

宗教と文学の関わりについての多角的考察

宗教と文学研究チーム（課題番号：073004）

研究期間：平成19年4月1日～平成22年3月31日（3年間）

研究代表者：高名康文 研究員：辻部大介、山中博心、輪田 裕

【研究成果】

中世から近現代までのフランスとドイツにおける宗教と文学の関わりについて、各研究員が各々の専門とする時代と地域について研究を行った。2009年8月に研究論集を出した他、2009年5月にルーヴァン・カトリック大学で開催された福岡大学との合同シンポジウムでは、当チームの研究員の辻部大介氏と高名康文氏が発表を行うなど、活発な研究活動が行われた。以下に時代順に各研究員の研究成果を示す。

フランス中世

聖人伝（『聖アレクシス伝』）、武勲詩（『ロランの歌』）、古代物語（『テーベ物語』）、クレティアン・ド・トロワの宮廷風騎士道物語、『狐物語』をコーパスとして、11・12世紀の物語における死者を巡る嘆きのディスクールであるプランクトゥスのあり様について調査をした。「気を失う」「髪をちぎる」などの身振りの想起や、台詞の中での死者への呼びかけの反復といった定型的な表現によって悲しみを表現することを特徴としており、俗語物語の誕生時点から中世の物語の中で脈々と生き続けるものである。しかし、古代物語以降の作品を特に検討した結果、女性の登場人物が物語の中心で活躍するようになると共に嘆きの描写に男女の性差を設けようという試みが見られることや、実際には気を失っただけの人物を死んだと思い込んでいる人の嘆きに大げさな身振りを伴う定型的表現をあてはめることで喜劇的な効果を狙うといったことが見られるようになることが明らかになった。（高名康文）

フランス17世紀

フランス17世紀の文学と信仰をめぐる問題の検討を行なった。17世紀前半のフランスは科学革命の時代であると同時に、魔女狩りの激しい時代であった。

それは理性と狂気の時代とも言える。この一見矛盾した時代性こそ近代の光と影を反映しているものである。科学者であるとともに宗教思想家でもあるパスカルの、その矛盾した表層の下に、時代性と普遍性を検討し、その矛盾の意味を明らかにするが、本年はR. Mandrouの*Magistras et sorciers en France au XVII^e siècle*に準拠し、司法組織における魔女裁判の正当性をめぐる確信・懐疑・否定の詳細を確認した。これにより理性と狂気という単純な図式に還元されることのない、生身の人間の逡巡の実態が浮き彫りになった。一方、魔女の存在を確信することから、魔女の存在を心身の病と捉える流れには、信仰そのものを迷妄と捉えるリベルタンの動きが連動し、パスカルの思想の複雑さが予見できる。（輪田 裕）

フランス近世

17世紀フランスのキリスト教著作家フェヌロンに注目し、その神秘主義との関わりを、1696年3月10日付の修道女シャルロット宛書簡、および『諸聖人の格率解説』（1696年9月）という二つのテキストのうちにさぐった。神との合一の意識が人間の側の迷妄でありうるという神秘主義に内在する危険を戒めつつ、反神秘主義の陣営に対し真正な神秘主義を擁護する、という二重の要請を、これらのテキストから読みとるとともに、この要請に応えるべくテキストがいかに組織されているかを、とりわけ『諸聖人の格率解説』の特異な構成 45の条項に細分されたトピックごとに、「真」の命題と「偽」の命題とが並置される を分析することによって示した。フェヌロンのテキストはまた、神秘体験というほんらい言語化を拒む事象を、明晰や普遍性を指向する古典主義期のフランス語の体系の中でいかに表象するか、という課題を引き受けるものとして読むことができる。こうした観点から、前掲シャルロット宛書簡の全訳を試みた。（辻部大介）

ドイツ近現代

小説における語りの在り方は単なる技法の問題ではなく、世界観に関わるものである。例えばフランツ・カフカの物語では主人公の視点で、それがあたかも客観的な事柄であるかのごとく語られる。そこにはカフカ個人の特性だけでなく、20世紀特有の人間中心主義が映し出されている。ニーチェの「神は死んだ」という言葉を界に確固たる物事の尺度を求めての果てしなき闘いが続けられる。しかし自己の中に砦を築けば築くほど、御し難い新たな不安が頭を擡げ、孤立感を深めて行く。こうしたカフカと対照的なのがヨーゼフ・ロートの語りである。運命に身を任せることで逆に安心して生きて行くロートの小説の主人公は、信じられないくらい他者に対して開かれている。

この二人の作家の作品には文学にとって不可欠な宗教の問題が底流にある。18世紀の神を前提とする語り手、19世紀の自分の限界を自覚した語り手、20世紀の自分の色で世界を染め上げる語り手の在り方は文学そのものの存在証明であろう。(山中博心)

【研究成果】

山中博心

< 翻訳 >

「フランツ・カフカ『ブルームフェルト ある中年独身男』(1915年)」『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 3、35 44頁、2009年8月

「ヨーゼフ・ロート『聖なる酔っぱらいの伝説』(1937年)」『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 3、45 56頁、2009年8月

< 書評 >

「尾張充典著：『否定の詩学 カフカの散文における物語創造の意志と原理』」『西日本ドイツ文学』21号、39 43頁、2009年11月

辻部大介

< 翻訳 >

「フェヌロン：内面生活についての手紙 修道女シャルロット宛書簡(1696年3月10日)訳と解説」『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 3、23 33頁、2009年8月

< 口頭発表 >

« Spiritualité et langage dans *l'Explication des maximes des saints* de Fénelon », Les Etudes françaises au Japon. Tradition et renouveau, colloque de Louvain-la-neuve, Belgique, 4 mai 2009.

高名康文

< 論文 >

「『狐物語』とクレチアン・ド・トロワの物語における喪の嘆き」『福岡大学人文論叢』第39巻第4号、1081 1121頁、2008年3月

「『テーベ物語』の服喪の嘆き (*planctus*) における死者への呼びかけ」『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 3、1 10頁、2009年8月

「『狐物語』における色彩 データと考察」『福岡大学人文論叢』第41巻第4号、1547 1592頁、2010年3月

< 翻訳 >

「トルバドゥールによる12世紀の哀悼歌 (*planh*) の翻訳」『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 3、11 21頁、2009年8月

< 口頭発表 >

« La parodie du *planctus* dans le *Roman de Renart* », Les Etudes françaises au Japon. Tradition et renouveau, colloque de Louvain-la-neuve, Belgique, 4 mai 2009.

「『狐物語』における色彩」(京都女子大学で開催された西洋中世学会「若手交流セミナー」におけるシンポジウム「若手研究者の模索する中世像」での研究報告) 2009年10月10日

西国地域史の流通・産業・文化に関する研究

西国地域史研究チーム（課題番号：074003）

研究期間：平成19年4月1日～平成22年3月31日（3年間）

研究代表者：西谷正浩 研究員：梶原良則・武末純一・永江眞夫・桃崎祐輔・本村希代・森 茂暁

【研究の概要】

西国とは、関西以西の諸国、とくに九州地方をさす概念である。九州は、通歴史的に大陸との交流の窓口として重要な役割を果たしてきた。本研究チームは、西国地域独自の歴史的特質を多角的に解明する作業を通じて、九州地域の今後の発展の方向を模索するとともに、列島社会のもつ多様なポテンシャルを提示することをめざしている。

【研究成果】

本研究チームは、人文学部の考古学・文献史学、商学部の商業史、経済学部の経済史のスタッフをメンバーとする学際的な研究組織を構成し、西南地域の史的特質の解明にむけて、各人の専門分野を生かしつつ多様な視角からアプローチを行った。

日本を中心とした東アジア地域の考古学を専門とする武末・桃崎は、とくに対外的契機に留意しつつ、日本社会の形成過程の解明を試みた。日本中世史の森・西谷は、近年深化の著しい歴史考古学の成果を取り入れつつ、おもに文献史学の立場から中世の展開を考察した。日本近世史を専攻する梶原は、近世九州・防長地域史の地域史料の発掘・公開に尽力するとともに、その歴史的特質の解明をめざした。経済史の永江は地域の経営史関係史料を精力的に発掘して、とくに明治期九州の経済・文化を中心に考察を進めた。また、商業史の本村は、九州との比較検討をおこなうべく、近世・近代の近江商人の経営分析を試みた。

このような本研究チームの成果は、以下の研究業績の項に示したように、研究員の著書・研究論文・報告書のかたちで公にされた（研究業績は主たるものを掲げた）。なお、本研究チームのメンバーは、チームの課題と関連して、以下の研究課題に対して科学研究費の交付を受けている。武末は、研究代表

として「百済集落の研究」（基盤（C）2、2005 - 06年度）・「日韓集落の研究」（基盤A、2008 11年度）梶原は研究分担者として「佐賀藩の反射炉築設・鉄製大砲鑄造技術に関する研究」（2007 09年度）。

【研究業績】

梶原良則

『山口県史史料編幕末維新3』山口県2007（共編）

武末純一

「三韓と倭の交流 海村の視点から」『国立歴史民俗博物館研究報告』第140集 国立歴史民俗博物館 2009

「北部九州の弥生時代生産遺跡」『日韓集落の研究 生産遺跡と集落遺跡』日韓集落研究会 2008

「茶戸里遺跡と日本」『茶戸里遺跡の発掘成果と課題』国立中央博物館（韓国） 2008

「日本と加耶の古墳文化」『加耶とその転換期の古墳文化』国立昌原文化財研究所（韓国） 2008

永江眞夫

『近代福岡博多の企業者活動』九州大学出版会 2009（共著）

「近代福岡企業家における協調と対立 河内卯兵衛と太田清蔵の事例」『福岡地方史研究』47 2009

「日清戦後期から第一次大戦期における地主資産家の所得構造 福岡県朝倉郡松末村熊谷藤五郎の事例」『福岡大学経済学論叢』第53巻第1・2号 2008

西谷正浩

「八幡宇佐宮神領大鏡にみる平安後期の開発」『七

本村希代

「近江商人正野玄三家の研究」博士学位論文（同志社大学） 2009

「近代における近江日野売薬の展開と近江商人正野玄三家」『福岡大学商学論叢』第53巻第2号 2008

桃崎祐輔

「大蔵原田氏の歴史」『金龍寺開創五百年記念誌 還郷』金龍寺 2009

「高句麗王陵出土瓦・副葬品からみた編年と年代」『高句麗王陵研究』東北亜研究財団企画研究 2009

「経塚と瓦からみた首羅山の歴史」『首羅山遺跡 - 福岡平野周縁の山岳寺院』

「中世棒状鉄素材に関する基礎的研究」『七隈史学』10 2008

「九州の古墳時代後期馬具とその変遷」『第11回九州前方後円墳研究会 後期古墳の再検討』 2008

「江田船山古墳出土遺物群の年代をめぐる予察」『菅谷文則先生退官記念論文集 王権と武器と信仰』 2008

「阿蘇ピンク石棺出土古墳の被葬者像」『大王の棺を運ぶ実験航海』 2007

「中世霞ヶ浦沿岸における律宗の活動」『東国の内海世界』市村高男編 高志書院 2007

「高僧の墓所と石塔」『墓と葬送の中世』 狭川真一編 高志書院 2007

「東アジア銅鏡の系譜」『東亜考古学論壇』2号 2007

「金属器模倣須恵器の出現とその意義」『先史学・考古学研究』17号 2007

森 茂暁

『戦争の日本史8 南北朝の動乱』吉川弘文館(東京) 2007 (単著)

『増補改訂南北朝期公武関係史の研究』思文閣出版(京都) 2008 (単著)





非線形偏微分方程式における解の漸近構造の研究

非線形数理解析研究チーム（課題番号：075008）
研究期間：平成19年4月1日～平成22年3月31日（3年間）
研究代表者：山田直記 研究員：田中尚人、黒木場正城

【研究成果】

本研究では、非線形微分方程式の解の漸近挙動を多角的に採り上げ、その構造を様々な手法で詳しく解析し、各方程式の持つ数学的特性や現象との関わりについて研究した。

山田は、神戸大学丸尾健二教授との共同研究において、退化楕円型偏微分方程式の非球対称な粘性解の構造が解の空間的漸近挙動に大きく依存することを明らかにし、球対称な係数を持つ微分方程式であっても解が球対称になるとは限らないことを示した。また、コンピュータによる数値解析を行い、これらの結果を視覚化するとともに、解の個数に関する新しい現象も発見した。

また、イタリアの F. Camilli, P. Loreti 教授との共同研究において粘性解の概念を用いて均質化理論の精密化や諸分野への応用を検討し、最新の弱 KAM 理論を応用して、ハミルトン・ヤコビ方程式の非線形構造と解の漸近挙動との関連について考察した。その結果特に、スイッチング制御に関連する変分不等式系について、弱 KAM 理論で現れるオプリー集合と解の比較定理について新しい結果が得られた。

田中は Stokes 方程式（非圧縮性粘性流体の運動を記述するモデル方程式を線形化して得られる方程式系）で、流体が満たされている領域が空間 2 次元の扇形の場合に解の存在定理を証明した。一般にラプラス方程式に代表される楕円型偏微分方程式の解や、熱伝導方程式に代表される放物型偏微分方程式の解は、領域の境界がなめらかな場合には何回でも微分可能になるが、領域の境界に角があると、角の近くで特異性を持つことが知られている。本研究では、Stokes 方程式の解に対しても同様のことが示され、扇形の角の近くでの解の特異性を制御するために重みをつけた関数空間を導入し、解が存在することが証明された。引き続き、本来の非

線形問題（Navier-Stokes 方程式）に対する解の存在証明の研究中である。

黒木場は、走化性による細胞性粘菌の集合体形成を記述した空間 2 次元移流拡散方程式系の爆発解の存在、非存在、爆発特性について調べた。特に爆発に関する初期値関数の L^1 量のある臨界点が存在する Nagai モデルの摂動問題 2 つに取り組んだ。

1. 非線形減衰走化性を持つ粘菌数理モデルである Chen-Zhong 方程式系に着目し、大阪大学の鈴木貴教授と共同研究を行い、Senba-Suzuki (2001年)の方法を適用して、blow-up point の有限性について、Nagai モデルと類似な爆発機構を示した (2007年)。
2. 非線形生成と線形減衰の走化性を同時にもつ粘菌数理モデルである放物型 - 楕円型方程式系について、東北大学の小川卓克教授、大阪市立大学の高橋太教授との共同で、解の時間大域的存在性及び解の一意性の破綻という病的数理構造について研究を行った (2009年)。

さらに、慶応大学谷温之教授、福岡大学田中尚人教授とともに走化性方程式系と関連深い相転移現象を記述する Eguchi-Oki-Matsumura 方程式の研究を行い、その時間大域解の漸近挙動について、力学系的な観点からアトラクターの計算を行い、定常状態に向かって指数関数的に時間発展する事を調べた。(2009年)

【研究業績】

1. K. Maruo and N. Yamada, Existence of non radially symmetric viscosity solutions to semilinear degenerate elliptic equations with radially symmetric coefficients in the plane, Part I, J. Math.

- Anal. Appl., **345** (2008), 743-753.
- 2 . N. Yamada, Application of Aubry-Mather theory to a system of Hamilton-Jacobi equations with implicit unilateral obstacles, 数理解析研究所講究録1651「微分方程式の粘性解とその周辺」, 京都大学数理解析研究所、2009年5月、19 .
 - 3 . F. Camilli, P. Loreti and N. Yamada, Systems of convex Hamilton-Jacobi equations with implicit obstacles and the obstacle problem, Commun. Pure Appl. Anal., **8** (2009), 1291-1302.
 - 4 . N. Tanaka and A. Tani, On some boundary value problem for the Stokes equations with a parameter in an infinite sector, S. Itoh, New Directions in Mathematical Fluid Mechanics, The Alexander V. Kazhikhov Memorial Volume, Advances in Mathematical Fluid Mechanics, A. Fursikov, G. P. Galdi and P. Pukhnachov (Eds.), Birkhäuser, (2009) 223-236.
 - 5 . S. Itoh, N. Tanaka and A. Tani, On some estimates of the pressure for the Stokes equations in an infinite sector, Proceedings of the Japan Academy, **85** Ser. A (4) (2009) 37-40.
 - 6 . S. Itoh, N. Tanaka and A. Tani, Stability of steady-states solution to Navier-Stokes equations with general Navier slip boundary condition, Zap. Nauchn. Sem. S . -Peterburg. Otdel. Mat. Inst. Steklov. (POMI), **362** (2008) 153-175.
 - 7 . S. Itoh, N. Tanaka and A. Tani, Steady Navier - Stokes equations in a domain with piecewise smooth boundary, Computers and Mathematics with applications, **53** (3-4) (2007) 685-691.
 - 8 . M. Kurokiba, T. Suzuki, On a perturbed system of chemotaxis, International Journal of Mathematical Analysis, **1-2** (2007), 1261-1271.
 - 9 . M. Kurokiba and T. Ogawa, Wellposedness for the drift-diffusion system in L^p arising from the semiconductor device simulation, Journal of Mathematical Analysis and Applications, **342** (2008), 1052-1067.
 - 10 . S. Kawashima, R. Kobayashi and M. Kurokiba, Stationary solutions to the drift diffusion model in the whole space, Mathematical Methods in the Applied Sciences, **32-6**, pp.640-652 (2008).
 - 11 . M. Kurokiba, T. Ogawa and F. Takahashi, Global existence of solutions for a nonlinearly perturbed Keller-Segel system in R^2 , Zeitschrift fur Angewandte Mathematik und Physik, **60**, pp.1-28 (2009).
 - 12 . M. Kurokiba, R. Takahashi and T. Suzuki, On a perturbed system of chemotaxis, II., to appear in International Journal of Pure and Applied Mathematics.
 - 13 . M. Kurokiba, N. Tanaka, A. Tani, Maximal Attractor and Inertial Set for Eguchi-Oki-Matsumura Equation, to appear in Journal of Mathematical Analysis and Application.

これらの公刊された業績以外に、多くの研究集会で講演を行い、多くの研究者と討論を行った。詳細については各年度の理学集報、業績一覧をご覧ください。





電気・機械システムの制御方法

電気・機械制御系研究チーム（課題番号：075011）

研究期間：平成19年4月1日～平成22年3月31日（3年間）

研究代表者：根葉保彦 研究員：伊藤良三、尾崎弘明、岩村誠人（平成20年8月脱退）

【研究成果】

本研究は、電気システムおよび機械システムの高性能化を図る制御方法を検討するものであり、研究チームとして以下の成果を得たので報告する。

「電力変換回路の特性改善と制御方法」では、単相PWM電流形電力変換器において、交流チョッパを主ブリッジに並列結合して3レグ構成とした方式および降圧チョッパを主ブリッジに直接接続した方式を提案した。3レグ方式では、負荷変化に対する動作波形や特性を実験から明らかにし、降圧チョッパ方式では、直流インダクタの電圧時間バランスによるPWMスイッチング法を適用することにより、太陽光発電システムで良好な電圧・電流波形が得られることを実験で検証した。また、3レグ構成とした方式について、単相の交流-交流変換動作を行う場合を検討し、直流部のタンク回路の適用と負荷力率角の測定によるPWMパターンの位相角制御を採用することで、正弦波形の入出力電圧、電流を維持できることを確認した。

「半導体電力変換器の高効率化とその制御」では、電力用半導体素子としてIGBTを用いたソフトスイッチング方式AC-DC変換器並びにスナバエネルギーを回生して効率を向上させるAC-DC変換器を試作し、実験並びにシミュレータPSIMを用いてシミュレーションを行った。まず、試作各変換器にパルス幅変調動作を行わせたときの動作を実験から確認すると共に、共振現象を解析してソフトスイッチングの条件および動作モードを検討し、各変換器の動作の妥当性を検証した。次に、定常状態での系統電流の正弦波化の指標であるTHDやEMIの低減などの観点から、実験並びにシミュレーションを行い、入力電流の正弦波化およびEMIの低減が可能であることを明らかにし、これによって各変換器の有用性が確認できた。

「機械システムの制御系構築法」では、システム全体の動きを望ましいものにし、高性能化を図ることを目的とする制御技術について検討した。移動ロボットの制御では、最適経路を見出す高速アルゴリズムを検討し、複雑な環境内で衝突を起こさない経路を高速生成する方法を見出した。また、マルチスレッドプログラミングによるアルゴリズムを開発し、環境取得、軌道生成および車輪制御を並列処理することを可能にした。小型無人ヘリコプタの制御では、エンジンの回転数を定速に保つことが必要であり、回転数を計測する小型センサを独自に開発し、特許出願に結びつけた。さらに、開発した非拘束装置を用いてシステム同定手法によって飛行特性を推測する方法を検討した。この結果を用いて、外乱抑制型の2自由度制御系設計により、飛行制御が可能であることを示した。遠隔操作を目的とするロボットアームの制御では、バイラテラル制御について研究し、産業用ロボットアームで十分な技術的蓄積のある位置制御をベースとする簡明な制御方式として、マスタとスレーブで異なるアーム構造の場合にも適用できる新たな方法を提案し検討した。

「剛体リンク系の汎用的な最適制御アルゴリズムの開発」では、剛体リンク系の最適制御問題は、ロボット工学や宇宙工学の分野では古くから重要な問題として認識され、活発に研究が行われてきたが、従来の研究では、マニピュレータや宇宙ロボット、二足歩行ロボットなどの個々のリンク系について検討しているものが多く、任意の構造のリンク系に適用できる汎用的な最適制御アルゴリズムは確立されていなかった。そこで、本研究では、まず最も単純な開リンク系の場合から考察をはじめ、感度解析のための計算法や最適制御アルゴリズムを構築した。そして、そのアルゴリズムを劣駆動リンク系、浮遊リンク系、木構造リンク系、閉リンク系へと順次拡

張していくことにより、最終的に実用上重要なリンク系のほぼすべてに適用可能な汎用的な最適制御アルゴリズムを構築することができた。さらに、確立したアルゴリズムに基づいて、リンク系汎用最適制御計算ソフトウェア OPTMBS を開発した。これにより、専門的な知識がないユーザでも、機構パラメータを入力するだけで容易に任意のリンク系の最適制御計算を実行することができる環境を整えることができた。

【研究業績】

根葉保彦，他：4レグ単相 - 三相 PWM 電流形コンバータ，電気学会論文誌，130 D (1)，109 110，2010 .1

根葉保彦，他：単相電源を入力とする三相出力 PWM コンバータ，電気学会論文誌，129 D (12)，1226 1227，2009 .12

根葉保彦，他：スナバエネルギー回生機能を持つ単相昇圧形整流器，電気学会論文誌，129 D (8)，856 857，2009 .8

Neba,Y. et al.: Single-phase voltage-quadrupler rectifier with sinusoidal input current, IEEE Trans. on Power Electronics, 22 (4), 1480-1488, 2007. 7

根葉保彦，他：降圧チョップパを結合した単相 PWM 電流形インバータ回路の一構成，電気学会論文誌，127 D (7)，777 778，2007 .7

伊藤良三，他：スナバエネルギーの回生が可能な単相混合ブリッジ降圧形整流器，電気学会論文誌，130 D (1)，111 112，2010 .1

伊藤良三，他：共振スナバを用いた低入力電流歪み単相昇圧形整流器，129 D (11)，1135 1136，2009 .11

伊藤良三，他：ソフトスイッチング中性点クランプ単相昇圧形整流器，電気学会論文誌，129 D (3)，350 351，2009 .3

伊藤良三，他：シングルスイッチ単相スイッチモード3倍電圧整流器，電気学会論文誌，128 D (6)，865 866，2008 .6

伊藤良三，他：単相二段昇圧形整流器の入力電流歪みの改善，電気学会論文誌，128 D (2)，147 148，2008 .2

伊藤良三，他：三個のサイリスタと一個の共振ス

イッチから成る三相正弦波整流器，電気学会論文誌，127 D (7)，779 780，2007 .7

尾崎弘明，他：時間最適化軌道による移動ロボットの実時間走行と自己位置推定，日本機械学会ロボティクスメカトロニクス講演会論文集，2 A 2 F03，CD-ROM 4 pages，2009

尾崎弘明，他：産業用ロボットアームを用いた異構造マスタ・スレーブアームの構成，日本機械学会ロボティクスメカトロニクス講演会論文集，1 A 1 G 16，CD-ROM 4 pages，2008

Ozaki,H. et al.: A simple and convenient sensor for measuring gasoline engine speed and its application in flight control of a portable unmanned helicopter, IEEE International Conference on Mechatronics and Automation, 5-4, 3036-3040, 2007

尾崎弘明，他：簡便な小型ガソリンエンジン速度センサの提案，計測自動制御学会論文集，43 8，702 704，2007

永尾真史，岩村誠人，他：剛体リンク系の汎用的な最適制御アルゴリズム（一般的な閉リンク系への拡張），日本機械学会九州支部第61期総会講演会予稿集，247 248，2008 .3

岩村誠人，他：マルチボディシステムの運動の最適化に関する研究（閉リンク系の場合），日本機械学会機械力学・計測制御部門講演会 Dynamics & Design Conference2007予稿集 CD-ROM 5 pages 2007 .9

岩村誠人，他：剛体リンク系の汎用的な最適制御アルゴリズム（木構造リンク系の場合），第25回日本ロボット学会学術講演会予稿集CD-ROM 4 pages，2007 .9

岩村誠人，他：リンク機構の最適制御計算法に関する研究（開リンク機構の場合），日本ロボット学会誌，Vol 25，No .5，717 726，2007 .7

蛍光分子間相互作用を利用するシステイン類の高選択的定量

蛍光法を駆使して生体分子を観る研究チーム（課題番号：076007）

研究期間：平成19年4月1日～平成22年3月31日

研究代表者：山口政俊 研究員：能田 均、巴山 忠（平成21年4月1日から）

【研究成果】

【目的】システイン、グルタチオン及びリポ酸などの生体チオール化合物は、生体内の多くの酸化・還元反応に関与している。これらのチオール化合物は生体内で酸化型と還元型の両方の形態で存在し、それぞれが異なった役割を担っていることが多いため、酸化型・還元型チオール化合物をそれぞれ同時かつ簡便に測定する分析法の確立が求められている。しかし従来の蛍光誘導体化 LC 法ではチオール化合物を酸化型と還元型の総量、もしくは還元型のみしか測定できず、酸化型と還元型を一度に定量する蛍光分析法は皆無であった。そこで今回、多官能性化合物の高感度、高選択計測を可能にするエキシマー蛍光誘導体化 LC 法とオンライン還元法を連結させた「オンライン還元 - エキシマー蛍光誘導体化 LC (OnREx-LC)」を開発し、酸化型・還元型チオール化合物を対象とした同時分析について検討した。

【方法】ポストラベル法を用いた。分析カラムには XBridge™ C₁₈ (150×3.0mm) を用い、移動相は35%メタノール [トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン及び EDTA・2Na を含有] を流速 0.4 mL/min で送液した。カラムで分離された試料は、還元カラム [トリブチルホスフィン (TBP) を保持させた XBridge™ C₁₈ (30×2.1mm)] 内で還元された後、0.4 mL/min で送液される誘導体化試薬 [N (1-ピレニル) マレイミド (NPM)] 溶液と混合される。混合液は加熱したピークチューブ中でピレン標識した後、励起波長345nm、蛍光波長485nmでエキシマー蛍光検出した。

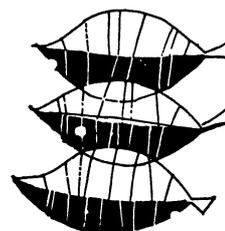
【結果】OnREx-LCにより、酸化型ポリチオール化合物のモデル化合物として用いたαリポ酸 (LA) とリポアミド、またそれらの還元型であるジヒドロリポ酸及びジヒドロリポアミドを同時に定量することが可能となった。本法では、まず酸化型

と還元型のポリチオール化合物を分析カラムで分離し、還元カラム通液時に酸化型のみを還元型へ導き、両者をチオール反応性のピレン試薬 NPM により誘導体化することで一斉にエキシマー蛍光検出する。TBP を保持させた還元カラムは24時間以上の連続使用が可能であり、遮光した NPM 溶液は数日間安定であった。本システムを用いたときの上記リポ酸関連化合物の検出限界は、注入量あたり数十 fmol レベルと高感度であった。さらにこのシステムでは、酸除タンパク質だけのヒト血漿及び尿 (20μL) 中 LA を簡便に測定することができた。他にも、システイン含有ペプチド (例えば、オキシトシン、バソプレシン及びバソトシン等) の簡便な一斉分析も可能となった。本 OnREx 法を用いることで、生体内 RedOx 研究における大いなる進展が期待される。

【研究業績】

1. Simplified method for determination of polycarbamate fungicide in water samples by liquid chromatography with tandem mass spectrometry following derivatization with dimethyl sulfate; T. Hayama, K. Yada, S. Onimaru, H. Yoshida, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Journal of Chromatography A*, **1141**, 251-258 (2007). [DOI: 10.1016/j.chroma.2006.12.038]
2. Determination of catecholamines and indoleamines in human urine based on intramolecular excimer-forming derivatization and fluorescence detection; H. Yoshida, F. Kido, M. Yoshitake, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Analytical Sciences*, **23**, 485-488 (2007). [DOI: 10.2116/analsci.23.485]
3. Selective determination of tryptophan-containing peptides through precolumn derivatization and liquid chromatography using intramolecular fluores-

- cence resonance energy transfer detection; M. Yoshitake, N. Sejima, H. Yoshida, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Analytical Sciences*, **23**, 949-953 (2007). [DOI: 10.2116/analsci.23.949]
- 4 . Liquid chromatography method for detecting native fluorescent bioamines in urine using post-column derivatization and intramolecular FRET detection; M. Yoshitake, H. Nohta, S. Ogata, K. Todoroki, H. Yoshida, T. Yoshitake, M. Yamaguchi; *Journal of Chromatography B*, **858**, 307-312 (2007). [DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.08.028]
 - 5 . Determination of polar organophosphorus pesticides in water samples by hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry; T. Hayama, H. Yoshida, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Rapid Communication in Mass Spectrometry*, **22**, 2203-2210 (2008). [DOI: 10.1002/rcm.3573]
 - 6 . A fluorous tag-bound fluorescence derivatization reagent, F-trap pyrene, for reagent peak-free HPLC analysis of aliphatic amines; K. Todoroki, H. Etoh, H. Yoshida, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **394**, 321-327 (2009). [DOI: 10.1007/s 00216-009-2704-1]
 - 7 . Separation-oriented derivatization of native fluorescent compounds through fluorous labeling followed by LC with fluorous-phase; Y. Sakaguchi, H. Yoshida, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Analytical Chemistry*, **81**, 5039-5045 (2009). [DOI: 10.1021/ac 9005952]
 - 8 . Highly selective and simple method for determination of polythiols based on liquid chromatography with post-column excimer fluorescence derivatization; H. Yoshida, M. Sudo, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Analytical Sciences*, **25**, 829-832 (2009). [DOI: 10.2116/analsci.25.829]
 - 9 . Determination of histamine in rat plasma and tissue extracts by intramolecular excimer-forming derivatization and LC with fluorescence detection; F. Ichinose, T. Yoshitake, H. Yoshida, K. Todoroki, J. Kehr, O. Inoue, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Chromatographia*, **70**, 575-580 (2009). [DOI: 10.1365/s 10337-009-1162-4]
 - 10 . Liquid chromatographic determination of acetylcholine based on pre-column alkaline cleavage reaction and post-column tris (2,2'-bipyridyl) ruthenium (III) chemiluminescence detection; H. Yoshida, A. Yamada, K. Todoroki, O. Imakyure, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Luminescence*, **24**, 306-310 (2009). [DOI: 10.1002/bio.1103]
 - 11 . Liquid chromatographic determination of polythiols based on pre-column excimer fluorescence derivatization and its application to α -lipoic acid analysis; T. Inoue, M. Sudo, H. Yoshida, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi; *Journal of Chromatography A*, **1216**, 7564-7569 (2009). [DOI: 10.1016/j.chroma.2009.02.035]





癌胎児性抗原に特異的なヒト抗体遺伝子を用いた 複合的がん免疫療法の強化に関する研究

「ヒト抗体遺伝子のがん免疫療法」研究チーム（課題番号：086005）

研究期間：平成20年4月1日～平成22年3月31日（2年間）

研究代表者：芝口浩智 研究員：遠藤日富美

【研究概要】

はじめに

これまで、腫瘍細胞を標的とした数多くの免疫療法が報告されてきたが、前臨床試験で有効であったものでも臨床の場では期待に応える十二分な成果を上げていないのが現状である。このようにがん免疫療法を困難にしている理由の一つとして、腫瘍細胞における主要組織適合性遺伝子複合体（MHC、ヒトではHLA）の機能不全や消失などに代表される、自然に備わっている抗腫瘍免疫に対する回避機構の存在が指摘されている。がんの免疫療法を考えると、生体内で腫瘍細胞排除の中心的役割を担っている細胞傷害性T細胞（CTL）やナチュラルキラー（NK）細胞などの免疫担当細胞をいかに腫瘍細胞に振り向け、かつ有効に活性化させるかが重要である。この目的のために、腫瘍関連抗原（TAA）に特異的なヒト抗体の抗原認識部分の遺伝子を用いてHLAに依存しないがん免疫療法を試みた。

キメラ免疫受容体：腫瘍細胞をHLA非依存的に傷害する方法として、最近注目されているものに、T細胞受容体（TCR）の細胞内領域と細胞外部分にTAA特異的抗体の抗原認識部分を持つ抗体・TCRキメラ免疫受容体（CIR）がある。我々の研究室においても、著名なTAAの一つである癌胎児性抗原（CEA）に特異的なマウスモノクローナル抗体（MAb）の可変領域の遺伝子を用いて単鎖抗体（scFv）を作製しCIRの有用性を検討してきた。しかし、MAb由来のscFvはヒトにおいては種が違いため異物であり、臨床で用いる場合、その免疫原性が問題となる。そこでマウス本来の抗体遺伝子を欠損させ、代わりにヒト抗体遺伝子を導入したKMmouse™をCEAで免疫し、得られたヒト抗体C245のscFv遺伝子を作製し応用することで、CIR

の抗原認識部位をヒト抗体由来とし、CEAを発現した標的細胞のHLAに依存しない、そして免疫原性の問題にならないがん免疫療法のためのCIR遺伝子構築を行った。また最近の報告で、CIRの細胞内領域としてCD3ζやFcRγを単独で用いるのではなく、同時にCD28など共刺激信号を含めるとT細胞の活性化がより増強されることが報告された。したがって、CIRの構築に関してはヒト遺伝子への置換に先立ち、まず、細胞内領域に共刺激信号を入力するCD28の有無におけるCTL活性化への効果を検討し、続いてもっともCTL活性化効果の高かった遺伝子について、遺伝子の完全なヒト化（hCIR）を行った。今回、マウスscFv遺伝子を持つ4種類のCIR遺伝子をヒト末梢血単核球（PBMC）に導入し、CEA固層化6穴プレートで72時間培養後、IFN-γ産生を指標として活性化の程度を比較したところ、期待された通り細胞内領域に共刺激信号としてCD28のリン酸化部位を持つものももっとも強くPBMCを活性化した。そこで、この遺伝子のscFv部分のヒト化を行い、T細胞系細胞株Jurkat細胞に導入しhCIRを発現させたところ、hCIR発現Jurkat細胞はCEA発現ヒト胃癌細胞株MKN45に結合した。今後は、PBMCにhCIRを発現させ、*in vitro*と*in vivo*におけるCEA陽性樹立癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討する予定である。

サイトカイン融合タンパク：CTLの活性化にはIL2やIL12などのサイトカインの重要性が指摘されているが、これらは副作用の観点から、腫瘍局所でのみ高濃度を維持でき、全身への投与量が少ない方が望ましい。この目的では、サイトカインと抗体の融合タンパクが有用である。したがって、IL2とCEA特異的scFvの融合タンパク作製を試みた。上述のヒトCEA抗体C245のscFvとヒトIL2遺伝

子を大腸菌発現ベクターに挿入、大腸菌を用いて scFv IL 2 融合タンパクを発現させた。精製した scFv IL 2 は、IL 2 依存的にその細胞増殖が促進する CTLL 2 細胞にて IL 2 の効果に変わりのないことと、抗 IL 2 抗体を用いることで scFv IL 2 が scFv により CEA 陽性細胞に特異的に結合することをそれぞれ確認した。今後は scFv IL 2 が腫瘍局所の効果を維持しつつ投与量の減量に関して有用であることを、特に *in vivo* において検討する予定である。

CEA 特異的ヒト IgA 融合タンパク：がんの免疫療法においては、IgG が補体依存性細胞傷害活性 (CDC) あるいは抗体依存性細胞介在性細胞傷害活性 (ADCC) によって抗腫瘍効果を発揮する。その一方で、血液中の顆粒球の中でもっとも数の多い好中球が、細菌などの貪食作用以外に腫瘍細胞に対する強力な傷害作用を持つこと、また、この作用には IgG ではなく IgA が中心的な働きをしていることが報告された。そこで、scFv 遺伝子を用いて人為的にヒト scFv IgA 抗体の融合タンパクを作製し、好中球による CEA 発現腫瘍細胞への細胞傷害活性を検討した。上述のヒト抗体 C 2 45 の scFv とヒト IgA の定常部 (CH α) の遺伝子を昆虫細胞の発現ベクターに挿入し、昆虫細胞を用いてウイルスを作製、ウイルスを蚕に感染させ scFv CH α タンパクを発現させた。蚕より精製した scFv CH α を予め IFN γ で活性化させた好中球と MKN 45 (E:T 比 = 40 : 1) の共培養液に添加し、細胞傷害活性を ^{51}Cr release アッセイとリアルタイム録画システムにて検討した。その結果、scFv CH α による濃度依存的、また経時的な細胞傷害が観察された。好中球は生体内での寿命は短いものの、その数的優位性を考慮すると、がん免疫療法での有用性は高いと考えられる。

まとめ

がんの免疫療法は、もはや単独で行う時代ではなく、原理的に有効と考えられる方法をいかに組合せて治療するかが重要である。今回のヒト scFv 遺伝子を用いたがん免疫療法を増強するための原料と基礎データは、その意味で、これまでに検討した方法のみならず、今後考えられる組合せをも含め、複合的ながん免疫療法とその強化を考える上で有益な情報を与えるものと思われる。

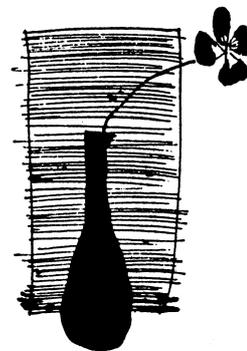
【研究業績】

- Shibaguchi H, Tanaka T, Luo NX, Kuroki M. Engineering T cells in cancer immunotherapy: strategy for gene construction and antitumor activity. *Trends Cancer Res.*, 5: 21-27, 2009.
- Yamaguchi K, Feril LB Jr, Harada Y, Endo H, Irie Y, Nakayama J, Tachibana K. Growth inhibition of neurofibroma by ultrasound-mediated interferon transfection. *Journal of Medical Ultrasonics*, 36: 3-8, 2009.
- Tanaka T, Shibaguchi H, Maekawa H, Shimura H, Tamura K, Kuroki M. Recent development in cancer gene therapy with adenovirus vectors. *Trends Cancer Res.*, 5, in press, 2009.
- Yanagisawa J, Shiraishi T, Iwasaki A, Maekawa S, Higuchi T, Hiratuka M, Tanaka T, Shibaguchi H, Kuroki M, Shirakusa T. PPAR α ligand WY 14643 reduced acute rejection after rat lung transplantation with the upregulation of IL-4, IL-10 and TGF β mRNA expression. *J. Heart Lung Transplant.*, 28 (11): 1172-1179, 2009.
- Huo Q, Kinugasa T, Wang L, Huang J, Zhao J, Shibaguchi H, Kuroki M, Tanaka T, Yamashita Y, Nabeshima K, Iwasaki H, Kuroki M. Claudin-1 protein is a major factor involved in the tumorigenesis of colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 29 (3): 851-857, 2009.
- Zhao J, Kuroki M, Shibaguchi H, Wang L, Huo Q, Takami N, Tanaka T, Kinugasa T, Kuroki M. Recombinant human monoclonal IgA antibody against CEA to recruit neutrophils to CEA-expressing cells. *Oncol. Res.*, 17 (5): 217-22, 2008.
- Feril LB Jr, Tachibana K, Ogawa K, Ikeda-Dantsuji Y, Endo H, Harada Y, Kondo T, Ogawa R. Therapeutic potentials of low-intensity ultrasound (part I): Biomolecular effects, sonotransfection and sonoperme-

abilization. *J. Med. Ultrasonics*, 35: 161-167, 2008.

Tanaka T, Hamada H, Kuroki M, Kato K, Zhao J, Kinugasa T, Shibaguchi H, Kuroki M. Application of antibody for targeting of cancer gene therapy. *Curr. Trends Immunol.*, 8: 27-33, 2008.

Maekawa S, Iwasaki A, Shirakusa T, Kawakami T, Yanagisawa J, Tanaka T, Shibaguchi H, Kinugasa T, Kuroki M, Kuroki M. Association between the expression of chemokine receptors CCR 7 and CXCR 3, and lymph node metastatic potential in lung adenocarcinoma. *Oncol. Rep.*, 19 (6): 1461-8, 2008.



蛍光誘導体 HPLC 法による抗癌剤応答性の メタボロミクス予測法の開発

抗癌剤応答性のメタボロミクス研究チーム（課題番号：096011）

研究期間：平成21年4月1日～平成22年3月31日（1年間）

研究代表者：轟木堅一郎 研究員：吉田秀幸、糸山美紀

【研究成果】

近年の癌薬物治療では新規抗癌剤や分子標的薬剤の開発が進み、治療成績の向上が認められている。しかしその一方で、個体間の薬剤応答性の違いにより抗癌剤の治療効果や副作用発現の程度に個体差が生じることが問題となっている。抗癌剤治療効果の有無を事前に予測できれば、安全で適切な治療の提供が可能であると考えられる。そこで本研究では、高精度な薬剤応答性予測を目指し、細胞レベルでのアミノ酸代謝変動から治療効果を判定する方法論の開発に取り組んだ。

【実験】

実験1．アミノ酸メタボロミクス解析法の確立

細胞培養 ヒト大腸癌由来細胞株 colo201 (5.0×10^4 cells/well, 1 mL/well) をアミノ酸を含む高栄養培地 (RPMI1640) にて一定時間培養。**HPLC 分析** 試料の前処理；培地試料に内標準物質 (α -aminobutyric acid) を添加後、アセトニトリルによる除タンパク処理。その上清を誘導体化反応に使用。誘導体化；プレカラム蛍光誘導体化法 (AccQ・Tag 法；Waters) を用いて試料中のアミノ酸 (21種) および NH_3 を誘導体化。HPLC 条件；カラム, AccQ・Tag カラム C₁₈ (150 × 3.9 mm I.D., 4 μm , Waters) 移動相および流速, グラジエントプログラムなどは Wandelenらの方法に準拠。蛍光検出, Ex 250 nm, Em 395 nm。**多変量解析** 得られたアミノ酸分析結果について統計解析ソフトウェア (SIMCA P+ 12, Umetrics) による主成分分析 (PCA; Principal Component Analysis) を実施。

実験2．ヒト神経芽細胞腫由来細胞株 (SH-SY 5 Y) の解析

細胞培養 SH SY 5 Y 細胞 (2.5×10^4 cells/well,

1 mL/well) をアミノ酸を含む高栄養培地 (DMEM) にて一定時間培養。**HPLC 分析** および **多変量解析** 実験1に準拠。

実験3．抗癌剤処理した colo201細胞の解析

細胞培養 colo201細胞を抗癌剤 5 フルオロウラシル (5 FU), シスプラチン (CDDP) および塩酸イリノテカン (CPT 11) それぞれを添加した培養液 (RPMI1640) にて、一定時間培養。**HPLC 分析** 実験1に準拠。**多変量解析** 実験1に準拠。ただし、PCA だけでなく、部分最小二乗法 (PLS; Partial Least Squares), クラスタ分析および判別分析を用いた統計解析についても実施。

【結果・考察】

実験1．AccQ・Tag 法を用いた HPLC 蛍光分析により、colo201細胞培養液中のアミノ酸 (21種) および NH_3 を良好に分離検出できた (Fig. 1)。得られたアミノ酸分析結果について PCA を施し、第一主成分 (PC 1) および第二主成分 (PC 2) を軸とするスコアプロットを作成した。各検体はグラフ上の一点として表わされ、培養時間の違いを座標位置の違いとして捉えることができた。このときの PC 1、PC 2 の合計寄与率は約98%であり、PC 1 と PC 2 を軸とするスコアプロットに元のデータが十分に集約されていた。本解析法は検体個々の違いを捉えるのに十分な特性を持つことが示された。

実験2．SH SY 5 Y 細胞培養液についてアミノ酸メタボロミクスを行った結果、各検体はスコアプロット上の一点として表わされた。これにより本法は、様々な癌種にも応用できる可能性が示唆された。また、このとき得られたアミノ酸分析結果を colo201細胞培養液の分析結果と同時に PCA を行った。両群はスコアプロット上で離れた位置にプロットされ、

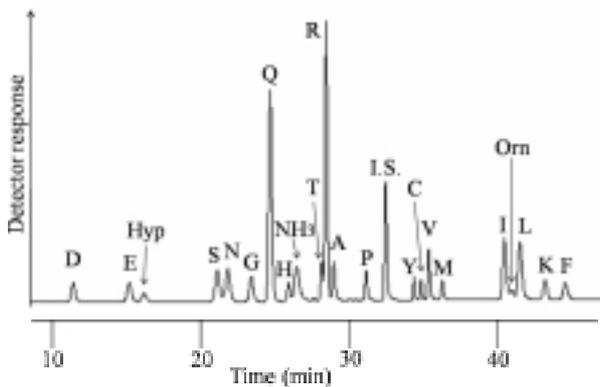


Fig. 1 Chromatogram of 21 amino acids and ammonia obtained from colo201 cell culture.

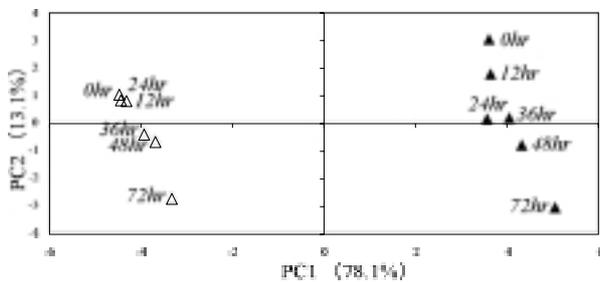


Fig. 2 Score plot of PC1 and PC2 obtained from PCA results of colo201 (○) and SH-SY5Y (△) cell culture.

癌種の違いを視覚的に理解できた (Fig. 2)。

実験3 . 抗癌剤処理した colo201細胞培養液から得られたアミノ酸分析結果を PCA または PLS を用いて統計解析することで、各検体をスコアプロット上の一点として捉えることができた (Fig. 3(A))。さらにクラスター分析あるいは判別分析を行うことで、培養時間や抗癌剤処理の有無による検体のグループ分けが可能であった。また、グループ分けに大きく寄与したアミノ酸をローディングプロットから推定することができた (Fig. 3(B))。特に5-FU 処理では Ser が、CDDP 処理では Met が、そして CPT-11 処理では Lys および Phe が抽出されるなど、抗癌剤処理の有無によるグループ分けに寄与したアミノ酸は、抗癌剤ごとに異なっていることが分かった。本解析法は新薬候補物質の探索や機能解明などの研究へ貢献できると考えられる。

抗癌剤処理の有無を視覚的に理解できる本解析法は、医療従事者だけでなく患者にとっても有用な治療効果判定法になり得るものと考えられる。今後は、実際の癌組織を擬した特殊条件下 (低酸素、低栄養、過密状態) での解析を進めていくことで臨床応用へ

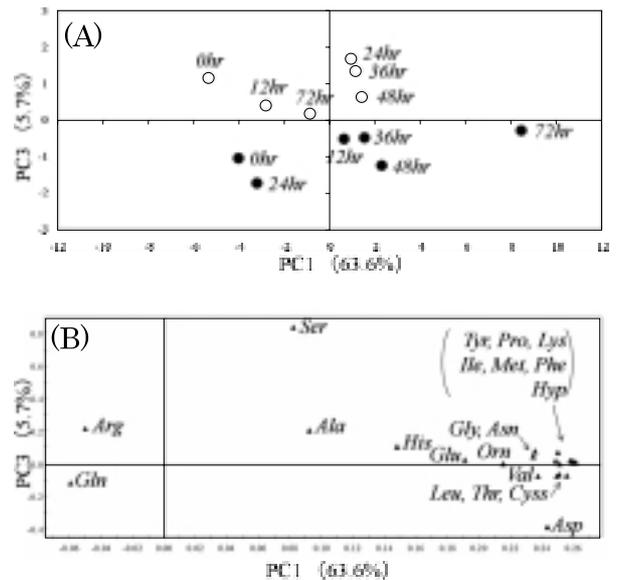


Fig. 3 Score (A) and loading (B) plot of PC1 and PC3 obtained from PCA results of 5-FU treated (○) and not treated (△) cell culture.

の展開が期待される。

【研究業績】

学術論文 1) *Chromatography*, 30, 15-16 (2009). 2) *Anal. Bioanal. Chem.*, **394** (1), 321-327 (2009). 3) *J. Chromatogr. A*, **1216**, 7564-7569 (2009). 4) *Luminescence*, **24**, 306-310 (2009). 5) *Chromatographia*, **70**, 575-580 (2009). 6) *Anal. Chem.*, **81**, 5039-5045 (2009). 7) *Anal. Sci.*, **25**, 829-832 (2009).

その他 本研究成果の一部は日本薬学会第129年会 (2009年) 及び130年会 (2010年) の講演ハイライト (全演題の約5%) に2年連続で選出された。