

2025(令和7)年度 春学期

博士 (工学) 学位論文  
博士 (理学)

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

慶應義塾大学理工学部

## 目 次

|                          |  |    |
|--------------------------|--|----|
| 下方 駿佑                    | 極低温動作MOSFETの界面特性についての実験的研究   | 1  |
| 岩崎 舜平                    | 奇周波数Fermi超流動におけるCooper対の性質と核スピン-格子緩和率への影響  | 3  |
| 今村 陸                     | Design and fabrication of high- <i>Q</i> optical microresonators for integrated passive mode-locked lasers<br>(集積型受動モード同期レーザー向け高 <i>Q</i> 値微小光共振器の設計と作製)   | 5  |
| Tong, Guodong<br>(童 国棟)  | Development of Multifunctional Biosensors for Portable In Vitro Diagnostics<br>(ポータブル型体外診断のための多機能バイオセンサーの開発)   | 7  |
| Mao, Yikai<br>(毛 翔愷)     | Advancing Quantum-Classical Hybrid Workflows: Algorithm Selection, Circuit Generation, and Optimization for NISQ Processors<br>(量子・古典融合ワークフローの高度化:NISQプロセッサのためのアルゴリズム選択、回路生成、および最適化)                 | 9  |
| 山口 晃寛                    | 全原子分子動力学法を用いた生分解性ポリエステル/熱可塑性デンプン複合材料の強靭化に関する研究   | 11 |
| 孟 繼坤                     | Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Mannosylerythritol Lipid Analogues and $\alpha$ -Galacto-Oligosaccharides<br>(マンノシルエリスリトールリピッド類縁体と $\alpha$ -ガラクトオリゴ糖の合成および構造活性相関研究)        | 13 |
| Zhang, Ziping<br>(張 子平)  | Simple Electrochemical Detection Methods of Metabolites and Drug with Bare BDD Electrodes<br>(無修飾ダイヤモンド電極による代謝物および薬物の簡易計測)   | 15 |
| 西田 知司                    | Monitoring Sensors with Nanoparticle-Dispersed Structural Color Polymer for Water-Prohibited Systems<br>(禁水システム向けのナノ粒子分散型構造色ポリマによるモニタリングセンサ)   | 17 |
| 橋本 剛                     | Compensation for Dynamic Errors in Freeform Surface Fabrication Using a Long-Stroke Fast Tool Servo<br>(ロングストロークファストツールサーボを用いた自由曲面加工における動的誤差の補正)   | 19 |
| 梶山 新也                    | Small-Area, Low-Power Circuits and Systems for Ultrasound Matrix Probes<br>(超音波マトリックスプローブ向け小面積・低電力回路およびシステム)   | 21 |
| Liu, Kai<br>(劉 凱)        | Person Identification with Deep Neural Networks: A Comparative Study of CW Rader, LiDAR, and IR Array Sensors<br>(ディープニューラルネットワークによる人物識別:CWレーダー, LiDAR, IRアレイセンサーの比較研究)                              | 23 |
| Zheng, Chuheng<br>(鄭 楚恒) | Non-Invasive Detection of Dementia Through Language and Diagnosis Video Data: Machine Learning Methods and Applications<br>(言語および診療ビデオデータによる非侵襲的認知症検出:機械学習手法とその応用)                                   | 26 |
| Dai, Wei<br>(戴 惟)        | AI-Powered Optimization Approaches for Antenna Beamforming in Multi-Cell HAPS Systems<br>(マルチセルHAPSシステムにおけるアンテナビームフォーミングのためのAIによる最適化アプローチ)   | 28 |
| Shi, Xintong<br>(師 馨童)   | Contactless Vital Signal Detection and Activity Recognition via Deep Learning with Radar and Doppler Ultrasound<br>(レーダーとドップラー超音波を用いたディープラーニングによる非接触バイタル信号検出と行動認識)                                   | 31 |
| 鈴木 慶汰                    | Improving Linux Kernel Reliability through Targeted Static Analysis<br>(ターゲット特化型静的解析によるLinuxカーネルの信頼性向上)  | 33 |
| Jia, Jing<br>(賈 ジン)      | Advances in Formal Anonymization for Practical Applications<br>- Efficient and Secure Techniques for Structured and Unstructured Data -<br>(実用的応用に向けた形式的匿名化の新展開<br>-構造化データおよび非構造化データに対する効率的かつ安全な手法-) | 35 |
| Zhang, Yejian<br>(張 業建)  | Cost-Efficient Text Classification without Manually Labeled Data<br>(手動ラベルなしによる効率的なテキスト分類)   | 38 |
| 神原 元就                    | Multimodal Language Processing for Everyday Task Execution by Service Robots<br>(サービスロボットによる日常タスク実行のためのマルチモーダル言語処理)  | 40 |
| 兒嶋 佑太                    | 有限要素解析および赤外線応力測定による炭素繊維強化プラスチック構造物内の欠陥推定手法の開発  | 42 |
| 井手 真由子                   | mRNAディスプレイ法により選択された抗ウイルスペプチドおよび薬剤標的タンパク質の作用機序の解明   | 44 |

## 論文の要旨および審査結果の要旨

本報は、学位規則(昭和28年4月1日文部省令第9号)第8条による公表を目的として、本大学において2025(令和7)年度春学期に博士の学位を授与した者の論文内容の要旨および論文審査の結果の要旨である。収録したものは次のとおり。

慶應義塾大学理工学部

| 学位の種類  | 学位記号・番号    | 授与年月日           | 氏名                       |
|--------|------------|-----------------|--------------------------|
| 博士(工学) | 甲 第 6453 号 | 令和 7 年 4 月 16 日 | 下方 駿佑                    |
| 博士(理学) | 甲 第 6454 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 岩崎 舜平                    |
| 博士(工学) | 甲 第 6475 号 | 令和 7 年 8 月 1 日  | 今村 陸                     |
| 博士(工学) | 甲 第 6476 号 | 令和 7 年 8 月 1 日  | Tong, Guodong<br>(童 国棟)  |
| 博士(工学) | 甲 第 6477 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Mao, Yikai<br>(毛 翔愷)     |
| 博士(工学) | 甲 第 6478 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 山口 晃寛                    |
| 博士(工学) | 甲 第 6498 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 孟 繼坤                     |
| 博士(理学) | 甲 第 6499 号 | 令和 7 年 9 月 3 日  | Zhang, Ziping<br>(張 子平)  |
| 博士(工学) | 甲 第 6500 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 西田 知司                    |
| 博士(工学) | 甲 第 6501 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 橋本 剛                     |
| 博士(工学) | 甲 第 6502 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 梶山 新也                    |
| 博士(工学) | 甲 第 6503 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Liu, Kai<br>(劉 凱)        |
| 博士(工学) | 甲 第 6504 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Zheng, Chuheng<br>(鄭 楚恒) |
| 博士(工学) | 甲 第 6505 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Dai, Wei<br>(戴 惟)        |
| 博士(工学) | 甲 第 6506 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Shi, Xintong<br>(師 騫童)   |
| 博士(工学) | 甲 第 6507 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 鈴木 慶汰                    |
| 博士(工学) | 甲 第 6508 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Jia, Jing<br>(賈 ジン)      |
| 博士(工学) | 甲 第 6509 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | Zhang, Yejian<br>(張 業建)  |
| 博士(工学) | 甲 第 6510 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 神原 元就                    |
| 博士(工学) | 甲 第 6511 号 | 令和 7 年 9 月 5 日  | 兒嶋 佑太                    |
| 博士(理学) | 乙 第 5405 号 | 令和 7 年 7 月 2 日  | 井手 真由子                   |

## 内容の要旨

|   |          |    |       |
|---|----------|----|-------|
| 報告番号  | 甲 第6453号 | 氏名 | 下方 駿佑 |
| 主論文題名：  |          |    |       |
| 極低温動作 MOSFET の界面特性についての実験的研究  |          |    |       |
| <p>量子コンピュータは特定の問題について高速な計算が可能であり注目されている。誤り耐性のある量子コンピュータには百万個超の量子ビットの集積が必要であり、量子ビットの高集積化が重要な課題である。集積化が期待されている超伝導素子やシリコン素子を用いた量子ビットの動作温度は数ケルビンから数ミリケルビンであり、希釈冷凍機が動作に必要となるが、現行の制御方式は室温に置かれた制御装置から多数の配線をして行われており、集積化に伴い配線を介した熱流入が問題となる。そこで制御機能を集積回路化し、冷凍機内数ケルビンステージで動作させるクライオ CMOS 技術が注目されている。高性能なクライオ CMOS 回路の設計製造には能動素子である MOSFET の極低温動作の理解・高性能化が求められる。近年の研究から、極低温での基本特性はシリコンのバンドギャップ端に存在するバンド端準位の影響を強く受けることがわかつてきた。このバンド端準位の起源については未だ議論中ではあるが、基本特性に与える影響が明らかにされてきている。一方、極低温下での信頼性についての議論はまだ十分に議論されていない。特にホットキャリア効果は温度低下で増加するため、極低温動作で深刻となる。本研究では極低温下でのホットキャリア効果の機構の理解とその対策案について実験的に検討を行った。</p> <p>本論文は 6 章から構成される。第 1 章で、研究背景と本研究の位置づけを示す。第 2 章では実験方法を説明する。第 3 章では極低温でのホットキャリア注入が議論され、極低温下でのホットキャリア劣化は、バンド端準位の密度増大に起因することが示される。第 4 章では、極低温下における重水素アニールの効果を検証し、重水素アニールが極低温下でのホットキャリア劣化を低減することを実験的に示した。また、ホットキャリア注入後のしきい値電圧の温度依存性から、バンド端準位の発生がダングリングボンド欠陥の発生と関連していることが示される。第 5 章では、バンド端準位に対する高压水素アニールの効果を議論し、モデルを用いた定量的な解析により、高压水素アニールがバンド端準位の準位密度を低減することが示される。第 3 章から第 5 章の結果は、バンド端準位が Si/酸化膜界面の品質に依存し、ダングリングボンド欠陥と密接な関係にあることを実験的に明らかにした。第 6 章ではまとめと今後の展望を示す。</p> |          |    |       |

## 審査の要旨

| 報告番号     | 甲 第 6453 号     | 氏 名    | 下方 駿佑  |       |
|----------|----------------|--------|--------|-------|
| 論文審査担当者： | 主査 慶應義塾大学教授    |        | 博士（工学） | 的場 正憲 |
|          | 副査 慶應義塾大学教授    |        | 博士（工学） | 神原 陽一 |
|          | 慶應義塾大学准教授      |        | 博士（工学） | 田中 貴久 |
|          | 産業技術総合研究所主任研究員 | 博士（工学） | 森 貴洋   |       |

学士（工学）、修士（工学）下方駿佑君提出の学位請求論文は、「極低温動作 MOSFET の界面特性についての実験的研究」と題し、全 6 章から構成されている。

百万個超の固体素子型量子ビットが高集積化された大規模な誤り耐性量子コンピュータの実現に向けて、シリコン量子ビットの制御機能をシリコンプロセス技術に立脚して集積回路化する技術が期待されている。シリコン量子ビット制御用の集積回路は数 K 以下の極低温下での動作が前提となるため、希釈冷凍機内の数 K ステージで動作させるクライオ CMOS (Cryogenic Complementary Metal Oxide Semiconductor) 技術の革新が必要不可欠である。高性能なクライオ CMOS 回路の設計・製造には能動素子である MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor) の極低温動作の理解・高性能化が求められるが、極低温での基本特性がシリコンのバンドギャップ端に存在するバンド端準位の影響を強く受けすることが分かってきたものの、このバンド端準位の起源については十分に解明されておらず、また、極低温下での信頼性向上についての議論はまだ十分になされていないのが現状である。本研究では、極低温動作 MOSFET において未だ十分に探求されていないホットキャリア注入に着目して、極低温下で大きくなるホットキャリア注入効果の機構の理解とその対策案について実験的検討を行い、従来知っていた深い準位に加えバンド端準位も同時に生成され、バンド端準位の起源が MOS 界面ディスオーダーであることを実験的に明らかにした。そして、バンド端準位の密度低減による特性改善を目的とした界面欠陥準位低減方法の導入を提案して実証した。

本論文の第 1 章は序論であり、本研究の背景と位置づけが述べられている。第 2 章では、国立研究開発法人産業技術総合研究所の共用クリーンルーム内に設置された未踏デバイス試作共用ライン COLOMODE (Communal Fabrication Line for Outstanding Modern Devices) にて行ったデバイス作製の方法を述べるとともに、作製したデバイスの低温特性評価方法が述べられている。第 3 章では極低温でのホットキャリア注入が議論され、極低温下でのホットキャリアによる劣化は、従来知っていた深い準位に加え同時に発生したバンド端準位の密度増大に起因することが示されている。第 4 章では、極低温下でのシリコン N チャネル型 MOSFET への重水素アニールの効果を検証し、重水素アニールが極低温下でのホットキャリア劣化を低減することを実験的に示している。また、ホットキャリア注入後のしきい値電圧の温度依存性から、バンド端準位の発生がダングリングボンド欠陥の発生と関連していることを明らかにしている。第 5 章では、バンド端準位に対する高圧水素アニールの効果を議論し、定量的なモデル解析により、高圧水素アニールがバンド端準位密度を低減することが示されている。以上の第 3 章から第 5 章の結果は、バンド端準位がシリコン/酸化膜界面の品質に依存し、ダングリングボンド欠陥と密接な関係にあることを実験的に明らかにしたものである。第 6 章では、本研究により得られた知見をまとめ、量子コンピュータ向けクライオ CMOS 技術に適用するために必要な研究・検討事項等についての今後の展望について述べている。

以上、本論文は、極低温動作 MOSFET の特性劣化を引き起こすホットキャリア注入効果および特性改善方法に関する新たな知見を得たものであり、クライオ CMOS 回路の正確な特性予測・設計や高性能クライオ CMOS 回路製造プロセス革新に関する応用物理・工学応用への貢献が期待される。

よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## 内容の要旨

|   |            |     |       |
|---|------------|-----|-------|
| 報告番号  | 甲 第 6454 号 | 氏 名 | 岩崎 舜平 |
| 主論文題名 :   |            |     |       |
| 奇周波数 Fermi 超流動における Cooper 対の性質と核スピン-格子緩和率への影響   |            |     |       |
| <p>本論文では、異なる時刻の Fermi 粒子間で Cooper 対が形成される奇周波数超流動を理論的に研究した。従来の奇周波数超流動理論が抱えていた「1 粒子励起スペクトルが負になる」という困難を克服するモデルを提案、それを用い、この系の Cooper 対波動関数の時空間構造や強結合効果、核スピン-格子緩和率 <math>T_1^{-1}</math>への影響を明らかにした。</p>   |            |     |       |
| <p>第 1 章での当該研究分野の概観と研究動機の説明、および、本論文で用いる経路積分形式の超流動理論を第 2 章で紹介した後、第 3 章では、負の 1 粒子励起スペクトルの問題を解決した奇周波数超流動の新しいモデルを提案した。このモデルを 1 成分奇周波数 <math>s</math> 波超流動に適用、第 2 章で紹介した経路積分形式での BCS-Eagles-Leggett 理論の枠組みで、絶対零度における Cooper 対波動関数の時空間構造を、幅広い相互作用領域で明らかにした。特に強結合極限では、Cooper 対波動関数の大きさが同時刻成分を除き、偶周波数 <math>s</math> 波超流動状態のそれに一致することを示した。</p>  |            |     |       |
| <p>第 4 章では、Nozières-Schmitt-Rink 理論の枠組みで 1 成分奇周波数 <math>s</math> 波超流動の超流動転移温度 <math>T_c</math> を評価、強結合極限の <math>T_c</math> が、全ての Fermi 粒子が強く結合した分子になったと仮定した場合の理想 Bose 気体の Bose-Einstein 凝縮温度に一致することを明らかにした。この結果は、奇周波数超流動では同時刻の Fermi 粒子間で Cooper 対形成は起こらないにも拘わらず、通常の <math>s</math> 波超流動と同様、強結合領域では Bose 分子的に振る舞うこと示している。</p>   |            |     |       |
| <p>第 5 章では、第 2 章で提案したモデルを 2 成分奇周波数超伝導状態に適用、<math>T_c</math> 以下の核スピン-格子緩和率 <math>T_1^{-1}</math> の振る舞いを研究した。運動量空間での Cooper 対の対称性が <math>p</math> 波の場合、コヒーレンスピークの抑制という、偶周波数 <math>p</math> 波超伝導でも見られる現象に加え、<math>T_1^{-1}</math> が低温で Korringa 則的振る舞いを示すことを明らかにした。この計算結果を奇周波数 <math>p</math> 波超伝導の可能性が近年指摘されている CeRh<sub>0.5</sub>Ir<sub>0.5</sub>In<sub>5</sub> で測定された <math>T_1^{-1}</math> と比較、量子臨界点近傍で観測された異常な温度依存性を理論的に説明できることを示した。また、奇周波数 <math>s</math> 波超伝導の <math>T_1^{-1}</math> についても研究し、偶周波数 <math>s</math> 波超伝導では <math>T_c</math> 直下でコヒーレンスピークを示すのに対し、奇周波数 <math>s</math> 波超伝導の場合、状況によっては低温に向かい <math>T_1^{-1}</math> が増大し続けることを見出した。</p> |            |     |       |
| <p>第 6 章で、本論文のまとめと今後の展望を述べた。</p>  |            |     |       |

## 審査の要旨

|  |             |              |       |
|--|-------------|--------------|-------|
| 報告番号   | 甲 第 6454 号  | 氏 名          | 岩崎 舜平 |
| 論文審査担当者：   | 主査 慶應義塾大学教授 | 博士（理学） 大橋 洋士 |       |
|  | 副査 慶應義塾大学教授 | 理学博士 白濱 圭也   |       |
|  | 慶應義塾大学教授    | 博士（工学） 神原 陽一 |       |
|  | 慶應義塾大学准教授   | 博士（理学） 山内 淳  |       |
| <p>学士（理学）、修士（理学）岩崎舜平君の学位請求論文は、「奇周波数 Fermi 超流動における Cooper 対の性質と核スピン-格子緩和率への影響」と題し、全 6 章より構成されている。</p> <p>金属超伝導に代表される Fermi 粒子系超流動は、Cooper 対と呼ばれる 2 つの Fermi 粒子の束縛状態が、ある種の Bose 凝縮を起こした量子多体状態であり、同時刻にある 2 粒子の対形成が支配的な偶周波数超流動と、異なる時刻にある Fermi 粒子間でのみ Cooper 対が形成される奇周波数超流動に分類される。現在実現している Fermi 粒子系超流動は、全て前者に属しており、後者の実現は当該研究分野の重要な課題の 1 つである。このため、実験的探索とともに、それをサポートする理論の存在が重要であるが、本研究以前の奇周波数超流動理論には、本来正であるべき 1 粒子励起スペクトルが負になるという重大な欠陥があり、1 粒子励起が重要となる物理量の計算が困難であった。</p> <p>この状況に対し、本研究は、1 粒子励起スペクトルの正値性が保証された奇周波数超流動の新しい理論モデルの構築に成功、それを用い、Cooper 対の時空間構造や超流動転移温度 <math>T_c</math> を幅広い相互作用領域で明らかにするという成果を挙げている。更に、CeRh<sub>0.5</sub>Ir<sub>0.5</sub>In<sub>5</sub> で近年観測された核スピン-格子緩和率 <math>T_1^{-1}</math> の異常な振る舞いが、奇周波数 <math>p</math> 波超伝導を仮定することで理論的に説明できることも示している。</p> <p>第 1 章は序論である。奇周波数超流動の特徴や <math>T_1^{-1}</math> の概説の後、研究目的が述べられている。</p> <p>第 2 章では、本研究で用いる経路積分形式を用いた奇周波数 Fermi 超流動の平均場理論が紹介されている。Hamiltonian に立脚した演算子形式の理論では、<math>T_c</math> 以上で超流動状態が安定になるという非物理的な解しか得られないのに対し、経路積分形式を用いると、<math>T_c</math> 以下で超流動状態が安定になるという、物理的に妥当な解が得られることが詳説されている。</p> <p>第 3 章では、従来の奇周波数超流動の理論が抱える「負の 1 粒子励起スペクトル」の問題を解決した新しい対形成相互作用のモデルを提案している。そして、このモデルを第 2 章で紹介した経路積分理論の枠組みで取り扱い、絶対零度の基底状態における Cooper 対の時空間構造を幅広い相互作用領域で明らかにしている。特に、強結合極限では、奇周波数超流動の Cooper 対波動関数の大きさは、同時刻成分を除き、通常の偶周波数超流動のそれと同じになることを示している。</p> <p>第 4 章では、前章で提案したモデルを強結合理論の一つである Nozières-Schmitt-Rink 理論の枠組みで扱い、<math>T_c</math> を幅広い相互作用領域で評価、強結合領域の <math>T_c</math> が、強い引力相互作用により全ての Fermi 粒子が分子を形成したと仮定した場合の Bose 凝縮温度でよく記述されることを明らかにしている。この結果は、(同時刻にある 2 粒子間では対形成が起こらない) 奇周波数超流動の Cooper 対も、通常の偶周波数超流動の場合と同様、強結合領域では分子ボソンとして振舞うことを示しており、第 3 章で得られた強結合領域での Cooper 対波動関数の時空間構造とも符合する。</p> <p>第 5 章では、奇周波数超伝導状態での <math>T_1^{-1}</math> を研究している。この物理量は 1 粒子状態密度に敏感であるが、第 3 章で提案したモデルを用いることで、正の <math>T_1^{-1}</math> が得られることや、奇周波数 <math>p</math> 波超伝導の可能性が近年指摘されている CeRh<sub>0.5</sub>Ir<sub>0.5</sub>In<sub>5</sub> で観測された <math>T_1^{-1}</math> の異常な温度変化を定量的レベルで説明できることを、具体的計算により示している。</p> <p>第 6 章では、結論として本研究の成果がまとめられている。</p> <p>本研究で提案された奇周波数超流動のモデルにより、これまで困難であった様々な物理量の計算が可能になったことは、当該研究分野の発展に大いに貢献するものである。また、奇周波数超流動の Cooper 対も偶周波数超流動の場合と同様、Bose 粒子的性質を有することを明らかにした本研究の成果は、Fermi 粒子系超流動の更なる理解に資するものと判断する。更に、CeRh<sub>0.5</sub>Ir<sub>0.5</sub>In<sub>5</sub> で観測された <math>T_1^{-1}</math> の異常な温度変化を定量的レベルで理論的に説明することに成功したことは、この物質における奇周波数超伝導の可能性を探るうえで重要である。よって、本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。</p> |             |              |       |

## 内容の要旨

|      |            |     |      |
|------|------------|-----|------|
| 報告番号 | 甲 第 6475 号 | 氏 名 | 今村 陸 |
|------|------------|-----|------|

主論文題名 :

Design and fabrication of high- $Q$  optical microresonators  
for integrated passive mode-locked lasers  
(集積型受動モード同期レーザ向け高  $Q$  値微小光共振器の設計と作製)

レーザの発明以来、特にモード同期レーザは超短パルス光の生成において産業の基盤技術として重要な役割を果たしており、これまで多くの応用が開拓されてきた。しかし、従来のモード同期レーザは大規模な光学系を必要とし、集積化による小型化や安定性の向上が課題となっている。一方、微小光共振器は微小な領域に光を閉じ込め、光と物質の相互作用を究極的に高めることにより、非線形光学効果をはじめとする様々な現象を発現させることができる。微小光共振器を用いた光周波数コム（マイクロコム）やソリトン化したマイクロコム（ソリトンマイクロコム）は、学術的にも産業的にも注目されている。

しかしながら、従来のマイクロコム生成では、励起レーザを微小光共振器に注入し、四光波混合によって利得を得る手法が主流であったため、緻密な波長制御が必要であるほか、励起光が出力に残留してしまうなどの課題が存在した。これらを解決するためには、利得媒質や非線形損失媒質を微小光共振器へ付加し、自励発振レーザによる受動モード同期を実現することが重要である。本論文では、集積化された受動モード同期レーザの開発に向け、高  $Q$  値微小光共振器の設計と作製について論じ、その実現可能性を明らかにした。

第一章では、本論文の背景として、モード同期レーザの基本概念と先行研究を概観し、本研究の目的について述べた。

第二章では、本研究における主なデバイスである微小光共振器の原理と、それに関連する非線形光学効果について基礎理論や先行研究を説明した。

第三章では、100 μm から 1 mm の直径を有する高  $Q$  値微小光共振器の作製プロセスとその性能評価について述べた。特に利得媒質としてエルビウムイオンを添加する方法や、非線形損失としてカーボンナノチューブやグラフェンを修飾する方法について詳述した。

第四章では、繰り返し周波数 100 GHz を超える集積型モード同期レーザの設計について述べた。单一共振器モデルと結合共振器モデルの二つのアプローチを検討し、それぞれのモード同期条件を計算で示した。单一共振器モデルでは、可飽和吸収素子を付加した後の微小光共振器で  $Q$  値を  $10^8$  以上にすることで受動モード同期が可能となり、結合共振器モデルでは、可飽和吸収素子を付加せずとも  $Q$  値  $10^8$  の微小光共振器を用いることで同様に受動モード同期が達成できることを明らかにした。

第五章では、本研究の成果を総括し、今後の展望について述べた。

本研究により、設計指針と素子作製の手法を明らかにし、微小光共振器を基盤とする集積型受動モード同期レーザ実現の可能性を示した。

## 審査の要旨

|           |                            |           |       |
|-----------|----------------------------|-----------|-------|
| 報告番号      | 甲 第 6475 号                 | 氏 名       | 今村 陸  |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授                | 博士 (工学)   | 田邊 孝純 |
|           | 副査 慶應義塾大学教授                | 博士 (工学)   | 斎木 敏治 |
|           | 慶應義塾大学教授                   | 博士 (工学)   | 武岡 正裕 |
|           | 慶應義塾大学教授                   | 博士 (理学)   | 渡邊 紳一 |
|           | 東京大学先端科学技術研究センター特任教授 Ph.D. | セット, ジイヨン |       |

学士 (工学), 修士 (工学) 今村陸君提出の学位請求論文は「Design and fabrication of high- $Q$  optical microresonators for integrated passive mode-locked lasers」(集積型受動モード同期レーザ向け高  $Q$  値微小光共振器の設計と作製) と題し, 5 章から構成されている。

モード同期レーザを用いた超短パルス光は, これまで多くの応用に利用してきた。しかし, 従来のモード同期レーザは大規模な光学系を必要とし, 集積化による小型化や動作安定性の向上に関する取り組みは限定的であった。一方, 近年は, 高  $Q$  値微小光共振器における四光波混合利得を用いて, 超短パルス光である光周波数コムを生成できるようになった。しかしながら, この手法は, 高いコヒーレンスを有する励起レーザ光を, 微小光共振器に対して精密に波長制御しながら注入する必要があり, 集積化および安定動作の面で依然として課題が残されている。

これらの課題を根本的に解決するためには, 集積化が可能な微小光共振器をレーザ発振させ, 受動モード同期を実現させることが極めて重要である。その実現には, 利得媒質及び非線形損失媒質を付加した微小光共振器デバイスを, 設計, 作製, 制御する技術の確立が不可欠である。本研究は, このような背景のもと, 集積化された受動モード同期レーザの実現に向けて, 高  $Q$  値微小光共振器の設計及び作製技術を開発し, その実現可能性を理論と実験の両面から明らかにするものである。

第 1 章では, 本論文の背景として, モード同期レーザの基本概念と先行研究を概観し, 本研究の目的について述べている。

第 2 章では, 微小光共振器の原理と, 高  $Q$  値微小光共振器を利用した際に得られる非線形光学効果についての基礎理論や先行研究を説明している。

第 3 章では, 100  $\mu\text{m}$  から 1  $\text{mm}$  の直径を有する高  $Q$  値微小光共振器の作製とその性能評価について述べている。特に利得媒質としてエルビウムイオンを添加する方法や, 非線形損失としてカーボンナノチューブやグラフェンを装荷する方法について詳述している。

第 4 章では, 繰り返し周波数 100 GHz を超える集積型モード同期レーザの設計について述べている。单一共振器モデルと結合共振器モデルの二つのアプローチを検討し, それぞれのモード同期条件を計算で示している。单一共振器モデルでは, 可飽和吸収素子を装荷した後の微小光共振器で  $Q$  値を  $10^8$  以上にすることで受動モード同期が可能となり, 結合共振器モデルでは, 可飽和吸収素子を装荷せずとも  $Q$  値  $10^8$  の微小光共振器を用いることで同様に受動モード同期が達成できることを明らかにしている。

第 5 章では, 本研究の成果を総括し, 今後の展望について述べている。

以上要するに, 本研究は利得媒質及び非線形損失媒質を付加した高  $Q$  値微小光共振器の設計指針と素子作製の手法を明らかにすることで, 微小光共振器を基盤とする集積型受動モード同期レーザ実現の可能性を示しており, 光エレクトロニクス分野において, 工学上, 工業上寄与するところが少なくない。

よって, 本論文の著者は博士 (工学) の学位を受ける資格があるものと認める。

# Thesis Abstract

|   |   |      |               |
|---|---|------|---------------|
| Registration Number   | "KOU" No.6476   | Name | TONG, Guodong |
| Thesis Title  | Development of Multifunctional Biosensors for Portable In Vitro Diagnostics |      |               |
| <p>Diagnosis as a primary form of prevention plays an essential role in modern healthcare. In fact, <i>in vitro</i> diagnostics contribute to over 70% medical decision making. As diseases become increasingly diverse and complex, portable <i>in vitro</i> diagnostics (PIVD) - characterized by speed, simplicity, user-friendliness, and affordability - can effectively help alleviate the growing burden on healthcare systems. This work emphasizes interdisciplinary applications and focuses on the development of novel multifunctional biosensors to address unmet clinical needs. Specifically, it targets immunoassays and nucleic acid detection, aiming to overcome the current limitations of PIVD related to single-function capabilities and limited target analytes.</p> <p>Chapter 1 introduces the importance of diagnostics in modern healthcare, current requirements, and existing limitations, in addition to providing a general overview of the concept of biosensing.</p> <p>Chapter 2 describes the general background of <i>in vitro</i> diagnostics (IVD), highlighting the shift from centralized laboratory testing to point-of-care (POC) settings. It discusses the general composition of biosensors, including biorecognition elements and signal transduction methods. It provides an overview and fundamentals of conventional immunoassays and nucleic acid detection techniques.</p> <p>Chapter 3 discusses the development of a multiplexed, semi-quantitative lateral flow immunoassay (LFIA) enhanced by 3D printing technology. It introduces a novel immunochromatographic device capable of detecting multiple analytes using minimal sample volumes. The integrated device incorporates gold nanoparticle-labeled antibodies and inkjet-printing technology, enabling semi-quantitative, naked-eye visible readouts and multiplex analyte detection.</p> <p>Chapter 4 discusses the development of a user-friendly nucleic acid detection biosensor, a concept not yet applied in PIVD. The system integrates CRISPR/Cas technology coupled with alkaline phosphatase (ALP)-conjugated gold nanoparticles. Acrylic resin is employed as the substrate, enabling portable, rapid, and user-friendly colorimetric detection observable by the naked eye, with additional support for smartphone-based quantitative analysis. This approach combines high sensitivity and specificity, paving the way for accessible nucleic acid testing technologies for end users.</p> <p>Chapter 5 summarizes the findings of this thesis, emphasizing that the developed biosensor platforms align with the ASSURED criteria (Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid, Equipment-free, Deliverable). This work highlights the importance of embracing interdisciplinary approaches, especially for advancing biosensor technologies and expanding their potential impact on global healthcare solutions.</p> |   |      |               |

## 審査の要旨

|           |                                      |     |               |
|-----------|--------------------------------------|-----|---------------|
| 報告番号      | 甲 第 6476 号                           | 氏 名 | Tong, Guodong |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 Dr. sc. nat. チッテリオ, ダニエル |     |               |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 博士 (工学) 栄長 泰明            |     |               |
|           | 慶應義塾大学教授 博士 (工学) 嘉副 裕                |     |               |
|           | 慶應義塾大学教授 博士 (農学) 奥田 知明               |     |               |
|           | 慶應義塾大学准教授 博士 (工学) 虹田 勇樹              |     |               |

学士 (工学), 修士 (工学) TONG, Guodong 君提出の学位請求論文は, 「Development of Multifunctional Biosensors for Portable In Vitro Diagnostics」 (ポータブル型体外診断のための多機能バイオセンサーの開発) と題し, 5 章より構成されている.

診断は予防医療として重要な役割を担っている. 特に, 疾患の多様化や複雑化が進行している中, 迅速, 簡便, ユーザーフレンドリーかつ低コストのポータブル型体外診断薬(PIVD)が現場の医療負担を軽減することが期待できる. 本研究では, 従来の PIVD が抱える単機能性・検出対象の限定性という課題を解決するため, 分野を跨った技術を融合し, 革新的な多機能バイオセンサーの開発を試みた. その結果, 複数の物質を少量の検体から半定量的に検出可能な免疫測定デバイス, 及び Point-of-care-testing (POCT)に向けた核酸検出デバイスの開発に成功した.

第 1 章では, 研究の背景と目的を述べ, 従来の研究を概説し, 本研究の手法及び優位性を概説している.

第 2 章では, 体外診断の歴史や一般的な手法を述べ, 現代医療の発展に応じて POCT に応用する重要性を示している. その後, POCT に向けたバイオセンサーの原理や構成を解説した上で, 本研究において, デバイスを開発するための基礎知識を述べている. 最後に, 従来の免疫測定と核酸検出法を概説し, 本研究の位置づけ及び優位性を述べている.

第 3 章では, 従来のラテラルフローイムノアッセイ(LFIA)に定量的な情報が欠如し, 多重分析に限界があるといった課題に対し, 3D プリント技術を活用した多項目半定量型の LFIA デバイスを開発している. 本デバイスは, 少量サンプルで 8 項目のターゲットを同時に検出可能であり, 金ナノ粒子標識抗体とインクジェット印刷技術を組み合わせることで, 目視で半定量的な結果を文字で表示することを実現している.

第 4 章では, 従来の核酸検出が専門施設に依存する課題を解決し, POCT に向けた核酸検出 PIVD デバイスを試みている. CRISPR/Cas システムとアルカリホスファターゼを組み合わせ, 二重の酵素反応から強い比色シグナルを示し, 核酸増幅が不要なデバイスを開発している. 更に, この検出手法を安価かつ軽量なアクリル樹脂に適用し, 目視で検出できる持ち運び可能なデバイスの開発に成功している. 最後に, スマートフォンによる定量解析にも対応しており, 高い感度及び特異性から, エンドユーザーに向けた核酸検出技術への展開が期待される.

第 5 章では, 各章で得られた成果をまとめ, 開発された PIVD デバイスが ASSURED (Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free, Deliverable) に適合することを述べている. 最後に, PIVD に向けたセンサーの開発要点を整理し, 将来的な展望を述べている.

以上要するに, 本論文では多機能かつ高性能な PIVD デバイスの開発指針と実装手法を明らかにするとともに, 免疫測定及び核酸検出における実用的なデバイスの構築とそれらの有効性・適用性に関して理論と実験の双方からその有効性を実証しており, 分析化学分野において, 工学上, 工業上寄与するところが少なくない. よって, 本論文の著者は博士 (工学) の学位を受ける資格があるものと認める.

## Thesis Abstract

|   |  |      |            |
|---|--|------|------------|
| Registration Number   | "KOU" No.6477  | Name | Mao, Yikai |
| Thesis Title  | <p style="text-align: center;">Advancing Quantum-Classical Hybrid Workflows: Algorithm Selection, Circuit Generation, and Optimization for NISQ Processors</p> |      |            |
| <p>Quantum computing represents a novel computing paradigm with the potential to revolutionize problem-solving in science and technology. This thesis introduces a comprehensive quantum-hybrid computing workflow encompassing three core components: algorithm selection, circuit automation, and circuit optimization. To enable effective algorithm selection, a survey of 15 realistic quantum algorithms is conducted, and they are systematically organized based on their computing theory, circuit structure, and targeted applications. This structured approach not only aids in selecting suitable algorithms but also defines the necessary circuit generation parameters, providing a strong foundation for subsequent workflow steps.</p> <p>For circuit automation, the Q-gen quantum circuit generator is presented as an intuitive and powerful tool for creating practical quantum circuits. Q-gen supports researchers and developers of varying expertise levels by offering tailored generation parameters for 15 quantum algorithms. Its capabilities are demonstrated through the creation of a large quantum circuit dataset, revealing extensive coverage of circuit properties such as size, depth, and gate counts. This automation framework accelerates progress in current Noisy Intermediate-Scale Quantum (NISQ) applications and provides a seamless integration pathway for future quantum computing workflows.</p> <p>To address circuit optimization challenges, the Q-fid system is introduced for accurately predicting the fidelity of quantum circuits executed on NISQ processors. Recognizing the sensitivity of NISQ processors to external noise, Q-fid leverages LSTM neural networks to learn the noise characteristics of qubits and quantum gate interactions without relying on explicit hardware calibration data. The system employs a novel text-based modeling method for quantum circuits and uses the d-R^2 metric for intuitive fidelity evaluation. Comparative analysis with mapomatic confirms Q-fid's effectiveness in characterizing qubits, gates, and circuit structures. Together, these advancements contribute significantly to the development of the quantum-classical computing workflow.</p> |  |      |            |

## 審査の要旨

|  |                     |       |            |
|--|---------------------|-------|------------|
| 報告番号   | 甲 第 6477 号          | 氏 名   | Mao, Yikai |
| 論文審査担当者 :  | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学）  | 近藤 正章 |            |
|  | 副査 慶應義塾大学名誉教授 工学博士  | 天野 英晴 |            |
|  | 順天堂大学教授 理学博士        | 佐藤 三久 |            |
|  | 慶應義塾大学准教授 博士（情報理工学） | 佐藤 貴彦 |            |
| 学士（工学）、修士（工学）Yikai Mao 君の学位請求論文は、「Advancing Quantum-Classical Hybrid Workflows: Algorithm Selection, Circuit Generation, and Optimization for NISQ Processors（量子・古典融合ワークフローの高度化：NISQ プロセッサのためのアルゴリズム選択、回路生成、および最適化）」と題し、全 6 章で構成されている。   |                     |       |            |
| 量子コンピューティングは、科学技術分野や機械学習を含む様々な応用において、問題解決の手法を変革する可能性を秘めた新たな計算パラダイムとして期待されている。一方で、現状の量子コンピュータは、ノイズが多くまたスケーラビリティにも制限があるため実用化に向けては未だ発展途上の段階にある。また、量子コンピュータにより有用な計算を行うためには、古典計算機と融合して活用することも重要な課題となっている。本論文では、量子コンピューティングと古典的計算の融合的な利用を目指し、それに必要な要素技術の中でも、アルゴリズム選定、量子回路自動生成、回路最適化を扱うことのできる包括的なワークフローの提案を目的としている。実際に、適切なアルゴリズム選定支援のために、15 種類の実用的な量子アルゴリズムを調査し、その結果を体系的に分類・整理しつつ、各量子アルゴリズムで考え得るパラメータを明確化することで、様々な量子回路を開発する上でのベースとして、さらにはベンチマークとして用いることのできる量子回路を、与えられたパラメータのもとで自動生成できるツールである「Q-gen」を提案している。さらに、現行の Noisy Intermediate-Scale Quantum (NISQ) 量子コンピュータ上での応用展開に向けては、物理的な量子ビットの特性を考慮した上での量子回路の忠実度を高精度に予測して、量子ビットのマッピングを最適化する必要がある。そこで、量子回路の忠実度を機械学習により予測する「Q-fid」システムを提案している。これらの一連の取り組みにより、本論文の内容は、量子・古典ハイブリッド計算ワークフローの確立と発展に大きく貢献するものと考えられる。 |                     |       |            |
| 具体的には、第 1 章では、まず本論文の背景として量子コンピューティングの課題を解決するために、アルゴリズム選定・回路生成・最適化を含む量子・古典ハイブリッドワークフローの必要性を提示している。また、論文の構成についても記述されている。第 2 章では、本論文の前提となる量子計算の基礎や量子コンピュータのハードウェアと現状の制約、既存ソフトウェア環境やシミュレーション技術、古典的最適化と AI の活用状況などが述べられている。第 3 章では、15 の現実的な量子アルゴリズムをその理論、構造、用途で分類し、後の量子回路自動生成のためのアルゴリズム選定と回路生成時のパラメータ抽出の指針を提供している。第 4 章では、多様な量子回路を様々に与えられたパラメータのもとで自動生成するツール Q-gen を提案している。Q-gen により大規模データセットが生成できること、また生成された回路で様々な評価が提示できることを実証している。なお、本ツールはオープンソースとして一般に公開されている。第 5 章では、自然言語処理に用いられる機械学習手法の一つである Long Short Term Memory により量子回路の忠実度を履歴から予測する Q-fid が提案されている。量子回路をテキストベース表現としてモデル化し、新規の忠実度評価指標を用いることで既存の最適化ツールと比べて高精度な予測が行えることを示している。第 6 章では、本論文の提案手法の貢献を総括し、量子古典ハイブリッドワークフローの今後の方向性がまとめられている。   |                     |       |            |
| 以上、本論文は現状の NISQ 量子コンピュータと量子・古典融合に向けたワークフローの高度化に関する重要な成果であり、その貢献は工学上寄与するところが少なくない。よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。  |                     |       |            |

## 内容の要旨

|   |            |     |       |
|---|------------|-----|-------|
| 報告番号  | 甲 第 6478 号 | 氏 名 | 山口 晃寛 |
| 主論文題名 :   |            |     |       |
| 全原子分子動力学法を用いた生分解性ポリエステル/熱可塑性デンプン複合材料の強靭化に関する研究  |            |     |       |
| 本論文では、生分解性ポリエステルと熱可塑性デンプン(TPS)をブレンドした複合材料の適用拡大を目的に、分子動力学(MD)法により材料の微視的構造や破壊挙動を解析し、強靭化設計手法を検討した。第1章では、生分解性ポリエステル/TPS 複合材料の特徴や利点を述べるとともに、適用課題である耐衝撃性の改善に有効と考えられる高分子複合材料の各種強靭化手法について説明した。  |            |     |       |
| 第2章では、本研究に用いたMD法の理論と各種アルゴリズムについて説明した。   |            |     |       |
| 第3章では、複合材料の作製に用いた各種材料成形プロセスについて述べるとともに、成形品の機械特性、熱特性およびモルフォロジー評価方法について説明した。  |            |     |       |
| 第4章では、生分解性ポリエステル/TPS 界面の密着性を向上する基本指針を得るために、主要な4種類の生分解性ポリエステルであるポリ乳酸(PLA)、ポリブチレンサクシネート(PBS)、ポリヒドロキシ酪酸(PHB)およびポリブチレンアジペートテレフタレート(PBAT)と、2種類のTPS(未変性TPS:nTPS、クエン酸変性TPS:cTPS)を組み合わせた8種類の界面をMD法により解析した。その結果、特にPBS/cTPSおよびPBAT/cTPS界面は高い密着性を示し、破壊エネルギーはPLA/nTPS界面の約1.6倍以上となった。また、PBSのテトラメチレン(TM)部位やPBATのアジペート(AD)部位はデンプン分子のクエン酸変性(CT)部位と会合構造を形成し、さらに、TM・AD部位が伸長変形時のコンフォメーション変化を通じてひずみエネルギーを吸収することで密着性向上に寄与することが示唆された。   |            |     |       |
| 第5章では、PLA/TPSおよびPLA/PBS/TPS複合材料を二軸押出混練と射出成形を組み合わせたプロセスで成形し各種特性を評価した。その結果、PLA/PBS/TPS複合材料はPLA/TPS複合材料と比較して機械特性全般が向上し、特にTPS含有率が25–40wt%のPLA/PBS/TPS複合材料は、PLA/PBS複合材料以上の衝撃強度を示した。また、PLA/PBS/TPS複合材料ではTPSをコア、PBSをシェルとするコア–シェル構造が形成され、高衝撃強度が得られた組成では十分な厚さのPBSシェル内にTPSコアが微細分散した構造が観察された。さらに、PLA/PBS/TPS界面の構造と破壊挙動をMD法により解析した結果、PBSがPLAとTPSの両相に浸透して厚い相溶化領域を形成し、界面破壊を抑止することが確認された。このことから、PLA/PBS/TPS複合材料ではPBSシェルを介した応力伝搬が可能となり、コア–シェル構造による分散強化効果が発現することで耐衝撃性が向上したと考えられた。  |            |     |       |
| 第6章では、コア–シェル構造による強靭化機構を解明するため、TPSコア径およびPBSシェル厚さが異なる4種類のMDモデル(PLA/TPS25、PLA/PBS/TPS5、PLA/PBS/TPS25、PLA/PBS/TPS50)を構築し破壊挙動を解析した。その結果、破壊エネルギーの大小関係はPLA/PBS/TPS25 > PLA/PBS/TPS5 > PLA/PBS/TPS50 ≈ PLA/TPS25となり、強靭化に適したコア径とシェル厚さの存在が示唆された。また、ボイド発生挙動解析の結果、PLA/TPS25およびPLA/PBS/TPS50モデルでは主に界面にてボイドが形成・拡大し、材料全体が急速に破壊することが確認された。PLA/PBS/TPS5モデルでは界面剥離が抑制され、ボイドは主にマトリクス相に発生したが、ボイド発生数が過剰となり十分な強靭化効果が得られなかった。一方、PLA/PBS/TPS25モデルでは、マトリクス相に形成された適度な密度のボイドが変形中のひずみ拘束を緩和することで、効果的な強靭化が達成された。さらに、各MDモデルに対応する組成の複合材料を作製し衝撃強度を評価した。その結果、複合材料組成と衝撃強度の関係は、シミュレーションで得られた破壊エネルギーの変化傾向と一致し、複合材料の破壊モードもシミュレーション結果と類似することが確認された。したがって、シミュレーションにより明らかとなった破壊挙動と強靭化機構は実験結果と整合性を持ち、基本的な物理現象を適切に再現していると考えられた。 |            |     |       |
| 第7章では、本研究により得られた結果および考察を総括し、結言を述べた。   |            |     |       |

## 審査の要旨

|  |                           |     |       |
|--|---------------------------|-----|-------|
| 報告番号   | 甲 第 6478 号                | 氏 名 | 山口 晃寛 |
| 論文審査担当者 :  | 主査 慶應義塾大学教授 博士 (工学) 荒井 規允 |     |       |
|  | 副査 慶應義塾大学教授 Ph. D. 堀田 篤   |     |       |
|  | 慶應義塾大学教授 博士 (工学) 泰岡 順治    |     |       |
|  | 慶應義塾大学教授 博士 (工学) 緒明 佑哉    |     |       |
| <p>山口晃寛君提出の学位請求論文は「全原子分子動力学法を用いた生分解性ポリエステル/熱可塑性デンプン複合材料の強靭化に関する研究」と題し、全 7 章より構成されている。</p> <p>近年、プラスチックに起因する環境汚染が深刻な社会問題となり、低環境負荷のバイオマスプラスチックが注目されている。特に植物由来の生分解性ポリエステルは容器包装材など使い捨て用途での適用が進む一方、材料コストの高さが普及の障壁となっている。これに対し、安価な熱可塑性デンプン(TPS)を配合した複合材料が有望視されているが、TPS の添加により材料の耐衝撃性が著しく低下することが多く、社会実装に向けて解決が求められている。TPS 複合材料の衝撃強度は、相分離界面の密着状態やモルフォロジーなど様々な因子が複雑に影響するため、各構成材料の線形複合則が成立せず、その破壊メカニズムや強靭化設計手法には未解明の部分が多い。</p> <p>このような課題に対し、本論文では全原子分子動力学(MD)法を用いて TPS 複合材料の界面密着状態および破壊メカニズムを解析し、得られた知見を基に設計した材料を実際に作製・評価することで、材料の強靭化に関する分子論的理を深めるとともに、それに基づく合理的な材料設計手法の確立に取り組んだ。</p> <p>第 1 章では、生分解性ポリエステル/TPS 複合材料の特徴や利点を述べ、適用課題である耐衝撃性の改善に有効と考えられる高分子複合材料の各種強靭化手法について説明されている。</p> <p>第 2 章では、本研究に用いた MD 法の理論と各種アルゴリズムについて説明されている。</p> <p>第 3 章では、複合材料の作製に用いた各種材料成形プロセスについて述べるとともに、成形品の機械特性、熱特性およびモルフォロジー評価方法について説明されている。</p> <p>第 4 章では、主要な 4 種類の生分解性ポリエステルであるポリ乳酸(PLA)、ポリブチレンサクシネート(PBS)、ポリヒドロキシ酪酸(PHB)およびポリブチレンアジペートテレフタレート(PBAT)と、2 種類の TPS(未変性 TPS : nTPS、クエン酸変性 TPS : cTPS)を組み合わせた 8 種類の界面について、MD 法を用いた解析が行われた。その結果、特に高い界面密着性を示す組み合わせとして PBS/cTPS および PBAT/cTPS が抽出され、PBS および PBAT がデンプンのクエン酸変性部位との間に形成する特定の会合構造が密着性向上に関与することが示されている。</p> <p>第 5 章では、PLA/TPS および PLA/PBS/TPS 複合材料を作製し各種特性が評価されている。その結果、TPS 含有率が 25-40wt% の PLA/PBS/TPS 複合材料では PLA/PBS 複合材料以上の衝撃強度が得られ、TPS 添加による材料の強靭化現象が見出されている。また、PLA/PBS/TPS 複合材料においては、PLA マトリクス、PBS シェルおよび TPS コアからなるコア-シェル型の相分離構造が形成されることを確認し、PBS と TPS が互いに密着し易い傾向を持つことが実験的に確認されている。</p> <p>第 6 章では、コア径とシェル厚さが異なる 4 種類の MD モデル(PLA/TPS25, PLA/PBS/TPS5, PLA/PBS/TPS25, PLA/PBS/TPS50)を構築し破壊挙動が解析された。その結果、PLA/TPS25 および PLA/PBS/TPS50 は TPS 相周囲で界面破壊を起こしたが、PLA/PBS/TPS5 および PLA/PBS/TPS25 は材料破壊が主モードとなり、高い破壊エネルギーが示された。また、PLA/PBS/TPS5 と PLA/PBS/TPS25 を比較すると、前者のモデルでは PLA 相に生じた多量のボイドが結合することで破壊が促進されたが、後者はボイド生成速度が緩やかであり、ボイド生成に伴う変形エネルギー消費により効果的な強靭化が達成された。さらに、各 MD モデルに対応する複合材料の衝撃強度を評価した結果、材料組成と衝撃強度の関係は破壊エネルギーの変化傾向と整合し、MD 法により明らかとなったこのメカニズムは、実材料の基本的な物理現象を説明できると述べられている。</p> <p>第 7 章では、本研究により得られた結果および考察を総括し、結言が述べられている。</p> <p>以上、本研究は、生分解性ポリエステルと TPS をブレンドした複合材料について、破壊現象の分子論的理と強靭化設計手法に関する基礎的な知見を提供し、工学分野への貢献も期待される。</p> <p>よって、本論文の著者は博士 (工学) の学位を受ける資格があるものと認める。</p> |                           |     |       |

## 内容の要旨

|  |            |     |      |
|--|------------|-----|------|
| 報告番号   | 甲 第 6498 号 | 氏 名 | 孟 継坤 |
| 主論文題名 :  |            |     |      |
| Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Mannosylerythritol Lipid Analogues and $\alpha$ -Galacto-Oligosaccharides<br>(マンノシルエリスリトールリピッド類縁体と<br>$\alpha$ -ガラクトオリゴ糖の合成および構造活性相関研究)   |            |     |      |
| <p>天然由来の生物活性分子、医薬品、および高機能性マテリアルの中には、1,2-<i>cis</i> グリコシド結合を有する糖質（1,2-<i>cis</i> グリコシド）が数多く存在しており、これらの誘導化による新たな医薬品のリード化合物や高機能性マテリアルの創出が期待されている。しかし、天然から得られる糖質は、糖鎖長、脂肪鎖長、および結合様式などが不均一であることが多く、化学合成による単一な 1,2-<i>cis</i> グリコシドの供給および詳細な構造活性相関の解明が強く求められている。一方、1,2-<i>cis</i>-立体選択的グリコシル化反応は、依然として困難であり、有機合成化学分野において克服すべき重要な課題の一つである。このような背景の中、当研究室では、有機ホウ素触媒を用いて、1,2-<i>cis</i> グリコシドを立体選択的に合成するホウ素媒介アグリコン転移（BMAD）反応の開発に成功している。そこで本論文では、BMAD 反応を用いて、天然糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド（MEL）類縁体と <math>\alpha</math>-ガラクトオリゴ糖（GOS）の全合成および構造活性相関研究について記述した。</p> <p>序論では、当研究室で開発した BMAD 反応、MEL と <math>\alpha</math>-GOS の化学構造や過去の合成例、および生物活性について概説した。さらに、本研究の目的および位置付けについて記述した。</p> <p>本論第 1 章では、BMAD 反応を用いた糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド（MEL）類縁体の合成とがん細胞選択性および肌荒れ改善活性に関する構造活性相関研究について記述した。MEL は、優れた界面活性と保湿効果を有することから、化粧品素材として実用化されているだけでなく、抗がん活性などの興味深い生物活性を発現することから近年注目を集めている。そこで本研究では、肌荒れ改善活性と上皮がん細胞選択性を併せ持つ新たな高機能性化粧品（コスメショーティカル）素材の創出を目的とし、4 種類の新規 MEL 類縁体のデザイン、合成、および機能評価を行った。その結果、ある種の類縁体が、天然型 MEL よりも優れた活性を発現することを見出し、コスメショーティカル素材のリード化合物として有望であることを明らかにした。</p> <p>本論第 2 章では、BMAD 反応を用いた <math>\alpha</math>-GOS の全合成と免疫賦活活性に関する構造活性相関研究について記述した。<math>\alpha</math>-GOS は、スクロースに対して重合度（n）が不均一な <math>\alpha</math>-ガラクトシドが連結した難消化性オリゴ糖であり、免疫賦活活性や腸内菌叢改善活性を発現することから、機能性食品素材として利活用されている。そこで本研究では、BMAD 反応を鍵反応とした、<math>\alpha</math>(1→6)ガラクトシド結合を有する <math>\alpha</math>-GOS（糖鎖長 n=1-6）の全合成と機能評価を行った。まず、D-ガラクタールと D-スクロースを出発物質とし、BMAD 反応を駆使することで、立体選択的かつ良好な収率で <math>\alpha</math>-GOS（糖鎖長 n=1-6）の全合成を達成した。次に、合成した <math>\alpha</math>-GOS のマウスマクロファージ J774.1 細胞に対する免疫賦活活性を、貪食促進作用とサイトカイン産生促進作用を指標として評価した。その結果、<math>\alpha</math>-GOS（糖鎖長 n=2）が、toll-like receptor 4 (TLR4) を介して顕著な免疫賦活活性を発現することを明らかにし、高機能性食品素材のリード化合物として有望であることを見出した。</p> <p>結論では、本研究を総括し、今後の展望について記述した。</p> |            |     |      |

## 審査の要旨

|                                    |                        |     |      |
|------------------------------------|------------------------|-----|------|
| 報告番号                               | 甲 第 6498 号             | 氏 名 | 孟 継坤 |
| 論文審査担当者： 主査 慶應義塾大学准教授 博士（工学） 高橋 大介 |                        |     |      |
|                                    | 副査 慶應義塾大学教授 工学博士 戸嶋 一敦 |     |      |
|                                    | 慶應義塾大学教授 博士（理学） 藤本 ゆかり |     |      |
|                                    | 慶應義塾大学教授 博士（理学） 末永 聖武  |     |      |
|                                    | 慶應義塾大学教授 博士（薬学） 荒井 緑   |     |      |

学士（工学）、修士（農学）孟繼坤君の学位請求論文は、「Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Mannosylerythritol Lipid Analogues and  $\alpha$ -Galacto-Oligosaccharides（マンノシルエリスリトールリピッド類縁体と  $\alpha$ -ガラクトオリゴ糖の合成および構造活性相関研究）」と題し、序論、本論第1章、第2章、および結論で構成されている。

天然由来の生物活性分子、医薬品、および機能性マテリアルの中には、1,2-cis グリコシド結合を有する糖質（1,2-cis グリコシド）が数多く存在しており、これらの誘導化による新たな医薬品のリード化合物や高機能性マテリアルの創出が期待されている。しかし、天然から得られる糖質は、糖鎖長、脂肪鎖長、および結合様式などが不均一であることが多く、化学合成による単一な 1,2-cis グリコシドの供給および詳細な構造活性相関の解明が強く求められている。一方、1,2-cis グリコシドの立体選択的合成は依然として困難であり、有機合成化学分野において克服すべき重要な課題の一つである。このような背景の中、当研究室では、有機ホウ素触媒を用いて、1,2-cis グリコシドを立体選択的に合成するホウ素媒介アグリコン転移（BMAD）反応の開発に成功している。本論文では、BMAD 反応を用いた天然糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド（MEL）類縁体と  $\alpha$ -ガラクトオリゴ糖（ $\alpha$ -GOS）の合成および構造活性相関研究について記述している。

序論では、当研究室で開発した BMAD 反応、MEL と  $\alpha$ -GOS の化学構造、過去の合成例、および生物活性について概説している。さらに、本研究の目的および位置付けについて記述している。

本論第1章では、BMAD 反応を用いた MEL 類縁体の合成と、肌荒れ改善活性およびがん細胞に対する選択性に関する構造活性相関研究について記述している。MEL は、優れた界面活性と保湿効果を有することから、化粧品素材として実用化されているだけでなく、抗がん活性などの興味深い生物活性を発現することから近年注目を集めている。そこで本研究では、肌荒れ改善活性と上皮がん細胞選択性を併せ持つ新たな高機能性化粧品（コスメシューティカル）素材の創出を目的とし、4 種類の新規 MEL 類縁体のデザイン、合成、および機能評価を行った。その結果、4-O-(4',6'-di-O-acetyl-2',3'-di-O-decyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)-(2R,3R)-threitol が、天然型 MEL よりも優れた活性を発現することを見出し、コスメシューティカル素材のリード化合物として有望であることを明らかにした。

本論第2章では、BMAD 反応を用いた  $\alpha$ -GOS の全合成と免疫賦活活性に関する構造活性相関研究について記述している。 $\alpha$ -GOS は、スクロースに対して重合度（n）が不均一な  $\alpha$ -ガラクトシドが連結した難消化性オリゴ糖であり、免疫賦活活性や腸内細菌叢改善活性を発現することから、機能性食品素材として利活用されている。そこで本研究では、BMAD 反応を鍵反応とし、重合度が異なる  $\alpha$ (1→6)ガラクトシド結合を有する  $\alpha$ -GOS (n=1-6) の全合成と免疫賦活活性を評価した。まず、D-ガラクタールと D-スクロースを出発物質とし、BMAD 反応を駆使することで、立体選択的かつ良好な收率で  $\alpha$ -GOS (n=1-6) の全合成を達成した。次に、合成した  $\alpha$ -GOS のマウスマクロファージ J774.1 細胞に対する免疫賦活活性を、貪食促進作用とサイトカイン産生促進作用を指標として評価した。その結果、 $\alpha$ -GOS (n=2) が、toll-like receptor 4 (TLR4) を介して顕著な免疫賦活活性を発現することを明らかにし、高機能性食品素材のリード化合物として有望であることを見出した。

結論では、本研究を総括し、今後の展開について簡潔に記述している。

以上、本論文における研究成果は、糖質合成の根幹をなすグリコシル化反応において、当研究室で開発した BMAD 反応の有用性を、複雑な天然型および非天然型糖質の合成で実証した点で学術的に意義深い。さらに、本手法をコスメシューティカル素材と高機能性食品素材のリード化合物の創出へ応用したことは、工業的にも意義深い。よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## Thesis Abstract

|  |  |      |               |  |  |  |
|--|--|------|---------------|--|--|--|
| Registration Number  | "KOU" No.6499  | Name | ZHANG, Ziping |  |  |  |
| Thesis Title   | <p style="text-align: center;">Simple Electrochemical Detection Methods of Metabolites and Drug with Bare BDD Electrodes</p> |      |               |  |  |  |
| <p>This thesis uses the simple electrochemical redox method to measure metabolites and drugs in human biofluids for sustainable biosensing techniques. In particular, based on boron-doped diamond (BDD) with excellent sensitivity, durability, and resistance to non-specific adsorption, target-selective determination methods have been developed.</p> <p>Chapter 1 introduces the background and purpose of this study.</p> <p>Chapter 2 describes the study of urinary <math>\text{NaNO}_2</math> selective determination on a bare BDD electrode. Without adding other reagents for measurement, such as enzymes, the measurement uses a simple electrochemical approach with an oxidation step followed by reduction. This work focuses on the reduction potential range for the detection. It is different from many previous literature reports on the oxidation reaction. Spiked <math>\text{NaNO}_2</math> was determined by cyclic voltammetry and differential pulse voltammetry within two pooled and three individual urine samples. We found that the linear response ranges for sodium nitrite detection were 0.5–10 mg/L and 10–400 mg/L and obtained the calibration curve, with the limit of detection (LOD) being clinically relevant.</p> <p>Chapter 3 describes the selective detection of urinary creatinine (CRE) on a bare BDD electrode. A similar strategy of electrochemical oxidation followed by reduction is employed. This measurement consists of continuous electrochemical redox of CRE with added reagents of <math>\text{Cl}^-</math> and <math>\text{NaNO}_2</math>. Concentration dependence of CRE in the range of 100–2500 mg/L and 0–25 mg/L is fulfilled successfully. We tested CRE measurements in two pooled urine and six individual urine samples diluted with D-PBS with 30 mg/L <math>\text{NaNO}_2</math> added. The calculated CRE results have good agreement with those obtained from the Jaffé method. This strategy may potentially detect urinary creatinine, which might be clinically valuable.</p> <p>Chapter 4 describes the edoxaban (EDX) determination on a bare BDD electrode. In this method, no other reagents are added. EDX is detected by using a similar oxidation followed by a reduction strategy. The study discusses the different electrochemical redox states of EDX on the BDD electrode. The reduction peak for the determination of EDX can be observed only after the electrochemical oxidation process. In PBS, EDX shows a good linearity with the LOD smaller than other electrodes. The same procedure measures EDX in human plasma, and the concentration dependence indicates this method has the feasibility of EDX determination on bare BDD.</p> <p>Chapter 5 summarizes the results of this study and provides the future perspective.</p> |  |      |               |  |  |  |
|  |  |      |               |  |  |  |

## 審査の要旨

|           |                                      |     |               |
|-----------|--------------------------------------|-----|---------------|
| 報告番号      | 甲 第 6499 号                           | 氏 名 | Zhang, Ziping |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学） 栄長 泰明             |     |               |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 Dr. sc. nat. チッテリオ, ダニエル |     |               |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学） 羽曾部 卓                |     |               |
|           | 慶應義塾大学准教授 博士（工学） 松原 輝彦               |     |               |

学士（理学）、修士（理学）ZHANG, Ziping（張子平 チョウ, シハイ）君提出の学位請求論文は「Simple Electrochemical Detection Methods of Metabolites and Drug with Bare BDD Electrodes」（無修飾ダイヤモンド電極による代謝物および薬物の簡易計測）と題し、5章から構成されている。

ダイヤモンド電極は、優れた感度と耐久性を兼ね備えた次世代電極材料として期待されており、電気化学センサーとしての応用展開が盛んである。本論文では、ダイヤモンド電極を用いて電気化学的な測定方法を最適化することにより、妨害成分を多数含む実尿および血液中の代謝物や薬物の高感度検出を目指している。具体的には、無修飾ダイヤモンド電極を用いて、尿中の亜硝酸塩やクレアチニンの濃度、血液中の薬物濃度を選択的に計測することに成功している。

第1章では、本研究の背景と目的を述べている。

第2章では、無修飾のダイヤモンド電極を用いて、尿中の亜硝酸ナトリウムを選択的に測定する方法について述べている。酵素などの測定試薬を添加することなく、酸化と還元を繰り返す簡便な電気化学測定プロトコルを工夫することによって亜硝酸塩を選択的に測定できることを示している。特に、検出において還元電流に着目した点は、これまでの多くの報告例とは異なるアプローチである。具体的には、実尿を用いて、サイクリックボルタンメトリーと微分パルスボルタンメトリーを駆使することで、臨床において求められる応答範囲で良好な検量線を作成することができ、亜硝酸ナトリウムの計測に成功している。

第3章では、尿中クレアチニンの選択的検出を行った方法について述べている。具体的には、塩化物イオン、および亜硝酸ナトリウムを添加し、電気化学的な酸化とそれに続く還元というプロトコルを採用することによって、臨床において求められる濃度範囲で良好な検量線を得ることに成功している。さらに、実尿試料において、得られたクレアチニン濃度が、従来法である Jaffé 法で得られた結果とよく一致し、臨床的に有用な尿中クレアチニン濃度を測定できることを示している。

第4章では、血液の抗凝固薬であるエドキサバンの測定に関する方法について述べている。エドキサバンも、電気化学的酸化反応とそれに続く還元反応を行うというプロトコルにより、計測可能であることを示している。さらに、ヒト血漿中においても、妨害成分の影響を受けず、良好に計測できることも示している。

第5章では、本論文の総括ならびに今後の展望について述べている。

以上要するに、本論文は、ダイヤモンド電極の特徴を活かすことによって、電極の表面修飾を施すことなく、代謝物や薬物を尿、血液等の実試料においても簡便かつ高感度に計測できる新しい手法を提案しており、電気化学分野のみならず、医療の発展にも貢献するものである。よって、本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## 内容の要旨

|  |          |    |       |
|--|----------|----|-------|
| 報告番号   | 甲 第6500号 | 氏名 | 西田 知司 |
| 主論文題名 :  |          |    |       |
| <p style="text-align: center;">Monitoring Sensors with Nanoparticle-Dispersed Structural Color Polymer<br/>for Water-Prohibited Systems<br/>(禁水システム向けのナノ粒子分散型構造色ポリマによるモニタリングセンサ)</p> |          |    |       |

構造色材料は、周期的な屈折率の変化を持つことで特定の波長の色を反射することが可能である。構造色材料のうち、ナノ粒子をポリマ内に分散させた構造色ポリマは、ポリマの変形を構造色波長の変化に変換可能であるため、変位センサや温度センサ、化学センサへの応用研究が広く行われている。その多くはハイドロゲルを主材とした構造色ゲルセンサである。ハイドロゲルは内部に水を保持することから軟らかく、変形による構造色の変化を最大限利用可能という利点を持つ。しかし、ハイドロゲルは多量の水分を含むため、電子回路や水と反応する化学物質などの禁水環境にハイドロゲルセンサを適用することは困難であり、故に構造色ポリマを禁水環境でセンサとして用いることは考慮されてこなかった。

そこで本研究では、水の存在が禁止される環境でも利用可能な、非ハイドロゲルの構造色ポリマを用いたモニタリングセンサを2件提案し、電子回路やリチウムの近傍で非ハイドロゲル構造色ポリマが変形と光の変換用センサとして利用可能であることを示した。

第1章では、本研究の背景、目的、コンセプトについて述べた。

第2章では、構造色ポリマについて詳説した。まずナノ粒子分散型構造色ポリマの理論について述べ、次に理想的な配列構造とアモルファス構造について述べた。

第3章では、構造色ポリマの作製手法とその構造の解析について説明した。走査型電子顕微鏡画像の解析により、作製した構造色ポリマがシリカナノ粒子のアモルファス構造を持つことを明らかにした。

第4章では、1件目の提案として、構造色ポリマを用いたオンライン微量液体モニタリングカラーセンサによる色検知について詳説した。このセンサは非ハイドロゲル構造色ポリマの利用によりセンサ内部の電子回路への水の侵入が発生しない構造を持つ。構造色ポリマを外部から圧縮することでその反射光波長を変更し、センサでの可視光領域での色変化検出を行った。また、プロモチモールブルー溶液を用いて検出対象物質のpHの検知に応用した。

第5章では、2件目の提案として、構造色ポリマを用いたリチウム電池内部での応力モニタリングセンサによる観測について焦点を当てた。リチウム系の電解液を構造色ポリマに浸透させセパレータとして用いることで電池としての性能を保ちながら応力のモニタリングが可能である。応力センサによって電池内部での気泡やデンドライトの発生がいつどこで発生するかを観測した。また構造色ポリマによる応力センサが100回の充放電試験という長期観測に適用可能であることを実証した。

第6章では、非ハイドロゲルの構造色ポリマによるセンサについての展望について論じ、本研究の結論とした。

## 審査の要旨

|           |             |            |        |
|-----------|-------------|------------|--------|
| 報告番号      | 甲 第 6500 号  | 氏 名        | 西田 知司  |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 | 博士 (情報理工学) | 尾上 弘晃  |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 | 博士 (工学)    | 大宮 正毅  |
|           | 慶應義塾大学准教授   | 博士 (情報理工学) | 高橋 英俊  |
|           | 慶應義塾大学教授    | 博士 (工学)    | 竹村 研治郎 |

学士 (工学), 修士 (工学) 西田知司君提出の学位請求論文は「Monitoring Sensors with Nanoparticle-Dispersed Structural Color Polymer for Water-Prohibited Systems」(禁水システム向けのナノ粒子分散型構造色ポリマによるモニタリングセンサ) と題し, 6 章から構成されている。

構造色材料は周期的な屈折率の変化を持つことで, 特定の波長の色を反射することができる。構造色材料のうち, ナノ粒子をポリマ内に分散させた構造色ポリマは, ポリマの変形を構造色の変化に変換可能であるため, 変位センサや温度センサ, 化学センサへの応用研究が広く行われている。その多くは柔軟なハイドロゲルを主材とした構造色ゲルセンサであり, 変形による構造色の変化を最大限利用可能という利点を持つ。しかし, ハイドロゲルは多くの水分を含むため, 電子回路や水と反応する化学物質などの禁水環境にハイドロゲルを適用することは難しく, 故に構造色ポリマを禁水環境にセンサとして用いることは考慮されてこなかった。

そこで本研究では, 非ハイドロゲルの構造色ポリマの機能面での応用先を拡張し, 水の存在が禁止される環境でも利用可能なモニタリングセンサを提案している。これにより, 電子回路の近傍や水と反応するリチウムの近傍でも非ハイドロゲル構造色ポリマがセンサとして利用可能となる。

第 1 章では, 本研究の背景, 目的, コンセプトについて述べている。

第 2 章では, 構造色ポリマの理論について詳説している。まずナノ粒子分散型構造色ポリマの理想的な配列構造について述べ, 次にアモルファス構造について述べつつ, 本研究で扱う非ハイドロゲル構造色ポリマの特性について考察している。

第 3 章では, 構造色ポリマの作製手法とその構造の解析について詳説している。走査型電子顕微鏡画像, および機械的特性試験の解析により, 作製した構造色ポリマの特性を明らかにしている。

第 4 章では, 構造色ポリマの一つ目の応用提案として, インライン微量液体モニタリングカラーセンサによる色検知について詳説している。構造色ポリマを外部から圧縮することでその反射光波長を変更し, センサでの可視光領域での色変化検出を行っている。また, 比色試薬を用いた検出対象物質の pH の検知に応用している。

第 5 章では, 構造色ポリマの二つ目の応用提案として, リチウム電池内部での応力モニタリングセンサを提案している。リチウム系の電解液を構造色ポリマに浸透させセパレータとして用いることで電池としての性能を保ちながら, 電池内部応力のモニタリングを達成している。具体的には, 提案した構造色ポリマのセパレータにより 100 回の充放電試験に適用可能であること, および電池内部での気泡やデンドライトの発生がいつどこで起こるかを構造色の変化により空間的に可視化し, 発生した応力を算出している。

第 6 章では, 非ハイドロゲル構造色ポリマによるセンサ応用についての展望について論じ, 本研究の結論としている。

以上要するに, 本論文では非ハイドロゲル構造色ポリマの工学的な応用の拡張可能性を提示するとともに, 具体的にデバイスを構成してその有効性を実証しており, マイクロ・ナノ工学分野において, 工学上, 工業上寄与するところが少なくない。よって, 本論文の著者は博士 (工学) の学位を受ける資格があるものと認める。

## 内容の要旨

|   |          |    |      |
|---|----------|----|------|
| 報告番号  | 甲 第6501号 | 氏名 | 橋本 剛 |
| 主論文題名 :   |          |    |      |
| <p style="text-align: center;">Compensation for Dynamic Errors in Freeform Surface Fabrication<br/>Using a Long-Stroke Fast Tool Servo<br/>(ロングストロークファストツールサーボを用いた<br/>自由曲面加工における動的誤差の補正)</p> |          |    |      |

高性能光学部品は、精密機器において重要な役割を果たしている。その中でも自由曲面形状や微細構造の光学設計は、光学性能やシステム統合性を高める上で特に重要である。超精密加工技術は、このような光学部品をナノメートル精度で製造する上で重要な役割を果たしており、中でもファストツールサーボ(FTS)加工は、高精度の自由曲面光学部品を効率よく製造する有望なアプローチとして注目を集めている。しかし、これまでのほとんどのFTS加工に関する研究は、寸法が数十マイクロメートルの微細周期的構造の加工に焦点を当てられており、ミリメートル以上のストローク動作を必要とする自由曲面加工の研究が少ない。そこで本研究では、FTSを用いたミリメートルスケールの高低差を持つ自由曲面の加工における、サーボの動的な挙動による加工誤差の解析手法を提案し、加工誤差の補正を行うことにより高精度の自由曲面加工を実現した。

第1章では、本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、光学部品加工に用いられる超精密加工機に関する開発について概説した。また、光学部品に対する最近の需要と動向について述べ、FTS加工を含む超精密加工方法の概要について述べた。

第3章では、自由曲面加工における主軸回転方向の角度誤差が工作物の形状誤差に及ぼす影響について調査し、その主な要因であるFTSの時間遅延の同定および補正するための手法を提案した。この補正の有効性をミリメートルの高低差を持つ自由曲面形状の加工により検証し、時間遅延に起因する主軸回転方向の角度誤差を低減することに成功した。

第4章では、FTSの時間遅延の同定手法を用いて、自由曲面加工の形状誤差を推定する方法を提案した。サーボデータより算出された形状誤差の予測値を用いて3次元誤差マップを導出し、得られた誤差マップを補正データとして用いることで、工具軌跡を補正し加工実験を行い、自由曲面加工における形状誤差を低減することに成功した。

第5章では、凹型レンズアレイ(MLA)のFTS加工において発生する表面のうねりの形成要因に関して調査を行った。加工後表面のうねり状態とサーボデータ解析によるサーボの動的挙動を比較評価することにより、表面のうねりを最小化する加工条件を見出した。

第6章では、凸型マイクロドームアレイ(MDA)のFTS加工を試み、凹型MLA加工と比較を行った。サーボの動的挙動に起因する誤差とその加工面形状の関係について調査を行い、MDA加工における形状誤差を低減するための加工方法の提案を行った。

第7章では、本研究の主な結論および今後の課題をまとめた。

## 審査の要旨

|           |                         |     |      |
|-----------|-------------------------|-----|------|
| 報告番号      | 甲 第 6501 号              | 氏 名 | 橋本 剛 |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学） 関 紀旺 |     |      |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 工学博士 小茂鳥 潤  |     |      |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学） 大宮 正毅   |     |      |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学） 柿沼 康弘   |     |      |

学士（工学）、修士（工学）橋本剛君提出の学位請求論文は「Compensation for Dynamic Errors in Freeform Surface Fabrication Using a Long-Stroke Fast Tool Servo（ロングストロークファストツールサーボを用いた自由曲面加工における動的誤差の補正）」と題し、7章から構成されている。

自由曲面形状を有する高性能光学部品は、精密機器において重要な役割を果たしている。超精密加工技術はこのような光学部品をナノメートル精度で製造する上で重要な役割を果たしており、中でもファストツールサーボ（FTS）加工は、自由曲面光学部品を効率よく製造する有望な手法として注目を集めている。しかし、これまでの FTS 加工に関するほとんどの研究は、ピエゾ駆動の FTS を用いた高低差が数十マイクロメートルの微細構造の加工に限定されており、ミリメートルスケールの高低差を持つ自由曲面の高精度加工が困難であった。本研究では、ミリメートルスケールのロングストロークを有するボイスコイルモータ方式の FTS を用いて高アスペクト比の自由曲面の加工を試みている。FTS の動的誤差を解析し、加工誤差のフィードフォワード補正を行うことにより、高精度の自由曲面加工を実現している。

第1章では、本研究の背景と目的について述べている。

第2章では、光学部品に対する最近の需要と動向について述べ、光学部品加工に用いられる超精密加工機の開発や FTS 加工を含む超精密加工の方法を概説している。

第3章では、自由曲面加工における主軸の回転角度誤差が工作物の形状誤差に及ぼす影響について調査し、その主な要因である FTS の時間遅延を同定するための手法を提案している。そして提案手法の有効性を検証するため、ミリメートルの高低差を持つ自由曲面の加工を行っている。

第4章では、FTS の時間遅延から自由曲面加工の形状誤差を推定する方法を提案している。サーボデータより算出された形状誤差の予測値を用いて3次元誤差マップを導出し、得られた誤差マップを補正データとして用いて工具軌跡のフィードフォワード補正を行うことにより、自由曲面加工における形状誤差を低減することに成功している。

第5章では、凹型マイクロレンズアレイ（MLA）の FTS 加工において発生する表面うねりの形成要因を調査し、うねり形状とサーボデータの解析結果を比較分析することにより、表面うねりを最小化する加工条件を見出している。

第6章では、凸型マイクロドームアレイ（MDA）の FTS 加工を試み、凹型 MLA 加工との比較を行っている。FTS の動的挙動に起因する誤差と加工面形状の関係を解明することにより、MDA 加工における形状誤差の低減に成功している。

第7章では、本研究の主な結論および今後の課題について述べている。

以上要するに、本論文はミリメートルスケールの高低差を持つ自由曲面の加工におけるロングストロークファストツールサーボの動的な挙動を解析し、加工誤差の補正を行うことにより高精度加工を実現したものであり、加工学および工作機械の分野において工学上、工業上寄与するところが少なくない。よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## 内容の要旨

|   |          |    |       |
|---|----------|----|-------|
| 報告番号  | 甲 第6502号 | 氏名 | 梶山 新也 |
| 主論文題名 :   |          |    |       |
| <p>Small-Area, Low-Power Circuits and Systems for Ultrasound Matrix Probes<br/>(超音波マトリックスプローブ向け小面積・低電力回路およびシステム)</p>  |          |    |       |
| <p>医療用超音波画像診断は、安全性、リアルタイム性、低コストのため、広く使用されているモダリティであるが、画質や検査スループットが検査者の手技に依存する問題がある。本研究では、3次元撮像により手技依存の低減が可能な2次元アレイマトリックスプローブに内蔵される特定用途向け集積回路(ASIC)に向けて、小面積化、低消費電力化に必要な技術を検討した。さらに、生体深部の高空間分解能と信号対雑音比(SNR)を両立させるために必要な技術を検討した。</p> <p>第1章では、背景とASIC内蔵マトリックスプローブに関する課題を概説した。</p> <p>第2章では、システム要求からASIC仕様の検討を行った。</p> <p>第3章では、送信と受信で時分割共用可能なコンフィギュラブル送受信ビームフォーマー回路の詳細を述べた。この回路は、ASIC内の3072チャネル送受信器各々に実装する必要があり、回路面積と消費電力に大きな影響を与える。デジタル送信バス信号を、受信用に用意された並列スイッチト・キャパシタ型遅延回路によって遅延させることで、送信専用の先入れ先出し(FIFO)メモリを不要とし、送受共用により小面積で低消費電力な構成を可能とした。提案する回路方式により、<math>300\text{ }\mu\text{m} \times 300\text{ }\mu\text{m}</math> の1チャネル送受信回路面積とチャネル当たり<math>0.74\text{ mW}</math> の消費電力を達成した。</p> <p>第4章では、低圧受信回路を送信高圧パルスから保護する送受分離スイッチ(TRSW)の詳細について述べた。わずか3個の高電圧MOSFETを使用し、小面積と低消費電力を実現した。提案したダイナミック・シャント・アキテクチャにより、低電圧MOSFET回路だけでスイッチのオフ状態を保証し、高電圧MOSFETは1つだけでオン/オフ制御を可能とした。さらに、3072チャネル送受信器の信号導通を3072個の電極に針当てるうことなくテストするために、チャンネル毎のループバックテスト機能を実装した。</p> <p>第5章では、チャーブ波形を送信し、受信側でパルスを圧縮することにより、バースト送信におけるSNRと軸方向空間分解能間のトレードオフを解消し、信号増強と空間分解能の両立を可能とする連続時間パルス圧縮器(CTPC)の詳細について述べた。受信信号を、遅延が周波数に対して線形に変化するCTPC回路を通過させることにより時間領域で圧縮し、パルスのピークが<math>6.7\text{ dB}</math>向上することを示した。さらに、音響測定と輝度(B)モードイメージングにより空間分解能の向上を確認した。</p> <p>第6章では、本研究の結果をまとめ、さらに展望について述べた。</p> |          |    |       |

## 審査の要旨

|           |             |         |        |
|-----------|-------------|---------|--------|
| 報告番号      | 甲 第 6502 号  | 氏 名     | 梶山 新也  |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 | 博士 (工学) | 石黒 仁揮  |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 | 博士 (工学) | 中野 誠彦  |
|           | 慶應義塾大学准教授   | 博士 (工学) | 吉岡 健太郎 |
|           | 東京大学大学院教授   | 博士 (工学) | 飯塚 哲也  |

学士(工学), 修士(工学)梶山新也君提出の学位請求論文は「Small-Area, Low-Power Circuits and Systems for Ultrasound Matrix Probes (超音波マトリックスプローブ向け小面積・低電力回路およびシステム)」と題し, 6 章から構成されている。

医療用超音波画像診断技術の進展は目覚ましいが, 画質や検査スループットが検査者の手技に依存し, 依然, 医療機関における利用が中心である。手技依存性を低減し, ポータブル機器に実装できれば手軽に利用が可能となり, 医療, ヘルスケア分野に大きなインパクトを与える。本研究は, 3 次元撮像により手技依存の低減を可能とする 2 次元アレイマトリックスプローブに内蔵される専用集積回路に向けて, 小面積化, 低消費電力化を実現するための手法, および, 画像分解能と信号対雑音比のトレードオフを解消するための技術を提案し, プロトタイプシステムによりその有効性を実証することを目的としている。

第 1 章は序論であり研究の背景を述べている。専用集積回路内蔵のマトリックスプローブの課題とこれまでの研究動向を概説している。

第 2 章では, マトリックスプローブのシステム要件をもとに, 超音波トランスデューサのピッチや周波数, チャネル間の遅延分解能を検討し, 専用集積回路の要求性能仕様を決定している。

第 3 章では, 専用集積回路に搭載された 3,072 チャネルのビームフォーマ用送受信機において, 送信機と受信機で同じ遅延回路を共有することで, FIFO (First-In First-Out) メモリを不要とし, コンパクトで低消費電力な構成を可能にする手法を提案している。試作チップにおいて, 送受信機 1 チャネル当たり, 0.09 mm<sup>2</sup> の小回路面積, 0.74 mW の低消費電力動作を実現している。

第 4 章では, 低電圧受信回路を高電圧送信パルスから保護する新しい送受アイソレーションスイッチについて提案している。提案されたスイッチは高耐圧 MOSFET の数を 3 個に削減し, 実装面積および消費電力を削減している。さらに, 低電圧 MOSFET 回路のみでスイッチのオフ状態を保証するダイナミックシャントアーキテクチャを提案している。提案手法を実装した試作チップの測定により, 0.01 mm<sup>2</sup> という小面積で 140 V の耐圧を実証している。

第 5 章では, チャープ波形を送信し, 受信時にパルスを圧縮することで, 軸方向空間分解能と信号対雑音比のトレードオフを解消する連続時間パルス圧縮回路を提案している。提案手法を実装したプロトタイプ回路により, 受信信号のパルスピーク値が 6.7 dB 増幅されること, さらに, 空間分解能が向上することを実証している。

第 6 章は結論であり, 各章のまとめ, および将来の研究の展望を述べている。

以上要するに, 本研究は超音波画像診断装置に用いられる専用集積回路において, 面積と消費電力を削減する手法を提案し, その有効性を実証したものであり, 集積回路工学分野において工学上, 工業上寄与するところが少なくない。よって, 本論文の著者は博士 (工学) の学位を受ける資格があるものと認める。

# Thesis Abstract

|  |   |      |          |  |  |  |
|--|---|------|----------|--|--|--|
| Registration Number  | "KOU" No.6503   | Name | Liu, Kai |  |  |  |
| Thesis Title   | Person Identification with Deep Neural Networks: A Comparative Study of CW Radar, LiDAR, and IR Array Sensors |      |          |  |  |  |
| Person identification is a foundational task in biometrics, enabling systems to recognize individuals based on their physiological or behavioral traits. It plays a critical role in applications such as surveillance, healthcare monitoring, secure access control, and human-computer interaction. Conventional identification systems typically rely on RGB facial images or physical credentials, which perform well under constrained conditions. However, in real-world scenarios involving low lighting, occlusion, disguise, motion blur, or low-resolution inputs, these systems often fail to deliver reliable performance.   |   |      |          |  |  |  |
| To overcome these limitations, there is a growing need for non-contact, robust identification systems that can operate across a wide range of environments. This dissertation addresses this challenge by investigating alternative sensing modalities beyond conventional RGB inputs. Specifically, it explores the use of radar-extracted physiological signals, infrared (IR) array sensors with LiDAR, and thermal facial imaging, each combined with deep neural network architectures. The overarching goal is to evaluate and improve the robustness, interpretability, and generalization of person identification systems under practical, unconstrained conditions.  |   |      |          |  |  |  |
| The first part of this study explores heartbeat-based person identification using continuous-wave (CW) Doppler radar. Two signal representations are compared: direct time-series classification and spectrogram-based image classification. Models such as InceptionTime, ResNet, and a custom CNN are applied to evaluate performance under realistic conditions. To assess robustness, the radar signals are corrupted with various noise types—including Gaussian, impulse, speckle, and salt-and-pepper noise. To mitigate the effects of noise, four time-series denoising techniques (Savitzky–Golay filter, wavelet denoising, median filtering, and Butterworth low-pass filtering) and three image-based methods (autoencoder, Deep Image Prior (DIP), and Dilated-Residual U-Net (DRUNet)) are implemented. Results show that spectrogram-based models can achieve up to 100% accuracy in noise-free settings, and that DIP and wavelet-based methods significantly improve performance under high-noise conditions. These findings demonstrate the feasibility of radar-based physiological identification and highlight the importance of denoising strategies for real-world deployment. |   |      |          |  |  |  |
| The second part focuses on spatial imaging modalities, using IR array sensors and LiDAR to   |   |      |          |  |  |  |

collect RGB, thermal, and depth images across resolutions from  $16 \times 12$  to  $640 \times 480$ . Vision Transformer (ViT) and ResNet34 are evaluated across these modalities. While RGB images perform best at high resolution, thermal imaging shows consistent performance even at low resolution due to stable model attention. Depth data, while useful for shape, suffers from scattered focus at lower resolutions.

In the final part, we investigated facial image-based identification, emphasizing robustness under disguise, occlusion, and domain shifts. Experiments on the Pontificia Universidad Católica de Valparaíso-Drunk Thermal Face database (PUCV-DTF), IRIS (Imaging, Robotics, and Intelligent Systems) dataset, and a custom-collected multi-modal dataset show that ViT achieves high accuracy in clean conditions but struggles with generalization. ResNet-based models offer improved robustness under low resolution and occlusion. Cross-subject and cross-dataset tests reveal limited generalizability, while integrated gradients highlight modality-specific attention behaviors.

## 審査の要旨

|  |             |        |          |
|--|-------------|--------|----------|
| 報告番号   | 甲 第 6503 号  | 氏 名    | Liu, Kai |
| 論文審査担当者：   | 主査 慶應義塾大学教授 | 博士（工学） | 大槻 知明    |
|  | 副査 慶應義塾大学教授 | 工学博士   | 池原 雅章    |
|  | 慶應義塾大学准教授   | 博士（工学） | 五十川 麻理子  |
| Nanjing University of Posts and Telecommunications, Ph.D. Guan Gui |             |        |          |

Bachelor (Nautical Science), Master (Software Systems and Internet Technologies), Kai Liu 君提出の学位請求論文は、「Person Identification with Deep Neural Networks: A Comparative Study of CW Radar, LiDAR, and IR Array Sensors (ディープニューラルネットワークによる人物識別：CW レーダ, LiDAR, IR アレイセンサーの比較研究)」と題し、全 5 章から構成されている。

人物識別は、監視、ヘルスケア、ヒューマンコンピュータインタラクションなど、多くの応用において重要な役割を果たす。しかし、従来の RGB 画像や実態認証手段に依存した識別手法は、暗所、遮蔽、偽装、低解像度などの実環境下において精度が著しく低下するという課題がある。

本論文では、このような制約を克服するために、CW ドップラーレーダ, IR アレイセンサー, LiDAR, およびサーマル顔画像といった非接触型センシング技術を用いた人物識別のための深層学習手法を提案している。

第 1 章では、人物識別に関する背景と、本研究の目的および全体構成について概説している。

第 2 章では、CW ドップラーレーダにより取得した心拍信号を用いた人物識別手法を提案している。時系列分類 (InceptionTime) とスペクトログラム画像による分類 (ResNet34) を比較し、雑音下における識別精度の向上について検討している。生体信号をバイオメトリック特徴として活用する可能性と限界についても論じている。

第 3 章では、RGB 画像、サーマル画像、および LiDAR 深度画像を用いて、解像度や環境条件が異なる中での人物識別性能を比較している。Vision Transformer (ViT) と ResNet34 を用いた評価の結果、遮蔽下ではサーマル画像が特に高い頑健性を示すことを確認している。また、注意マップ解析により、センサーモダリティごとの特徴の違いも明らかにしている。

第 4 章では、複数の公開データセット (PUCV-DTF, IRIS, および自収集データ) を用いて、サーマル顔画像による識別性能を検証している。偽装や解像度劣化といった条件下において、サーマル画像は識別に有効な特徴を保持しやすく、ResNet34 は広い条件下で安定した性能を示すことを確認している。

第 5 章では、論文全体を総括し、今後の課題としてマルチモーダル統合による識別性能向上や、プライバシー保護に配慮したセンシングフレームワークの確立について展望を述べている。

以上より、Kai Liu 君は、非接触センシングと深層学習を融合した新しい人物識別手法を提案し、複数のセンサー環境とデータセットを用いた詳細な検証により、その有効性を明らかにしている。これらの成果は、センサーベースの人物識別、マルチモーダル学習、およびインテリジェントセンシング分野において学術的・応用的に高く評価される。よって、Kai Liu 君は博士（工学）の学位を授与するにふさわしいと認める。

# Thesis Abstract

|  |  |      |                |
|--|--|------|----------------|
| Registration Number  | "KOU" No.6504  | Name | Zheng, Chuheng |
| Thesis Title   | <p>Non-Invasive Detection of Dementia Through Language and Diagnosis Video Data:<br/>Machine Learning Methods and Applications</p> |      |                |
| <p>Alzheimer's disease, as the most prevalent form of dementia, accounts for approximately 60–70% of all dementia cases. It is currently incurable with existing medical treatments. Timely diagnosis and intervention are proved to be the effective method to slow down the progression of dementia and improve the quality of life for patients and their families. Therefore, non-invasive and easily accessible methods for early detection are essential.</p> <p>This dissertation explores the application of machine learning techniques to enhance early dementia detection, focusing on the analysis of language and diagnosis video data. Specifically, we investigated the use of various machine learning models, including long short-term memory networks, transformers, convolutional neural networks, and other models to identify dementia-related patterns in speech data from the DementiaBank dataset and video data from the PROMPT dataset. The goal is to develop non-invasive, easy-to-use and affordable methods that can assist in the diagnosis of dementia, thereby improving patient outcomes and facilitating timely interventions.</p> <p>Chapter 1 introduces the background of dementia and its impact on individuals and society, emphasizing the need for early detection and the potential of machine learning to address this challenge. It outlines the main objectives of the dissertation, concentrating on developing non-invasive and easy-to-use methods for early dementia detection methods. It also provides an overview of the challenges we encountered and the contributions we have made in overcoming these challenges, which mainly includes data scarcity, lack of explanation, low data quality, and institutional bias.</p> <p>Chapter 2 focuses on language-based dementia detection using language models adapted from natural language processing. Despite several studies demonstrating the potential of language models in dementia detection, it remains a challenge to provide the patients and clinicians with justifiable and validatable explanations. In this chapter, we propose a novel approach that separates the semantic and syntactic components of language, allowing for a more understandable analysis of dementia-related patterns. Distinctively, we proposed leveraging stop words and part-of-speech sequences, to capture the syntactic structure of language, while context words are used to capture the semantic content. By separately analyzing these two components, we aim to provide clearer post hoc explanations for the model's predictions, providing validatable explanations for the patients and clinicians as to which part of the language is impaired. We evaluated several models, including traditional n-gram models, long short-term memory networks, and attention-based models. Specifically, three models were developed: one using only context words (semantic features), one using stop words and part-of-speech sequences</p> |  |      |                |

(syntactic features), and one combining both types of features. Experimental results showed that both semantic and syntactic features contribute to dementia detection, while syntactic features contribute more significantly. The three models achieved accuracies of 70.00%, 76.16%, and 81.54%, respectively.

Chapter 3 leverages the capabilities of recent large language models to generate text embeddings and utilizes autoencoders for anomaly detection in dementia-related data. In this chapter, we proposed a zero-shot learning approach to detect dementia using healthy data only and a binary classification method using both healthy and dementia data. We explored the effectiveness of different text embeddings, including those from RoBERTa and LLaMA models, in capturing the nuances of dementia-related data. We experimented with various autoencoder architectures, including deep autoencoders, denoising autoencoders, and variational autoencoders, to assess their performance in detecting dementia. The results demonstrated that the choice of architecture and latent dimension significantly impacts the performance of the autoencoder in detecting dementia. Denoising autoencoders, particularly with a noise level of 0.3, achieved the highest average accuracy, indicating that adding noise during training can help the model generalize better to unseen data.

Chapter 4 explores the potential of face-related features for dementia detection using the PROMPT dataset. In this chapter, we first identified and proposed methods to reduce the institutional bias in the PROMPT dataset, caused by limited data collection from several limited institutions. After identifying this bias, we extracted the three types of features from the diagnosis video recordings, including face mesh, histogram of oriented gradients features, and action units, and evaluated their effectiveness in distinguishing between dementia patients and healthy controls. Traditional machine learning and deep learning models were trained on these features to investigate their effectiveness. Among them, histogram of oriented gradients features achieved the highest accuracy of 79%, followed by action unit features with 71%, and face mesh features with 76%. These results suggest that facial information serves as a valuable indicator for automated dementia detection and highlight the importance of exploring non-verbal behavioral cues.

Chapter 5 summarizes the dissertation, highlighting its key points and contributions, and suggesting possible future work.

## 審査の要旨

|   |                     |       |                |
|---|---------------------|-------|----------------|
| 報告番号  | 甲 第 6504 号          | 氏 名   | Zheng, Chuheng |
| 論文審査担当者 :   | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学）  | 大槻 知明 |                |
|   | 副査 慶應義塾大学教授 博士（情報学） | 杉浦 孔明 |                |
|   | 慶應義塾大学教授 博士（工学）     | 栗原 聰  |                |
| University of California, Davis Ph. D. Chen-Nee Chuah   |                     |       |                |
| <p>Bachelor (Communication Engineering), Master (Computer Science), Chuheng Zheng 君 提出の学位請求論文は、「Non-Invasive Detection of Dementia Through Language and Diagnosis Video Data: Machine Learning Methods and Applications (言語および診療ビデオデータによる非侵襲的認知症検出：機械学習手法とその応用)」と題し、全 5 章から構成されている。</p> <p>近年、人口の高齢化が進行する中で、認知症患者の増加が深刻な社会課題となっている。認知症の中でも約 67%を占めるアルツハイマー病は、現在の医療において確立された治療法が存在せず、早期発見および早期治療の重要性が高まっている。しかし、従来の診断法は侵襲的であり、高コストかつ時間的制約を伴うため、大規模なスクリーニングの実施には困難が伴う。この課題に対し、機械学習技術を応用することで、言語データや診療ビデオデータから非侵襲的かつ効率的に認知症の兆候を検出するスクリーニング手法の開発が期待されている。</p> <p>本論文では、大規模かつ非侵襲的なスクリーニング手法の開発とその性能向上を目的として、機械学習を活用して言語および診療ビデオデータから認知症の兆候を検出する手法を提案している。</p> <p>第 1 章では、認知症の背景および現状について概説し、既存の認知症検出技術と、認知症検出における機械学習の応用に関する研究動向を整理している。</p> <p>第 2 章では、言語データに基づく認知症検出手法に焦点を当て、品詞タグやストップワードを用いて文法的特徴と語彙的特徴を分離し、認知症の兆候を識別するアプローチを提案している。特に、文脈に依存しない文法的特徴と文脈に依存する語彙的特徴のそれぞれが検出にどの程度貢献するかを検証している。さらに、言語データに文法的特徴を明示的に加えることで、検出精度が向上することを確認している。</p> <p>第 3 章では、近年注目されている大規模言語モデルを活用し、RoBERTa および LLaMA によって生成されたテキスト埋め込みを用いた異常検知手法を検討している。具体的には、健常者のデータのみを使用する Zero-shot learning による認知症検出と、認知症および健常者の両方のデータを用いた分類による認知症検出という二つの手法を提案し、それらの有効性を検証している。実験の結果、LLaMA による埋め込みは RoBERTa よりも高い認知症検出精度を示すことを明らかにしている。また、Autoencoder の構造およびハイパラメータが検出精度に与える影響についても分析を行い、その重要性を確認している。</p> <p>第 4 章では、診療時に記録されたビデオデータから顔に関する非言語的特徴を抽出し、機械学習によって認知症の兆候を検出する手法を提案している。本章ではまず、説明可能な AI を用いてビデオデータに潜むバイアスを識別し、その影響を検証している。さらに、フェイスメッシュ、勾配方向ヒストグラム (HOG) 特徴、アクションユニットという三種の顔特徴量を用いて評価している。実験の結果、これらの特徴量が認知症患者と健常者の識別において有効であることが示され、非言語的行動指標の重要性が示唆されている。</p> <p>第 5 章では、本研究の成果を総括し、非侵襲的かつ効率的な認知症スクリーニング手法の構築に向けた貢献を明示するとともに、今後の課題と展望について述べている。</p> <p>以上、本論文の著者は、非侵襲的かつ効率的な認知症スクリーニング手法を提案し、その有効性を確認しており、工学および精神医学の分野に寄与するところが大きい。よって、本論文の著者は博士(工学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p> |                     |       |                |

# Thesis Abstract

|   |   |      |          |
|---|---|------|----------|
| Registration Number   | "KOU" No.6505   | Name | Dai, Wei |
| Thesis Title  | AI-Powered Optimization Approaches for Antenna Beamforming in Multi-Cell HAPS Systems |      |          |
| <p>High altitude platform station (HAPS) systems have emerged as a key solution to address the increasing networking demands of the Internet of Things (IoT), providing wide-area coverage, low latency, enhanced network resilience, and cost-effective service delivery, particularly in remote regions. Given that the continuous movement of HAPS and the inherent mobility of user equipments (UEs) often lead to low and unevenly distributed UE throughput, it is crucial for HAPS systems to dynamically control the antenna using beamforming techniques. However, the current reactive approaches to dynamic control fail to effectively minimize the number of low throughput UEs and achieve low time complexity. To overcome these challenges, we propose a clustering-aided particle swarm optimization (PSO) algorithm to determine the antenna parameters, enabling HAPS to configure multiple cells and dynamically control beams based on UE distribution. This algorithm leverages UE clustering information to redefine the search space, reducing the complexity while enhancing the ability to find the global optimum. Specifically, we propose a novel regulated K-means algorithm that groups UEs into appropriately balanced clusters, precisely reducing the search space for global optimization. Simulations using real-world UE distributions demonstrate that our proposed method outperforms conventional approaches in reducing low throughput UEs and providing balanced throughput distribution, while maintaining low computational complexity.</p> <p>To further address the limitations of iterative optimization in real-time scenarios, we extend this work by proposing a neural network-based beamforming optimization approach. Although the clustering-aided PSO algorithm has demonstrated the state-of-the-art performance in dynamically determining antenna parameters, it relies on iterative search, which introduces result instability and constrains real-time applicability. Meanwhile, an earlier attempt to use a multilayer perceptron (MLP) model for direct prediction offer shorter computation time but cannot achieve throughput quality comparable to that of the state-of-the-art method. In contrast, our proposed model directly predicts antenna parameters from UE distribution, replacing the iterative search process with a neural network. Evaluated using the real-world distribution data, the results demonstrate that our proposed method effectively enables stable real-time decision-making while maintaining throughput performance close to the best existing iterative optimization method.</p> |   |      |          |

## 審査の要旨

|  |                         |     |          |
|--|-------------------------|-----|----------|
| 報告番号   | 甲 第 6505 号              | 氏 名 | Dai, Wei |
| 論文審査担当者：   | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学）大槻 知明 |     |          |
|  | 副査 慶應義塾大学教授 博士（工学）重野 寛  |     |          |
|  | 慶應義塾大学教授 博士（工学）眞田 幸俊    |     |          |
| Nanjing University of Posts and Telecommunications Ph. D. Guan Gui |                         |     |          |

B.Sc. (Electrical Systems), M.Eng. (Electrical Engineering), Wei Dai 君提出の学位請求論文は、「AI-Powered Optimization Approaches for Antenna Beamforming in Multi-Cell HAPS Systems (マルチセル HAPS システムにおけるアンテナビームフォーミングのための AI による最適化アプローチ)」と題し、全 6 章から構成されている。

近年、Beyond 5G (B5G) および 6G ネットワークにおける通信需要の急増に伴い、高高度プラットフォームステーション (HAPS) システムが注目を集めている。HAPS は、柔軟な展開性、広域カバレッジ、および災害時の強靭性といった利点を備えており、次世代の通信インフラとして有望視されている。一方、マルチセル HAPS ネットワークにおけるアンテナビームフォーミングの最適化は重要かつ困難な技術課題であり、従来の最適化手法では、収束の遅さ、局所解への収束、動的環境への適応性不足などの課題が存在する。こうした背景のもと、本研究では、人工知能 (AI) を活用した 2 種類のビームフォーミング最適化手法を提案している。

第 1 章では、マルチセル HAPS における動的ビームフォーミングの背景と本研究の動機を示し、論文の全体構成と主要な貢献について概説している。

第 2 章では、関連研究を概観し、HAPS ネットワークの構成、機械学習ベースの最適化技術、および既存のビームフォーミング戦略に関する知見を整理している。本研究の技術的立ち位置と新規性を明確にするとともに、従来手法の限界を指摘している。

第 3 章では、提案手法の評価に用いる HAPS ネットワークのシステムモデル、アンテナ構成、ビームフォーミングモデル、および性能評価指標について述べている。

第 4 章では、クラスタリングを用いた粒子群最適化 (PSO) アルゴリズムを提案している。調整型 K-means 法を用いてユーザクラスタを形成し、PSO の探索空間をセル単位で構造化することで計算コストを抑えつつ、グローバル最適解への到達性を向上させている。実データに基づく評価により、従来手法と比較してスループットや公平性の面で優れた性能を発揮することが確認されている。

第 5 章では、ConvNeXt V2 をベースとしたディープニューラルネットワークを用いたビームフォーミング予測モデルを提案している。PSO の反復計算を代替する形で、ユーザ分布マップから直接アンテナパラメータを推定する。入力正規化と順序不变損失関数を導入することで、汎化性能と頑健性を両立している。実データによる評価では、推論時間を大幅に短縮しつつ、高い近似精度とスケーラビリティを実現しており、リアルタイム応用への展開が期待される。

第 6 章では、提案手法の総括とともに、HAPS ネットワークにおける知的ビームフォーミングの可能性を論じている。また、アルゴリズム設計とネットワークアーキテクチャの両面における今後の研究課題について展望を述べている。

以上より、Wei Dai 君は、マルチセル HAPS におけるビームフォーミング最適化のために AI 駆動の新規手法を 2 件提案し、実データに基づく多面的な検証を通じて提案手法の有効性と実用性を明らかにしている。本研究は、空中通信プラットフォーム、AI 最適化技術、および次世代ワイヤレス通信の分野において、独創性と技術的意義の両面で高く評価される。よって、Wei Dai 君は博士（工学）の学位を授与するにふさわしいと認める。

# Thesis Abstract

|   |               |      |              |
|---|---------------|------|--------------|
| Registration Number   | "KOU" No.6506 | Name | Shi, Xintong |
| Thesis Title  |               |      |              |
| <p style="text-align: center;">Contactless Vital Signal Detection and Activity Recognition<br/>via Deep Learning with Radar and Doppler Ultrasound</p>  |               |      |              |
| <p>This thesis investigates robust, non-contact sensing methodologies for physiological signal estimation and human behavior understanding using Doppler ultrasound (DUS) and millimeter-wave (mmWave) radar technologies. In response to growing demand for non-contact, privacy-preserving monitoring in healthcare, smart home, and rehabilitation applications, this work aims to develop deep learning-based systems that can reliably interpret sparse, noisy, and environment-sensitive signals in contactless sensing systems.</p>  |               |      |              |
| <p>Chapter 2 of this thesis addresses fetal heart rate (FHR) estimation from DUS signals. We propose a robust framework that integrates time-frequency domain information of DUS signals via short-time Fourier transform (STFT), dual autocorrelation-based peak tracking, and an unsupervised signal quality assessment (SQA) module based on variational autoencoders (VAEs) and self-organizing maps (SOMs). This design enables fetal heart rate estimation while adaptively excluding low-quality signal segments, achieving improved accuracy and robustness without requiring ground truth annotations.</p> |               |      |              |
| <p>Chapter 3 presents a rough-to-fine heart rate estimation framework using MIMO FMCW radar. This system integrates Curve-Length (CL)-based person localization and a deep Convolutional Neural Network (CNN) model that refines heart rate (HR) estimation using both filtered IQ signals and coarse HR estimates. The approach supports short-window inference, making it suitable for real-time health monitoring.</p>   |               |      |              |
| <p>Chapter 4 focuses on human skeleton estimation using multi-frame mmWave radar point cloud sequences. A CNN and Bi-directional Long Short-Term Memory (BiLSTM) architecture is developed to capture both spatial structure and temporal dynamics, while an Long Short-Term Memory (LSTM)-based point cloud reliability assessment mechanism selectively suppresses unreliable input frames. The proposed model avoids voxelization and maintains real-time performance, significantly enhancing accuracy in low-quality data scenarios.</p>   |               |      |              |
| <p>In Chapter 5, we extend the framework introduced in Chapter 4 and introduce <i>mmPoint-Attention</i>, a unified Transformer-based architecture for human pose estimation and activity recognition. This model incorporates attention and Transformer encoder layers for both human pose estimation and activity recognition. Evaluations on MM-Fi and mRI benchmark datasets demonstrate that <i>mmPoint-Attention</i> outperforms prior voxelized or two-stage models while maintaining computational efficiency.</p>   |               |      |              |
| <p>Collectively, the contributions of this thesis form a comprehensive foundation for robust and efficient contactless sensing systems. By advancing deep learning-based technologies, this work provides practical methodologies for future smart sensing platforms in healthcare intelligence.</p>  |               |      |              |

## 審査の要旨

|   |                          |     |              |
|---|--------------------------|-----|--------------|
| 報告番号  | 甲 第 6506 号               | 氏 名 | Shi, Xintong |
| 論文審査担当者 :   | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学） 大槻 知明 |     |              |
|   | 副査 慶應義塾大学教授 工学博士 池原 雅章   |     |              |
|   | 慶應義塾大学准教授 博士（工学） 五十川 麻理子 |     |              |
| Nanjing University of Posts and Telecommunications Ph. D. Guan Gui  |                          |     |              |
| <p>Bachelor (Engineering), Master (Engineering), Shi Xintong 君提出の学位請求論文は、「Contactless Vital Signal Detection and Activity Recognition via Deep Learning with Radar and Doppler Ultrasound (レーダとドップラー超音波を用いたディープラーニングによる非接触バイタル信号検出と行動認識)」と題し、全 6 章から構成されている。</p> <p>近年、高齢化社会の進展や健康志向の高まりを背景に、プライバシーに配慮しながら、快適かつ継続的なヘルスマニタリングを実現するセンシング技術の需要が高まっている。とくに、接触センサが使用困難な場面や、プライバシーが重視される生活空間において、非接触かつ高精度なバイタル信号・行動センシング技術の開発が求められている。</p> <p>本論文は、このようなニーズに応えるべく、レーダおよびドップラー超音波(DUS)を用いた非接触センシング技術に深層学習を組み合わせることで、バイタル信号検出および人間行動認識に関する高性能かつ実用的な手法を提案している。具体的には、雑音を多く含む疎なセンシングデータから信頼性の高い生理的・行動的情報を抽出する深層学習フレームワークを構築している。</p> <p>第 1 章では、非接触センシング技術の背景と動機を説明し、既存技術の課題を明らかにした上で、本研究の貢献を示している。</p> <p>第 2 章では、DUS 信号を用いた胎児心拍数 (FHR) 推定のための頑健な推定手法を提案している。短時間フーリエ変換 (STFT) による時間周波数解析、二重自己相関に基づくピーコックティング、および変分オートエンコーダと自己組織化マップを用いた信号品質評価 (SQA) モジュールを統合することで、ラベル付を必要とせずに高精度な推定を実現している。</p> <p>第 3 章では、MIMO FMCW レーダを用いた粗密統合型の心拍数推定手法を提案している。まず、カーブレンジス指標によって対象人物位置を特定し、次に畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いて粗い心拍推定値と IQ 信号を入力することで、高精度な心拍数推定を実現している。この手法は短時間窓での推定が可能であり、リアルタイムの健康モニタリングに適している。</p> <p>第 4 章では、mmWave レーダ点群から人体スケルトンを推定する手法を提案している。空間構造と時間的变化を捉えるため、CNN と双方向長短期記憶ネットワーク (BiLSTM) を組み合わせたハイブリッド構成を採用している。さらに長短期記憶ネットワーク (LSTM) ベースの信頼性評価モジュールによってノイズフレームの抑制を行うことで、ボクセル化を行わずに高い頑健性とリアルタイム性を両立している。</p> <p>第 5 章では、上記スケルトン推定を拡張し、姿勢推定と行動認識を同時に実行する統一的なフレームワーク mmPoint-Attention を提案している。この手法は、注意機構と Transformer エンコーダブロックを統合し、2 つの公開データセットにおいて従来手法よりも高い精度と計算効率を示している。</p> <p>第 6 章では、研究の成果を総括し、今後の課題として多人数センシングへの対応、軽量モデルによるエッジ展開、および臨床応用への発展可能性について論じている。</p> <p>以上より、Shi Xintong 君は、非接触型のバイタル信号・行動センシング分野において深層学習を応用した実用的な検出手法を複数提案し、学術的にも応用的にも大きな貢献を果たしている。よって、Shi Xintong 君は博士（工学）の学位を授与するにふさわしいと認める。</p> |                          |     |              |

## 内容の要旨

|   |          |    |       |
|---|----------|----|-------|
| 報告番号  | 甲 第6507号 | 氏名 | 鈴木 慶汰 |
| 主論文題名 :   |          |    |       |
| <p style="text-align: center;">Improving Linux Kernel Reliability through Targeted Static Analysis<br/>(ターゲット特化型静的解析による Linux カーネルの信頼性向上)</p>   |          |    |       |
| <p>現代のコンピューティングシステムの基盤である Linux カーネルは、組み込みシステムや個人用デバイスから、証券取引所や航空管制システムのような重要なインフラに至るまで、多様な領域で広く利用されている。しかし、その広大なサイズ（3,000 万行以上のコード）と複雑さゆえに、システムの信頼性やセキュリティを損なう可能性のある多くのバグに対して脆弱である。これらのバグを検出すること、特にハードウェアへの依存を避ける静的解析による検出は極めて重要だが、静的解析の実用化には解析のスケーラビリティと精度のトレードオフという課題に直面している。</p> <p>本論文は、Linux カーネルの開発ライフサイクルにおける 2 つの主要なフェーズで静的解析の要件が大きく異なることを認識し、この課題に取り組む。本研究では、速度重視の日々の開発者ワークフローのための実用的なフレームワークと、包括的な統合フェーズでしばしば見逃される困難なバグパターンを対象としたスケーラブルな手法という、2 つの新規かつ目的的を絞った静的解析アプローチを提案する。</p> <p>最初の貢献は、日々の開発者ワークフローにおけるバグ検出ツールの活用不足に対処する。高機能ツールの長い解析時間がその原因であるため、本研究では高速かつワークフローに統合されたバグチェッカーを生成するフレームワーク FiTx を導入する。FiT バグとは、計算コストの低い単一コンパイル単位の解析で検出可能なバグである。Linux v5.15において、FiTx はソースファイルの 90 %に対してわずか 0.99 秒で解析を完了し、47 件の新規バグを発見した。一般的なツールと比較して生成される警告が大幅に少なく、報告されたバグのうち 13 件は開発者によって確認された。</p> <p>2 番目の貢献は、統合フェーズで見逃されがちな構造体メンバー関連のメモリリークを対象とする。このリーキタイプは最近の修正パッチの 54.6 %を占め、その 77.6 %が手動で発見されており、既存ツールの見落としを示唆している。本研究では、高コストなグローバルポインティング解析を避けるため、制御フローグラフ (CFG) 上で直接フィールドベースの状態追跡を行い、エラーコード解析で強化されたスケーラブルな静的解析を提案する。このツールは Linux v5.3-rc4において、12 件の新規かつ長期にわたるバグ（真陽性警告 13 件に相当）を 59.1 %の精度で発見した。提出された全てのパッチは開発者によって確認・受理された。</p> <p>総じて、本論文は静的解析の分野、および大規模なオペレーティングシステムカーネルへのその応用に対して、重要な貢献を提供する。ワークフローに統合されたバグ検出のための実用的なフレームワークと、困難なメモリリークパターンに対するスケーラブルな手法の両方を開発することにより、本研究は、対象ソフトウェアの特定の特性と開発者の運用コンテキストの両方に合わせて解析戦略を調整することの価値を実証する。</p> |          |    |       |

## 審査の要旨

|   |                          |   |       |
|---|--------------------------|---|-------|
| 報告番号  | 甲 第 6507 号               | 氏 名   | 鈴木 慶汰 |
| 論文審査担当者： 主査 慶應義塾大学教授 博士（理学） 河野 健二   |                          |   |       |
|   | 副査 慶應義塾大学教授 博士（工学） 高田 真吾 |   |       |
|   |                          | INRIA Senior Research Scientist Ph.D. Julia Laetitia Lawall |       |
|   |                          | Beihang University Associate Professor Ph.D. Jia-Ju Bai     |       |
| <p>学士（工学）、修士（工学） 鈴木 慶汰君提出の学位請求論文は、「Improving Linux Kernel Reliability through Targeted Static Analysis（ターゲット特化型静的解析による Linux カーネルの信頼性向上）」と題し、全 5 章から構成されている。</p> <p>現代のコンピューティングシステムの中核をなす Linux カーネルは、その規模の大きさと複雑さから多くのバグを含んでおり、システムの信頼性を損なう要因のひとつとなっている。ソースコードを実行せずにバグを検出する静的解析は、この問題に対処する上で不可欠な技術であるが、解析の速度と、精度・網羅性との間には根本的なトレードオフが存在する。特に、Linux カーネル開発ライフサイクルにおける二つの主要なフェーズである「日常的な開発フェーズ」と「包括的な統合フェーズ」では、静的解析ツールに求められる要件が大きく異なる。</p> <p>本論文は、それぞれのフェーズごとに求められる要件を明確にし、これらの課題に対し、レスポンス重視の日常的な開発フェーズのためのフレームワークと、包括的な統合フェーズでしばしば見逃される困難なバグパターンを対象とした静的解析手法をそれぞれ提案・実装し、Linux カーネルの信頼性向上に貢献するものである。</p> <p>第 1 章は序論であり、本研究の背景として Linux カーネルにおけるバグ検出の重要性と、既存の静的解析手法が抱える課題を述べている。特に、開発のフェーズごとに異なるツール要件に着目し、本論文が取り組む二つの主要な貢献の概要と論文全体の構成を示している。</p> <p>第 2 章では、Linux カーネルにおけるバグ検出、特に静的解析に関する先行研究を概観している。日常的な開発ワークフローで利用される高速なツールと、統合フェーズで用いられる網羅的なメモリリーク検出ツールそれぞれの長所と限界を分析し、本論文で提案する手法の学術的位置付けを明確にしている。</p> <p>第 3 章では、日常的な開発フェーズ向けの高速なバグ検出手法を提案している。軽量な解析で検出可能な「Finger Traceable (FiT) bugs」というバグのクラスを定義し、これらを検出するためのフレームワーク「FiTx」の実装手法について述べている。FiTx は、関数の戻り値に応じて解析状態の伝播を制御する独自の手法を用いることで、解析速度を犠牲にすることなく高い精度を達成しており、実際に未知のバグを 47 件発見している。この成果は Linux コミュニティにもフィードバックし、Linux カーネルに取り込まれている。</p> <p>第 4 章では、統合フェーズにおいて既存の網羅性に着目したツールが見逃しがちな「構造体のメンバに関連するメモリリーク」に特化した、新しいスケーラブルな静的解析手法を提案している。高コストなポインタ解析を回避しつつ、制御フローグラフ (CFG) 上で直接ファイルド単位の状態を追跡することにより、スケーラビリティと精度の両立を図っている。本手法により、平均 5 年以上も潜在していた未知のバグ 12 件を発見し、Linux コミュニティに報告し承認されていることを報告している。</p> <p>第 5 章は結論であり、本研究で得られた成果を総括し、今後の研究の展望について述べている。</p> <p>以上要するに、本論文は、Linux カーネル開発の異なるフェーズの特性に着目し、それぞれの課題に適したバグをターゲットとして、各々の要件を満たす静的解析手法を提案・実証したものであり、その成果はオペレーティングシステムの信頼性向上に大きく貢献するものである。</p> <p>よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。</p> |                          |   |       |

# Thesis Abstract

|   |   |      |           |  |  |  |
|---|---|------|-----------|--|--|--|
| Registration Number   | "KOU" No.6508   | Name | Jia, Jing |  |  |  |
| Thesis Title  | Advances in Formal Anonymization for Practical Applications<br>— Efficient and Secure Techniques for Structured and Unstructured Data — |      |           |  |  |  |
| <p>Modern information systems and applications increasingly rely on large-scale data collection and sharing to provide intelligent services. However, data sharing carries significant privacy risks that can seriously compromise individual privacy. When sensitive information is not properly managed or used for unauthorized purposes, privacy issues such as leakage of users' personal data will arise, potentially discouraging users from sharing their data and thereby hindering the advancement of data-driven research.</p>   |   |      |           |  |  |  |
| <p>This thesis presents three novel anonymization approaches that address the fundamental challenge of enabling secure data analysis while protecting sensitive information from untrusted entities. The proposed approaches focus on practical anonymization solutions that satisfy data owners' privacy requirements while preserving data utility for research and analytical purposes.</p>  |   |      |           |  |  |  |
| <p>The first approach develops a central differential privacy scheme that allows for data analysis without revealing the private information of a user. Particularly, when computing the statistics of the original dataset, it cannot be determined if the original dataset contains a specific individual's data. It generates the perturbed dataset in the encrypted domain using homomorphic encryption. The unmodified data of each user is not exposed to the data curator; therefore, data users do not need a trusted data curator. Compared with existing models in which significant amounts of noise are locally added before sending data to the data curator, the proposed scheme adds considerably less noise while maintaining the same privacy requirements, resulting in enhanced data utility.</p>  |   |      |           |  |  |  |
| <p>The second approach presents a privacy-preserving hierarchical k-anonymization framework over encrypted data. The framework divides the computational domain into two different domains: local and global, where different secure computational methods are conducted flexibly. Homomorphic encryption is conducted in the local domain with limited computational power, whereas secret sharing is conducted in the global domain with sufficient computational subjects. The hierarchical structure is achieved by sending the anonymized results of local domains to global domains, which can achieve higher-level anonymization. The experimental results show that connecting two domains can accelerate the anonymization process by more than two times, with the total execution time reduced by 61.7% while information loss increased by only 5.6%.</p> |   |      |           |  |  |  |

The third approach introduces a flexible two-stage k-anonymization framework for unstructured clinical records that adapts to various language models. The framework combines natural language processing methods and privacy-preserving techniques, where the first stage extracts sensitive entities from narrative clinical records according to identifiers predefined by existing privacy rules, and the second stage generates anonymized data that satisfies k-anonymity. Fine-tuned Bidirectional Encoder Representations from Transformer (BERT) models and prompt-driven Large Language Models (LLMs) were developed and customized in this framework. Experimental results demonstrate that the framework achieves high F1-scores of over 90% across multiple entity types, and the two-stage structure allows for dynamic adjustment of entity categories and anonymization strategies to comply with various privacy regulations.

In summary, these contributions advance the field of privacy-preserving data anonymization by providing practical, deployable solutions that bridge the gap between theoretical privacy guarantees and real-world implementation requirements. The proposed approaches demonstrate that effective anonymization can be achieved without sacrificing data utility, enabling secure data sharing across diverse application domains including smart cities and healthcare systems.

## 審査の要旨

|           |                     |                 |           |
|-----------|---------------------|-----------------|-----------|
| 報告番号      | 甲 第 6508 号          | 氏 名             | Jia, Jing |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学）  | 西 宏章            |           |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 博士（工学）  | 重野 寛            |           |
|           | 慶應義塾大学准教授 博士（情報理工学） | 金子 晋丈           |           |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学）     | 久保 亮吾           |           |
|           | アルト大学教授 Ph.D        | Valeriy Vyatkin |           |

修士（工学）、Jia Jing 君の学位請求論文は、「Advances in Formal Anonymization for Practical Applications — Efficient and Secure Techniques for Structured and Unstructured Data — (実用的応用に向けた形式的匿名化の新展開 — 構造化データおよび非構造化データに対する効率的かつ安全な手法 —)と題し、6 章で構成されている。

現在社会が直面する、医療データなど機微情報を含むデータの利活用におけるプライバシー保護問題、特に情報漏洩のリスクや柔軟性の欠如、処理のスケーラビリティといった諸問題を解決する手法を提案している。また、差分プライバシー・k-匿名性・階層的匿名化・適応的匿名化といった異なるアプローチにも対応している。

本論文の構成は以下のとおりである。第 1 章において、機微情報を含む医療・臨床データの活用において直面するプライバシー保護の課題を概観し、匿名情報流通インフラの重要性と、そのインフラがもたらす新たな情報社会の展望について述べている。

2 章では、背景および関連研究について述べている。プライバシー保護技術に関する理論的基盤と応用事例を網羅的に整理し、本研究で利用する差分プライバシー、k-匿名性などについて説明し、それぞれの長所と限界を論じている。次に、準同型暗号と匿名化技術の統合事例について触れ、既存手法が直面する性能面や適応性の問題を明らかにしている。また、構造化データと非構造化データの双方における医療データ匿名化の実例を紹介し、本研究の立ち位置を明確化している。

3 章では、現状の匿名化インフラにおいて、情報集約のためクラウド上で匿名化することから、クラウド業者が不要な個人情報を集めざるを得ない状況に対する解法を与えていている。たとえ信頼できないサーバ上であったとしても、準同型暗号を用いた安全な差分プライバシーによる匿名化手法を提案している。理論的解析とともに、実際の医療データセットを用いた評価により、匿名化手法としての正しさと実用的な計算性能の両立を達成することが示されている。

4 章では、3 章の拡張として、k-匿名化などクラスタリングを行う匿名化への応用を図っている。階層的な k-匿名化処理を秘密計算および秘密分散を用いて実現する手法を提案し、複数段階にわたる汎化処理を用いて、複雑な k-匿名化処理を秘密裏に実行することができる。特に、秘密計算の計算コストは大きいため、内包する階層的構造を利用し、近隣のデータとの一般化処理においては秘密計算を、遠くのデータでは計算コストが少ない秘密分散を用いることで全体の計算コストの低減を図っている。この場合も同様に医療データセットを用いて有効性を示している。

5 章では、さらに、数値データではなく、電子カルテの文章による自由記述といった非構造データに対して k-匿名性を適用する新たな方式を提案している。自然言語処理が必要であるため BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers)を用いた識別子・準識別子の抽出と、抽出されたワードに対して個別に匿名化レベルを調整することを可能としている。従来の画一的な匿名化では失われていた文脈的有用性を保持するため実運用での利便性が高い。評価実験により、従来手法に比べて情報損失が小さく、臨床研究用途における利活用の可能性を確認している。

以上、本研究は情報の匿名化インフラを構築するうえで障害となっていた複数の問題点を解決しており、情報の安全な公開を達成するために必須となる基本技術の構築を図っていることから、その貢献は工学上少なくない。

よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## Thesis Abstract

|   |               |      |               |
|---|---------------|------|---------------|
| Registration Number   | “KOU” No.6509 | Name | Zhang, Yejian |
| Thesis Title  |               |      |               |
| Cost-Efficient Text Classification without Manually Labeled Data  |               |      |               |
| <p>Text classification helps manage large volumes of unstructured data. Its applications are manifold: analyzing software user feedback to guide developers in maintenance and evolution; performing sentiment analysis on customer reviews to help enterprises enhance products and services; detecting toxic comments to filter harmful content; and conducting topic categorization to organize and retrieve documents efficiently. However, most machine-learning-based approaches rely heavily on large amounts of manually labeled data for training. Moreover, when viewed through the lens of software engineering for machine learning, practical deployment faces additional hurdles, including the need for domain expertise and substantial computational resources. This dissertation investigates how to design cost-efficient and accessible ML-based text classification systems that require little or no manual labeling, while also aiming to lower the barriers related to computational resource consumption and the need for expertise.</p> <p>Two complementary, cost-efficient text classification systems are presented in this dissertation. The first system trains a domain-adapted language model through self-supervised learning and combines unsupervised clustering with active learning to identify the most informative instances for labeling. This system enables accurate classification of software engineering-oriented game user reviews while requiring only a small number of labeled instances. The second system embeds a large language model as an oracle within an active learning loop, delivering cost-efficient cross-task text classification—including sentiment analysis, news topic categorization, and toxic comment detection—without any manually labeled data.</p> <p>The proposed systems were evaluated through comprehensive experiments. The first achieved 88.8% accuracy on Steam game reviews with minimal supervision and demonstrated the reuse potential. The second system consistently delivered high accuracy across all three text classification tasks without manual labels. Moreover, compared to directly using the GPT model for text classification, the second system achieved over 93% of its classification performance while requiring only approximately 6% of the associated time and financial cost.</p> <p>Overall, this dissertation proposes cost-efficient and accessible solutions for text classification without relying on manually labeled data. By integrating large language models, self-supervised learning, active learning, and unsupervised learning, the proposed systems demonstrate the feasibility of building high-performance classification systems under limited supervision and resource-constrained conditions. The experimental results validate not only their technical effectiveness and generalization capabilities but also their practical value in scenarios where manual annotation is costly or infeasible. These findings contribute toward advancing more sustainable and adaptable machine-learning-based text classification technologies across diverse application scenarios.</p> |               |      |               |

## 審査の要旨

|           |                    |       |               |
|-----------|--------------------|-------|---------------|
| 報告番号      | 甲 第 6509 号         | 氏 名   | Zhang, Yejian |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学） | 高田 真吾 |               |
|           | 副査 慶應義塾大学教授 工学博士   | 斎藤 博昭 |               |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（情報学）   | 杉浦 孔明 |               |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学）    | 矢向 高弘 |               |

学士（工学）、修士（工学）Zhang Yejian 君提出の学位請求論文は「Cost-Efficient Text Classification without Manually Labeled Data（手動ラベルなしによる効率的なテキスト分類）」と題し、全 5 章から構成されている。

テキスト分類に関する技術は、レビューの感情分析や有害コメントのフィルタリングなど、様々なところで応用されている。多くの手法は機械学習に基づいているが、それらは大量の訓練データを必要としている。訓練データには、個々のデータがどのように分類されるかの情報を含んでいるが、そのような情報は手作業で付加されており、そのコストは無視できないほど高い。さらに、実行環境も高 CPU・高メモリであることを前提にしている問題もある。その結果、分類手法そのものは精度がよくても、実用性の観点から難点がある。そこで、本論文では、これらの問題をソフトウェア工学の視点から検討し、二つの分類システムを提案、実装、そして評価を行っている。訓練データの手作業に関わるコストを下げると共に、手元に高 CPU・高メモリの実行環境がなくても、高い精度で実行できることを実現している。

第 1 章は序論であり、本研究の背景、目的、および論文の構成について述べている。

第 2 章では、関連研究を示している。本研究で用いている基礎研究について述べた後、本研究で提案する二つのシステムを、既存研究とどういう関係にあるのかを明確にしている。

第 3 章では、少量のラベルを用いて、ゲームレビューをコストの観点から効率よく分類するシステムを提案している。提案システムでは、まず、自己教師あり学習を通して、ゲームレビュードメインに特化した言語モデルを学習する。次に、教師なし学習と能動学習を組み合わせることにより、少量の手動ラベル付けを行う。評価の結果、提案システムは 3 クラス分類タスクにおいて 100 個のラベル付きデータのみで 88.8% の分類精度を得た。また、従来手法に比べて大幅にコストを削減できている。

第 4 章では、能動学習の中で、大規模言語モデルをオラクルとして用いるシステムを提案している。4 種類のクエリ戦略に基づき、ラベルのないデータプールからデータを選択し、そのデータをオラクルがラベル付けする。選択するデータは、不確定性や多様性など、何らかの観点で今までにないデータである。提案システムは、感情分析、ニュース分類、有害コメント抽出といった三種類の分類タスクに対して評価している。その結果、従来手法に比べて、精度はほとんど変化せず、訓練などのためにかかるコストはおよそ 6% ですみ、実用性を示している。

第 5 章は結論であり、本研究で得られた成果を総括し、今後の研究の展望について述べている。

以上要するに、本論文はソフトウェア工学の観点から機械学習における訓練コストの問題に着目し、それを解決するためのシステムを二つ提案・構築した点で工学上寄与するところが少なくない。また、これらの成果は著者が自立して研究活動を行うために必要な高度な研究能力、並びにその基礎となる豊かな学識を有することを示したと言える。

よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## 内容の要旨

|  |          |    |       |
|--|----------|----|-------|
| 報告番号   | 甲 第6510号 | 氏名 | 神原 元就 |
| 主論文題名 :  |          |    |       |
| Multimodal Language Processing for Everyday Task Execution for Service Robots<br>(サービスロボットによる日常タスク実行のためのマルチモーダル言語処理) |          |    |       |

本論文は、高齢化の進行と介護ニーズの増大を背景に、人と協調して日常生活を支援するサービスロボットの性能向上を目指す。音声指示はユーザにとって極めて直感的なインターフェースである一方、現行ロボットは自由形式の言語指示を解釈して現実世界のタスクを遂行する能力がまだ限定的である。本研究はこの性能ギャップを、①ロボティクス分野における大規模で指示情報が豊富なコーパスの欠如（データセットギャップ）、②予測された行動の物理的実行可能性や安全性が十分に考慮されないこと（実行ギャップ）の二つに整理する。これらを克服するため、本論文ではマルチモーダル言語モデルを用いてサービスロボットが日常タスクを自律的に遂行するシステムを構築した。具体的には、既存データセットを拡充するために物体操作指示文をクロスマダルに生成する手法を備えた全自動タスク実行フレームワークを提案する。さらに、安全で効率的な動作を保証するため、実行前にタスクの成否を予測し、衝突などの潜在的事象を自然言語で説明するモデルを統合した。標準評価指標に基づく実験の結果、提案手法は各種ベースラインを一貫して上回る性能を示し、本フレームワークの有効性を確認した。

本論文は全6章で構成される。第1章では、研究の背景、目的、および論文構成を示している。第2章では、物体操作指示文の自動生成のためのクロスマダル自然言語生成モデルを提案し、Case Relation Block が複数物体を考慮するうえで重要な役割を果たすことを実験的に示す。第3章では、マルチモーダル言語理解・生成モデルに基づく自動タスク実行フレームワークを提案し、人間の介入なしにタスクを完遂できることを確認する。第4章では、将来の衝突などのイベントを予測し、それを説明するマルチモーダル言語生成モデルを提案し、適切な予測と説明が可能であることを示す。第5章では、物体操作前のマルチモーダルアラインメントを判定する手法を提案し、ロボットのポリシーに依存せずタスクの成否を高精度で予測できることを検証する。最後に第6章で本研究の総括と今後の展望を述べる。

## 審査の要旨

|  |                          |     |       |
|--|--------------------------|-----|-------|
| 報告番号   | 甲 第 6510 号               | 氏 名 | 神原 元就 |
| 論文審査担当者： 主査 慶應義塾大学教授 博士（情報学） 杉浦 孔明   |                          |     |       |
|  | 副査 慶應義塾大学教授 博士（工学） 斎藤 英雄 |     |       |
|  | 慶應義塾大学教授 工学博士 斎藤 博昭      |     |       |
|  | 慶應義塾大学教授 博士（工学） 高橋 正樹    |     |       |
| <p>学士（工学）、修士（工学）神原元就君提出の学位請求論文は「Multimodal Language Processing for Everyday Task Execution by Service Robots（サービスロボットによる日常タスク実行のためのマルチモーダル言語処理）」と題し、全 6 章からなる。</p> <p>本論文は、自然言語によるコミュニケーションを伴う日常タスクをサービスロボットが実行できるようにすることを目的とし、言語情報に加えて視覚情報およびロボットの軌道情報を統合するマルチモーダル言語処理モデルを構築した研究である。本論文では、自然言語指示により指定されたタスクを適切なサブタスクに分解し実行する、あるいは分解された各サブタスクの成否判定を行うためのマルチモーダル言語理解モデルを提案する。</p> <p>第 1 章では、研究の背景、目的、本研究の位置付け及び論文構成を示している。</p> <p>第 2 章では、画像を入力として、物体操作指示文を生成する Fetching Instruction Generation タスクを目的として、対象物体、目標領域および画像中の物体群の位置に関する関係性をモデル化する Case Relation Transformer (CRT) を提案している。実験を通じて、CRT が位置情報を用いた注意機構によって、物体同士の空間的な関係性に関する参照表現を、必要に応じて適切に生成できることを明らかにしている。</p> <p>第 3 章では、家庭環境内における自然言語指示に基づく Fetch-and-Carry タスクを対象とし、シミュレータ及びマルチモーダル言語理解・生成モデルを用いることでタスク生成からタスクの実行までを完全に自動化したパイプラインを開発している。このパイプラインによって多様な指示文で Fetch-and-Carry タスクの実行システムを評価可能であることを示している。さらに、指示文と画像の類似度に基づき操作対象の物体を特定するマルチモーダル言語理解モデルを提案している。この手法により、既存のルールベースシステムを上回る成功率を達成できることが示されている。</p> <p>第 4 章では、ある時刻までの動画を入力として、それ以降に起き得る事象に関する説明文を生成する Future Captioning タスクを対象とし、動画に含まれる各事象の自己相関を計算し将来的に起き得る事象の推論およびそれに関する説明生成を行う Relational Future Captioning Model を提案している。実験を通じて、物体の配置方策および入力動画に基づいて、将来的にどのような物体同士の衝突やその連鎖が起き得るかについて、適切な説明を生成できたことを示している。</p> <p>第 5 章では、マニピュレータの軌道、自然言語指示、および物体操作前の画像を入力として、それらのアライメントを計算し、ひいては将来的な自然言語指示に基づく物体操作の成否に関する予測を行う Pre-Manipulation Alignment Prediction タスクを対象とし、環境と軌道、およびそれらと自然言語指示の交差注意を段階的に計算することで各モダリティ同士のアライメントに関する特徴を計算する手法を提案している。実験により、提案手法は、2 段階の交差注意機構により物体操作を実際に実行することなく将来的な物体操作の成否を適切に予測可能であることを明らかにしている。</p> <p>第 6 章では、本論文の総括を行い、今後の展望について述べている。</p> <p>以上要するに、本論文は、自然言語を用いた日常タスクの実行を目的として、マルチモーダル言語処理モデルに基づいた基盤技術を開発し、実験を通じてその有効性を明らかにしたものであり、工学上寄与するところが少なくない。よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。</p> |                          |     |       |

## 内容の要旨

|   |          |    |       |
|---|----------|----|-------|
| 報告番号  | 甲 第6511号 | 氏名 | 兒嶋 佑太 |
| 主論文題名 :   |          |    |       |
| 有限要素解析および赤外線応力測定による<br>炭素繊維強化プラスチック構造物内の欠陥推定手法の開発   |          |    |       |
| <p>本研究は、有限要素解析 (Finite Element Analysis ; FEA) および赤外線応力測定によって得られる表面主応力和分布を活用し、炭素繊維強化プラスチック (Carbon Fiber Reinforced Plastic ; CFRP) 構造物内部の欠陥情報を機械学習により 3 次元的に推定する手法を開発するものである。まず、赤外線応力測定と FEA から得られる応力分布の整合性を物理的に検証するために、熱弾性理論に基づき構造解析と非定常熱伝導解析を組み合わせた。その結果、熱伝導の影響を考慮しない FEA と赤外線応力測定結果との整合性は、欠陥位置や計測面と距離に依存することが明らかになった。この知見に基づき、熱伝導を考慮しなくても問題のない条件下の試験片を対象として、機械学習による欠陥推定を行う。次に、FEA によって得られる応力分布を入力とし、畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network ; CNN) により CFRP 内部の 3 次元的な欠陥情報を推定する手法を提案した。ここでは、多様な欠陥パターンに基づき、シミュレーションデータセットを用いてモデルを学習し、CNN が応力分布の微細な変化を捉え、欠陥の位置や深さ、形状を高精度に推定可能であることを実証した。さらに、実験データの取得が困難であるという制約を踏まえ、転移学習の枠組みを導入した。シミュレーションデータによる事前学習を行った CNN モデルを、赤外線応力測定から得られた少量の実験データでファインチューニングすることで、限られた実験情報においても高精度な欠陥推定が可能であることを確認した。最後に、より実用に近い複雑形状構造物への展開として、CFRP 製義足を対象とした欠陥推定を試みた。メッシュベースの非ユークリッド構造を考慮するため、グラフニューラルネットワーク (Graph Neural Network ; GNN) を導入し、3 次元応力分布をもとに欠陥の 3 次元情報を推定した。また、実験で得られる 2 次元応力分布を GNN 入力用の 3 次元応力分布へ変換するため、主成分分析・CNN・マルチレイヤーパーセプトロンを組み合わせた次元変換モデルを構築し、シミュレーションと実験を接続する手法の拡張性を示した。本研究により、FEA と赤外線応力測定を組み合わせた非破壊欠陥推定の枠組みが確立され、複雑形状構造物への応用可能性、および実験とシミュレーションの整合性が実証された。本手法は、信頼性の高い欠陥推定および構造健全性評価を可能とする、新たな非破壊検査技術としての実用化が期待される。</p> |          |    |       |

## 審査の要旨

|           |                             |       |       |
|-----------|-----------------------------|-------|-------|
| 報告番号      | 甲 第 6511 号                  | 氏 名   | 兒嶋 佑太 |
| 論文審査担当者 : | 主査 慶應義塾大学教授 博士（工学）          | 泰岡 順治 |       |
|           | 副査 慶應義塾大学准教授 博士（工学）         | 村松 真由 |       |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学）・TeknD 深瀬 康二 |       |       |
|           | 慶應義塾大学教授 博士（工学）             | 大宮 正毅 |       |

学士（工学）、修士（工学）兒嶋佑太君の学位請求論文は「有限要素解析および赤外線応力測定による炭素繊維強化プラスチック構造物内の欠陥推定手法の開発」と題し、7章から構成されている。

赤外線応力測定は熱弾性効果を利用した非破壊検査手法であり、材料が繰り返し荷重を受ける際に生じる温度変動を赤外線カメラで計測し、Kelvin の熱弾性理論を用いて表面主応力和分布を可視化する手法である。この手法は、応力集中箇所を捉えることにより、力学特性を考慮しながら疲労寿命評価を行うことができる。赤外線サーモグラフィでは、欠陥がもたらす熱的な異常を示すのに対し、赤外線応力測定は、欠陥が試験体にもたらす応力集中や応力分布の変化を可視化することができ、有限要素解析（Finite Element Analysis; FEA）による数値シミュレーション結果と直接比較することができる。しかしながら、得られる結果は表面主応力和分布であり、欠陥位置や形状の推定には試験技術者の技量を要するという課題がある。

本論文では、有限要素解析および赤外線応力測定によって得られる表面主応力和分布を活用し、炭素繊維強化プラスチック（Carbon Fiber Reinforced Plastic; CFRP）構造物内部の欠陥情報を機械学習により3次元的に推定する手法を開発している。

第1章では本論文の背景および目的、構成を、第2章では本論文で用いている有限要素解析、赤外線応力測定、非定常熱伝導解析、および機械学習について説明している。

第3章では、赤外線応力測定とFEAから得られる応力分布の整合性を物理的に検証するために、熱弾性理論に基づき構造解析と非定常熱伝導解析を組み合わせた検討を行っている。その結果、熱伝導の影響を考慮しないFEAと赤外線応力測定結果との整合性は、欠陥位置や計測面と距離に依存することを明らかにしている。この知見に基づき、以降は、熱伝導を考慮する必要のない条件を対象として、機械学習による欠陥推定を行っている。

第4章では、FEAによって得られる応力分布を入力とし、畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network; CNN）によりCFRP内部の3次元的な欠陥情報を推定する手法を提案している。ここでは、多様な欠陥パターンに基づき、シミュレーションデータセットを用いてモデルを学習し、CNNが応力分布の微細な変化を捉え、欠陥の位置や深さ、形状を高精度に推定可能であることを実証している。

第5章では、実験データの取得が困難であるという制約を踏まえ、転移学習の枠組みを導入している。シミュレーションデータによる事前学習を行ったCNNモデルを、赤外線応力測定から得られた少量の実験データでファインチューニングすることで、限られた実験情報においても高精度な欠陥推定が可能であることを確認している。

第6章では、より実用に近い複雑形状構造物への展開として、CFRP製義足を対象とした欠陥推定を試みている。メッシュベースの非ユークリッド構造を考慮するため、グラフニューラルネットワーク（Graph Neural Network; GNN）を導入し、3次元応力分布をもとに欠陥の3次元情報を推定している。また、実験で得られる2次元応力分布をGNN入力用の3次元応力分布へ変換するため、主成分分析・CNN・マルチレイヤーカーネルを組み合わせた次元変換モデルを構築し、シミュレーションと実験を接続する手法の拡張性を示している。

最後に第7章で研究全体に関する結論を述べている。

以上要するに、本論文の著者は、FEA、赤外線応力測定および機械学習を組み合わせた非破壊欠陥推定の枠組みを確立した。このような信頼性の高い欠陥推定および構造健全性評価を可能とする新たな非破壊検査技術は工学分野への応用が期待できる。よって、本論文の著者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。

## 内容の要旨

|         |            |     |        |
|---------|------------|-----|--------|
| 報告番号    | 乙 第 5405 号 | 氏 名 | 井手 真由子 |
| 主論文題名 : |            |     |        |

### mRNA ディスプレイ法により選択された抗ウイルスペプチドおよび 薬剤標的タンパク質の作用機序の解明

本論文では、様々な標的分子に結合するペプチドやタンパク質を取得する手法の一つである mRNA ディスプレイ法によってセレクションされた、B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染を阻害するペプチド (2~4 章)、および、低分子化合物医薬品の標的タンパク質 (5 および 6 章) について、それぞれの作用機序の解明を行った。

第 1 章は緒言であり、mRNA ディスプレイ法の原理や従来法との優位性について述べるとともに、その応用例として、HBV 治療薬の開発研究、および、薬剤標的タンパク質の探索研究の背景について説明し、本研究の目的を示している。

第 2 章では、HBV の感染を維持する宿主タンパク質 DOCK11 に対して、mRNA ディスプレイ法によってセレクションされた結合ペプチドとの配列類似性から、DOCK11 と Ack1 との相互作用が新規に明らかになった。また、肝細胞特異的受容体に対する一本鎖抗体を融合した DOCK11 結合ペプチドは、肝細胞選択的に細胞内に送達され、DOCK11 が関与する EGFR のエンドサイトーシスおよび DNA 修復経路を阻害することで、HBV の感染を抑制することがわかった。

第 3 章では、同様に HBV 感染を維持する宿主タンパク質 DENND2A に結合するペプチドとの配列類似性から、DENND2A が重要な免疫系シグナル伝達経路に寄与する SASH1 と相互作用することを見出した。細胞内に送達した DENND2A 結合ペプチドを用いた検証の結果、HBV が DENND2A を介してこの経路を抑制し、免疫系を回避することがわかった。

第 4 章では、肝細胞への HBV の接着に寄与する宿主タンパク質 LIPG に結合するペプチドに関する検証結果から、LIPG と同じく細胞膜に局在する NTN1 が LIPG と結合することがわかった。NTN1 およびその配列をもとに作製した LIPG 結合ペプチドは、LIPG のリバーゼ活性には影響せず、HBV の肝細胞への接着を阻害することで HBV 感染を抑制することが示唆された。

第 5 章では、mRNA ディスプレイ法によって同定された、既存の免疫抑制剤 FK506 の副作用における標的候補タンパク質 Spartin の作用機序の解析を行った。検証の結果、FK506 が Spartin に結合することで脂質代謝の異常が生じ、中枢神経障害を引き起こしている可能性を見出した。

第 6 章では、抗がん剤として開発されたアニリノキナゾリン誘導体 Q15 の標的タンパク質として同定された MIP-2A の作用機序の解析を行った。その結果、Q15 が MIP-2A を介してがん原遺伝子 c-Myc の発現を抑制することによって、アポトーシスを誘導することが示唆された。

第 7 章では、本論文を総括し、HBV 治療薬の開発において本研究が明らかにした新たな疾患標的を論じるとともに、薬剤標的タンパク質の探索における mRNA ディスプレイ法の優位点を述べ、本研究の意義を論じている。

以上、本研究は、HBV の感染を抑制するペプチド医薬の開発および作用機序の解明や、既存の低分子化合物医薬品の作用機序の解明に、mRNA ディスプレイ法がきわめて有用な手法であることを示した。

## 審査の要旨

|  |             |            |        |
|--|-------------|------------|--------|
| 報告番号   | 乙 第 5405 号  | 氏 名        | 井手 真由子 |
| 論文審査担当者：   | 主査 慶應義塾大学教授 | 博士（地球環境科学） | 土居 信英  |
|  | 副査 慶應義塾大学教授 | 博士（薬学）     | 荒井 緑   |
|  | 慶應義塾大学准教授   | 博士（工学）     | 松原 輝彦  |
|  | 慶應義塾大学准教授   | 博士（理学）     | 堀田 耕司  |
| <p>学士(理学)、修士(理学)井手(旧姓 徳永)真由子君提出の学位請求論文は、「mRNA ディスプレイ法により選択された抗ウイルスペプチドおよび薬剤標的タンパク質の作用機序の解明」と題し、全7章から成っている。</p> <p>2018 年のノーベル化学賞を受賞したファージディスプレイ法は抗体医薬の実用化に大きく貢献したが、大腸菌でタンパク質合成を行うことに伴う制限があった。無細胞タンパク質合成系を用いる mRNA ディスプレイ法では、これらの制限を回避して莫大なサイズのライブラリーから、様々な標的分子に結合するタンパク質を試験管内で選択することが可能であるが、その結合の効果を分子細胞生物学的に解析した例はあまり多くはない。本論文では、mRNA ディスプレイ法により選択された疾患原因タンパク質に結合するペプチドや薬剤標的タンパク質の作用機序を解析している。</p> <p>第1章は緒言であり、mRNA ディスプレイ法の原理や従来法との比較について述べるとともに、その応用例として、B 型肝炎ウイルス(HBV)の感染を阻害するペプチドの探索(2～4章)、および、低分子化合物医薬の標的タンパク質の探索(5および6章)の背景について説明している。</p> <p>第2章では、HBV の感染を維持するのに必要な宿主タンパク質 DOCK11 に対して、mRNA ディスプレイ法によって選択された結合ペプチドとの配列類似性から、DOCK11 と Ack1 との相互作用を新規に明らかにしている。また、この DOCK11 結合ペプチドを肝細胞特異的に送達することで、DOCK11 が関与する EGFR エンドサイトーシスの阻害およびDNA 修復経路の阻害という2つの作用機序で HBV の感染を抑制することを明らかにしている。第3章では、同様に、HBV 感染維持に関わる宿主タンパク質 DENND2A に結合するペプチドとの配列類似性から、DENND2A が重要な免疫系シグナル伝達経路に寄与する SASH1 と相互作用することを見出している。細胞内に送達した DENND2A 結合ペプチドを用いた検証の結果、HBV が DENND2A を介してこの経路を抑制し、免疫系を回避することを見出している。第4章では、肝細胞への HBV の接着に寄与する宿主タンパク質 LIPG に結合するペプチドに関する検証結果から、LIPG と同じく細胞膜に局在する NTN1 が LIPG と結合することを見出している。さらに、NTN1 およびその配列をもとに作製した LIPG 結合ペプチドが HBV 感染を抑制する作用機序を解析した結果、LIPG のリバーゼ活性には影響しなかつたことから、HBV の肝細胞への接着を阻害していることが示唆された。</p> <p>第5章では、mRNA ディスプレイ法によって既存の免疫抑制剤 FK506 に結合することが見出されたタンパク質 Spartin が、FK506 の副作用の1つとして知られている中枢神経障害の原因となっている可能性について検証している。その結果、FK506 と Spartin との相互作用により脂質代謝の異常が生じることで、中枢神経障害が生じる可能性を見出している。第6章では、抗がん剤として開発されたアニリノキナゾリン誘導体 Q15 の標的タンパク質として mRNA ディスプレイ法により同定された MIP-2A の作用機序の解析を行っている。その結果、Q15 が MIP-2A を介してがん原遺伝子 c-Myc の発現を抑制することによってアポトーシスを誘導することを見出している。</p> <p>第7章では、HBV 治療薬の開発において本研究が明らかにした新たな疾患標的分子の発見の意義を論じるとともに、薬剤標的タンパク質の探索における mRNA ディスプレイ法の優位性を述べ、本論文の総括として全体のまとめと本研究の将来的な応用について記述している。</p> <p>以上、本論文では、mRNA ディスプレイ法が、ウイルス感染を抑制するペプチド医薬の開発およびその作用機序の解明や、既存の低分子化合物医薬の主作用や副作用の原因解明に有用な手法であることを示しており、今後も様々な疾患のメカニズム解明に貢献することが期待できる。</p> <p>よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p> |             |            |        |

2025（令和7）年9月までの新制博士学位授与者数は次のとおり。

[ ]内は内数。当該年度学期（2025年度春学期）授与者数。

| 学位の種類          | 課程修了によるもの<br>(課程博士・・・・・甲) | 論文提出によるもの<br>(論文博士・・・・・乙) | 計                 |
|----------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| 工学博士<br>博士（工学） | 451<br>1,736 [18]         | 389<br>319 [0]            | 840<br>2,055 [18] |
| 理学博士<br>博士（理学） | 26<br>489 [2]             | 8<br>50 [1]               | 34<br>539 [3]     |
| 学術博士<br>博士（学術） | 0<br>1 [0]                | 1<br>1 [0]                | 1<br>2 [0]        |
| 計              | 2,703 [20]                | 768 [1]                   | 3,471 [21]        |

本書に記載した論文審査担当者の所属および職位は2025（令和7）年度春学期のものである。

2025(令和7)年12月1日 発行

発行者 理工学研究科委員長 泰岡 順治

編 集 慶應義塾大学理工学部学生課学事担当

〒223-8522  
神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1