

課題番号	総 16-001
------	----------

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成29年 4月24日

日本大学学長 殿

氏 名 加藤 直人



所属・資格 文理学部 ・ 教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 東アジアにおける都市形成プロセスの実態解明とそのデジタル化をめぐる研究		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 加藤直人	文理学部・教授	モンゴル・満洲族要因の分析
○研究分担者 粕谷元	文理学部・教授	イスラム要因の分析
古川隆久	文理学部・教授	日本要因の分析
松重充浩	文理学部・教授	現地中国政治要因の分析
須江隆	生物資源科学部・教授	歴史的連続性の分析
高阪宏行	文理学部・教授 (平成29年2月28日退職)	地理情報の分析
関根智子	文理学部・教授	地理情報の分析
田中ゆかり	文理学部・教授	多言語状況の分析
山口守	文理学部・教授	中国思想・文学との連関分析
日吉秀松	スポーツ科学部・准教授	現代中国への規定要因分析
松橋達矢	文理学部・准教授	社会歴史的要因の分析
谷聖一	文理学部・教授	デジタルアーカイブシステムの構築
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
<p>(1) 基盤研究 (B) 平成29年度～31年度「清代「内陸アジア交易ネットワーク」の形成・展開と文化変容における歴史的特徴の解明」研究代表者：加藤直人、研究分担者：松重充浩【不採択】</p> <p>(2) 挑戦的研究 (萌芽) 平成29年度～31年度「東アジア国際都市形成の実態解明とデジタル歴史資料空間の構築：ハルビンを事例として」研究代表者：松重充浩、研究分担者：関根智子・田中ゆかり・日吉秀松・谷聖一【不採択】</p> <p>(3) 基盤研究 (B) 平成29年度～31年度「共通語の基盤としての東京語の動態に関する多人数経年調査」研究代表者：尾崎善光 (ノートルダム清心女子大学教授)、研究分担者：田中ゆかり・林直樹【採択】</p> <p>(4) 平成29年度大学共同利用機関法人統計数理研究所共同研究課題一般研究2「調査方法とサンプル抽出方法の異なる大規模言語意識調査データの比較分析」研究代表者：田中ゆかり、研究分担者：林直樹【不採択】</p> <p>(5) 基盤研究 (C) 平成29年度「文化大革命の目的に関する分析」研究代表者：日吉秀松【不採択】</p>		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 (☑・否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：文理学部

氏名：加藤直人

4 研究目的

今日の東アジア諸都市が直面する政治・経済・社会の諸問題の多くは、急速な国際化状況下で展開する新たな技術的水準と各都市が歴史継承体的に形成してきた実態の角逐に起因していることは、周知の事実となっており。このことは、東アジア諸都市が抱える諸課題解決に向けては、各都市形成の歴史的事実の解明が不可欠な課題であることを意味している。

本研究は、上述課題の好個な事例である、歴史的な多民族共住地域である中国東北地域においてロシアや日本などの列強の影響を強く受けながら急速な都市形成が進んだ 20 世紀前半のハルビンを具体的な研究対象として、日本大学文理学部の特徴である「文理融合」研究環境をフルに活かしつつ、歴史学、地理学、文学、言語学、社会学、情報学の各研究分野研究者との共同研究を通じて解明し、その成果を広く社会に還元できるデジタルアーカイブを構築することにある。

5 研究概要

本年度（平成 28 年度）は、研究組織内各メンバーが、主に以下の課題に関連する研究を実施した。

- (1) 日本大学文理学部が所蔵する、各種デジタルアーカイブから、ハルビンの都市形成に関するデジタル資料の所蔵状況を確認し、本研究の効率的展開を目指すために、従来の文理学部での研究プロジェクトを通じて蓄積された 20 世紀中国東北地域に関わる諸資料（現地刊行定期行物、調査報告書、旅行記、回想録・日記、ビジュアル・メディア資料、等々）からハルビンに関するデータを抽出・整理したデータベースを構築する。また、適宜必要となる追加資料の購入・デジタル化を行うと共に、その継続的利用を可能とする資料修復作業も進めた。
- (2) 本研究の最終的な到達目標である、ハルビンにおける過去から現在に至るデジタル空間データ（デジタル地図）を作成するためのメタデータとなる、各時点における道路、鉄道、駅、建物の名称・形状・関連文字資料を、主に当該期現地刊行定期行物や図書から抽出・整理を進めた。
- (3) 抽出・整備が完了したデジタル化資料の基盤システムへの登録・蓄積を開始した。
- (4) メタデータのデジタルマップとの連関化作業を開始する。同時に、ハルビンの都市形成に関するく文献資料－画像資料－地理情報－各種関連情報（歴史学、地理学、文学・言語学、社会学などからの知見）の統合検索インデックスの構築を開始した。
- (5) 上述（4）の作業に際して、研究組織の各メンバーがそれぞれの専門分野（歴史、地理、民族、思想、言語、政治・経済）からハルビン都市形成における特徴を解明し、それらの成果が如何なる相互連関を有しているのかに関する全体討議を繰り返し行い、次年度における都市形成の具体的な歴史過程実態を統合的に開示するビューシステム構築に向けての基礎的知見の蓄積をすすめた。
- (6) 以上の成果を学外に発信するために、研究組織の各メンバーが積極的に内外における学会で研究報告を行うと共に、文理学部において 2 回にわたり国際学術ワークショップを開催した。

部科校名：文理学部

氏名：加藤直人

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

上述した研究概要に関する本年度（平成 28 年度）の主な研究成果は、以下の通り。なお、全体的な概況に関しては、研究組織 HP (<http://kery.sakura.ne.jp/research-furtherance/index.html>) でも公開。

(1) ハルビンに関するデータ抽出・整理とデータベース構築および、追加資料の購入・デジタル化と資料修復作業に関する成果（主に、加藤、松重、粕谷、毛利により遂行）。

(イ) 「ハルビン絵葉書」、「亜東印画輯画」、「満洲国」内発行各種ポスター・チラシと写真集、中国東北地域内都市地図、等々のビジュアル資料につき約 9000 件のコンテンツのデジタル化を完了した。また、現地刊行定期刊行物（『満蒙』1920～31 年分、『朝鮮及満洲』1909～43 年分）の記事タイトル約 2 万件の検索インデックス情報のエクセルソフトへの入力を完了した。これにより、ハルビンに関する文字資料検索の利便性が大きく向上した。また、ビジュアル資料に関してもインデックス情報の入力作業を開始し、「ハルビン絵葉書」と「亜東印画輯」の約 800 コンテンツ分のデータ入力を完了した。加えて、絵葉書資料、特に実際に使用された絵葉書（実通絵葉書）の内容分析および統計的解析を行ってデータベースの蓄積を進めた。

(ロ) 追加購入資料としては、主として現地を訪れた日本人の滞在記録（手稿本）を古書市場から購入し、公的な検閲が入る前のより率直なハルビン感の抽出を進める資料環境の整備を行った。

また、ハルビンの国際性を象徴する要素の一つでもある現地タタール人コミュニティーネットワークに関する稀覯資料の購入も行った。具体的には、在日タタール人たちを題材とした南方向け短編映画『東京ノ回教徒』（1945 年）関連資料として「社団法人映画配給社南方局計画部」のネーム入台紙に貼られた 50 枚の生写真（宣伝用スチール写真か？）、特別試写会の案内状およびチラシなどで、いずれも監督の青山光二が所蔵していた資料を購入した。同資料群には極東ムスリムコミュニティー指導者に一人と目されるアブデュルレシト・イブラヒム以下、コミュニティーのタタール人や東南アジアからのムスリム留学生たちなどが写っており、当該期ハルビンが持った「国際性」を追究する上で極めて有用な資料入手となった。なお、この映画のフィルムの現存は確認されていない。

加えて、資料修復に関しては、主に寄贈アルバム写真（「松浦薫旧蔵資料」）の修復・保存作業を専門業者に業務委託して行い、次年度以降の研究遂行の条件を整備した加えて、貴重な本学所蔵資料の長期保存に資する成果ともなった。

(2) メタデータの構築と基盤システムへの登録作業に関する研究成果（主に、谷、高阪、関根により遂行）。

(イ) メタデータの構築は、次年度構築のデジタルアーカイブにおける景観再現と空間再現および空間分析（ex. 絵葉書や各種統計資料などから構築されたメタデータにより、同地の 3D 景観の再現や、ハルビンの歴史的都市構造を分析）の前提となるものであるが、本年度は、景観再現に関してハルビンのメインストリートであるキタイスカヤ街の建物デジタルデータを抽出し建物の階層と色彩を 3D 表示することを検討するとともに、従来の研究から地区による建物の形状の違いをまとめた。また、空間再現では、境界に関する地理学的研究を、事象・主権・形態による境界のタイプや、境界の動態と境界設定問題からまとめた。次に、地名や事象、各種経済調査資料から歴史的な境界復元の問題点を明らかにした。加えて、空間分析では、ハルビンの都市構造に関する従来の研究をまとめた。以上の研究により、次年度のデジタルアーカイブ構築の基礎的作業を完了する成果を得た。

(ロ) インターネット上でデジタル化した資料の公開を継続するためには、システムの恒常的な保守・更新が重要な役割を果たす。そこで、東アジアの都市形成プロセスの実態解明にかかわる研究成果のデジタル化とその公開・維持を行うため、既存のデジタルアーカイブシステムを再構築した（その成果は、日本大学文理学部資料館 HP の「亜東印画輯」などのデジタルアーカイブにて試験的に運用中）。また、資料提示の新しい在り方を模索するため、没入型 3 次元ディスプレイを用いて資料を提示するシステムを試作した。

(3) 研究組織全体討議による成果と研究成果の学外発信の成果

(イ) 本研究組織では、本年度計 5 回の全体ミーティングをおこない、各メンバーの研究進捗状況の共有と統合検索インデックス作成に必要な知見の獲得に努め、以下の成果を得た。

部科校名：文理学部

氏名：加藤直人

研究結果（つづき）

- ①ハルビン都市形成プロセスの特徴を抽出する上で、他都市の比較は有効な方法であるが、全体討議において、中国東南沿海部の歴史的諸都市の比較が検討され、ハルビン都市形成における移民社会の特徴の共通性と差異があり、差異に関しては生産・交通などの近代的インフラストラクチャー利用の有無が大きく関わっていることが確認された。（主に須江の成果を軸とした討議）
- ②ハルビンの都市形成に関して日本の影響を如何に位置づけるかは極めて大きな課題であり、近現代日本に関する政治史、社会史の諸側面から、都市形成につながる近代的な諸制度や社会意識、政治意識の形成や変遷の過程についての研究成果を巡って討議がなされた。その結果、以上の日本側要因のハルビン都市形成における主導性が確認される一方で、その実態においては日本側意図が大きく変容していることが確認された。（主に古川の成果を軸とした討議）
- ③日本との関連については、戦前期における日本の帝国内-外を貫く都市形成メカニズムの把握や、グローバル化が進展する近現代世界における都市再開発（≒経済建設）促進要因としての歴史的環境保存・復原をめぐるポリティクスの審美化とそのメカニズム把握も、ハルビン都市形成の歴史的特徴を把握する上で有効であることが指摘され、この点からハルビン駅とロシア建造物が重要な検討対象となることが各種文献における「言説」調査から確認された。（主に松橋の成果を軸とした討議）
- ④ハルビンが多文化の交差する国際都市であることをふまえれば、そこにおける多様な言語が如何なる相互関連性を持ちつつ如何なる文化空間を形成していたのかは都市形成の特徴解明に不可欠な課題となる。この点に関して、チベットの漢語作家阿来（アーライ）、台湾原住民族作家リグラヴ・アウ、マレーシア華人作家黄錦樹の文学営為が、どのように単純な母語概念を乗り越え、また逆に母語に介入していく結果となるか、或いは果たしてそのような機制下に主体性は成立するか等についての事例研究の成果が開陳され、それらの成果がハルビンにおいて如何に利用し得るのかの議論がなされ、次年度に向けての重要な作業的前提を獲得する成果を得た。（主に山口の成果を軸とした討議）

(ロ) 研究成果の学外発信の成果

- ①海外での研究報告としては、田中と林が平成28年8月にカリフォルニア大学ロサンゼルス校・早稲田大学が共同で開催した「READING PLACE EDO & TOKYO」で本研究プロジェクトに関連する研究報告を行った。同ワークショップは The Tadashi Yanai Initiative for Globalizing Japanese Humanities の活動の一環であり、欧米・アジア・ロシアといったさまざまな地域から日本学に関心を持つ参加者が集ったため、本研究の成果を国際的に発表する成果となった。また、日吉は、平成28年6月にUCLAやUCRで開催された文革50周年シンポジウムで研究報告をおこなった。同報告は、毛沢東（専制的権力）が都市における政治プロセスで持った諸特徴の解明に関連する研究成果であるが、都市空間において政治権力が持ち得る諸特徴を分析していく上での方法論的把握に繋がる成果であり、ハルビン都市形成における政治権力を如何に位置づけるかの検討の前提となる成果となった。
- ②また、日本大学文理学部でも、次の二つの国際学術ワークショップを開催した。一つは、平成28年5月に張永江氏（中国人民大学歴史学院清史研究所教授）を招聘し「意識形態与清史研究—中美学者圍繞“新清史”的論争—」（「イデオロギーと清史研究—『新清史』をめぐる中米研究者の論争—」）をテーマに、北京とハルビンの比較を念頭において、アメリカと中国における「清朝」認識をめぐる議論の推移と国家認識が都市史研究に与える影響に関する討議をおこなった。もう一つは、平成28年11月に「東アジアにおける認知空間の諸相—法、身体、そしてメディア—」をテーマに、陳登武氏（国立台湾師範大学文学院教授）と張哲嘉氏（台湾中央研究院近代史研究所副研究員）を招聘し、ハルビンなどの国際都市で具現化されることとなる東アジア規模で形成される認知空間の特徴をめぐる討議をおこなった。これらの国際学術ワークショップにより、本学における研究プロジェクトの持つ可能性を海外に広く発信すると共に、海外研究者との双方向的な交流による知見の獲得という成果を得た。

(4) 【主な研究成果物】

部科校名：文理学部

氏名：加藤直人

研究結果（つづき）

- ・「平成28年度日本大学学術研究助成金〔総合研究〕『東アジアにおける都市形成プロセスの実態解明とそのデジタル化をめぐる研究』（研究代表：加藤直人）主催による国際学術ワークショップの実施報告」、加藤直人・松重充浩、日本大学文理学部情報科学研究所『年次研究報告書』第17号、61-65頁、(2017)
- ・「大連日本人社会における中国認識：総合雑誌『満蒙』を事例として」、田中仁編『21世紀の東アジアと歴史問題』、法律文化社、106-122頁、(2017)
- ・「第2講 歴史を問う」、古川隆久、日本大学文理学部編『知のスクランブル』、筑摩書房、33～46頁(2017)
- ・「書評 浜田幸絵『日本におけるメディア・オリンピックの誕生—ロサンゼルス・ベルリン・東京』」、古川隆久、『メディア史研究』40、174-183頁、(2016)
- ・「日本近現代史の中の日本大学」、古川隆久、『研究紀要』〔日本大学文理学部人文科学研究所〕92号、1-19頁、(2016)
- ・「書評 平山昇著『初詣の社会史—鉄道が生んだ娯楽とナショナリズム』」、古川隆久、『日本史研究』648号、88-93頁、(2016)
- ・「長野市の人口変化と年齢構成」、高阪宏行、『日本大学地理学会地理誌叢』、58(2)、1-22頁、(2017)
- ・「境界に関する地理学的研究」、関根智子・高阪宏行、『日本大学文理学部情報科学研究所年次研究報告書』No.17、1-10頁(2017掲載予定)
- ・『方言萌え!? ヴァーチャル方言を読み解く』、田中ゆかり、岩波書店、001-205頁、付表1-2、(2016)
- ・「「打ちことば」におけるキブン表現—スマホ Web 調査に基づく程度差のある感覚形容詞の表現—」、田中ゆかり・林直樹、『語文』156(日本大学国文学会・査読あり)、(2016)
- ・「読み解き方言キャラ 第1回 記憶に残る方言キャラ」、田中ゆかり、『考える人』59、新潮社、(2016)
- ・「白先勇小説中的現代主義：《台北人》的記憶與鄉愁」、山口守、白睿文/蔡建鑫主編、『重返現代』、365—382頁、(2016)
- ・「巴金與高德曼：1920年代国民革命中的無政府主義」、山口守、『中国現代文学研究叢刊』第5期、中国現代文学館、1—21頁、(2016)
- ・「毛沢東文革目的探析（毛沢東の文革目的に関する考察）」、日吉秀松、『新史記』、明鏡出版社、総33期、42-57頁、(2016)
- ・「「丸の内」をめぐる「景観」論争の系譜——『開発主義』と『市民の動員』の観点から」、松橋達矢、『関東都市学会年報』第18号、(2017)
- ・「データから読み解く『社会学論叢』のあゆみ——1953-2016」、松橋達矢、『社会学論叢』第187号、57-79頁、(2017)
- ・「新線開業の社会学的効果に関する実証的研究(1)——埼京線・埼玉高速鉄道・TXと北陸新幹線・九州新幹線を事例とする第一次報告」、松橋達矢(他6名)、『日本都市学会年報』Vol49、315-319頁、(2016)
- ・「第3回・第4回大学情報入試全国模擬試験」の実施と評価、谷聖一(他15名)、情報教育シンポジウム2016論文集(2016巻)、7-14頁、(2016)
- ・「音響的指標によるアクセントの型区別・ゆれの把握—語間距離・語内距離を用いた検討—」、林直樹、『語文』、156、日本大学国文学会・査読あり、(2016)
- ・「音響的指標に基づく話者分類からみたあいまいアクセント—東京・千葉・埼玉の複数域を対象とした多人数調査結果から—」、林直樹、『日本語の研究』、12(4)、日本語学会・査読あり、1-17頁、(2016)
- ・「音響的特徴からみた首都圏東部域アクセントの「あいまい性」—下降幅と相対ピーク位置を指標として—」、林直樹、『音声研究』、20(1)、日本音声学会・査読あり、16-25頁、(2016)
- ・「戦前期の日本におけるコンテンツツーリズムの発達に関する再検討—ハルビン観光を喚起したコンテンツを事例として—」、毛利康秀、愛国学園大学『愛国学園大学人間文化研究紀要』第19号、(2017)
- ・「若者世代におけるスマートフォンの利用実態および利用意識に関する調査研究—日本大学付属高校生への年度別利用調査を事例として—」、毛利康秀、日本大学文理学部情報科学研究所『年次研究報告書』第17号、11-22頁、(2017)

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

課題番号	総 16-002
------	----------

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 11 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 高橋 博樹



所属・資格 文理学部・教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 高圧力技術を用いた新規鉄系超伝導体研究と独創的超伝導物質探索プロセスの開発		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 高橋 博樹	文理学部教授	研究総括、高圧電気抵抗測定、高圧 X 線回折実験
○研究分担者 川上 隆輝	文理学部准教授	高圧磁気測定、高圧電気抵抗測定
上岡 隼人	文理学部准教授	光学測定
久保 康則	文理学部教授	電子状態シミュレーション
岩田 展幸	理工学部准教授	材料合成、薄膜作製
山本 寛	理工学部教授	材料合成、薄膜作製
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
岩田展幸 基盤研究 (C) 2次元強磁性スピン配列を持つ反強磁性誘電体/強磁性積層膜による電界印加磁化反転 H29~H31年度採択		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 可 否 いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：文理学部

氏名：高橋博樹

4 研究目的

本研究は、新しいタイプの超伝導体の発見をきっかけとして、新しい超伝導体の機構解明、新超伝導体および関連する新機能製材料の開発をめざした研究である。

超伝導の研究では超伝導転移温度(T_c)が一つの指標となり、基礎と応用の両面から、高い T_c を持った超伝導物質の新規探索や機構解明に関心が持たれている。高温超伝導の大きなブレークスルーとしては、銅酸化物超伝導体(1986年)、鉄系超伝導体(2008年)の発見があるが、超伝導発現機構についての議論はまだ続いており、周辺物質の開発も精力的に行われている。研究代表者高橋のグループは、一次元的はしご型格子を持つ鉄系化合物に着目して物質開発を行い、 BaFe_2S_3 が 120 K 以下で鉄系超伝導体の母物質と類似のストライプ型反強磁性秩序をもつモット絶縁体であることを明らかにし、圧力下で金属化を経て超伝導を示すことを発見した(2015年)。特に、従前の鉄系超伝導体が母相の半金属に電荷キャリアがドーブされることで超伝導を発現するのに対し、はしご型鉄系超伝導体の母相はモット絶縁体である。また、従前の鉄系超伝導体の超伝導対称性が s 波動的であったのに対し、はしご型鉄系超伝導体の超伝導対称性が d 波動的である事が理論的に予測されている。銅酸化物超伝導体が、モット絶縁体を母相とし、超伝導対称性が d 波動的であることを考えると、はしご型鉄系超伝導体の研究を進めることにより、鉄系超伝導体のみならず、銅酸化物も含めた、高温超伝導現象についての知見が得られる可能性があり、学術的に重要である。本研究では、機構解明、新物質開発をめざしてこの物質および周辺物質の物性測定、理論計算をさらに推し進める。また、最近、超伝導薄膜上にカリウム薄膜を積層させることで薄膜界面を通して電荷キャリアを制御し、超伝導転移温度を制御するという方法が報告されている。薄膜界面では仕事関数の小さなカリウムから電子が超伝導体側に移動することによるキャリアドーブが実現していると考えられる。この手法を圧力技術と組み合わせ、薄膜試料に対してより広い範囲で電荷キャリアを制御する技術を確認することを目指す。超伝導のみならず、多くの基礎研究やデバイスへの応用が期待される。

5 研究概要

研究代表者高橋のグループは、はしご型構造を持つ鉄化合物 BaFe_2S_3 が圧力印加の下で超伝導を示すことを発見し、2015年に英国科学誌 Nature Materials に発表した。1次元的はしご型構造を基本構造とする鉄系物質での超伝導の発見は世界最初であり、国内外に向けて、先駆的研究を示す結果となった。本研究では、今回の研究成果をもとに、鉄を含む鉄系超伝導体の超伝導機構解明に資する結果を得ることを第一の目的とし、周辺物質を含めた研究を継続する。一方、物質の圧力効果は、物質内部の電子状態の変化を利用するものである。本研究では、従来の圧力効果の実験に加え、異なる物質を密着させ、接合部を 10 万気圧以上の超高压で加圧し、両物質界面の接触電位差による電荷移動を誘起することでキャリアドーブを行い、非超伝導物質を超伝導化するという独創的な手法を確認することを第二の目的とする。

本研究では以下の方法で研究を進めた。まず、新規鉄系超伝導の研究により高温超伝導体である鉄系超伝導体の機構解明という物理学上の大きな問題の解決の糸口が得られる可能性のあることから、関連物質を含むはしご型鉄系超伝導体の研究を進めた。圧力下で超伝導を示す BaFe_2S_3 の一部を元素置換した物質に対し圧力下で物性を評価することで、超伝導の発現条件を調べた。また、超伝導状態における物質の結晶構造や電子状態を詳しく調べるために高圧下での X 線回折測定を実施することと、理論計算によって電子状態を詳しく調べた。一方、 BaFe_2S_3 の関連物質で、磁気構造の異なる BaFe_2Se_3 および一部を元素置換した物質について高圧下で調べ、金属絶縁体転移を確認中である。

さらに、低い仕事関数を持つ金属薄膜を対象物質に重ね、圧縮することで、両物質間の電子の移動によるキャリア制御を試みた。この方法は、独創的なキャリア制御による新超伝導物質開発手法であり、新規超伝導体のみならず、新規機能性材料の発見という広い分野への波及効果が期待される。

関連物質の研究として、ペロブスカイト型 Fe 酸化物や金属絶縁体転移を示す Ti 酸化物の高圧下での電気抵抗、X 線回折や Mo 酸化物などの光学測定などの研究を進めた。

総合大学の利点を生かし、文理学部の基礎物質科学系の様々な分野の教員と、理工学部のデバイス材料工学分野の教員による学部横断的な研究を進める。

部科校名：文理学部

氏名：高橋博樹

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

本研究の目的を遂行するため、いくつかのテーマに分けて研究を進めた。

1. はしご型鉄系超伝導体 BaFe_2S_3 及び関連物質の高圧 X 線回折実験

低温高圧 X 線回折実験を、文理学部に設置されている X 線回折装置および KEK-PF の放射光を用いて行い、格子定数の圧力効果の測定を行った。層状構造の結晶の中ではしご構造を含む層の層間が最もよく圧縮されることが分かり、この物質の圧力誘起金属絶縁体転移がバンド幅制御タイプモット転移であることが示唆された。X 線回折実験では結晶の均一な粉末化が難しく、現時点では格子定数の圧力効果のみ求めた。平成 29 年度は原子位置、ボンド角度など正確な高圧下での構造を求め、理論計算によって電子のバンド構造を決定し、超伝導のメカニズムを調べる予定である。

また、関連物質である水素をドーブした La1111 鉄系超伝導体の高圧 X 線回折実験を、KEK との共同研究で推進した。 La1111 鉄系超伝導体は、鉄系超伝導体発見当初に最初に注目され、研究代表者高橋のグループが細野東京工業大学教授らと共同でいち早く圧力効果を測定し、 T_c が 26 K から 43 K まで上し、銅酸化物に次ぐ T_c を持つ高温超伝導体であることを発見した物質である (2008 年英国科学誌 Nature に掲載)。これに水素をドーブした La1111 の T_c は大気圧下の 18 K から 6 万気圧下で 52 K へと急上昇することが示されている。鉄系超伝導体は、2 次元の鉄の正方格子面を基本構造としおり、様々な鉄系超伝導体の 1 気圧の結晶構造データからは、鉄元素周辺の特定のボンド角やボンド長が T_c と相関していることが報告されており、特に、Fe の 2 次元面を基準としたアニオン高さが、電子状態に敏感であることが、理論計算によって示されている。本研究では、物理量を連続的に変化させることができる高圧実験の特徴を生かし、超伝導と構造の関係を明らかにすることを目的として、KEK-PF の放射光を用いて高圧下の精密結晶構造決定を行った。1 気圧の研究では、鉄の周りの FeAs_4 四面体が正四面体に近い構造を持つ物質ほど高い T_c を示すことが広く知られていたが、この経験則と逆行する結果が得られた。 La1111 鉄系超伝導体には母相と呼ばれる鉄のスピンが揃った反強磁性相が存在し、水素をドーブすることでキャリアが増加し超伝導を示す事が知られている。最近、酸素の水素置換によってキャリアを過剰にドーブして超伝導が消失する領域 (オーバードープ域) まで物質合成が可能となり、オーバードープ域に別の第 2 の反強磁性相が存在することが報告されている。この第 2 の反強磁性相は圧力に敏感なことが本研究で明らかになり、 T_c の圧力に対する急上昇との関連が注目されている。今後、実験データを蓄積し、理論解析も併せて進めていく予定である。

2. はしご型鉄系超伝導体 BaFe_2S_3 の周辺の混晶系物質の研究

混晶系 $\text{Ba}_{1-x}\text{Cs}_x\text{Fe}_2\text{S}_3$ は $x=0$ がブロック型反強磁性、 $x=1$ がストライプ型反強磁性で、中ほどの組成で磁性が抑えられている。この磁性が抑えられている組成物質 ($x=0.25$) の電気抵抗測定を高圧下で行い新規超伝導体の開発を行った。また、この混晶系の中間組成でエネルギーギャップが最小となる組成 (最も金属に近い組成 $x=0.65$) においても電気抵抗測定を高圧下で行った。これらの物質では、金属絶縁体転移が観測されたが超伝導は観測されていない。より高い圧力下での測定や、組成を変えた物質での測定を今後進める。Se と S を比較した場合、多くの化合物では Se 化合物の方が強い共有結合性のために金属的である。この物質系では S の化合物の方が、高圧下で金属的になる傾向がある。その理由については今後明らかにしたい。

また、 BaFe_2S_3 の Ba を Cs で置換することによりキャリアドーブ (ホールドーブ) を行い、電気抵抗測定を高圧下で行った。この $\text{Ba}_{1-x}\text{Cs}_x\text{Fe}_2\text{S}_3$ ($x=0.05$) において、金属絶縁体転移、超伝導転移が観測されているが、系統的な結果はまだ得られていない。異なる組成物質などを対象により詳しく調べる予定である。

3. 鉄系超伝導体の圧力効果

2008 年に発見された 1111 型鉄系超伝導体 $\text{RFeAsO}_{1-x}\text{F}_x$ (R: 希土類希元素) は一連の鉄系超伝導体の中で、最も高い T_c (55 K) を示し磁氣的性質との関連も指摘されており興味深い。 $x=0$ の母物質は半金属反強磁性体で超伝導を示さないが、酸素のフッ素置換による電子ドーブによって反強磁性が抑制され、超伝導が出現する。このことから超伝導と磁性の関係が注目されているが、これらの関係については不明な点が多い。また、

部科校名：文理学部

氏名：高橋博樹

研究結果（つづき）

フッ素置換は15%程度が上限であったが、最近水素置換による $RFeAsO_{1-x}H_x$ が合成され50%を超える領域まで元素置換できるようになった。このことにより、高ドープ域では超伝導は抑制され、再び反強磁性が出現することが報告された。この高ドープ域での反強磁性相は $x=0$ の母物質の反強磁性相とは性質が異なり、超伝導との関連については、まだほとんど未解明である。これらの1111型鉄系超伝導体については大きな T_c の圧力効果を示すことが知られていることから、高ドープ側の反強磁性相について、高圧下での電気抵抗測定を行っている。結果から反強磁性相が圧力抑制されることがわかり、これまで超伝導相と反強磁性相が隣接して現れている現象を考慮すると、高ドープ側の反強磁性相に圧力を加えることで、新規な超伝導相が出現する可能性もある。現時点では電気抵抗が大きく減少する振る舞いが観測され、磁気的な性質と合わせて精力的な測定を進めている段階である。また、理論的手法により、122型鉄系超伝導体 $BaFe_2As_2$ の高圧下での電子構造、電荷密度の変化とAs-Fe-Asの結合角、Fe-Fe、Fe-Asの結合状態との関係を調べた。圧力誘起超伝導を示す $BaFe_2As_2$ の T_c の圧力依存は元素置換による化学的添加によるものと同様な振る舞いを見せる。その起源は構造的な視点からAs-Fe-Asの結合角、Fe-Fe、Fe-Asの結合状態として認知されてきた。この現象を今回の電子論的視点により、シリンダー状電子フェルミ面を構成する電子状態が深く関係することを指摘した。鉄砒素化合物は基本的にその母物質は超伝導を示さないが、圧力印加により超伝導を発現する。超伝導に関係するとみなされる電子状態は、基本的に鉄のd電子に起因する5個のフェルミ面を構成するバンドが対応している。 $BaFe_2As_2$ の場合、それらの中で電子面を構成するバンドが超伝導発現と密な関係にある。このことに関して他の場合についてより体系的に調べ、圧力による超伝導発現の解明と鉄系超伝導発現の起源にせまりたい。

4. ペロブスカイト型Fe酸化物の磁性と結晶構造

メスbauer分光により発見された圧力誘起磁気転移を起こす $BaFeO_3$ の低温・高圧下での構造を明らかにするため、 $BaFeO_3$ の低温・高圧X線回折を行い、約30 GPaの磁気相転移で大気圧室温と同じ、立方晶構造に戻ることを明らかにした。この事実は、同様の構造をとる $SrFeO_3$ でも強磁性転移したときの構造が立方晶構造であることから、単純ペロブスカイト鉄酸化物の高圧強磁性相は立方晶構造が安定であることを明らかにした。一方、 $BaFeO_3$ は、大気圧室温では立方晶構造をとるが、90 Kまで冷やすと構造相転移し、結晶構造は明らかにされていない。そのため、低温下での結晶構造を明らかにする必要があるが、その判定には、静水圧性の問題があり、大変判断しにくいいため、今後、高圧技術を改良し、精密測定を可能にしていく予定である。

5. 還元型酸化物の電子物性

還元による酸素欠陥を有する還元型酸化物は、金属絶縁体転移を示す物質が多く、基本的な性質に加え、電極材料や光学素子などへの応用的視点からも興味を持たれている。本研究では、チタンやモリブデンなどの遷移金属からなる系での相転移過程の解明を目指し、良質な結晶の合成と特性評価を行った。金属絶縁体転移を示すマグネリ相モリブデン酸化物 Mo_4O_{11} において、結晶育成の際の圧力と温度勾配の条件を検討した結果、単斜晶と斜方晶の粉末とこれらの数ミリ角の単結晶をほぼ選択的に作製できた。電気伝導率は、既報の温度域で金属絶縁体転移の兆候を示している。また還元による機能性の実現を目し関連して作製しているチタン酸化物蛍光体 $CaTiO_3:Pr, Al$ においては、赤色発光と顕著な残光特性を見出しており、試料の作製条件を最適化することと、その応用を検討している。 Mo_4O_{11} の単結晶試料の合成とその電気伝導率の測定に関しては、相転移機構とそのダイナミクスの解明を目指してゆく予定である。

6. 薄膜の合成

新しいキャリアドープの方法を開発するために、DAC（ダイヤモンドアンビルセル）でグラフェンと金属層を重ねて圧縮し電気抵抗の変化を測定する準備を進めている。化学気相成長法を用いて、グラフェン、2層グラフェン、FeおよびCaをインターカレートした2層グラフェンを $SiO_2(300nm)/Si$ 基板上に作製した。ラマン散乱を用いて、2層グラフェンが作製されていることを確認した。5K~300Kの温度範囲で電気特性を測

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：文理学部

氏名：高橋博樹

研究結果（つづき）

定した。2層グラフェンは温度低下に伴いシート抵抗が増加する半導体的性質を示した。一方、FeおよびCaをインターカレートした2層グラフェンのシート抵抗の値は2層グラフェンと同程度であったが、温度変化に依存しない合金的な挙動を示した。また、インターカレートした金属の濃度にも依存した。現在、フレキシブル基板であるPET基板上に転写したFeをインターカレートした2層グラフェンの電気特性を圧力を印加しながら測定する準備を進めている。

数種類のCaFeOx(CFO)/LaFeO₃(LFO)人工超格子、積層膜をSrTiO₃(STO)(001)基板上に作製し、誘起強磁性の特性について詳細に調べた。なお、CaFeO₃(CFO)、LFOは両者とも反強磁性絶縁体である。作製した人工超格子、積層膜を以下のように表現する。 n_1 ユニットCFO/ n_2 ユニットLFO積層構造を m 回繰り返して成膜した場合、 $[n_1/n_2]m$ とする。 $m \geq 2$ の場合は人工超格子、 $m=1$ の場合は積層膜である。[7/7]14、[5/5]14、[5/5]20においては、誘起された強磁性成分の単位面積当たりの飽和磁気モーメント(M_S)が界面数に比例して増加した。一方、[3/3]14は、[7/7]14、[5/5]14の M_S に対して約2.3倍であった。さらに、[3/5]1の M_S は、[7/7]14、[5/5]14の約1.2倍であり、界面数が1であるが高い M_S を示した。[3/15]1では、さらに4.5倍の値であった。すべてのCFO層と3ユニットのLFO層内に含まれるFe原子数が強磁性的に結合していると仮定して、Fe原子1個あたりのボーア磁子数を見積もると、 $4.4\mu_B$ と非常に大きな値となった。界面を通じた電子移動が原因で発生する $Fe^{4+}(3d^4)-Fe^{3+}(3d^5)$ の強磁性結合が原因と考えている。このように界面を通じた電子移動が起こる系の物質群をSTO//MgO基板上に積層し、圧力を印加するために、フレキシブル基板に転写する準備を進めている。

課題番号	総 16-005
	継続
	総 15-004

平成 28 年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 23 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 _____ 安田 武彦



所属・資格 _____ 商学部・教授

下記のとおり報告いたします。

<p>1 研究課題 アート&デザインイノベーションに関する学際的研究 - 「知識創造理論」と「間と場の理論」の視点からの分析と考察</p>																										
<p>2 研究組織</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>氏 名</th> <th>所属部科校・資格</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>○研究代表者名 安田武彦</td> <td>商学部・教授</td> <td>研究全般の総括</td> </tr> <tr> <td>○研究分担者 児玉充</td> <td>商学部・教授</td> <td>イノベーション管理モデルの構築</td> </tr> <tr> <td>平澤克彦</td> <td>商学部・教授</td> <td>人材イノベーションモデルの構築</td> </tr> <tr> <td>所伸之</td> <td>商学部・教授</td> <td>環境経営イノベーションモデルの構築</td> </tr> <tr> <td>長谷川勉</td> <td>商学部・教授</td> <td>金融ネットワークモデルの構築</td> </tr> <tr> <td>穴澤万里子</td> <td>芸術学部・教授</td> <td>演劇のアートイノベーションモデルの構築</td> </tr> <tr> <td>浦部智義</td> <td>工学部・准教授</td> <td>地域のアートイノベーションモデルの構築</td> </tr> </tbody> </table>			氏 名	所属部科校・資格	役割分担	○研究代表者名 安田武彦	商学部・教授	研究全般の総括	○研究分担者 児玉充	商学部・教授	イノベーション管理モデルの構築	平澤克彦	商学部・教授	人材イノベーションモデルの構築	所伸之	商学部・教授	環境経営イノベーションモデルの構築	長谷川勉	商学部・教授	金融ネットワークモデルの構築	穴澤万里子	芸術学部・教授	演劇のアートイノベーションモデルの構築	浦部智義	工学部・准教授	地域のアートイノベーションモデルの構築
氏 名	所属部科校・資格	役割分担																								
○研究代表者名 安田武彦	商学部・教授	研究全般の総括																								
○研究分担者 児玉充	商学部・教授	イノベーション管理モデルの構築																								
平澤克彦	商学部・教授	人材イノベーションモデルの構築																								
所伸之	商学部・教授	環境経営イノベーションモデルの構築																								
長谷川勉	商学部・教授	金融ネットワークモデルの構築																								
穴澤万里子	芸術学部・教授	演劇のアートイノベーションモデルの構築																								
浦部智義	工学部・准教授	地域のアートイノベーションモデルの構築																								
<p>3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況</p>																										

※ 「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 (☑・否) いずれかを○で囲んでください。

否の場合は、理由書を添付して下さい。

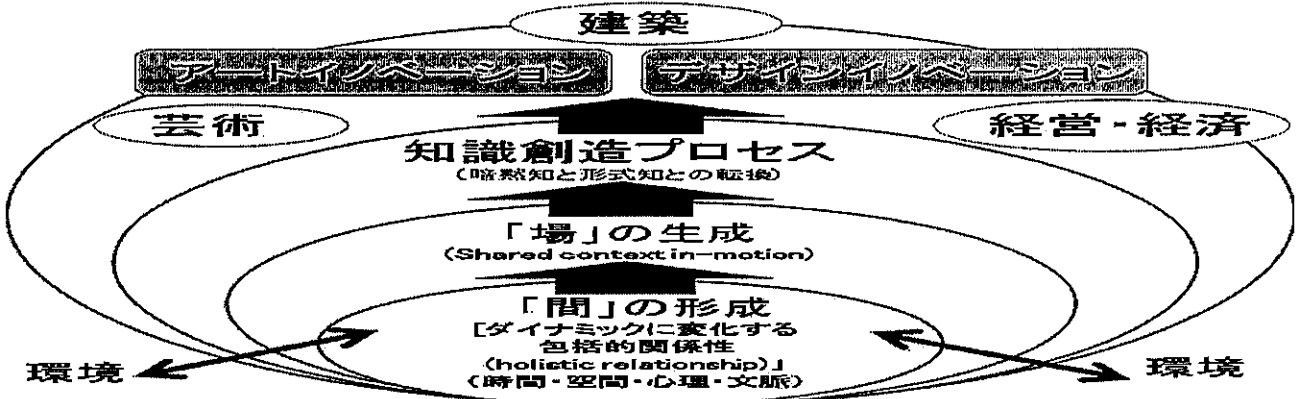
部科校名：商学部

氏名：安田武彦

4 研究目的

イノベーションに関して、経営学の「知識創造理論」と哲学の「間と場の理論」の切り口から、理論研究と実証研究を目指すものである。「アートイノベーション」とは主に芸術学分野における新たな創作活動による「革新(イノベーション)」を意味しており、また「デザインイノベーション」とは主に建築学分野を代表として広く工学領域における(製品)開発(Product Innovation)という「革新」(e.g., Brown and Eisenhardt, 1995)、さらによりマクロ的にはクラスター概念(e.g., Porter, 1998)に代表される企業間・産業間を横断した集積ネットワークという新たなデザイン思考によるイノベーション

【図1】 間と場の生成を通じたアート&デザインイノベーション



ンも含んでいる。

図1にあるように、本研究は芸術学や建築学を中心とし、さらには経営学や経済学の知見を横断して、世界におけるアクターたちの有する「創造性(creativity)」に着目し、「暗黙知と形式知の創造プロセス」という知識創造理論と哲学的概念を中心とした「間と場の生成プロセス」という分析フレームワークから、「アートイノベーション」と「デザインイノベーション」に関する理論研究と実証研究を推し進めるものである。これに関する国内外の学術研究の報告は極めて少なく、この成果を世界に向けて発信していくことこそ大きな意義があり、そしてさらなる学術的特色として、「間の理論」に関しては世界的に見ても学術的な蓄積はほとんどなく、これらを解明していくことが本研究の目的となる

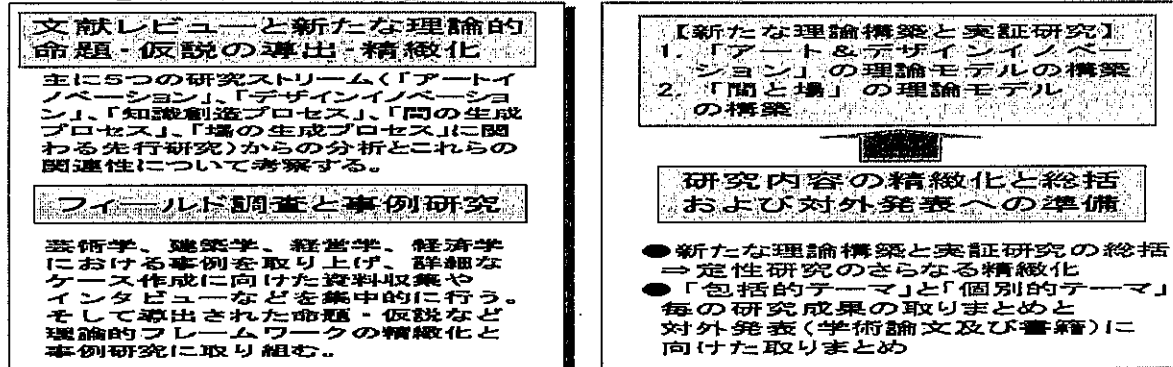
5 研究概要

本研究は2年計画とし、芸術学・建築学・経営学・経済学分野における「アート&デザインイノベーション」に関する質的・量的方法論による事例研究と定量研究を中心とした理論的・実証的研究である。図2に研究計画と方法の流れを示す。平成27年度は文献レビューと新たな命題・仮説の導出に取り組む。主に5つの研究ストリーム(「アートイノベーション」、「デザインイノベーション」、「知識創造プロセス」、「間の生成プロセス」、「場の生成プロセス」)に関する先行研究)からの分析とこれらの関連性について考察する。「知識創造プロセス」、「間の生成プロセス」、「場の生成プロセス」の促進(ならびにこれらの要素間での相互作用による促進)が、「アート&デザインイノベーション」を加速するという理論的命題・仮説の精緻化を行い、新たなオリジナルな理論化を試みる。そして導出された命題・仮説など理論的フレームワークの精緻化と事例研究ならびに定量研究に取り組む。さらに、理論の精緻化を図るため、さらなる文献研究とインタビュー調査やアンケート調査を実施し、定性的かつ定量的分析からの実証研究を深める。平成28年度は研究全般の分析・考察と新たなインプリケーションを導出する。また同時に主に海外での発表に向けての学術論文および学術書の執筆とそのための補足調査を行うと同時に国際学会などでも発表することで研究成果の普及を図る。

【図2】研究計画・方法の流れ

【平成27年度】

【平成28年度】



部科校名：商学部

氏名：安田武彦

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

平成28年度 研究結果

[研究内容の精緻化と総括および対外発表]

平成28年度は、前年度の研究結果を踏まえ、理論と実証の精緻化を図った。前年度で得られた命題・仮説の一般性を確認するため、さらなる事例分析を追加し実証分析も行った。ここでは新たに精緻化された命題・仮説を、定量的に実証可能レベルまでにブレークダウンすることが重要となる。ここで注意を払う点は主要な先行研究の命題・仮説に対して新たな理論的貢献が可能なオリジナルでかつ独創的な知見を提供することにある。さらに人や組織がいかなる「アートイノベーション」や「デザインイノベーション」を実行し成功（あるいは失敗）しているのか、などの相関関係を明らかにすることが当該年度の研究目標である。このため、さらなる追加インタビューを実施し、理論的かつ実証的研究を深めることに努めた。そして研究全般の考察と新たな学術的および実践的インプリケーションを導出した。

また同時にこれまでの研究成果を取りまとめ、これら成果の質的および量的な世界発信による普及拡大に向けて、「包括的テーマ」と「個別的テーマ」に分割し整理・統合を図ってきた。「個別的テーマ」とは例えば、「間の生成と知識創造」、「場の生成と知識創造」、「間と場の関係性と知識創造」、「間とアートイノベーション」、「間とデザインイノベーション」などという個別テーマである。そしてこれら複数の成果を、研究代表者と分担者が、複数の国際レフリージャーナルや学会誌などへ投稿を試みた。

昨年度より、「包括的テーマ (e.g., Managing Art & Design Innovation through the formation “Ma” and “Ba”)」の成果として、海外での学術書の出版 (大手学術出版社へ Book Proposal を提出) 計画を遂行してきた。今年度は具体的に、Palgrave Macmillan より『Ma Theory and Creative Management of Innovation』というタイトルで書籍として出版する作業が進行している。その他にも、研究代表者安田と分担者の平澤及び所は、ネパールのカトマンズで2017年の3月に開催された NAM' s 4th & IFEAMA' s 14th International Conference において研究成果の一部を研究報告した。このように今年度は、海外発信に向けての学術論文および学術書執筆や学会発表で研究成果のグローバル発信を積極的に並行して進めてきた。

代表者と分担者の個別の事例研究

研究代表者：安田武彦

研究全般にわたる総括を行った。個別研究では、平成28年度は、昨年度から続けてきた文献研究を中心として理論化を進めた。またシンガポールとマレーシアのクリエイティブ産業におけるイノベーション・システムの調査を行った。文化産業の社会的基盤と埋め込み概念について理論化を行い、クリエイティブ産業におけるリスク、信頼、ネットワークに関する現地調査を行った。クリエイティブ産業の経済行為は、社会的に構築され文化的に定義されたネットワークと制度に埋め込まれている。そこで産業の社会的基盤について、ネットワーク特性の観点から「間と場の関係性と知識創造」に関する研究を行った。あわせて両国におけるクリエイティブ産業の社会的基盤と文化産業政策の関係性を分析した。

さらに現代アートによる地域再生について考察した。日本においてアートプロジェクトがなぜ受け入れられてきたのか、その歴史的経緯を「空間」から「場」、そして「社会システム」へと概念が拡張してきたことに焦点を当てた。同時代の社会文脈の中から個別の社会的事象と関わり展開される芸術的な価値共創が活発化していく。このアートが社会システムと関わり、プロジェクト化されていくプロセスを「アートイノベーションと間と場の関係性」の観点より分析した。このような現代アートシーンのなかで、高齢化し過疎化する農村や漁村の再生にアートプロジェクトを活用する試みが現れ、地域再生という点で成功を収めるようになってきた。このアートプロジェクトの成功事例を取りあげ、文化資本と経済資本をソーシャル・キャピタルと結びつけることの重要性を指摘し、その成功要因とプロセスについて考察した。研究成果の一部は論文としてまとめ、'Sustainable Community Development and the Role of International Art Festivals', in Dhruva Kumar Gautam & Dakshata Rana (eds.), *Knowledge Transfer and Transformation: Global and Local Business for Competitiveness and Socila Justice*, NAM & IFEAMA, 2017.に掲載した。

部科校名：商学部

氏名：安田武彦

研究結果（つづき）

研究分担者：児玉充

Maの理論構築を行った。なぜ優れた企業や組織さらには優れた個人は絶えず質の高いイノベーションを生み出すのだろうか？本研究で提示するコアとなる理論的コンセプトは、優れた practitioners (innovators) の思考と行動の源泉である「Maの思想」にある。

これまで「間」の概念を中心とした研究は、文化論、建築学、芸術学、言語学などで展開されているものの、日常の経済活動や社会活動を日々展開している人間や組織の研究との関連性、さらには経営学分野においては、ほとんど研究がなされていない。本研究はこれまでの「間」の概念を援用し、長谷川(2009)の指摘する「異質なものを共存する力」の源泉が「間」にあり、組織や企業における異なる知識の融合という”knowledge convergence process”を生み出す重要な要素が、「間」の形成にあることを事例研究を通じて示した。さらに先行研究の詳細なreviewを通じて、「Ma」の思想こそが、人や組織の「創造性と効率性の両立」を促進し、innovationを実現するトリガーとなることを提示した。そして、ミクロな存在としての practitioners が、公式組織だけでなく非公式組織で、「Maの思想」をベースに、意識的（あるいは無意識的に）に実行するダイナミックな思考と実践が、新たな innovation を戦略的に生み出していく組織行動に関する新たな視点を見出した。

研究成果の一部を論文として海外のジャーナルに複数投稿した。「Knowledge Convergence through “Ma Thinking”」 Knowledge and Process Management (Web of Science) (Wiley), Mitsuru Kodama, Version of Record online : 17 MAR 2017, DOI: 10.1002/kpm.1541、など。

研究分担者：平澤克彦

本年度は昨年度同様に、映画産業における才能の協同体がいかに構築されるのかを研究した。協同体といっても、その前提になるのは分業であることから同僚たちと共に Economic Development and Small Business in Japan を取りまとめ、東アジア経営学会国際連合(IFEAMA)、第14回、ネパール大会で報告した(Yu Jin, Yutaka Takakubo, Pei Xiong と共同)。ここでは分業の下請け的展開が検討されたが、協同体についてはまとめられなかった。この点については、黒澤明や溝口健二らの「組」に関する研究を進めた。こうした巨匠たちの仕事をみると、協同体のメンバーたちの映画に対する強い情熱を基礎に、監督の映画作りに対する情熱と映画作りの思い、それに対するスタッフたちの真摯な取り組みが協同体を効果的に機能させてきたとみることができる。だが、巨匠たち以外の「組」がいかに機能してきたのかを含めて、理論化できるまでに至っていない。今後、こうした点を補足しながら海外のジャーナルに投稿することを検討している。

研究分担者：所伸之

本年度も前年度に引き続き、持続可能な街づくりと価値創造を研究テーマに掲げ調査、分析を行った。現在、世界では人口の約半数が都市に居住しており、都市の抱える問題は現代社会の抱える課題そのものである。すなわち、環境問題や高齢化、セキュリティ、コミュニティ等、都市は多くの課題を抱えており、これらを解決することが喫緊のテーマとなっている。

本研究では ICT を活用することで、こうした都市の抱える問題を解決しようとするスマートシティの建設に着目、大手電機メーカーのパナソニックが神奈川県藤沢市の同社工場跡地で建設を進めている Fujisawa Sustainable Smart Town (Fujisawa SST) の取り組みを調査、分析した。Fujisawa SST では、パナソニックが中心となり、住宅メーカーや不動産会社、金融機関等、異業種の企業がパートナー企業としてプロジェクトに加わり、共創により新しい価値を創造する試みが行われている。すなわち、各企業の有する技術やノウハウ等の知がぶつかり合い、交流、融合する中で街全体の新たな価値が生み出されようとしている。それらの価値は、環境、セキュリティ、ヘルスケア等、多様である。

本研究において、これらを可能にしているのは Fujisawa SST Council という自律性の高い「場」の存在であると考え、その検証を行った。Fujisawa SST Council ではパナソニックによるトップダウンとパートナー企業によるボトムアップが上手く噛み合い、適切な「場」のマネジメントがなされている。共創による価値

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：商学部

氏名：安田武彦

研究結果（つづき）

創造は、トップダウンとボトムアップの融合のプロセスの中から生まれるというのが本研究で得られた知見である。

研究成果についてはすでに論文や学会発表を通じて一部を公表している。Nobuyuki Tokoro(2017), "Value Creation through Co-Creation: The Case of Smart City." In Kappei Hidaka(ed.), *Industrial Renaissance: New Business Ideas for the Japanese Company*, Chuo University Press, pp.49-70、など。

研究分担者：長谷川勉

本年度においては共同研究のメインテーマに関連してソーシャル・キャピタルを利用・蓄積している協同組織金融について、当該組織をコントロールする際に生じる課題を取り上げることとした。具体的には、所有とコントロールを誰が、どのような権利において行っていくのかについて考察を重ねた。

この分野は、所有権・コントロール権アプローチといわれ、今日に至るまで新制度派経済学において一定の地位を占めるまでに至っている。その間、協同組織理論の領域においても、この理論は適用されはじめ、多様かつ数多くの組織に対する批判的考察がなされてきた。また、実態においても、協同組織の所有とコントロール権の明確化・移転が発生した。これらは、業態転換、市場からの資本調達、合併、そして配当の実施という手法でなされてきた。

しかしながら、こうした所有権・コントロール権アプローチの浸潤と実態の変化にもかかわらず、協同組織理論・思想からの反応は鈍く、目立った反批判が見られなかった。特に協同組織金融思想と理論の場合はその通りである。そこで、本研究では、当該アプローチの協同組織金融思想への影響を全般的に分析することを目的とし、考察を行った。結果は、歴史的に蓄積された協同組織金融思想の基底部分を侵食するほどの影響力を持つ理論的枠組みであることが明確になった。それは、単なる皮相的な実態変化とそれらを説明する些細な理論的道具としてみなすにはあまりにも大きなものであった。その為、これらを超克する新たなる思想上の展開が今後の課題として求められている。その際、ソーシャル・キャピタルの機能が問題となることも同時に解明された。

研究成果の一部を論文として公表した。長谷川勉(2017)、「協同組織型金融における所有権・コントロール権アプローチに関する研究-協同組織金融機関はだれのものか-」『商学集志』、第86巻、第4号、115-132ページ、など。

研究分担者：穴澤万里子

本年度は、研究成果をフランスのストラスブール大学院文学部比較文学科に論文 *Maurice Materlinck et les Japonais* 「メーテルリンクと日本人」として提出した。この学術研究を通して執筆した「間」の研究が今回提出した論文に生かされ、フランス人の先生方に大いなる興味を持たれた。

研究分担者：浦部智義

本年度は、地方における一般開放性や日常利用を重視しながら様々なイベント開催も行っている、中山間地の地域交流施設や歴史を持った文化施設といった公共施設を中心に、継続的に調査を行って得られたデータをもとに分析を行い、それらの研究報告を行った。

前者に関しては、我々が建築の計画的実践を行った、中山間過疎地域において古民家を改修し地域交流や文化的拠点となる施設、並びに集落の拠点となる同種施設を対象として、それらの効果検証を行った。具体的には、施設の管理・運営者へのヒアリング調査、利用者の使い方への観察調査、施設のある集落住民への意識調査のデータをもとに分析を行い、日常利用を高める要因や周到に準備されたイベントの重要性などを、地域交流の視点を中心に明らかにした。後者に関しては、現代においても地域に一定の役割を持っていると考えられる地歌舞伎と芝居小屋を対象として調査分析を行った。具体的には、それらの日常や公演時の運営について、各町村・民俗史を扱った関連書籍の内容等と現地住民への証言と、建築の記録や概要を照らし合

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：商学部

氏名：安田武彦

研究結果（つづき）

せながら、それらが衰退・中断・復活し現在に至る変遷を分析し明らかにした。また、地歌舞伎・芝居小屋における現在の上演を中心とした諸活動を含む運営面について、その特徴を浮き彫りにした。

研究成果の一部を公表した。福島県内に現存する地歌舞伎の運営に関する研究，浦部智義・渡邊洋一，日本建築学会技術報告集 第22巻51号，pp.711～716，2016年6月、など。

また賞を受賞した。ウッドデザイン賞2016 受賞年鑑，地形舞台ー中山間過疎地域に寄り添う茅葺き集会施設と舞台を起点とするまちづくり活動ー，浦部智義・芳賀沼整・滑田崇志，ウッドデザイン賞運営事務局，2016年12月、など。

課題番号

総 16-006

注：課題番号を記入してください。

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 5 月 1 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 村井 秀樹



所属・資格 商学部・教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 地方創生のための自然資本の価値化 ～北海道下川町と企業連携による制度設計モデル～		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 村井秀樹	商学部・教授	全体の総括・自然資本会計
○研究分担者 田村八十一	商学部・教授	地方自治体の財務分析
吉田武史	商学部・准教授	地方自治体の財政、公会計
丸山 温	生物資源科学部・教授	持続的林業開発
吉岡 拓如	生物資源科学部・准教授	森林吸収源と炭素会計
合計 5名		
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 (可・否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：商学部

氏名：村井秀樹

4 研究目的

今日、企業会計のディスクロージャーにおいて、従来の財務情報に加え、非財務情報である環境、社会、ガバナンスを含めた統合報告書が出されるようになった。自然資本（水、空気、土地等）はこれまでその根源的な価値を認識されずに、生産手段として利用されてきた。しかし、温室効果ガスによる地球温暖化の影響から生じる自然災害が、企業のみならず国家に甚大な被害を及ぼしてきている。自然資本や生物多様性を、企業、地方自治体、国が適切に管理し持続的に利用するためには、自然資本の価値を適切に認識、測定、開示していかなければならないのである。

一方、地方創生が喫緊の課題の中で、持続可能な地域社会を形成するためには、地域の最大の資源である自然資本を価値化し、地方創生の柱とする必要がある。そこで、企業と地方の連携ツールとして自然資本を中核に位置づけ、制度設計を図る。そのためには、まずエネルギーの地産地消型のコミュニティーを形成しなければならない。ここでは、下川町の森林資源を活かしたバイオマス発電事業に注目する。下川町は、全国 11 箇所しかない「環境未来都市」に認定されている。下川町で実験的に導入されている自然資本金会計や炭素会計をより精緻化し、日本の一つのモデルとして、全国に普及・展開することを研究目的とする。この研究には、日大の教員（商学部、生物資源学部、法科大学院所属）が連携して、現場の NPO、企業の産官学協力によって推進するものである。本研究の最終目標は、下川町に持続的な森林管理が行き届く「日大の森」をつくることである。本学の当該研究が一つのモデルとなって、わが国の地域創生に大いに貢献できると確信している。

5 研究概要

日本における農山村は、豊富な地域資源を供給する中で発展し、資源の枯渇とともに衰退してきた。農山村の衰退は、国家の根本にかかわる問題であり、将来にわたって活力ある日本を維持していくためにも、地方創生は喫緊の課題である。そこで、環境自治体として、全国的に先進・先駆的な「環境未来都市下川町」をフィールドとして、農山村に蓄積されている地域資源である「自然資本」に着目し、地方創生の柱の一つとして、その価値化を創造するため、まず、自然資本価値化の制度設計を行う。一方、企業においてはサプライチェーン化での自然資本へのダメージの数値化、数量化、いわゆる「見える化」が行われ、環境先進企業などでは統合報告書での明示化が進んできている。そこで、企業における自然資本への取組みについて、経緯、必要性、今後の展望などについて調査、分析する。これらをもとに、自然資本の活用方法と企業との連携方法について検証する。

下川町における自然資本を適切に管理し、地域経済の活性化、さらに地域における雇用の場の創出などを図る。そして、企業会計との連動で、企業の自然資本使用に相当する資金提供を受けて（“自然資本価値化オフセット”）、この資金を再び「自然資本」の醸成に循環させて、自然資本を醸成していくシステム構築が極めて重要である。下川町の自然資本評価の結果を町外企業と連携する方法について、企業と下川町の連携方法の可能性がある。また、実施可能な方法について、既に制度化されている町独自の「森林（もり）づくり寄付」制度と企業の環境会計の連携が考えられる。そして、企業のプロジェクト参加を得て、自然資本価値化モデルを設計し、実証への可能性を検証する。

部科枝名：商学部

氏名：村井秀樹

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

自然資本の価値化モデルの提案

◆森林内でのホースセラピー

自然資本と生態系サービスは、ストックとフローの関係である。自然資本（ストック）を適切に評価し、その自然資本を利活用（フロー）して自然資本の価値化を図り、さらに価値化された自然資本を利活用し、さらなる価値化を図りながら、持続可能な地域社会を創造していくことが自然資本活用による地方創生モデルとなりえると考えられる。自然資本の利活用に当たっては、社会ニーズに対応するとともに社会の課題に的確に対処できるプログラムを提案する必要がある。そこで、自然資本の価値化モデルとして、森林をフィールドとして馬を活用した生態系サービスのプロジェクトを提案する。

① 背景

その背景は、労働安全衛生法が改正（平成27年12月1日施行）され、常時使用する労働者に対して、医師、保健師等による心理的な負担の程度を把握するための検査（ストレスチェック）を実施することが事業者の義務となった。（労働者数50人未満の事業場は当分の間努力義務）検査結果は、検査を実施した医師、保健師等から直接本人に通知され、本人の同意なく事業者に提供することは禁止される。検査の結果、一定の要件に該当する労働者から申出があった場合、医師による面接指導を実施することが事業者の義務となる。また、申出を理由とする不利益な取扱いは禁止されている。面接指導の結果に基づき、医師の意見を聴き、必要に応じ就業上の措置を講じることが事業者の義務となっている。

② アニマルセラピー

アニマルセラピーは、心の癒しから病気の治療にまで、幅広い効果があると言われている。その中で、犬や猫によるセラピー効果が認められるのは、現在のところ心理面とその波及効果としての生理面に限られていると言われている。ところがホースセラピーの場合は、医療、教育、スポーツの3つの要素を併せ持ち、しかも心身両面への直接的セラピー効果が認められると言われている。ドイツやスイスでは、健康保険が適用されているほどで、欧米では乗馬療法として古代ギリシャの時代から長い歴史を持っている。

③ 心理的効果

馬は本来群れで行動する社会性を持ち、人よりも大きな体を持ちながら従順で、心優しい動物である。馬の気持ちを考えて世話をすることで、馬と気持ちが通い合う喜びが生まれる。また、馬に乗るとその高さに感動し、馬の温かさから心のやすらぎが生まれる。大きな馬の背に揺られ、意思を通じ合わせることによって、自信が回復し、喜びや楽しみがあふれ、日常のストレスや孤独感を癒してくれる。

④ 身体的効果

馬に乗り、ただ歩くだけでその高さや温もり、振動やリズムが脳を刺激し、日常使わない筋肉や神経を使うマッサージ効果があると言われている。馬に乗ってバランスをとることにより、背筋・腹筋を中心に筋力強化、腰痛の予防、バランス感覚の改善に効果がある。常歩（なみあし）騎乗では、バランスのとれた有酸素運動になる。乗馬のリズムは特別な技術を必要としなくても、馬にまたがっているだけで、足やひざに負担をかけずに運動効果が得られることから、ダイエットや病氣療養のリハビリ用として、近年では糖尿病の運動療法にも用いられている。

このように、調教された馬に触れたり乗ったりすることで、心身の障害や心の病を癒す効果があると思われ、欧州が発祥であるが、近年は日本でも全国的に広まりつつある。大きな動物を操ることで自尊心の回復につながるほか、ストレス解消や孤独感を癒す効果もあると言われている。このような中であって、今後は検査（ストレスチェック）からケアが求められることも大いに予想されている。

部科校名：商学部

氏名：村井秀樹

研究結果（つづき）

モデルツアー案

場所：北海道下川町の森林（自然資本）活用
 日程：2泊3日 8月30日～9月2日まで又は9月6日～9月10日の間
 スケジュール：
 1日目 移動 オリエンテーション、ストレスチェック
 2日目 AM：メンタルヘルスケア
 乗馬セラピー 乗馬による森林散策
 森林セラピー 森林散策、アロマケアなど
 PM：講演会 表題：自然資本活用優位性（仮称）
 3日目 ストレスチェック 改善効果の確認（血圧など）アンケート調査
 参加者：本学術研究メンバー、日大関係者、企業関係者を想定
 協賛：各報道機関等を想定

職場の心理社会的ストレスに関連した要因が健康を阻害することは広く認識されている。約6割の人が仕事や職業生活において強い不安、悩み、ストレスを感じており、また、職業性ストレスによってうつや自殺の数が増加することも報告されている。心理社会的ストレスを評価し、管理することは、うつなどのストレス関連疾患の予防を考える上では一つの重要な課題となっている。ストレスチェック制度が始まり、ストレス対策は一つの重要な節目を迎えているが、さらにその先を見据えて、ストレスやストレス関連疾患のリスクをより正確に評価する手法を開発することは重要な課題の一つである。

このような自然資本（ストック）をもとに、生態系サービス（フロー）を通して価値化を図るプロセスを明確にしているプロジェクトは日本でも初めてのケースであり、その意義は極めて大きいものがある。また、企業が抱える課題に対して、自然資本を通して解決できるこのプロジェクトが地方創生への一助として、全国に広がっていくことも期待できる。

◆地方創生のための自然資本の価値化のイメージ

下川町の自然資本（ストック）の価値は988億円である。この自然資本を基盤として、先のとおり生態系サービス（フロー）プログラムを提供することによって、さらにストック価値が向上する。その過程で人・モノ・カネが動き、人・モノ・カネが相乗効果をもたらし、地域の活性化が図られる。一つのプログラムが起きることによって、さらにストックを活用した様々なプログラムが起きる要因となる。そして、地域は様々な角度から地域の活性化が図られ地方創生が推進されていく。

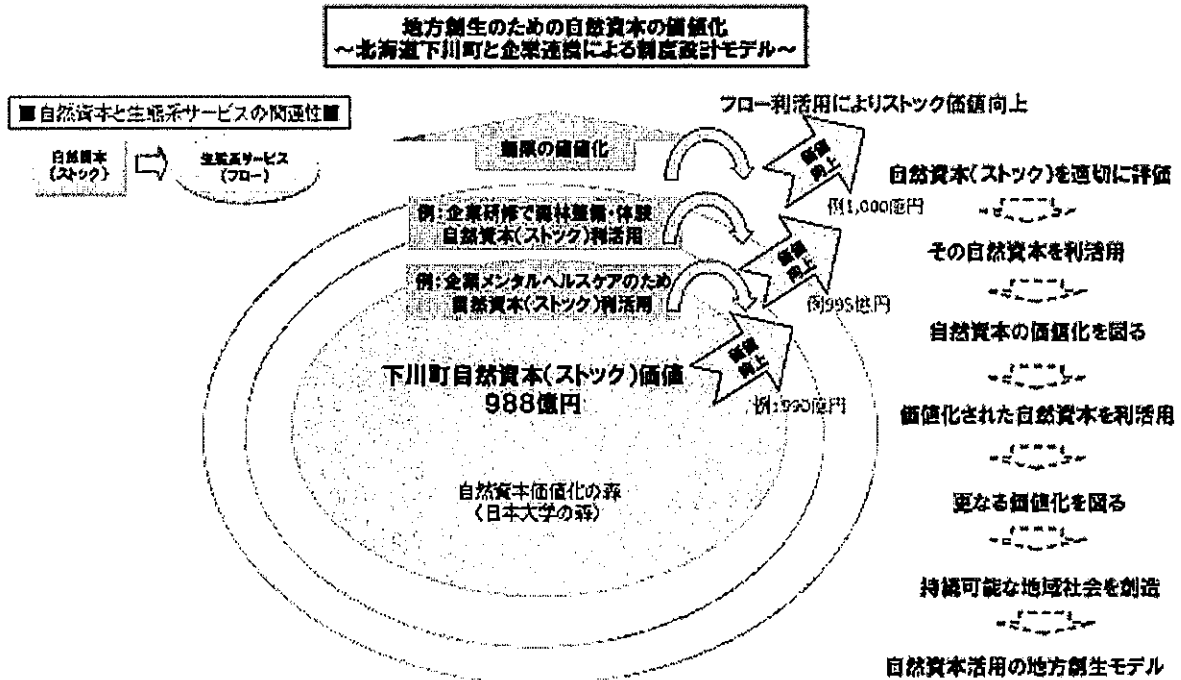
次年度は、こうした研究成果を踏まえ、実証プログラムを通して、企業との連携の在り方、企業ニーズ、事業化への可能性など、具現化に向けて研究を行う。

部科校名：商学部

氏名：村井秀樹

研究結果（つづき）

地方創生のための自然資本の価値化イメージ



地方創生のための自然資本の価値化モデルの研究を踏まえ、下川町における環境未来からNの時代への提案をしたい。Nは、ナチュラルのN、日本大学のN、NPOのNでもある。日本大学の「N. 自主創造」は、山あり谷ありだが進んで行け、ドットは原点を忘れるな、であると聞き及んでいるが、地方創生を進めるに当たっての心構えを示唆している。

提案の一つ目は、自然資本を活かした「Nの時代のまちづくり」である。社会における環境、メンタル等の課題を動物、植物等の生態系を含む自然資本の価値化を図りながら解決し、健康保養地を整備していく。健康保養地の整備を進めるとともに、地域の素材を活かし、環境・健康関連のビジネスを創造していく。近年のペットブームを視野にペット関連等の商品開発は、地域に新たな産業を創造し、人材の誘致を含め地方創生を総合的に推進するものであり、Nの時代のまちづくりの基盤となる。

二つ目は、下川町のこれまでの先駆的、先進的な取組みを踏まえ、そして自然資本に関する研究が地方創生からも極めて重要であることから、全国に発信できる日本自然資本価値研究所（仮称）の設置である。

NPO法人しもかわ森林未来研究所内に事務局を設置し、下川町との関わりのある数多くの著名な方々や団体の支援、協力を得ながら運営を行っていく。その中で研究や交流、体験フィールドとして「日本大学の森（仮称）」を位置づけることができる。「日本大学の森（仮称）」は、学術研究や学生研修の場、関係者のメンタルヘルス等様々な活用が期待できる。今年度は、設置及び利活用について研究を行っていく。

課題番号	総16-007
	継続
	総15-005

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29年 5月 29日

日本大学学長 殿

氏 名 肥田 不二夫



所属・資格 芸術学部デザイン学科・教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 医学とデザイン学の融合による次世代型呼吸器診療ツールの開発

2 研究組織

氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 肥田 不二夫	芸術学部/教授	研究統括、吸入デバイスの新規デザイン開発
○研究分担者 権 寧博	医学部/准教授	タブレット型吸入指導ツールの臨床的な検証
伊藤玲子	医学部/助教	吸入デバイスの臨床的な検証
細谷 誠	芸術学部/准教授 (平成29年3月31日退職)	タブレット型吸入指導ツールの開発、インタラクティブデザイン技術を用いた新たな重症度スケールの開発
戸田 健	理工学部/准教授	タブレット型吸入指導ツールの開発
中川一人	生産工学部/助教	吸入デバイスの新規センサー部開発
合計6名		

3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況

独立行政法人環境再生保全機構主催「公害健康被害事業に係る調査研究」(平成29年度～30年度)申請中

- 1・調査研究課題名:「吸入治療支援の為にクラウド型医療治療関連モデルに関する研究」
- 2・計画費:金 10,119,760円也(平成29年度 5,805,440円/平成30年度 金 4,314,320円)
- 3・研究期間:平成29年4月1日～平成31年3月31日
- 4・申請者:研究代表者・橋本 修 日本大学医学部 教授
研究分担者・伊藤玲子 日本大学医学部 助教
同 ・権 寧博 日本大学医学部 准教授
同 ・肥田不二夫 日本大学芸術学部 教授
同 ・中川一人 日本大学生産工学部 助教
同 ・玉置 淳 東京女子医科大学 教授
同 ・吉澤孝之 要町病院ホームケアクリニック 院長
同 ・馬島 徹 化学療法研究所付属病院/国際医療福祉大学 副委員長/病院教授

*在宅患者における吸入治療の実態調査・通信型スパーサーを用いた吸入流の設定に関する研究

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開(☑)・否() いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：芸術学部

氏名：肥田不二夫

4 研究目的

本研究は平成 27 年度学術助成金〔総合研究〕に採択されており、平成 28 年度の本研究はこの継続である。よって研究目的は平成 27 年度申請時と変更するものではなく以下の通りである。

医療従事者および患者の振る舞い（インタラクション）の実際に即したアプローチでのデザイン手法開発を目指す。医療プロダクトのデザイン、診療を支援する情報関連機器及びそのグラフィカル・ユーザ・インターフェイスなどのデザインのプロセスにおいて、現場とともにデザイン開発を進め、デザイン開発プロセス自体のイノベーションを大きな目的としたい。

デザイン学は「芸術と技術の統合」により、複雑なことを明快に、使い難いものを使い易く、混沌に秩序を与え我々の生活と社会環境を快適で心豊かにすることを目的とした学問である。また持続可能な世界を維持するため、さまざまな技術や産業を通して知恵と思考の組み立てを行うという重要な役割を担っている。とりわけ今日、医学・福祉・健康等に関わる分野においては来たる少子高齢時代に備えて、その必要性が強く求められている。

本研究の対象疾患は、気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) であり、ここでは医療技術が抱える諸問題、特に医療資材や医療技術へのデザインの創造的、多角的介入が患者や高齢者等の「自己疾病管理」技術の向上にどのように寄与するかについて、その臨床効果の科学的に検証を行う。これによりエビデンスに基づいた医療技術へのデザイン学的介入手法を確立し、医学とデザイン学の融合による次世代医療技術を創出するパイロットモデルを構築することを目的としている。具体的には、平成 28 年度は平成 27 年度完成した pMDI（加圧式定量噴霧式吸入器）用マルチ対応型アダプター及び pMDI スペーサーのプロトタイプを進化させること。併せて、インタラクティブデザイン技術を活用した重症度評価ツールの新たな提案、及び吸入指導支援ツールの進化を目指した。

5 研究概要

本研究では、呼吸器診療領域の臨床的課題に対して、デザイン学的視点による問題解決方法を提案し、芸術学部デザイン学科と医学部呼吸器内科診療チームとの共同作業、加えて理工学部電気工学科におけるヒューマンコンピュータインタラクション関連の研究室及び生産工学部における材料工学・新規センサー開発等の研究室との連携により、下記 1)、2) について検討する。

- 1) デザイン学的介入による新たな診療ツールのプロダクト開発を行う。
- 2) 従来の医療技術に対して、デザイン学的介入による臨床的効果を客観的指標により評価し、その有用性と問題点を抽出する。

気管支喘息は、世界で 3 億人の患者がいると言われており、わが国では全人口の 3-6% の有病率であることが報告されている。COPD は日本人の 40 歳以上で 8.6%、患者数は 530 万人と推定されており、WHO は 2020 年には COPD が世界の死因の第 3 位になると予測している。喘息や COPD は、その高い有病率と慢性的な症状から社会に及ぼすインパクトは大きく、その疾病対策は社会的に見ても重要な課題である。

具体的には

- 1) は吸入療法における課題とデザインによる介入であり、正しい吸入方法を身につけるためのツール、特にインタラクティブデザインを活用した吸入指導ツールの開発と導入、治療効率やアドヒアランスを向上させる吸入デバイスのプロダクトデザインの開発を行う。
- 2) はインタラクティブデザイン技術を活用した重症度評価ツールの開発である。

これまで、身体活動度に対する客観評価は、簡易的には紙をベースにした調査票が多く用いられてきたが、写真や動画などの映像技術を複合し、コンピューター技術によりインタラクティブな方式を実現することで、患者が分かりやすく、医療従事者が使用しやすい洗練されたツールへと発展させることが目標である。また、これらと併せて上述の2件と深く関連する吸入指導支援ツールとして、タブレット端末を用いた吸入指導アプリケーションである「吸入レッスン」の更なる進化も目標の一つである。

部科校名：芸術学部

氏名：肥田不二夫

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

平成 27 年度の研究では医療機関での呼吸指導にも対応出来、指導を受けた力のない小児や高齢の方々自身でも容易にキャニスターごと使用可能な新たな医療ツールとしてマルチ対応型アダプターを開発。更にまた呼吸量が少ない小児や高齢者、或いは COPD 患者に必要な pMDI スペーサーの開発を行った。その結果、主な 4 種の pMDI にマルチに対応を可能に出来るアダプターと pMDI スペーサーのプロトタイプを完成させた。これらの特徴は以下の通りである。

1) マルチタイプ呼吸器アダプター (以下: MA)。

- ・ 4 種の薬剤が容易にセットできる。
- ・ 全ての薬剤が安定的に軽い力 (約 1/3 程度) で押せる。
- ・ 呼吸 (吸入) のタイミングを計る音の発生 (提案)。
- ・ 使用時間とその回数を電波で iPad や iPhone に送り記録する (提案)。…等

2) pMDI スペーサー

- ・ MA に容易に結合する。
- ・ 空気孔を有し、空気と薬剤の効率的な混合と流れを促す。
- ・ 使用時間とその回数を電波で iPad や iPhone に送り記録する (実験済)
- ・ 呼吸状態をアプリを使って iPad や iPhone に送りその状態を波形で表示。

尚、本研究による pMDI スペーサー開発に於いて新技術が創出され特許申請も行った。

平成 28 年度は上記結果を基に、以下の事を実施した。

呼吸 (吸入) タイミングを計る音発生実験

呼吸 (吸入) のタイミングを計る音の発生及び使用時間とその回数を電波でタブレット端末に送り記録する実験・検証及び電気的な配線・設計検討の結果、本 MA 内部に圧力センサーやプリント基板、電源 (ボタン電池) 等を納める事は充分可能である事が分かった。

しかしながら、それらを本研究期間及び研究費用で実現する事は現実的には不可能 (専用基板・電子部品製造には莫大な費用必要) であり、ここでは同様の機能を実際に作動させる為、既存の様々な電気・電子部品を使いその動作実験を行った。その結果、MA を持つ事で電源が入り、一定の時を開けて、時計の時刻 (時報) を知らせる際の電子音を発生させ、そのリズムに合わせて MA のレバーを引くことで薬剤が噴霧される仕組みを開発した。また電子音の間隔の長さは調整可能。また今後はその音も単なる電子音では無く、優しい人の音声によって表現することも可能な事も分かった。

使用時間とその回数をタブレット端末へ送信記録実験

更には MA のレバーを引いた際に、圧力センサーが反応し、その時間データを電波でタブレット端末 (iPad や iPhone) に送ることが出来た。この事により薬剤を噴霧した時間 (吸入した時刻) が送られることで、規則正しい吸入時間を記録する事が可能になり、継続的な治療と積極的な疾病自己管理を促すことに繋がる事が分かったことは大きな成果の一つであった。

MA の pMDI 操作性に於けるユーザビリティ実験・評価

次に MA の pMDI 操作性に於けるユーザビリティ実験・評価を行った。その結果、pMDI を自分の力で容易に押す事が出来たと感じた人は三種合わせて約 40% であったが、pMDI を MA に装着した時、「MA レバーを引く力は MA を使わなかった際より軽い力であったと感じたか？」との設問では非常に軽いと感じた人を含め、軽いと感じた人は 92% であったことからその有効性が確認できた。また MA を「持ち易いと感じたか？」については約 7 割 (68%) の人が持ち易いと感じており、更にトリガーを引く際「指が滑り易いと感じたか？」の問いには約 57% の人が滑り難く感じていないことが分かった。しかし、MA に pMDI を入れる際、「その入れ方が容易に分かったか？」に関しては薬剤の一つであるキューバル薬剤が分かり難く、フルフォーム薬剤が分かり易いと感じる人が多かったことは意外であったが、フリーコメントに「キューバルの薬剤が入りづらい。」「薬剤が MA の突起にあっていない。」等記載されていたことから、今後改良のすべき点が見つかったことは非常に良かった。尚、「押す事、吸う事のタイミングを合わせる事は容易であ

部科校名：芸術学部

氏名：肥田不二夫

研究結果（つづき）

ったか？」の問いに対しては「非常に容易」は0%で「容易」が30%であることからpMDIの吸入が難しいことが改めて伺えた。これらのユーザビリティ実験・評価結果を得たことは本研究に於いて非常に大きな成果の一つであった。

スパーサーの新たな展開

pMDI スパーサーについては、その機能を進化させることに主眼を置いて研究を進めてきた。その結果、昨年度進めてきたMAとスパーサーを一つに統合させ、尚且つ子供でも使い易いpMDI スパーサーを視野に置いて新たにデザイン展開を行った。この過程で様々な持ち方を検討し、3Dプリンターで試作を行い手の小さな方や小児でも持てるよう本体に親指が入るような穴を開けトリガーを引き易くした。また内部センサーやプリント基板は既存製品を使っているがそれらを使い可能な限り小さくした（量産を前提に設計すれば更に小型化は可能である）。更に昨年特許申請した内容をより深化させる試みとして、新たに気圧センサーを使って吸入状況をセンシングしBluetoothによりタブレット端末に表示する事を可能にしたことは大きな成果であり、現在特許出願検討中である。

現状製品分析（流体解析）

かつて吸入補助具としてのスパーサーは数多くあったが、日本小児アレルギー学会発行「小児気管支喘息 治療・管理 ガイドライン」2008年度版では、吸入補助具（スパーサー、チャンバー）は汎用性があり空気力学的ならびに臨床的検討がなされているものを用いることが望ましいとして、その条件を比較的よく担保されている機種として3種類を推奨している。それらの形状と流体解析図を行った結果、それぞれ形状や素材に特徴があり、エアロチャンバー・プラスは吸入状態を上部弁の開閉によって視覚的に確認できる。オプチヘラーは吸入状態を笛音の有無で確認。ポアテックスは内部に薬剤が付着し難いアルミ素材を使用し、空気が回転して流れる機構となっている事が確認出来た。

音による聴覚・振動実験

もとよりpMDI スパーサーはゆっくりと回数を重ねて吸い込むことにより、より肺の奥まで薬剤を入れ込むものである。従って、一気に大量に吸い込むとその効果は少ない。オプチヘラーの機器では一定の吸引量（速度）を超えると笛音が鳴り、吸入量を下げ事を促している。本研究ではユニバーサルデザインの視点から聴覚のみではなく、触覚にも訴えることを前提に吸引される空気により、軽い球（カプセル状）が回転・振動し小さな音と軽い振動が手に伝わることを目指しデザイン・試作を行った。その結果、小さな振動音が確認されると同時に、pMDI スパーサーを持った手にも触覚を通して微量な振動が確認出来た。次世代型吸入器診療ツールとしての吸入補助具新システムの提案

補助ツール1・マルチ対応型アダプター（MA）

今日最も多く使われている4種のpMDIに対応する吸入補助ツールで子供や高齢者等の筋力が弱い方でも容易に操作可能。使用時間と回数をBluetoothによりタブレット端末に送り、表示することで疾病自己管理と治療の促進を促す。また記録されたデータは主治医とインターネットで繋がり、経過観察など医師の適切な治療の継続を可能にする。また今後はリズム音による吸入タイミングの有用性が明らかになれば初期の患者にとって使い易い器具になる。

補助ツール2・新pMDI スパーサー

最もシンプルで、子供や高齢者の方々にも使い易いサイズのpMDI スパーサーである。吸い口は楕円形とし薬剤が唇脇から漏れ難くしている。吸入時に軽い振動音が手に伝わることで吸入状況を把握。薬剤は外からの空気が内部を回転しながら流入するため薬剤と混合し易いことが予測される。本器に補助ツール1のMAにセットしたpMDIを接合すれば、子供や高齢者等の方でも容易に吸入治療が可能になる。

補助ツール3・MA・pMDI スパーサー（マルチ対応型スパーサー）

pMDI スパーサーにMAの機能を統合した補助ツールである。吸入口部と薬剤を浮遊させる部分は補助ツール2と共通である。MAと同様に使用時間とその回数をBluetoothでタブレット端末に送り記録する。更に呼吸状態をアプリを使って送り、その状態（波形またはイラスト等のグラフィック）をタブレット端末に表示する。初めて吸入指導を受ける際は視覚的に吸入状態を把握することで吸入法の理解の手助けと

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：芸術学部

氏名：肥田不二夫

研究結果（つづき）

なる。その後、理解されれば補助ツール2へと移行し、pMDI スペーサーのみで使用。また患者によっては補助ツール1との併用使用も可能となる。

勿論、実際の製品化に当たっては逆流防止をはじめ、他社の知財権抵触の有無など、所定の手続きを踏まなければならないことが多くあるが、本提案はそれらを理解した上で、特定の薬剤及び製薬会社を対象としたものではなく、多くの喘息患者や COPD 患者の為にユニバーサルデザインの視点から研究開発したものである。

映像活用インタラクティブ重症度スケール制作試行について

運動量を実写映像等によって患者に提示し、電子化した質問票が文章によって表現した紙質問票より、正確に患者の身体活動度、特に身体活動と息切れの程度（呼吸機能障害の重症度）を評価できるかについての検証を実施。実写映像などの映像システムにインタラクティブな要素（例えば、映像の再生速度の変更を可能にし、患者個人の運動量イメージをシミュレートするなど）を加えることで、診療システムとしての映像表現装置という新しいインタラクション・プロダクトのデザインの可能性を探る。

例えば、息切れに関わる紙ベースのアンケートの設問にもある

- ・「平坦な道を息切れで立ち止まらず数分間歩けますか？」
- ・「同世代の人より歩くのが遅いと感じますか？」
- ・「階段を3階まで上がると息切れがしますか？」……等

文字だけを読んで回答する事は、普段無意識に行っている自分の行動を改めて問い直すことで咄嗟に思い浮かべないことが多い。また自分の歩行速度は他の人と比較してどれほど早いのか、遅いのか、その程度は表し難い。ここでは映像を通し、実際の人物が一定の速度で歩く様を見ることにより主観的ではなく、その人物と自分との比較により客観的にその程度の差を認識し、回答することを試みた。

実際に「歩く」スピードを三段階に変えてそれぞれ撮影し回答者には①健常者の通常歩行速度よりゆっくり歩いている。②健常者の通常歩行速度で歩いている。③健常者の通常歩行速度より早足で歩いている。の中から選ばせる。

また「階段を昇る」スピードを三段階に変えてそれぞれ撮影し回答者には①健常者の通常速度よりゆっくり昇っている。②健常者の通常速度で昇っている。③健常者の通常速度より早足で昇っている。…等、一映像とのインタラクティブな対応により、自らの状況を客観的に認識し、回答することが可能になると思われる。また今後は被験者からの回答も映像に反映させる可能性もある。

吸入指導支援ツール「呼吸レッスン」ソフトのバージョンアップ化

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療に使われる吸入薬は種類が多く、デバイスによって使い方が異なるため、服薬指導が難しい。また吸入薬は年々種類が増え、ジェネリックも出ており、すべての使い方を習熟することは専門職でも難しい状況である。COPD 患者や高齢者の患者が増加するなかでは、これまで以上に服薬指導は重要になってきている。そのような中で国内の患者調査では、「症状がなくなった」などの理由から自己判断で服用を中止する患者が多いことが明らかになっている。

アドヒアランス（治療方針の決定について患者自身が積極的に参加し、その決定に沿って治療を継続すること）の向上と正しい吸入手技を維持することが呼吸器系医療従事者に課せられた課題といえる。

本研究では吸入指導の全国水準を高めることを目的に、呼吸レッスンの更なる進化を目指し、同ソフトを寄り使い易くバージョンアップ化を推進している。

その結果、現在使い易く改良され Web 上でのアクセス件数も増えていることは大きな成果であった。

研究発表（抜粋）

＜学会発表：ポスターセッション＞

○肥田不二夫、細谷 誠、権 寧博、伊藤玲子、戸田 健、他1名：UD 視点による呼吸器プロダクトの可能性について—2 平成 27 年度学術助成研究成果発表として日本デザイン学会第 63 回春期発表大会、於：長野大学（長野）2016. 7. 1.

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：芸術学部

氏名：肥田不二夫

研究結果（つづき）

＜学会発表：一般演題＞

○伊藤玲子, 権 寧博, 古川典子, 丸岡秀一郎, 服部知洋, 橋本 修：安定期喘息患者におけるフルチカゾンフラボン酸/ピランテロール (FF/VI) への変更の影響. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2016. 4. 10

○伊藤玲子, 権 寧博, 古川典子, 丸岡秀一郎, 服部知洋, 橋本 修：吸入指導ウェブアプリ「吸入レッスン」のユーザー分析. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2016. 6. 19

○権 寧博：モバイル&ウェアラブル端末が変える呼吸ケアの未来 Overview. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2016. 4. 9

○伊藤玲子：タブレット端末を用いた吸入指導. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2016. 4. 9

○古川典子, 伊藤玲子, 丸岡秀一郎, 権 寧博, 橋本 修：ワンアクションデバイスエリプタに対する吸入指導の報告～iPad を用いた吸入指導の検討～. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2016. 4. 10.

○深井有美, 伊藤玲子, 権 寧博, 古川典子, 丸岡秀一郎, 服部知洋, 橋本 修：アドヒアランスから見たフルチカゾンフラボン酸/ピランテロール配合剤 (FF/VI) への変更. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2016. 6. 18

○伊藤玲子, 権 寧博, 古川典子, 深井有美, 鹿野壮太郎, 飯田由子, 名倉市太郎, 戸田 健, 橋本 修：吸入指導病薬連携クラウドシステムの試用. 第 26 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 神奈川, 2016. 10. 10

○松村湧, 舟山雄太, 戸田健, 藤多和信, “マイクロフォンアレーを用いた呼吸器系疾患診断支援のための呼吸音収集システムの試作”, 平成 28 年度電気学会電子・情報・システム部門大会, TC19-8, 2016. 9. 2.

○名倉市太郎, 川端俊哉, 吉田賢史, 戸田健, 古川典子, 伊藤玲子, 丸岡秀一郎, 権寧博, 橋本修, “吸入指導病薬連携電子化システム「吸入指導病薬連携クラウド」の予備実験”, 平成 28 年度電気学会電子・情報・システム部門大会, TC19-4, 2016. 9. 2.

○福山澄香, 野澤昂祐, 戸田健, “電子端末利用による新しい呼吸困難スケールシステムに関するアンケートの多変量解析及びアンケートシステム化の基礎検討”, 平成 28 年度電気学会電子・情報・システム部門大会, TC19-2, 2016. 9. 2.

＜総説、公的機関の業績、その他の報告＞

○権 寧博, 伊藤玲子, 古川典子, 丸岡秀一郎, 戸田 健, 橋本 修：気管支喘息の治療管理における患者教育の重要性と最近の動向. アレルギーの臨床, 36(1) : 60-65, 2016.

○権 寧博, 伊藤玲子, 古川典子, 丸岡秀一郎, 戸田 健, 橋本 修：気管支喘息の治療管理における患者教育の重要性と最近の動向. アレルギーの臨床, 36(11) : 1060-1065, 2016.

○権 寧博, 伊藤玲子：Credentials Special Report 吸入指導の全国水準を高めたい 日大医学部の「吸入レッスン」サイトがリニューアル. クレデンシャル 9月号, No. 96, p36-38, 2016.

○野澤昂祐, 福山澄香, 戸田健, “ドライアイの症状および QOL に関するアンケート効率化のための多変量解析の一検討”, 第 60 回日本大学理工学部学術講演会, L-8, 2016. 12. 3.

○滝島翔太, 山内智史, 名倉市太郎, 松村湧, 戸田健, 細谷誠, 肥田不二夫, 伊藤玲子, 権寧博, “次世代型吸入器アダプターの電気電子部の第一次試作”, 第 60 回日本大学理工学部学術講演会, L-39, 2016. 12. 3.

○長谷川大紀, 山内智史, 松村湧, 戸田健, “マイクロフォンアレーを用いた呼吸器系疾患診断支援のための呼吸音収集システムの試作：聴診シミュレーターを用いた検証”, 第 60 回日本大学理工学部学術講演会, L-40, 2016. 12. 3.

○戸田 健, 名倉市太郎, 福山澄香, 松村 湧, 吉田賢史, 古川典子, 伊藤玲子, 丸岡秀一郎, 前田光平, 長瀬洋之, 権 寧博, 橋本 修, 吸入指導病薬連携電子化システム「吸入指導病薬連携クラウド」の試作, 電気学会論文誌 C, Vol. 137, No. 2, pp. 360-9, 2017. 2.

その他

部科校名：芸術学部

氏名：肥田不二夫

研究結果（つづき）

尚、本報告書ではデザイン展開及び最終デザイン形状が分かり難いと思われる為、またより多くの方々に本研究とその成果をご理解頂く為に「平成 28 年度日本大学学術助成金 [総合研究]【芸術学部-医学部-理工学部-生産工学部】医学とデザイン学の融合による次世代型呼吸器診療ツールの開発」冊子を作成した。同冊子を本報告書に添付する。

課題番号	総 16-009
------	----------

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成29年4月17日

日本大学学長 殿

氏 名 仁科淳良 仁科

所属・資格 理工学部 教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 創薬リード化合物探索を目的とするミャンマー伝統医薬成分探索と治療効果の科学的解明				
2 研究組織				
氏 名	所属部科校・資格		役割分担	
○研究代表者名 仁科淳良	理工学部／教授		計画の立案と研究の統括、伝統医薬中の活性成分の探索	
○研究分担者 鈴木 孝	薬学部／教授		化合物の生理活性の検索	
早川 智	医学部／教授		伝統医薬と西洋医薬の差異の数値化	
内山武人	薬学部／教授		単離化合物の化学構造の解明	
深津 誠	短期大学部／教授		天然物からの有効成分の抽出と化合物の構造決定	
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況				
氏 名	申請年度	研究種目	研究課題	採・否
仁科 淳良	平成 H29-H31 年度	基盤研究 (B)	ユニークなミャンマー伝統医薬配合技術の調査と研究未着手生薬中の新規有用成分の探索	否
鈴木 孝	平成 29 年度	基盤研究(C)	新しい機能性糖質素材としてのアンヒドロアルジトールの有用性評価	否
内山 武人	平成 29 年度	基盤研究(C)	新しい機能性糖質素材としてのアンヒドロアルジトールの有用性評価	否

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 否 いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：理工学部

氏名：仁科淳良

4 研究目的

本研究は、これまで殆ど研究対象とされてこなかったミャンマー伝統医薬の有効成分探索と薬理効果の科学的な解明を通して、創薬のリード化合物を見出すとともに西洋医薬とミャンマー伝統医薬の薬効の差異を明らかにする。

最近になって経済的発展が著しいミャンマーでは、西洋医薬が比較的安価に入手できる環境にありながら、西洋医薬病院と伝統医薬病院が対等に存在しており、先進国と比較して伝統医薬が国民に浸透している。伝統医薬病院の医師は、例外なくミャンマー伝統医薬には絶大な効果があると述べているが、その科学的な検証は殆どなされておらず、経験則のみで有効成分が不明の伝統医薬が多数使用されている。本研究では、ミャンマーのパセイン大学に日本大学の教員を派遣し、研究法を現地研究者に指導することにより、共同研究体制を確立する。次に日本大学とパセイン大学が共同でミャンマー伝統医薬の有効成分と相乗物質、拮抗成分等を単離し、化学構造を同定する。さらに、保健省医学研究所の統括により現地医師の協力のもとに、パセイン伝統医薬病院またはパセイン総合病院（西洋医薬病院）で治療を受ける同一疾患患者の臨床的背景と、治療効果、生存曲線や QOL 改善効果を含む長期予後ならびに臨床検査結果を比較し、ミャンマー伝統医薬と西洋医薬の効果の違いを明らかにする。現時点で分析的研究が未着手のミャンマー伝統医薬の有効成分の化学構造を明らかにし、有効成分の薬効を明らかにすることにより、創薬のシードとなる新しい化合物を見出す可能性が高く、両国にとっても大きなメリットとなると期待できる。さらに、本研究では、西洋医薬病院または伝統医薬病院に通院する、がん、糖尿病、肥満、抗炎症、高血圧、動脈硬化患者の臨床経過ならびに疾病マーカー、副作用頻度を比較することにより、ミャンマー伝統医薬の長所を明らかにする。

5 研究概要

①ミャンマー伝統医薬の調達

先ず、共同研究先のパセイン大学と共同研究体制を確立する。先方の担当者と、研究遂行能力を確認する。次に、ミャンマー伝統医薬 57 種をパセイン大学から調達する。

②ミャンマー伝統医薬の成分探索

57 種のミャンマー伝統医薬のメタノール抽出物を各種クロマトグラフィーで精製し、含有化合物の純品を得る。得られた化合物を質量分析計、核磁気共鳴測定装置（NMR）等で解析するとともに、薬理活性を測定し、最終的に、有効成分の化学構造と含有量を明らかにする。さらに、有害な不純物の特定を試みる。成分探索は、日本大学だけでなく、パセイン大学でも実施する。

現在 57 種のミャンマー伝統医薬基本配合が存在する（有効成分は不明）。日本大学理工学部とパセイン大学が共同で、57 種のミャンマー伝統医薬に存在する化合物を探索し、有効成分を特定する。

具体的には、57 種のミャンマー伝統医薬のうち、汎用されるもの 20 種程度をミャンマー政府の許可を得て、日本に輸入する。輸入した伝統薬成分をメタノールで抽出した後、濾過、乾燥を行い、メタノール抽出物を得る。メタノール抽出物から、所定の方法でヘキサン画分、水メタノール画分、ブタノール画分に細分化する。各画分の生理活性を測定し、最も活性が高い画分をクロマトグラフィーで精製し、含有成分（粗精製物）を分取する。粗生成物の生理活性を測定し、活性を示したものを HPLC で精製し、単離化合物を得る。単離化合物の生理活性を測定し、活性を示した化合物（有効成分）の機器分析データ（NMR、MS、IR 等）から、有効成分の化学構造を同定する。有効成分の生理活性の新規性を調査し、必要に応じて国際特許出願する。有効成分の生理活性測定には、培養細胞株と器官培養を用い、抗酸化物質、免疫調節物質、抗がん物質、抗糖尿病物質、抗肥満物質、抗炎症物質、抗高血圧物質、抗動脈硬化物質を特定する。

③ミャンマー伝統医薬の効果の数値化

保健省医薬研究所が統括し、現地医療機関倫理委員会と患者本人の同意を得てパセイン総合病院（西洋医薬）とパセイン伝統医薬病院のがん、糖尿病、肥満、抗炎症、高血圧、動脈硬化患者の臨床経過と疾病マーカーを臨床検査で比較することにより、西洋医薬と伝統医薬の作用の差異を把握し、ミャンマー伝統医薬の効果科学的に解明する。

部科枝名：理工学部

氏名：仁科淳良

6 研究結果 (4,000字以上記入してください)

①ミャンマー伝統医薬の成分探索

1) 原料生薬の入手

新興国からの天然資源の輸入は生物多様性条約により制限されており、日本の税関で輸入が拒絶される。平成27年度に我々は、パセイン大学の許可を得て、生物多様性条約を遵守しつつ研究素材となるミャンマー生薬(15kg)21種(表1)を入手した。さらに、入手したミャンマー生薬21種からメタノール抽出物を調製した。平成28年度は各メタノール抽出物から成分探索を行う予備的な操作として、溶媒分画を行った。すなわち、乾燥したメタノール抽出物から酢酸エチル可溶物を調製し、同可溶物からヘキサン画分と含水メタノール画分を得た。同様にメタノール抽出物の酢酸エチル不溶物からn-ブタノール画分と水画分を調製した。結果、21種のミャンマー生薬から、合計84種の分画物を得た。

2) 原料生薬の学名調査

各生薬の学名を、主にミャンマーで発行された薬草辞典(Medical Plant List of Myanmar)と日本国内の薬草の専門家(高知牧野植物園：藤川和美氏)の鑑定によって確定させた。

3) 生薬中の生理活性物質探索

平成28年は表1の生薬のうち、2、3、5、9、12、13、16、17、20、21中に存在する生理活性成分の探索を行った。研究結果を以下に記述した。

i. *Mansonia gagei* Drumm. (2)

本生薬は強心、抗うつ等に使用されてきた。*M. gagei* から Mansonone E、Mansorin I、Populene F、Mansonone G、Mansorine B、Mansonone H、Mansoxetane および新規化合物1種を単離した。それぞれの皮膚メラニン産生抑制作用を測定した結果、Mansonone Gが比較的強力な作用を示した。

ii. *Gloriosa superba* L. (3)

アルカロイドのコルヒチンが含まれており、インドでは民間で蛇の毒の解毒に用いられる。*G. superba* から Colchicine 類縁体1種を単離・同定した。

iii. *Gentiana kurroo* Royle (9)

本生薬は解熱、高血圧、抗がん、抗マラリアなどに使用されている。*G. kurroo* から14種物質を単離・同定した。うち1種の化合物に有意な抗がん性とメラニン産生抑制作用が認められた。

iv. *Vitex trifolia* L. (12)

本生薬は解熱、駆虫に用いられている。本生薬から Vitexilactone、Vitexicarpin、Oleanolic acid および新規化合物1種を単離同定した。うち、Vitexilactone と新規化合物には強力な抗糖尿病作用が認められた。

vi. *Andrographis paniculata* Nees. (13)

インド伝統医学であるアーユルヴェーダでは本生薬と特定の植物(エゾウコギ)と組みわせることにより、風邪の症状・期間を改善しうると記述されている。*A. paniculata* から Sweroside と Decarestrictine D を単離・同定した。単離した2種の化合物以外に多くの成分が含まれており平成29年度に継続して物質探索を行うこととした。

vii. *Nardostachys jatamansi* (D. Don) DC (16)

アーユルヴェーダでは *N. jatamansi* の精油成分が薬用に使用されている。同植物から Pinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside と1種のクマリン化合物を単離した。Pinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside には弱い抗がん性が確認された。

表1 入手したミャンマー生薬

No.	学名
1	<i>Daucus carota</i> L.
2	<i>Mansonia gagei</i> Drumm.
3	<i>Gloriosa superba</i> L. (<i>gentiana</i>)
4	<i>Aesua ferrea</i> L.
5	<i>Aistonia scholaris</i> (L.) H. Br. (<i>jatamansi</i>)
6	<i>Moringa oleifera</i> Lamk.
7	<i>Terminalia citrina</i> (Gaertn.) Roxb.
8	<i>Tinospora cordifolia</i> Miers.
9	<i>Gentiana kurroo</i> Royle
10	<i>Aristolochia indica</i> L.
11	<i>Cinnamomum tamala</i> (Bu.-H.) Nees & Eb.
12	<i>Vitex trifolia</i> L.
13	<i>Andrographis paniculata</i> Nees.
14	<i>Alpinia officinarum</i> Hance.
15	<i>Piper longum</i> L.
16	<i>Nardostachys jatamansi</i> (D. Don) DC. (<i>harboro</i>)
17	<i>Pterocarpus santalinus</i> L.
18	<i>Mimusops elengi</i> L.
19	<i>Crataeva religiosa</i> Forst.
20	<i>Oroxylum indicum</i> (L.) Benth. ex Kurz
21	<i>Millingtonia hortensis</i> L. f.

部科校名：理工学部

氏名：仁科淳良

研究結果 (つづき)

viii. *Pterocarpus santalinus* L. (17)

P. santalinus は解熱、抗炎症、駆虫、強壮、止血、赤痢治療、媚薬、抗高血糖、発汗等の目的で用いられてきた。同植物の酢酸エチル画分から4種の Eudesmane 型セスキテルペン化合物(+)*Pterocarpol*、*1β-Hydroxy-β-eudesmol*、*Isopterocarpolone*、*7α-Hydroxyisopterocarpolone* を単離した。いずれの化合物にも有意な抗炎症作用が認められた。

vii. *Oroxylum indicum* (L.) Benth. ex Kurz (20)

フラボノイド類縁体である *Baicalein*、*Chrysin*、*Oroxylin A*、*Scutellarein* を単離・同定した。*Chrysin* には有意な抗炎症作用が認められた。

ix. *Millingtonia hortensis* L. f. (21)

Coniferyl aldehyde、*Paulownin*、*5α,8α-epidioxy-(22E, 24R)-ergosta-6,22-dien-3β-ol 3*、*5α,8α-epidioxy-23-methyl-(22E, 24R)-ergosta-6, 22-dien-3β-ol* を単離・同定した。

○研究業績 (投稿中を含む)

5,7-Dihydroxyflavone Analogues May Regulate Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses by Suppressing IκBα-Linked Akt and ERK5 Phosphorylation in RAW 264.7 Macrophages. Atsuyoshi Nishina, Kazuo Shimizu, Mamoru Koketsu, Masayuki Ninomiya, Daisuke Sato, Takashi Suzuki, Satoshi Hayakawa, and Hirokazu Kimura, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2017, Article ID 7898973, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2017/7898973>

Induction of Neuronal Differentiation by Extracts from 57 Kinds of Traditional Medicinal Plants in Myanmar, Atsuyoshi Nishina, Kei Yoshii, Makoto Fukutsu, Yasunori Kushi, Yuusuke Suzuki, Motohiko Ukiya, *Journal of Research Institute of Science and Technology, College of Science and Technology, Nihon University*, 2017 投稿中.

Effects of Flavonoids and Triterpene Analogues from Leaves of *Elaeutherococcus sieboldianus* (Makino) Koidz. 'Himeukogi' in 3T3-L1 Preadipocytes, Atsuyoshi Nishina, Masaya Itagaki, Yuusuke Suzuki, Mamoru Koketsu, Masayuki Ninomiya, Daisuke Sato, Takashi Suzuki, Satoshi Hayakawa, Makoto Kuroda, and Hirokazu Kimura, *Molecules*, 2017 Apr 27;22(4). pii: E671. doi: 10.3390/molecules22040671.

Triterpenoid glycosides from *Ladenbergia hexandra* Klotzsch. Megumi Furukawa, Satoshi Kamo, Mitsuko Makino, Masahiro Kurita, Keiichi Tabata, Keiichi Matsuzaki, Takashi Suzuki, Taketo Uchiyama, *Phytochemistry*, 136 (2017) 147-155.

An efficient method for the preparation of 1,5-anhydroalditol from unprotected carbohydrates via glycopyranosyl iodide. Taketo Uchiyama, Keisuke Shishikura, Koji Ogawa, Yuuki Ohshima, Shinichi Miyairi, *Tetrahedron Letters*, 57 (2016) 5294-5296.

②ミャンマー伝統医薬の効果の数値化

・平成28年8月に首都ネピドーでミャンマーの保健省次官と面談し、ミャンマー伝統医薬と西洋医薬の効果の違いの科学的解明に関するサポートをお願いした。

・平成28年8月に日本財団がミャンマーのカイン州に設置した生薬資源センターを訪れ地元の大学生、大学教員向けのセミナーを行うとともにカイン州の生薬利用法に関する情報収集を行った。

・平成28年8月、平成29年2月に FAME (ミャンマーの生薬企業) からミャンマーの生薬に関する情報収集を行った。

・平成29年2月にヤンゴンのビクトリア病院に常駐する伊藤哲医師 (ヤンゴン第一医科大学名誉教授) と面会し当方の研究計画を提示し、今後の協力をお願いした。

・これまで政府や国立大学を複数回訪問し共同でミャンマー伝統医薬の効果の数値化を目指そうとしたが、感触が鈍かった。平成28年度は民間企業や個人と接触し、検討を始める基盤が整いつつあると考えている。平成29年度に医学部のと先方の関係者を引き合わせ、ミャンマー伝統医薬の効果の数値化

を進めたい。

③国際貢献

パセイン大学にはこれまで使用されていなかった高速液体クロマトグラフィーがあったが、共同研究に当該装置を使用するためには修理の必要があった。平成28年8月下旬に研究代表者がパセイン大学に行き、修理とセットアップを行った。

平成28年9月にパセイン大学の KAY THI MYA 教授を理工学部物質応用化学科生物資源化学研究室に招へいし、共同研究に必要な天然生理活性物質の単離・同定法と単離した成分の生理活性測定法のトレーニングを行った。招へい期間中に日本生薬学会 (富山) にも参加してもらい、日本の生薬研究の状況も見学してもらった。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

課題番号	総 16-010 継続 総 15-006
------	----------------------------

平成 28 年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 24 日

日本大学学長 殿

氏 名 景 山 一 郎



所属・資格 生産工学部・教授

下記のとおり報告いたします。

退職、転出の場合は、() 書きで受領時の資格を記入

1 研究課題 次世代自動車用高度運転支援システムに向けた基盤技術構築に関する研究		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 景山 一郎	生産工学部・教授	研究全般のとりまとめおよびドライバ制御動作モデル構築
○研究分担者 青木 和夫	理工学部・特任教授	高齢者の特性計測・解析全般
鳥居塚 崇	生産工学部・教授	ドライバの視覚能力の計測および評価
石橋 基範	生産工学部・教授	ドライバの行動解析と聴覚情報等の計測および評価
栗谷川 幸代	生産工学部・准教授	ドライバの運転動作解析および各種生体情報による評価
時田 学	商学部・准教授	ドライバ（特に高齢者等）の心理学的評価
山内 ゆかり	生産工学部・専任講師	認知・記憶・認識等を考慮した知的情報処理モデルの構築と評価
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
平成 29 年度科研費基盤研究 (B) にテーマ「運転支援に向けたドライバ行動データベース構築に関する研究」(研究代表者：景山一郎) で申請。不採択が決定。		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 (可)・否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

4 研究目的

今後の高齢者の生活支援の重要度が増し、これら高齢者の移動手段としての自動車社会を対象とすると、ドライバの身体能力や趣向等の多様化が予測される。これらはユニバーサル化とは別な個別対応化の方向（パーソナライゼーション）の重要性を示している。しかし、これらすべてのドライバに対し個別対応可能な車両開発は、少量オーダーメイド生産方式を採用する必要がある、現在行われている自動車の大量生産方式を見直す必要が生じ、個々の車両価格を高騰させるなど、現状では製品として成立するとは考えられない。

これらを考慮すると、個人適応型次世代高度運転支援（自律走行車両を含め）の可能性が浮上する。現在のこれら研究の多くはユニバーサル化に向かっており、個別ドライバの趣向等に対応するテーラメイド方式はほとんど検討されていない。特に国内外におけるこの分野の研究の多くは、完全自律走行車両によるユニバーサル化に向かっており、しかし、前述の通り今後さらに顕著になる少子高齢化に伴いドライバの多様化が進むことは明確な現実であり、また、安全性を満足する完全自律走行車両の普及には相当な時間を要する。そこで、これら個人適応型のシステム構築への対応は急務となっている。しかし、これらシステム構築の基盤技術は模索段階であり未だ確立されておらず、早急に対応が必要な分野となる。本研究はドライバの存在を前提とする高度運転支援、特に個別ドライバ対応化のシステム構築に向けた基盤技術確立を目的とする。これら基盤技術を構築するためには、支援の方向性を明確にする必要がある。そこで、これら重要項目をレーダチャートしてドライバの運転を運転動作・情報処理の面から8つに分類したが、本研究では個々のドライバの能力を、計測評価し、問題となる部分のみを支援するという考えに立ち、高度支援システムを実現することを目的としている。

5 研究概要

本研究は2年度間で結論付けるように計画された。初年度は、ドライバ・自動車・環境系の情報の流れに関する検討を広く行い、本研究で使用する仮説を明確にした。次にその評価基準について検討を行い、レーダチャートの各軸が持つ意味と計測・評価方法の検討を行った。これを受けて、計測・評価手法の検討実験に入った。この段階では人間を対象とした実験になるため、幾つかの研究目的に合わせて本学部に設置されている人を対象とする研究倫理審査委員会の審査を受け、倫理上の問題を回避した上で実験を行った。実験には内容に応じてドライビングシミュレータまたはドライバモニタリングカーを使用し、実験を実施した。また、対象とするドライバの多様化に対応するため、通常のドライバの視覚能力の計測を行い、これらがドライバの運転動作にどの程度影響を与えるかの検証を行った。この検証には、車両通行の少ない一般道を用いてドライバモニタリングカーを用いて走行実験を行い、この計測には、初年度導入したオージオメータならびに Tobii グラス2を使用した。また、別途ドライバの状態把握と支援の面から種々の状態を把握するため、高速道路を長時間走行時のドライバの疲労状態の推定を試みた。解析の結果、疲労の状態を生体情報は運転情報からある程度確認できることを示した。さらに、運転支援時にシステムダウン等の問題が発生した場合のドライバによるオーバーライドの流れについてドライビングシミュレータを用いて確認実験を行った。また、さらに支援の情報等の受け渡しの観点から HMI の評価等について系統立てた検討を実施した。この HMI は視覚情報だけでなく、聴覚情報も重要となるが、この流れの確認から新たに立体音響システムを導入し、ドライバが感じ取れる聴覚情報に関する検討を行った。特にドライバの聴覚コマンドに対する反応時間について確認を行った。この反応時間計測において、3種類（視覚情報がなく、暗騒音等がない状態、視覚情報がなく暗騒音有りの状態、視覚情報を付加した状態）の反応時間について検討をおこない、ドライバが感じ取れる情報の早さ等がノイズ等にうける影響や周波数帯に関する検討を行った。このような検討から、ドライバの特性概要を個別に扱い、今後のこの方面の研究、特にデータベース構築に向けた基礎的な課題について、概要を示した。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

6-1 ドライバモデルを用いたドライバ評価に関する研究：

本研究ではドライバの運転動作をモデル化し、これらのモデルを用いたドライバ行動推定のための基礎研究として実施した。実験に使用する車両の特性により、ドライバ特性に影響を与える可能性がある。そこでまず当研究室が有する実験車両の特性計測を行い、車両が平均的な特性を持つ車両であることを確認するために走行実験を行った。続いてその結果を受け、ドライバ特性解析のための実験結果を求めた。実験車両の特性把握ではステア特性等の定常円旋回特性が重要となる。そこで、本学理工学部の交通総合試験路を用い、部分定常円旋回試験を行った。実験は再現性の面から、操舵角および走行速度一定の舵角一定定常円旋回試験を実施した。主要計測データとして、操舵角、前後方向速度、横方向速度、ヨーレイトを計測し、この結果より旋回半径および横すべり角を算出して特性解析に用いた。その結果、ステア特性および横すべり特性を計測した。その結果、この車両はスタリビティファクタが 1.4×10^{-3} (s^2/m^2) であり、また横すべり特性が -3.5×10^{-3} (s^2/m^2) となり、弱アンダーステア特性を有する平均的な車両であることを確認した。そこで、ドライバ特性計測に使用する上で問題のないこの車両を用いて以後の実験を行う。なお、横すべり特性の解析では、スタリビティファクタを用いて半径一定定常円旋回特性に変換して横すべり特性を求めた。本研究では特に一般ドライバの挙動表現を中心に考えていることから、比較的交通量の少ない一般路を用いた実験を行った。このコースは RTK-GPS で計測したコース路肩の形状から道路センターの位置として示した。なお、本コースは 6~8 m 程度の道路幅を持つ、センターラインが記載されていないコースである。ここで示す例は、自動車の運転頻度が高い運転歴 3 年以上のドライバであり、実験の詳細を説明した上でインフォームドコンセントを得て実施した。実験では数回の完熟走行を行った上で計測を行った。また前走車両を走行させ、前方環境の安全性を確認するなどの対策を行なった。道路形状は、事前に RTK-GPS を用いて計測し、また実験車両にこの RTK-GPS を搭載し、車両の位置計測に用いた。コースは全長約 5 km 程度であったが、木立等が覆い被さり十分な衛星情報がとれないため精度の高い位置情報が行えなかった後半部分を削除して、前半の約 3km の走行を対象とした。本研究ではドライバの制御動作を表現する必要があるが、過去本研究メンバーの一人が提案したドライバモデルを使用し、このパラメータを実験結果から同定することで実施した。このモデル構築の中心に据えたのは、実際のドライバの運転挙動をもとに統計処理によりその制御動作要因をきめたことにある。このモデル構築段階で、ドライバ（特に熟練ドライバ）の制御動作の中心がフィードフォワード項であることを示した。また、このフィードフォワード項で発生する運動誤差（特に軌跡）をフィードバック項で補正するという制御動作で、ドライバの操縦動作を概ね表現できることを示した。そこで、これまで、このモデルを中心にドライバ特性解析を行ってきたが、このモデルは制御パラメータが多く、ドライバの特性評価等の段階で、運転行動と現象の関連説明が行い難いことが課題となっていた。そこで、本研究ではこれらの問題点を解消し、できるだけドライバの行動を説明し易いパラメータで評価を試みた。なお、本研究で構築するドライバモデルはこの基本的な制御動作構造を継承し、フィードフォワード項とフィードバック項で構成する。

まず、前述の操縦動作の中心となるフィードフォワード項の解析を行う。過去の知見では、このフィードフォワード制御の情報として、前方の道路形状として、曲率および道路接線角の微分値が適切であることを示した。そこで、本研究でもこの両データを検証して、道路曲率が操舵角とより高い相関を持つことを確認した。この場合前方の曲率をドライバが読み取り操舵角を決めているものと考えられる。実際には前方視野から曲率を判断し、適切と思われる時点で操舵を行っているものと考えられる。そこで、ドライバは広く前方を見ていることから、前方注視時間を決定し辛いことになる。そこで、前方の曲率と操舵角の関係を求め、最も相関の高い点を前方注視点とし、この時のリード時間を予見時間（前方注視時間）と定義した。操舵角と道路曲率との関係から相関係数を求め、予見時間を変更して相関係数が最大となる点を予見時間として採用した。この結果、前方注視時間（予見時間）が 0.98 秒となり、またこの時の相関係数は 0.96 と非常に高い値をしめした。そこで、この結果の傾きと予見時間を用いフィードフォワード操舵を求め、ドライバが行った操舵との関係を求めた。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

この結果旋回半径が小さい部分（曲率が大きい部分）では若干違いが出ているものの、それ以外では非常に良い一致をしていることが明らかとなった。また、ここまでの解析ではコース全体を同一注視時間により同定しているが、以前筆者らが行った実験でのアイマークの値は曲率の大きさに応じて変化しているとの知見を得ている。そこで、次に注視時間の変化を導入するため、コース走行データを5秒ごとに同定して解析を試みた。ここで5秒を採用したのは、道路に由来する操舵が比較的低い点（0.2Hz以下）であり、表現周波数がこの1/2となることが懸念されるが、曲率変動によりこれら周波数は表現できる点および人間自体の特性変化がそれほど大きくないと判断し、試行錯誤の結果この値を採用した。この解析結果では走行初期に低い相関関数となったが、それ以外の部分では0.8~1.0弱の非常に高い相関を示した。またこの結果、前方注視時間が概ね1秒程度の値を維持していることがわかった。また、曲率が大きな（旋回半径が小さい）部分で良い一致が見られなかったが、その問題点を解消されていることが明らかとなった。また、この解消のためには速度変化による対応だけではなく、曲率の大きな部分では注視時間を短くして対応をしていることがわかる。このような結果より、運転に慣れたドライバの場合、フィードフォワード操舵が操舵角の主要要素となっていることが示された。なお、このフィードフォワード操舵の同定結果を図1に示す。

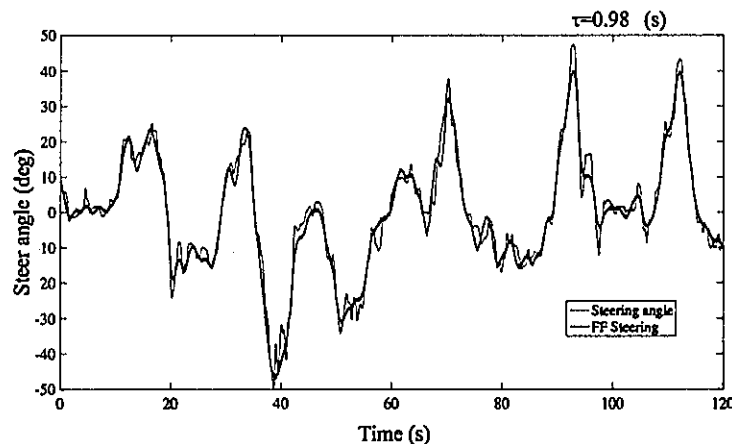


図1 フィードフォワード操舵の確認

次にフィードバック操舵について検討を行なった。本来ドライバはコース形状に応じて追従動作を行っているが、それ以外にコース形状とは異なる障害物回避動作、ディストラクションや覚醒度低下等前方情報を適確に獲得していない場合や、また呼吸や姿勢変化等の体動の影響を受ける。さらに、本研究で使用している実験結果では障害物回避等が入らないため、前述のフィードフォワード操舵がドライバの操舵の主要要素となっている。このためフィードバックによる操舵項は比較的小さく、その他のノイズの影響を大きく受けるため、分離が非常に難しいことが想像される。そこで、本研究ではドライバの操舵角からこれらフィードフォワード操舵角部分を差し引き、求めた操舵誤差について検討を行う。本研究では、解析結果からドライバの運転動作変化の説明および評価を目的としている。そこでどのようなアルゴリズムを構築するかが問題となるが、フィードフォワード操舵が前方注視時間（距離）を有していることから、前方注視モデルによるフィードバック部を検討する。通常、前方注視二次予測モデル以上では、積分操舵とする必要がある。これは曲線部分の操舵角固定動作が表現できないためである。しかし、本研究で構築するモデルでは、基本的なコース追従部分はフィードフォワード部分が受け持つため、積分操舵にとらわれずこれを含め種々の操舵検討を行必要がある。そこで、本研究ではフィードフォワードで求めた注視時間を採用し、さらに現在位置とその時点のコースデータから偏差を求めた。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

研究結果（つづき）

この解析では、フィードフォワード同様5秒間ごとのデータを使用した解析を行った。その結果、相関係数が非常に減少している部分が存在するものの、他の操舵要因を加味すると比較的良く表現されていると判断される。以上の結果より、図2にフィードバック部分を抽出した結果を示す。この図においてノイズ部分が多いものの、その概要がモデルにより表されていることが分かる。ここまでに解析した結果から、フィードフォワードを含む前方注視三次予測モデルを構築した。これまでの解析結果より求めたドライバモデルを構築した。このモデルで構成された解析結果と、ドライバの操舵角の比較を行ったところ、実験結果と解析結果の相関係数は0.989と非常に高いことが分かり、このモデルがドライバの応答特性を良く表現していることを示した。そこで実ドライバの特性を同定するモデルとして、十分に所期の目的を達しうるモデルが構築されたと考えられる。構築したモデルを図3に、またその結果を図4に示す。なお、以上の結果は公益社団法人自動車技術会において講演を行い、その後下記の論文として採択された。

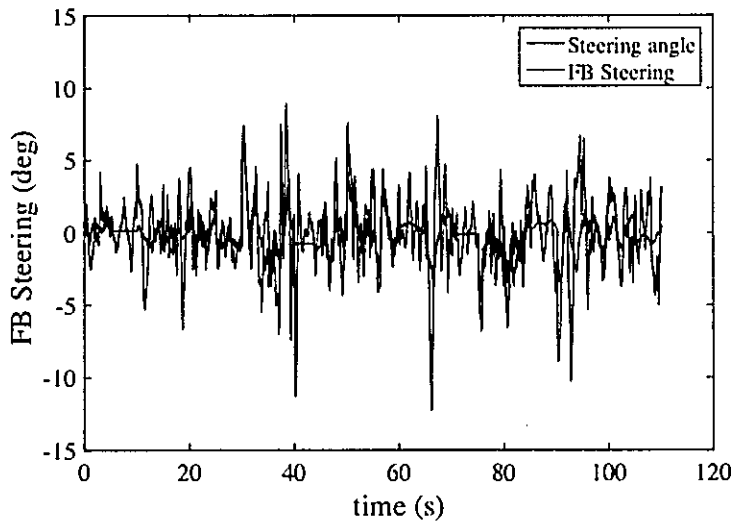


図2 フィードバック操舵項

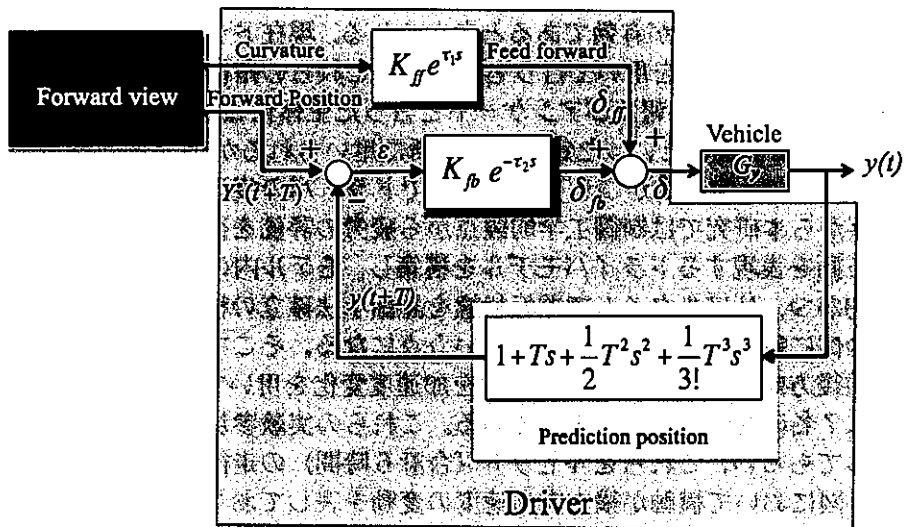


図3 構築したドライバモデル

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果 (つづき)

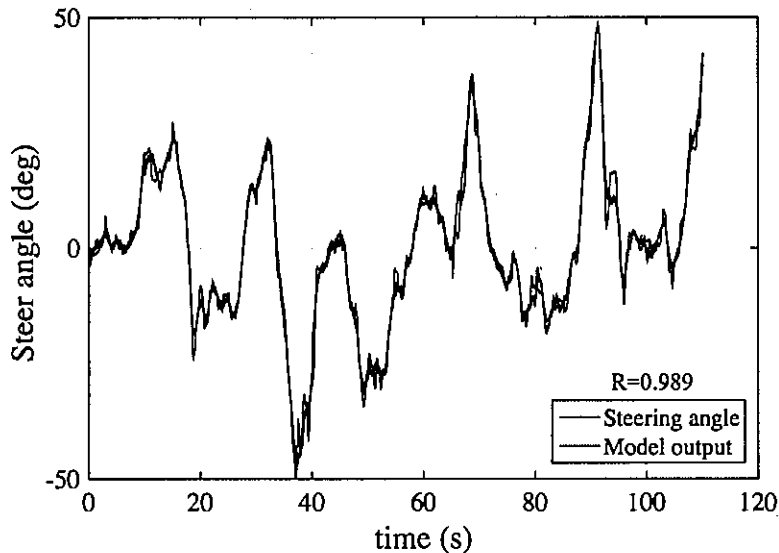


図4 ドライバモデルによる総合的な応答結果と実験結果の比較

6-2 ドライバの疲労評価に関する研究：

我が国における交通事故発生状況や事故死者数は 2003 年を境に減少傾向となっている。この要因として自動車の安全性向上や安全な交通維持のための法整備、救急医療体制の整備、規制緩和といった取り組みによるものであると考えられる。しかし、交通事故死者数の推移で見ると、ここ数年ほとんど一定人数で推移しており 2015 年は微増しており、新たな対策が必要となっている。そこで、先進安全技術 (ASV) によるドライバの支援や監視をする事で交通事故の未然防止を行うシステムの開発が注目されている。交通事故発生要因は環境的要因、車両的要因、人的要因であるとされているが、中でも脇見運転や漫然運転といった人的要因がその多くを占めており、その原因の一つとして車両運転時の疲労増加による知覚、認知、判断、操作といった運転行動パフォーマンス低下が挙げられる。現状では疲労による交通事故対策として運転時間の管理等が行われているが、個人によって負担の感じ方が異なる事から抜本的な対策となっていない。そこで、運転疲労による事故を未然に防止する為にはドライバの疲労状態をリアルタイムに把握する事が有効であると考えられる。現在ドライバの疲労状態を評価する研究の多くは、生体指標やアンケートを用いて行うものでありこれらの指標からドライバの状態をある程度表現可能であるが、これらの生体情報及びアンケートと言った生体情報は個人差、個人内差の影響が大きい事や、初期値からの変動を見るといった定性的な判断に用いられるが、リアルタイムでのドライバ状態把握が困難となる。そこで、定量的かつリアルタイムでドライバの疲労状態を把握する指標の構築が必要となる。以上の事から本研究では制御工学的観点から疲労の評価を行う事に着目し、車両情報を用いてドライバの運転行動を表現するドライバモデルを構築し、モデル内の各制御パラメータからドライバの疲労状態を定量的かつ、リアルタイムで運転状態を評価手法確立の検討を行った。この研究で重要なポイントは、運転動作に疲労の影響が表れるかという点になる。そこで、まず長時間運転動作における横方法運動および前後方向運動に対する変動状態を加速度変化を用いて検討を行った。図5にその結果を示す。この図では7名の特性について扱っている。これらの実験参加者には1セット1.5時間の高速道路運転を実施してもらい、これらを4セット(合計6時間)の走行を実施することにより、疲労状態の推定を行った。図において横軸が横方向加速度の変動を表しており、縦軸が前後方向加速度の変動を表している。これらより、疲労に伴いほとんど運転動作に影響が現れないドライバ (A,C,F) と、主に前後方向の運転動作に表れるドライバ (E) と主に横方向にのみ表れるドライバ (G) と両方に表れるドライバ (B,D) の存在を見ることができる。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

研究結果 (つづき)

これらを前提として、ドライバの疲労解析を行った。この解析では、図6に示すように、ドライバの運転動作をヨー角および横位置に対するPID制御系として記述した。また、前述のモデル同様コースの曲率を用いたフィードフォワード項を用いているが、主に直線状態のデータを基準としてフィードフォワード項が入らない状態で解析を行っている。また、生体情報から実験参加者の疲労評価を行った結果を図7に示す。この図では、各回ごとの生体情報の変化を表しており、フリッカー値、NASA-TLX、疲労に対する主観評価、左右の筋硬度、夜間視力、静視力等を用いた結果である。この結果より、実験参加者により、疲労の度合いがだいぶ異なり、必ずしも回数ごとに疲労の指標が増加しているわけではないことがわかる。

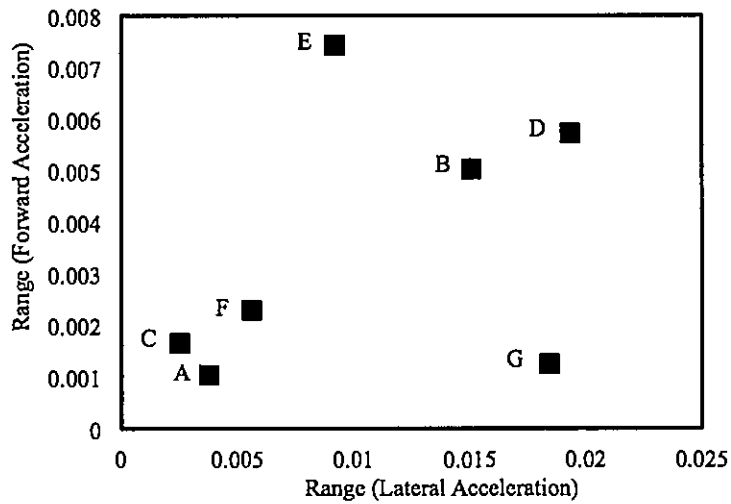


図5 疲労による運転動作への影響

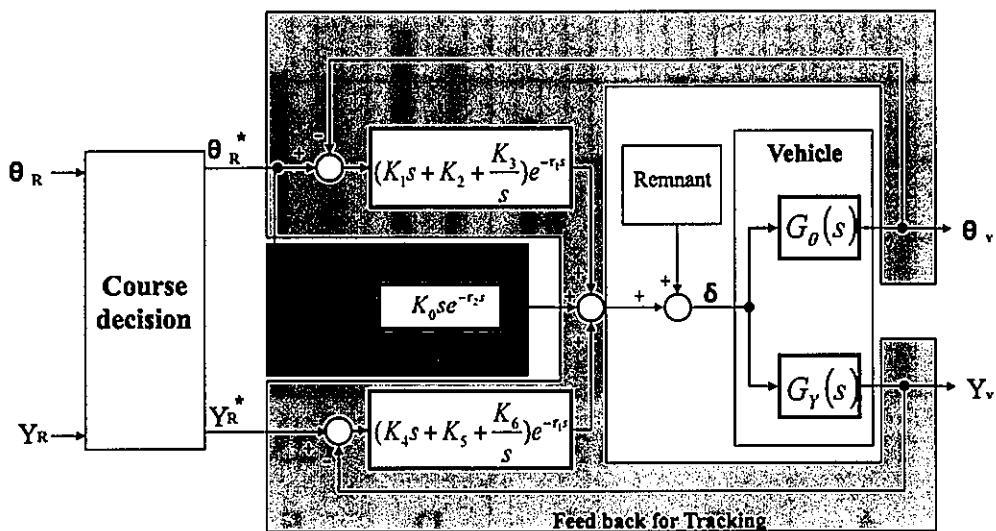


図6 疲労解析に用いたドライバモデル

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果 (つづき)

ドライバモデルを用いた解析では、種々の検討を行ったが、ここでは相関係数の変化に注目した結果を図8に示す。この結果より、概ねこのドライバモデルで疲労時を含め他ドライバの運転行動を表現できることが分かる。

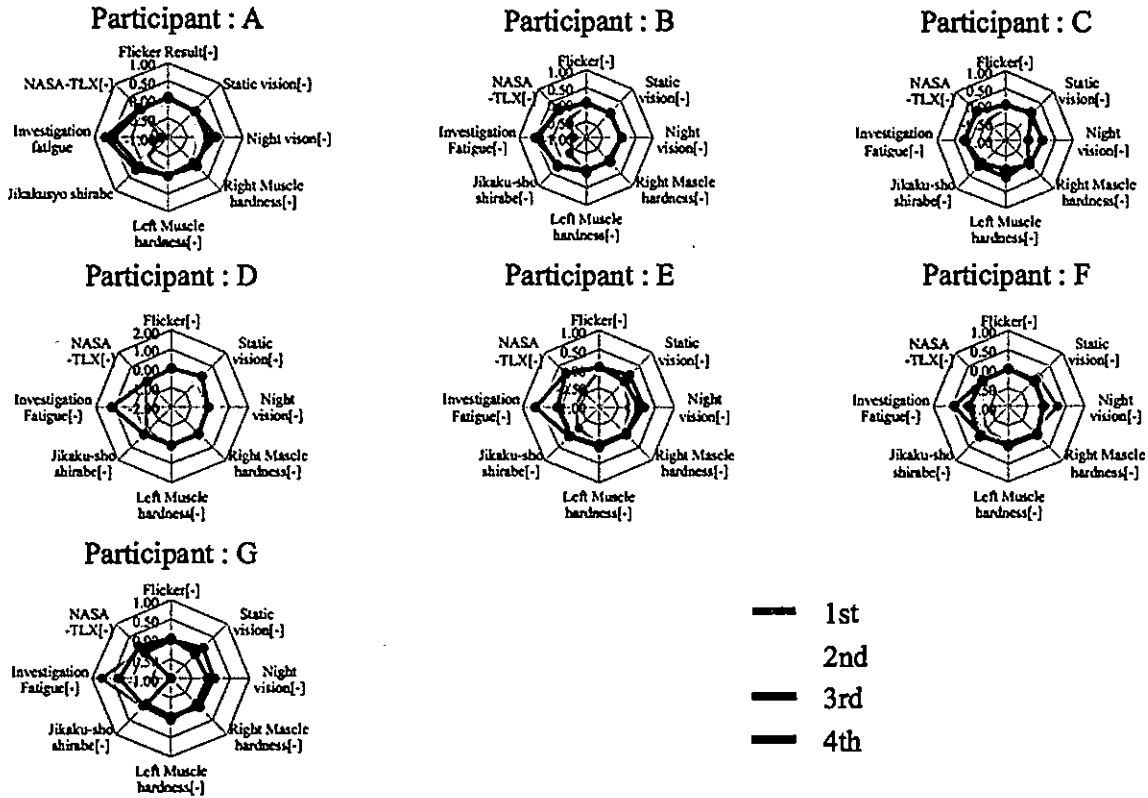


図7 生体情報を用いた被験者の実験

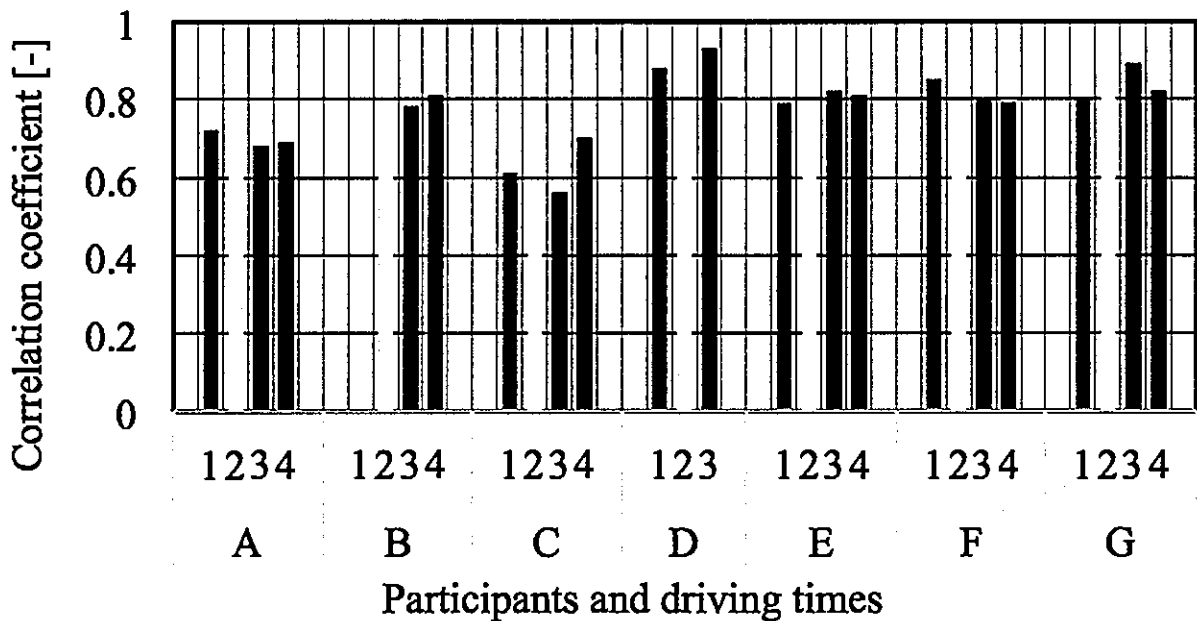


図8 構築したモデルの相関係数比較

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果 (つづき)

次にこれらモデルパラメータについての検討を行ったものを図9に示す。図より往路復路で走行回数毎に比較すると変動係数が殆ど変化しない者と、変動係数が減少する者に分かれた。この事から疲労を感じていても運転特性を変化させる頻度を変えない者 (Group1) と減少させる者 (Group2) が存在する事を確認した。これらの結果は、図5で示した運転状態の変化に関わっており、実験参加者Cは長時間運転がほとんど運転動作に影響を与えていないが、実験参加者Dは大きく関係する結果と一致し、これらからこのドライバが大きく応答遅れの影響が出ていることがわかる。この点より、今後ドライバの遅れ等と疲労との関係を明確にする必要がある。

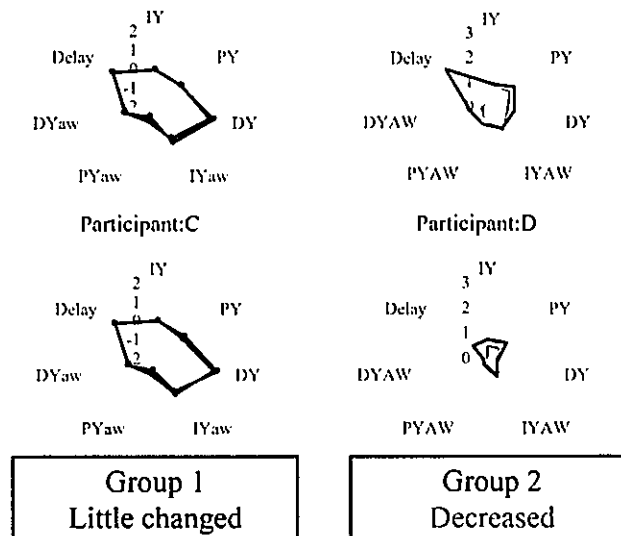


図9 ドライバモデルパラメータを用いた疲労による運転動作への影響

6-3 加齢と精神的負担が自動車運転での安全確認に必要な視知覚機能に及ぼす影響

日本における自動車の交通事故原因として、安全運転義務違反が高い割合を占めている。安全運転義務違反の内訳は視覚認知エラーに起因するものが多く、特に高齢者では「安全不確認」が占める割合が高い。先行研究では加齢による視知覚機能の低下が報告されているが、一方で高齢ドライバは視知覚機能の低下に適応して補償行動をとりリスクを避けるとの報告もある。これより、通常は視知覚機能の低下による危険状況は顕在化しないが、補償行動を取りにくい状況下では視知覚機能がさらに低下して、危険状況に陥る可能性が高まると仮定し、運転中に起こりうる精神的負担を模擬して、精神的負担の感じ方による視知覚機能の低下、また精神的負担により視知覚機能が低下しやすい個人特性を検討した。

実験には普通自動車免許を有する20歳代若年者17名(男性17名,平均22.9歳)と60~70歳代の高齢者15名(男性8名,女性7名,平均68.6歳)の計32名とした。視覚特性を確認するため、PC用ソフトウェア Visual Training System(以下、VTS)を使用して以下の項目を計測した。

- (1) 奥行き方向の動体視力 (KVA) : 立体視用メガネを着用し、近づいてくるランドルト環の切れ目の向きがわかったらキー押しで反応して口答する。
 - (2) 横方向の動体視力 (DVA) : 横方向に移動するランドルト環の切れ目の向きを口答する。
 - (3) 眼球運動 (OMS) : 画面上に不規則に緑と黄色の点が50回現れ(表示時間0.67s)、頭部固定で眼だけで追跡し黄色点にキー押しで反応する。指標は「黄色点の見逃し」と「黄色点の見逃し+緑色点への誤反応」である。
 - (4) 瞬間視 (VRT) : 画面上に6桁数字が一瞬表示(表示時間0.1s)され、数字を紙に書き取る。
- 次に、精神的負担課題として、Text-To-Speech (TTS) のソフトを用いた。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

(1)質問課題：運転中のハンズフリー通話を模擬して、一義的に答えが決まらない身近な質問に口答する。質問間の間隔は3.75sとした。

(2)N-back 課題：電話番号等のカーナビ入力における一時記憶を模擬して、1から9の数字がランダムに読み上げられ(3.5s 間隔)、その数字の1つ前の数字を復唱する。実験参加者は、視知覚機能計測および精神的負担課題をそれぞれ練習した上で、視知覚機能計測(以下,BL:baseline)、視知覚機能計測に質問課題を加えたもの(以下,質問課題付)、N-back 課題を加えたもの(以下,N-Back 課題付)の順番で実施した。なお、質問課題付およびN-Back 課題付では視知覚機能計測と精神的負担課題でそれぞれの優先度は示さずにこれらを両立して遂行するように教示した。

取得データと解析方法は下記の通りである。

(1)視知覚機能：前述の通り。

(2)主観評価：試行ごとに負担感、切迫感、努力、緊張の感じ方を「ない」、「少し」、「わりと」、「非常に」とその間を含めて7段階で評価させた。

(3)個人特性：日常生活の中での注意の働きを個人特性として調査するため、篠原らが開発した日常的注意経験質問紙(以下, EAEQ)を使用した。

解析にあたり統計的検定にはノンパラメトリック法を採用して、群間の検定には Mann-Whitney 検定を、条件間の検定には Wilcoxon 検定を用いた。

以上の実験より下記の結果を得た

・視知覚機能に対する加齢と精神的負担の影響

表1より,高齢者は若年者よりも全般的に視知覚機能が低く、精神的負担課題の付加によって視知覚機能は全ての指標で低下した。特に OMS では精神的負担の付加による低下が顕著であった。

・質問課題による眼球運動への影響

表1 加齢と精神的負担の視知覚機能への影響

	解析項目	vs若年者BL		vs質問課題付		vsN-back課題付	
		成績	検定	成績	検定	成績	検定
KVA	回答距離	<	**	>	*	>	*
	誤答数	<	n.s	>	**	>	*
DVA	回答最高速度	<	*	>	**	>	*
	正答率	<	*	>	**	>	**
OMS	黄色視標見逃し	<	n.s	>	**	>	**
	見逃し・誤反応総数	>	n.s	>	**	>	**
VRT	総正解数	<	*	>	*	>	*

n.s:非有意, *:p<0.05, **:p<0.01

質問課題の付加による OMS 成績(見逃し・誤反応数)の低下の程度が小さい群(以下, L 群)と低下の程度が大きい群(以下, H 群)に高齢者を分けた。低下の程度とは、質問課題の成績から BL の成績を引いたもので、ここでは4回以下をL群とした。

図10-1(a)より、質問課題の回答率に群間で有意差はない。図10-1(b)より、質問課題の負担感H群に比べてL群が高い。これより、OMSと質問課題を両立させる上で、H群はL群に比べて、OMSと質問課題へのリソース配分がバランスよく行えていなかった可能性が推察される。図10-1(c)の各群の認知制御能力の結果より、H群はL群に比べて、日常生活における認知制御能力の自己評価が高いことがわかる。そのため、質問課題がOMS計測に付加されても、認知制御能力の自己評価が高いH群は、これらの両立を負担感が高い状況で行おうとしたために、OMS成績の低下が顕在化したものと推察される。

・N-Back 課題による眼球運動への影響

N-Back 課題の付加による OMS 成績(見逃し・誤反応数)の低下の程度が小さい群(以下, L 群)と低下の程度が大きい群(以下, H 群)に高齢者を分けた。低下の程度は前述の質問課題と同様に算出し、ここでは4回以下をL群とした。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部	氏名：景山 一郎
------------	----------

研究結果 (つづき)

図 10-2(a)より, N-Back 課題の正答率は H 群に比べて L 群が高い. 図 10-2(b)より, N-Back 課題の負担感は群間で有意差はない. これより, OMS と N-Back 課題を両立させる上で, OMS と N-Back 課題へのリソース配分が両群で同様に行われたため負担感に有意差が見られなかったものと推察される. 図 10-2(c)の各群の認知制御能力の結果でも, 群間で有意差は見られなかった.

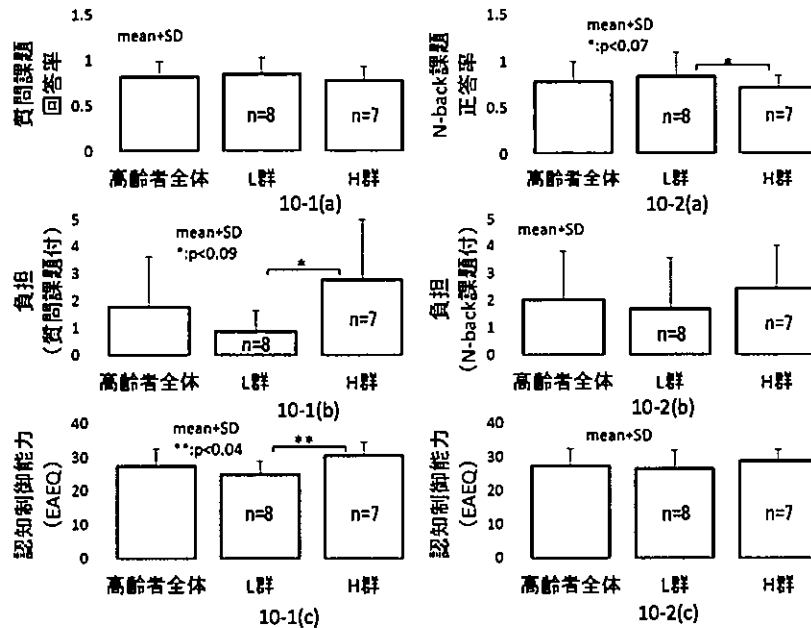


図 1 0 OMS 成績低下度合と負担感および認知特性

結論

質問課題付では複合課題に対する負担感が高いと OMS 成績の低下が顕在化し, このような傾向にあるのは認知制御能力の自己評価が高い高齢者群であることが示唆された. 一方, N-Back 課題付は質問課題付の結果の傾向とは異なっていた. 質問課題が思考課題であるのに対して N-Back 課題は作業記憶課題であるための違いと思われる, 今後は作業記憶能力等との関連性を検討する必要がある.

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

6-4 視覚による認知能力と異常事態への対処能力

次に視覚による認知能力と異常事態への対処能力についての研究を示す。全体の流れを図11に示す。ドライバの認知能力に関しては、運転時の情報入力約 8割~9割を占めるとされる視覚に焦点を当て、中心視、周辺視それぞれの視野領域での認知特性を調べた。また、異常事態への対処能力に関しては、全世界的に研究が進められている自動運転に焦点を当て、通常はシステムが監視・制御権を持つが異常時や機能限界時にはドライバに権限が移る「レベル3」での権限移譲への対応能力について検討した。

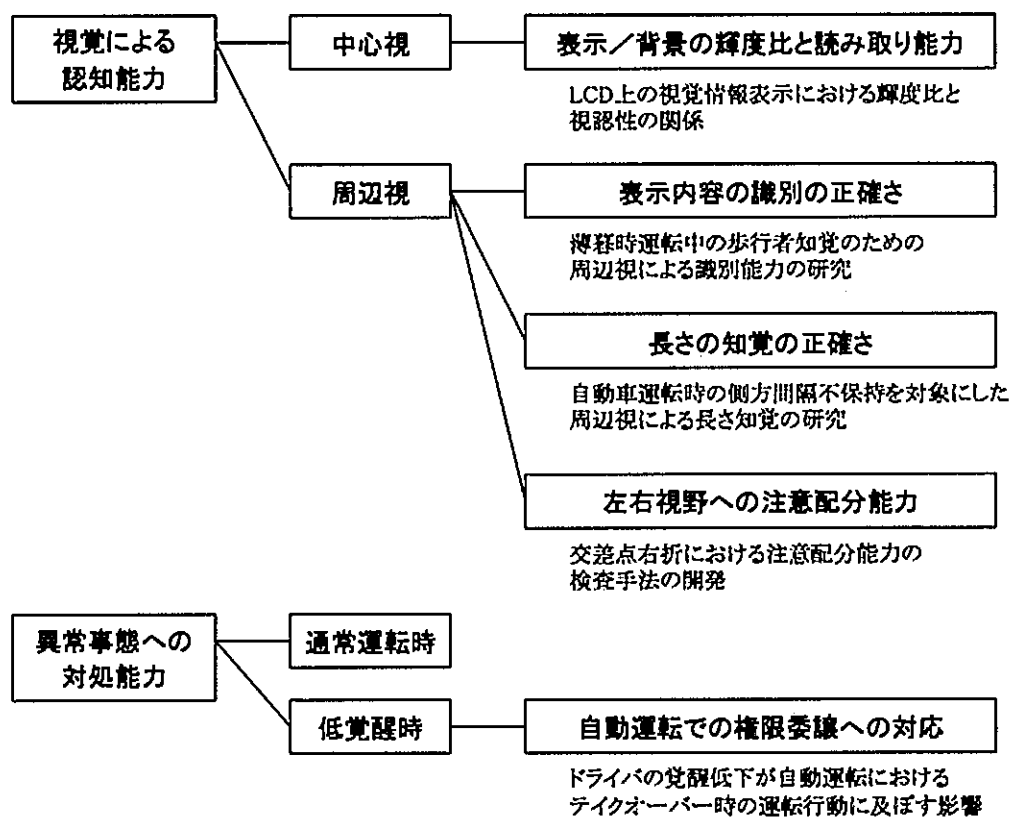


図 1 1 視覚による認知能力と異常事態への対処能力に関する全体の検討の流れ

6-4-1 LCD 上の視覚情報表示における輝度比と視認性の関係

自動車のコクピットには液晶ディスプレイ (LCD) が多く用いられており、表示情報の見やすさ、すなわち視認性が求められる。自動車が使われる照度環境は様々だが、中でも視認性にとって最も厳しい条件は表示器に直射日光が照射される状況とされる。

視認性確保のためには、視対象（表示情報）と背景の輝度の差を大きくすることが必須である。車載表示器に関してはISO 15008に視対象と背景の輝度比を用いた基準があり、直射日光時には2.0以上という値が示されている¹⁾。しかし、通常時には大きな輝度比となるよう設計されていても、直射日光時には表示器の面全体の輝度が高くなるため、視対象と背景の輝度比は小さくなり視認性が低下する。

一方で、直射日光により輝度比2.0を割って多少見えにくくても文字等は認識できる。そこで、ユーザの使用場面を考えると、見えにくさが気になっても読むことは苦にならない許容レベルと、これ以上悪くなると文字の読み取りに問題が生じかねない限界レベルという現実的な基準を明らかにして視認性評価に反映することも重要と考えられる。

そこで本研究では、LCDに直射日光が当たっている状況を想定し、輝度比と視認性許容レベルの関係を明らかにする。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

・実験方法

実験参加者は20代の大学生で、視力0.5以上（両眼）、三色覚の男女5名とした。実験方法を下記に示す。

(1) 評価サンプルの作成

作成には PowerPoint を使用した。サンプルは 5 種類で、①白背景 (H:170, S:0, L:255) × 黒文字 (H:170, S:0, L:0)、以降はすべて黒背景 (①と同色) で、②白文字 (①と同色)、③黄文字 (H:42, S:255, L:128)、④青文字 (H:146, S:255, L:96)、⑤赤文字 (H:0, S:255, L:128) であった。評価対象の文字は、斜線、曲線、塗りつぶしの要素が含まれている"AR"の二文字とした（フォントサイズ32ポイント、太字）。

(2) 実験装置

サンプルをノートPC (Panasonic CF-SX3) からLCD (Century LCD-8000V) に出力し、LED照明の投光器 (LDT-160, 16000ルーメンの出力) の光を画面に当てることにより直射日光が画面に当たっている状況を再現した。実験参加者からLCDへの視距離は420mmとした。投光器は自由に動かせるようにキャスター付きデスク上に配置した。投光器の地上高は990mm、輝度計 (TOPCON BM-8) の地上高は775mmとした。また、照明をディスプレイの右側から当てるため、サンプルの文字も右側に寄せて表示した。文字部に明るさムラが出ないように、"AR"の文字を縦配列で表示した。

(3) 評価基準

我慢の限界で「見えにくさが気になるが文字が読めるレベル」（以下、「限界レベル」と）許容できるレベルで「多少見えにくさが気になるが、読むのに苦にならないレベル」（以下、「許容レベル」）の2段階で設定した。

(4) 評価方法

実験参加者は、LCD 上のサンプルを輝度計のファインダ越しに見て評価した。その際、A と R の 2 文字を認識するように指示した。最初に、実験参加者が自ら、限界レベルとなるように投光器を動かし、その時の背景と文字の輝度を測定した（調整法）。次に、許容レベルとなるように動かし、同様に輝度を測定した。

・解析方法

輝度比は、背景と文字を比べて輝度が高い方の値を低い方で除して算出した。これを、各実験参加者について評価基準（限界・許容各レベル）とサンプルごとに計算して生データとし、実験参加者間で平均値と標準偏差を算出して検討に用いた。次に、輝度比の90%ile値を計算した。これを下限値とすることで、理論的には90%のユーザに対して「文字読み取りの限界」や「苦にならない読み取り」を考慮できる。

・結果・考察

各サンプルの「限界レベル」と「許容レベル」の輝度比の平均値と標準偏差を図12、図13に示す。白・黒、黄文字に比べて、青文字、赤文字の方が限界レベルと許容レベルの差が小さいことが分かる。また、限界レベルより許容レベルの標準偏差の方が大きいことから、限界レベルより許容レベルの個人差が大きいことが分かる。

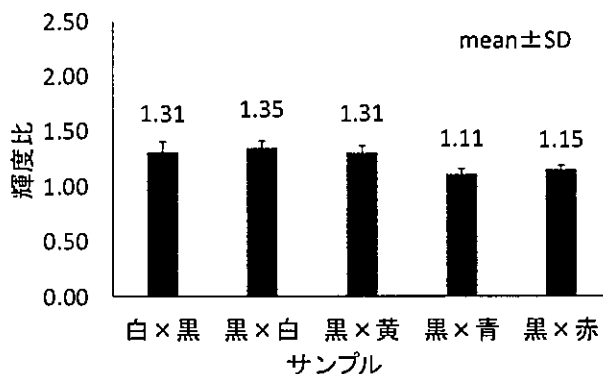


図12 限界レベルの輝度比

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

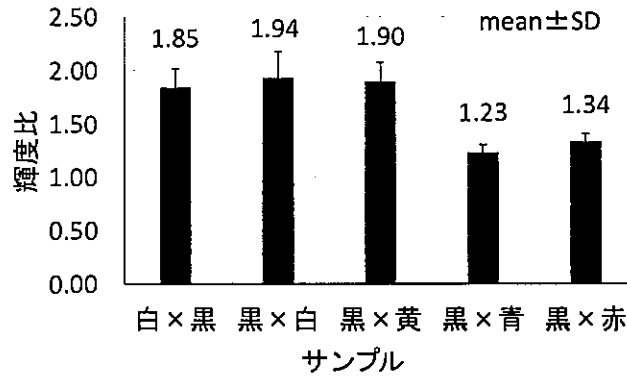


図1 3 許容レベルの輝度比

表2 輝度比の90%ile 値

背景	文字	限界レベル	許容レベル
白	黒	1.43	2.24
黒	白	1.43	2.07
	黄	1.39	2.12
	青	1.15	1.32
	赤	1.22	1.42

今後の課題として、今回の方法で見通しを立てられたので、今後、実験参加者の数を増やして一般性を向上させていく取り組みが求められる。また、今回は無彩色と有彩色の組み合わせで実験を行ったが、有彩色同士の組み合わせの実験を行うことで、さらに有用性のある結果を得ることができると考えられる。

6-4-2 薄暮時運転中の歩行者知覚のための周辺視による識別能力の研究

自動車事故の低減は喫緊の課題である。時間帯別に交通事故を見ると、17 時付近で死亡事故が占める割合が最も高い。これは薄暮と呼ばれる 17 時から 19 時の間である。薄暮時の事故の特徴は、前照灯を点灯していない自動車と右側からの横断歩行者との人身事故が多いことである。

ドライバの視認行動を考えると、まず周辺視を用いて歩行者を発見（知覚）し、次に中心視で捉える。先行研究からは、薄暮時の照度と低輝度コントラスト（つまり視対象が背景に埋もれること）によって視力が低下することや、明所でも検出対象が中心視から離れる（偏心角が大き）と欠点検出率が低下することが指摘された。

先行研究を踏まえると薄暮と低輝度コントラスト、さらには周辺視の相乗効果により、知覚の能力である周辺視の視力が著しく低下すると考えられる。その対策として前照灯の早めの点灯が提案されているが、対策の改善効果を予想するには周辺視の視力の特性を明らかにする必要がある。

以上から、本研究では、薄暮時における周辺視の視力低下を輝度コントラスト、偏心角の2つの要因を用いて明らかにすることを目的とする。

実験参加者は運転免許を有し、視力 0.7 以上（矯正を含む）の 21 歳から 23 歳の男性 13 名とした。

作業課題・測定条件は、偏心角や輝度コントラストを変化させたランドルト環を提示し、視力、すなわち識別できる視角を測定する実験装置を独自に作成した。図 14 に測定タスクの 1 試行分の画面遷移（3 枚の画面で構成）を示す。また、表 3 に全条件に共通する測定パラメータを示す。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

ランドルト環が提示される偏心角は3条件で（表4）、3degは対向車線を横断している歩行者の位置、5degは車道側の歩道にいる歩行者の位置、7degは車道側ではない歩道にいる歩行者の位置をそれぞれ模擬している。また、輝度コントラストは2条件で（表4）、20%は前照灯を点灯させていない場合、50%は前照灯を点灯させた場合に相当する。それぞれ組み合わせた6条件を設定した。順序効果をなくすために、条件順序を循環法で設定し、条件間のカウンターバランスをとった。また、視線移動の様子を実験中に動画で記録し、教示通りに出来ていなかった試行は後の解析対象から除外した。なお実験手続きに不備のあった1名のデータを解析対象から除外した。

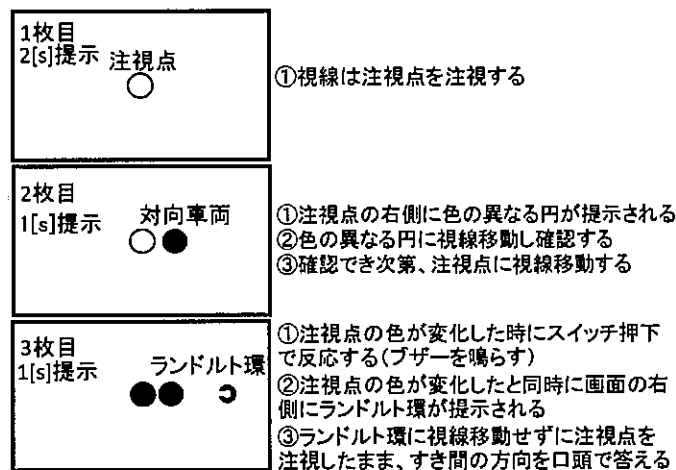


図14 測定タスクの画面遷移（1試行）

表3 全条件に共通の測定パラメータ

測定パラメータ	
視距離	1000[mm]
ランドルト環のすき間の視角	1.4、1.7、2.0、2.5、3.3、5.0[deg]
ランドルト環のすき間の方向	上、下、右、左(4方向)
平均輝度	薄暮時5[cd/m ²]
輝度コントラスト	マイケルソン・コントラスト
対向車両を模擬した円の大きさ	16[mm]
対向車両を模擬した円の偏心角	1.4[deg]
刺激の呈示時間	1.0[s]
休憩時の照度	300~400[lx]
暗順応時の照度	80~65[lx]
実験中の照度	50[lx]

表4 測定時の輝度コントラストと偏心角

実験条件	
ランドルト環の輝度コントラスト	20%、50%
ランドルト環が提示される偏心角	3、5、7[deg]

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

図15に実験の流れを示す。

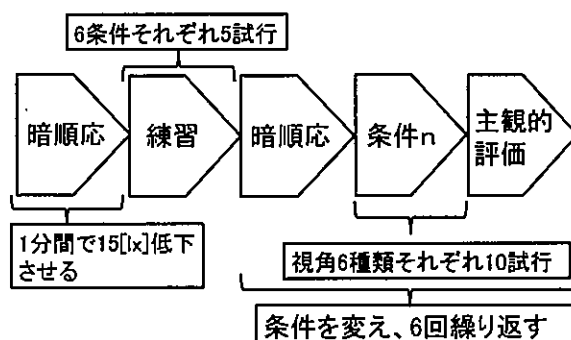


図15 実験の流れ

順序効果をなくすために、条件順序を循環法で設定し、条件間のカウンターバランスをとった。また、視線移動の様子を実験中に動画で記録し、教示通りに出来ていなかった試行は後の解析対象から除外した。なお実験手続きに不備のあった1名のデータを解析対象から除外した。

・計測項目および解析方法

(1) 作業成績 正答率として、ランドルト環のすき間の方向を正しく識別できた回数を、ランドルト環の提示回数で除した値で定義した。どちらも視線移動が不適切な試行を除外した回数である。

(2) 主観的評価 ランドルト環の識別の困難さ、疲労、眠気について質問した。評価方法は「感じない」を0点、「少し感じた」を2点、「わりと感じた」を4点、「非常に感じた」を6点としてその中間にも点数をふり、7段階で評価した。また、統計解析では検定の有意水準を5%とした。

・結果

(1) 全条件における視角ごとの正答率

正答率は正規分布でなかったため、実験参加者の正答率の代表値には中央値を用いた。ランドルト環のすき間の視角（視力に相当）ごとの正答率の中央値を図16に、その数値を表5に示す。偏心角と輝度コントラストのどちらが正答率に影響しているのかを知るために、ノンパラメトリック検定であるウィルコクソン符号付き順位検定を行った。同偏心角で異なる輝度コントラストの条件間、および異なる偏心角で同輝度コントラストの条件間の比較結果を表6に示す (**: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, n.s.: 有意差なし)。

図16、表5より、偏心角が大きくなる、または輝度コントラストが低下すると、正答率が低下することが分かった。表6より、偏心角の方が輝度コントラストよりも正答率に影響することが分かった。表5より、偏心角が5度の条件間の小さい視角の条件で、輝度コントラストを高くすることで最も正答率が大きく改善したことが分かった。

(2) 主観的評価

ランドルト環のすき間の識別困難さは、偏心角が大きくなるにつれて高くなっていった。また、偏心角7deg以外は輝度コントラストが低下すると識別困難さが高くなっていった。対応があるt検定の結果、3deg-50%と3deg-20%の条件間、3deg-50%と5deg-50%の条件間で識別困難さの平均値に有意差が見られた ($p < 0.01$)。しかし、偏心角が3deg以外では、輝度コントラストの変化による識別困難さの平均値に有意な差はなかった。

・まとめ

偏心角が5degにおいて輝度コントラストを高くすることで最も正答率が大きく改善した。その理由

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果 (つづき)

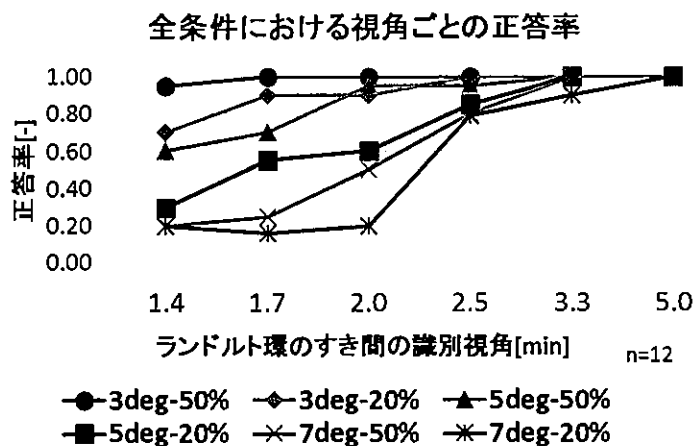


図 1 6 全条件における視角ごとの正答率の変化

表 5 全条件における視角ごとの正答率

条件	1.4 [min]	1.7 [min]	2.0 [min]	2.5 [min]	3.3 [min]	5.0 [min]
3deg	50%	0.95	1.00	1.00	1.00	1.00
	20%	0.70	0.90	0.90	1.00	1.00
5deg	50%	0.60	0.70	0.95	0.95	1.00
	20%	0.30	0.55	0.60	0.85	1.00
7deg	50%	0.20	0.25	0.50	0.80	1.00
	20%	0.20	0.16	0.20	0.79	0.90

表 6 条件の変化が正答率に与える影響

条件間	1.4 [min]	1.7 [min]	2.0 [min]	2.5 [min]
3deg-50%、3deg-20%	*	*	**	n.s.
3deg-50%、5deg-50%	**	**	*	*
5deg-50%、5deg-20%	**	**	**	n.s.
5deg-50%、7deg-50%	**	*	**	*

だが、注視点の色が変化した時に反応を要求されることが一時的な中心視の負荷となり、有効視野の狭小化につながるような影響が 5deg で大きく現れたが、輝度コントラストを高めることでそれが改善されたと考えられる。

また、識別困難さの結果から、輝度コントラストが低くなることで歩行者に対する識別能力は低下しているにも関わらず、「まだ見えている」と思い込んでいる人がいると考えられる。これは、薄暮時に前照灯を点灯していない自動車がある現在の状況とよく一致していると考えられる。

以上から、薄暮時に前照灯を早めに点灯することで歩行者に対する識別能力が改善され、自動車対右側からの横断歩行者との人身事故を減らすことが出来ると考えられる。

本研究は日本大学生産工学部「人を対象とする研究倫理審査委員会」の承認を得て実施している。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

6-4-3 自動車運転時の側方間隔不保持を対象にした周辺視による長さ知覚の研究

日本国内の平成27年の交通事故536,899件のうち、駐車車両衝突による事故は976件である。決して多くはないが、自動車運転時に路上に駐車している車両との側方間隔不保持によるヒヤリ・ハットは日常的に起きている。

國分らによると、側方間隔不保持は教習所の指導員による指導で行動改善がみられにくいという。また、竹本らによると、側方間隔不保持が起こる理由として、横方向は危険を感じにくいいため駐車車両との側方間隔が狭くなり、間隔がとりにくくなるという。ここで、危険を感じるというのは危険感受性に該当する。図17のドライバの情報処理モデルでは、危険感受性は認知（知識や経験と照らして解釈する）の部分に該当する。

一方で、一般に中心視から離れるほど視力は落ち、周辺視では知覚の正確さに欠ける。そのため、危険感受性という認知だけでなく、その前段である側方の距離知覚の不正確さが原因となっている可能性も否定できない。しかし、周辺視の距離知覚に関する研究は見当たらず、側方間隔不保持の対策を講じる上で不十分と考えられる。

以上から、本研究では、側方間隔不保持の行動改善を目指して、周辺視における長さ知覚の誤差を検討することを目的とする。

実験参加者は普通自動車運転免許を所有し、視力0.7以上（矯正を含む）の20代の大学生8名を対象とした。

想定した場面は、図18のように駐車車両の側方通過時を模擬して偏心率 θ を決定した。基準値は4degであった。

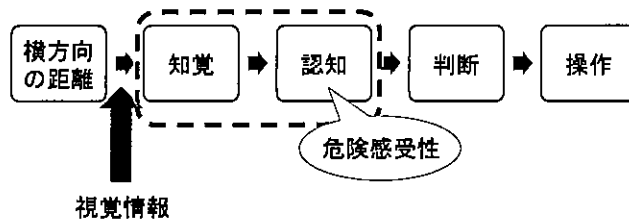


図17 ドライバの情報処理モデル

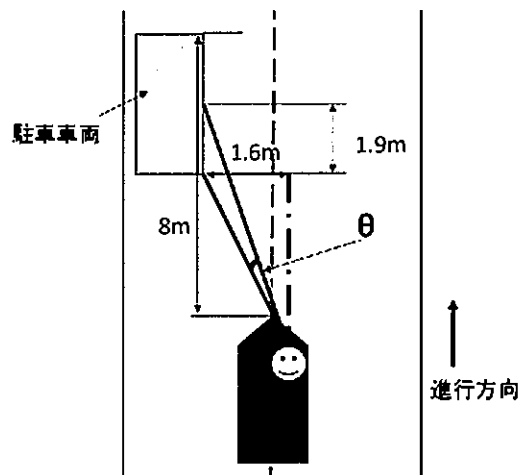


図18 駐車車両側方通過時の模擬

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

本研究では、図19の測定画面をPC用ソフトウェア「Super Lab5.0」で作成し、測定を行った。

- (1) 誤差 選択肢刺激の長さとは基準刺激の長さとの差である。誤差の範囲は-3～+3mmである。
- (2) 基準刺激の位置 視距離700mmの位置から見て注視点と基準刺激がなす角度を偏心角(deg)とし、0deg, 4deg, 6deg, 8deg, 10degに設定した。
- (3) 呈示刺激の長さ 基準刺激の長さは30mm、選択肢刺激の長さは27mm～33mmとした。
- (4) 刺激呈示時間 基準刺激は常時呈示された。選択肢刺激は4s間呈示され、3s毎に更新された。
- (5) 測定方法 実験参加者は画面上の注視点を見ながら基準刺激の長さを記憶する。注視点下方には選択肢刺激が呈示される。その横には上から順に1から7まで番号が割り当てられており、記憶した基準刺激と同じ長さだと判断した刺激を番号で選び、対応数字をキーで入力して回答する。

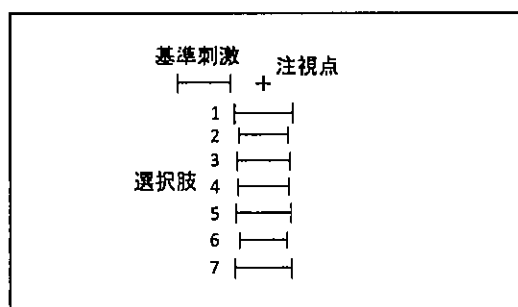


図19 測定画面

実験時の手続きとして、最初に、全ての偏心角の条件を網羅した練習を行った。次に、本番の測定に移り、実験参加者が実験タスクに慣れた状態で、条件（偏心角）を変えながら全部で7条件の測定を行った。4degと10degについては、慣れや不慣れ、疲れによる成績を考慮するために、2回測定を行った。測定条件の順序は、難易度が順に高くなる、順に低くなるといったことがないように、順序効果を考え、カウンターバランスをとった。

・解析方法

誤差は、以下の式で示すRMS値に変換した。

$$\text{RMS}[x] = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i)^2}{N}}$$

条件間について対応があるt検定を用いて平均値の差を検討した（有意水準は5%）。

また、4deg, 6deg, 8deg, 10degでの誤差の変化量の大小で2群に分けて回帰分析を行った。変化量の小さいものをS群、変化量の大きいものをL群に分類した（S群は3名、L群は5名）。

・結果

各条件の基準刺激との誤差の結果を図20に示す。図20より、誤差のRMS値は4degから10degになるにつれて増加し、収束する傾向にある。また、各偏心角の誤差の平均値について、一部の条件では誤差の値に有意差が見られた。

次に、2群に分けた回帰モデルを図21、図22に示す。まず、S群について、図21より、回帰モデルのあてはまりを示す決定係数は0.42であった。偏心角が大きくなると誤差がゆるやかに大きくなる特徴が見られた。

次にL群について、図22より、回帰モデルのあてはまりを示す決定係数は0.92であった。偏心角が大きくなると、誤差が大きく変化する特徴が見られた。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果 (つづき)

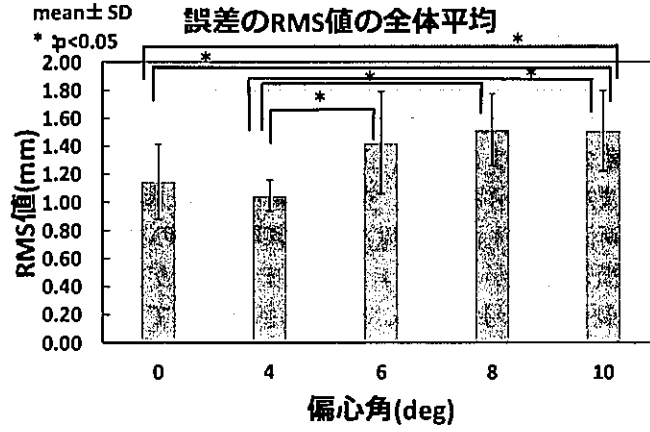


図 2 0 誤差の全体の平均値

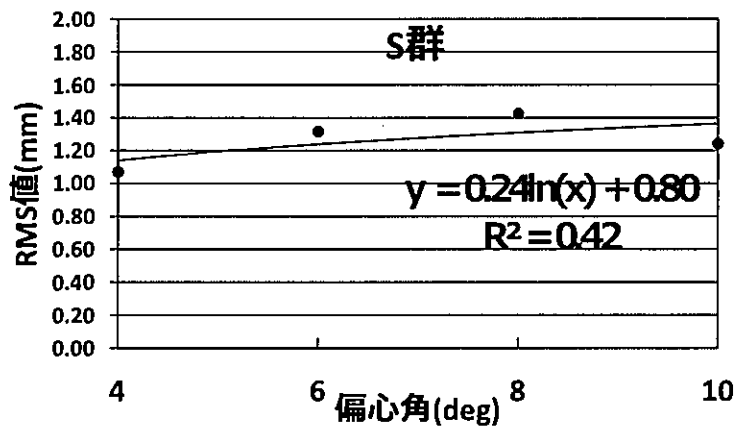


図 2 1 差の小さい群の回帰モデル

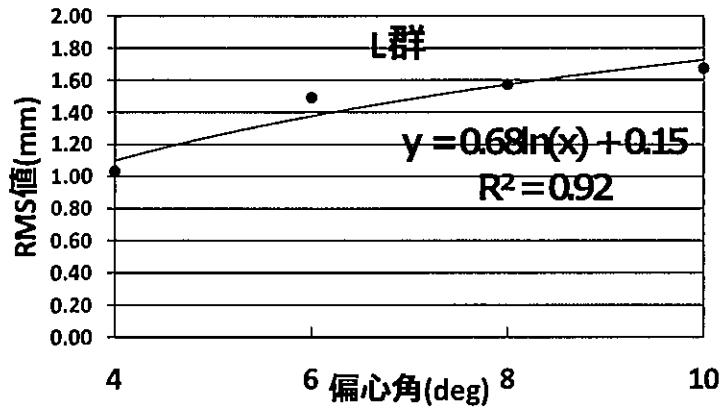


図 2 2 差の大きい群の回帰モデル

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

・まとめ

偏心角を大きくした時、周辺視での長さ知覚において、一部の条件間で誤差の平均値に有意差があるという結果を得た。自動車運転時を想定すると、側方間隔を広くとったつもりが、実際の側方間隔は狭いという現象が起こると考えられる。

誤差の変化量の大小が現れた原因考察のため、各群に個人属性の特徴がないかフェイスシート of 情報を検討したが、サンプル数が少ないため明解な特徴は得られなかった。今後、運転習慣や運動経験の違い等に注目して精査が必要と考える。

今後、安全運転教育の場を活用し、側方間隔は自らが思う以上に見誤りがあることをドライバに自覚、認識させることが大切である。

6-4-4 交差点右折における注意配分能力の検査手法の開発

日本における交通事故の発生場所で最も多い場所が、交差点とその付近である。特に右折は、左折と比べて横断歩行者だけでなく対向車など注意を向ける対象が多い。警視庁の統計によると、車両相互の事故で右折事故（36,152件）は左折事故（17,580件）の約2倍である。

右折事故を削減する方策として、右折直進分離ゼブラ帯の設置や一般社団法人 UTMS 協会による路車間通信による右折事故の削減などが挙げられる。しかし、これらのような道路環境や車両側の方策は多いが、人間側に対する方策は少ない。

そこで、右折状況を想定したタスクによる検査を開発し、教育教材として役立てることが右折事故の削減につながると考えた。本研究は、右折時の注意配分を計測できる検査の開発が目的である。

右折時の注意配分の模擬を行うため、画面を4:5に分割し、実路の「対向車線側」（画面左側）と「右折先車線側」（画面右側）を模擬した。右折先道路・中央に相当する視角位置に黒色正方形の注視点（10mm×10mm）を設定した。画面の左側では黒色の円形視覚刺激（直径10mm）を点灯させ、それに反応するタスクを課した。右側では赤色、青色、黄色の3色の円形視覚刺激（直径10mm）を点灯させ、赤色のときのみ反応させた。実験用ソフトウェアには「Super Lab 5.0」を用いた。図23に実験タスクの概要を示す。

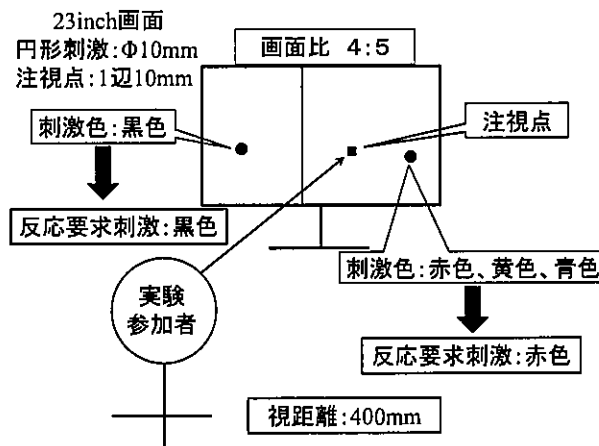


図23 実験タスク

実験参加者は、正常三色覚、普通自動車免許を保持している20歳代の男子大学生18名を実験参加者とした。刺激提示方法は、刺激提示時間をレベル1、2、3の順に700ms、500ms、300msと設定した。実験はレベル1、2、3の順で実施した。刺激提示のoffsetからonsetまでの間隔は100msから300msの間でランダムとした。刺激提示回数は各色30回とした。その内、右側刺激1色と左側刺激の黒色を同時に提示するタイミングを各色3回の計9回設定した。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

主観評価は、タスク中の「困難さ」、「切迫感」、「努力」、「負担感」の4項目について、7段階で評価した。また、注意の個人特性を評価するために日常的注意経験質問紙³⁾（以下EAEQ）を使用した。EAEQにより算出される4尺度は、注意集中能力、認知制御能力、ながら作業志向性、注意転導傾向である。周囲との同調行動を評価するために相互独立・相互協調的自己観尺度⁴⁾を使用した。得点が高いほど、相互協調的であることを示す。

解析方法は下記とした。

①視覚刺激の解析方法 左側刺激は、正・誤反応の出現数、および反応時間を解析した。右側刺激も同様に、赤色刺激の正・誤反応と青色・黄色刺激の正・誤反応の出現数を算出した。同時に、赤色に対する反応時間を解析した。

②主観評価 「ない」を1点、「少し」を3点、「わりと」を5点、「非常に」を7点とし、その中間にも目盛りを振り7段階で得点化した。

③統計解析 有意水準は10%に設定した。レベル間の比較には対応があるt検定、個人特性や群分けの作業成績は対応がないt検定を用いた。

・結果

(1)主観評価

主観評価の結果を図24に示す。レベルが上がるにつれて全項目の得点が増加した。有意差が認められたのはすべての項目で、レベル1と2（ $p<0.05$ ）、レベル1と3（ $p<0.01$ ）、レベル2と3（ $p<0.01$ ）であった。以上より、レベルによる難易度の調整ができたと考えられる。

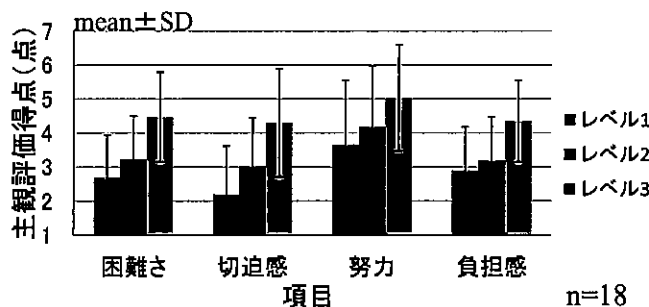


図24 主観評価

(2)タスクのエラー数

個人単位で結果を見ると、黒色刺激に集中して行い、右側刺激の正反応が疎かになった等の提示刺激間でエラー数のトレードオフが生じていた。そのため、実験参加者全体の結果を見るときは刺激全体のエラー数で考えることが適切だと考えた。各レベルにおける全体のエラー数を図25に示す。エラー数はレベル1と2でほぼ同等だったが、標準偏差はレベル2の方が大きかった。

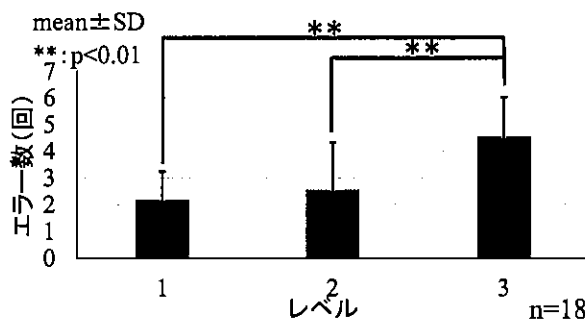


図25 エラー数

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

(3) レベル2の作業成績に基づく群分け

図25よりレベル2で個人差が拡大したことが推測される。そこで、レベル2までエラー数が変わらない実験参加者をKeep群（11名）、レベル2からエラー数が増える実験参加者をUp群（5名）と定義して2群に分割した（レベル2で極端にエラー数が増加・減少した2名を除外）。2群の各レベルにおけるエラー数を図26に示す。Keep群はレベル2まではほぼ同等で、レベル3で増加した。また、Up群はレベル2において増加し、レベル3においても増加傾向であった。有意差が認められたのは、レベル2 ($p<0.01$) とレベル3 ($p<0.1$) であった。つまり、レベル2においてエラー数で傾向の異なる群のままレベル3まで影響し、レベル3でも2群に分割できたとと言える。EAEQの「注意集中能力」で平均値に差が生じていたが、有意差は認められなかった。 ($p=0.18$)

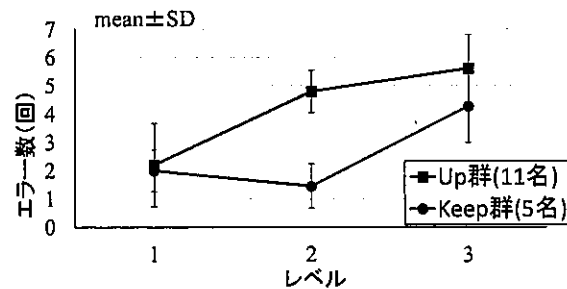


図26 群のエラー数

(4) 反応時間

反応時間はレベルが上がるにつれて短くなった。この原因を刺激提示時間に合わせた反応を行ったためと考えた。18名それぞれについて反応時間を目的変数、刺激提示時間を説明変数として回帰分析を行った。回帰係数が大きいほど提示時間に依存して反応したと言える。次に回帰係数と相互独立・相互協調的自己観尺度の相関を調べた。黒色刺激は $r=0.41$ ($p<0.1$) で有意な相関が認められたが、赤色刺激は $r=0.38$ で有意ではなかった。

・まとめ

本実験より、レベル2で個人差が発生することが分かった。2群間で特徴が見られたEAEQの「注意集中能力」は、今後実験参加者を増やすことで影響が見られる可能性があると考えている。

このようにレベル2で個人差が大きくなったことに着目すると、本手法ではレベル2を主として検査を開発していきけるのではないかと考えられる。

また、反応時間の解析から、先行車につられて発進するといった同調的不安全行動の評価につながる可能性を得た。

6-4-5 ドライバの覚醒低下が自動運転におけるテイクオーバー時の運転行動に及ぼす影響

現在、自動運転車の技術開発が世界的に進められている。SAEによる自動運転レベル3では、システムが正常に作動している間、システムがすべての制御を行うが、システム機能限界時、システムが運転の交代を要請 (Take-Over Request, TOR) したときにドライバーが対応する必要がある¹⁾。自動運転中、運転以外の作業への従事や覚醒低下等、多様なドライバー状態にあることが先行研究²⁾より示されている。そのため、システムからのTORに対し適切に対応できない場合も考えられ、テイクオーバー方法の検討は重要な課題である。しかし、それ以前の問題として、運転以外の作業に従事中、かつ覚醒低下が生じているというレベル3で発生しがちな状況でドライバーがTORに対してどのような運転行動で対処するのか、基礎的な知見が十分に得られていない。そこで本研究では、ドライバーの覚醒水準低下が、自動運転におけるテイクオーバー時の運転行動にどのような影響が現れるかを明らかにし、その問題点を

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

検討することとした。

・実験方法

実験参加者は、普通運転免許を持ち、月に1回以上運転を行う20歳代の男子学生10名を実験参加者とした。

①自動運転模擬方法および実験条件

本研究ではドライビング・シミュレータ（図27、以下DS）を用い、自動運転の状況を模擬して実験を実施した。



図27 ドライビングシミュレータ

通常の日中の運転を再現した「昼条件」とDSの夜モードを用い夜間の運転を再現した「夜条件」を被験者内要因とした。自動運転による走行時間は昼条件12分、夜条件22分に設定した。両条件ともに設定した自動運転走行時間が経過した後、システム機能限界場面を迎える。また自動運転中、参加者には携帯電話の操作を許した。

②システム機能限界場面

図28に示す状況を設定した。自車両が自動車専用道路を模擬した2車線コースの左側車線を80kphにて自動運転走行中、前方に停止車両が停止している。本来ならシステムによって車線変更が行われるが、右側車線には多くの車両が走行しておりシステムによる車線変更ができない。そのため、自動運転システムが機能限界を迎えるという場面である²⁾。停止車両への衝突の7秒前にシステムからのTORがあり、ドライバはTORを知覚後、適切な回避行動をとる必要がある。

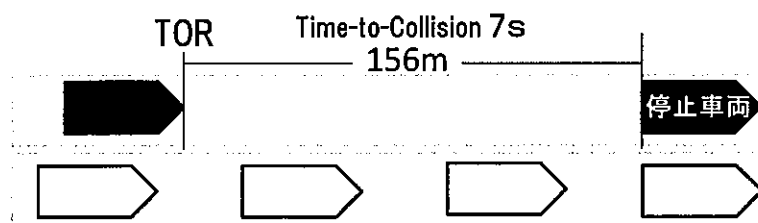


図28 システム機能限界場面

③計測項目および解析方法

(1) 運転行動 映像データ（動画）とし、足元、手元、参加者の目線およびDS画面を4つのカメラを用いて30fpsで同時録画した。撮影した映像データより解析を行い、各指標を得た。

(2) 主観評価 労研式精神的負担チェックリスト（RAS）³⁾を用いた。眠気についてのみ、実験中5分ごとに参加者へ眠気度合いを口頭で質問し、7段階で評価してもらった。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科枝名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

(3) 生理指標 アルファ波リズムモニターを用いて脳波α波の周波数を計測した。実験開始1分後、実験開始後5分毎、解除予告時の各タイミングのデータを抽出した。

(4) ドライバ個人特性評価の質問紙 フェースシート（年齢、免許取得年数、運転歴等）、鎌原らによるLocus of Control (LoC) 尺度⁴⁾等を用いた。

(5) 統計的解析 統計的検定にはt検定を用いた。またLoCと各行動発生時間の関係については相関解析を行った。本研究では有意水準を10%に設定した。なお実験条件の統制に失敗した1名分のデータについて解析から除外した。

④実験の手続き

実験参加者への教示、本試行（条件1、条件2）、各個人特性評価質問紙への記入という流れとした。主観評価は各条件開始前と終了後に行った。

・結果

(1) 覚醒水準

①眠気の主観評価得点 昼条件では評価タイミング間で大きな変化が見られないのに対し、夜条件では自動運転時間が経過するにつれ得点が高くなっていく結果となった（図29）。

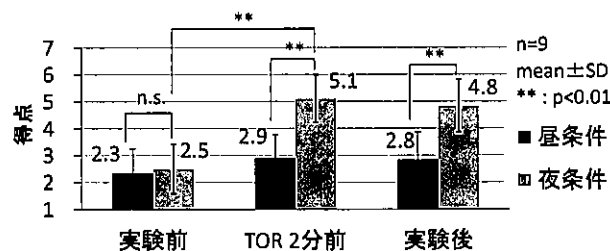


図29 眠気の主観評価得点

②α波平均周波数 昼条件、夜条件ともに左右前額部それぞれの平均周波数の推移を2次曲線で近似した。この近似曲線より夜条件は昼条件に比べて、時間を追うごとにα波周波数が下降する傾向にあると言える結果となった。

眠気の主観評価とα波平均周波数の結果より、条件間で実験参加者の覚醒水準変化に違いが出るようにコントロールできた。

(2) TOR後の運転行動

TOR後の各対応行動発生時間の平均値を比較した結果（図30）、「初動」、「ステアリングを握る」、「足を構える」までの各時間は条件間で有意差が見られた。しかし、ペダル操作までの時間については条件間で有意な差は見られなかった。

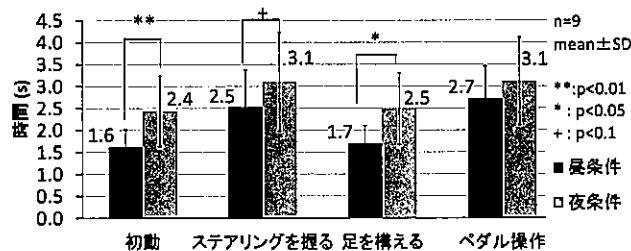


図30 各対応発生時間（条件間比較）

次に、全試行におけるTOR2分前の眠気の主観評価得点について、得点3以下を「覚醒試行」、4以上

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

を「低覚醒試行」とし、両試行間で比較を行った。条件間での比較と同様、初動、ステアリングを握る、足を構えるまでの各時間に両試行間で有意差が見られ、ペダル操作までの時間について有意差はなかった。停止車両への衝突件数の割合では低覚醒試行においてその半数（5件）が適切な回避を行えず停止車両へと衝突した。また、覚醒試行においても衝突が8試行中1件見られた。

(3) Locus of Control と各行動発生時間の関係

LoC と TOR 後の各行動発生時間について相関解析を行った結果（表7）、全体的に負の相関が見られ、内的統制傾向にある（行動をコントロールする所在が自身の努力や能力にあると考える）人ほど TOR 後に素早く対応を取る傾向にあることが分かった。特に眠気の起こりやすい夜条件でその傾向が顕著に表れた。

表7 相関解析の結果（網掛け： $p<0.1$ ）

	相関係数	
	昼条件	夜条件
初動までの時間	-0.449	$\equiv 0.736$
ステアリング握るまでの時間	$\equiv 0.624$	$\equiv 0.735$
足を構えるまでの時間	-0.138	$\equiv 0.740$
ペダル操作までの時間	-0.210	$\equiv 0.723$

・まとめ

実験結果より以下の結論を得た。まず、ドライバ覚醒水準の低下が TOR の「知覚」に遅れを及ぼす可能性が分かった。次に TOR の「知覚」の遅延により、「理解」「予測」を適切に行う時間が切迫し正しい状況認識が行うことができない可能性が分かった。また、TOR を知覚してからドライバの手足両方による構えが完了するまでに5秒程度必要と見積もられた。また、ドライバの覚醒水準に関係なく7秒間でのテイクオーバーは難しいと考えられる。さらにドライバのテイクオーバー行動発生時間が LoC と関係することが認められた。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

6-5 自己増殖型ニューラルネットワークを用いたドライバモデルの構築

近年、自動車の運転アシストシステムが盛んに開発されている。しかし従来の運転アシストシステムではドライバ自身の運転特性は解析の対象外であった。これに対し、大西らは誤差逆伝播ニューラルネットワーク(Back Propagation Neural Network : BPNN)を使用することでドライバモデルの構築を目指した[1][2]。しかし BPNN では膨大なデータに対応できず、ドライバの認知・操舵特性を取り入れることが出来なかった。

このことから、真下らは自己組織化マップ(Self-Organizing Map : SOM)[3]を使用することで、膨大なデータのクラスタリングを可能にしようとした。これに加えリカレント構造を追加した Recurrent-SOM(RSOM)[4]を使用することで時系列データに対応しようとした[5]。これにより生体情報を加味して解析を行うことが出来るようになったが、高次元時系列データに対して解析を行った際に、データ空間上に捨れが発生した。この捨れによりドライバの疲弊した状態を特定することは出来なかった。

以上の従来研究から本研究では、高次元データの解析により適している自己増殖型ニューラルネットワーク(Self-Organizing Incremental Neural Network : SOINN)[6]を使用することで、真下らの研究で発生した捨れを抑える手法を提案する。またドライバの疲弊状態を検出する為のドライバモデルを提案する。

(1)従来手法

自己増殖型ニューラルネットワーク(SOINN)は、山崎らによって提案された。これは SOM を拡張したオンライン教師なし学習手法である。SOINN の特徴は、SOM が事前知識に基づいてネットワーク構造を決定するのに対し、SOINN は競合学習によって、エッジ・ノードを追加および削除を行える。これによってノイズ耐性のある追加学習が行える。以下に SOINN の処理を示す。

- ① 初期化: 入力 $x(1)$ 、 $x(2)$ をランダムに決定し、参照ベクトル m_1 、 m_2 を作成する
- ② 入力: 入力 $x(t)$ をランダムに決定する
- ③ 勝者判定: 参照ベクトル $m_i(t)$ とのユークリッド距離を求め、第一勝者 $c1$ と第二勝者 $c2$ を式(1)、式(2)により決定する

$$c1 = \underset{i}{\operatorname{argmin}} [x(t) - m_i(t)] \quad (1)$$

$$c2 = \underset{i \neq c_1}{\operatorname{argmin}} [x(t) - m_i(t)] \quad (2)$$

- ④ 閾値計算: $c1$ と $c2$ にエッジがあれば式(3)、(4)を用いてユークリッド距離で閾値 T_{c1} T_{c2} を算出する。 N_{c1} は $c1$ の連結のノードの集合、 N_{c2} は $c2$ の連結ノードの集合とする

$$T_{c1} = \max_{i \in N_{c1}} |m_{c1}(t) - m_i(t)| \quad (3)$$

$$T_{c2} = \max_{i \in N_{c2}} |m_{c2}(t) - m_i(t)| \quad (4)$$

- ⑤ ノード追加: $|x(t) - m_{c1}(t)| > T_{c1}$ もしくは $|x(t) - m_{c2}(t)| > T_{c2}$ のとき $x(t)$ を参照ベクトル $m_i(t)$ とするノード i を生成する
- ⑥ エッジ追加: $c1$ 、 $c2$ 間にエッジが無ければエッジを引く
- ⑦ 年齢リセット: $c1$ 、 $c2$ 間のエッジの年齢を初期化する
- ⑧ エッジの加齢: 各 $c1$ 、 N_{c1} 間のエッジの年齢に 1 を加える
- ⑨ 学習: $c1$ を式(5)で、各 N_{c1} を式(6)で学習する。 t_i はノード i が勝者になった回数である

$$\Delta m_{c1} = (1/t_{c1})\{m_{c1} - x(t)\} \quad m_i \in N_{c1} \quad (5)$$

$$\Delta m_{Mi} = (1/100t_i)\{m_{Mi} - x(t)\} \quad (6)$$

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

- ⑩ エッジ削除: エッジの年齢が年齢上限(agemax)を越えているエッジを削除する。また削除したエッジと接続されていたノードのうち、エッジが一つも接続されていないノードを削除する
- ⑪ ノード更新: ノードの更新頻度(λ)に一回、接続しているエッジが一つ以下のノードと接続しているエッジを削除する

以上の処理における、ノード追加・エッジ追加などの処理により動的にデータ空間を作ることができる。これにより、通常の SOM でのクラスタリングでは発生してしまうようなデータ空間上の捨れを防ぎ、ノイズ耐性の高い学習が可能となる。

(2) 提案手法

本研究では車両データと生体データの解析手法に SOINN を採用する。これにより高次元データの正確なクラスタリングを目指す。

さらに車両データとして地形がドライバに与える影響を調べるために GPS から得られた地形データを参照する。また生体データには、緊張度が瞬きに影響を与えると考え、顔筋センサーを使用して瞬きの回数を計測する。以上の 2 種類のデータを加味することでドライバ・車両の状況から、従来のドライバモデルよりも明確な疲弊状態の分離が可能となる。

(3) 実験環境

本研究用の実験データは高速道路の往復走行を複数回行うことにより車両データ及び生体データの測定を行う。実データのばらつきを防ぐため、0~1 の値に正規化する。

車両データは走行中の車両の状態を計測した時系列データで、操舵角、操舵トルク、前後方向速度、横方向速度、前方向加速度、横方向加速度、上下方向加速度、ロールレイト、ピッチレイト、ヨーレイト、ロール角、ピッチ角、ヨー角からなる。生体データは、客観的評価と主観的評価がある。客観的評価は時系列データとして心拍、胸部呼吸、腹部呼吸、顔筋センサーの値、非時系列データとしてフリッカー値、静視力、夜間視力、筋硬度という 8 つからなる。

また主観的評価は眠気やだるさなどを答えてもらうアンケート、体の疲労部位にマークを付けてもらうアンケート、精神的な疲労度を答えてもらうアンケートを実施しているがドライバモデルに加味していない。

さらに GPS 情報から得られた地形データを用いて、地形がドライバに与える影響を調べる。これらの実験を複数名の実験協力者に実施する。

(4) 実験結果

実際に解析を SOM と SOINN の両方で行った。SOM の結果を図 31 に示し、SOINN の結果を図 32 に示す。

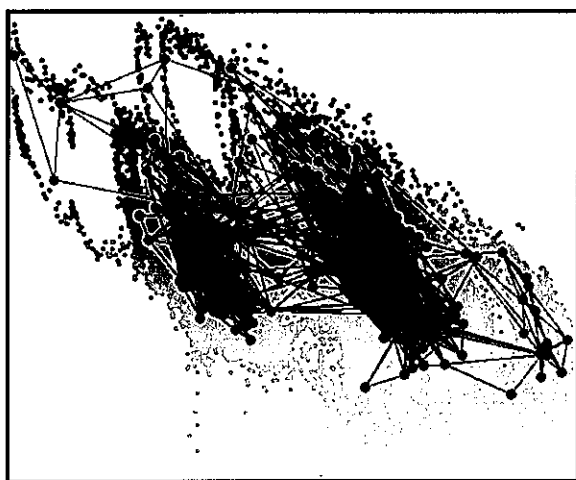


図 31 SOM の実行結果 (操舵角 + 操舵トルク)

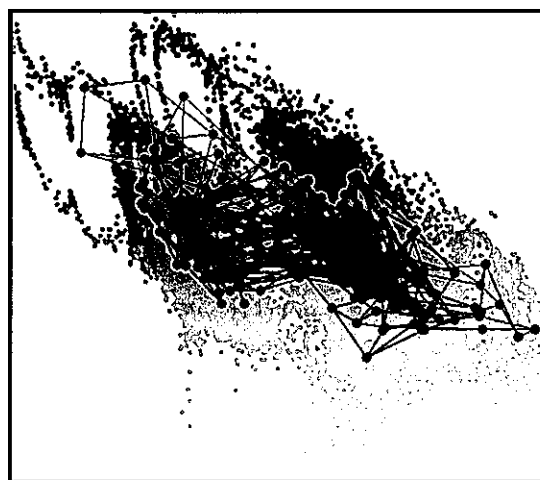


図 32 SOINN の実行結果 (操舵角 + 操舵トルク)

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

SOMの実行結果は分布の全域にはノードを置いていない。また、データのないところにノードを配置していることが分かる。それに対し、SOINNの実行結果はSOMの実行結果と比べてノードの配置状態が全体的に広がっており、ほとんどのノードがデータのいる箇所に配置していることが分かる。

(5) 検討

図31、図32の各手法の結果の差は、SOINNのノードとエッジ削除の動作、データのある場所にノードを置いて学習していくという特性から生まれる。これらの特徴からSOMに比べ、ノードの配置を全体に広げつつ、正しい位置に配置することができている。このことから、SOINNでのドライバモデルの構築は従来研究での手法よりも有効であることが分かる。

(6) まとめ

本研究ではSOINNを使用したクラスタリングによってドライバモデルを構築する手法を提案した。実験結果により提案手法は真下らのSOMを使った従来研究よりも精度の高いデータ空間の学習を行っていることが分かる。これに加え、ドライバの生体情報及び、アンケートなどの主観的評価を解析対象に加えることでドライバの疲労状態の特定が可能になると考えられる。

6-6 ドライバの聴覚特性評価に関する研究

近年、自動車の交通事故を減らすべく運転支援システムの研究開発が進み、実車に搭載される事例が増えている。これらのシステムは聴覚情報より視覚情報の支援システムが注目され研究も多く行われている。しかし、視覚情報だけでは伝えきれない情報もあるため聴覚情報での情報伝達を考慮する必要がある。現在、運転支援システムの聴覚情報は主に報知音であり、各自動車メーカーの車種によって周波数、音圧レベルなどが異なる。また、高齢者になるにつれて聴覚機能の低下により聴覚情報である報知音は伝わりづらくなる。これらの自動車報知音が若年者および高齢者にとって適切なものであるかどうか検証した例は少ない。

そこで、本研究では、これらの報知音は若年者、高齢者に適した報知音なのか、実車の報知音を検証し、三次元立体音響システムを用いて検討を行う。

(1) 実験概要

現在の国内自動車メーカーの報知音の周波数、音圧レベルの現状を知るために、報知音を録音し解析を行った。また、自動車の走行中の報知音を再現したビーブ音を数種類の周波数で流し、反応時間の測定を行った。実際の運転環境を再現するために三次元立体音響システムを用いた。

①実験装置

自動車運転中の報知音、運転環境等を再現するために、図33に示す三次元立体音響システムを用いた。音響装置の中に車両の運転席を再現し運転席に実験参加者を座らせ実験を行う。この装置で自動車走行中の暗騒音と同時に報知音を音場内の任意の位置より流すことができる。また、実験室は視覚情報を制限するため暗室とした。



図33 立体音響システムの実験装置

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

②実車の報知音計測

現在の国内自動車メーカーの報知音の周波数、音圧レベルの現状を知るために、国内の数メーカーの自動車の報知音を録音し解析を行った。録音方法は、実車の助手席にて運転手耳元にマイクを近づけて録音を行った。録音した音は主に、シートベルト未着用、ライト消し忘れ、リバース音、などの報知音である。これらの主周波数、平均音圧レベルを図3-4に示す。報知音は主にどの車種も同じ周波数を使っているが、リバース音などは数種類の周波数が組み合わさった複合音が用いられているものも見られた。図3-4に示す周波数は1500～2400Hzとなっている。また、音圧レベルは60～70dBである。報知音はすべて運転席前方から流れていた。

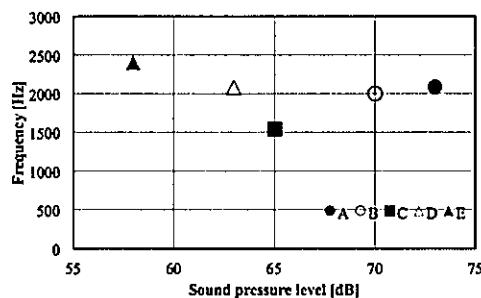


図3-4 国産5車の報知音の周波数解析結果

③実験参加者の報知音に対する反応時間実験

三次元立体音響システムを用いて自動車の走行中の車内音を暗騒音として流し、報知音を数種類の周波数で流し、音が聞こえてから手元のスイッチを押すまでの反応時間を測定する。周波数は500 Hzごとに500 Hz～8000 Hzの16種類とし、以下の実験条件で実験した。

条件1：暗室で報知音のみによる反応実験

条件2：暗室で高速道路走行時の暗騒音を与えた場合の報知音の反応実験

条件3：走行動画を見ながら暗騒音を与え、この状態での報知音の反応実験

音圧レベルは車内報知音の音圧レベルを平均して65 dBとする。また、実験参加者の運転特性を確認するため、DSQ、WSQの質問紙を実施する。実験後に報知音の煩わしさ、聞き取りやすさについて質問を行う。

④実験参加者

実験参加者は運転経験の異なる若年者20代男性4名を選定し、インフォームドコンセントを得た上で実験を行った。例としてあげる実験参加者Aは週1～3日自動車を運転する運転頻度の多い実験参加者である。また、実験参加者Bは月1～3日自動車を運転する運転頻度の少ない実験参加者である。

(2) 実験結果

3条件のAの結果を図3-5に、また同様のBの結果を図3-6に示す。Aの反応時間は実験条件により大きな差があるが4 kHz～6 kHz付近は比較的实验条件の差があらわれていないことがわかる。また、図3-6に示すBは比較的広い周波数領域で安定した結果となっており、またAに比べ反応時間が短いことがわかる。そこで、実験条件別に全実験参加者の結果を示す。図3-7に実験条件1の結果を、図3-8に実験条件2の結果を、図3-9に実験条件3の結果を示す。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果 (つづき)

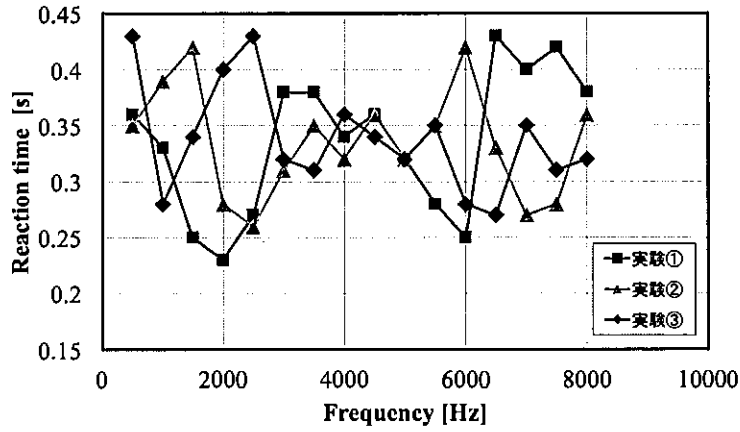


図 3.5 聴覚信号反応時間 (実験参加者 A)

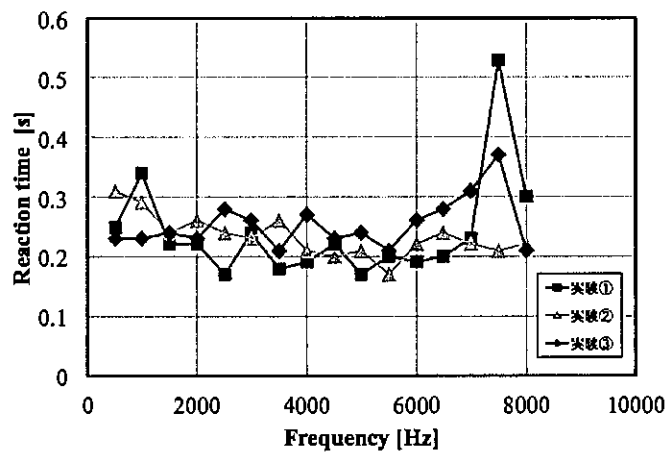


図 3.6 聴覚信号反応時間 (実験参加者 B)

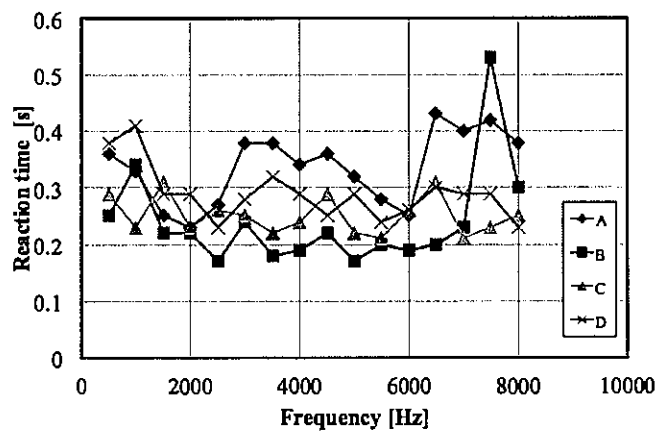


図 3.7 実験条件 1 の実験参加者全員の結果

部科校名：生産工学部	氏名：景山 一郎
------------	----------

研究結果 (つづき)

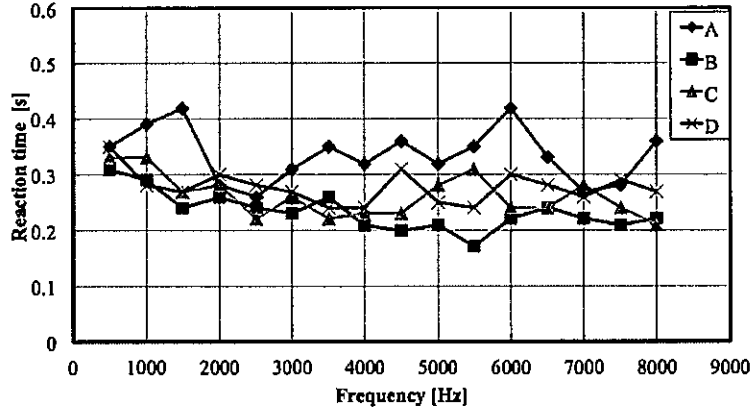


図 3 8 実験条件 2 の実験参加者全員の結果

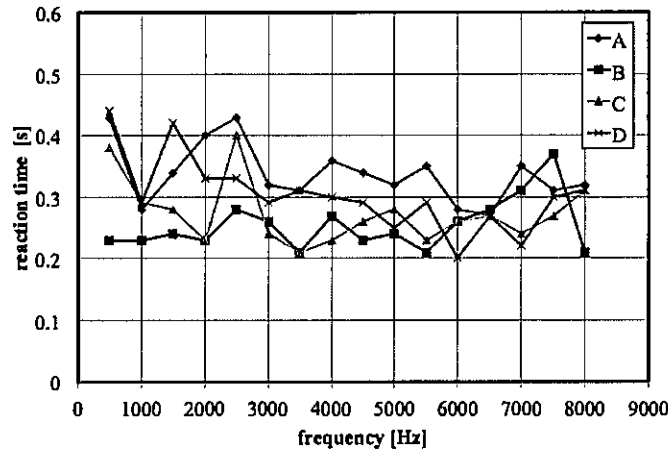


図 3 9 実験条件 3 の実験参加者全員の結果

次にこれら 4 名の実験参加者の平均値を図 4 0 に示す。平均的には 2000 Hz~ 8000Hz の間付近では反応時間に大差はないことがわかる。特に 3kHz ~6kHz 付近では反応時間が短い傾向がみられる。

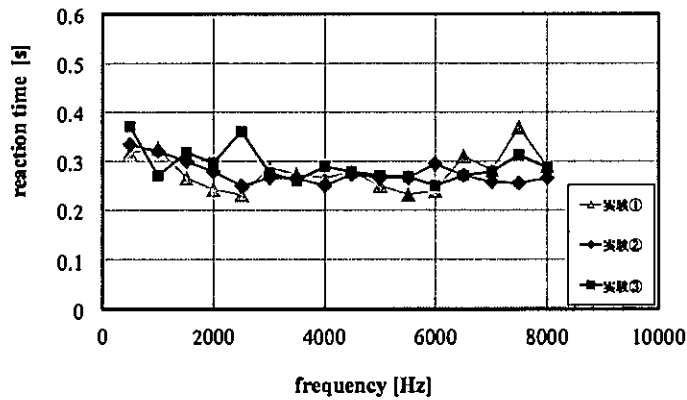


図 4 0 実験ごとの全実験参加者の聴覚信号反応時間の平均

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：生産工学部

氏名：景山 一郎

研究結果（つづき）

(3) 結論

本研究では運転支援システムに用いる報知音についての検討を行い以下の結論を得た。

1. 現在の国内自動車メーカーの報知音の周波数と音圧レベルについて明らかにした。
2. 実験より自動車の暗騒音がある中での最適な報知音の周波数を確認した。

今回の実験では手元のスイッチを用いて行ったが実際の自動車の運転ではブレーキを踏む動作を行えるかが重要である。今後はブレーキを踏む動作で実験が行う等の改善が必要である。

6-7本研究の成果

- (1) 景山一郎、栗谷川幸代、山内ゆかり、石橋基範、鳥居塚崇、山田多恵子、青木和夫、時田学：高度運転支援システムに向けたドライバモデル構築に関する研究（論文番号：20174218）、自動車技術会論文集 Vol.48, No.2, March 2017, pp.431-437
- (2) T.Hoshino, I.Kageyama: Study on Evaluation of Driver's Fatigue for Long-distance Driving, International Conference on MANAGING FATIGUE, 2017.3(U.S.A.)
- (3) 石橋基範、松尾純太郎、島田高志、森重領介、田中松広：視野特性に基づいたコンバイナ型ヘッドアップディスプレイのレイアウトに関する研究、ヒューマンファクターズ, Vol.21, No.1, pp.16-23 (2016) (査読付き論文)
- (4) 野澤郁丸、栗谷川幸代、石橋基範、伊藤加尉：加齢と精神的負担が自動車運転での安全確認に必要な視覚機能に及ぼす影響、人間工学, Vo.52(特別号), pp.398-399 (2016) (口頭発表)
- (5) 猪野優樹、高野和馬、山中翔馬、石橋基範：LCD 上の視覚情報表示における輝度比と視認性の関係、第 49 回(平成 28 年度)日本大学生産工学部学術講演会講演概要, pp.855-856 (2016) (口頭発表)
- (6) 橋本莉沙、松尾謙太郎、石橋基範：母指によるスイッチ操作における手部・前腕部の筋負担の評価、第 49 回(平成 28 年度)日本大学生産工学部学術講演会講演概要, pp.859-860 (2016) (口頭発表)
- (7) 野澤郁丸、栗谷川幸代、景山一郎、石橋基範：視覚認知能力と個人特性に関する研究、第 49 回(平成 28 年度)日本大学生産工学部学術講演会講演概要, pp.127-130 (2016) (口頭発表)
- (8) 山下諒、石橋基範：交差点右折における注意配分能力の検査手法の開発、自動車技術会関東支部 2016 年度学術研究講演会講演前刷集(CD-ROM), 6pages (2017) (口頭発表)
- (9) 向井健人、石橋基範：ドライバの覚醒低下が自動運転におけるテイクオーバー時の運転行動に及ぼす影響、自動車技術会関東支部 2016 年度学術研究講演会講演前刷集(CD-ROM), 5pages (2017) (口頭発表)
- (10) 春山、景山：自動操縦車両構築の観点から見た交通安全対策に関する研究、自動車技術会関東支部 2016 年度学術研究講演会前刷集, A3-5.081
- (11) 清水、栗谷川、景山：車載 HUD における速度情報呈示に関する基礎的研究、自動車技術会関東支部 2016 年度学術研究講演会前刷集, A3-5.083
- (12) 金田、景山：ドライバの聴覚特性評価に関する研究、自動車技術会関東支部 2016 年度学術研究講演会前刷集, A3-5.080
- (13) 野口、景山：ドライバモデルを用いた人間の運転特性推定手法に関する研究、自動車技術会関東支部 2016 年度学術研究講演会前刷集, A3-4.037
- (14) 景山、栗谷川、山内、石橋、鳥居塚、青木、時田：高度運転支援システムに向けたドライバモデル構築に関する研究（第 2 報）-ドライバの運転特性評価-, 自動車技術会 2016 年春季大会学術講演会講演予稿集, No. 347 pp1825-1828
- (15) 景山、栗谷川、山内、石橋、鳥居塚、青木、時田：高度運転支援システムに向けたドライバモデル構築に関する研究（第 3 報）-ドライバの運転特性評価-, 自動車技術会 2016 年秋季大会学術講演会講演予稿集, No. 347 pp1825-1828
- (16) 千葉、栗谷川、景山：前方に注意を促進させる情報呈示方法に関する研究（表示情報の大きさ・表示色・表示位置による基礎検討）、日本機械学会 2016 年次大会 (MECJ-16) (CD-ROM)

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成29年4月27日

日本大学学長 殿

氏 名 佐々木 直栄



所属・資格 工学部機械工学科・教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題		
二酸化炭素とイオン液体を用いた新しい発電サイクルの開発		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 佐々木 直栄	工学部機械工学科・教授	研究統括、熱交換器の開発および熱伝達特性の評価
○研究分担者 栗原 清文	理工学部物質応用化学科・教授	二酸化炭素＋イオン液体混合媒体の熱物性測定およびサイクル評価
児玉 大輔	工学部生命応用化学科・准教授	二酸化炭素＋イオン液体混合媒体の熱物性測定およびサイクル評価
松田 弘幸	理工学部物質応用化学科・准教授	二酸化炭素＋イオン液体混合媒体の熱物性測定およびサイクル評価
田中 三郎	工学部機械工学科・助教	熱電変換による熱回収器の開発および熱回収量評価
田中 勝之	理工学部精密機械工学科・准教授	発電サイクルの開発および発電性能評価
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
<p>(1) 佐々木直栄：平成29年度科学研究費補助金挑戦的研究（開拓）（平成29～31年度）「革新的な分散型発電システム用熱交換器の開発」：申請中（7月に採否判明予定）</p> <p>(2) 栗原清文・松田弘幸：平成29年度科学研究費補助金基盤研究（C）（一般）（平成29～31年度）「精密な溶解度に制御された天然物中の難水溶性生体活性成分のナノDDS製剤の開発」：否</p> <p>(3) 田中三郎：平成29年度科学研究費補助金若手研究（B）（平成29～30年度）「エネルギーハーベスティング技術のための熱電材料の界面熱抵抗メカニズムの解明」：否</p> <p>(4) 児玉大輔：平成29年度科学研究費補助金基盤研究（B）（平成29～31年度）「イオン液体を利用した省エネルギー炭化水素分離プロセスの開発」：否</p> <p>(5) 児玉大輔・佐々木直栄：平成29年度科学研究費補助金挑戦的研究（萌芽）（平成29～30年度）「ハイブリッド自然冷媒の溶液構造解明と熱サイクルへの応用」：申請中（7月に採否判明予定）</p> <p>(6) 児玉大輔：第48回三菱財団自然科学研究助成（平成29年度）「酸-塩基型イオン液体を利用したガス分離回収プロセスの開発」：申請中（6月に採否判明予定）</p> <p>(7) 田中勝之：平成29年度科学研究費補助金基礎研究（C）（平成29～31年度）「オーガニックランキンサイクル用作用流体の臨界点測定」：否</p>		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開（）（）いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

4 研究目的

本研究は、再生可能エネルギーの開発を推進すべく、100℃以下の低品位熱源を有効利用するために二酸化炭素とイオン液体を用いた新しい発電サイクルを提案し、熱力学物性を含めたサイクルの特性評価、要素機器の開発、発電機の試作および発電性能の評価をおこなう。また、これらの評価を基に発電サイクルの特許出願も行う。

(1) 二酸化炭素とイオン液体の100℃以下における熱力学物性(温度-圧力-密度の関係、混合熱、溶解度)を測定し、サイクル計算のための状態図、物性値表を作成することを目的とした。

(2) 昨年度の研究では、熱流体解析ソフトを用いて、二酸化炭素サーバを考案し、その管内温度および流速の可視化を行った。本年度は、二酸化炭素サーバとしてインナーフィン型プレート式熱交換器を用いた実験により、運転圧力と温度との関係の評価することを目的とした。

(3) 昨年度の研究では、システム開発用ソフトウェアを用いて、熱電素子の出力電圧を測定するシステムを構築した。本年度では、インナーフィン型プレート式熱交換器を用いた二酸化炭素とイオン液体との一体型混合容器を試作し、二酸化炭素の再生過程における廃熱に対する出力電圧を測定し、混合容器の排熱により得られる出力電圧の評価をすることを目的とした。

(4) 二酸化炭素とイオン液体からなるサイクルにおいて、小型化・高効率化を実現するためには、少量の作動流体で稼働させることが挙げられる。昨年度の研究では、膨張機からの作動流体の漏洩によって出力と連続運転が実現しなかったことが課題となった。本年度は、完全密閉型の膨張機の検討・開発を目的とした。

5 研究概要

(1) 二酸化炭素+イオン液体混合媒体の熱物性測定【平成28年度】

二酸化炭素とイオン液体の100℃以下における熱力学物性(温度-圧力-密度の関係、混合熱、溶解度)を測定し、サイクル計算のための状態図、物性値表を作成する。具体的には、イミダゾリウム系カチオンとトリフロオロメタンスルホニルアミド(TFSA)などフッ素系アニオンからなる安価で化学的および熱安定性に優れたイオン液体を主な対象に、二酸化炭素共存下におけるエンタルピーや溶解熱など熱量データを測定する。

また、二酸化炭素に対するイオン液体の添加効果や溶解性について考察し、イオン液体の二酸化炭素共存下におけるガス膨張率やガス吸収量を測定する。

さらに、イオン液体の構造の相違がガス吸収量や体積膨張率に及ぼす影響を考察し、混合熱量も含めた熱力学物性を総合的に評価する。

(2) 熱交換器の開発および熱伝達特性の評価【平成28年度】

既存のインナーフィン型プレート式熱交換器を二酸化炭素およびイオン液体の混合容器として用いる。2次側にイオン液体を封入してから二酸化炭素を注入することでイオン液体に二酸化炭素を吸収させ、1次側の作動媒体により、2次側を加熱・昇圧し、二酸化炭素サーバに導入(再生)するために必要な圧力に制御する。その加熱温度と圧力との関係から本発電サイクルに供給可能な圧力を評価する。

(3) 熱電素子を備えた二酸化炭素吸収器の熱回収量評価【平成28年度】

既存のインナーフィン型プレート式熱交換器を二酸化炭素とイオン液体との混合容器(吸収器/再生器)として、それらが封入されていない外側のプレートに加熱および冷却用の作動媒体(本研究では水)をそれぞれ流すことにより、熱交換器の外壁面からの排熱を熱電素子によって回収し、その排熱を電気に直接変換できる装置を作製し、熱電素子の出力電圧と加熱および冷却用の水のプレート入口におけるそれぞれの温度との関係の評価した。

(4) 発電サイクルの開発および発電性能評価【平成28年度】

完全密閉型の膨張機を実現することを検討し、従来のタービン式からレシプロ式へ、回転式発電機からリニア式発電機へ変更した。密閉型レシプロ式リニア発電機として2種類考案し、1つ目に考案した発電機には先行特許があることが分かり、さらなる検討の結果、2つ目の独創的な発電機を提案することができた。しかしながら、その発電機を製作する上での技術が未だ乏しく、今後の課題となった。

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

(1) 二酸化炭素+イオン液体混合媒体の熱力学物性測定【平成28年度】

本研究では、100℃以下の低品位熱源を有効利用するために、二酸化炭素とイオン液体を用いた新しい発電サイクルを提案することを目的としており、その発電サイクルを設計・開発するためには、予め、二酸化炭素+イオン液体系の熱力学特性を明らかにする必要がある。具体的には、本研究ではイミダゾリウム系カチオンとトリフロオロメタンスルホニルアミドなどフッ素系アニオンからなる安価で化学的および熱安定性に優れる 1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide [BMIM][TFSA]および 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate [BMIM][PF₆]をイオン液体の候補として考えていることから、CO₂ + [BMIM][TFSA]系ならびに CO₂ + [BMIM][TFSA]系の 100℃以下の熱力学特性を既知とするために、これら2つの系の圧力 P —温度 T —密度 ρ の関係と混合熱、加えて二酸化炭素の2種のイオン液体に対する溶解度などの熱力学物性の測定を行い、サイクル計算のための状態図や物性値表を作成する。

平成27年度は、[BMIM][PF₆] + [BMIM][TFSA]イオン液体混合媒体の粘度および密度の測定を行った。平成28年度は、新たなイオン液体混合溶媒の探索を目的として、イミダゾリウム系カチオンとチオシアネートアニオンからなるイオン液体である 1-Butyl-3-methylimidazolium thiocyanate ([BMIM][SCN])および 1-Butyl-3-methylimidazolium thiocyanate ([EMIM][SCN])の混合媒体の密度 ρ および粘度 η の測定を行った。粘度測定は Anton Paar 社製落球式粘度測定装置 AMVn を用いて、温度 293.15~353.15 K において行い、密度もこの温度範囲に合わせて、同社製振動式密度測定装置 DMA-5000 を使用して測定した。なお、2成分系 [BMIM][SCN] (1) + [EMIM][SCN] (2) の密度および粘度を測定する際には、混合媒体中の [BMIM][SCN] 組成 x_1 を 0.222, 0.397, 0.596 および 0.793 モル分率に調製した。2成分系 [BMIM][SCN] (1) + [EMIM][SCN] (2) の密度および粘度の測定結果を図1に示す。混合媒体中の [BMIM][SCN] 組成 x_1 の変化に伴う粘度の挙動を広い温度範囲で定量的に把握することができた。

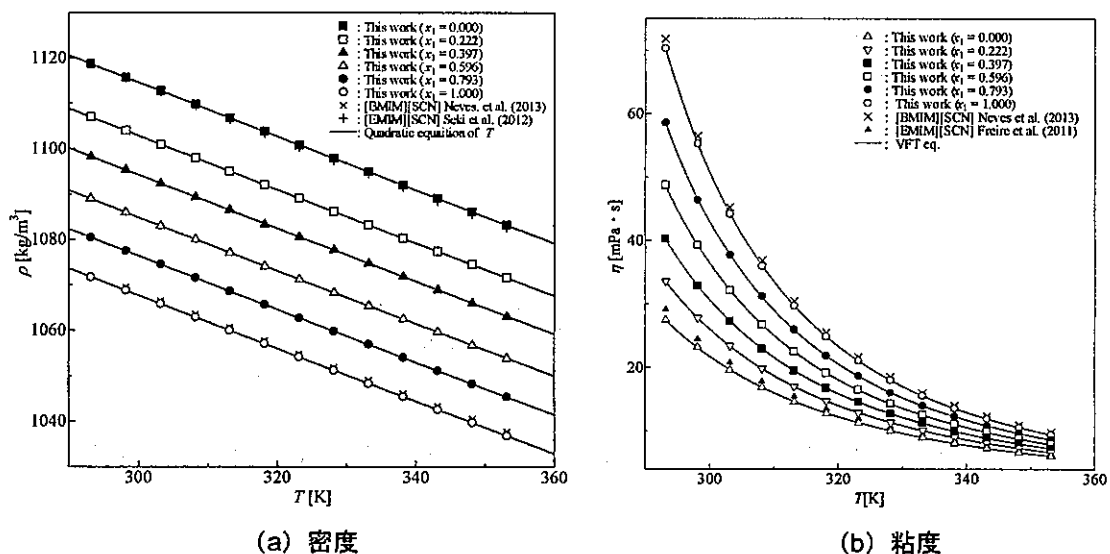


図1 [BMIM][SCN] (1) + [EMIM][SCN] (2)系の密度・粘度

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

研究結果（つづき）

一方、近年再生可能資源を原料としたイオン液体が、環境やライフサイクルに影響を与えないグリーンな溶媒として注目されている。そこで、再生可能資源由来のアニオンを持つ 1-Butyl-3-methylimidazolium acetate ([BMIM][Ac]) および 1-Butyl-3-methylimidazolium lactate ([BMIM][lac]) に着目し、エッセンシャルオイル精製工程での脱テルペン処理プロセスにおける液液抽出の適用溶剤としての検討を目的として、それぞれのイオン液体を含む 3 成分系リモネン+リナロール+[BMIM][Ac] および リモネン+リナロール+[BMIM][lac] の 298.15 K における液液平衡の測定をタイライン法により行った。タイライン法による測定方法は、あらかじめ 2 液相となる組成の 3 成分系リモネン+リナロール+イオン液体を平衡セルに仕込み、298.15 K で 2 時間攪拌および 12 時間静置の後、上相・下相を同時にサンプリングし、それぞれの組成分析を ¹H-NMR により行った。両系の液液平衡の測定結果を図 2 に示す。次に、脱テルペン処理プロセスにおける溶剤としての検討を行うため、得られた液液平衡の実測値よりリナロールにおける分配係数 β および選択度 S をそれぞれ求め、既往の文献で報告されている溶剤との比較を行った。その結果、既往の溶剤と比較して、[BMIM][Ac] と [BMIM][lac] は β 、 S ともに高い値となる傾向を示した。これにより、本研究で検討したイオン液体はエッセンシャルオイル精製工程での脱テルペン処理プロセスにおいて優れた溶剤であると考えられる。二酸化炭素と [BMIM][Ac] または [BMIM][lac] 混合物の熱力学物性測定までには至らなかったが、イオン液体混合媒体の候補の一つとして今後検討を行いたいと考えている。

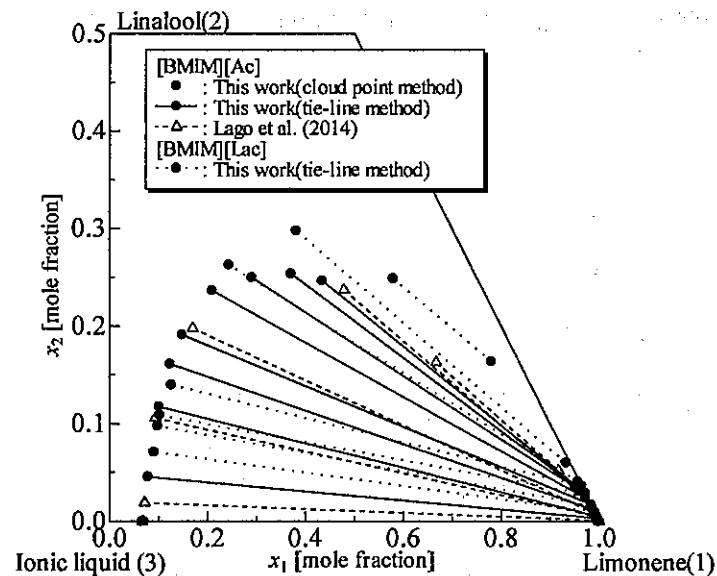


図2 リモネン(1) + リナロール(2) + イオン液体(3)系の 298.15 K における液液平衡

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

研究結果 (つづき)

[Bmim][TFSA]+[Bmim][PF₆]の密度・粘度・二酸化炭素溶解度

昨年度に引き続き、イミダゾリウム系イオン液体[Bmim][TFSA]: 1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide (1)および[Bmim][PF₆]: 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (2)を対象に、両イオン液体を混合した場合の常圧密度・粘度を 273.15~363.15 K で測定し、過剰量をはじめとした熱力学的な検討を進めた。なお、混合組成は、昨年度まで実施した組成 (モル分率 $x_1 = 0.25, 0.50, 0.75$) に加え、イオン液体組成 ($x_1 = 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90$) においても実施し、より細かくデータの挙動を掴むこととした。混合イオン液体の密度は、負の温度依存性を示すとともに、[Bmim][TFSA]の添加量増加に伴い上昇した。粘度は、急激な負の温度依存性を示すとともに、[Bmim][TFSA]の添加量増加に伴い減少した。得られた密度データは二次多項式、粘度データは Vogel-Fulcher-Tammann (VFT)式により相関を試みた結果、相対平均偏差は密度で 0.02%、粘度で 0.14%と、実験データを良好に表すことが確認できた。

さらに、組成 ($x_1 = 0.00, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00$) の混合イオン液体の二酸化炭素溶解度および飽和密度を 313.15 K において測定した。測定結果の一例として、313.15 K における混合イオン液体の二酸化炭素溶解度を図3に示す。今回の測定系では、圧力の増加に伴い二酸化炭素溶解度が增大する典型的な物理吸収の挙動を示した。また、[Bmim][TFSA]添加量がモル分率で 0.25 ずつ増加するのに伴い二酸化炭素溶解度は増加したが、増加幅は一定ではなく、過剰溶解度があることがわかった。一方、イオン液体中の二酸化炭素吸収量を単位体積あたりの濃度 (図4) で評価すると、モル分率基準の二酸化炭素溶解度では 33%の増加であったが、体積濃度基準では 22%の増加に留まった。同時に測定した飽和液密度は、圧力上昇に伴い僅かに減少した一方、気相密度は、同圧下での二酸化炭素密度と一致したため、揮発していないことを確認した。なお、上記の内容については、現在、論文投稿の準備を進めている。

[Emim][TFSA]の二酸化炭素溶解エンタルピー

流通式高圧カロリーメータを用いて、イミダゾリウム系イオン液体 [Emim][TFSA]: 1-Ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide に、二酸化炭素が飽和溶解した際のエンタルピーデータを測定した。313.15 K におけるイオン液体 1 mol 基準の二酸化炭素溶解エンタルピーを図5に示す。溶解エンタルピーは、1 MPa < 3 MPa < 5 MPa の順に増加し、二酸化炭素溶解度データとも良好に一致した。一方、二酸化炭素 1 mol 基準での溶解エンタルピーは、5 MPa < 1 MPa < 3 MPa の順となり、序列が一致しなかった。粘度が大きく異なる二酸化炭素とイオン液体とを高圧セル内で均一に混合できていない可能性は残るが、データの序列が一致しない原因について、現時点では説明できないため、引き続き考察を重ね、論文投稿を目指す。

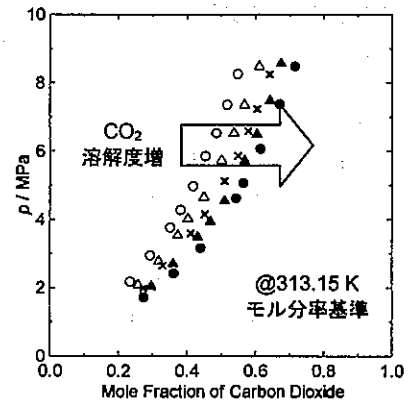


図3 混合イオン液体の CO₂ 溶解度
○: [Bmim][PF₆] ($x_1 = 0.00$),
△: $x_1 = 0.25$, ×: $x_1 = 0.50$, ▲: $x_1 = 0.75$
●: [Bmim][TFSA] ($x_1 = 1.00$)

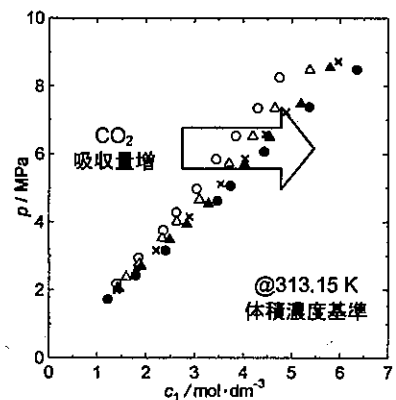


図4 混合イオン液体の CO₂ 吸収量
○: [Bmim][PF₆] ($x_1 = 0.00$),
△: $x_1 = 0.25$, ×: $x_1 = 0.50$, ▲: $x_1 = 0.75$
●: [Bmim][TFSA] ($x_1 = 1.00$)

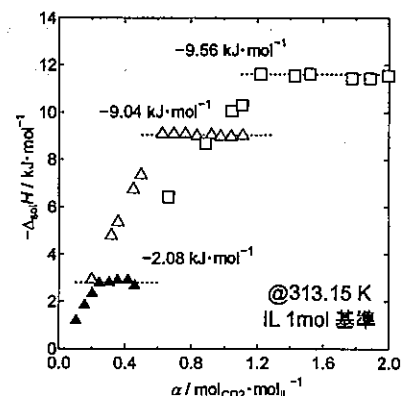


図5 [Emim][TFSA]の CO₂ 溶解エンタルピー
▲: 1 MPa, △: 3 MPa, □: 5 MPa

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

研究結果 (つづき)

(2) 熱交換器の開発および熱伝達特性の評価【平成28年度】

高温・低温熱源を用いて二酸化炭素を加熱・冷却するための熱交換器の開発および性能評価を目的として、加熱時のサーバ内圧力と温度との関係について調査した。

作製した実験装置を図6に、実験に用いたプレート式熱交換器の系統図および内部の概略図を図7 (a) および (b) にそれぞれ示す。図中①～③のプレートには、大気圧下でイオン液体 ([Bmim][TFSA]) を封入してロータリーポンプを用いて約24時間脱気し、その後、二酸化炭素を二酸化炭素ボンベから約3.6 MPaで流入・吸収させ、二酸化炭素とイオン液体との混合媒体とした。また、図中④～⑦には、加熱・冷却用の水を流通させて①～③の混合媒体を任意の温度に調整した。図8に示した $T_{IL+CO_2,b}$ および $T_{IL+CO_2,i}$ の位置において混合媒体の温度を、 $T_{w,iL}$ および $T_{w,oL}$ の位置において加熱・冷却用の水のプレート入口および出口の温度を、T型熱電対により計測した。また、混合媒体が封入されているプレート内の圧力を圧力計により計測した。

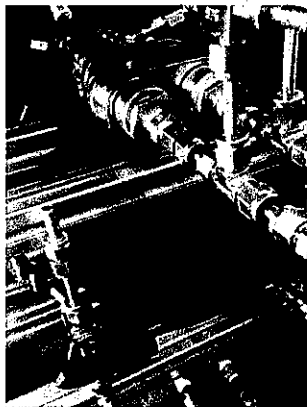


図6 実験装置

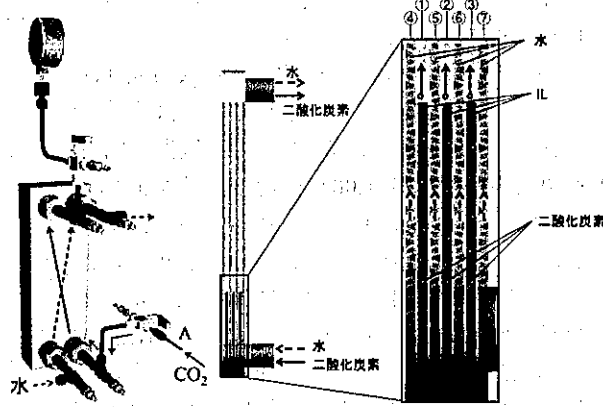


図7 (a) 系統図

(b) 概略図

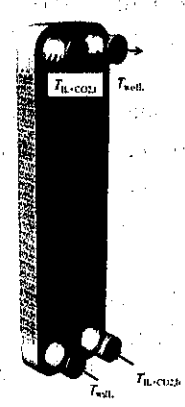


図8 温度の計測点

混合媒体および加熱水の温度変化を図9に示す。混合媒体の温度 ($T_{IL+CO_2,b}$ および $T_{IL+CO_2,i}$) は加熱水の温度上昇とともに上昇し、加熱水の温度が定常になっている時間帯ではほぼ一定になっていることが確認できる。混合冷媒の圧力 (p_{ab}) と温度 ($T_{IL+CO_2,b}$) との関係を図10に示す。イオン液体を封入し、二酸化炭素を注入した初期圧力は3.6 MPaである。圧力は温度の増加に伴って上昇する傾向を示した。本実験の混合媒体の最高温度40°Cにおける圧力は5.5 MPaであり、初期圧力との圧力差は約2 MPaであった。また、実験で使用した混合媒体と同サイズの熱交換器を使用して、二酸化炭素のみを加熱および冷却する場合は、熱交換器内部の容積が2倍になり、圧力は半分になると考えられるため、発電に利用可能な圧力差は1 MPa程度と試算される。

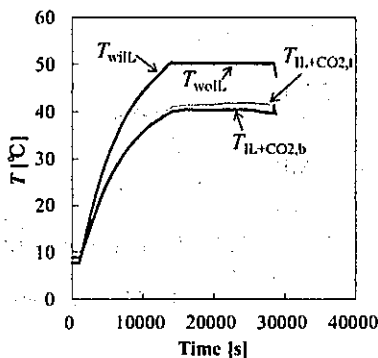


図9 混合媒体および加熱水の温度

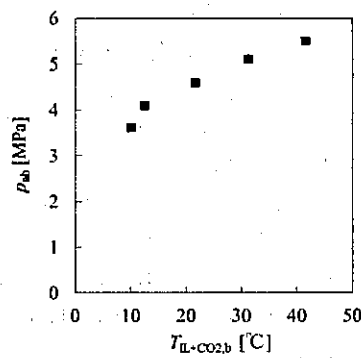


図10 混合媒体の圧力と温度との関係

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：工学部	氏名：佐々木 直栄
----------	-----------

研究結果（つづき）

（3）熱電素子を備えた二酸化炭素吸収器の開発および熱回収量評価【平成28年度】

熱電素子を備えた二酸化炭素とイオン液体との混合容器の外観を図11に示す。プレート式熱交換器内には、充填したイオン液体内を二酸化炭素が通過するもの（吸収器／再生器）と二酸化炭素のみが通過するもの（供給器／回収器）とがある（図12参照）。また、それらの気液が充填されていないプレートに加熱・冷却用の水をそれぞれ流通させ、イオン液体および二酸化炭素を昇降温させた。プレート式熱交換器（7段）2台を作動媒体流入出側とは反対側の面を向い合せにし、その間に熱電素子（72 mm×72 mm×5 mm）を3枚重ね4段設置した（図12参照）。

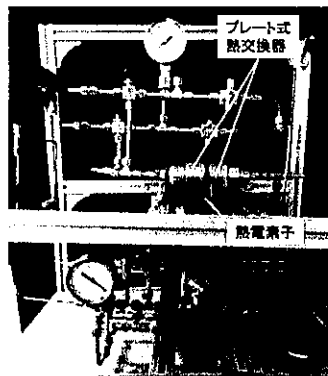


図11 熱電素子を備えた混合容器

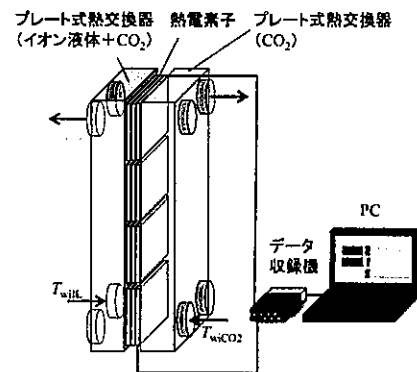


図12 出力電圧測定の大略図

熱電素子の出力電圧 V_{TE} [V]、加熱水入口温度 T_{wiLL} および冷却水入口温度 T_{wiCO2} を図13に示す。熱電素子の出力電圧が正および負の値を示していることがわかり、その正と負とが入れ替わる経過時間（図中 $t_{\Delta T=0}$ ）において、加熱水および冷却水の入口温度が逆転するタイミングと同等のタイミングであることがわかる。この原因として、熱電素子はP型とN型との接合部に温度差を与えることで、キャリアが熱流と同じ方向に移動して起電力が生じるため、高温側と低温側とが逆転すると出力電圧もそれに伴って反転するためである。この結果から、加熱水と冷却水との温度が逆転するタイミングと出力電圧の正負が入れ替わるタイミングとが同程度であり、熱応答が非常に良く、排熱回収を効率的に行うことができると考えられる。また、加熱および冷却水が定温の場合は、熱電素子からの出力電圧も定常的になることがわかり、蓄電池などに電気エネルギーを蓄えることにより必要に応じて電気を使用でき、昇圧回路などを用いることで、高電圧の電源として用いることも可能と考えられる。

熱電素子の出力電圧 V_{TE} [V] と加熱水および冷却水の温度差 ΔT [K] との関係を図14に示す。この結果から、出力電圧の絶対値は、温度差の増加に伴って直線的に増加する傾向を示し、温度差 50 K において 12 V 程度であった。

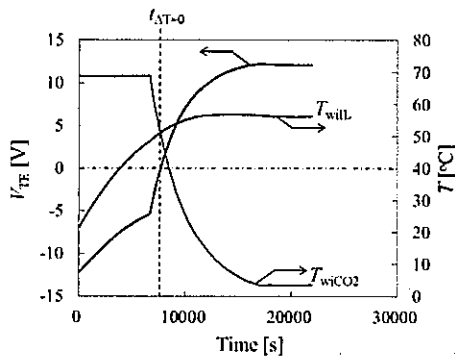


図13 出力電圧、加熱水および冷却水入口温度

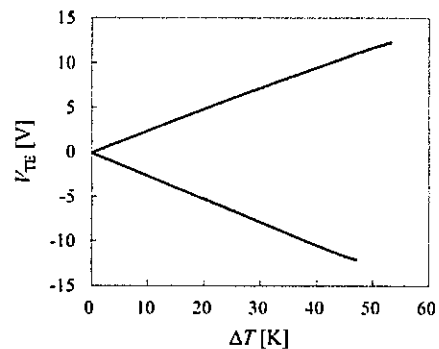


図14 出力電圧と温度差との関係

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

研究結果 (つづき)

(4) 発電サイクルの開発および発電性能評価【平成28年度】

1つ目の密閉型レシプロ式リニア発電機の概略図を図15に示す。円筒容器の内側にはその内径とほぼ同じ磁石が左右に自由に動くことが出来るようになっており、円筒容器の外側にはコイルを巻くことにより、左右に動く磁石の磁界の変化によってコイルに電流が流れる仕組みである。磁石を動かすために、高温の熱源により高圧になった作動流体の二酸化炭素が、電磁弁の開閉により磁石の左右の空間に放出され、磁石を介して仕事をした後、イオン液体で二酸化炭素を吸収することで低圧となる容器側へ電磁弁の開閉により放出される。この構造により、軸受けを必要とするタービン式の発電機とは異なり、作動流体の漏れがなくなる。

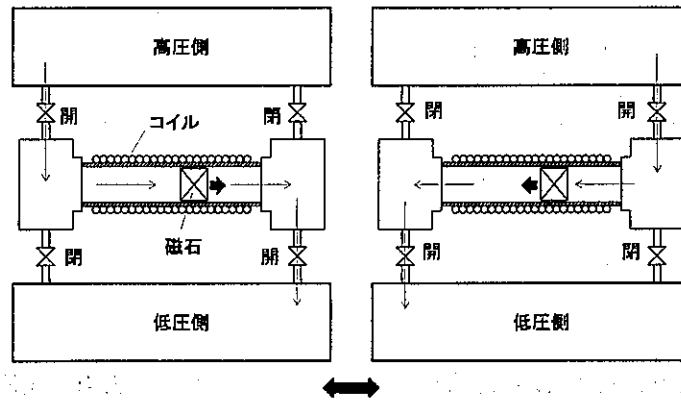


図15 密閉型レシプロ式リニア発電機(その1)の概略図

図15の構造は比較的単純であり、図16のように容易に試作できる。円筒容器には、市販の1インチ配管を用いて、その両端を1/4インチの変換継手としており、1インチ配管の内径が20mmに対して、外径が19mmのネオジウム磁石を挿入し、配管の外側には導線を巻き、コイルとしている。発電の試験として、配管の右側から窒素ガスを5気圧(0.5MPa)ほど供給し、磁石を左に移動させたときの電流の出力を測定した。その測定結果を図17に示す。測定結果の縦軸は、電流値とコイルの抵抗値から電力に換算した値であり、プラス側の値が窒素ガスにより磁石を駆動させたときの出力である。なお、マイナス側の値は、重力によって磁石を右側に戻したときの出力である。これにより、窒素ガスに替わり、本研究の二酸化炭素を作動流体として発電できることを確認したが、同時にこの構造の特許を調べていたところ、先行特許があることが分かり、さらには磁石と配管内径とのクリアランスによる圧力損失および摩擦抵抗が生じることも明らかになったため、開発の継続を断念した。

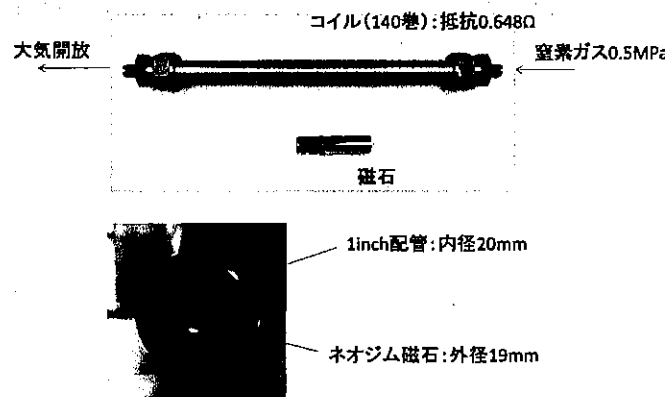


図16 密閉型レシプロ式リニア発電機(その1)の試作品

部科校名：工学部

氏名：佐々木 直栄

研究結果（つづき）

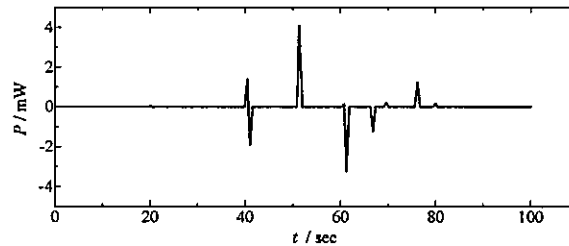


図 17 密閉型レシプロ式リニア発電機（その 1）の試作品による発電実験結果

2つ目の密閉型レシプロ式リニア発電機の概略図を図 18 に示す。2つ目の発電機は、磁石と配管内径とのクリアランスによる圧力損失や摩擦抵抗が生じる課題も考慮して考案し、磁石をベローズの先端に固定し、ベローズ内外の作動流体の圧力差を利用して上下させ、発電するものとした。このとき、ベローズの伸縮を鉛直方向とし、磁石と配管の摩擦も無いようにしている。ただし、伸縮性のあるベローズを選定することができず、試作することができなかつたため、今後の課題となってしまった。しかしながら、この構造による先行特許が今のところ見つからず、現在特許の申請中である。

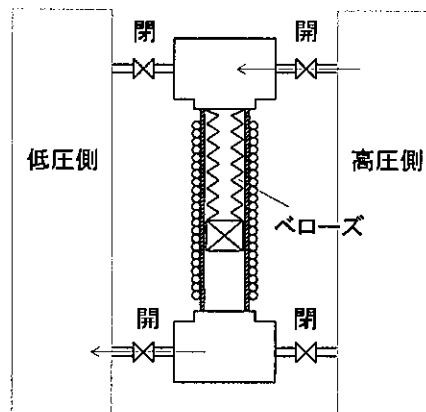


図 18 密閉型レシプロ式リニア発電機（その 2）の概略図

課題番号	総 16-014
	総 15-010

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 27 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 岡山 吉道



所属・資格 医学部・准教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 疾患特異的ヒトマスト細胞のフェノタイプの解析とフェノタイプの変化の機序の解明		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 岡山吉道	医学部・准教授	マスト細胞実験、分子生物学実験、実験総括
○研究分担者 照井正	医学部・教授	慢性蕁麻疹実験指導
千島史尚	医学部・准教授	ヒト脱落膜細胞実験
斎藤修	医学部・准教授	ヒト滑膜細胞実験
高橋恭子	生物資源科学部・准教授	動物実験、皮膚マスト細胞実験
下川敏文	(医学部・助教) (平成28年6月30日退職)	分子生物学実験
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
平成28年度科学研究費助成事業 基盤研究C 研究課題名：C/EBPαの新規C末端機能領域を介した顆粒球系細胞分化経路の分子機構の解明（研究代表者 下川敏文）採択		
平成28年度科学研究費助成事業 基盤研究C 研究課題名：Periostinによるマスト細胞の活性化とその制御機構の解明（研究代表者 布村聡）採択		
平成29年度科学研究費助成事業 基盤研究C 研究課題名：慢性特発性蕁麻疹における自己反応抗体の役割の解明（研究代表者 照井正、研究分担者 岡山吉道）採択		
平成29年度科学研究費助成事業 若手研究B 研究課題名：慢性特発性蕁麻疹における皮膚マスト細胞のMrGX2発現上昇の機序の解明（研究代表者 藤澤大輔、研究協力者 岡山吉道）採択		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 可 否 いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：医学部

氏名：岡山吉道

4 研究目的

我々は、ヒト関節滑膜のマスト細胞が IgG 受容体を発現し、関節リウマチ患者では、免疫複合体の刺激によってマスト細胞が多量の TNF- α を産生すること、重症の慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞が G タンパク共役型受容体のひとつである Mas-related gene X2 (MrgX2) を高く発現しており、神経ペプチドや好酸球顆粒タンパクをリガンドとしてヒスタミンを遊離することを報告した。すなわち、マスト細胞は IgE 受容体のみならず他の受容体を介して活性化される。IgG 受容体や MrgX2 の発現はマスト細胞の存在する微小環境によって影響を受けていると考えられることから、今回我々は、疾患特異的マスト細胞のフェノタイプの解析として関節リウマチ、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎患者のマスト細胞と脱落膜マスト細胞を用いて解析し、さらにフェノタイプの変化の機序と病態への関与を明らかにし、新規治療薬の開発に資する研究を行うことを目的とした。

目的 1. 疾患特異的マスト細胞のフェノタイプを同定すること。

慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ病変部におけるマスト細胞および子宮脱落膜マスト細胞のフェノタイプを同定し、その性状を解析することを目的とした。

目的 2. 疾患特異的にマスト細胞がフェノタイプを変える機序の解明を行うこと。

- 1) 重症慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞における MrgX2 の強発現の機序の解明を行うこと。
- 2) アトピー性皮膚炎の皮膚マスト細胞における Fc ϵ RI β 鎖の強発現の機序の解明を行うこと。
- 3) 関節リウマチ患者の病変滑膜マスト細胞における COX1、COX2、LTC4S 及び TBXAS1 の強発現の機序の解明を行うこと。

目的 3. 疾患特異的にマスト細胞に発現している分子の病態への関与を解析すること。

慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ病変部におけるマスト細胞および子宮脱落膜マスト細胞において疾患特異的に発現している分子の病態への関与を解析することを目的とした。

5 研究概要

目的 1. 疾患特異的マスト細胞のフェノタイプを同定すること。

- 1) 慢性蕁麻疹: 皮膚マスト細胞を線維芽細胞と共培養することによって発現を増強する MrgX2 以外の遺伝子を DNA チップで同定し、蕁麻疹の病態に関連する分子を選出し、実際の慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞で発現しているかを免疫組織化学染色で確認した。
- 2) アトピー性皮膚炎: アトピー性皮膚炎の 95%のマスト細胞は Fc ϵ RI β 鎖を発現しており、乾癬ではわずか 8%のマスト細胞が Fc ϵ RI β 鎖を発現していた。
- 3) 関節リウマチ: 関節リウマチ患者と変形性膝関節症の病変滑膜マスト細胞に発現している遺伝子を DNA チップで比較した。
- 4) 脱落膜マスト細胞: ヒト脱落膜由来の培養マスト細胞を樹立した。妊娠中絶の脱落膜由来マスト細胞の組織特異性を調べるため DNA chip で検討する。

目的 2. 疾患特異的にマスト細胞がフェノタイプを変える機序の解明を行うこと。

- 1) 重症慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞における MrgX2 の高発現の機序: 皮膚マスト細胞を線維芽細胞と共培養し、MrgX2 の発現がさらに上昇するのかを検討した。
- 2) アトピー性皮膚炎の皮膚マスト細胞における Fc ϵ RI β 鎖の高発現の機序: 上皮細胞からの IL-33 や TSLP による成熟が Fc ϵ RI β 鎖の高発現に関与していると仮説を立て研究を行った。
- 3) 関節リウマチ患者の病変滑膜マスト細胞における COX1、COX2、LTC4S 及び TBXAS1 の強発現の機序の解明: 変形性膝関節症の滑膜マスト細胞を関節リウマチ患者の滑膜線維芽細胞と共培養し、そのフェノタイプの変化を検討した。

目的 3. 疾患特異的にマスト細胞で発現している分子の疾患の病態への関与を解析すること。

- 1) 重症慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞の MrgX2 の病態への関与の解析を行った。
- 2) アトピー性皮膚炎の皮膚マスト細胞に高発現している Fc ϵ RI β 鎖の病態への関与の解析を行った。
- 3) 関節リウマチ患者の病変滑膜マスト細胞における COX1、COX2、LTC4S 及び TBXAS1 の病態への関与の解析を行った。
- 4) 脱落膜由来マスト細胞に特異的に発現している分子と妊娠の維持との関係を調べる。

部科校名：医学部

氏名：岡山吉道

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

結果1. 疾患特異的マスト細胞のフェノタイプの同定

1) 慢性蕁麻疹:

皮膚マスト細胞を皮膚線維芽細胞と共培養する実験準備としてヒトの皮膚線維芽細胞の培養系を確立した。皮膚マスト細胞は、入手数が少ないため、臍帯血由来培養マスト細胞と皮膚線維芽細胞の培養実験を開始したが、臍帯血由来培養マスト細胞における MrgX2 発現は構成的に高く有意な発現上昇は見られず、細胞表面上の MrgX2 の発現の低い末梢血由来培養マスト細胞を用いて、皮膚線維芽細胞の培養実験を開始した。

2) アトピー性皮膚炎:

アトピー性皮膚炎と疾患コントロールである乾癬患者の皮膚組織の FcεRIβ鎖の発現を免疫組織化学染色にて調べたところ、アトピー性皮膚炎患者ではマスト細胞数が有意に増加しているのみならず、FcεRIβ鎖の発現が有意に増加していた。

3) 関節リウマチ:

関節リウマチ患者と変形性膝関節症の病変滑膜マスト細胞に発現している遺伝子を DNA チップで比較した。関節リウマチ患者マスト細胞は *COX1*、*COX2*、*LTC4S* 及び *TBXAS1* を変形性膝関節症のマスト細胞と比較して有意に高く発現していることを発見した(未発表)。Real-Time RT-PCR にてその結果を確認した。一方、prostaglandin E synthase (PTGES) の発現量は低く、有意差は見られなかった。造血型 prostaglandin D synthase である H-PGDS の発現量を測定したが有意差は見られなかった。IgE 依存性刺激において、PGD₂ 産生量は RA マスト細胞の方が有意に高かった。一方 LTB₄ 産生量は OA マスト細胞で高い傾向にあった。IgG 依存性刺激において PGD₂ 産生量は RA マスト細胞の方が有意に高かった。したがって、OA および RA マスト細胞は、異なった性質を有していることが明らかになった。

4) 脱落膜組織マスト細胞:

脱落膜組織の蛍光免疫組織化学染色法による観察ではマスト細胞は、母体面に多く存在していた。ヒト脱落膜マスト細胞を酵素的に分散させる方法を確立した。脱落膜 CD117⁺FcεRIα⁺マスト細胞のフェノタイプは、tryptase と chymase の両者の発現を認め MC_{TC} type であった。妊娠初期ヒト脱落膜からマスト細胞を分離し、SCF と IL-6 を用いて 12 週間培養するとほぼ 100% の純度のマスト細胞が得られた。脱落膜分離直後のマスト細胞および培養マスト細胞の両者で IgE 依存性の刺激で脱顆粒が惹起された。また、両者のマスト細胞を電顕で観察したところ顆粒の形態は類似していた。GeneChip で両者を比較解析予定である。

結果2. 疾患特異的にマスト細胞がフェノタイプを変える機序の解明

1) 重症慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞における MrgX2 の高発現の機序の解明:

ヒト上皮細胞由来サイトカインである thymic stromal lymphopoietin (TSLP) および IL-33 は慢性蕁麻疹の上皮細胞で発現が上昇しているという報告(Br J Dermatol. 2015;172(5):1294-302)があるが、これらサイトカインは MrgX2 の発現を増強しなかった。さらに皮膚マスト細胞に、substance P、histamine、dexamethasone、histamine receptor 1 antagonist 及び histamine receptor 2 antagonist を添加し、MrgX2 の発現を検討したが明らかな変化はなかった。

2) アトピー性皮膚炎の皮膚マスト細胞における FcεRIβ鎖の高発現の機序の解明:

アトピー性皮膚炎の上皮細胞においては TSLP が高発現していることが知られている。そこで、TSLP がヒトのマスト細胞の FcεRIβ鎖発現を増強するかどうかを調べた。TSLP をマスト細胞に添加し、5 日間で FcεRIβ鎖タンパクの発現が増強された。しかしながら TSLP mRNA の有意な発現増強はみられなかった。現在、単に細胞が成熟したためかどうかを確認している。

3) 関節リウマチ患者の病変滑膜マスト細胞における *COX1*、*COX2*、*LTC4S* 及び *TBXAS1* の強発現の機序の解明:

OA と RA マスト細胞でみられた PTGS1、PTGS2、LTC4S および TBXAS1 mRNA の発現量の差が線維芽細胞でもみられるかどうかを検討するため OA 患者、RA 患者の滑膜から単離、培養した線維芽細胞の遺伝子発現量を定量的 RT-PCR 法で測定した。RA 線維芽細胞において PTGS1、PTGS2、TBXAS1 及び LTC4S mRNA の発現量は OA 線維芽細胞と同程度であった。また OA および RA 線維芽細胞培養上清中の PGD₂ 量を測定し

部科校名：医学部

氏名：岡山吉道

研究結果 (つづき)

たが EIA 検出感度以下であった。マスト細胞の顆粒成熟や細胞表面分子の発現は、微小環境に存在する線維芽細胞に影響を受けることが報告されている。これらの報告から、RA と OA マスト細胞の脂質メディエーター合成酵素発現の違いは、病態局所の滑膜を構成する線維芽細胞に依存しているという仮説を立てた。その仮説を検証するために、OA 由来培養マスト細胞と RA 由来線維芽細胞を共培養した。マスト細胞と線維芽細胞間の相互作用によって PTGS1、PTGS2、TBXAS1 および LTC4S mRNA の発現量に変化があるかどうかを調べた。OA マスト細胞を RA 線維芽細胞と共培養しても PTGS1、PTGS2、TBXAS1 及び LTC4S mRNA の発現量に変化は見られなかったことから、両マスト細胞の性質の違いは、線維芽細胞に起因しないことが示唆された。次に遺伝子発現を制御する因子として、miRNA が重要な役割を担っていることが知られている。OA と RA マスト細胞に発現量の差がみられた遺伝子群を制御する miRNA の発現を解析するために、OA3 ドナーと RA3 ドナーを用いて miRNA chip 解析を行った。その結果、OA マスト細胞の方が、RA マスト細胞より 3 倍以上発現量が高い miRNA を 20 個見出した。これら 20 個の miRNA のうち PTGS2 の発現制御に寄与する miRNA は miR199a-3p であった。実際に miR-199a-3p の発現に、RA および OA マスト細胞間で違いが見られるかを検証するために、15 ドナーの OA マスト細胞と 9 ドナーの RA マスト細胞における miR-199a-3p の発現を定量的 RT-PCR 法で比較した結果、OA マスト細胞の方が、miR-199a-3p の発現が高い傾向にあったが有意差を認めなかった。しかしながら、miR-199a-3p と PTGS2 の発現量の相関を調べたところ OA マスト細胞では相関がなかったが、RA マスト細胞では負の相関がみられた (図 1)。関節液中の PGD_2 量は、RA の方が有意に高かったのに対し、 PGE_2 量は両群間に有意な差は見られなかった。

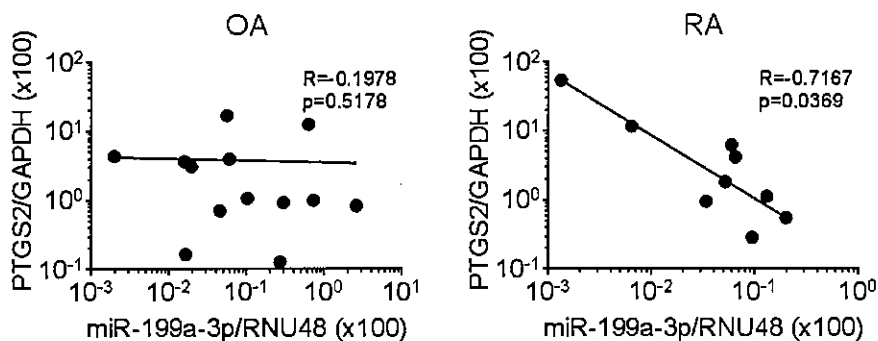


図 1. OA と RA 患者の滑膜マスト細胞における miR-199a-3p と PTGS2 発現量の相関

結果 3. 疾患特異的にマスト細胞で発現している分子の疾患の病態への関与の解析

1) 重症慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞の MrgX2 の病態への関与の解析。

MrgX2 は、substance P のみならず好酸球顆粒タンパクの中の major basic protein と eosinophil cationic protein の受容体であることを発見した。すなわち好酸球炎症の場においてもマスト細胞が活性化されることを示唆している。さらに、neuropeptide である hemokinin-1 が MrgX2 のリガンドであり、マスト細胞の脱顆粒を惹起することを見出した。さらに慢性蕁麻疹患者の血清中の hemokinin-1 の濃度は、健常人と比較して有意に高いことがわかった。さらに hemokinin-1 の慢性蕁麻疹患者の血清中の濃度は、抗 FcεRI IgG 自己抗体濃度と有意な負の相関を示し、自己免疫性慢性蕁麻疹とは、別のカテゴリーに属することが示唆された。すなわち、MrgX2 は慢性蕁麻疹患者のマスト細胞に高発現することにより、症状の増悪に深く関与していることが示唆された。

2) アトピー性皮膚炎の皮膚マスト細胞に高発現している FcεRI β鎖の病態への関与の解析。

FcεRI β鎖の発現をノックダウンさせると、マスト細胞の脱顆粒は抑制されるため、アトピー性皮膚炎患者のマスト細胞は、IgE 依存性の刺激に対し反応性が亢進していることがわかった。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科校名：医学部

氏名：岡山吉道

研究結果（つづき）

3) 関節リウマチ患者の病変滑膜マスト細胞における *COX1*、*COX2*、*LTC4S* 及び *TBXAS1* の病態への関与の解析。

Fc 受容体を介する刺激で関節リウマチ患者の滑膜マスト細胞がより多量の PGD_2 を産生することが関節リウマチに病態にどのように関与しているのかを検討している。関節リウマチ患者の滑膜組織での PGD_2 産生細胞はマスト細胞のみでなく滑膜線維芽細胞やマクロファージも産生細胞である。実際に関節滑液中の PGD_2 量を測定すると、関節リウマチ患者で有意に高いことが分かった。 PGD_2 受容体および PGD_2 合成酵素の欠損マウスを用いた研究から PGD_2 、特に HPGDS 由来の PGD_2 は炎症の抑制効果を持つことが示されている。その機序としては① PGD_2 が樹状細胞表面の DP1 を介して樹状細胞の遊走と機能を抑制し、結果として T 細胞機能を抑制すること、② PGD_2 の分解産物である 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J_2 (15d-PG J_2) が peroxisomeproliferator-activated receptor (PPAR) γ 依存性および非依存性の系を介して好中球の遊走を抑制することによって炎症を抑制すること、③ 炎症の際に T 細胞と B 細胞から産生される IL-10 を増加させ、マクロファージから産生される炎症性サイトカイン TNF- α を低下させることが示唆される。実際、関節炎マウスモデルにおいて、 PGD_2 受容体の阻害薬、 PGD_2 受容体欠損マウスを用いた報告からも PGD_2 は炎症抑制効果をもつことが示唆される。これらの報告と本研究の結果から、RA マスト細胞が免疫複合体の刺激によって過剰な PGD_2 を産生することにより、RA の炎症を抑制している可能性が示唆された。

課題番号	総 16-016
------	----------

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29年 5月 8日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 相澤志保子



所属・資格 医学部・准教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 結核を中心とした感染制御のための新規ワクチン開発と免疫学的評価		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 相澤志保子	医学部・准教授	研究の総括、新規組換え BCG ワクチンの免疫誘導能の解析
○研究分担者 中西照幸	生物資源科学部・教授 (平成 29年 3月 31日退職)	哺乳類以外への BCG ワクチンの応用
早川 智	医学部・教授	経口ワクチンの開発と腸内細菌叢の解析
江角真理子	医学部・教授 (研究所) (平成 29年 3月 31日退職)	遺伝子組換えによる効果的なワクチンの設計
須崎 愛	医学部・准教授 (研究所)	抗サイトカイン療法による結核再燃の解析と予防
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
科研費 基盤研究 (C) 研究課題名「ライソゾーム逸脱型 BCG-Tokyo 新規ワクチン開発と免疫学的評価」 平成 29年度～平成 31年度 研究代表者 本多三男 研究分担者 相澤志保子 研究課題番号 17K10035		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 可 否 いずれかを○で囲んでください。
 否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：医学部

氏名：相澤志保子

4 研究目的

結核、HIV/AIDS、マラリアは三大感染症と称され、早急な国境を超えた対策が必要とされており、なかでも、結核は空気感染するため、感染防御対策が重要である。結核に対する唯一のワクチンである BCG は、20 世紀の初頭から、全世界で使用されており、安全性が高く、安価で安定供給できる。しかし、BCG は小児の結核の重症化予防には効果的であるが、成人においては十分な結核発症予防効果がない。したがって、より効果的な結核ワクチン開発が求められており、多くの新規結核ワクチン開発が進められているが、実用化には至っていない。結核菌は細胞内寄生菌であるため、有効な結核防御には特異的細胞性免疫の誘導が重要である。我々は、現行の BCG ワクチンは結核特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞を誘導するが、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞は誘導しないことを明らかにした。すなわち、既存の BCG は結核特異的 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞の誘導が不十分である可能性がある。そこで、効率の良い免疫誘導を目指して、結核菌が感染後早期に生体内で大量に分泌するタンパク質の一つである Ag85B を標的抗原として、組換え BCG ワクチン (rBCG-Ag85B) を開発した。本研究の目的は動物モデルを用いて、このワクチンの有効性と感染防御機構の解析を行うことである。また、近年結核に類似の症状を呈する非結核性抗酸菌症患者が、日本を含む世界各国で増加している。Ag85B はさまざまな抗酸菌に共通する分泌タンパクであるため、この組換え BCG ワクチンの非結核性抗酸菌症予防への応用もあわせて検討した。

5 研究概要

1. 新規組換え BCG ワクチン (rBCG-Ag85B) により誘導される免疫能の解析・エピトープマッピング
新規組換え BCG ワクチン (rBCG-Ag85B) をマウス (C57BL/6j, BALB/c, CB6F1/slc) に接種し、Ag85B の DNA ワクチンをブースト接種した。最終接種の 2 週間後に解剖し、脾細胞を *in vitro* にて結核抗原で刺激し、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞それぞれが産生するサイトカイン (TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 など) をフローサイトメトリーで測定した。サイトカイン産生細胞の CD127 の発現もあわせて検討した。MHC のハプロタイプが異なる 2 つの系統のマウスで、rBCG-Ag85B 特異的 T 細胞の誘導が異なることが明らかとなっている。すなわち、C57BL/6j (H-2: b/b) では CD4T 細胞が誘導され、BALB/c (H-2: d/d) では CD8T 細胞が誘導される。そこで、オーバーラッピングペプチドを用いてエピトープマッピングを行い、CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞それぞれの特異的な機能性エピトープを同定した。さらに、マウスの MHC クラス I 分子には H-2D、H-2K、H-2L のサブクラスが存在するためこれらの blocking antibody を用いて、抗原提示に使用されているサブクラスを明らかにした。また、C57BL/6j と BALB/c の F1 (CB6F1/slc, H-2: b/d) を用いて、rBCG-Ag85B 特異的 T 細胞の誘導を観察した。
2. rBCG-Ag85B の結核感染防御能の評価
マウス (C57BL/6j, BALB/c, CB6F1/slc) を ① BCG 接種群、② rBCG-Ag85B 単独接種群、③ rBCG-Ag85B+Ag85BDNA ワクチン群、④ 対照群の 4 グループにわけ、それぞれ接種後に結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* Erdman 株を噴霧感染させた。6 週後に解剖し、肺、脾臓中の生菌数を解析した。
3. rBCG-Ag85B の非結核抗酸菌症予防への応用
新規組換え BCG ワクチン (rBCG-Ag85B) をマウス (C57BL/6j, BALB/c, CB6F1/slc) に接種し、Ag85B の DNA ワクチンをブースト接種した。最終接種の 2 週間後に解剖し、脾細胞を *in vitro* にて *M. kansasii*、*M. leprae* 由来のエピトープペプチドで刺激し CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞それぞれが産生するサイトカイン (TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 など) をフローサイトメトリーで測定した。

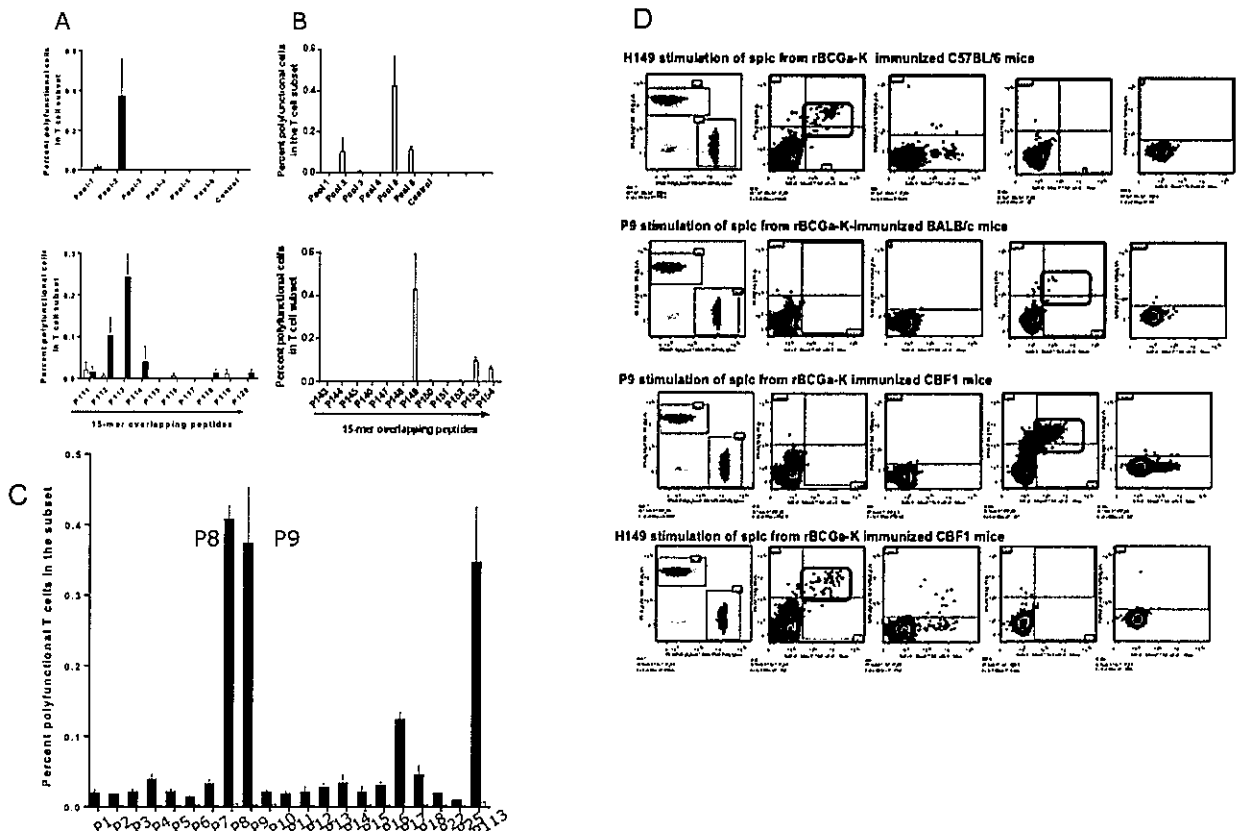
部科校名：医学部

氏名：相澤志保子

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

1. 新規組換え BCG ワクチン(rBCG-Ag85B)により誘導される免疫能の解析・エピトープマッピング
 rBCG-Ag85B を MHC ハプロタイプの異なる BALB/c (H2: d) と C57BL/6j (H2: b) に接種し免疫応答を解析した。rBCG-Ag85B もしくは BCG 接種 3 週間後から booster として Ag85B-DNA ワクチン、もしくはコントロール DNA を 2 週間隔で 3 回接種した。最終の接種から 2 週間後に脾細胞を *in vitro* において Ag85B のプールペプチドで刺激し、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 を産生する CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞をフローサイトメトリーで検出した (細胞内サイトカイン染色)。なお、2 種類以上のサイトカインを産生する T 細胞を polyfunctional effector T 細胞とした。既存の BCG 接種では、polyfunctional CD8 陽性 effector T 細胞は検出されなかった。一方、rBCG-Ag85B 接種では BALB/c において polyfunctional CD8 陽性 T effector 細胞が検出された。そこで、それぞれのマウスの系統においてエピトープマッピングを行った。その結果、C57BL/6j における polyfunctional CD4 陽性 effector T 細胞を誘導するエピトープを見出し、既知の CD4 エピトープと同一であることを確認した (図 1B, P149)。しかし、BALB/c ではこの CD4 エピトープペプチド刺激による polyfunctional CD4 陽性 effector T 細胞の誘導はみられなかった。一方、BALB/c においては polyfunctional CD8 陽性 effector T 細胞を誘導可能である新規のエピトープを発見した (図 1A, 図 1C, P8, P9)。しかし、C57BL/6j においては、このエピトープによる CD8 陽性 T 細胞の誘導はみられなかった。そこで、これらのマウスの F1 世代である CB6F1/slc (H2: b/d) の免疫応答を同様に解析したところ、CD4、CD8 共に polyfunctional effector T 細胞が誘導された。特に、polyfunctional CD8 陽性 effector T 細胞に関しては、BALB/c よりも強い誘導がみられた (図 1D、赤で囲った部分が polyfunctional T 細胞である)。この結果から、新規組換え BCG ワクチンである rBCG-Ag85B は、既存の BCG に比べて効率よく CD8 陽性 T 細胞、すなわち結核菌特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導できることが明らかとなった。また、抗原特異的 CD8 細胞の強い誘導には、同一の抗原特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞の存在が重要であることが示唆された。

図 1



部科校名：医学部

氏名：相澤志保子

研究結果（つづき）

次に、マウスの MHC クラス I 分子には H-2D、H-2K、H-2L のサブクラスが存在するため、これらを発現させた細胞、もしくは blocking antibody を用いて、抗原提示に使用されている MHC クラス I のサブクラスを調べた。C57BL/6j 由来の細胞であるため H2 が b である C1498 細胞に H-2D^d、H-2K^d、H-2L^d を発現させた細胞（米国 NIH Marglies 博士より分与いただいた）にそれぞれ CD8 エピトープペプチドを加え 2 時間培養した後洗浄し、rBCG-Ag85B/Ag85 DNA を接種した BALB/c もしくは CB6F1/slc マウスの脾細胞を刺激した。その結果、H-2K^d+CD8 エピトープペプチドで刺激した場合のみ、CD8 陽性 T 細胞中にサイトカイン産生細胞を認めた。一方、H-2D^d、H-2K^d、H-2L^d の blocking antibody 存在下に rBCG-Ag85B/Ag85 DNA を接種した BALB/c、もしくは CB6F1/slc マウスの脾細胞を CD8 エピトープペプチドで刺激した場合には、anti-H-2K^d antibody を加えると CD8 陽性 T 細胞中のサイトカイン産生細胞がみられなくなった。以上の結果から、我々が発見した CD8 エピトープペプチドは H-2K^d に抗原提示されることが明らかになった。この結果をふまえて、テトラマーを作成した。このテトラマーを用いてさらなる詳細な解析をすすめている。

ワクチンの実用化にむけてヒトにおける免疫学的解析を行う必要があるが、ヒトとマウスの MHC には対応関係がないといわれている。そこで、マウスで同定した新規の CD8 エピトープと既知のマウス CD4 エピトープがヒトにおいてもエピトープとして機能するか検討した。結核治癒後の患者は結核菌に対する免疫記憶を有していると考えられるので、日本大学病院倫理委員会の承認と、書面で患者の同意を得た後に、結核治癒後の患者から末梢血を 4mL 採血した。末梢血単核球 (PBMCs) を分離し、CD4、CD8 エピトープペプチド、Ag85B のプールペプチドで in vitro にて刺激後に TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 を産生する polyfunctional CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞をフローサイトメトリーで検討した（細胞内サイトカイン染色）。現時点では、症例数が少ないため、有意な結果は得られていないが、今後症例数を重ねて検討を続ける予定である。

2. rBCG-Ag85B の結核感染防御能の評価

マウス (C57BL/6j、BALB/c、CB6F1/slc) を①BCG ワクチン接種群、②rBCG-Ag85B ワクチン単独接種群、③rBCG-Ag85B/Ag85B-DNA ワクチン群、④対照群の 4 グループにわけた。rBCG-Ag85B/Ag85B-DNA ワクチン群では rBCG-Ag85B ワクチン接種 3 週間後から booster として Ag85B-DNA ワクチンを 2 週間隔で 3 回接種した。BCG ワクチン接種群と rBCG-Ag85B ワクチン単独接種群では BCG ワクチン接種もしくは rBCG-Ag85B ワクチン接種 3 週間後からコントロール DNA を 2 週間隔で 3 回接種した。最終の接種から 2 週間後に結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* Erdman 株を噴霧感染させた。6 週後に解剖し、肺、脾臓をホモジナイズし、小川培地、もしくは 7H10 培地で培養し組織中の生菌数を検出した。全てのマウスの系統において、対照群よりも BCG ワクチン接種群の組織内生菌数が抑えられた。BALB/c マウスと CB6F1/slc マウスにおいては、BCG ワクチン接種群よりも rBCG-Ag85B ワクチン単独接種群と rBCG-Ag85B+Ag85BDNA ワクチン群での組織内生菌数が低く抑えられた。BALB/c マウスでは rBCG-Ag85B ワクチン単独接種群よりも rBCG-Ag85B+Ag85BDNA ワクチン群でさらに組織内生菌数が低下した。一方、CB6F1/slc マウスでは rBCG-Ag85B ワクチン単独接種でも rBCG-Ag85B/Ag85B-DNA ワクチン群と同程度 (10^3 CFU/lung 程度) まで組織内生菌数が低下した。C57BL/6j マウスでは BCG に対して rBCG-Ag85B の優位性がみられなかった。この結果から、結核感染防御には結核菌特異的 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞と CD4 陽性ヘルパー T 細胞の両方が重要であること、rBCG-Ag85B ワクチンは既存の BCG ワクチンに比較して、結核感染予防に優れていることが明らかになった。現在、2 回目の感染実験にむけて、マウスを免疫中である。

部科校名：医学部

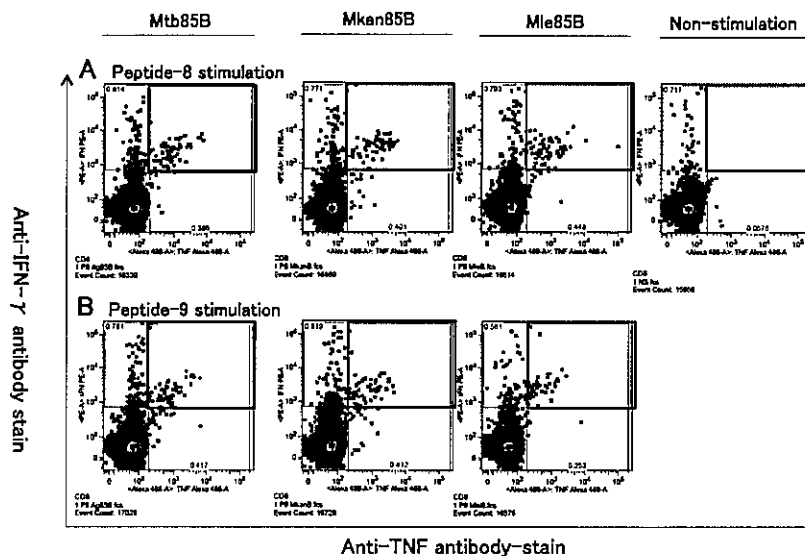
氏名：相澤志保子

研究結果（つづき）

3. rBCG-Ag85B の非結核性抗酸菌症予防への応用

Ag85B はさまざまな抗酸菌に共通する分泌タンパクであるが、菌種ごとにアミノ酸配列に多少の相違がみられる。我々が作成した rBCG-Ag85B ワクチンは *M. bovis* BCG に *M. kansasii* の Ag85B のプラスミドを組み込んでいるため、*M. bovis* BCG の Ag85B と *M. kansasii* の Ag85B が共に発現する系である。結核菌 *M. tuberculosis* と *M. bovis* の Ag85B のアミノ酸配列は、ほぼ同一であるが、*M. kansasii* の Ag85B とは 89% 程度の一致率である。一方、国内で多くみられる非結核性抗酸菌症の原因菌である *M. avium*、*M. intracellulare* の配列は *M. kansasii* とほぼ一致する。我々が新規に発見した CD8 エピトープの部分を *M. kansasii* の配列と比較すると、*M. tuberculosis* と *M. bovis* では 2 カ所の相違（前後入れ替わり）がみられたが、*M. avium*、*M. intracellulare* とは 100% 一致した。また、ハンセン病の原因菌であるらい菌 *M. leprae* とでは 1 カ所の相違であった。そこで、rBCG-Ag85B/Ag85B-DNA を接種した CB6F1/slc マウスの脾細胞を *M. tuberculosis* と *M. kansasii*、*M. leprae* の Ag85B 配列による CD8 エピトープペプチドで *in vitro* にて刺激し、細胞内サイトカイン産生をフローサイトメトリーにて解析した。その結果、全ての Ag85B のエピトープペプチドで同様に polyfunctional CD8 effector T 細胞が誘導された（図 2）。この結果から、rBCG-Ag85B/Ag85B-DNA は結核菌のみならず、近年患者数の増加がみられている種々の非結核性抗酸菌症や、らい菌のワクチンとしても有効である可能性が示唆された。今後は、rBCG-Ag85B を接種したマウスを用いた *M. kansasii* や *M. avium* の感染実験を予定している。

図 2



本研究の結果を含む内容を特許出願した（未公開）。新規結核ワクチン rBCG-Ag85B は日本国内のみならず、全世界にて有用であると考えられるので、JST の支援を得て、現在、米国特許出願中である。

課題番号	総 16-018 継続 総 15-015
------	----------------------------

注：課題番号を記入してください。

平成 28 年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 3 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 浅野正岳



所属・資格 歯学部・教授

下記のとおり報告いたします。

退職、転出の場合は、() 番きで受領時の資格を記入

1 研究課題 創傷治癒を促進する電解酸性機能水の作用機序の解明		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 浅野正岳	歯学部/教授	研究の立案と総括
○研究分担者 吉野篤緒	医学部/教授	グリア細胞に対する効果の検討
白川哲夫	歯学部/教授	動物実験による検討
清水典佳	歯学部/教授	臨床的事項の検討
勝呂 尚	歯学部/専任講師	創傷実験とデータの解析
尾曲大輔	歯学部/助教	動物実験に係る病理学的検討
五條堀孝廣	歯学部/助教	細胞培養ならびに動物実験の遂行
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 否 いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：歯学部

氏名：浅野正岳

4 研究目的

食塩水を電気分解して得られる酸性電解機能水(以下 functional water; FW; pH 2.7、有効塩素濃度 20~30 ppm)が口腔癌由来培養細胞に作用して、interleukin-1 α (IL-1 α)というサイトカインの産生を増強するという現象を見出した。平成 28 年度の本研究費により以下の点について検討することを目的とした。

1. 貯蔵された IL-1 α の放出メカニズムの解明

FW によるヒト口腔扁平上皮癌由来培養細胞 (oral squamous cell carcinoma cell line ; OSCC) 培養上清中の IL-1 α 濃度の上昇が、遺伝子発現の増強に加え、細胞内に貯蔵された IL-1 α の分泌促進であることが明らかとなった。一般に、細胞における能動輸送は ATP 加水分解によるエネルギー供給を伴うものである。そこで、ATP 加水分解がこの反応に関与しているか否かについて検討する。

2. 創傷治癒促進効果の検証

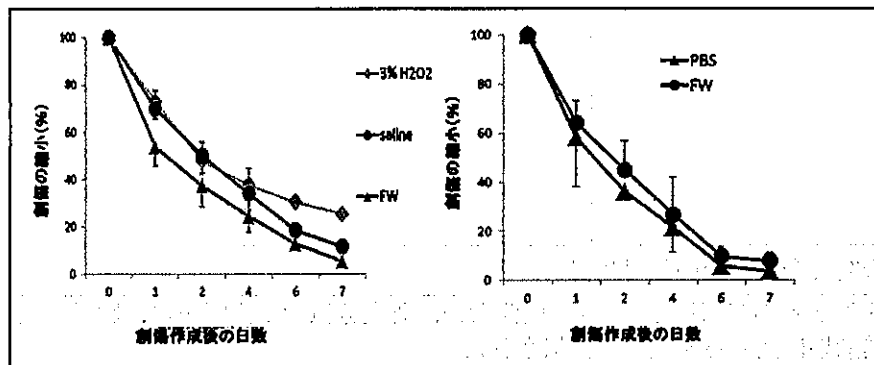
皮膚における FW の創傷治癒促進効果は確認され、IL-1 α 産生誘導がその要因の一つであることは明らかとなった。この事実を検証する目的で、ラット下顎骨における人為的骨欠損モデルにおいても FW による治癒促進効果が認められるか否かについて検討する。

3. 創傷部位における IL-1 α 以外の分子の変動について

FW が創傷治癒を促進し、IL-1 α がその一翼を担っているのであれば、マウス背部皮膚においても IL-1 α 遺伝子発現が亢進しているはずである。また、IL-1 α 以外にも創傷治癒に関する遺伝子発現に変化が認められる可能性があり、この点についてさらに検討する。

5 研究概要

これまでにヒト口腔扁平上皮癌由来培養細胞 (oral squamous cell carcinoma-derived cell line: HSC3) を用いた *in vitro* 研究から、FW が HSC3 に対して IL-1 α の放出を強力かつ極めて短時間に誘導することが明らかとなった。文献的な検索の結果、IL-1 α は創傷治癒の促進に関与していることが報告されていたため、マウス背部皮膚を用いた創傷治癒実験を行った。また、IL-1 α の直接的な関与について検討するため、IL-1 α knockout マウスを用いて検討を加えた。その結果、下図のような結果を得た。



wild type (WT) (左図) および IL-1 α knockout (KO)マウスの背部皮膚における創傷治癒過程。FW 作用後 1 日目に見られた治癒促進効果は、KO マウスにおいて相殺されることが明らかとなった。

その後のさらなる *in vitro* 研究の結果、予め細胞内に貯蔵されていた IL-1 α が、FW の作用により放出されることが明らかとなり、この放出誘導と創傷治癒促進のメカニズム解明を目的として研究を進めることとなった。また、創傷治癒促進には IL-1 α 以外の分子の関与も予想されたため、microarray を用いて、創傷治癒関連遺伝子の変動について網羅的に解析することとした。

部科校名：歯学部	氏名：浅野正岳
----------	---------

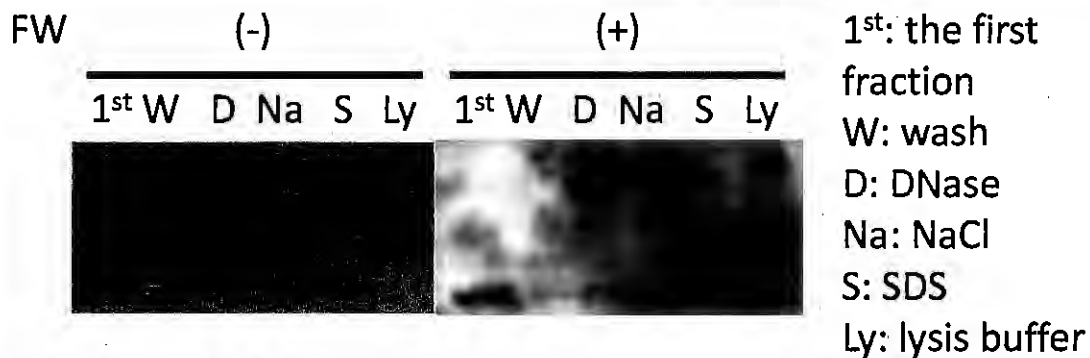
6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

1. 貯蔵された IL-1 α の放出メカニズムの解明

FW に誘導される IL-1 α 放出の時間的推移について検討したところ、10 秒間の FW 刺激により、1 分間刺激したものと変わらない量の IL-1 α が放出されることが明らかとなった。この結果は、遺伝子の転写過程を経由して新たに産生された IL-1 α が放出されたと考えるにはあまりにも短い時間であった。そこで、細胞内に予め蓄積された IL-1 α が放出されたものと考え、Na, K-チャネル ν -ATPase 阻害剤である bafilomycin (BAF) の pre-incubation による放出への影響を検討したところ、IL-1 α 放出は BAF 濃度に依存して減少する傾向を示した。また、上記仮定が正しければ、細胞内に蓄積された IL-1 α 量は FW 刺激により減少するはずであり、このことについて ELISA により検証した。すると予想通り、細胞内の IL-1 α 量が減少していることが明らかとなった。

IL-1 α は一般的に 17 kDa の成熟した分子(mature IL-1 α : m IL-1 α)と、34 kDa の前駆体 IL-1 α 分子(precursor IL-1 α : p IL-1 α)とがあるが、核内に存在するのは pIL-1 α であると考えられている。そこで、FW 刺激により放出される IL-1 α がどちらの分子量のものであるか確認するために、免疫沈降実験を行った。その結果、mIL-1 α および pIL-1 α の両者が放出されることが解った。従って、FW 刺激は細胞質内および核内に存在する mIL-1 α と pIL-1 α の両者を放出することが明らかとなった。そこで、pIL-1 α を放出した後の染色体 DNA や種々の RNA 分子はどのように変化しているのかという点について検討を行った。染色体 DNA、RNA とともに、FW 刺激後 5 分では構造に変化が現れたが、3 分間以内では少なくとも電気泳動により確認できるほどの損傷は認められず、これらの構造が正常状態を維持している間にも IL-1 α の放出が起こり得ることが明らかとなった。

次に、放出された IL-1 α は、細胞内のどの部位に蓄積されたものであるか検討を加えた。これには文献 1 で示された方法を用いた。すなわち、細胞を FW で刺激し、培養 1 時間後の細胞を回収し、細胞分画を行った。その結果、第 1 図に示す通り wash (W) fraction において mIL-1 α および pIL-1 α とともにほぼ完全に消失し、また、DNase (D) fraction においては pIL-1 α が増加していることが明らかとなった。これは、FW 刺激により細胞質内の mIL-1 α および pIL-1 α が細胞外に放出され、一方、核内の染色体 DNA に強固に結合した pIL-1 α が放出された可能性を示唆するものであった。これらの結果は、FW 刺激による細胞内 IL-1 α 分子の局在が大きく変化することを示したものであり、今後はこの変化がどのようにして起きるのか、そのメカニズムの解明に取り組んでいきたいと考えている。



第1図 FW刺激(+)および非刺激(-)によるIL-1 α の局在変化

文献 1 Genes to Cells (2004) 9, 429-441

2. 創傷治癒促進効果の検証

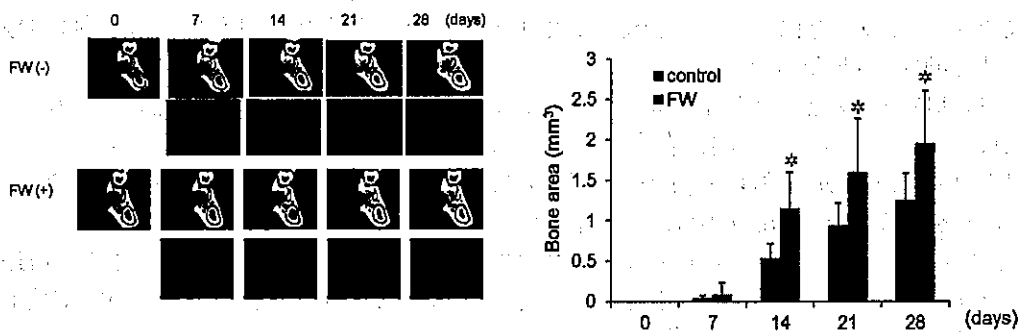
マウス皮膚における FW の創傷治癒促進効果は確認されたが、その他の組織における効果を確認する目的で、ラット歯牙の根尖部に人為的に形成した骨欠損部への効果を検討することにした。第 2 図の通りラット下顎骨に作製した直径 1 mm の球形骨欠損部に、FW を用いて洗浄したものと、生理食塩水に

部科校名：歯学部

氏名：浅野正岳

研究結果 (つづき)

より洗浄した場合の新生骨の形成量の変化について検討を行った。新生骨量の計測は、実験動物用マイクロ CT を用いて行い、図中緑色で示したものが新生骨に相当する。その結果、FW 洗浄群では、コントロールと比較して閉創 7 日目から徐々に新生骨量が増加し、14 日目には有意に多量の新生骨の形成が確認された。この結果を棒グラフに示したが、CT により画像上確認したものと同様の結果を得た。以上の結果は、皮膚軟組織のみならず顎骨硬組織においても骨形成の促進効果を通じて創傷治癒を促進する可能性があることを示すものであった。



第 2 図 ラット下顎骨に人為的に形成した骨欠損部の FW による骨形成促進効果 左図：動物用マイクロ CT による観察 (上段：コントロール群、下段：FW 群)、右図：新生骨量の定量的判定

上記の結果を確認する目的で、ラット上顎臼歯の抜歯窩に FW を作用させ、抜歯窩の治癒に対する効果について検討した。ところが、上記結果に反して FW 作用群では治癒促進効果は確認できなかった。FW には止血効果があることが判明しており、このことが結果の違いに影響を与えた可能性が考えられる。また、この実験では FW による処理を 1 分間行ったのみであり、閉創までのすべての過程を FW により行った上記実験とは若干条件が異なることなども原因である可能性があり、現在この点については考察を加えているところである。

3. 創傷部位における IL-1 α 以外の分子の変動について

マウス皮膚に人為的に作製した創傷部位の FW による治癒促進が認められたことから、同部位より採取した皮膚組織から抽出した RNA を用いて microarray を行った。この結果、IL-1 α 遺伝子の発現増強が確認できたのに加え、他の多くの遺伝子発現も変化していることが明らかとなり、現在はこれらの遺伝子についてさらに検索している。これと並行して培養細胞を用いた遺伝子発現の変化についても検討を加えてきた。その結果、ヒト子宮癌由来線維芽細胞である HeLa 細胞を FW により刺激することで、basic fibroblast growth factor (bFGF) や extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) の発現が増強されることが明らかとなった。このデータは cytokine array により得られたものであるが、それぞれの分子の ELISA による定量により、両分子の分泌増強が確かに起こることを確認した。しかし、cytokine array ではこのほかに endoglin という分子の高発現が観察されていたが、この分子に関しては ELISA では分泌増強を確認することができなかった。cytokine array の結果が不確かであった理由は不明だが、ELISA データの再確認の重要性を改めて認識する結果となった。

次に、bFGF と EMMPRIN の相互作用について検討を行った。bFGF は骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 細胞に対して、interleukin-6 (IL-6) 産生及び分泌を誘導することが解っている。そこで、FW により刺激した HSC3 細胞の培養上清を用いて MC3T3-E1 細胞の刺激を行った。しかし、IL-6 の発現増強は全く観察されなかった。このことは、上清中に存在する EMMPRIN が bFGF の作用を抑制するためではないかと考え、recombinant bFGF (rbFGF) および rEMMPRIN を用いて検討したところ、rbFGF 単独刺激で IL-6 は十分に誘導されることが解った。このことは、MC3T3-E1 細胞が bFGF に対する反応性を有しているということを示すものであった。そこで、rbFGF と同時に rEMMPRIN を作用させたところ、IL-6 産生

部科校名：歯学部

氏名：浅野正岳

は劇的に抑制されるという結果を得た。これは両分子のシグナル伝達におけるクロストークの可能性を示唆するもので、極めて興味深いものと考えられた。そこで、bFGF をヒト歯根膜由来細胞に作用させることにより誘導される vascular endothelial growth factor (VEGF)について同様に検索した。この実験においても bFGF 依存性 VEGF 誘導が EMMPRIN によりほぼ完全に阻害され、上記実験結果を裏付けることとなった。次に、EMMPRIN による bFGF シグナルの抑制はどの段階で起きているのかという点について検討したところ、bFGF により誘導される転写因子 NF- κ B の p65 サブユニットのリン酸化が、EMMPRIN により抑制されることが判明した。同時に検索した extracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化については全く変化が見られなかったことから、EMMPRIN は bFGF の NF- κ B 経路の活性化を特異的に阻害していることが明らかとなった。これまでに、免疫沈降実験などにより bFGF と EMMPRIN の直接的な会合はないというデータを得ているが、その詳細なメカニズムについては今後さらに検討を有するものと考えている。

これまでに FW により細胞外放出が確認された分子には IL-1 α 、bFGF および EMMPRIN などがある。文献的には、細胞障害に伴い細胞から放出される分子は alarmin と総称され、種々の生体反応に関与するとされている。これらの分子に共通する点として、①シグナルペプチドを有せず、従って②通常の蛋白質分泌過程で見られる小胞体—ゴルジ装置を経由しない、また、③ほぼすべてが核内に存在し、遺伝子転写制御など何らかの機能を有する分子であることが解っている。これらの分子がいかなるメカニズムによって細胞内または核内から放出されるのかという点は極めて興味深い問題である。1. で示した結果は、核内の染色体 DNA や RNA 構造が維持されている間にもこれら alarmin が放出されることを物語っている。核内で alarmin 分子と結合する分子はいくつか知られてはいるものの、決定的に重要とされるものは確認されておらず、今後はこの点にも着目して検討を続けていきたいと考えている。

FW により培養細胞を刺激するという、極めて単純な実験に端を発した本研究は、細胞生物学的に極めて興味深くかつ難解な問題のメカニズム解決のための有効な実験手法であることが明らかとなった。alarmin の生物学的機能解析と共に、今後ますます重要性を伴う実験課題であると考えている。

課題番号	総 16-019
------	----------

平成 28 年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 5 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 篠田 雅路



所属・資格 歯学部・准教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 神経刺激療法による神経障害性疼痛制御メカニズムの解明を目指した研究拠点形成		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 篠田 雅路	歯学部／准教授	研究の計画と総括 動物の作成と疼痛関連行動解析 後根神経節の電気生理学的解析
○研究分担者 山本 隆充	医学部／教授 (平成 29 年 3 月 31 日退職)	神経刺激療法効果の臨床的調査解析
小林 一太	医学部／准教授	神経刺激療法効果の臨床的調査解析
草間 國子	薬学部／教授	生化学的解析
藤田 智史	歯学部／准教授	大脳の電気生理学的解析
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
採択 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 平成 29 年度「慢性の痛み解明研究事業」 研究開発課題名：三叉神経障害性疼痛に対する新たな予防および治療システムの構築 研究開発代表者：岩田 幸一 研究開発担当者：篠田雅路、小林真之 2,200,000 円 (間接経費込み)		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 (◎・否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：歯学部

氏名：篠田 雅路

4 研究目的

神経障害性疼痛とは、さまざまな原因によって侵害受容神経が異常に興奮する状態が継続することで発症する。代表的な神経障害性疼痛には、坐骨神経痛や頸椎症、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害による痛みなどがあり、40代以上に多く、日本では約600万人以上の神経障害性疼痛患者が存在すると推定されている。現在、そのような神経障害性疼痛に対して多くの治療法が試みられているが、十分な除痛・鎮痛が得られない患者は多く、難治性神経障害性疼痛に対する効果的治療法の確立が望まれる。

このような多くの治療法の中で現在、神経障害性疼痛の治療法として神経刺激療法（ニューロモデュレーション療法）が注目を集めている。ニューロモデュレーション療法には経皮的電気刺激法、脊髄と脊椎の間にある硬膜外腔に電極を留置して行う電極埋め込み式電気刺激法、針電極による脳深部や脊髄への電気刺激法があり、神経障害性疼痛に対して著しい除痛効果を得ることができていることが知られている。現在、臨床においては、薬物療法や神経ブロック療法によって効果の得られない難治性神経障害性疼痛患者に適用されている。このように、ニューロモデュレーション療法は広く臨床応用され除痛効果が確認されているが、その除痛メカニズムはほとんど解明されていないのが現状である。そのためニューロモデュレーション療法の施行に関しては主治医の裁量に任されることが多いため、各施設によって神経刺激方法は多種多様である。より効果的な刺激パラメーターを確立するためには、神経刺激による除痛メカニズムを解明が急務である。

そこで、神経障害性疼痛に対するニューロモデュレーション療法の除痛メカニズムを明らかにするための基礎研究拠点を確立するため、神経障害性疼痛に対し脳脊髄へのニューロモデュレーション療法を行った患者を対象とし、ニューロモデュレーション療法の疼痛抑制効果を神経障害の原因疾患や神経障害の部位ごとに比較検討し、各神経障害性疼痛別に最適な神経刺激方法を見出す。さらに、ニューロモデュレーション療法による神経障害性疼痛制御メカニズムを解明するため神経障害性疼痛モデルを確立し、脳、脊髄および後根神経節細レベルでの神経活動性および細胞内物質の変化、神経節内のグリア細胞の活性変化を解析する。得られた基礎研究データを集約し、ニューロモデュレーション療法による神経障害性疼痛制御メカニズムの全容を解明し、EBMにもとづいたニューロモデュレーション療法選択基準のグローバルスタンダードを確立することが本研究の目的である。

5 研究概要

1. ニューロモデュレーション療法における神経障害性疼痛に対する疼痛抑制効果の網羅的解析

薬物療法等で十分な疼痛抑制効果が得られない患者を対象に各種の脳脊髄刺激療法を行った。申請者の施設は数百例の脳脊髄刺激療法の経験を有しており、手術手技は従来行ってきた安全性の確立した方法で行った。手術前後、もしくは刺激オン時と刺激オフ時で疼痛抑制効果を visual analog scale 等で比較した。加えて、刺激強度、刺激幅、刺激頻度といった刺激条件による疼痛抑制効果の違いを評価した。これにより各ニューロモデュレーション療法の疼痛抑制効果を神経障害の原因疾患や神経障害の部位ごとに比較検討し、最適な神経刺激方法を見出すことができた。

2. 神経障害性疼痛モデル動物の確立および各種電気刺激後の疼痛関連行動解析

基本的には従来から神経障害性疼痛に関する研究で用いてきた、片側のL5脊髄神経を6-0絹糸で、結紮して神経を損傷する脊髄神経損傷後神経障害性疼痛モデルを用いた。神経障害性疼痛モデル動物に対して、von Frey filamentによる機械刺激、Hargreaves planter testによる熱刺激を与え逃避反射閾値を測定した。さらに、さまざまな条件で、電極埋め込み式電気刺激法による脊髄への電気刺激を行い、疼痛関連行動の変化を解析した。神経障害性疼痛に対し、どの部位にどんなパラメーターで電気刺激するのが最も除痛効果が高いのかを確立した。

3. 神経障害性疼痛モデルにおける大脳皮質疼痛受容領域の活動性解析

神経障害性疼痛モデルにおける侵害情報処理が体性感覚野および島皮質でそれぞれどのように変調しているのかを検討した。すなわち、1.5 g/kgのウレタン麻酔下にてコントロール群、神経障害性疼痛モデル群間で、末梢に電気刺激や温度刺激を行った時の体性感覚野、島皮質における反応を記録し、神経活動がどのように変調しているのかを検討した。記録には実態顕微鏡に CCD カメラを装着した MiCAM02 イメージングシステム（BrainVision 社製、現有設備）を用いてマクロ的な視野で膜電位やカルシウム濃度のイメージングを行った。これらの結果から、神経障害性疼痛モデルにおける痛みの情報処理の変化領域が明らかにした。同時に、次年度のための刺激条件を確立した。

部科校名：歯学部

氏名：篠田 雅路

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

脳卒中後疼痛に対する Dual-lead SCS と drug challenge test の比較

現在、脳卒中後疼痛の治療法として、脊髄刺激療法(SCS)は積極的には推奨されていないのが現状である。しかし、われわれはドラッグチャレンジテストの結果と dual-lead SCS の効果を比較して、脊髄刺激の適応となる脳卒中後疼痛について検討した。脳卒中後疼痛で、モルフィン、サイオペンタール、ケタミンを用いたドラッグチャレンジテストを行い、dual-lead SCSによる治療を受けた22例を対象とした。ケタミンならびにサイオペンタールテストの有効例は22例中12例(54.5%)で、モルフィンテストの有効例は22例中5例(22.7%)であった。Dual-lead SCSの効果は、刺激開始後24か月の時点で3例がexcellent(≥60% VAS score reduction)、9例がgood(30-59% reduction)、7例がfair(10-19% reduction)であった。他の3例はpoor(<10% reduction)で、test stimulationのみ施行し、慢性植え込みには移行していない。テスト刺激ならびに刺激開始後24か月において、dual-lead SCSによって、ケタミンが有効な症例ではケタミンが無効の症例に比較して、VASの減少率が有意に大きかった($p < 0.01$, Mann-Whitney's U test)。しかし、サイオペンタールならびにモルフィンの有効例と無効例の比較では、dual-lead SCSの効果に有意差を認めなかった。また、dual-lead SCSによるVASの減少率とドラッグチャレンジテストによるVASの減少率についての比較では、ケタミンテストとの相関($r = 0.670$, $p = 0.001$, Pearson's correlation coefficient test)を認めたが、サイオペンタールテスト($r = 0.291$, $p = 0.231$)ならびにモルフィンテスト($r = 0.327$, $p = 0.175$)とは相関を認めなかった。以上の結果から、脳卒中後疼痛においては、ケタミンが有効な症例を選択して dual-lead SCS を行うことによって、脊髄刺激の有効率を高めることができることがわかった。

各種の神経障害性疼痛に対する Dual-lead SCS の効果

各種の難治性疼痛に対する Dual-lead SCS による試験刺激では、36/44例(81.8%)で明らかな除痛効果を認め、除痛効果を認めた症例に対し慢性植え込みを行った。下表のようにテスト刺激後に慢性植え込みに移行する症例が多く認められ、長期効果も良好であった理由としては、1) 脊髄刺激に Dual-lead SCS を用いていること、2) ドラッグチャレンジテストで、主にケタミンが有効な症例を選択し、チオペンタールで入眠直前まで痛みが変化しない症例を除外していること、3) ドラッグチャレンジテストに基づく薬物療法を併用していることが、大きな要因と考えられる。以上の結果から、脳卒中後疼痛においては、ドラッグチャレンジテストに基づいた慢性的な dual-lead SCS は有効な治療効果が期待できることがわかった。

原因疾患	慢性植込み数/テスト刺激数	長期結果		
		Excellent	Good	Fair
脳卒中後疼痛	21/27 例	4	11	6
脊髄手術後症候群	4/5 例	1	2	1
複合性局所疼痛症候群	3/3 例	2	1	
脊髄炎	1/1 例		1	
幻肢痛	1/1 例		1	
末梢神経損傷後疼痛	4/4 例	2	2	
パーキンソン病	2/3 例		2	
	36/44 例(81.8%)	9	20	7
		29/36 (80.6%)		7/36 (19.4%)

神経障害性疼痛モデル動物の確立および SCS 後の疼痛関連行動解析

神経障害性疼痛モデル動物の確立にあたって、基本的には従来から神経障害性疼痛に関する研究で用いてきた動物モデル作製方法を参考にし、片側L5脊髄神経の6-0絹糸結紮によって坐骨神経損傷モデルを作製した。深麻酔下にて片側L5脊髄神経の6-0絹糸結紮と同時に胸髄(L1 to L4)の脊椎骨にニューロモデュレーション用刺激電極(ユニークメディカル社製)を接触させた状態で設置した。片側L5脊髄神経結紮して1日後、この神経障害性疼痛モデルの坐骨神経支配領域(足底部皮膚)に von Frey filament による機械刺激(1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 26, 30, 40, 50, 60g)を与えたところ、機械刺激に対する逃避反射閾値は神経結紮前には約30gであったのに対して神経結紮1日後には約4gとなり、明らかに逃避反射閾値の低下が見られたことから、神経結紮側の足底部皮膚に機械痛覚過敏が生じていることが確認できた。

部科校名：歯学部

氏名：篠田 雅路

研究結果（つづき）

その後、実際のニューロモデュレーション療法において使われている脊髄電気刺激装置（メドトロニック社製）を用いて、脊椎骨に設置したニューロモデュレーション用刺激電極を使って各種電気刺激（500 μ s/16Hz, 60Hz, 160Hz）を30分間行った。60Hzと160Hzの電気刺激中に有意に機械痛覚過敏が抑制された（神経結紮後の足底部への機械刺激に対する逃避反射閾値が約4gだったのに対し、60Hzと160Hzの電気刺激中では逃避反射閾値が約15gとなった）。しかしながら、16Hzの電気刺激中では逃避反射閾値の有意な変化が見られなかった。また、電気刺激後には足底部の機械痛覚過敏抑制効果が消失した。さらに、1000Hzに刺激頻度を増加させても痛覚過敏抑制効果が確認されたが、60Hzと160Hzの場合と有意差は認められなかった。以上の結果から、坐骨神経損傷モデルに発症する足底部皮膚機械痛覚過敏に対しSCSは抑制効果を持ち、その電気刺激は500ms/60Hz, 160Hzが最適であると推測される。つぎに、深麻酔下にて片側L5脊髄神経の6-0絹糸結紮と同時に胸髄(L1 to L4)の脊椎骨にニューロモデュレーション用刺激電極を接触させた状態で設置した後一日後、ニューロモデュレーション用刺激電極を使って電気刺激（240 μ s/60Hz）を6時間行った。電気刺激後一時間たったのち、完全に神経障害性疼痛モデル動物が麻酔から覚醒しているのを確認し、von Frey filamentによる機械刺激による坐骨神経支配領域（足底部皮膚）の逃避反射閾値を測定した。神経結紮後の足底部への機械刺激に対する逃避反射閾値が約4gだったのに対し、6時間の電気刺激後では逃避反射閾値が約20gとなった。

片側L5脊髄神経の6-0絹糸結紮後二日目、足底部への機械刺激に対する逃避反射閾値が約15gとなっており、脊髄電気刺激（240 μ s, 60Hz, 6時間）による足底部の機械痛覚過敏抑制効果が刺激終了24時間後においても持続していると考えられた。つぎに、深麻酔下にて脊髄後角を露出させたのち、延髄脊髄後角の神経細胞から足底部皮膚への機械刺激に反応する単一神経活動を導出し、触刺激、侵害刺激（ピンチ刺激）足底部皮膚へのvon Frey filamentによる機械刺激に対する脊髄後角の侵害受容ニューロン応答性変化を詳細に検索した。足底部皮膚への触刺激に対する侵害受容ニューロンの応答性は無処置ラットの脊髄後角から導出された侵害受容ニューロン応答性と有意な差は認められなかった。さらに、ピンチ刺激に対する侵害受容ニューロンの応答性も無処置ラットの侵害受容ニューロン応答性と有意な差は認められなかった。また、足底部皮膚へのvon Frey filamentによる機械刺激に対する脊髄後角の侵害受容ニューロン発火頻度は強度依存的に増強し、無処置ラットの侵害受容ニューロン発火頻度と比較して増加傾向にあったものの有意な侵害受容ニューロン応答性の増強は見られなかった。足底部皮膚へ機械刺激に対する侵害受容ニューロン応答特性は無処置ラットの応答特性と明らかな差異が観察されなかった。以上のことから、片側L5脊髄神経の6-0絹糸結紮による坐骨神経損傷による神経障害性疼痛モデルにおいて発症する足底部皮膚の機械痛覚過敏は、ニューロモデュレーション用刺激電極を使った胸髄(L1 to L4)への電気刺激（240 μ s/60Hz）によって有意に抑制され、その抑制には脊髄後角の足底部皮膚投射侵害受容ニューロン応答性の可塑的变化が関わっていることが示唆された。今後、これにより、胸髄(L1 to L4)への電気刺激（240 μ s/60Hz）によって惹起されるどのような分子シグナルが脊髄後角の侵害受容ニューロン応答性を変化させるのかを生化学的、免疫組織化学的および電気生理学的に解析していく予定である。

神経障害性疼痛モデルにおける大脳皮質疼痛受容領域の活動性解析

われわれは過去に味覚等の口腔情報処理を行っている島皮質に電気刺激を行い、膜電位感受性色素を用いたイメージングを行ってきた。本研究では神経障害性疼痛モデルにおける疼痛評価として、後肢に対する刺激応答性を記録する。このため、本年は、過去に報告されている後肢に刺激に対する応答性を再現するための実験機器環境の構築、および我々が過去に行ってきた膜電位感受性色素を用いた手法を用いた後肢刺激の応答性を記録するための条件の確立をまず行った。過去の論文では、後肢を刺激した時には頭頂部に存在する体性感覚野でその情報が処理されていることが明らかとなっている。そこで、ウレタン麻酔下のマウスを固定し、頭蓋骨を露出させた。マウスの頭蓋骨は透明度が高く、頭蓋骨を透過した反射光によって内因性の血流変化を捉えることでマッピングを行った報告が多い。本研究でも露出させた頭頂野に光を当て、その反射光を捉える血流量を測定した。その結果である左側頭頂野で右側後肢を刺激した時の体性感覚野における応答を図1に示す。左にピーク時の応答部位、右側に最大応答を示す部位の反射光の経時的変化を示すトレースおよび刺激（5Vで100ms毎に10回）のタイミングを示しており、左は尾側、右は吻側である。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

部科枝名：歯学部

氏名：篠田 雅路

研究結果（つづき）

その結果、過去の論文と同様の応答が認められ、後肢に対する体性感覚野における記録環境の構築ができたことが示された。上述の体性感覚野に加えて、痛みの情報処理には島皮質が大きく関与していると考えられている。近年、後肢のアロディニアモデルでは島皮質の応答性が強く増強していることを示すことが報告されている（Han et

al., 2016）。そこで、我々はウレタン麻酔下のラットを用いて、後肢を電気刺激した時に島皮質で応答が認められるのか否かの検討を行った。後肢刺激を行った時の島皮質で膜電位感受性色素による記録の結果を図2

に示す。左にピーク時の応答部位、右側に最大応答を示す部位の経時的变化を示すトレースおよび刺激（7Vで20ms毎に5回刺激）のタイミングを示している。上は背側、下は腹側、左は吻側および右は尾側を示している。強めの電圧となる7Vで後肢刺激を行うと、中大脳動脈のやや尾側に位置する島皮質からその応答は始まり、吻側に向かってその興奮は伝播するのが認められた。

以上の結果から、今後行う神経障害性疼痛モデルにおける疼痛抑制効果の検討は、体性感覚野だけでなく島皮質も観察部位の候補として考える必要があることが示唆された。

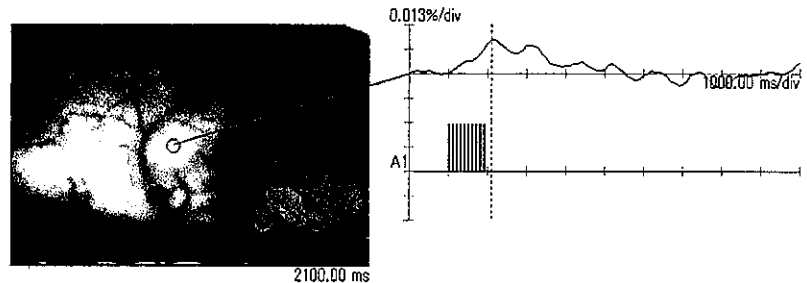


図1 左側頭頂野で右側後肢を刺激した時の体性感覚野における応答

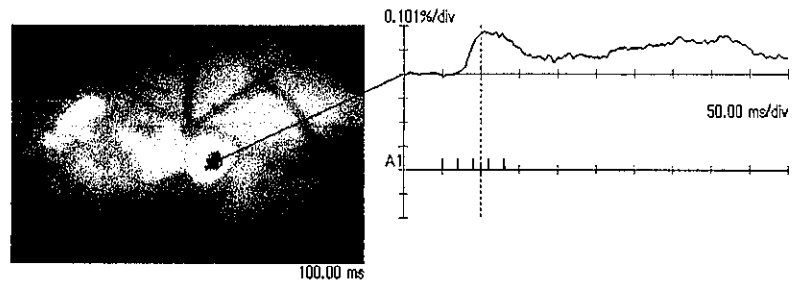


図2 後肢刺激を行った時の島皮質で膜電位感受性色素による記録例

課題番号	総 16-021
	継続
	総 15-018

注：課題番号を記入してください。

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成29年 4月21日

日本大学学長 殿

氏 名 塚本 勝巳



所属・資格 生物資源科学部 教授

下記のとおり報告いたします。

退職、転出の場合は、() 書きで受領時の資格を記入

1 研究課題 この地球で人とウナギの共存を目指す総合研究「うなぎプラネット」		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 塚本 勝巳	生物資源科学部/教授	生物学的理解(研究総括)
○研究分担者 朝比奈 潔 佐藤 至子 山本 質素 松本 恵 相原 修 木村 政司 安田 陽一 蜂巢 浩生 小田 晃 武村 武 陳 文挙 福島 康仁 榎島 誠 梅田 香織 石澤 通康 星野 裕	生物資源科学部/教授 文学部/教授 文学部/教授 文学部/准教授 商学部/教授 芸術学部/教授 理工学部/教授 理工学部/教授 生産工学部/教授 生産工学部/准教授 国際関係学部/准教授 法学部/教授 医学部/教授 医学部/助手 医学部/助手 芸術学部/教授	生物学的理解(仔魚の生理) 文化的理解(江戸期の文化) 文化的理解(動物観・うなぎ観) 食品学的理解(食品化学) 社会経済学的理解(流通・消費) 芸術的理解(うなぎデザイン) 環境工学的理解(河川生態) 環境工学的理解(成育環境調査) 環境工学的理解(河川環境調査) 環境工学的理解(河道内生息域の評価) 社会経済学的理解(国際流通と消費) 公共政策学的理解(地方自治・行政管理) 生理学的理解(免疫・代謝・ビタミン) 生理学的理解(免疫・代謝・ビタミン) 生理学的理解(免疫・代謝・ビタミン) 芸術学的理解(保全 CM 制作)
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
2016年度は代表者の塚本勝巳がキャノン財団の研究助成等の外部資金に応募したが、選に漏れた。また、2017年度の日本学術振興会の科研費として、基盤研究A(海外学術調査)および、挑戦的研究(萌芽)に応募した。基盤研究A(海外学術調査)は不採択になったが、挑戦的研究(萌芽)はまだ結果が出ていない。		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開(◎・否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：生物資源科学部

氏名：塚本 勝巳

4 研究目的

日本大学は2015年4月より学部連携総合研究プログラム「うなぎプラネット」を立ち上げ、ウナギの保全のための研究活動を展開してきた。ここには専門性を異にする9学部20名の教授・研究者が集まった。本研究プログラムの最終目的は、ウナギとその環境、さらにはウナギに関する文化を総合的・包括的に理解し、研究成果の社会還元を通じて、絶滅危惧種にも指定されたニホンウナギとその文化を保全することにある。

本年度の具体的な目的は以下の6点である。

1. 研究船を用いてウナギの産卵回遊生態を解明する（生物資源科学部）
2. ウナギの生物学的特性を解明する（生物資源科学部・医学部）
3. 河川環境工学を駆使してウナギの棲む河川環境とその生態系を改善する（理工学部・生産工学部）
4. ウナギに関する民俗学的・文化人類学的調査と食品栄養学的調査を行う（文理学部）
5. 漁業・養殖・流通・行政の実態を調べ、ウナギの社会的理解を図る（商学部・国際関係学部・法学部）
6. 成果をとりまとめ、芸術的手法を駆使してウナギ保全の社会啓発を行う（芸術学部）

以上の研究の他に、以下の3つのアウトリーチ活動を行うことも本プログラムの目的である。

- ①. うなぎシンポジウムの開催
- ②. うなぎカフェの開催
- ③. うなぎキャラバンの実施

5 研究概要

本年度の研究活動により、以下の成果が得られた。

1. 研究船白鳳丸で3ヶ月間の南太平洋ウナギ航海を実施し、計111地点で環境DNAの採水を実施した。また、計80個体のウナギ属仔魚、計3972個体のウナギ目仔魚を得て、現在分布、日齢、成長、回遊、産卵場などの項目について解析中である。
2. 宮崎県美郷町の大型実験池にピンガ-を付けた黄ウナギ12個体を放流し、約一年間に亘って追跡したところ、一旦決めた住み家に対する強い固執性を確認することができた。
3. ウナギの食品としての価値を栄養学的、医学的観点から考察するため、ヨーロッパウナギやニホンウナギの遺伝子解析情報を利用してニホンウナギのビタミンD受容体（VDR）のクローニングを行い、その機能を解析したところ、ビタミンなど栄養素の豊富なウナギは、自身が含有するビタミンを制御する代謝系を有していることが明らかになった。
4. 岡山県の1級河川・高梁川の潮止め堰から35km区間を踏査し河川流況の現状と課題を取りまとめたところ、樹林化の進行、滞筋の固定化、および河床低下の危険性を確認し、通し回遊性の水圏生物稚仔にとっては、降河困難な環境であることが推定された。また、現状の河道断面から、滞筋の固定化、河床低下の危険性があることを確認した。
5. 河川に蛇かごを設置する場合、空隙維持を期待する対策工を施さない実験は蛇かご模型内が砂で充填されたが、対策を施した蛇かご模型では、砂の堆積率が減少する事が確認された。
6. 江戸文化に登場するウナギの例を顧みて、食文化の持続にはウナギの保全が大切であると理解した。
7. 食品としてのうなぎの価格を数百年の歴史でみてみると、庶民の安い日常食だったのは、バブル期以降の20年ぐらいの短期的な現象で、あとは一貫して高級品であったことがわかった。
8. ウナギ資源の保全と食文化の維持のためのヒントを得るため、中国最大のニホンウナギ養殖地の広東省を中心に調査し、生産および流通の両面からニホンウナギの資源変動、ウナギ食文化の浸透状況を把握した。
9. 管理下にある飼育動物に対する福祉の考え方をもとに、ウナギに対する福祉とは何かを考察した。
10. 行政とウナギ保全の関係を論じ、官民協働による保護政策の一環を担うことがニホンウナギの持続的な保存につながるものと結論した。
11. 映像展示、生態展示、アニメーション、CMなどの手法を使って「うなぎプラネット」におけるサイエンスコミュニケーションを実現するため、研究者と学生をつなげ高いスキルを誘発させるために学部間連携の推進に力を入れた。
12. 国際うなぎシンポジウム1回、うなぎカフェ1回、うなぎキャラバン83回を実施した。

部科校名：生物資源科学部

氏名：塚本 勝巳

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

本年度の研究活動によって、以下の成果が得られた。

1. ウナギの産卵生態の解明：研究船白鳳丸による3ヶ月間の南太平洋ウナギ航海を実施し、計111地点で環境DNA分析のための採水を実施した。また、計80個体のウナギ属仔魚、計3972個体のウナギ目仔魚を得て、現在分布、日齢、成長、回遊、産卵場などの項目について解析中である。
2. 黄ウナギの行動解析：超音波テレメトリ法を用いて、宮崎県美郷町の実験池(縦:約50m, 横:約20m, 深さ:約0.6m, 塩ビパイプ<直径:9cm, 長さ:80cm>を4カ所に設置)におけるニホンウナギ *Anguilla japonica* 3個体の黄ウナギ期の行動、特に住み家の利用について観察したところ、3個体とも放流後13~20日経過すると住み家を持ち、そこで昼間の多くの時間を過ごすことがわかった。3個体の内1個体は住み家の位置推定と目視での確認によって、池の中央部に巣穴を造り利用していることが分かった。他の2個体は昼間、同一の塩ビパイプを住み家として使用した。これらの3個体の一日の移動距離は、住み家を持った後の方が前よりも短くなった。巣穴を造った個体は夜行性になり、行動範囲は池全体に及んだ。一方、同じ塩ビパイプを住み家として利用した2個体は、昼夜とも塩ビパイプを中心に活動した。以上の結果から、ニホンウナギにおいて住み家への固執性を確認できた。住み家の違いは行動の違いを引き起こした。これらの結果は本種の保全のみならず、河川の修復計画の立案の際に重要な示唆を提供する。
3. ウナギのビタミン学：ウナギの食品としての価値を栄養学的、医学的観点から考察するため、まずメダカとゼブラフィッシュのVDRのcDNA配列を参考に、ヨーロッパウナギのcDNAデータベースを探索し、ウナギcDNA候補配列を検出した。このヨーロッパウナギのVDRのcDNA候補配列とメダカとゼブラフィッシュのVDRのcDNA及びgenome配列を利用して、ニホンウナギのgenomeデータベースを探索し、ニホンウナギcDNA候補配列を決定した。ヨーロッパウナギcDNA情報に相当するもの、ゼブラフィッシュとメダカcDNA情報に相当するものなど複数のcDNA配列を候補に挙げた。ニホンウナギの臓器サンプルを用い、メダカやゼブラフィッシュでもVDRが高発現している肝臓、腸、鱗よりRNAを抽出して、cDNAを合成した。PCRを利用して、予測したVDRのcDNA候補配列が最も高発現する腸cDNAよりニホンウナギVDR候補配列のリガンド結合に必要なドメイン(Ligand binding domain; LBD)をクローニングし、cDNA配列を決定した。確認できたニホンウナギのVDR LBD候補配列には、ヒトVDRがリガンド結合や転写誘導機能に必要なアミノ酸が保存されていた。また、ビタミンなど栄養素の豊富なウナギは、自身が含有するビタミンを制御する代謝系を有していることが明らかになった。
4. 水生生物の生息環境から見た河川環境に関する研究：岡山県内を流れる高梁川を対象に、潮止め堰から35km区間までを踏査して河川流況の現状と課題を取りまとめた。その結果、中流部から下流部にかけて湛水化された箇所が多く点在すること、湛水化した要因として、堰が設置されたことによる堰上げによるもの、治水上の河道拡幅整備によるもの、漁業の漁具によるものなど様々なケースのあることがわかった。また、中州の比高の影響を受けて樹林化が進み、滞筋の固定化および河床低下の危険性のあることが確認された。以上より、高梁川は通し回遊性の仔魚およびエビの幼生にとって降河困難な環境であることが推察された。この状況を改善するため、砂利を平坦に設置した研究室の実験水路において、横断方向に野積み状態の礫による突起状のもの、すなわち“Stone bump”を4箇所設置することで、主流が水面に向かって偏向するようになり、設置していない場合に比べて25%~50%の流下方向流速の増加が認められた。したがって、湛水域の微地形の工夫による降河環境の改善の可能性を示すことができた。また、底層では甲殻類・底生魚などの新たな生息環境となる滞留域が形成され、さらに野積みによってbumpが構成されていることから、ウナギの住み家となる石倉としての利用が期待できることを示した。現場に適用した石組みの事例から、石を組むことによって水生生物の移動・棲息環境および洪水対策の調和がとれることを指摘した。また、研究室内の模型実験規模で石組みした場合と石組みをしない場合の掃流力の比較を検討した結果、石組みの仕方によって洪水時に発生する石組み下流側の洗掘を抑制することが可能となり、安定性が高まる可能性を示すことができた。
5. 蛇かごを使った「ウナギの巣」に関する研究：空隙維持を期待する対策工を施さない実験は、蛇かご模型の中が砂で充填されたが、対策を施した蛇かご模型では、砂の堆積率が減少することが確認された。その減少率は最大で約24%と、その効果は大きかった。一方、この空隙率を実ケースにおける再現性に関する検討においてははまだ検討の余地がある。さらに、種の保全を念頭に置いた実験という前提を踏まえると、ウナギがどの程度の土砂減少率で利用可能になるか(堆積率の減少率の目標値の明確化)に関しても、今後基礎実験と現地調査が必要であると考えられた。

部科校名：生物資源科学部

氏名：塚本 勝巳

研究結果 (つづき)

6. 江戸文化の中のウナギに関する研究：ウナギの蒲焼は、少なくとも18世紀には江戸の名物になっていた。山東(さんとう)京伝(きょうでん)の小説『荏土(えど)自慢(じまん)名産(めいさん)杖(づえ)』ではウナギの蒲焼が擬人化されて登場する。烏亭(うてい)馬(ば)によるウナギ店の広告文では、ウナギを「隅田川にいる江戸前の魚」「頭が小さく、浅黄色」「茶漬のおかず、酒の友」などと表現し、「江戸前」のウナギと地方産の「旅ウナギ」を区別している。町なかでウナギを釣ることは江戸人の娯楽の一つであった。根岸(ねぎし)鎮(やす)衛(もり)『耳(みみ)囊(ぶくろ)』には、ウナギが人間の姿で現れ、ウナギ釣りを趣味とする人間を諷める話がある。他の魚にも言えることだが、ウナギは生きたまま店に運ばれ、調理されることから、命を食べることの罪深さを意識させる魚だったのではないかと推測される。立川(たてかわ)銀(ぎん)馬(ば)『富久喜多留(ふくきたる)』には、放しウナギ(人間が先祖の供養や死後の極楽往生を願って放流するウナギ)を、放すのではなく食べるために買う男が登場する。江戸時代も、ウナギの命を救うことが功德になるという信仰と、ウナギを食べたいという欲望がせめぎあっていた。現代のわれわれも、ウナギの保全と消費の欲望のせめぎあいの中にある。ウナギの保全が長い目でみればウナギの食文化の持続という「功德」につながることを、もっと意識する必要があるだろう。
7. ウナギの価格に関する研究：うなぎは、すし、天ぷら、蕎麦とともに江戸の四大名物食であるが、この中ではそば屋が出現したのが寛永年間(1624~1644年)と最も早く、その次にうなぎの蒲焼屋が生まれている。うなぎの担ぎ売りや屋台では、そばと同じ一串16文で売っていた。また宝永6年(1709年)頃には江戸に蒲焼専門店が現れ、客が二階に上がって座敷で食べるような場合は一皿(大串なら一本、小串の場合は4~5本)200文が相場であり、幕末から昭和28年(1953年)頃までもりそばの10倍がうなぎの相場になっていた。現代では、うなぎの価格の推移を3期にわけて(1)高級化(1970年頃から1989年まで)、(2)大衆化(1990年から2002年まで)、(3)再高級化(2003年から近年まで)とすることができる。
8. 中国の養鰻業に関する研究：中国のうなぎ養殖量はシラス不漁な年を除けば年々拡大している。特に昨年の養殖量は23.26万トン余りにも達しており、日本への輸出増加と共に中国国内のうなぎ消費の拡大にも繋がった。広東省および福建省は中国最大のうなぎ養殖地域であり、近年になって広東省はニホンウナギ養殖、福建省はヨーロッパうなぎ養殖という分業体制は形成された。その理由の1つは広東省の年平均気温が30℃前後で、ニホンウナギの養殖にとって最適な温度条件になっているためである。広東省のうなぎ養殖量は2015年に10.9万トン余りに達し、中国全体の47%を占める。また、広東省の養殖うなぎは主に日本向け輸出されたため、その養殖状況の変動は日本国内のうなぎ市場に大きな影響を与えている。
9. 管理下にあるウナギに対する福祉に関する研究：ウナギの展示・研究・養殖施設において、我々ヒトはウナギに対してどのような動物福祉の対応が可能か、考察した。その結果、“5つの自由”、“3つのR”、“Well-being”を実現するために、さらにウナギを知る必要があると提案した。
10. 行政とウナギ保全の関係：ウナギの資源保護には、政策手法としては規制、誘導が効果的かつ効率的に実施されていることが重要である。前者についていえば、規制によりその捕獲量を制限することであり、後者についていえば、補助金などによる誘導をはじめ啓発などがあげられる。日本の食文化を持続的に保存するためにはこの両者の政策手法の組合せが機能的に構築されなければならない。そのため、独立変数としての国レベルの地方分権の政策展開、従属変数として地方自治体レベルにおける政策展開がある一方、国レベルの保護政策と地方レベルの保護政策の効果的政策展開を眺める必要がある。地方レベルでの政策展開は規制によるものは一時的な効果であり、誘導的な保存への理解が官民の協働のもとで構築できると結論づけられる。すなわち、条例を中心とする規制では持続的な保護政策だけでなく、官民協働による保護政策の一環を担うことが日本ウナギの持続的な保存につながるものと考えられる。
11. ウナギのサイエンスコミュニケーション：「うなぎプラネット」は、日本大学の学長特別研究の「N.レスキュー」の社会還元・貢献のための支援活動という考え方によくあてはまり、支援コンテンツのひとつとして学部研究連携推進の好例となった。また別の観点では、科学と芸術の融合をサイエンスコミュニケーションという手法で実践するのに、「うなぎプラネット」は極めて良い舞台となった。ウナギという生きものの生態や歴史、文化を映像展示、生態展示、アニメーション、CMなどの手法を使って分かりやすく且つ魅力的に伝え、好奇心を刺激する社会実験を実施し、本来の目的であるウナギの資源と保全を考える方法を連携展開できた。
12. アウトリーチ活動：国際うなぎシンポジウム1回、うなぎカフェ1回、うなぎキャラバン83回を実施した。

注：課題番号を記入してください。

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29年 4月 20日

日本大学学長 殿

氏 名 _____ 井上 菜穂子 

所属・資格 生物資源科学部・専任講師

下記のとおり報告いたします。

退職、転出の場合は、() 書きで受領時の資格を記入

1 研究課題 捕食者誘導型骨格筋肥大メカニズムの解析		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者名 井上 菜穂子	生物資源科学部・専任講師	研究計画立案・質量分析イメージング
○研究分担者 森 司 柳澤 幸雄 朝比奈 潔 早川 智 野呂 知加子 鈴木 佑典	生物資源科学部・教授 生物資源科学部・教授 生物資源科学部・教授 医学部・教授 生産工学部・教授 理工学部・准教授	飼育実験と遺伝子解析 実験計画法 組織学実験全般 組織化学 プロモーター解析 質量分析
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
科学研究費 若手研究A H29 不採択 科学研究費 萌芽研究 H29 申請中		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 可 否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：生物資源科学部

氏名：井上 菜穂子

4 研究目的

一般に骨格筋は運動などのトレーニングにより肥大・増強されるが、本研究で用いるカエル幼生は捕食者と共生させることによるストレスで骨格筋が肥大する。これは古くから知られている生態系の表現型可塑性変化であるが、そのメカニズムは明らかにされていない。

そこで捕食者誘導による骨格筋肥大モデルを用いて骨格筋の代謝物動態を解析し、運動非依存的な骨格筋肥大メカニズムを明らかにすることを目的とする。骨格筋組織が収縮以外のトリガーによって肥大するメカニズムが明らかになれば、運動療法が処方できない高齢者や生活習慣病患者への新たな治療法を提案することが可能である。具体的には①骨格筋内脂質代謝動態の解析、②質量分析イメージング法を用いた筋線維タイプ（速筋・遅筋）ごとの脂質組成の解析、③骨格筋の肥大を誘導する物質が含まれるヤゴ水の分析、を計画し、本研究によって運動非依存的な骨格筋肥大の制御プロセスを明らかにする。

基本型



ヤゴ誘導型



図1: エゾアカガエルの捕食者誘導モデル

5 研究概要

骨格筋は、体内の糖・脂質代謝において重要な臓器であり、その生理機能には脂質が重要な役割を担っていることが判っている。ヒトでは骨格筋に蓄積する脂質の「質」によってインスリン感受性が大きく変化することが知られている。例えば、中鎖脂肪酸はインスリン感受性を低下させるが、高度不飽和脂肪酸は逆に上昇させる (Cell. 2010 3;142(5):687-98.)。よって骨格筋脂質の「質」に着目した解析の重要性が示唆されている。しかしながら骨格筋は脂質代謝特性の異なる線維（遅筋・速筋）が混在しており、脂質代謝をとらえるのが大変難しい組織である。すべてをすりつぶして行う従来の手法では、骨格筋の機能と脂質代謝の関連性を議論することが困難であった。本研究の特徴である質量分析イメージングは、切片上で筋線維ごとの脂質分子種組成を明らかにすることができる唯一の手法であり、すでに申請者は筋線維タイプによってことなる脂質代謝動態について解析を行っている優位性をもつ。本法は切片上で筋線維ごとの脂質分子種組成を明らかにすることができる唯一の手法であり、骨格筋脂質代謝研究を飛躍的に前進させる可能性をもつ。

糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防・治療の第一選択に運動療法があげられているように、骨格筋の主要な働きは運動（収縮）することによる糖・脂質代謝の亢進及びそれに付随するエネルギー産生にある。しかし加齢等に伴い骨格筋が萎縮すると、これらの働きが減退する。そこで、Quality of life (QOL)の向上のためにも、骨格筋の肥大、及びその筋量の維持は大変重要なテーマとなっている。しかし、実際はどのように筋肥大がおこるのか、そのメカニズムについては不明な点が多い。そのメカニズムを明らかにするために、薬剤や運動負荷による骨格筋肥大モデルは複数開発されてはいるが、その反応は概ね不可逆的である。一方、我々のモデルでは可逆的に骨格筋が再構成する。よって骨格筋組織の可塑性を解析することのできる最適なモデルであると考えている。また両生類の脂質組成についての研究はそもそも新規性が高い。

両性類における脂質代謝物の解析はこれまでに例がないので、まずは一般的なリピドミクスや質量分析イメージングの手法を用いた脂質代謝物の網羅的な解析をもとにした代謝物マップの作成を目指す。

その後、捕食者ストレス誘導型の骨格筋肥大モデルをエゾアカガエル及びネツタイツメガエル (*X. tropicalis*) で作成し、前述の脂質マップから特徴的な挙動を示す分子を抽出する。さらにはこれらの表現型を誘発するであろうヤゴ由来の生理活性物質を同定し、運動非依存的に起こる骨格筋再構成のメカニズムの一端を明らかにすることを目的とする。

部科校名：生物資源科学部

氏名：井上 菜穂子

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

H28年度の研究項目は下記の5つであった。以下にそれぞれの項目ごとの進捗状況を述べる。

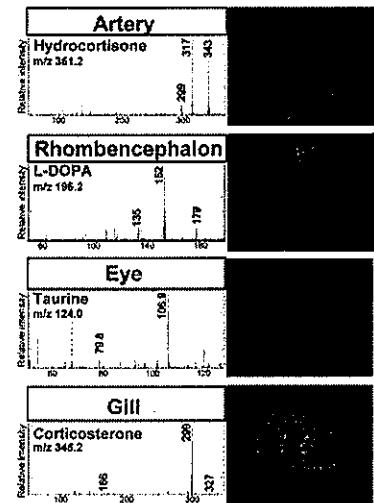
- ① カエル幼生骨格筋の脂質分子種の網羅的探索による脂質マップの作成
- ② 捕食者ストレス誘導型骨格筋肥大・萎縮モデルの作成と計測 (エゾアカガエル、*X.tropicalis*)
- ③ 捕食者ストレス誘導型骨格筋肥大・萎縮モデルの解析 (エゾアカガエル)
- ④ ヤゴ水に含まれる骨格筋増強因子の探索
- ⑤ 骨格筋関連遺伝子のプロモーター解析

① カエル幼生骨格筋の脂質分子種の網羅的探索による脂質マップの作成

リポミクス研究手法を用いて、カエル幼生の種類 (エゾアカガエル)・発生段階における脂質分子種のリストを作成した。特に骨格筋については、各種遅筋・速筋を染め分ける免疫染色学的手法を用いて、カエル幼生の骨格筋の特異的なマーカー探索を行った。その結果、カエル幼生の尾部はこれまでの報告どおり速筋が9割以上を占めているが、構成する脂質組成は哺乳類の速筋と大きく変動がないことがわかった。

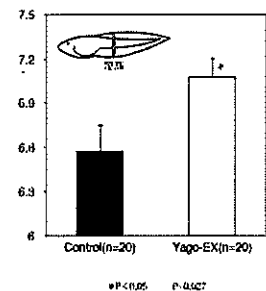
網羅的な代謝物のスクリーニングの一環で、これまで、*X.tropicalis*の脂質代謝物等を含めたメタボローム解析の報告がなかったため、各臓器特異的な代謝物マーカーを探索する研究を行った。その結果、変態や形態変化に大きく関わるステロイドホルモン (コルチコステロン等)の体内動態を明らかにすることに成功した (右図)。本研究成果は査読つき学術論文に投稿し、無事アクセプトとなった。(Biology Open in press IF=2.135)

(井上、森)



② 捕食者ストレス誘導型骨格筋肥大・萎縮モデルの作成と計測 (エゾアカガエル、*X.tropicalis*)

発生ステージ 51のエゾアカガエル幼生 10匹を 2Lの水槽に入れ、捕食者となるヤゴを添加し、20日間、及び 30日間の飼育を行った。肥大システムを促進させるため、30日間の飼育では、毎日大過剰の餌を与えて飼育を行った。その結果、これまでの報告同様、尾高の増加が有意に認められた。そこで、尾部骨格筋の組織切片を作成し、筋線維の筋長径を測定したところ、有意な骨格筋肥大が起きていることがわかった (右図)。*X.tropicalis*については現在近交系を提供いただいたものを飼育している段階で、発生ステージが進んだところで同じようなモデルを作成し、サンプリングをする予定である。(森、柳澤)



③ 捕食者ストレス誘導型骨格筋肥大・萎縮モデルの解析 (エゾアカガエル)

②で得られた骨格筋肥大の表現型において、どのような筋線維が増加しているのかを確かめるために、ATPase染色と Troponin I fast を認識する抗体を用いた免疫染色で確認した。ATPase染色については、まず手法の再現性を担保するため、マウス骨格筋の組織切片を共同研究者より享受いただき、ヒラメ筋 (Soleus, 遅筋と速筋が均等に含まれる)を用いた条件検討を行った。その結果、各筋線維を染め分けることができたため、現在、カエル幼生のモデル切片を用いて検討を行っている段階である。

Troponin I fastの抗体については、捕食者暴露群において有意な減少が観察できた。しかし、今回使用した抗体は抗マウス Troponin 抗体であるため、ウェスタンブロットングで確実にカエル幼生由来の Troponin を認識するかの確認を行った。その結果、Troponinと思われる、250 kDaより上流のバンドが認識されたものの、70 kDa付近においても強いバンドが確認されたため、その特異性については疑問も残る。ちなみに、それ以外の Dystrophin や α -actinin などの骨格筋構成主要タンパク質については抗マウス抗体がカエル幼生にも使用可能なことを明らかにした。

マウスヒラメ筋 ATPase染色像



部科校名：生物資源科学部

氏名：井上 菜穂子

研究結果（つづき）

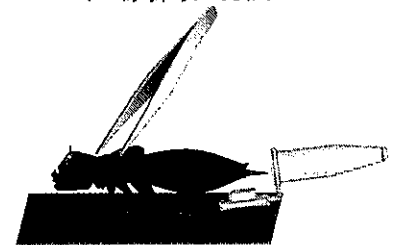
現在は速筋だけでなく遅筋の存在が確認できるよう、4種類あるカエル幼生の Myosin Heavy Chain isoform を特異的に認識しうる抗体の探索を行っている段階である。

また、カエル幼生の尾部でどのようなタンパク質が発現しているのかについても、詳細に明らかにする必要があると考え、iTRAQ 法を用いたタンパク質の網羅的解析を行った。その結果、ピルビン酸代謝やクエン酸回路など、ミトコンドリアの脂質代謝系の酵素が発現増加していることが明らかとなった。そこで、カエル幼生の尾部のミトコンドリアの定量を検討している。（井上、朝比奈、早川）

④ ヤゴ水に含まれる骨格筋増強因子の探索

ヤゴ由来の骨格筋増強因子は、摂餌によって変動することから、尿由来である可能性が高い。そこで、ヤゴより尿を採取するための検討を行った。その結果、各個体から50ul相当の尿を採取する方法を確立することができた。そこで、飢餓状態（一週間餌なし）、満腹状態（前日に摂餌）のヤゴ各5匹から尿を採取し、代謝物の網羅的探索をLC-MSによって行った。今後、尿に含まれる遊離アミノ酸に着目した解析を行うため、現在GC-MSによる分析手法の確立を行っている段階である。現時点でリストされたものの中には、ヒスタミンのような物質のほか、ステロイドホルモン骨格を持つものが多く含まれていた。今後、これらの物質の特定を試み、最終的にはそれらの物質を投与した際のカエル幼生の活動量の変化を計測し、骨格筋肥大の要因となっているかについてバイオアクセス系を用いて絞り込みを行う。（井上、鈴木）

ヤゴ尿採取の方法



⑤ 骨格筋関連遺伝子のプロモーター解析

大規模シーケンスにかける前に、これまでのDNAマイクロアレイの結果を参考に、特徴的な挙動を示す遺伝子を絞りこむため、RT-PCRを検討した。今回は特に脂肪代謝関連遺伝子に絞り込み、約10遺伝子（LPL, ATGL, CREB, PGC1, PPAR, FAS, OCTN2ほか）について、*X.tropicalis*のゲノム情報からプライマーを設計し、エゾアカガエルにおける遺伝子発現を確認しているところである。特にヤゴを捕食者として暴露した際にその発現が有意に上昇していたカルニチントランスポーター（OCTN2）等について検討を行うことにし、*X.Tropicalis*から得られる配列をもとにRT-PCRを行った後、エゾアカガエルにおいてもクローニングするため、現在シーケンス等を行っている。ここでこれらの遺伝子に発現変化が見られれば、その発現制御を解析するため、プロモーター領域の解析を行う予定にしている。

さらに、プロモーター領域の解析のためには、すでに *in situ* hybridization, 免疫組織学的手法において発現変化が見られた類天疱瘡遺伝子(BPAG)の上流について、Genome Walker を用いた探索を行い、上流1500bpの解読に成功した。本解析で得られたノウハウをもとに、OCTN2の上流解析も引き続き検討をしていく予定である。（森、野呂）

関連する口頭発表

2016年

11月 第15回ホスファチジルセリン研究会（招待講演）

11月 マリンバイオテクノロジー学会 若手の会講演（招待講演）

2017年

3月 日本薬理学会 早朝ワークショップシンポジウム（招待講演）

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

課題番号	総 16-024 継続 総 15-020
------	----------------------------

平成 28 年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29 年 4 月 4 日

日 本 大 学 学 長 殿

氏 名 榛葉繁紀



所属・資格 薬学部・教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 糖尿病治療における新規分子標的としての時計遺伝子の可能性		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者 榛葉繁紀	薬学部／教授	総括、マウスの管理
○研究分担者（学内）		
石毛久美子	薬学部／教授	中枢神経系の解析
槇島 誠	医学部／教授	内分泌系の解析
内山武人	薬学部／教授	SR9011 の合成
和田 平	薬学部／助教	遺伝子・タンパク質発現解析
合計 5 名		
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
<ul style="list-style-type: none"> ・榛葉繁紀 基盤研究（C）（一般）結果：採択「時計遺伝子 BMAL1 によるエネルギー代謝を中心とした骨格筋機能の制御メカニズム」H29-H31 ・榛葉繁紀 平成 29 年度学術研究振興資金（日本私立学校振興・共済事業団）結果：採択「糖尿病発症の新たな責任分子としての脂肪組織ダイオキシン受容体」 ・内山武人 基盤研究（C）（一般）結果：不採択 ・槇島 誠 基盤研究（C）（一般）結果：採択「ビタミン D 受容体シグナルによる腸管・肝臓免疫調節 H28-H30 ・和田 平 基盤研究（C）（一般）結果：採択「コレステロール胆石形成における肝臓 AhR の機能解析と分子標的治療への応用」H29-H31 		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 可 否 いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名： 薬学部

氏名： 榛葉繁紀

4 研究目的

高齢化社会の進展にともない、“健康に長寿を全うしていく”ことは国民の切なる願いであり、医薬学界にとっても大きな課題となっている。一方で近年におけるわが国のライフスタイルの変化は糖尿病、高血圧および脂質異常症などのいわゆる生活習慣病の患者数増加を招いている。例えば、わが国における糖尿病患者数は現在約950万人と推定されており、またそれにかかる年間の医療費は1.2兆円と過去最高を更新している。そのため糖尿病は五大疾病のひとつに指定され、国策レベルにおいて更なる対策の強化が求められている。世界的に見ても糖尿病人口は爆発的に増え続けており、2013年現在で糖尿病有病者数は3億8,200万人（有病率8.3%）にのぼり、2030年までに5億9,200万人に増加するとの予測が算出されている。特にその増加の程度は発展途上国において拡大しており、したがって糖尿病の制圧は、富裕国のみならず世界的な喫緊の課題であるといえる。

糖尿病の発症要因は多様であるが、多くの疫学研究ならびに実験的検証から体内時計の不調もその一因であることが示されている。体内時計システムは複数の時計遺伝子により調節されているが、中でもBrain Muscle Arnt-like Protein 1 (BMAL1)が中心的な役割を果たす。そこで本研究は、BMAL1の肝臓特異的ノックアウト(LKO)マウスを用いて、体内時計による血糖調節メカニズムを明らかにする。

5 研究概要

本研究では時計遺伝子BMAL1による血糖値制御のメカニズムの解明ならびに肝臓BMAL1の糖尿病治療における新たな分子標的としての可能性を検討する目的で、肝臓特異的*Bmal1*欠損マウス(LKOマウス)における血糖制御を以下の観点から解析する。

(1) 肝臓BMAL1による臓器連関を介した血糖制御機構

LKOマウスにおいてインスリンやアディポネクチンなど肝臓以外の組織において産生・分泌される生理活性物質が増加していること、そして中枢に支配される摂食量に影響が出ていることは、BMAL1による肝臓を中心とした臓器連関の調節機構が存在することを意味している。近年、肝臓を起点とした臓器連関の主たる経路として中枢神経を介した経路が報告されているが(Nature 2006, Nature Commun 2013)、興味深いことにLKOマウスにおいても脳におけるAMPキナーゼ活性の亢進が観察される。したがって肝臓BMAL1による臓器連関を介した血糖値制御においても中枢神経系の関与が考えられる。そこで外科的ならびに薬理学的に肝臓-中枢神経系間を遮断し、血糖値ならびにインスリンやアディポネクチンなどの生理活性物質の変化を解析する。

(2) BMAL1による肝臓におけるインスリン感受性ならびに血糖の制御機構

LKOマウスにおける糖新生能の低下機構を肝臓におけるインスリンシグナル伝達活性の点から明らかにする。

(3) BMAL1の糖尿病治療における新規分子標的としての可能性

我々は薬学部共同研究助成金の補助により核内受容体REV-ERB α/β の合成リガンドがBMAL1の発現ならびに活性を抑制することを*in vivo*レベルで明らかにしている。そこで、本化合物を用いて肝臓BMAL1活性の抑制することで血糖値改善効果を解析し、BMAL1の糖尿病治療における新規分子標的としての可能性を探る。

部科校名： 薬学部

氏名： 榛葉繁紀

6 研究結果 (4,000字以上記入してください。)

(1) 肝臓 BMAL1 による臓器連関を介した血糖制御機構

肝臓 BMAL1 による血糖制御を解析する目的で、*Bmal1*^{fllox} マウスと肝臓特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウスを交配し、肝臓特異的 *Bmal1* 欠損マウス(LKO マウス)を作製した。本マウスの肝臓実質細胞において *Bmal1* mRNA ならびに BMAL1 タンパク質発現が完全に消失していることをリアルタイム qPCR ならびに Western blot 法により確認した。

LKO マウスの表現型を解析した結果、*Bmal1*^{fllox} マウス(コントロールマウス)に比較して LKO マウスは低血糖を示した。また LKO マウスはグルコース負荷試験並びにインスリン負荷試験において良好な耐糖能ならびにインスリン感受性を示した。さらに興味深いことに、LKO マウスにおける血中インスリン量ならびにアディポネクチン量は、*Bmal1*^{fllox} マウスに比較して高値を示した。このインスリン量の上昇はインスリン抵抗性を示しているとも考えられる結果であるが、後述するように LKO マウスでは糖新生能が低下している。したがってこのインスリン量の増加は、インスリン抵抗性のためではなく、血糖値の低下に積極的に関与していることを示唆している。また LKO マウスは摂食量が低下しており、これもまた血糖値低下の要因であると考えられる。そこで LKO マウスにおけるインスリン量ならびにアディポネクチン量の増加と血糖制御との関係を解析した。

LKO マウスにおけるインスリン量ならびにアディポネクチン量の増加は、肝臓と他臓器との間におけるクロストークを意味している。近年、この肝臓を起点とした臓器連関が中枢神経を介して行われていることが報告されている。また、このクロストークには液性因子の関与も考えられるが、LKO マウスにおける RNA-Seq 解析を行った限りでは、そのような因子の存在は期待できず、また LKO マウスより調製した血清を用いて培養脂肪細胞を処理してもアディポネクチン等の量的変化は認められない。そこで LKO マウスにおける肝臓・中枢神経系間クロストークと血糖値制御との関係を検討するために、初年度はマウスの迷走神経肝臓枝を選択的に遮断手術(Hepatic vagotomy; HVx)を施したマウスならびに求心性神経のみを遮断するカプサイシン処置を施したマウスに関して解析を行った。その際のコントロールとしては、開腹後縫合したシャム手術マウスを用いた。結果の概略は以下の通りである。開腹処理は、コントロールマウスと LKO マウスの間における表現型の違いに影響を与えなかった。一方、HVx 処理あるいはカプサイシン処理によりコントロールマウスと LKO マウス間において見られた血糖値、インスリン量、ならびにアディポネクチン量の違いは消失した。また交感神経遮断薬処理によっても両マウスにおける血糖値の差異は消去した。したがって肝臓における BMAL1 が迷走神経を通じて血糖値、インスリン量ならびにアディポネクチン量の制御を司る事が示された。

上記の結果より肝臓 BMAL1 が神経経路を介して血中アディポネクチン量を増加させることが明らかになった。そこでこのアディポネクチン量増加の意義を明らかにする目的で、LKO マウスとアディポネクチン(Aq) KO マウスとを交配し、アディポネクチン-肝臓 *Bmal1* ダブル KO (Aq LKO)マウスを作製した。*Bmal1*^{fllox}、LKO、Aq KO、ならびに Aq LKO マウスの随時血糖値を測定した。その結果、LKO マウスの血糖値は、*Bmal1*^{fllox} マウスと比較して有意な低下を示した。それに対して Aq LKO マウスにおける血糖値は1日を通じて常に Aq マウスと同程度の値を示した。また各時間における血清インスリン濃度を測定したところ、LKO マウスでは *Bmal1*^{fllox} と比較して有意な高値を示したが、Aq KO マウスおよび Aq LKO マウスの両群間で差異は認められなかった。次いでグルコース負荷試験およびインスリン負荷試験を行った。上述したようにグルコース負荷試験において LKO マウスは、コントロールマウスと比較して良好なスコアを示す。そこで Aq KO マウスおよび Aq LKO マウスに対してグルコース負荷試験を行ったところ、両群間に差は認められなかった。またその際の血中インスリン濃度においても両群間に差は認められなかった。次いでインスリン負荷試験を行ったところ、Aq KO マウスと Aq LKO マウスとの間にスコアの違いは認められなかった。さらに骨格筋におけるインスリン感受性を確認するために *Bmal1*^{fllox}、LKO、Aq KO、ならびに Aq LKO マウスより骨格筋を単離し、Western blot 法によりインスリン伝達活性を測定した。その結果、LKO マウスにおける AKT 活性は *Bmal1*^{fllox} マウスと比較して増加する傾向が認められたが、Aq KO マウスと Aq LKO マウスとの間に AKT 活性の差異は認められなかった。すなわち LKO マウスは、アディポネクチンの産生・分泌を促すことによりインスリンの量的増加ならびに感受性を亢進し、その結果、血糖値の低下を示すことが示された。

(2) BMAL1 による肝臓におけるインスリン感受性ならびに血糖の制御機構

次に肝臓におけるインスリンシグナル伝達経路関連因子の日内変動を Western blot 法により解析を行った。*Bmal1*^{fllox}

部科校名： 薬学部

氏名： 榛葉繁紀

研究結果 (つづき)

マウスでは、インスリンシグナル経路の中心的なタンパク質である AKT のリン酸化(Ser473 および Th308)は、ZT6 に最大となる日内変動を示した。一方、LKO マウスにおける AKT は明期において恒常的にリン酸化が充進しており、また暗期においても減弱するもののリン酸化体は検出され、その結果、1日を通じて *Bmal1^{lox}* マウスよりも高いリン酸化状態を示した。また、AKT の上流に位置する IRS2 の発現量およびリン酸化 PDK1 量は、リン酸化 AKT と同様なパターンを示した。インスリンシグナル伝達に影響を受ける因子として CREB, AMPK および FOXO1 などがあげられる。そこで、これら因子の日内変動を Western blot 法により検討した。CREB ならびに AMPK のリン酸化は、*Bmal1^{lox}* マウスにおいては ZT6 にピークとなる日内変動を示した。一方で LKO マウスでは、CREB に関しては日内変動を示さず 1日を通じて *Bmal1^{lox}* マウスよりも高いリン酸化レベルが保たれていた。また AMPK に関しては明期において高く暗期にやや減弱する日内変動を示したが、いずれの時点においても *Bmal1^{lox}* マウスよりも高いリン酸化レベルを示した。FOXO1 のリン酸化の程度は両群間においてほぼ同程度であった。すなわち肝臓 BMAL1 はインスリン感受性を制御することが示された。

(3) BMAL1 の糖尿病治療における新規分子標的としての可能性

概日リズムを形成している時計遺伝子の 1 つとして BMAL/CLOCK により誘導される核内受容体 Rev-*erba* 及び β がある。Rev-*erba* 及び β は *Bmal1* 遺伝子の転写を強く抑制することで概日リズムの形成に関与している。これに加え、近年の様々な研究により、エネルギー代謝制御も関与していることが示唆されている。これらの機能の発現は、Rev-*erba* 及び β は転写抑制因子であることから多くの遺伝子量の変化に依存していると考えられる。そこで本研究では、Rev-*erbs* 合成アゴニスト SR9011 を用いて、Rev-*erba* による代謝機能制御ならびに遺伝子発現調節について解析した。

雄性 C57BL/6J マウスに SR9011(100mg/kg、1日2回)を5日間投与したところ、1日の総摂餌量に変化は認められなかったものの、明期における摂餌量の有意な増加が認められた。また、精巣周囲の脂肪組織重量に違いは認められなかったが、皮下脂肪組織重量の低下が認められた。そこで脂肪細胞の大きさと正の相関示す脂肪細胞由来ホルモンであり、摂食抑制作用を有するサイトカインである Leptin 量に着目したところ、皮下脂肪組織における発現量ならびに ZT22 及び ZT2 における血中 Leptin 量の低下が認められた。また Leptin 刺激により誘導される摂食抑制因子 *Pomc* 発現量に関して、SR9011 投与による低下が認められた。以上の結果より SR9011 は、皮下脂肪組織における Leptin の遺伝子発現調節を介して明期の摂食量を調節していることが示された。

SR9011 投与マウスの ZT22 において血糖値の低下及びインスリン濃度の増加がみられた。このことから、SR9011 によるインスリン作用を介した糖代謝制御が考えられる。インスリンは肝臓に対して糖新生の抑制やグリコーゲン合成を促進することから、まずこれらの観点から検討した。SR9011 投与により明期におけるグリコーゲンの消失が充進したこと、そして *Pepck* の発現における概日リズムが前進したことから、明期における糖新生能の促進が示唆される。また、SR9011 投与により明期における摂食量が充進するが、これも考え合わせると SR9011 は、明期における糖の必要性を充進させる機能を有していることが考えられる。本研究における一連の遺伝子発現解析においても、暗期から明期に移行したばかりの ZT2 において影響を受けるものが多く見出された。Fig. 9 において ZT 下と CT 下における SR9011 投与の影響を比較したが、その際にも光の有無により SR9011 の作用発現が異なることが示された。これらの結果も SR9011 の作用発現 (特に糖代謝) と光刺激とのリンクを示唆するものである。

総括

現在、血糖制御に関する基礎研究は、従来の「インスリンの分泌ならびに特定の末梢組織における感受性の制御」から、「臓器連関による統合的な制御」の解明へと展開している。それに伴い糖尿病治療は新しいステージを迎えている。すなわち今日では従来とは明らかにコンセプトの異なる糖尿病治療薬としてインクレチン薬が隆盛期を迎え、昨年度からは新たに SGLT2 阻害薬が登場した。この血糖値制御におけるパラダイムシフトに基づいた治療薬開発は、糖尿病病態のさらなる分子基盤の解明とともに今後も深化すると期待される。体内時計による血糖値制御のメカニズムを臓器連関から明らかにする本研究は、その新しい潮流に乗るとともに従来とは全く異なる糖尿病治療ならびに予防の概念を導入することが期待できる。特に BMAL1 活性を薬理的に調節することで病態の改善を導くことができたならば、その成果は糖尿病に限らず、多くの疾患の治療および予防に新たな道筋をつけるものであると期待できる。

注：必要に応じて、このページをご使用ください。

平成28年度 学術研究助成金〔総合研究〕実績報告書

平成 29年 4月 24日

日本大学学長 殿

氏 名 飯 島 洋



所属・資格 薬学部 教授

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題 抗 COMT 不全薬 -新規腎保護薬を目指して		
2 研究組織		
氏 名	所属部科校・資格	役割分担
○研究代表者 飯島 洋	薬学部/教授	生物有機化学
○研究分担者 (学内) 高宮 知子 丹羽 典朗 小林 弘子 桑田 (楠瀬) 隆生 計 5 名	薬学部/専任講師 薬学部/准教授 薬学部/准教授 松戸歯学部/専任講師	生物有機化学 数学 蛋白化学 構造生物学
3 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況		
H29.4.24 時点で獲得した外部資金はない。		

※「6 研究結果」について、ホームページ等での公開 (可・否) いずれかを○で囲んでください。
否の場合は、理由書を添付して下さい。

部科校名：薬学部

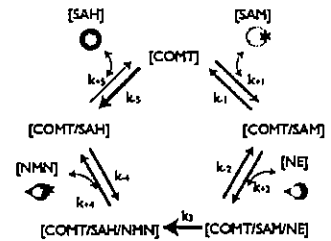
氏名：飯島 洋

4 研究目的

カテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) はアドレナリン (NE) や 2-ヒドロキシエストラジオール (2HE) などのカテコール化合物を基質として、その水酸基をメチル化する酵素である。メチル基供与基質は S-アデノシルメチオン (SAM) である。SAM はメチル基を転移し、S-アデノシルホモシステイン (SAH) に変換される (右図)。

生体内において SAH はホモシステインから導かれる (COMT 自身が生成する SAH は微量である) が、高い血中ホモシステイン濃度は心血管障害 (心筋梗塞、脳梗塞) のリスクファクターとしてよく知られている。ヒトでは血中ホモシステインと SAH 濃度は比例関係にあるから、高い血中ホモシステイン濃度は COMT の活性低下に反映されているはずである。COMT の生体内における機能低下が、腎機能低下、血管障害、高血圧などに深く関与していることが明らかにされている (COMT 不全)。

以上から、我々は COMT 不全の解消は、新規の腎臓・心血管系保護作用をもたらすと考え、COMT の賦活化物質の探索を行った。スクリーニングの結果、トリアゾール (TRZ) 系の賦活化化合物とオキサビシクロノン (OBCN) 系を見出した。本研究の最終目標は、複数の研究者の専門性を統合し、(i) OBCN 系化合物の COMT 賦活化機構を実験的数理的に解析し、その結合部位の立体構造を明らかにし、それらの情報に基づいて、(ii) 理論的な分子科学計算を活用することで合理的に現在のリード化合物の活性を高めたリード化合物を合成により創製することである。



COMT の触媒サイクル
SAH による生成物阻害の強さは k_5 , k_6 によって決まる。

5 研究概要

当初目標は下記 4 項目であった。

- (1) OBCN 系化合物は「SAH による COMT の阻害」を解除することで COMT の活性を高めていると推定している。化合物が、SAH と COMT の結合親和性へ与える影響を、酵素反応速度論解析と平衡透析法を使って解明する。担当：飯島、高宮、小林、丹羽
- (2) 化合物と COMT の相互作用 (賦活化を引き起こす相互作用) を計算シミュレーションで解析予測する。さらに量子化学計算をこのような高分子の系で行える PMO 法による精密な計算を行う。担当：飯島
- (3) 化合物/COMT 複合体の結晶構造解析を行い、化合物がどこに結合し、それがどのように賦活化へ結びついているのかを調べ、(2) と合わせて、合理的に高活性化合物の分子設計を行う。担当：楠瀬、齋藤
- (4) 誘導体合成を行い、OBCN 系化合物の構造活性相関を解明すると同時に高活性化合物の取得を目指す。担当：齋藤

H28 年度内には下記の進捗も得られた。

- (5) ラット COMT にもヒト COMT で有効であった化合物は賦活化活性を示すことの確認
- (6) OBCN 系化合物の一部の化合物が基質である可能性

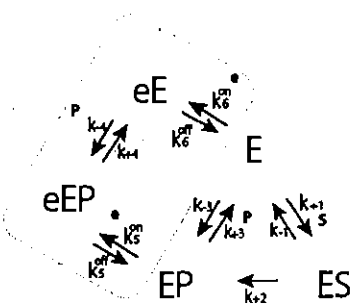
部科校名：薬学部

氏名：飯島 洋

6 研究結果 (4,000 字以上記入してください。)

OBCN 系化合物は「SAH による COMT の阻害」を解除することで COMT の活性を高めていると推定している。化合物が、SAH と COMT の結合親和性へ与える影響を、酵素反応速度論解析と平衡透析法を使って説明する。担当：飯島、高宮、小林

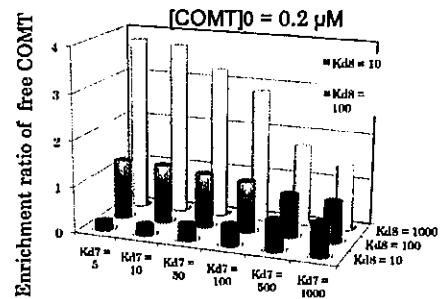
COMT の反応は 2 基質から 2 生成物が生じる反応である。そこで、簡単な酵素反応系を想定した。酵素 E に基質 S が結合し、ES 複合体を形成し、P→S の反応が起こり、EP 複合体が生じる (P は S の結合していた部位にそのまま結合しているものとする)。ついで EP 複合体が解離し、P を放出し、何も結合していない E (フリー体) が生じる。ここで、P の濃度と k_3 が無視できない場合の定常状態での酵素反応速度 v は論理的に下記のようなになる。



$$v = \frac{d[P]}{dt} = k_{-3}[EP] - k_3[E][P] = \frac{k_{-2}k_{-3}[E][S]}{k_{-2} + k_{-3}} = \frac{V_{max}[S]}{K_m(1 + \frac{[P]}{K_i}) + [S]}$$

すなわち、P は S の競合阻害剤となる。我々は、賦活化物質 e が EP に結合して eEP 複合体を形成し、eEP 複合体からの P の解離は EP 複合体からの解離よりも容易であるというモデルを想定した。(迂回路モデル：図の灰色部分)

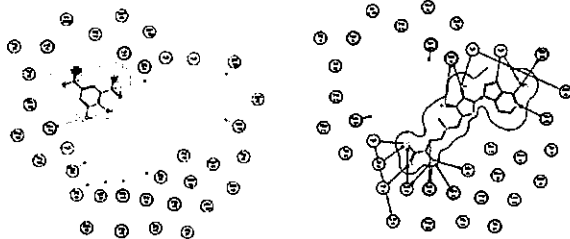
迂回路モデルにおける賦活化物質の性質を検討したところ、(1) 賦活化物質は生成物による阻害を弱める、(2) その賦活化は P のみかけの阻害定数 K_i を大きくするというに加え、(3) K_{d6} (k_3^{off}/k_3^{on}) が小さい場合は化合物が阻害剤になりうる、(4) 賦活化化合物の賦活化率は P の濃度に依存することが示された。迂回路モデルでは、賦活化物質は酵素が阻害された時に賦活化効果を示すことが示唆された。



注：K_{d8} K_{d7} は左上図の K₆ と K₅ に誘替え

化合物と COMT の相互作用 (賦活化を引き起こす相互作用) を計算シミュレーションで解析予測する。さらに量子化学計算をこのような高分子の系で行える FMO 法による精密な計算を行う。担当：飯島

COMT の生成物阻害は基質である SAM の結合部位に生成物である SAH の方が高い結合親和性を示すために起こる。



- polar → sidechain acceptor
- acidic → sidechain donor
- basic → backbone acceptor
- greasy → backbone donor
- proximity contour
- solvent residue
- metal complex
- solvent contact
- metal/ion contact
- receptor exposure
- ⊙ arene-arene
- ⊙ arene-H
- ⊕ arene-cation
- ligand exposure

COMT/SAM/DNC (dinitrocatechol:阻害剤) 複合体の結晶構造に基づいて、SAH と SAM の結合親和性を FMO 法で解析した。FMO 法はタンパク質のような高分子についても適用できる量子化学計算方法であり、タンパク質と結合しているリガンド分子の間の相互作用を残基単位で解析することができる。左の図は COMT/SAM/DNC 複合体での DNC と SAM が相互作用している残基を模式的に二次元で表現したものである。

SAM はイオウ原子に +1 の形式電荷を有するが、この電荷は活性部位に活性に必須なイオンとして存在する Mg^{2+} イオンとの相互作用で緩和されている。以前から推定されていた通り、この電子の偏りが Mg を経由して DNC の水酸基と相互作用を引き起こしている。そこでこの結晶複合体構造の中で SAM を SAH に置き換え、さらに Mg^{2+} や DNC を取り除くなどのモデリングを行い、COMT と SAH はなぜ SAM よりも結合親和性が高いかを計算により説明できるかを試みた。SAH、SAM 共にリボース部分と Glu119 との相互作用が共通して高い親和性を説明したが、SAH の場合、SAM に見られた Mg^{2+} 経由の安定化がむしろ失われているのみであった。

定されていた通り、この電子の偏りが Mg を経由して DNC の水酸基と相互作用を引き起こしている。そこでこの結晶複合体構造の中で SAM を SAH に置き換え、さらに Mg^{2+} や DNC を取り除くなどのモデリングを行い、COMT と SAH はなぜ SAM よりも結合親和性が高いかを計算により説明できるかを試みた。SAH、SAM 共にリボース部分と Glu119 との相互作用が共通して高い親和性を説明したが、SAH の場合、SAM に見られた Mg^{2+} 経由の安定化がむしろ失われているのみであった。

部科枝名：薬学部

氏名：飯島 洋

研究結果 (つづき)

このことから、COMT/SAH の安定化には、COMT の構造変化が伴う可能性が示唆される。COMT/SAH の結晶構造も一例報告されているが、SAM 結合部位は変化が少なく、第二基質である catechol 結合部位の構造変化が大きい。計算については共同研究者の福澤薫博士 (星薬科大学) の支援を得た。

化合物/COMT 複合体の結晶構造解析を行い、化合物がどこに結合し、それがどのように賦活化へ結びついているのかを調べ、(2)と合わせて、合理的に高活性化化合物の分子設計を行う。

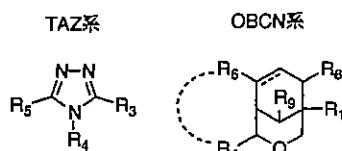
担当：楠瀬

ヒトの COMT を使って結晶化を試みて来たが、結晶は取得できても回析実験に耐える単結晶ではないことが続いていた。そこで結晶構造解析の実績が多いラットの組み換えタンパクの発現を行い、これを用いて結晶化を試み、回析斑点を与える結晶の取得に至った。

結晶に対して、賦活化化合物をソーキング (拡散) によりラット COMT に結合させることを試みた。化合物と COMT の親和性は低いだろうことを反省し、今回は化合物を結晶化沈殿剤 (結晶条件で用いるのは PEG3350) と類似の構造を有する PEG450 に高濃度 (60-70 mM) で溶解した。残念ながらビームを照射すると結晶が崩壊しデータは得られなかった。構造解析については鈴木守博士 (大阪大学) の支援も受けた。

誘導体合成を行い、OBCN 系化合物の構造活性相関を解明すると同時に高活性化化合物の取得を目指す。

担当：齋藤



主としてオキサビシクロノナン(OBCN)系化合物の合成を行い、その活性を評価した。R₄ の置換基には、構造活性相関があり、芳香環とその置換基の大きさが重要であると想定された。そこで 10 化合物を合成した。一部の化合物に弱い賦活化活性が見出されたが、リード化合物 (A00013) の活性を上回るものは見いだせていない。A00013 と比較して考えると R₁ の置換基の分子体積が不十分である可能性があり、現在も検討をしている。

現在もっとも活性が高いのはトリアゾール(TAZ)系化合物の化合物 18 (A00545) である。数化合物の類似化合物から推定した程度の構造活性相関であるが、この系統の化合物でも R₄ の芳香環とその置換基の大きさが重要であると想定している。現在、TAZ 系化合物の合成ルートを開拓している。R₃ がない構造を持つ化合物の合成ルートを見出したところである。誘導体合成については市丸博士 (PD 研究協力者) の支援も得た。

その他

1. ラット COMT のアミノ酸配列を確認した。担当：小林
2. ラット COMT を用いて、ヒト COMT に有効であった化合物の賦活化活性を評価したところ、同様に活性を示した。このことは、賦活化物質は両酵素で保存されている部位に結合する可能性を示す。また、ラットにおける動物実験が可能であることを支持する。担当：飯島
3. COMT は NE 以外にも catechol 骨格を持つ様々な化合物 (DOPA、2-hydroxyestradiol、カテキン、dihydroxybenzoic acid) を第二基質とすることができる。¹⁴C-SAM を用いた活性評価を実施し、賦活化化合物は第二基質の構造には無関係に賦活化を行うことを確認した。このことは賦活化は COMT/SAH 複合体の乖離促進であるという我々のモデルを支持する。¹⁴C-SAM の活性評価では池田正幸博士 (森永乳業) の支援を得た。

ホームページ等での公開 () ・ 否

注：必要に応じて、このページをご使用ください。