

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 河 合 駿

論 文 題 目

創薬研究効率化のための
高次元情報のインフォマティクス

論文審査担当者

主査	名古屋大学准教授	加藤	竜司
委員	名古屋大学助教	蟹江	慧
委員	名古屋大学教授	廣明	秀一
委員	名古屋大学教授	人見	清隆
委員	名古屋大学教授	本多	裕之

論文審査の結果の要旨

河合駿君提出の論文「創薬研究効率化のための高次元情報のインフォマティクス」は、近年爆発的に増大しつつあるライフサイエンス研究で得られる高次元情報を、創薬研究効率化という目標に向けて活用するための解析技術および解析理論として、細胞形態情報解析の創薬スクリーニング工程への応用について研究した成果である。

近年、新薬創出は極めて難しくなりつつあり、開発や治験に必要とされるコストの増大と対象疾患等の複雑化により、新薬創出確率は極めて低くなっている。このため、創薬のための長い研究開発工程における研究の効率化と開発後期ステージにおけるドロップアウトを防ぐためには、現在大量に蓄積されつつある創薬研究における実験データや解析データなどをいかに有効に活用するかは現実的に大きな課題となりつつある。しかし現状、多くのデータを網羅的に解析・活用しながら創薬の成功につなげた例はまだ少ない。この大きな一因には、蓄積されつつあるデータの量と複雑さ、そしてこの解析を実践することができる人材の不足が挙げられる。極めて高次元の情報を大量に取得することが可能となって現在のライフサイエンス研究では、従来取り組まれていた生命科学等の理解のためのバイオインフォマティクスに留まらない、研究の効率化・高精度化のためのインフォマティクスの技術と理論を開発することは重要である。本論文は、創薬研究の中の一つのプロセスである化合物スクリーニングに焦点をあて、セルベースアッセイから得られる大量のイメージデータから得られる新しいタイプの生命情報である細胞表現型情報「細胞形態情報」を研究効率化に活用するための解析技術および解析理論の開発に取り組んでいる。

第1章は序章として、ライフサイエンス研究から得られる高次元情報の最新動向、高次元情報を活用した創薬研究の現状と課題、そして近年の創薬スクリーニングに求められている新技術の課題と可能性についてまとめており、最新の創薬研究におけるインフォマティクスの活用例が総括されている。河合君は本論文でまとめた研究以外にも複数のインフォマティクス活用研究を実践しており、その成果と創薬研究における意義について述べている。

第2章は、過去には細胞自身の品質管理などに応用されていた「細胞形態情報解析技術」を初めて創薬スクリーニングのモデルケースとして神経成長因子（Nerve Growth Factor：NGF）の誘導薬剤候補分子の評価系を構築し、これをインフォマティクス解析の応用によって効率化した事例を記している。近年、神経疾患は重要な創薬開発対象疾患であり、多くの研究が遂行されているが、神経細胞を用いた細胞評価系の多くはテクニカルに難しく、また培養工程や培養効率の低さから探索効率が低い。河合君がモデルケースとして取り上げたモデルアッセイ系も、長期間（5日間）のアッセイを2種類の細胞を併用して行うものであった。河合君は、同研究科で合成系の確立された天然化学分子 LyconadinB の評価系を構築した後、その感度および効率性

を検証し、細胞画像を用いた細胞形態情報解析を導入することによって、通常評価対象となる PC-12 細胞ではなく、NGF を産生するアストロサイトーマ細胞の形態特徴量を定量化し、実験開始後たった 9 時間で薬剤候補分子の機能性を 85.7% の精度で予測評価できることを示し、スクリーニング工程を 13 倍短縮できることを示している。

第 3 章では、第 2 章で構築した細胞形態情報解析のアルゴリズムに加え、全く新しい高次元情報の可視化技術を開発し、抗がん剤候補分子の作用機序を、高次元細胞形態情報を「軌跡」として用いることで定量プロファイリングすることができることを示し、新規薬剤候補分子（特に抗がん剤）の解析手法としての開発について記している。これは、従来では多くの場合エンドポイントアッセイでしか評価されることがなかった抗がん剤等の評価系を、リアルタイムに得られる細胞画像からの高次元情報処理で評価しようとするものであり、候補分子の経時的な薬効作用、濃度依存性、細胞特異性などの複数かつ高次元の評価結果を可視化し、定量的なスコア評価可能な解析法へと改良した研究成果である。本研究より、NCI60 がん細胞パネルの 5 種類のがん細胞を用い、9 種類の抗がん剤の作用機序を細胞画像のみを用いて予測精度 87.5% の高精度でプロファイリングできる可能性を示している。

第 4 章では、細胞形態情報解析における「形態指標パラメータ」という極めて新しい高次元の情報量解析の手法として、情報の構造化理論の適応を検証している。情報の構造化解析は、様々な情報科学の分野に近年適応されつつあるが、細胞画像から得られる細胞形態情報について応用した例は極めて稀有である。そもそも細胞画像から得られるバイオデータは、バイオイメージインフォマティクスという分野としても全く新しいタイプのインフォマティクス技術を必要とする対象として認知されつつあるが、河合君はこのような新しいタイプの高次元情報の性質を新しいアルゴリズムの導入によって解析・分析し、その解析における重要な課題点であるデータの断片化と解析のブラックボックス化を防ぐ手法として開発している。

第 5 章では、まとめとして各章の総括と、高次元情報のインフォマティクス技術が今後の創薬研究開発にもたらす可能性についてまとめている。

本論文は、細胞形態情報解析という新しいライフサイエンスデータの創薬研究効率化への可能性を示す複数の解析技術および解析理論を、細胞培養・生物統計・バイオインフォマティクスなど複数の学術分野を横断した極めて先鋭的な知識と技術の融合によって構築しており、次世代を担う工学的創薬科学研究の発展に大きく寄与すると考えられる。よって、本論文の提出者である河合駿君は、博士（創薬科学）の学位を受けるのに十分な資格があると判断した。