

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 今井 祐太

論 文 題 目 創薬・医療支援のための細胞画像情報解析技術の開発

論文審査担当者

主 査	名古屋大学准教授	加藤 竜司
委 員	名古屋大学教授	廣明 秀一
委 員	名古屋大学教授	布施 新一郎
委 員	名古屋大学助教	蟹江 慧

論文審査の結果の要旨

今井祐太氏の提出論文「創薬・医療支援のための細胞画像情報解析技術の開発」は、細胞画像から得られる様々な情報量の解析技術を、創薬研究および医療診断などの現場を支援する観点から高度に応用・発展した研究である。本研究は、創薬研究としてヒト細胞を用いた表現型スクリーニング、および、ヒト細胞を用いた再生医療等製品におけるセルバンク構築を含む細胞製造工程開発を、医療診断として希少疾患の手術方針決定のための術中組織切片診断を対象として、画像から得られる多細胞からなる細胞情報の認識・処理・モデル化技術を発展させることによって、従来の研究手法では実現不可能であった迅速・高感度・効率的・定量的なデータ駆動型支援を実現する研究開発を行ったものである。

近年の細胞工学や遺伝子工学技術の発展により、ヒト細胞は創薬・医療を支える基盤材料として極めて重要な研究対象となっている。創薬開発では、ヒト細胞は新規薬剤候補分子の探索のツールとして急速な広がりを生み出し、生体を構成するほぼ全ての種類の細胞を自在に製造・調整して、*in vitro* アッセイを実現することが可能な時代が到来した。この結果、がんなどの疾患モデルは、不死化株を用いた研究から患者由来細胞を用いた細胞モデルへ、二次元培養細胞での評価系はより複雑なスフェロイド・オルガノイドなどのモデルへと発展し、創薬開発のボトルネックとされていた動物実験による有効性・安全性の検証スタイルも置き換えられつつある。また、再生医療・細胞治療・組織工学においては、ヒト細胞は従来の化成医薬品では治療不可能であった疾患や損傷の治療を可能にする次世代の医療として期待され、既に複数の再生医療等製品が上市され、新たな治療の可能性を社会に提供している。さらに臨床現場においては、組織切片による診断や一部組織を用いた細胞診などの細胞評価を応用した高精度診断技術の発展が著しく、病気の早期発見や侵襲性の高い治療削減が進歩している。即ち、ヒト細胞を評価する技術が、創薬・医療の全分野において極めて重要な工学技術として求められる時代となっている。

しかし、細胞評価技術への期待が高まる現在においても、細胞を非侵襲的に評価する技術の発展は大きく遅れ、蛍光染色細胞画像を用いた細胞評価技術に関連する研究報告に比べ、数パーセント程度しか新規技術開発が報告されていない。結果として、現在も日々の細胞培養を世界中の研究室で支えている評価技術は、顕微鏡観察による経験と勘に基づく非定量的な目利き技術であり、データ駆動型の培養細胞状態の理解や、データに基づく細胞製造などの実現が大きく立ち遅れてきている。今井氏の研究は、このような **Labe-free** な細胞画像評価技術開発低迷の現状に一石を投じるものであり、本研究においても「創薬探索技術」「細胞製造技術」「医療診断技術」という大きく異なる3つの研究分野に向けて、細胞形態情報という新しいバイオデータを用いた新しい細胞評価技術を開拓した研究である。

本論文は、全5章で構成され、第1章では、創薬や医療における細胞利用の期待及

び細胞評価のための技術の現状と課題を整理し、課題に対する「細胞画像情報解析技術」の可能性について論じている。第2章では、(I) 創薬探索のための「細胞画像情報解析技術」の開発として、神経疾患モデル細胞を対象として、希少細胞集団の薬剤応答を高感度に評価する「細胞画像情報解析技術」の開発結果についてまとめている。この研究では、神経細胞評価における細胞ヘテロ性がもたらす Label-free 画像での評価の難しさを克服すべく、薬剤への応答を示した希少細胞集団データを細胞形態情報のみを用いて抽出する新しいイメージデータサイトメトリー技術「in silico FOCUS (in silico analysis of featured-objects concentrated by anomaly discrimination from unit space)」の開発と、これを用いた球脊髄性筋萎縮症モデル細胞における表現型スクリーニング法の構築について論じている。第3章では、(II) 再生医療等製品製造プロセス支援のための「細胞画像情報解析技術」の開発として、MSC の T 細胞増殖抑制能及び増殖率の予測技術の開発結果を行い、セルバンク構築の超初期段階画像から得られる細胞集団の細胞形態情報を用いて、MSC の T 細胞増殖抑制能及び増殖率を同時に定量事前予測する解析技術の成果について論じている。第4章では、(III) 難治性疾患の迅速診断のための「細胞画像情報解析技術」の開発として、腸管組織切片画像における神経叢及び神経節細胞核診断 AI の開発を行い、核形状診断の定量的な基準化と教育支援を実現する基盤システムの開発について論じている。第5章では、本研究を通じて開発された「細胞画像情報解析技術」の創薬・医療支援技術としての有効性と課題についてまとめ、本研究の今後の展望を論じている。

本研究を通じて今井氏は、これまでの細胞形態情報解析では統計量として処理されてきていた細胞集団における「ヘテロ性情報」の意味と処理技術の重要性を掘り起こし、新しいシングルセルデータの処理技術の開発や細胞ヘテロ性情報記述子の網羅的検証により、細胞形態情報解析技術が到達可能な細胞評価技術としての本質的有効性や汎用性を明確化した研究成果であったと評価できる。また、彼の研究成果によって、他の画像解析技術（深層学習などの情報処理・モデル化技術や、従来型の恣意的パラメータ調整を前提とした画像解析法）に対する「細胞画像情報解析技術」の有用性と複数の分野における現実課題の解決能力の差が、定量的にデータによって明らかになり、本研究手法の有効性が明確化した。このため、彼の研究成果は、細胞画像情報解析技術をより多くの研究者・企業・医師へと信頼できる技術として提供する技術基盤の大きな礎を作る研究であったと高く評価できる。さらに彼の研究成果は、在学中でありながらも複数の研究施設・細胞製造業者の実生産現場へと導入され、革新的な細胞評価技術として社会実装の道までが開かれたことから、細胞画像情報解析研究における新規分野開拓を確実に実証した大きな成果であると評価できる。

以上より、本論文の提出者である今井祐太氏は、博士（創薬科学）の学位を受ける十分な資格を有すると判断した。