

博士學位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第 52 号

2023 年9月

京 都 産 業 大 学

— は し が き —

本号は、学位規則(昭和 28 年4月1日文部省令第9号)第8条の規定による公表を目的とし、令和5年9月 16日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査結果の要旨を収録したものである。

学位番号に付した甲は学位規則第4条第1項によるもの(いわゆる課程博士)であり、乙は同条第2項によるもの(いわゆる論文博士)である。

目 次

課程博士

1. キム ゴウン	[博士(法政策学)]	1
2. <small>ウエガキ</small> 上垣 <small>カイク</small> 日育	[博士(生命科学)]	7
3. <small>フジイ</small> 藤井 <small>ショウヘイ</small> 唱平	[博士(生命科学)]	9

氏名（本籍）	キム ゴウン(大韓民国)
学位の種類	博士(法政策学)
学位記番号	甲法 第9号
学位授与年月日	令和5年9月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	警察政策的観点と警察活動の適切性が市民の警察信頼に及ぼす影響 －私的空間で発生する犯罪を中心に－
論文審査委員	主 査 浦中 千佳央 教授
	副 査 植村 和秀 教授
	// 中井 歩 教授
	// 久保 秀雄 教授

論文内容の要旨

本論文は、私的空間で発生する犯罪を通して、警察政策的観点と警察活動の適切性が市民の警察信頼にどのように影響に及ぼすかについて仮説を立て、それに基づいた調査項目を作成し、世論調査を実施し、その得られたデータを社会統計学手法で分析し、仮説を検証することを目的としている。

本論文は導入部分である「はじめに」と第1章「理論的構成」、第2章「日本と韓国の私的空間における犯罪と警察活動」、第3章「調査研究」、第4章「まとめ」の4章で構成されている。

導入部分である「はじめに」では、研究の目的および研究方法が記述されている。2020年にコロナウイルスによるパンデミックが発生し、世界各国で人々は行動の自由を制限されることになった。外出制限のため、全体の犯罪件数は減少する中、私的空間で発生する犯罪が増加したことが、世界各国で報告された。理由は、私的空間において加害行為を行う人物が、コロナ禍による外出制限で私的空間、つまり家庭に留まる時間が増加し、被害者と顔を合わす機会が増加したからである。しかし、私的空間で発生する犯罪の特徴として、警察の積極的かつ直接的に介入するまでには困難が多いという特殊性が指摘されている。私的空間で発生する犯罪の代表例はDV(ドメスティック・バイオレンス)、児童虐待、高齢者虐待である。言い換えれば私的空間で発生するは主に家族間で行われる犯罪であり、加害者と加害者が顔見知りの犯罪である、複雑性も兼ね備えている。

第1章「理論構成」では、「警察政策的観点」、「警察活動」、「適切性」にスポットを当て、先行研究の調査、整理を行った。警察政策的観点を説明するのにまず、「政策」とは、「警察政策」とは何かについて丁寧な説明を行った。警察政策的観点の特性として①民主性(政策過程が公開され、政策に関連した主体や市民が自由に参加する機会が保障されることを意味し、さらに、政策の内容について市民が自分の意見を自由に述べ、それを反映して合意されること)、②反応性(政策が国民の要求や状況変化に迅速かつ適切に、そして好意的に反応することを意味する。反応性には、反応する責任性という価値も含まれ、辞書的意味の反応はある提案に迅速かつ好意的に反応することであり、責任性は応答する義務があることをいう。このため、政策が執行過程で住民の意見と共鳴すること)、③受容性(政府(警察)の政策に対して対象国民が心の中で受け入れることを意味し、警察が警察政策を執行する行動と提供するサービスなどが提供される国民の期待を満足させ心理的に政策を好み受け入れること)が見出された。次に警察活動に関して、英語に対応する概念は「ポリシング」(policing)であるとして、単に警察を代表する法執行機関だけでなく、民間主体の活動もポリシングに含まれることを述べた上で、ルール遵守を促す活動であることを説明した。また、この警察活動に適切性が加わると、市民への警察信頼を増幅させることを説明した。そして、警察法第2条の警察の責務の条文解釈、警察白書の記載、行政法上の伝統的な「警察権の限界論」の分析を経て、この警察活動の適切性には①警察の正統性、②手続き的公正性、③警察の説明責任、④警察への苦情、⑤警察協力、⑥警察活動の効果性が必要であることを抽出した。

第2章では、日本と韓国の私的空間における犯罪と警察活動を分析した。日本と韓国は地理的にも近く、同じ東アジア圏として、文化や社会の相似性があり、日本の状況だけでなく、韓国の私的空間における犯罪とそれに対する警察活動を分析することが、日本の警察活動にも何らかの示唆を与えると考えたからである。私的空間で発生する犯罪は、ファミリーバイオレンス(家庭内暴力)という形で捉えられ、家庭内暴力の定義は複雑で、典型的な家庭内暴力はパートナーに対する身体的虐待また攻撃であるが、情緒的または心理的ないじめ、経済的搾取などの非物理的攻撃も含まれる。つまり、家庭内暴力の類型は身体的暴力、情緒的または心理的暴力、経済的暴力、性暴行、ネグレクトなど、あるいはこれらの組合せであると考えられる。

この定義を踏まえて、本論文では家庭内暴力、高齢者虐待、児童虐待に関して、日本と韓国の状況をそれぞれの国の白書、統計資料から解説し、警察活動に関しても、白書、警察、各関係機関のHPから関連記述を基に解説を行った。韓国では、儒教思想の影響が強い社会ではあるが、家庭内暴力は警察が扱うべき案件であるという認識の下、警察や行政が積極的な介入や施策を講じていることが分かった。

第3章では調査研究、すなわち、警察政策的観点と警察活動の適切性が市民の警察信頼にどのように影響を及ぼすかについて検証した。まず、本論文の核となる研究モデルを策定した。第1章の先行研究調査において抽出された要素を独立変数として「警察政策モデル」、「適切性を備えた警察活動モデル」を置き、警察政策モデルには民主性、反応性、受容性、「適切性を備えた警察活動モデル」には、警察正統性(市民の警察協力)、警察活動の効果性、警察の責任、警察への苦情申立、手続き的公正性をパラメーターとした。これに性別、年齢、結婚の有無、犯罪被害経験などの人口社会学の変数を加え、従属

変数に市民の警察信頼を置いた。この研究モデル(仮説)を基に、全部で16問から構成される質問項目を作成した。各質問項目が民主性、反応性など、独立変数に対応する内容で構成される。例えば民主性の影響を図る質問として、「警察は、DV・児童虐待・高齢者虐待の被害者に対して、性別や国籍などとは関係なく、公正かつ丁寧に対応していると思う」という質問を設定して、回答を4件法とした。こうして、この研究モデルを検証するため、2023年2月1日から2月28日まで、全国の市民を対象とした世論調査を、中央調査社に委託し、実施した。1500人に調査票を郵送し、その内728人(48.58%)から有効な回答を得た。この回答はデータ化され、IBMのSPSS Statistics 27.0により、独立変数と従属変数の間に有意性があるか多重変数解析(①技術的統計分析、②因子分析、③信頼度分析、④相関関係分析、⑤多重回帰分析、⑥両独立標本 t-検定、⑦一元配置分散分析)を行った。

分析結果は次の通りである。市民の警察信頼は、警察政策モデルの「民主性」と「反応性」、適切性を備えた警察活動モデルは「市民の警察協力」と「警察の正統性」、「手続き的公正性」、「警察の説明責任」、人口社会学の変数は「年齢変数」が統計的に有意な影響を及ぼすことを示した。つまり、警察への苦情申立、効果性、性別、結婚の有無、居住家族の有無、犯罪被害経験の変数は警察の市民信頼に統計的に有意な影響を及ぼさないことが分かった。また、特に「手続き的公正性」が「市民の警察協力」、「警察正統性」より4倍以上インパクトが大きいことが判明した。つまり、警察は私的空間で発生する犯罪に対応するに際して市民信頼に影響を及ぼす要素を把握して、警察資源を同対策に集中することで、市民の信頼をより多く獲得することができることを意味する。

この検証結果を受けて、本論文は1)警察政策の民主性と反応性の強化、2)警察の正統性認識の強化、3)手続き的公正性認識の強化、4)警察の効果性認識強化、5)市民の警察協力の強化、6)警察の説明責任強化からなる、警察の市民に対する信頼を向上させる方案を提言した。

警察政策の民主性と反応性の強化とは、警察は警察活動の政策対象となる市民の代表性を尊重する努力を行うことである。例えば、日本の場合、警察協議会という機関があり、市民の代表たる同委員が、警察署長に管内の疑問や意見を述べる機関が存在し、これを活用して、市民が私的空間で発生する犯罪に対する警察政策と警察活動について自由に討論し参加できる機会をさらに設けて、その政策過程に市民が参加して意見を述べることを促進することである。

警察の正統性認識の強化は、警察の正統性理論によれば、警察機関が正統だと判断される時、市民は処罰の恐れや報償の期待よりは、むしろ義務感で警察機関と協力しなければならないと感じる。このため、警察の正統性強化のために警察教養・訓練の強化が必要である。警察官を対象に私的空間犯罪に対する理解度を明らかにし調査し、教育需要を把握するために調査する努力をする。一般警察官と担当警察官を区分してそれぞれ一般教養と専門教養を実施し、業務に対する理解度と現場活用向上のための支援を行うべきである。

手続き的公正性認識の強化に関しては、手続き的公正性は警察の正統性と法遵守を含む多様な市民の支持と助けに影響を強く及ぼしており、警察組織では市民を平等に尊重する姿勢で市民に接する必要があることを示した。特に警察組織は現場で市民と接触する場合が非常に多い組織であり、様々な肯定的、否定的な形態の接触が混在する。警察はこのような接触過程で必ず手続き的に公正に基づき、親切で市民を尊重する姿勢で臨む必要がある。このため、警察は組織レベルで市民と接触する事案に

対して綿密な分析を行い、手続き的な公正性と市民に対する警察の姿勢に対して組織的責任性(accountability)を高める必要がある。

市民の警察協力の強化に関しては、警察効果性認識が市民の警察信頼に正の影響を及ぼす。警察活動とは、国民の生命と財産保護及び公共の安寧と秩序維持という治安目的の達成のために行われる警察の諸般活動を意味し、このような警察活動は限られた警察人材と財源で最大限の治安目的を達成しなければならない効果性(effectiveness)が重視される。治安対策の空白により生じる、国民の生命と身体、そして財産に対する被害を最小化させていかなければならない。民主主義社会では、基本的に、警察活動は市民の同意に依拠しており、同意を通じた警察活動は警察に対する市民の信頼を向上させる。そのため、警察が予防活動をうまく行っているかどうかについて、市民が警察活動の効果を認識できる。例えば、私的空間で発生する犯罪に対応する既存の警察活動に加え、新学期前後においては、児童虐待に対する問題を点検し、これを通じて警察は予防だけでなく、先制的な対応も可能で、犯罪対応支援の必要性を点検できる。この対応は、市民にとっては安全を体感し、警察が当該犯罪対策に関心を持っているという認識を与えることになる。また、警察は市民の犯罪申告と犯罪予防活動協力の意志を支援しなければならない。私的空間で発生する犯罪は他の犯罪に比べて申告をして助けを求めるのが容易ではないため、当事者だけでなく、私的空間で発生する犯罪を目撃した市民が犯罪申告をすること自体が犯罪対応に大きく役立つ。

警察の説明責任強化に関して、警察は市民に十分な説明をしようとする責任を誠実に果たさなければならない。ここでいう説明責任とは、市民と警察間の意思疎通を基盤としたすべての説明責任をいう。

警察活動の現場で市民に状況を説明し、警察官の法執行が違法でない形で行われていることを説明することは極めて重要である。警察に苦情を提起し、警察が処理する過程もやはりその手続きと方法など市民が簡単に接近できるようにすることもやはり警察の努力にかかっている。情報公開制度を通じて警察活動に対する市民との相互作用を活性化する努力が重要であり、警察が説明責任を果たすためには SNS などでの積極的な発信も促す必要がある。

そして最後に、今後の研究課題について言及している。当研究は全国標本の市民から回答を得たデータを基に分析したが、実際には回答者の年齢層は 60 歳以上が 46.3% を占めるなど、多様な年齢の意見を反映することができなかった。今後の研究では各年齢別に似た標本を対象にデータ収集できるようにする必要がある。また、今回の調査は郵送による調査票調査であったので、次回はインタビュー調査のように、調査対象者の思考過程の掘り下げることが、今後の研究の課題と言及している。

論文審査結果の要旨

本審査報告書は、京都産業大学大学院法学研究科博士後期課程に在籍するキム・ゴウン氏(以下、学位申請者)から、博士学位論文審査のために提出された「警察政策的観点と警察活動の適切性が市民の警察信頼に及ぼす影響－私的空間で発生する犯罪を中心に－」(以下、申請論文)と題する論文の内容とその研究姿勢が、博士(法政策学)の学位授与の基準を満たしているかについて報告するものである。審査は、2023 年 7 月 19 日の法学研究科会議で任命された 4 名の調査委員(主査 浦中千佳央、副査 植村和秀、副査 中井歩、副査 久保秀雄)によって行われた。

学位申請者は、2018年2月に「コミュニティポリシングが地域警察官の職務満足に与える影響」と題する論文で、韓国の大田大学大学院警察学専攻修士課程を修了し、修士(警察学)を取得した。同年4月に京都産業大学大学院法学研究科博士前期課程に入学、2020年3月には「警察正統性が警察組織と個人の職務満足に及ぼす影響」と題する論文で、修士(法政策学)の学位を取得している。その後、博士後期課程に進学し、「警察の正統性」、「市民の警察に対する信頼」、「コミュニティポリシング」、「警察官の職務満足」をキーワードとして、警察と市民の関係性に着目する研究を続けてきた。また、社会安全・警察学研究所が2020年に日本学術振興会の欧州との社会科学分野における国際共同研究プログラム(以下、ORAプログラム)の外部資金を獲得し、同プログラムに関する研究調査の重要な参加メンバーとして、英独仏加の研究者と共同研究を行っている。

これら研究成果として、「警察の正統性が警察組織及び個人の職務満足に及ぼす影響調査報告:警察大学校警部任用科入校生への調査票調査」を『社会安全・警察学』7号(2021年3月)に、「日韓警察の外部統制組織の比較:3つのタイプの外部統制組織システムを中心に」を『産大法学』第57巻2号に公表している。また、学内外での発表活動も盛んにしており、第12回アジア犯罪学会(2021)において、コロナ禍のためビデオ録画発表であったが、“The effect of police legitimacy on job satisfaction in the police organizations and the officers”と題して英語で発表、2022年7月には京都産業大学法学部、第41回法政研究会において「公共政策的視座からの警察活動の適正性私的空間犯罪への取り組みと市民・行政との関係性」と題して、研究報告を行った。2022年9月、スペインのマラガで開催された第22回欧州犯罪学会(EUROCRIM)では、“Comparison of Japan-South Korea Police External Control Organizations : Focusing on three types of external control organizations system”と題して、前述のORAプログラム調査研究で得られた研究結果を英語で報告した。

研究業績としての論文公表、発表報告を見ればわかる通り、学位申請者は研究者としての能力の高さ、英語での発表など、その語学力、国際性、研究の先端性が見て取れる。

申請論文に関して、博士論文のテーマに選んだのが、警察政策的観点と警察活動の適切性が市民の警察信頼に及ぼす影響を、私的空間で発生する犯罪をキーワードに、市民の警察信頼との関係性を解明することである。学位申請者は韓国の大学在学中から警察組織、警察官に対する研究、警察官に対する研修・トレーニング、警察と市民間関係について興味を抱いており、博士論文のテーマ選定も学位申請者の首尾一貫した研究テーマに従ったものである。当研究テーマは世界の警察研究(主に欧米諸国)の流れにも沿うもので、「なぜ人は警察官に従うのか」、「なぜ人は警察官を信用するのか、あるいは信頼しないのか」という研究が欧米諸国の警察研究で盛んにおこなわれている。これは日本や韓国とは異なり、多様化した社会において、警察活動に対する公平性、透明性などが必要で、ひいては警察の説明責任が重視されているからである。

このように学位申請者のテーマ選定は、警察研究のグローバルスタンダードにも適応する点を高く評価する。

申請論文においては、警察政策的観点と警察活動の適切性が市民の警察信頼に及ぼす影響を、私的空間で発生する犯罪に対する警察対応を介して、市民の警察信頼との関係性を解明するため、まず、

用語の定義と先行研究調査を行った。用語の定義に関しては「警察政策」、「警察活動」、「適切性」、「私的空間で発生する犯罪」の用語を丁寧に定義した。

次に先行研究調査においては、主に韓国、欧米研究者の研究を整理して、「警察政策モデル」、「適切性を備えた警察活動モデル」を構成する要素の確定を試みた。警察政策モデルでは①民主性、②反応性、③受容性、「適切性を備えた警察活動モデル」では①警察の正統性、②警察活動の効果性、③警察の説明責任、④警察への苦情申立、⑤警察協力、⑥手続きの公正性が構成要素として抽出された。

学位申請者は申請論文中で日本と韓国における私的空間で発生する犯罪の状況と警察対応を記述し、なぜ、この私的空間で発生する犯罪に対応することが警察信頼に対して重要なのかを説明した。この影響を測定するため、世論調査を利用し、そのデータを多変量解析法により実証しようと試みた。韓国等の先行研究を参考に抽出した要素を独立変数として従属変数に市民の警察信頼を設定する研究モデルを仮設した。当該手法は客観的かつ科学的手法であり、これら进行分析する能力は高く評価できる。そして、なにより市民の警察信頼を市民に対する世論調査で得られたデータから、社会統計学手法で分析する方法を行った研究は日本では数少なく、それに加えて、警察政策的観点及び警察活動の適切性という切り口を見出しだしたことは、非常に独創的で、申請論文のオリジナリティ、先進性を証明するものであり、また私的空間で発生する犯罪を中心に警察政策モデル、適切性を備えた警察活動モデルの観点から市民の警察信頼に影響を及ぼす要因を分析した点は、今後の警察活動の在り方に影響を与える重要な価値を有していると言える。もちろん、日本と韓国における私的空間で発生する犯罪の状況と警察対応の記述部分がいささか薄く、単調な記述に終始している点、あるいは独立変数の設定に関し改善すべき点があるが、それを以て、博士論文としてのレベルの達していないとは言い難い。この分析を基に学位申請者は提言を行うなど、積極的に多様な問題に対する解決に取り組む能力を示した。

以上のことに鑑み、申請論文が、本学大学院の規定する法政策学専攻博士後期課程の学位授与のディプロマ・ポリシー：①知識（法律学・政治学・政策学についての極めて高度で体系的な専門知識）、②汎用性技能（問題に対する学術性の高い分析と高度に説得力のある議論を展開する能力）、③態度・志向性（高い公共意識をもって、法律学・政治学・政策学に関する領域の多様な問題に積極的に取り組む能力）の各側面において極めて優れた能力を有する者に対して与えるという条件に該当するか調査委員は慎重に検討した。申請論文は、①法律学、政策学、社会学、社会統計学などの極めて高度で体系的な専門知識に基づき作成され、②世論調査実施のために研究モデル仮定を作成し、それに沿った質問項目、調査票を準備し、得られたデータを適切に分析し、その検証結果を基に学術性の高い分析と高度に説得力のある議論を展開し、③市民の警察信頼を高める方策として、警察署協議会の活性化、警察の説明責任を強化するために、情報発信、特に SNS 上での積極的な警察情報の開示、例えば私的空間で発生する犯罪を扱う警察官に対し、研修・トレーニングの強化などを提言するなど、高い公共意識をもって多様な問題に積極的に取り組む能力が確認された。つまり、法政策学専攻博士後期課程のディプロマ・ポリシーの基準を十分に満たしていると言える。

調査委員 4 名は全員一致で、学位申請者キム・ゴウン氏が、博士(法政策学)の学位を授与されるに十分な資格を有する者と判断した。

氏名(本籍)	上垣 日育(奈良県)
学位の種類	博士(生命科学)
学位記番号	甲生 第6号
学位授与年月日	令和5年9月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	小胞体ジスルフィド還元酵素 ERdj5 の還元メカニズムの解明
論文審査委員	主 査 潮 田 亮 准教授
	副 査 遠 藤 斗 志 也 客員教授
	// 本 橋 健 教授

論文内容の要旨

リボソームから合成される約1/3の新生ポリペプチド鎖は、細胞小器官の一つである小胞体に挿入された後、分泌・膜タンパク質として成熟する。この成熟過程は小胞体に存在する様々な分子シャペロンや酸化還元酵素によるタンパク質品質管理によって支えられている。小胞体のタンパク質品質管理において、翻訳後修飾の一つであるジスルフィド結合形成はタンパク質が安定的な立体構造を獲得することや複合体を形成するうえで重要な要素である。そのため、小胞体でジスルフィド結合の形成過程を促進することは、小胞体のタンパク質フォールディングに対して有利に働くと考えられている。

小胞体はレドックス環境がサイトゾルと比較して酸化環境であり、ジスルフィド結合形成に適した場を構築している。さらに、小胞体は、リボソームから合成された新生ポリペプチド鎖のジスルフィド結合形成を効率的に促進するため、その酸化反応を触媒する PDI-Ero1 α 複合体による酸化フォールディング機構がある。新生ポリペプチド鎖のジスルフィド結合形成に伴って生じる電子は、PDI に伝達され、PDI を介して Ero1 α へと伝達される。電子を受け取った Ero1 α は分子状酸素(O₂)へ電子を放出し、活性酸素種の一つである過酸化水素(H₂O₂)を産生する。この H₂O₂ の過剰な産生は小胞体のレドックス環境を攪乱し、小胞体の恒常性破綻を引き起こす原因となる。一方、ERdj5 は酸化反応に適した環境である小胞体でジスルフィド還元酵素として機能し、小胞体関連分解や小胞体のカルシウムイオン調節機構において中心的な役割を果たす。しかし、どのように ERdj5 が酸化環境である小胞体内腔で電子(還元力)を獲得し、還元酵素として機能しているかは明らかにされておらず、小胞体への還元力

供給機構も未解明のままであった。そこで、ERdj5 の電子ドナータンパク質を同定することを研究の発端とし、小胞体への還元力供給機構を解明することを目的として研究を進めた。

本研究では、ERdj5の電子ドナータンパク質として小胞体酸化酵素Ero1 α を質量分析により同定し、Ero1 α がERdj5の還元酵素として働くことを明らかにした。また、ERdj5がEro1 α による新生ポリペプチド鎖の酸化的フォールディングから電子を奪うことで、過剰なH₂O₂産生を抑え、小胞体の恒常性維持に寄与することも見出した。さらに、小胞体への還元力は新生ポリペプチド鎖の酸化的フォールディングから生じる電子から供給されることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

哺乳類細胞において、小胞体ジスルフィド還元酵素 ERdj5 が発見されて以来、酸化的なレドックス環境である小胞体において還元反応の重要性が明らかになったが、小胞体への還元力供給機構は未解明のままであった。

ERdj5 の活性中心に結合するタンパク質をクロスリンカー-DV5F によって安定的に結合させた結果、ERdj5 の電子ドナータンパク質として小胞体酸化酵素 Ero1 α を同定し、Ero1 α が ERdj5 の活性中心を還元することを見出した。ERdj5 は酸化酵素 Ero1 α を介して、小胞体に挿入された新生ポリペプチド鎖の酸化的フォールディングから電子を受け取り、自身の還元力とすることがわかった。また、NMR 解析により、ERdj5 の相互作用による Ero1 α の構造変化を見出しており、この構造変化が Ero1 α の電子伝達経路を変化させていることが示唆された。また、以前に報告された ERdj5 の2つの構造が、それぞれ2つの活性中心への電子供給をスイッチしていることを明らかにした。

この発見は酸化酵素 Ero1 α が小胞体内腔で還元酵素として機能することを見出しただけでなく、小胞体にリボソームの翻訳と共役した新規の還元力供給機構があることを意味している。この電子伝達経路は Ero1 α の酸化的フォールディングの副産物として生じる H₂O₂ の産生を抑制し、H₂O₂ 依存的な小胞体ストレスの軽減にも貢献することが明らかとなり、小胞体における新たなレドックス恒常性制御機構があることを明らかにした。一連の研究によって、小胞体内腔への新たな電子伝達機構を見出しており、価値の高い研究内容であると判断できる。小胞体の恒常性維持機構の理解がより深まると期待され、当該研究分野に大きなインパクトを与えられられる。また、小胞体の恒常性破綻に起因する様々な疾患の発症機序の解明につながることも期待できる。

本研究に関する内容は、国際学術誌「Cell Reports」に掲載され、主査および副査から構成される博士論文調査委員による論文審査の結果、研究課題に新規性が認められること、作業仮説や実験方法に妥当性があること、結果の解釈や考察が適切に導かれていることから、本論文は博士学位論文としてふさわしいものであると認められた。また、令和5年8月9日に開催された公聴会では、発表内容は論理的かつ明瞭にまとめられており、質疑応答に対して的確に回答されていた。よって、申請者は当該分野に関する学力において、博士の学位に相応しい資格を有していることが確認できた。

以上、本論文は博士(生命科学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

氏名（本籍）	藤井 唱平(兵庫県)
学位の種類	博士(生命科学)
学位記番号	甲生 第7号
学位授与年月日	令和5年9月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	小胞体レドックスによるカルシウムイオンチャネル IP3 受容体の制御機構の解明
論文審査委員	主 査 潮 田 亮 准教授
	副 査 遠 藤 斗 志 也 客員教授
	// 棚 橋 靖 行 准教授

論文内容の要旨

小胞体は分泌タンパク質および膜タンパク質の成熟の場、カルシウムイオン(Ca^{2+})の細胞内貯蔵庫となるなど、様々な細胞機能を担うオルガネラである。本論文では、これらの機能を支える小胞体の環境がどのようにして維持されるのかについて、 Ca^{2+} 環境と酸化還元(レドックス)環境に焦点を当て研究を行った。IP3 受容体(IP3R)は小胞体からサイトゾルに Ca^{2+} を放出するチャネルの1つであり、IP3Rを介して放出される Ca^{2+} は、さまざまな細胞機能の基本的なセカンドメッセンジャーとして働く。本研究では、レドックス環境とカルシウム恒常性の関係性の解明を目的とし、酸化還元酵素によるIP3Rの制御機構を解析した。ヒト胎児腎細胞を用いて、小胞体のPDIファミリータンパク質(PDIs)のうち活性が明らかな8種類とIP3R1との相互作用を共免疫沈降法により解析したところ、IP3R1と多くのPDIsの相互作用が示唆された。レドックス依存的なIP3Rの活性変化をおこす酸化還元酵素を探索するため、共沈降したPDIsとPDIs酸化酵素として知られるERO1Aの遺伝子欠損HeLa細胞をCRISPR-Cas9を用いて樹立し、IP3依存的な Ca^{2+} 放出(IICR)への影響を Ca^{2+} センサータンパク質YC3.6による Ca^{2+} イメージングで検証した。遺伝子欠損によってIICRを低下させたERp46、PDI、ERO1Aはいずれも基質タンパク質の酸化に寄与する酵素であり、IP3R1の活性化にはPDI-ERO1を介した酸化力供給経路が重要であることが示唆された。また、IP3R1のレドックス状態は、ERdj5欠損細胞において酸化型に偏り、ERdj5の入れ戻しにより野生型と同様のレドックス状態に回復すること

を確認した。より詳細にチャネル活性を解析したところ、酸化型 IP3R1 は強いチャネル活性を持ち、還元型 IP3R1 は弱いチャネル活性を持つという小胞体のレドックスを介した自律的な制御機構が示唆された。以前の報告において、ERdj5 は小胞体の Ca^{2+} 濃度の低下を感知し、ジスルフィド還元活性を用いて SERCA2b を還元することで小胞体への Ca^{2+} 取り込みを促進すること、小胞体の Ca^{2+} 濃度が高くなると ERdj5 は多量体化し、不活性化することを明らかにした。この制御と本研究の成果を合わせて、ERdj5 は小胞体の Ca^{2+} 濃度低下に応じて、IP3R の Ca^{2+} チャネルと SERCA2b ポンプの両方を還元し、チャネルは抑制し、ポンプは活性化することで、小胞体から放出される Ca^{2+} を減らし、小胞体への Ca^{2+} の取り込みを増やすという合目的的な制御を担うカルシウム恒常性維持機構のキーファクターであることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

本研究は、小胞体膜上に存在する四量体型カルシウムイオンチャネルである IP3 受容体の活性制御について、IP3 受容体の小胞体内腔の領域に着目し、IP3 受容体がつもつ 4 つのシステイン残基のチャネル活性への影響を解析している。IP3 受容体のシステイン変異体を用いた解析から、小胞体内腔領域ループ 2 つのシステイン残基がつくるジスルフィド結合の酸化還元(レドックス)状態に依存した制御によってチャネル活性が変化することを見出し、IP3 受容体の小胞体内腔領域ループの残りの 2 つのシステイン残基は IP3 受容体がチャネルとして機能するために必要な四量体形成に必須であることを明らかにした。さらに、IP3 受容体のレドックス制御に関わるタンパク質を明らかにするため、小胞体に存在する酸化還元酵素について CRISPR-Cas9 を用いた遺伝子欠損スクリーニングを行ったところ、活性化に必要な酸化酵素 ERp46 と抑制に必要な還元酵素 ERdj5 をそれぞれ同定することに成功した。

以前の報告において、ERdj5 は小胞体のカルシウムイオン濃度の低下を感知し、ジスルフィド還元活性を用いてカルシウムイオンポンプ SERCA2b を還元することで小胞体へのカルシウムイオン取り込みを促進することを明らかにした。この制御と本研究の成果を合わせて、ERdj5 が小胞体のカルシウムイオン濃度低下に応じて、IP3R の Ca^{2+} チャネルと SERCA2b ポンプの両方を還元し、チャネルは抑制し、ポンプは活性化することにより、小胞体から放出されるカルシウムイオンを減らしながら、小胞体へのカルシウムイオンの取り込みを増やすという合目的的なカルシウム恒常性維持機構に寄与することを明らかにした。小胞体のレドックスによる IP3 受容体の制御機構の詳細が本研究によりはじめて明らかになり、今後、レドックス環境の破綻によって引き起こされる疾患の治療法解明につながる事が期待され、価値の高い研究内容であると判断できる。

本研究に関する内容は、米国の学術誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America(米国科学アカデミー紀要)」に掲載され、主査および副査から構成される博士論文調査委員による論文審査の結果、研究課題に新規性が認められること、作業仮説や実験方法に妥当性があること、結果の解釈や考察が適切に導かれていることから、本論文は博士学位論文としてふさわしいものであると認められた。また、令和 5 年 8 月 9 日に開催された公聴会では、発表内容は論理的かつ明瞭にまとめられており、質疑応答に対して的確に回答され

ていた。よって、申請者は当該分野に関する学力において、博士の学位に相応しい資格を有していることが確認できた。

以上、本論文は博士(生命科学)の学位を授与されるに値するものと認められる。