” Symposium: Muslim Philanthropy in Japan, 2024 年 6 月 1 日。

Takahashi, Norhito "The Values of Support for Migrants in Contemporary Japanese Religions",The 6th Annual Conference of the East Asian Society for the Scientific Study of Religion, 2024 年 07 月。

村上一基「東京都北区における多文化共生の地域社会をつくる域学連携プロジェクト」日本国際文化学会第 23 回全国大会、2024 年 7 月 13 日。

村上一基「フランスにおけるムスリム移民第 2 世代の宗教アイデンティティ：イスラモフォビアが広がる社会における宗教実践と生きづらさ」第 97 回日本社会学会大会、2024 年 11 月 9 日。

高橋圭「スーフィズムからイフサーンへ―アメリカのムスリム社会における「スーフィー的なるもの」日本中東学会第 40 回年次大会、2024 年 5 月 12 日。

荻翔一「日本キリスト教界による在日外国人の人権運動の取り組み―初期の組織的活動に注目して― 」「公共社会学・人類学的視点からの在日ムスリムの多文化共生研究」研究会、2024 年 7 月 17 日。

岡井宏文「日本のイスラーム社会の概要と課題：人口とマスジドの活動に注目して」交差する生活　東アジア 3 国におけるムスリム移民の生活実践と社会的ダイナミクス、2025 年 2 月 8 日。

小谷仁務・岡井宏文「災害時のムスリムコミュニティの対応：能登半島地震を中心に」日本のムスリムのライフステージとその実像、2025 年 2 月 14 日。

V）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

本研究の目的は、在日ムスリムの社会的活動を通して、その多様性を明らかにすることである。ムスリム人口が増加するにつれ、彼らの礼拝場所であるモスクも 180 を超えるにいたった。日本で生まれ育つ第二世代の宗教教育も広がりを見せており、在日ムスリムの研究もより重要性を増している。コミュニティのリーダー格であるムスリムと連携し、彼らの直面する問題について一緒に考えながら、調査を進めるところに本プロジェクトの特徴がある。

２．研究方法

具体的な方法論としては、彼らのコミュニティ形成に関わる活動（モスク、幼稚園・学校、墓地の維持運営）と地域貢献活動（被災地ボランティア等）に本プロジェクトメンバーが部分的に参加しつつ、地域の人々の「巻き込み」を図るというものである。在日ムスリムから調査への理解を得つつ、また、ともに現代日本の課題解決に従事しながら、研究成果を発表している。

３．研究経過および成果の概要

2024 年度（最終年度）の活動については、実施した時期に沿って次の 6 つを挙げることができる。

1）国際シンポジウム Muslim Philanthropy in Japan の開催

2）オンライン研究会

3）イスラーム系インターナショナルスクールに関するワークショップ（第 4 回）

4）白山キャンパスにおける International Islamia School Otsuka 運動会の開催

5）韓国のモスク訪問

1）6 月 2 日、白山キャンパスのスカイホールにて開催した。アジア文化研究所と Muslim Philanthropy Initiative（インディアナ大学、アメリカ合衆国）の共催であり、MPI 代表のシャリーク・シディキ氏も参加した。MPI はムスリムによるフィランソロピーを調査する研究所であり、Journal of Muslim Philanthropy & Civil Society を刊行している。

2）7 月 17 日に行ったオンライン研究会での発表は下記の 2 件である。

・高橋典史「公共宗教論からみる現代日本の移民と宗教」

荻翔一「日本キリスト教界による在日コリアンの権利運動の取り組み」

3）本ワークショップは第 4 回を数えるに至った。9 月 15 日に以下の 6 校のイスラーム系インターナショナルスクールの関係者が白山キャンパスに参集し、学校運営に関わる問題を討論した（学校設立を検討している行徳モスク（ICOJ）の関係者もオブザーバーとして参加した）。

・Sapporo International School（北海道札幌市）

・International Islamia School Otsuka（東京都豊島区）

・Tokyo IQRA International School（東京都葛飾区）

・YUAI International Islamic School（東京都渋谷区）

・British International School（神奈川県海老名市）

・Fukuoka International Islamic School（福岡県糸島市）

講師として下記 2 名を招聘し、広く移民第二世代の教育の中でムスリムの課題を捉え直すことを基本方針として議論を交わした。
・額賀美紗子（東京大学大学院教育学研究科教授）
・プラニク・ヨゲンドラ（茨城県立土浦第一高校校長）

4）International Islamia School Otsuka 運動会は、10 月 19 日に幼稚園の部、11 月 23 日に小学校と中学校の部を開催した。幼稚園の部には園児・教員・保護者を含めて 60 名程度が集まったが、今回初めて学部生がリーダーとなって運営を行った。小中の部は人数が多いことから、午前を低学年、午後を高学年・中学生とする二部制で実施した。総計で 250 名近いムスリムが集まった。このイベントを、毎年実施することで、東洋大学の教員・学生と大塚のムスリム・コミュニティとの関係はきわめて近くなってきた。研究方法で示した「在日ムスリムから調査への理解を得つつ、また、ともに現代日本の課題解決に従事する」の具体的な事例と言えるだろう。

5）2 月 1〜4 日、韓国の釜山、金海、ならびに大邱のモスクを訪問した（子島、岡井）。在日ムスリムのコミュニティとの比較の観点から興味深い情報を収集することができた。

４．今後の研究における課題または問題点

本プロジェクトの一環として行ってきた「イスラーム系インターナショナルスクールのワークショップ」と「白山キャンパスにおける International Islamia School Otsuka 運動会」は、参加したムスリムの強い意向で、来年度以降も継続することとなった。特に前者は旅費や宿泊費を必要とするが、予算は彼ら自身が措置するとのことである。両活動が継続となったことは、本プロジェクトの社会的意義を示す具体的な成果と言えるだろう。

VI）Summary（英語 400 単語程度）

“Public Sociology and Anthropology of Muslims in Japan” is organized in order to study about Muslim community in Japan. Since the end of the 1980s, many Muslims began to work in Japan. Currently 300,000 Muslims live in this country. They have been working together in order to create Islamic infrastructure such as mosque, halal food, Quranic class, Islamic school, and graveyard. In this research project, members are doing research on various aspects of Muslim life, while working with Muslims in order to solve their problems.

Major activities in the year of 2024 are as follows.

1) International Symposium on Muslim Philanthropy in Japan
(2) On-line workshop
(3) 4th Workshop on Islamic International Schools
4) International Islamia School Otsuka Sports Day at Hakusan Campus
5) Visit to mosques in Korea

(1) June 2 at Sky Hall on Hakusan Campus. The event was co-sponsored by the Institute of Asian Cultural Studies and the Muslim Philanthropy Initiative (Indiana University, U.S.A.). MPI President Shariq Siddiqui

attended the symposium.

(2) The following two presentations were made at the online workshop July 17.

Norifumi Takahashi, “Immigration and Religion in Contemporary Japan from the Perspective of Public Religion Theory”

Shoichi Ogi, “Efforts by the Japanese Christian Community to Campaign for the Rights of Korean Residents in Japan”

(3) September 15, officials from the following six Islamic international schools gathered at the Hakusan campus to discuss issues related to school management.

Sapporo International School (Sapporo, Hokkaido)

International Islamia School Otsuka (Toshima-ku, Tokyo)

Tokyo IQRA International School (Katsushika-ku, Tokyo)

YUAI International Islamic School (Shibuya-ku, Tokyo)

British International School (Ebina, Kanagawa)

Fukuoka International Islamic School (Itoshima City, Fukuoka Prefecture)

4) The International Islamia School Otsuka Sports Day was held on October 19 for the kindergarten division, and on November 23 for the elementary and junior high school divisions. The kindergarten division attracted about 60 students, including kindergarteners, teachers, and parents. Due to the large number of students in the elementary and middle school sections, the event was held in two sessions, with the lower grades in the morning and the upper grades and middle school students in the afternoon. In total, 250 Muslims gathered for the event. This is a good example of the research methodology of “gaining understanding of research from Muslims living in Japan and working together to solve problems in contemporary Japan”.

(5) February 1 to 4, Nejima and Okai visited mosques in Busan, Gimhae, and Daegu, South Korea. They gathered information from the perspective of comparison with Muslim communities in Japan.

近代日本と東地中海・イスラーム世界の連携に関する基礎的研究

The Basic Study for the connections between the Modern Japan and the East Mediterranean-Islamic World

研究代表者　三沢伸生（社会学部国際社会学科）
研究分担者　高橋圭（文学部史学科）
澤柳奈々子（文学部史学科）
赤堀雅幸（上智大学総合グローバル学部）
奥山直司（高野山大学大学院）
福田義昭（大阪大学外国語学部）
長谷部圭彦（東洋大学アジア文化研究所・客員研究員）
沼田彩誉子（日本学術振興会特別研究員 PD）

Ⅰ）研究期間／2024 年 6 月 30 日～2025 年 3 月 15 日

Ⅱ）キーワード／①地中海
②イスラーム
③トルコ
④タタール
⑤近代日本

Ⅲ）2024 年度交付額／　1,000,000 円

Ⅳ）研究発表／学会および口頭発表

【研究発表：単行本（編著書・分担執筆）】※3 点

＊Nile GREEN, Kenji KURODA, Nobuo MISAWA(eds.) 2025, *What did the Japanese narrow victory bring to Global History ?*, Tokyo: ACRI, TOYO University.

＊三沢伸生（編）2025『カイロ日本商品館資料集』東洋大学アジア文化研究所.

＊赤堀雅幸（編）2025『イスラームにおける聖性の継承：預言者、聖者の血統と聖遺物』上智大学イスラーム地域研究所.

【研究発表：学術論文】※5 点

＊三沢伸生 2025「近代日本海軍とマルタ島(1)」『アジア文化研究所研究年報』59 号, 125-143 頁.

＊Masayuki AKAHORI 2025, “Exploring Anthropological Approaches to ‘Sufi Rituals” in *Bridging Philosophy and Arts in Sufism: Poetry, Music, and Samā‘ Ritual,* Kyoto Kenan Rifai Sufi Studies Series, pp.183-206.

＊Yoshiaki, FUKUDA 2025, “Tamur b.Faysal, ex-Sultan of Oman, in Japanese media” in *What did the Japanese narrow victory bring to Global History ?*, Tokyo: ACRI, TOYO University, pp.20-24.

＊奥山直司 2025「中島裁之の世界漫遊」『アジア文化研究所研究年報』59 号, 114-124 頁.

＊長谷部圭彦 2024「対話から生み出されるもの」『史潮』95, 121-123.

【学会・口頭発表】※6 点

＊Nobuo MISAWA 2024, “Türkiye-Japonya İlişkileri Tarihi” The Sasakawa Peace Foundation Asia and Middle East Program(於：笹川平和財団), 2024 年 7 月 11 日.

＊Nobuo MISAWA 2024, “Kuruluşundan hemen sonra Japonya’nın İstanbul Büyükelçiliğindeki eğilimler” Türkiye’de Japonya Çalışmaları 5. Konferansı（於：イスタンブル・Bogazici University）, 2024 年 9 月 6 日.

＊Nobuo MISAWA 2024, “Türk-Japon İlişkilerinin 100. Yılı Üzerine Görüşler” Diplomatik İlişkkilerin Başlamasının 100. Yılında Türk Japon İlişkilerin Semineri（於：アンカラ・Anakara University), 2024 年 11 月 20 日.

＊Nobuo MISAWA 2024, “Diversity of Evaluations about the Russo-Japanese War in the Ottoman Empire” International Symposium "The Echoes of the Narrow Victory over the Russo-Japanese War" (於：東洋大学), 2024 年 12 月 8 日.

＊福田義昭 2025「近代エジプト文人たちの東西論」第 43 回関西アラブ研究会（於：大阪大学）, 2025 年 9 月 28 日.

＊沼田彩誉子 2024「「故郷」をめぐるインタビュー：東アジア生まれタタール移民と場所の記憶」イスラーム信頼学（於：オンライン）, 2024 年 10 月 31 日.

V）研究経過および成果の概要（日本語 2000 字程度）

１．イントロダクション

日本とイスラーム世界との接触は明治維新以降に始まる。従前、単に平板な時系列的叙述の交流史として扱われてきたが、本研究は近代世界のグローバル化の視座から日本と東地中海・イスラーム世界とがどのように連携し、人・モノ・情報がどのように接合して、現在に至る変容を遂げてきたかを具体的に検証・評価するという認識を出発点である。具体的には明治維新直後に両者の関係は単発・偶発的な関係にとどまっていたが、1924 年に日本とオスマン帝国に代わる新生トルコ共和国との間で締結された第一次世界大戦の講和条約を契機とした国交樹立を起点に、日本と旧オスマン帝国領域たる東地中海･イスラーム世界との間に相互に密なる連携が形成され､今日に至る 100 年のあいだにその関係は欧米・アジア・アフリカとも大きくかかわって近現代世界のグローバル化に大きな影響を及ぼしてきたことを、国内外の研究協力者をも交えて、現地調査と現地語の史資料の調査・分析を個別・共同で進め、本格的研究の準備としての基礎作業を確立する。

２．研究方法

近代日本と東地中海・イスラーム世界との地域連携、すなわち、人・モノ・情報を介して、政策立案・貿易振興・軍事協力・社会交流・文化事業などによる地域連携が、国交樹立後 100 年間のあいだにどのように変遷して現在に至るのかにつき、史資料の現物・複写・デジタル化物の収集、および 2 次史資料として文献（図書・雑誌・新聞類、とりわけ日本で入手しにくい現地語のもの）の収集・分析を行い、本格的研究のための基礎を確立する。

３．研究経過および成果の概要

採択時期が 6 月末のため、7 月以降の夏季休暇において、構成員の個別研究を中心に諸史資料の探索・収集・分析を進めた。その結果、当初の計画にあった和歌山県串本での国内調査よりも、トルコでの調査を行ったほうが、今回の研究推進について有益なものになることがわかったため大学の夏季休暇中に、研究代表者が他機関招聘を利用しつつ、トルコにおいて文書館・図書館等で現地調査を実施した。10 月以降､各自の個別研究成果に関して共同で分析､内容に関する検討を行った。

こうしたなかで近代日本が東地中海・イスラーム世界進出拠点としたカイロ日本商品館に関する史資料を東洋大学アジア文化研究所研究叢書として刊行するほか、個別に著書・学術論文・口頭発表を進めた。この一連の研究により本プロジェクトが目指した基礎的研究の一端を実現することができたとともに、その有効性・重要性を再確認することができた。一部の学術論文は年度末までに慣行に至らなかったものの、本プロジェクトの性格上、プロジェクト終了後も継続して成果を発表・公開していく。

４．今後の研究における課題または問題点

採択には非常に感謝しておりますが、約 8 か月半という研究期間と実際の決定交付額から、当初科研費取得を目指して予定していた研究計画を大幅に見直すこととなった。とりわけ昨今の円安と海外渡航費の高騰により、研究代表者が他機関招聘に伴うトルコ渡航に際して、合算して本プロジェクトにかかわる現地調査を実行することで助成金の有効活用に努めた。この調査で新規収集した史資料と既に研究代表者・研究分担者が収集・分析していた様々な史資料を、アルバイトを雇用して、電子化・OCR 化を利用しながらの文字起こし作業を行い、その成果の一端を資料集として刊行することができたが、残余に関しては今後にデータベース化、デジタルアーカイブ化を進めて、東洋大学アジア文化研究所を中核とした DX 発信を実現することが今後の課題である。

Ⅵ）Summary（英語 400 単語程度）

【Introduction】It is wellknown that contact between Japan and the Islamic world began after the Meiji Restoration. Although it has been treated simply as a history of exchange in the form of a chronological narrative, this study takes as its starting point the understanding of how Japan and the East Mediterranean and the Islamic world have collaborated and how people, goods, and information have been joined from the perspective of the globalization of the modern world, and specifically examines and evaluates the transformations that have taken place to the present day. The starting point is to examine and evaluate how people, goods, and information have been linked with Japan and the East Mediterranean Islamic world, and how they have been transformed up to the present day.

【Research Methods】We will collect and analyze historical materials (actual, photocopied, and digitalized) and secondary historical materials (books, magazines, and newspapers, especially those in local languages that are difficult to obtain in Japan) to establish the basis for a full-scale study of regional cooperation between modern Japan and the East Mediterranean and the Islamic World, that is, how regional cooperation through policy making, trade promotion, military cooperation, social exchange, cultural projects, etc., involving people, goods, and information, changed over the 100 years since the establishment of diplomatic relations, and how this has changed up to the present day. The project will also collect and analyze documents (books, magazines, newspapers, etc., especially those in local languages that are difficult to obtain in Japan) as secondary historical materials to establish the basis for full-scale research.

【Research Progress and Results】As the summary of this research project, the members of the project searched, collected, and analyzed various historical materials during the summer vacation from July onward, focusing on their individual research. From October onward, we

jointly analyzed and discussed the contents of each member's individual research results. In the process, they published the historical materials on the Japanese commodity center in Cairo, which was the base for modern Japan's expansion into the Eastern Mediterranean and the Islamic world, as a book in the Research Institute for Asian Cultures, Toyo University, and also individually wrote books, academic papers, and oral presentations. Through this series of research, we were able to realize a part of the basic research that this project aimed for, and we were able to reconfirm its validity and importance. Although some of the academic papers were not in practice by the end of the fiscal year, due to the nature of this project, we will continue to publish and present the results even after the project is completed.

【The Future Issues and Problems】 Although we are extremely grateful for the selection of this project, the research period of approximately eight and a half months and the actual amount of the grant decided upon caused us to drastically revise our research plan, which was originally planned with the aim of obtaining a Grant-in-Aid for Scientific Research. In particular, due to the recent depreciation of the yen and the soaring cost of overseas travel, the principal investigator made an effort to make effective use of the grant by conducting field research related to this project in addition to his other duty in Turkey at the invitation of other organizations. We were able to publish a part of the results as a collection of materials by employing part-timers to transcribe newly collected historical materials and various historical materials that had already been collected and analyzed by the principal investigator and research assistants, using digitization and OCR, The remaining materials will be made into databases and digital archives, and the Institute of Asian Cultures at Toyo University will play a central role in the dissemination of DX in the future.

2024年度　井上円了記念研究助成　採択一覧

※原則として院生・校友採択者の身分・所属は2023年9月応募時の情報

【個人研究】

【院生】

（単位：千円）　（単位：円）　（単位：円）　（単位：%）

#	身分	研究代表者			研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻					
101	院生	小松　優也	文学研究科	哲学専攻	弁神論を手掛かりにしたキルケゴール思想の解釈	685	684,011	989	99.86%
102	院生	惠美須屋　彩瑛	理工学研究科	応用化学専攻	Mo(VI)による亜硝酸酸化活性の制御	621	621,000	0	100.00%
103	院生	齋藤　祥太郎	理工学研究科	生体医工学専攻	長時間座位が脳血管内皮機能に及ぼす影響	560	538,912	21,088	96.23%
104	院生	國松　なる実	理工学研究科	生体医工学専攻	運動昇圧応答の個人差はSelfish Brain 仮説で説明できるのか	560	501,518	58,482	89.56%
105	院生	山下　朋晃	理工学研究科	電気電子情報専攻	還元型多層グラフェンの高結晶化と電子デバイス応用に関する研究	544	522,278	21,722	96.01%
106	院生	笠井　洋輔	理工学研究科	電気電子情報専攻	SERS素子の自動作製および、自動評価装置の開発	630	615,022	14,978	97.62%
107	院生	佐藤　友哉	理工学研究科	応用化学専攻	カビ毒トリコテセンの解毒反応生産物の検証、および、さらなる解毒酵素の探索	560	559,655	345	99.94%
108	院生	栗田　一輝	理工学研究科	応用化学専攻	カビ毒トリコテセン生産菌Fusarium graminearumによる、自己毒に対する糖抱合反応の検証	630	629,932	68	99.99%
109	院生	萩原　大祐	理工学研究科	応用化学専攻	微量元素が生物学的1,4-ジオキサン排水処理システムに及ぼす影響	552	551,999	1	100.00%
110	院生	山井　采美花	理工学研究科	応用化学専攻	軽度のアトピー皮膚炎炎症に対する精油の抗炎症能と機能性の評価	560	559,858	142	99.97%
111	院生	瀧澤　日菜	理工学研究科	建築学専攻	煉瓦壁の積み方の曲げ耐力への影響に関する研究	695	693,668	1,332	99.81%
112	院生	濱邊　亮	理工学研究科	応用化学専攻	N2O発生抑制に向けた微量元素添加手法の検討	560	558,066	1,934	99.65%
113	院生	小泉　慶明	理工学研究科	応用化学専攻	Trichothecium roseum のトリコテセン生合成酵素の機能解析と生合成経路の解明	560	559,941	59	99.99%
114	院生	杉山　和輝	理工学研究科	機能システム専攻	翅脈ネットワークの形態最適化による水分維持性能向上の解明	551	551,000	0	100.00%
115	院生	増岡　知也	理工学研究科	生体医工学専攻	ポリメトキシフラボノイド併用による抗体薬物複合体の治療効果向上	576	575,084	916	99.84%
116	院生	山田　拓武	理工学研究科	生体医工学専攻	悪性胸膜中皮腫に対する新しい治療法の研究	549	547,000	2,000	99.64%
117	院生	新井　美彩	食環境科学研究科	食環境科学専攻	もち性大麦粉の添加が製パン性に及ぼす影響	560	404,469	155,531	72.23%
118	院生	髙谷　嵐之介	食環境科学研究科	食環境科学専攻	抗歯周病菌薬候補化合物の構造展開	560	407,087	152,913	72.69%
119	院生	鶴岡　由紀	食環境科学研究科	食環境科学専攻	豆苗の機能性分析と有用化の検証	560	558,492	1,508	99.73%
120	院生	葛西　柚月	生命科学研究科	生命科学専攻	酸化ストレス依存的なHT22由来細胞外小胞内Gagの減少機構およびその生理的意義	560	558,103	1,897	99.66%
121	院生	加藤　可南子	生命科学研究科	生命科学専攻	浮葉植物の浮力に対して湿地性鳥類の生体的特徴が与える力の解明	560	506,426	53,574	90.43%
122	院生	小池　芽生	生命科学研究科	生命科学専攻	汎用除草剤ブロマシルのAhR転写活性および薬物代謝酵素の誘導	630	555,126	74,874	88.12%
123	院生	小嶋　渉太	生命科学研究科	生命科学専攻	イネの発芽時におけるフィチン酸合成の役割	522	398,860	123,140	76.41%
124	院生	堺澤　聡子	生命科学研究科	生命科学専攻	自閉症で見つかったCRMP4の点変異が細胞骨格タンパク質との結合に及ぼす影響	557	557,000	0	100.00%
125	院生	佐々木　駿	生命科学研究科	生命科学専攻	マウス成体心筋におけるSall4の機能解析	630	385,034	244,966	61.12%
126	院生	中島　華子	生命科学研究科	生命科学専攻	陸域からのプラスチック分解菌の単離と同定	560	322,400	237,600	57.57%
127	院生	水関　祐歩	生命科学研究科	生命科学専攻	飽和脂肪酸依存的な骨格筋マイオカイン発現分泌制御とその生理的意義	560	560,000	0	100.00%
128	院生	劉　瀾懿	生命科学研究科	生命科学専攻	マウス初代真皮線維芽細胞の暑熱応答に関する研究	560	476,952	83,048	85.17%
129	院生	小澤　光莉	生命科学研究科	生命科学専攻	海鳥の採餌行動における能動的な応答と集団繁殖から得る利益の解明	560	559,950	50	99.99%
130	院生	勝又　康介	生命科学研究科	生命科学専攻	新規疎水性プロリンリッチオリゴペプチドの機能解析と適応範囲の拡大	558	555,822	2,178	99.61%
131	院生	田村　知暉	生命科学研究科	生命科学専攻	モデルマウスを用いた自閉症の脳内メカニズムの解明	559	557,870	1,130	99.80%
132	院生	門脇　伊吹	生命科学研究科	生命科学専攻	心臓の性差形成に関わる因子の探索	623	606,012	16,988	97.27%
133	院生	小嶋　大喜	生命科学研究科	生命科学専攻	セシウム耐性大腸菌ZX1株によるセシウム回収システムの構築	520	515,956	4,044	99.22%
134	院生	上田　優依	生命科学研究科	生命科学専攻	水素水飲用による腸内細菌を介した腸管免疫系恒常性維持に関する研究	560	559,834	166	99.97%
135	院生	山口　洋	生命科学研究科	生命科学専攻	ハイブリッドHPLC-SERSシステムの原理実証：酵素阻害剤の迅速スクリーニングへの適用	560	549,291	10,709	98.09%
136	院生	手島　康佑	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	小細胞肺がん治療におけるプロテアソーム阻害剤の補完代替成分としてのビタミンE誘導体の有効性の検討	630	624,892	5,108	99.19%
137	院生	八嶋　奈央	健康スポーツ科学研究科	健康スポーツ科学専攻	骨折経験が"次なる骨折"を導く分子メカニズムの解明	560	559,732	268	99.95%
138	院生	服部　あすか	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	去勢抵抗性前立腺がんにおける新規治療戦略の構築	630	629,316	684	99.89%
139	院生	大町　憲智	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	黒ショウガ由来のポリメトキシフラボノイドによる、熱中症予防効果の検討	499	386,474	112,526	77.45%
140	院生	松永　拓也	健康スポーツ科学研究科	健康スポーツ科学専攻	変形性膝関節症を予防する方法論の提案-関節の保護機構に焦点を当てて-	630	627,679	2,321	99.63%
141	院生	呂　嘉崢	健康スポーツ科学研究科	健康スポーツ科学専攻	長時間の後肢懸垂に伴うラット脛骨関節軟骨と軟骨下骨の相互制御及び構造変化に関する研究	536	325,941	210,059	60.81%
142	院生	中村　光佑	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	前立腺がん幹様細胞によるNK細胞免疫逃避機構の解明	536	534,207	1,793	99.67%
143	院生	森　立葵	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	ビタミンE誘導体による膵がんゲムシタビン耐性克服の可能性	560	332,860	227,140	59.44%
144	院生	内田　雄貴	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	ポストバイオティクスによるNK細胞賦活作用およびメカニズムの解明	560	555,293	4,707	99.16%
145	院生	橋本　拓磨	健康スポーツ科学研究科	栄養科学専攻	暑熱ストレス下における柑橘由来リモノイドのミトコンドリア保護機能探索	263	261,195	1,805	99.31%
					研究の助成（個人）・大学院学生　全45件	25,556	23,701,217	1,854,783	92.74%

【校友等】

（単位：千円） （単位：円） （単位：円） （単位：%）

#	身分	研究代表者			研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻					
201	校友	金子　迪大	社会学研究科	社会心理学専攻	幸福観の検討：産業界における幸福への関心の高まりに応じて	630	613,676	16,324	97.41%
202	校友	下田　俊介	社会学研究科	社会心理学専攻	SNSの受動的利用による妬みの悪影響に関する縦断的検討	560	560,000	0	100.00%
203	校友	片野坂　俊樹	情報連携学研究科	情報連携学専攻	適切な教授法とゲーミフィケーションを組み込んだ情報学の学習支援システム	560	560,000	0	100.00%
					研究の助成（個人）・校友　全3件	1,750	1,733,676	16,324	99.07%

【共同研究】

【海外協定校との共同研究】

（単位：千円） （単位：円） （単位：円） （単位：%）

#	研究代表者			海外協定校（国/大学名等）	研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
	氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻						
301	箕輪　允智	法学部	企業法学科	アルスター大学(イギリス)	パブリック・ガバナンスを形成する公的アクターの有する公共倫理観の日英比較研究	2,000	1,806,009	193,991	90.30%
302	吉野　隆	理工学部	機械工学科	チェンマイ大学(タイ国)	流れ場における凸多面体と星型多面体周りの抗力係数の違い	1,782	1,775,284	6,716	99.62%
303	矢野　友啓	健康スポーツ科学部	栄養科学科	サンパウロ大学（ブラジル）	イヌメラノーマ幹細胞を標的とした新規イヌメラノーマ治療法の開発-ビタミンCの有するエピジェネティック制御作用に着目して-	1,795	1,783,727	11,273	99.37%
					海外協定校との共同研究　全3件	5,577	5,365,020	211,980	96.20%

【新規・研究所プロジェクト】

（単位：千円） （単位：円） （単位：円） （単位：%）

#	研究所	研究代表者			研究分担者	研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻						
401	ライフイノベーション研究所	石田　達也	健康スポーツ科学部	栄養科学科	根建拓、矢野友啓	骨格筋幹細胞分化におけるインスリン様成長因子群(IGFs)調節機構の解明	1,550	1,545,318	4,682	99.70%
						研究所プロジェクト（新規）　1件	1,550	1,545,318	4,682	99.70%

【継続・研究所プロジェクト】

（単位：千円） （単位：円） （単位：円） （単位：%）

	研究所名	研究代表者			研究分担者	研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻						
501	アジア文化研究所	後藤　武秀	法学部	法律学科	井上貴也、郝仁平、上田知亮、鷲田任朋、三沢伸生、高橋正樹、佐々木彩、朱大明、東島雅昌、梁凌詩ナンシー	アジアインフラ投資銀行（AIIB）による投資とアジア諸国における政治、投資・企業法制の変容ーSDGs、不公平をなくし、平和と公正の実現に向けてー	2,000	1,999,928	72	100.00%
502	アジア文化研究所	長津　一史	社会学部	国際社会学科	田所聖志、ゴロウィナ・クセーニヤ、山田香織、中村昇平、中野真儀、合地幸子、鈴木佑記、西川慧	帰還移民の社会的再統合に関する比較研究ー日本就労経験者を中心に	1,600	1,600,000	0	100.00%
503	アジア文化研究所	子島　進	国際学部	国際地域学科	三沢伸生、高橋典史、村上一基、高橋圭、萩翔一、岡井宏文、佐藤麻理絵	公共社会学・人類学視点からの在日ムスリムの多文化共生研究	1,600	1,599,957	43	100.00%
						研究所プロジェクト（継続）　全3件	5,200	5,199,885	115	100.00%

【刊行の助成】

（単位：千円） （単位：円） （単位：円） （単位：%）

	身分	研究代表者			研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻					
601	専任教員	津田　栞里	文学部	哲学科	バウムガルテンとスピノザ論争史：18世紀ドイツ哲学再考	800	800,000	0	100.00%
602	専任教員	伊吹 敦	文学部	東洋思想文化学科	荷澤神會研究――神會の生涯・思想・活動とその史的意義	900	900,000	0	100.00%
603	校友	荻　翔一	社会学研究科	社会学専攻	在日コリアン教会の戦後――再編されるエスニック・チャーチ	1,000	1,000,000	0	100.00%
604	校友	國重　智宏	福祉社会デザイン研究科	ヒューマンデザイン専攻	精神医学ソーシャルワーカーの「かかわり」論－長期入院精神障害者の退院支援における関係を問う	800	800,000	0	100.00%
605	校友	劉　鵬瑶	福祉社会デザイン研究科	社会福祉学専攻	中国都市部の社区小地域における支援システム－網格長による地域住民に密着した支援の展開	900	900,000	0	100.00%
					刊行の助成　5件	4,400	4,400,000	0	100.00%

【専任教員】個人研究

（単位：千円） （単位：円） （単位：円） （単位：%）

	研究代表者			研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
	氏名	学部/研究科	学科/専攻					
701	松井　健人	文学部	日本文学文化学科	大正教養主義への後悔――戦後期の出隆における哲学と実践	400	399,971	29	99.99%
702	萩原 喜昭	文学部	国際文化コミュニケーション学科	巨大ブラックホール周囲の質量降着現象の電波直接撮像による解明	212	184,882	27,118	87.21%
703	齋藤　翔太朗	経済学部	国際経済学科	近現代イギリスにおける入国管理制度の社会経済的基盤に関する歴史研究	630	629,939	61	99.99%
704	根岸　謙	法学部	法律学科	個人根保証契約の極度額規制規定から生ずる派生的規制を踏まえた指標の構築	420	419,609	391	99.91%
705	樫原 潤	社会学部	社会心理学科	精神疾患罹患者の多様性理解を促進するための教育コンテンツ開発	980	675,242	304,758	68.90%
706	小山　信也	理工学部	機械工学科	「チェビシェフの偏り」の解明と一般化	1,680	1,670,941	9,059	99.46%
707	坂部　将仁	理工学部	応用化学科	Lewis酸性制御と触媒応用を志向した重い第15族元素カチオン性化学種の合成	2,000	1,998,891	1,109	99.94%
708	新藤　康弘	理工学部	機械工学科	AI技術を用いた生体内温度モニタリング機能を有する革新的温熱治療システムの開発	2,000	1,999,595	405	99.98%
709	中嶋　和弘	理工学部	機械工学科	糖尿病予備群の診断を目的とした新しい蛋白質濃度測定法の検討	980	979,745	255	99.97%
710	橋本　真幸	理工学部	電気電子情報工学科	Well-being向上のための非タスク志向型音声対話システム	250	227,553	22,447	91.02%
711	峯岸　宏明	理工学部	応用化学科	市販塩におけるナノハロアーキアの検出	425	424,700	300	99.93%
712	皆川　和大	理工学部	機械工学科	燃料電池・水素レシプロエンジン小型ハイブリッド推進システムの実現に向けた超小型水素レシプロエンジンの高出力化	342	341,995	5	100.00%
713	山本貴恵	国際学部	国際地域学科	オンライン国際協働学習における学習者の主体性と越境経験に対する探究的調査	718	715,690	2,310	99.68%
714	牧野　冬生	国際学部	国際地域学科	在メキシコ日系企業の「日墨型グローバル文化」に関する基礎的研究	1,250	1,250,000	0	100.00%
715	藪長　千乃	国際学部	国際地域学科	知識基盤社会におけるフィンランド福祉国家のイノベーション戦略に関する基礎調査	200	200,000	0	100.00%
716	鈴木　鉄忠	国際学部	国際地域学科	日本国内スローシティ運動に着目した地方都市の持続的個性化の比較研究	175	175,000	0	100.00%
717	矢田陽子	国際観光学部	国際観光学科	スペイン女性のジェンダーロール意識の調査：女性の価値観とカトリック思想の関係性	900	899,823	177	99.98%
718	吉岡　勉	国際観光学部	国際観光学科	サービス業における生産性の向上に寄与する利益マネジメントに関する研究	1,232	1,232,000	0	100.00%
719	伊藤　嘉浩	国際観光学部	国際観光学科	二面市場プラットフォームを中心とするビジネスモデルの研究	475	470,021	4,979	98.95%
720	小柴　和子	生命科学部	生命科学科	マウス成体心臓におけるSall4の機能解析	1,090	1,090,000	0	100.00%
721	伊藤　元裕	生命科学部	生命科学科	海鳥における亜種レベルの形態的な個体群間変異の定量化とその海洋環境応答	349	348,987	13	100.00%
722	根建　拓	生命科学部	生命科学科	暑熱順化によるマイオカイン制御とその生理的意義	385	385,000	0	100.00%
723	西田　洋巳	食環境科学部	食環境科学科	清酒酵母と蔵付きバクテリアの相互作用に関する研究	500	499,062	938	99.81%
724	細谷　孝博	食環境科学部	健康栄養学科	食材の調理加工により変化する機能性成分の探索	350	349,961	39	99.99%
725	渡邊　朗子	情報連携学部	情報連携学科	知的活動を支援するための環境デザイン：脳血流測定法の適用	500	413,514	86,486	82.70%
726	仲　綾子	福祉社会デザイン学部	人間環境デザイン学科	妊娠期から子育て期に渡る包括的支援における特別な配慮に関する建築計画的研究	588	588,000	0	100.00%
727	小木曽　湧	健康スポーツ科学部	健康スポーツ科学科	集団間の偏見解消におけるエリートアスリートの役割に関する実証的研究	905	861,423	43,577	95.18%
728	矢野　友啓	健康スポーツ科学部	栄養科学科	がん幹細胞を標的とした新たながん予防・治療法の可能性の検討	1,100	1,099,226	774	99.93%
729	劉　文君	IR室		大学教育改善における「全国学生調査」の活用に関する実証研究―日中比較を中心に	999	963,584	35,416	96.45%
730	ジャン　天卓	バイオ・ナノエレクトロニクス研究センター		界面修飾による革新的な半導体デバイスの熱マネジメント技術の創出	2,000	1,327,714	672,286	66.39%
				教員（個人研究）　合計30件	24,035	22,822,068	1,212,932	94.95%

【共同研究】

【教員】

（単位：千円）　（単位：円）　（単位：円）　（単位：%）

	研究代表者			研究分担者	研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
	氏名	学部/研究科	学科/専攻						
801	木村　一	文学部	日本文学文化学科	陳　力衛	対訳辞書の成立と展開―「蘭和」そして「英和」―	1,200	1,200,000	0	100.00%
802	朴澤　直秀	文学部	史学科	曽根原　理、上野大輔、林　晃弘、芹口　真結子	日本近世における「宗教政策」の実態と展開の解明に向けて	800	800,000	0	100.00%
803	堀内　俊郎	文学部	東洋思想文化学科	渡辺章悟、現銀谷史明	大本『般若心経』注釈書の文献学的研究	450	449,986	14	100.00%
804	大野　裕之	経済学部	国際経済学科	林田　実	租税教育と租税リテラシー～意識・行動への影響に関する計量経済分析～	389	388,938	62	99.98%
805	石田　三成	経済学部	経済学科	米岡　秀眞	女性の政治参画と地方行財政の効率性	250	220,598	29,402	88.24%
806	栗原　剛	国際観光学部	国際観光学科	内田　彩、杉本興運	高等観光教育の質検証に向けた評価指標の考察	420	420,000	0	100.00%
807	加藤　悦子	食環境科学部	食環境科学科	池田　和由	プラス鎖RNAウイルス複製阻害薬剤創出基盤の確立	1,980	1,980,000	0	100.00%
808	後藤　顕一	食環境科学部	食環境科学科	伊藤克治、野内頼一、高橋三男、金児正史、真井克子	科学的表現力の育成を目指す教材開発と学習評価を通した教員研修の在り方の研究	500	500,000	0	100.00%
809	今　有礼	健康スポーツ科学部	健康スポーツ科学科	松生　香里、阿藤　聡	低酸素環境を利用したトレーニングが内臓脂肪蓄積に及ぼす影響	500	500,000	0	100.00%
					教員（共同研究）　合計9件	6,489	6,459,522	29,478	99.55%

【大型研究】

（単位：千円）　（単位：円）　（単位：円）　（単位：%）

	研究所名	研究代表者			研究分担者	研究課題名	採択額	執行額	未執行額	執行率
		氏名	学部/研究科/センター	学科/専攻						
901	アジア文化研究所	三沢伸生	社会学部	国際社会学科	澤柳　奈々子、高橋　圭、赤堀　雅幸、沼田　彩誉子、福田　義昭、奥山　直司、長谷部　圭彦	近代日本と東地中海・イスラーム世界の連携に関する基礎的研究	1,000	999,938	62	99.99%
						教員（大型研究）　合計1件	1,000	999,938	62	99.99%

【東洋大学出版会による刊行の助成】

（単位：千円）

身分	氏名	学部	学科	出　版　書　名	措置額
2024年度応募なし					0
				出版会による刊行の助成　0件	0

（単位：千円）　（単位：円）　（単位：円）　（単位：%）

	措置額	執行額	未執行額	執行率
個人研究78件、共同研究16件、刊行の助成5件、大型研究1件、出版会0件　全100件	75,557	72,226,644	3,330,356	95.59%

【井上円了記念研究助成　研究助成・刊行助成　審査・運営費】

（単位：千円）　（単位：円）　（単位：円）　（単位：%）

	措置額	執行額	未執行額	執行率
井上円了記念研究助成（研究助成・刊行助成）審査・運営経費等	4,443	2,323,619	2,119,381	52.30%

事業費合計	80,000