

博士学位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第 49 号

2022 年 3 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3年3月19日および20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.	<small>キタジマ</small> 北島 <small>ヒロミ</small> 浩三	[博士 (経済学)]	1
2.	<small>タケナカ</small> 竹中 <small>コウヘイ</small> 昂平	[博士 (経済学)]	5
3.	<small>オガワ</small> 小川 <small>ヒロコ</small> 寛子	[博士 (マネジメント)]	9
4.	<small>スギハラ</small> 杉原 <small>コウイチロウ</small> 功一郎	[博士 (先端情報学)]	14
5.	<small>カサイ</small> 葛西 <small>アヤノ</small> 綾乃	[博士 (生命科学)]	17
6.	<small>ヤマシタ</small> 山下 <small>リュウジ</small> 龍志	[博士 (生命科学)]	20

氏名（本籍）	北島 浩三（岐阜県）
学位の種類	博士（経済学）
学位記番号	甲経 第5号
学位授与年月日	令和4年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	兼業は離農を促進するのか、離農を抑制するのか —間接効用アプローチによる離農の条件を用いた分析—
論文審査委員	主 査 荒山 裕行 教授
	副 査 並松 信久 教授
	〃 岑 智偉 教授

論文内容の要旨

日本の総農家数が1950年以降減り続けている。その内訳としては、専業農家が急激に減少している一方、兼業農家は1970年まで増加していたものの、それ以降は減少に転じている。兼業農家の減り方を見ると、1970年から1980年までは専業農家から兼業農家からのシフトがあるため減り方が緩やかである一方、1980年以降は兼業農家の離農が進展したために減り方が加速している。農家数の動向を踏まえ食料自給率を考えると、農業政策において兼業と離農との関係への関心は高まらざるをえない。

兼業と離農との関係についての主な先行研究として、Kimhi and Bollman [1999]およびGoetz and Debertain [2001]が挙げられる。Kimhi and Bollmanは兼業が離農を促進するとし、Goetz and Debertainは兼業が離農を抑制するという相反する実証分析の結果を得ている。

本論文は、農家主体均衡モデルにMundlak [1978]が用いた間接効用アプローチを導入することで、兼業が離農を促進するのか、あるいは抑制するのかを理論的に解明し、日本のデータを用いてその検証を行うことを目的とする。

本論文の構成は以下の通りである。

第1章「日本における離農の動向と本論文の研究目的」では、日本の総農家数・専業農家数・兼

業農家数の推移を踏まえた日本の農家と離農の動向についての概観が示され、本論文の研究目的が述べられている。

第2章「兼業と離農に関する先行研究」では、まず2.1節において農家分析で広く用いられている農家主体均衡論を用いて離農を分析することは適切でないことが述べられる。2.2節では本研究で参考にする先行研究が紹介されている。ここでは特に近年行われている実証研究は兼業が離農に与える影響が不明瞭となっているが、その原因として実証分析で用いられている理論モデルが農家主体均衡論に基づいて分析が行われている。

第3章「間接効用アプローチによる分析」では、本研究で用いる間接効用アプローチが展開される。3.1節では農家主体均衡論の労働市場について2つの仮定を導入し本研究で用いる間接効用アプローチについて説明される。間接効用アプローチによる分析を用いることで効用を所得で測ることが可能となり、所得対応式を用いて比較対照することで、離農について数値的に分析できることを明らかにした。3.2節では本研究で用いる間接効用アプローチによる理論モデルと先行研究の実証分析で用いられている理論モデルを比較し本研究で用いる間接効用アプローチによる理論モデルが兼業と離農に関する分析を行う上で適切であることが述べられる。

第4章「週末に農業をしない（年間250日）農家の分析」では、週末に労働を行わない農家についての間接効用アプローチを用いた理論分析が示されている。4.1節では「週末に農業を行わない（年間250日の労働）主たる農業者一人からなる農家」について分析されている。そこでは農家の間接効用を効用の所得対応式で定式化することで、離農の条件が導出されている。離農の条件によると、農地（帰属地代）以外に、兼業の影響としては通勤費用、賃金が離農に影響を与えていることが明らかにされる。また離農の条件を用いて比較静学分析が行われている。4.2節では4.1節の分析において主たる農業者の間接効用を効用の所得対応式を用いて定式化したことを応用し、従たる農業者においても同様に間接効用を効用の所得対応式で定式化することで「週末に農業を行わない（年間250日の労働）の主従二人の農業者からなる農家」について分析されている。ここでは農家の就業形態別に間接効用を効用の所得対応式で定式化することで離農条件が導出される。4.3節では離農条件を用いた比較静学分析が行われている。兼業の影響として通勤費用の低下が離農を抑制していることが明らかにされる。また兼業の影響としてパート賃金、正規賃金の上昇は農家の就業形態によって、離農を促進するだけでなく離農を抑制、離農に影響しない場合があることが示される。

第5章「週末に農業を行う（年間300日）農家の分析」では、「週末に農業を行う（年間300日の労働）主たる農業者一人からなる農家」が分析されている。ここでは農家の就業形態が複雑になり合計7つの離農の条件を導出し、兼業が離農に与える影響について比較静学分析がなされている。また「週末に農業を行う（年間300日の労働）主従二人の農業者からなる農家」について今後の課題について述べられている。

第6章「離農の条件の通勤費用についての分析（実証分析の予備的な分析）」では、第7章の実証分析を行う上でベンチマークとなる離農条件が求められている。具体的には通勤費用が小さい状況を想定し、このような状況下で離農する農家と離農しない農家に分かれる原因が分析されて

いる。分析の結果、離農の臨界点では通勤費用と帰属地代が等しく、この時通勤費用の低下は離農を抑制することが明らかにされる。第7章の実証分析においても、離農の臨界点での通勤費用の低下が離農に与える影響について分析される。

第7章「間接効用アプローチによる市町村別データを用いた実証分析」では、本研究の理論分析に基づいた実証分析が行われている。7.1節では主要な3つの先行研究の実証分析についてその問題点を挙げた上で、7.2節では新たに本研究の間接効用アプローチによる実証モデルが説明されている。7.3節では実証分析で用いる市町村別データについて説明されている。7.4節では実証分析の結果について述べられている。分析の結果、通勤費用の低下は東北地域、近畿地域の両地域で離農を抑制していることが明らかにされている。パート賃金と正規賃金で表した相対的な賃金の上昇は、東北地域で離農を抑制する、近畿地域では離農を促進するという両地域で異なる推計結果が得られる。

第8章「本論文の結論および今後に残された課題」では、理論分析および実証分析のインプリケーションについて述べられる。理論的には、週末に農業を行わない主従二人の農家において、パート賃金の上昇は、主が正規雇用に就いていれば離農に影響を与えず、主従ともに正規雇用に着いていなければ離農を抑制する。また、週末に農業を行う主一人の農家では、パート賃金の上昇は、正規雇用に着いていれば離農を促進し、正規雇用に着いていなければ抑制する。実証分析においては、パート賃金の上昇は、東北地域で促進し、近畿地域で抑制している。実証分析における東北地域と近畿地域の違いについて、データの制約があるために詳細に分析できていないことが、今後の課題として示された。

論文審査結果の要旨

本論文の学術上の貢献として、以下の三点が挙げられる。

第一に、本論文の第一の貢献は、これまで農家の行動モデルの主流であった農家主体均衡モデルに正規雇用により所得が得られる機会を持ち込むことで、それまで理論モデルの埒外にあった農家の離農行動を分析できる理論的拡張を行った。

第二に、一日の労働時間を（例えば8時間）に固定することで、農家行動のモデル（農家主体均衡論）を前提とした効用水準を間接効用（所得）に結びつけることができる間接効用アプローチによって農家行動を効用ではなく所得の大小で比較することで、農業に留まるのか、あるいは離農するのかの分析に成功している。さらに従来の農家行動のモデルでは、一日の時間配分が分析対象であったところ、本論文では一年における「労働する日（うち例えば16時間は余暇）」と「労働しない日（24時間すべて余暇）」の日数配分に基づくモデルを拡張し、所得対応式の比較による分析を可能にした。このことで、週末に農業に従事する農家の離農行動を分析することを可能とした。さらに、この分析に基づき、兼業が離農を促進または抑制する条件の特定化を行った。

第三に、1975年と1985年の『農業センサス』のデータ（東北6県・近畿6県）を用いて実証

分析を行い、東北においてはパート賃金の上昇が離農を促進し、逆に近畿においてはパート賃金の上昇が離農を抑制することを示した。この結果は、東北においては正規雇用に就いている農家が比較的多く、近畿においては正規雇用に就いていない農家が比較的少ないことを示唆している。

以上のように、本論文は学術的な貢献を有する一方、以下のようにさらなる改善を必要とする点が残されていることを指摘せねばならない。

第一に、本論文では間接効用アプローチに基づき所得としての解を得るために一日当たり労働時間および年間労働日数が固定的に扱われ、一般に賃金等の変化が与える一日当たり労働時間および年間労働日数への影響の分析が無視された点が指摘されよう。この制約の妥当性についての検討および制約の緩和への対応が今後の課題となろう。

第二に、端点解をもつ最適化行動の分析にはクーン・タッカー条件が用いられるが、本論文ではクーン・タッカー条件の導出を含めたより精緻的な分析には至っていないことが改善されるべき点として指摘されよう。労働時間を自由に選択できる効用関数に基づく分析とは異なり、本論文では労働時間を固定して得られた所得（つまり間接効用）から離農条件を求めているため、端点解の値そのものが分析対象となり、農家の最適化行動と離農の関連が見えにくくなっている。

第三に、離農した農家自体の直接的なデータが存在しないことにより、農家数の減少率を被説明変数とする実証研究の形を取らざるを得なかった点が挙げられる。間接効用アプローチを取る場合、離農を決定づける主要要因が所得であるに関わらず、通常所得に関するデータはとられなにか、とりにくいか、信頼性が低いままに留まっている。離農モデルの妥当性の検証のために、計量経済学的に可能な対応方法のさらなる検討が望まれる。

しかしながら、以上の諸点は、今後、著者が研究を進める上での改善点をあえて指摘したものであり、本論文の学術的価値を損なうものではない。

以上の評価に基づき、われわれは本論文が博士（経済学）の学位に値するものであることを認める。

氏名（本籍）	竹中 昂平（愛知県）
学位の種類	博士（経済学）
学位記番号	甲経 第6号
学位授与年月日	令和4年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	家計内生産を含んだ地代決定の分析
論文審査委員	主 査 荒山 裕行 教授
	副 査 並松 信久 教授
	〃 藤井 秀昭 教授

論文内容の要旨

18世紀の経済学の黎明期から、地代は関心の高い経済学のトピックの一つであった。18世紀後半から19世紀にかけては農業地代が主要な関心事であり、20世紀に入ると米国において都市計画の発展に伴い都市における製造業や小売業の地代の研究が盛んになった。

Alonso [1964]は米国の土地の相当部分が住宅地として使われていることに着目し、消費者が住宅地に支払う地代を研究した。このAlonsoの研究が先駆となり、都市経済学として住宅地の地代決定についてこれまで多くの研究がなされてきた。

都市経済学では地代を分析するために、地代の支払意思額を示す付け値関数という道具が用いられる。しかし、都市経済学の標準的なモデルでは、付け値関数が効用関数から導出されているため、付け値には必然的に効用水準が含まれることとなる。ただし、一般に言われているように、経済学では効用水準に具体的な値を当てはめることをしてこなかった。そのため、効用水準を含む付け値関数から、具体的な付け値関数の値を求めることはできない。敷地面積を一定と仮定することで具体的な付け値の値を得ることができるアプローチもあるものの、この場合敷地面積が正常財ではなくなるという課題が残る。その理由は、敷地面積が一定であると、敷地面積の所得弾力性がゼロとなることによる。

本論文の構成は以下の通りである。

第1章「地代論の変遷と都市経済学」において、地代論の変遷について研究サーベイが展開された。農業地代論については、Smith [1779]、Ricardo [1819]および von Thünen [1826]のモデルを振り返り、とりわけ Alonso のモデルの基礎となっている von Thünen のモデルについての考察が示された。都市における製造業や小売業の地代を研究する土地経済学では、主に Marshall [1920]、Haig [1926]および Chamberlin [1962]の分析が取り上げられた。住宅地の地代を研究する都市経済学では、Alonso の他、Henderson [1985]、Fujita [1989] および DiPasquale and Wheaton [1996]が主要な研究として挙げられた。隣接する分野として、集積のメカニズムを研究している新経済地理学にも言及されている。

第2章「標準的な都市経済学の理論」では、Alonso、Henderson、Fujita および DiPasquale and Wheaton のモデルを比較し、それぞれの特徴と課題が整理されている。四者のいずれも付け値関数の導出にあたり、都市の中心部である CBD（中心業務地区）までの距離に関して効用水準が一定という前提を共通に置かれたとし、同時に、四者の付け値関数の導出における相違点が示され、①Alonso および Henderson の付け値関数からは解が得ることができない、②Fujita の付け値関数は von Thünen が示した地代を踏襲しているものの解に効用水準が含まれているため、具体的な解の値は得られない、③DiPasquale and Wheaton の付け値関数からは具体的な値を求められるものの、敷地面積が正常財ではなくなっている等の指摘がなされている。

第3章「家計内生産関数を含んだ付け値関数の理論」では、Becker [1965]の家計内生産モデルと、Becker モデルをもとに付け値関数を導出している Hockman and Ofek [1977]のモデルについての考察が行われ、市場財、家計内時間および敷地面積の3要素を家計内生産関数の投入要素とする『3要素家計内生産アプローチ』を導入することの必要性が述べられた。Hockman and Ofek のモデルでは家計内生産関数を取り入れられてはいるものの、付け値関数が効用関数から導出され効用水準が付け値に含まれると言う問題が残された。そのため本研究では、効用関数ではなく家計内生産関数から付け値関数を導出し、具体的な付け値が計算されている。

第4章「名古屋圏の地代曲線のシミュレーション」では、名古屋圏の地代曲線を導出するため、『3要素家計内生産アプローチ』において外生的に与えられる必要のある①パラメーター（敷地面積関数、通勤費用および市場財消費額・家計内時間機会費用比率）が推定され、②仮想の所得分布データが作成された。地代を直接示すデータが存在しないため、地代曲線についての直接的な実証分析はできていないことから、『3要素家計内生産アプローチ』に基づくシミュレーションによって作成した地代曲線と公示地価の分布図の形状が近いことが確認された。

第5章「結論および残された研究課題」では、結論および残された研究課題について述べられている。本研究の貢献として、付け値関数を効用関数ではなく家計内生産関数から導出することで、敷地面積を正常財として取り扱うことが可能となり、また付け値の具体的な値を得ることができ、さらに、名古屋圏のデータをもとにパラメーターを推定することで、名古屋圏の地代曲線を求めることができた結論されている。残された研究課題としては、①敷地面積勾配の正負について愛知県以外のデータを収集し推定すること、②市人口と所得分布を内生化する事が挙げられた。

論文審査結果の要旨

本論文の学術上の貢献として、以下の四点が挙げられる。

第一に、地代論の系譜における住宅地の理論の位置付けを明確化した点が挙げられる。地代に関する理論は農業地代論に始まっており、リカードは肥沃度の違いが農業地代の差額を生むとする差額地代論を展開し、他方でフォン・チューネンは肥沃度の差だけでなく都市への運送費の違いが地代の差を生むとされている。土地経済学では都市における製造業および小売業の地代が、都市経済学では住宅地の地代が分析対象となっているが、両者ともフォン・チューネンのモデルを踏襲し、運送費（移動費）の差が地代の差を生むとされている。本論文では、農業地代論、土地経済学、都市経済学および新経済地理学の違いを説明し、さらに都市経済学の位置付けの明確化に成功している。

第二に、付け値関数に、家計内生産関数を導入した点が評価できる。DiPasquale and Wheaton [1996]のモデルでは、一人当たり敷地面積が一定であるため、敷地面積の所得弾力性がゼロであり、敷地面積が正常財として扱われていない。Fujita [1989]のモデルでは付け値関数に効用水準を含んでいるため、具体的な付け値の値を得ることができない。Hockman and Ofek [1977]のモデルでは家計内生産関数を含めて付け値関数を導出しているが、付け値関数に効用水準を含んでおり、Fujitaと同様、具体的な付け値の値を得ることができない。本論文では、効用関数ではなく家計内生産関数から付け値関数を導出することにより、効用水準を含まない具体的な付け値の値を求められている。さらに、都市規模が内生的に決定されるため、都市規模を分析することが可能とされている。

第三に、具体的な敷地面積を導出し、都市規模を内生的に決定した点が挙げられる。付け値関数と同様に、FujitaおよびHockman and Ofekのモデルでは、敷地面積関数に効用水準が含まれているために、具体的な一人当たり敷地面積の値を求めることができず、よって都市規模（都市住人全員の一人当たり敷地面積の合計）を分析することができない。また、DiPasquale and Wheatonのモデルでは一人当たり敷地面積が一定であり、都市規模が外生的であるため、モデルから都市規模の拡大・縮小を分析することはできない。本論文では、家計内生産関数から敷地面積関数を導出しており、具体的な敷地面積の値を求めることで、モデル内で都市規模を決定することに成功した。

第四に、円形の単一中心都市に近い名古屋圏にモデルを当てはめ、検証した点が挙げられる。家計内生産関数を含んだ付け値関数が現実と整合的か確認するために、日本の三大都市圏のうち、円形の単一中心都市に近い名古屋圏に当てはめシミュレーションによって地代曲線が求められている。シミュレーションにおいては、国勢調査などのデータを用いて敷地面積の賃金弾力性を、名古屋圏の鉄道のデータなどを用いて通勤費用を推定されている。また、全国家計構造調査のデータを用いて、名古屋圏の仮想の所得分布を作成されている。その結果、具体的な地代曲線が得られ、CBD（中心業務地区）から郊外に向かうとともに地代曲線の傾きが緩やかに

なることが確認されている。この地代曲線の傾きについては、名古屋圏の実際の地価の分布と一致している。

以上のように、本論文は学術的な貢献を有する一方、以下のようにさらなる改善を必要とする点が残されていることを指摘せねばならない。

第一に、労働時間と家計内時間の時間配分が、内生的に決定できないモデルに留まっている点が課題として挙げられる。本論文のモデルでは、時間の賦存量を、労働時間、家計内時間および通勤時間の3つに配分されている。労働時間と家計内時間の時間配分メカニズムがないことで、本論では解を得るために労働時間を固定した分析が行われており、家計内時間を固定した分析については付論で示されている。時間配分においていずれかを固定化することなく、時間配分を内生的に取り扱うことができるモデルへの展開が望まれる。

第二に、建物がすべて1階建てという制約を置いて分析がなされている点が課題として指摘できよう。先行研究においては、建物の高さが高くなるほど強度などが必要となり建物の建築費用は増加することから、建物の階数が増えることによる限界費用は増加傾向にあり、その限界費用と付け値とが等しくなる点で建物の階数が決まるとしている。本論文では、建物の階数が増えることによる限界費用についてのデータにアクセスできないことから、異なる階数の建物が建ち並ぶ都市における地代の分析には及んでいない。しかし実際の都市では、とりわけCBD付近においては高層の建物が立ち並んでいることから、実際の都市の地代曲線と比較するには、建物の階数を分析に含める必要があろう。

第三に、複数都市におけるシミュレーションとデータ分析の比較検討ができていない点が課題として挙げられる。本論文では、名古屋圏を対象にシミュレーションおよびデータ分析を行っているが、その他の都市においても同様のシミュレーションおよびデータ分析を行い比較検討するとより良い研究になると思われる。また、本論文において理論面での比較検討はしているものの、FujitaやHockman and Ofekといった先行研究のモデルを名古屋圏に当てはめることを通し、他のモデルから得られる地代曲線のシミュレーションの比較検討を試みることを望まれる。

第四に、実際の地代をもとにした実証分析の不足が課題として挙げられる。本論文では、具体的な地代の値を導出しているものの、実際の地代との比較（実証分析）はできていない。その理由は、現実に観察される家賃には、地代だけでなく建物のクオリティが反映されているため、家賃に占める地代部分を抽出できないことによる。対応策の一つとして、個票データを用いたヘドニック・アプローチによって家賃に占める地代部分を抽出することが考えられるが、本研究では個票データへのアクセスはできていない。個票データをもとにした実証分析があるとより良かったと思われる。

しかしながら、以上の諸点は、今後著者が研究を進める上での改善点をあえて指摘したものであり、本論文の学術的価値を損なうものではない。

以上の評価に基づき、われわれは本論文が博士（経済学）の学位に値するものであることを認める。

氏名（本籍）	小川 寛子（大阪府）
学位の種類	博士（マネジメント）
学位記番号	甲マ 第12号
学位授与年月日	令和4年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	我が国の社会課題としての孤立死軽減に向けた組織的取組み —組織間協働の視点から—
論文審査委員	主 査 佐々木 利廣 教授
	副 査 吉田 裕之 教授
	〃 篠原 健一 教授
	〃 吉田 忠彦 教授（近畿大学）

論文内容の要旨

小川寛子氏の博士學位論文は、喫緊の社会課題でもある孤立死という社会現象に対して、これまでの法医学や社会福祉や社会学からのアプローチを踏まえながら、組織間協働という視点を中心に詳細なデータ収集と定性的な分析を試みようとしている。孤立死という混沌とした社会課題が早急に議論すべき今日的テーマにもかかわらず、組織論やマネジメントの分野で本格的な検討が行われていない現状から一歩進んで、組織論や組織間協働の視点から何が言えるのか、今後何を明らかにすべきなのか、について論じようとしている。小川氏は、大阪府監察医事務所での長年にわたる解剖助手の職務を継続してきたことから得られる孤立死データをもとに孤立死のリスク要因を抽出する一方、長期にわたり市民活動団体リーダーとして地域に踏み込んで活動する過程で得られた孤立死予防や対策に向けた地域活動を組織間協働の視点から整理している。以下各章の内容について簡単に説明しておく。

第1章において、分析対象として取り上げた孤立死問題という社会現象について明確にしたのちに、第2章では孤独死や孤立死などと呼称される用語の混乱について考えた後、孤立死という言葉の概念定義について過去の議論を整理している。そして孤立死問題の多義性と多層性の存在

を前提としながらも、現在もまだ統一的な概念定義がなされていない現状に警鐘を鳴らしている。本論文では、東京都監察医務院の孤立死の定義を参考にしながら議論を進めている。続いて異常死体が発見された後、どのようなフローで検案が行われ死体検案書が作成されるのか、その検案書から分かる項目にはどのようなことがあるかを明示している。大阪府監察医事務所との信頼関係もありデータの収集や処理についての自由度が認められているが、研究倫理との関係もあり十分な配慮をしながら分析を進めてきている。

第3章では、過去の孤立死研究の文献レビューを通じて、何が議論されてきたのか、何が明らかになったのか、さらには何が明らかにならないままになっているのかを論じている。いわば先行研究レビューという位置づけである。これまでの孤立死の研究は、医学や法医学、看護、社会福祉や社会学の分野からの研究が多く見られ、孤立死対策としてはつながりづくりのためのサロン活動や地域の見守り、さらには緊急時対応の提案などが中心であった。しかし孤立死につながる社会的孤立の予防や孤立者の早期発見に視点をおき、エリア全体で「遺体が放置されない社会」を作っていくためには、行政だけでなく民間企業やNPOセクターなど複数のセクターが協働しながら課題解決をはかる仕組みとプロセスが必要である。

こうした複数セクターの協働による社会課題の解決は組織間協働モデルとして注目されている。本論文では、協働の窓モデル、社会的協働論、組織間協働化論などをレビューし複数セクターの協働がどのようなステージで進んでいくかを論じようとしている。

第4章では、各セクターの孤立死対策の現状を把握しながら、実践的視点からの孤立死対策について纏めている。最初に第一セクターの取組みとして、法制度や行政施策という視点から行政レベルでの孤立死予防対策を纏めながら、どのような特徴が見られるのか、どのような限界に直面しているかを論じている。続いて民間企業レベルからの孤立死予防対策の進捗状況を確認している。最後に第三セクターであるNPOや市民活動団体による取組みの現状をフォローしながら、孤立死対策の多面性や重層性を強調している。そして我々の考える孤立死対策は、遺体が長期間放置されない社会をどのように実現するべきかというテーマであることを再確認している。

第5章では、孤立死の実態把握として大阪府監察医事務所で扱う検案データをもとに自宅独居死亡者を抽出し、発見までに要した時間、発見者、生活状況などの項目をもとに孤立死に至る状況について明らかにし、高リスク要因の抽出を行い、大阪市内における孤立死の現状確認を行っている。これらの要因を踏まえ孤立死対策には何が有効かの検討を行っている。

第6章では、行政や社協や市民活動団体など複数の組織が協働しながら孤立死や社会的孤立の予防を進めている全国の4つの地域の取組みについて分析しながら、孤立死予防のポイントや今後の方向性について検討している。こうした全国レベルの孤立死予防の試みを踏まえ、後半では組織間協働モデルをもとに大阪市西成区あいりん地区と大阪市城東区森之宮地区の事例分析を行っている。大阪市内のあいりん地区は生活保護受給者が多く住み簡易宿泊所などの集合住宅が多く立ち並び、孤立死も非常に多い地区である。一方森之宮地区は年金受給者が多く住むUR団地が立ち並ぶ地区であるが、築年数の経過とともに高齢化が進展している。孤立死についても、一時期増加傾向にあり孤立死対策の必要性が認識されたこともあるが、スマートエイジングシティの

モデル地区として選定されたことで活動の中身が少しずつ変化している。そして2つの地域の組織間協働の過程は、それぞれの地域特性や歴史的背景により異なった様相を示していることを明らかにしようとしている。最後の第7章で孤立死という社会課題の複雑性や相互関係性を論じながら、残された課題や展望を行っている。

論文審査結果の要旨

小川寛子氏は、1979年3月帝塚山学院大学日本文学科を卒業後に民間企業に就職し、2017年3月に社会人大学院生として龍谷大学大学院政策学研究科博士前期課程を修了している。その後2018年4月に本学大学院マネジメント研究科博士後期課程に入学後、日本マネジメント学会関西部会報告（2018年12月関西大学）、日本マネジメント学会全国大会報告（2019年6月立教大学）、社会経済システム学会全国大会報告（2019年10月名古屋工業大学）、近畿公衆衛生学会報告（学会中止で要旨集掲載のみ）、非営利法人研究学会中部・関西・九州合同部会報告（2020年8月オンライン）、非営利法人研究学会全国大会報告（2020年9月オンライン）など学会報告5回、査読付き学術論文1本（日本マネジメント学会）と査読付き研究ノート1本（非営利法人研究学会）の研究業績を積み重ねてきている。博士後期課程入学以降は一貫して孤立死問題を組織論とりわけ組織間協働の視点から分析する作業に取り組んできた。その結果として今回博士申請論文「我が国の社会課題としての孤立死軽減に向けた組織的取組み—組織間協働の視点から—」を提出している。

博士申請論文は、タイトルにもあるように社会課題としての孤立死に焦点をあて、その現状把握や包括的対策が迫られているにも関わらず、孤独死や孤立死や独居死などの用語の混乱や全国統計が存在していないという限界もあり、まだまだ未開拓の研究領域であることからスタートしている。そして信頼性や妥当性の高い孤立死の整数を明らかにすることが喫緊の課題であるという基本的問題意識が根本にある。たとえば、死亡診断書から自宅で死亡し自殺ではない異状死数は把握可能であるが、独居かどうかや看取りがあるかどうかについては把握不可能であるという。さらに問題を複雑にしているのは、異状死として把握されると遺体は警察の管轄になり公表されることはほとんどない点である。唯一監察医制度を有している東京都特別区、大阪市、神戸市の3地域のみが異状死を検案し死体検案書を発行することができる。博士申請論文では、大阪府監察医事務所に長期間勤務することで得られた孤立死データをもとに、孤立死リスクを明らかにしながら大阪市の2地域での孤立死予防に向けての組織的取組みを組織論の視点から分析しようとしている。

博士申請論文は7章で構成されているが、既存研究とは違う独自の見解が見られる部分についてより詳しく説明しておく。学位申請論文で明らかにしたことは、第一に膨大なデータをもとに独居自宅死亡者数を発見までに要した時間別に早期発見、短期発見、中期発見、長期発見に区分し、どの要因が孤立死と相関するのか、孤立死として遺体が長期間発見されない要因は何なのかを明らかにした点である。データ分析の結果、男性の前期高齢者、年金や生活保護受

給者、集合住宅居住者、外部の関係の薄い人に独居自宅死亡者数が多くなる傾向がみられ孤立死リスクが高いことが明らかになった。さらに平時より定期的訪問や連絡を取り合う関係性が築かれている場合や訪問介護サービスなど日常のかかわりがある場合は、発見までに要する時間は短くなる傾向にあることが明らかになった。地域での公式的関係性や非公式的関係性の欠如が孤立死につながる可能性はこれまでも指摘されてきたが、単年度データとはいえこうした指摘を具体的なデータで検証したことは大きな貢献である。さらに大阪市の居住区ごとのデータからも、発生数が特筆して高い西成区は別として孤立死の状況は地域ごとにかなりのバラツキがあり、地域性を加味した孤立死対策が必要であることも明らかになった。

第二の貢献は、孤立死という混沌とした社会課題の多様性や重層性を前提にした孤立死対策の分析を試みている点である。孤立死要因としては、地域性、性別、年齢、生活様態、など多くの要因が複雑に絡み合っていて、一つの要因を取り除くことで解決するわけではない。まさに複合的で総合的な視点からの分析が必要な社会課題である。しかし、これまでの孤立死研究は、疫学的傾向や社会的特性を中心に孤立死の特性を明らかにしようとする医学法医学からのアプローチが中心であり、公衆衛生や福祉行政からのアプローチ、都市計画や社会学からのアプローチを含めると、組織マネジメントからのアプローチはほとんどされてこなかった。いうまでもなく孤立死は多様な要因が複雑に関係する社会現象であることから、多様な領域の研究を統合していくことが必要になる。その意味で、これまでとは異なった組織論とりわけ組織間協働の視点からのアプローチは、過去の研究の隙間を埋める意味でも重要であると思われる。

第三の貢献は、組織間協働論という視点をもとに、大阪市の2地域における孤立死対策の比較を行った点である。組織間協働の基本的過程は、組織間での問題意識の共有化過程を経て将来ビジョンの構想過程、そしてビジョン実現化に向けた実行過程というステージで進むと考えられている。この3つのステージ区分をもとに2地域での孤立死対策をめぐる組織間協働化の過程を明らかにしようとしている。城東区森之宮地域の場合、集合住宅の一部居住者による孤立死問題の先行的認識があったにも関わらず、この認識が拡散されず問題意識が多くの居住者に共有されないままに、行政とURと病院の3者協定によるスマートエージングシティ構想という将来ビジョンが構想された。いわば上からのトップダウン方式のビジョン構想であったこともあり、その後のビジョン実現にむけた取組みに関しても、既存の青写真をもとにした具体的事業提案や実施が行われた。こうした行政主導型のトップダウン方式が主流であったこともあり、住民間の孤立死問題への認識が薄れてきたことは確かである。また西成区あいりん地区の場合は、地域の複数の団体による話し合いの場が事前に自然発生的に形成されていたことや、そうした複数団体の意見を集約しようとする釜ヶ崎支援機構のようなNPOが誕生したこともあり組織間での問題意識の共有化はスムーズに進んでいる。そして地元地域団体の構想と行政の西成特区構想とがタイムリーにマッチングすることで創発的に将来ビジョンが形成されることになる。さらにビジョン実現に向けた取組みとして、地域から提案された事業案を委託事業として再編成して地元へ提案することで、結果的には地元ニーズにフィットするような実現可能性の高い事業案が実行に移されている。このように、どちらかというとボトムアップ的に行政提案型で複

数組織が協働してきたのが西成区あいりん地区である。こうした経時的過程を、多くの著書や論文そして公刊された各種資料とインタビュー調査や現地でのフィールド体験をもとに明示化したことは大きな貢献である。

これまで本論文が既存研究に貢献する部分を3点にわけて説明したが、もちろん課題がないわけではない。課題の一つは、収集利用したデータが2017年大阪府監察医事務所で取り扱った検案要請書と死体検案書をもとにした4551件のデータである点である。研究のスタート時には複数年のデータを比較しながら、年度ごとの特徴や経年比較などの分析を想定していたが、単年度データの収集や分析に予想以上の時間と労力がかかり、複数年度間の比較分析は今後の課題とせざるを得ないという結果になった。

二つ目の課題は、孤立死予防や孤立死対策の組織的取組みの事例分析として大阪市の2地域を選び時間の経過のなかでどのように複数の組織が協働していったかを明らかにしようとしたが、この2つの地域での組織間協働の過程が全国での様々な取組みを代表しているかどうかは不明である。おそらく大阪市内でも、孤立死対策に関係する多様な取組みがなされているであろうし、全国レベルでいえばさらに多くのパターンが見られる。こうしたことを考えると、大阪市内での2つの事例分析を元にして孤立死対策のパターンを一般化することのリスクも十分に認識すべきである。

さらに三番目の課題は、孤立死という社会課題解決のために行政や企業やNPOなどの複数セクターが協働しながら解決していく過程を組織間協働の分野の研究業績をもとに明らかにしようとしたが、組織論やマネジメントの観点から孤立死という現象を分析した研究は過去にほとんど存在していないのが実情である。まだまだ医学看護学的視点や社会福祉の視点からのアプローチが大半であり、組織間関係という視点を考慮したアプローチは緒に就いたばかりである。

なお博士学位申請論文の内容に関して2022年1月28日午後1時から口頭試問が行われた。メンバーは、在間敬子マネジメント研究科長、外部副査の近畿大学吉田忠彦教授、副査の吉田裕之教授、篠原健一教授、主査佐々木利廣、の5名である。口頭試問では、博士論文全体の内容、論文の目的と最終結論を再度確認しながら、個人情報等の扱いについての研究倫理上の配慮、全国レベルでの孤立死対策事例の選択理由、大阪市内のあいりん地区と森之宮地区を詳細な事例分析のケースとして選んだ理由、遺体が長期間放置されない社会を目指すことを最終的な孤立死対策とした理由、などについて確認がなされた。また第1章の序論の記述と第7章の結論部分については、研究目的や問題意識、そして最終結論をより明確に打ち出すべきであるというコメントも頂いた。

口頭試問後の審査委員会での結論は、小川寛子氏の博士請求論文は博士（マネジメント）に十分値するものであり、学位審査会議までに副査のコメントをもとに加筆修正した博士申請論文の提出を求めることになった。また2月5日（土）午後1時からの公聴会において、小川氏は所定の時間内に博士論文の内容をコンパクトに説明し、多くの質問に対して的確に回答した。よって審査委員会は、博士申請論文と口頭試問と公聴会の結果をもとに課程博士の学位（マネジメント）に合格したものと判断する。

氏名（本籍）	杉原 功一郎（京都府）
学位の種類	博士（先端情報学）
学位記番号	甲先 第3号
学位授与年月日	令和4年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	Nomadic Lévy Walk とその応用に関する研究
論文審査委員	主 査 林原 尚浩 准教授
	副 査 秋山 豊和 教授
	〃 荻原 剛志 教授

論文内容の要旨

ランダムウォーク~(Random Walk)は計算機科学分野においても重要なトピックとして注目されている。例えばP2Pネットワークの探索、ウィルスの拡散予測シミュレーション、人流解析、無線センサネットワークや遅延耐性ネットワークにおけるデータの収集やメッセージ配送を目的とした移動ノードのルーティングなどが挙げられる。特に、Lévy Walkは人間の狩猟行動や動物の採餌行動のモデルとされており、計算機科学分野のみならず物理学や生物学、医学などの分野においても応用されており注目されている。さらに、それぞれの用途に応じた様々なバリエーションが存在し、その中の一つにHomesick Lévy Walkがある。

Homesick Lévy WalkはLévy Walkの動作に加え、拠点という概念を導入して拠点へ一定の確率で回帰する行動を加えた行動モデルである。これによって人流解析における人と人との遭遇確率がべき乗則に従うという特性を持ち、より実際の状況に近い人流解析のシミュレーションが可能となった。一方で、拠点への回帰を行うことで移動ノードの行動範囲が制限され、本来Lévy Walkが用いられてきた広範囲におけるブラインド探索の性能が大幅に低下することが報告されている。拠点への回帰行動は定期的にバッテリーを充電するような移動ノード（Electric Vehicleなど）などにも応用することが出来るため有用であり、その場合、拠点回帰行動を残したままHomesick Lévy Walkの広範囲探索性能を向上させることが必要である。

本論文では、まず(i) Homesick Lévy Walkを拡張させたNomadic Lévy Walkを提案し、Unit Disk Graph上においてシミュレーションを行い、その特徴を明らかにしている。また、(ii) その応用事例についてシミュレーションを行うことで有効性を実証している。Homesick Lévy Walkが拠点を固定しているが、Nomadic Lévy Walkは拠点を与えられた確率に基づいて移動させることによって移動ノードの広範囲の探索性能を向上させている。また、次回の拠点候補の決定に「拠点再配置戦略」を導入し、その戦略に基づいて拠点を移動させるという特徴がある。(i)においては、Nomadic Lévy Walkの拠点再配置戦略ごとのグラフの被覆割合（カバー率）などの基本性能に関する結果を示している。また、Lévy Walk、Homesick Lévy WalkとともにNomadic Lévy Walkの比較を行い、これらの動作モデルに起因する違いについて考察している。(ii)においては、無線センサネットワークにおける移動ノードによるデータ収集や遅延耐性ネットワークにおけるメッセージフェリーを用いたメッセージ配送において、それぞれ移動ノードやメッセージフェリーのルーティング手法としての有効性についてシミュレーションを行って実証している。

論文審査結果の要旨

ランダムウォークの一種であるLévy Walk（レヴィ・ウォーク）はコンピュータ科学のみならず、生物学、物理学、医学などの様々な分野で応用されており、特に、生物の行動パターンの統計的な性質に対する近似が報告されているため注目されている。また、ブラインド探索において優れた性能を示すことも報告されており、コンピュータ科学的な応用も活発に行われている。

本学位論文では、Lévy Walkの一種であるHomesick Lévy Walkを拡張したNomadic Lévy Walkを提案し、その性質について有限グラフ上のシミュレーションを行うことで明らかにしている。Homesick Lévy WalkはLévy Walkに基づく行動パターンが本来の人と人が遭遇する確率と乖離していることに着目し、人間の生活パターンにより近い、「拠点」を中心とした行動パターンをLévy Walkに取り入れている。しかしながら、Homesick Lévy Walkで設定される拠点は固定のため、本来、Lévy Walkが持つ広範囲の探索性能を限定してしまうという欠点を持っている。一方で、拠点への回帰という行動パターンは、バッテリー搭載車などが充電ステーションへ帰還するような行動パターンなどと類似しており、幅広い応用が考えられる。そのため、本論文では、拠点への回帰行動と広範囲の探索性能を両立するNomadic Lévy Walkを提案している。

本学位論文は、二部構成となっており前半部分で幾何学的性質を持つ有限グラフ上でのNomadic Lévy Walkのアルゴリズムに関する提案とユニットディスクグラフ上でのシミュレーションによりグラフのカバー率やリンク密度との相関関係について実証している。また、後半部分はNomadic Lévy Walkを無線センサネットワークにおけるセンサノードの収集や探索を行う際の移動ノードの経路制御アルゴリズムとして、また遅延耐性ネットワーク（DTN）におけるメッセージフェリーの経路制御アルゴリズムとしての有効性を検証している。

Nomadic Lévy Walkは、Homesick Lévy Walkの特徴に加え、拠点を与えられた一定の確率 γ に基づいて移動させることと、拠点の移動先を与えられた「戦略」に基づいて決定するという特徴

を加えている。これにより、拠点へ一定の確率で帰還しながら、拠点とともに移動するため、広範囲な探索やDTNなどにおけるメッセージフェリーなどの経路制御手法としても用いることができる。

Nomadic Lévy Walkによって行動する移動エンティティ (Agent) は拠点から出発し、Lévy Walkの行動パターンに基づいて行動する。また、Agentは一定の確率 α によって再び拠点へ戻る。拠点へ戻った際に確率 γ に基づいて拠点を他の位置へ移動させる。次の拠点を決定するための戦略を、「拠点再配置戦略」と呼んでおり、本論文では以下の拠点再配置戦略を提案した。

- Lévy Walk Strategy (LWS): 次の拠点位置については、過去の情報を持たず、Lévy Walkの移動先決定アルゴリズムに基づいて決定するステイトレスな戦略。
- Reverse Prevention Strategy (RPS): 次の拠点位置については、過去の一定数の拠点位置を考慮し、過去の拠点位置とは異なる方向へ拠点を移動するための戦略。
- Clustering-based Reverse Prevention Strategy (CRPS): 次の拠点位置については、過去の一定数の拠点位置を階層型クラスタリングアルゴリズムによってクラスタ化し、そのクラスタから一定の距離を保つように拠点を移動するための戦略。

シミュレーション結果より、Nomadic Lévy Walkはユニットディスクグラフ上でLévy Walkに相当するカバー率を示し、無線センサネットワークやDTNのメッセージフェリーの経路制御アルゴリズムとしても有効性があることを示している。特に、CRPS戦略ではユニットディスクグラフのリンク密度が低い場合でも高いカバー率を示していることを実証している。これは、災害時に分断された道路網などを想定したときに同様の状況になることから、災害時の通信手段としてNomadic Lévy Walkを用いたメッセージフェリーを活用できることを示唆している。

本学位論文では、Nomadic Lévy Walkという新たな行動パターンを提案し、グラフ上での性能を明らかにしている。また、Nomadic Lévy Walkの有効性を検証するために、無線センサネットワークにおけるセンサノードのカバー率やDTNにおけるメッセージ配送率などに関するシミュレーションを行っており、その結果として、バッテリー駆動の自動走行車が電源車 (拠点) との組み合わせで動作するシステムにおいては経路制御アルゴリズムとして有用であることを確認している。つまり、学位論文として提案、実装、評価、実用性検証という一連の流れを網羅 (self-contained) しており、学術的な価値はあると考えている。また、学位論文の内容については査読付き国際会議6報 (採録決定含む)、英文論文誌2報に採録されており、国際的な評価も得られている。

以上のことから、博士学位論文審査は合格とする。

氏名（本籍）	葛西 綾乃（大阪府）
学位の種類	博士（生命科学）
学位記番号	甲生 第3号
学位授与年月日	令和4年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	小胞体局在分子シャペロンによる生体恒常性維持機構の解明
論文審査委員	主 査 遠藤 斗志也 教授
	副 査 潮田 亮 准教授
	〃 白鳥 秀卓 教授

論文内容の要旨

真核生物の細胞小器官の1つである小胞体（ER）は、分泌タンパク質や膜タンパク質のフォールディングやジスルフィド結合の生成、糖鎖付加などの修飾の場として機能する。加えて、細胞内分解の重要機構であるオートファジーに関わるオートファゴソーム膜形成に必要な脂質を供給するなど、オートファジーの足場となることも、最近明らかになり、注目されている。申請者の所属研究室では、コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の機能研究が長年にわたって行われるとともに、小胞体内腔で還元酵素として働くタンパク質群が同定され、その機能が明らかにされてきた。申請者は（1）小胞体内の ERdj8 が、小胞体外で行われるイベントであるオートファジーにおいて果たす新規の役割を明らかにするとともに、（2）分子シャペロン Hsp47 の発現の力学負荷/重力による制御機構の一端の解明に成功した。

（1）については、ERdj8 については、哺乳動物培養細胞を用いて、その細胞内局在を解析し、オートファゴソーム膜を形成するのに必要な ULK1 複合体、PI3K 複合体と共局在することを見出した。この結果に基づいて、ERdj8 の過剰発現株や変異株、ノックダウン細胞を用いて、ERdj8 のオートファジーにおける機能の解析を進めた。そして、大きさの異なる様々な人工基質に対するオートファゴソーム取り囲み効率や、巨大オートファジー基質であるミトコンドリアの分解効率、凝集性タンパク質である PolyQ タンパク質の分解効率を解析し、ERdj8 のノックダウン細胞では、

大きい基質をオートファゴソームで隔離できないこと、その結果として、巨大基質の分解が遅延することを見出した。これらの結果から、オートファジーに必要なオートファゴソームのサイズの制御に ERdj8 の機能が関わること、そのことがオートファジーによる巨大基質の効率的分解において重要であることを示した。

(2) については、Hsp47 はその発現が力学負荷や重力に応答することが既に知られていたが、その応答・発現機構は未解明であり、本研究ではそれらを明らかにすることをめざした。Hsp47 遺伝子のプロモーター領域に機械的なシグナル伝達に関与する転写因子の結合モチーフとして、TEAD 結合配列が存在することを見出した。尾懸垂マウスの実験系を確立して、力学負荷が減少すると筋肉量が減少することを確認した上で、力学負荷に対する遺伝子発現の変化を解析、TEAD のアクチベーターとして機能する YAP のタンパク質量が尾懸垂マウスでは減少することを見出した。マウス横紋筋由来の C2C12 細胞を疑似的な無重力環境で培養し、Hsp47 遺伝子の第 1 エキシソンの上流 280 塩基から開始コドン直前までを含む領域の中に重力応答性があることを明らかにした。すなわち、今回 Hsp47 の発現調節に関して、転写因子を含む転写制御機構の解明に成功した。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、細胞内小器官である小胞体 (ER) 膜タンパク質 ERdj8 に関して、オートファジーにおけるオートファゴソームの大きさの制御に関係するという新規の機能、および小胞体内のコラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の発現の力学負荷/重力による制御について、研究を行ったものである。

ERdj8 については、顕微鏡観察により、ERdj8 がオートファゴソーム膜を形成するのに必要な ULK1 複合体、PI3K 複合体と共局在することを見出したことから、ER 外で起こるイベントであるオートファジーと関係するのではないかと考え、ERdj8 の機能欠損が一部のオートファジーを遅延することを見出した。そして、サイズの異なる人工オートファジー基質、巨大オートファジー基質であるミトコンドリア、凝集性タンパク質など、様々な基質のオートファジーについて、ERdj8 の機能欠損が与える影響をていねいに調べ、オートファジー実行に必要なオートファゴソームのサイズの制御に ERdj8 が関わる可能性を示すことに成功した。オートファゴソームのサイズは、機能欠損ミトコンドリアなど、取り込む対象によってはきわめて大きなものが必要になるにもかかわらず、その制御機構や制御に関わる因子はこれまで不明であった。ERdj8 が直接オートファゴソームのサイズの調節に関わるかどうかは現時点では不明であるものの、今回の ERdj8 の関与を突破口として、オートファゴソームのサイズの調節機構の詳細を明らかに出来ることが期待される。以上の結果は国際学術誌 *J. Cell Biol.* に申請者を共筆頭著者として公表されており、タンパク質の品質管理、分解に関わる諸分野に大きなインパクトを与えた。

コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 については、その発現が力学負荷や重力に応答することが知られているが、その応答機構はこれまで不明であったことから、Hsp47 発現のプロモーター領域や重力応答転写因子の同定をめざして研究を行った。そして、転写因子を含む転写制御機

構の解明、とくに YAP-TEAD 経路を介した転写調節の可能性を明らかにすることに成功した。まだ、研究の初期段階にあるものの、Hsp47 の力学負荷に応答した転写制御と、個体レベルでの筋肉量の変化をつなぐ機構解明の端緒となる、注目すべき成果とすることができる。

以上、本研究は ER 内腔にドメインを持つ膜タンパク質がオートファジーにおけるオートファゴソームのサイズ制御に関わるという、きわめて新規かつ重要な発見と、ER 内のコラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 と筋肉量の制御をつなぐミッシングリンク解明の端緒を開く、Hsp47 の転写制御機構の解明という重要な内容を含むものであり、高く評価できる。

また令和 4 年 2 月 9 日に開催された公聴会では、申請者は本研究の成果を論理的かつ明瞭に発表し、質疑応答にも適切に回答を行っていた。

よって、本論文は、申請者が博士（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）	山下 龍志（京都府）
学位の種類	博士（生命科学）
学位記番号	甲生 第4号
学位授与年月日	令和4年3月20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 の欠損が引き起こすミトコンドリア断裂機構の解明とゴルジ体レドックス環境の解析
論文審査委員	主 査 遠藤 斗志也 教授 副 査 潮田 亮 准教授 " 本橋 健 教授

論文内容の要旨

真核生物の細胞小器官の1つである小胞体（ER）は、分泌タンパク質や膜タンパク質のフォールディングやジスルフィド結合の生成、糖鎖付加などの修飾の場として機能するとともに、サイトゾルのカルシウムイオン濃度を制御するカルシウムイオン貯蔵庫としても働く。小胞体の酸化還元（レドックス）環境は、サイトゾルと比較して酸化的に維持されており、このレドックス環境の維持が小胞体内におけるタンパク質の品質管理や、カルシウムイオン貯蔵に重要である。申請者の所属研究室では、小胞体内腔で還元酵素として働く ERdj5 が同定され、その機能が明らかにされてきた。申請者は（1）ERdj5 の欠損がミトコンドリアの断裂（断片化）を引き起こすという先行研究の知見に注目し、そのメカニズムと生理機能への影響の解明を目指すとともに、（2）これまで不明であったゴルジ体のレドックス環境を調べる実験系を確立し、小胞体内のレドックス環境がゴルジ体内のレドックス環境に与える影響を明らかにした。

（1）については、哺乳動物の培養細胞を用いて、ミトコンドリアの断裂が融合の阻害ではなく、Drp1 のおそらくリン酸化状態のスイッチによる分裂の促進を介して起こることを見出した。ERdj5 欠損細胞では、野生型細胞と比較してミトコンドリアの内膜の膜電位やミトコンドリア内のカルシウムイオン濃度に変化はないものの、サイトゾルのカルシウムイオン濃度が若干高くなることを見出した。また、以上から、小胞体内の還元酵素 ERdj5 がサイトゾルのカルシウムイオンの恒

常性維持を介して、ミトコンドリアの分裂を介してミトコンドリアの形態維持・機能にも影響を与えることが明らかになった。また ERdj5 の欠損はミトコンドリアの断裂亢進を介してかどうかは不明であるが、培養細胞のアポトーシス抵抗性を低下させ、線虫の寿命も若干短くすることを見出した。

(2) については、これまで小胞体は酸化的フォールディングの場であり、多くのレドックス関連因子が存在し、そのレドックス環境は酸化的であることがわかっていた。成熟したタンパク質はゴルジ体に輸送されるが、輸送先のゴルジ体に関してレドックス環境は不明であった。そこでレドックスセンサータンパク質をトランスゴルジに局在させ、ゴルジ体レドックス環境を調べた。その結果、ゴルジ体のレドックス環境は小胞体のレドックス環境よりもさらに酸化的であり、小胞体のレドックス環境やカルシウムイオン濃度の変化がゴルジ体のレドックス環境に影響を与えることが明らかになった。以上はゴルジ体内のレドックス環境は、小胞輸送を介して小胞体内腔のレドックス環境やカルシウムイオン濃度の影響を受けることを示唆するものである。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、細胞内器官である小胞体 (ER) 内腔の還元酵素 ERdj5 の欠損がミトコンドリアの断片化を引き起こす原因の追求と、これまで不明であったゴルジ体内のレドックス環境の解析を行ったものである。

(1) 還元酵素 ERdj5 の欠損にともなうミトコンドリアの断片化については、ERdj5 の欠損がサイトゾルのカルシウムイオン環境の恒常性に影響を与えること、ミトコンドリアの分裂を担う Drp1 の活性化がカルシウムイオンに依存して変化することを見出し、ERdj5 の機能欠損がサイトゾルのカルシウムイオン濃度の変化を介してミトコンドリアの分裂を亢進する可能性を示す結果を得ることができた。そして、カルシウムイオン濃度の変化がどのように Drp1 の活性化につながるかについては、Drp1 のリン酸化を介する幾つかの可能性をあげて考察を行っている。今回の発見は、小胞体というオルガネラの恒常性がサイトゾルを介してミトコンドリアの構造と機能に影響を及ぼす新たな例であり、オルガネラ間の機能的連携の重要性を示唆する結果とすることができる。

(2) 一方ゴルジ体のレドックス環境については、酸化的環境を有する小胞体内腔よりもさらに酸化的であること、ゴルジ体の Ca^{2+} 濃度や小胞体のレドックス環境の変化がゴルジ体のレドックス環境に影響を与えることを見出した。このことは、ゴルジ体内のレドックス環境が小胞体との小胞輸送を介して小胞体の影響を強く受けることを示唆している。小胞体および細胞外の環境がゴルジ体のレドックス環境に影響を与えるメカニズムの具体的説明は今後の課題であるが、ゴルジ体内のレドックス環境を測定する試みそのものがはじめてのものであり、今後のゴルジ体内のレドックス環境と機能との関係の研究への発展を期待させるものである。

従来、レドックス環境の維持と調節の意義については専ら小胞体など特定のオルガネラ内に限定して研究が行われてきた。しかし本研究は、レドックス環境の維持と調節の影響を、オルガネ

ラを越えて理解しようという視点を有していることに、著しい新規性がある。特に小胞体で還元酵素として働く ERdj5 が機能しない場合、小胞体内に留まらず、細胞全体でどのような恒常性破綻が引き起こされるのかについて得られた知見は、今後還元反応の意義を理解する上できわめて重要である。以上の結果は国際学術誌 *Scientific Reports* に論文として公表されている。また、後半ではゴルジ体内のレドックス環境の測定を通じて、小胞体のレドックス環境の制御と他のオルガネラの構造・機能との関連という興味深いテーマに取り組んでいる。結論として、本研究は細胞内オルガネラネットワーク/オルガネラ間クロストークの一端の解明に成功しており、高く評価できる。

また令和4年2月9日に開催された公聴会では、申請者は本研究の成果を論理的かつ明瞭に発表し、質疑応答にも適切に回答を行っていた。

よって、本論文は、申請者が博士(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。