

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 藤 谷 将 也

論 文 題 目

細胞培養工程の標準化に向けた
高次元細胞形態情報解析法の開発

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	饗 場	浩 文
委 員	名古屋大学教授	廣 明	秀 一
委 員	名古屋大学助教	蟹 江	慧

論文審査の結果の要旨

藤谷将也くんの提出論文「細胞培養工程の標準化に向けた高次元細胞形態情報解析法の開発」は、近年新しい医薬品として期待を集める細胞性医薬品を製造する工程において、感覚・経験などに支配された暗黙知に支えられる細胞培養技術を定量的・客観的な観点から標準化しようとするため、細胞画像から得られる高次元のデータサイエンス解析法を開発した研究成果である。

細胞性医薬品（国内においては再生医療等製品）は、新しい医薬品のジャンルであり、従来の医薬品では治療が不可能であった疾患や機能不全を治療することができる可能性を有する新しい技術である。患者もしくは優良なドナーから取得した細胞を用いるこの治療では、細胞を生きたまま大量かつ高品質に工業的に製造する技術が求められている。しかし、細胞培養という技術は約 100 年の歴史を経た今もなお、定量的に解明されていない部分が多く、熟練者の技によってなんとか支えられているような面があり、結果として細胞医薬品の製造には現在異常ともいえるコストが必要とされており、再生医療・細胞治療の実用化を大きく阻んでいる。このような工業的な製造を実現するための第一のステップは、他の製造分野と同様に標準化が必須であり、標準化によって製造の効率化、低価格化、安定化が形作られていくことが歴史では証明されている。しかし、いまだに細胞を生かしたまま製造する工程において、様々な作業、器材、試薬、培養スキルなどを定量化することは極めて難しいとされている。そこで本研究では、画像解析技術を応用してこのような細胞培養を取り巻く様々な基盤技術の「影響」を、細胞形態情報をインジケータとして定量化し、標準化しようという試みである。特に本研究は、このような「細胞画像」から得られる細胞形態の変化情報という膨大なビッグデータについて、情報解析的な観点から様々な検証を深めており、細胞から得られるデータの「新しいデータサイエンス」として「モルフォミクス」という概念を提唱するものであり、新しいライフサイエンスにおけるデータサイエンス分野を切り開こうとするものである。

第 1 章では、序論として、細胞性医薬品の発展と課題、細胞培養における標準化の必要性および、画像解析を応用した細胞評価における課題点や現状について整理している。

第 2 章では細胞形態情報解析法のデータ取得工程の基礎検討と神経幹細胞の神経分化培地評価についてまとめている。具体的には、細胞形態情報コンテンツについて統計的・情報学的観点から詳細な検証を行い、細胞形態から得られるデータの情報解析技術のデフォルト解析パイプラインを理論と共に構築している。また、その実用例として神経幹細胞の神経分化培地評価を行い、モルフォミクスのデータから細胞培地の影響をいかに定量的に解析できるかその解析技術を構築している。

第 3 章では第 2 章で示された細胞形態情報解析の有効性と妥当性をより深く検証するために、このモルフォミクス解析技術をシグナル分子阻害剤を用いた、細胞培地の

最適化研究へと応用展開している。具体的には、培地成分・細胞形態・分化度の3者の関係性をシグナル分子レベルで検証し、モルフォミクスデータがいかに詳細かつ微細な薬剤応答変化までを検出・定量予測できるかを実証している。

第4章では、モルフォミクス解析を細胞培養基材であるプラスチック製培養容器の性能評価に応用し、培養容器性能の可視化技術の開発と、トランスクリプトームデータとの相関性についてまとめている。これにより、通常は評価の指標の一切なかった培養容器の性能を定量的にマッピングする新しい解析技術を開発し、その生物学的評価との連動性についても詳細に検証している。

第5章では、モルフォミクス解析を足場材料としてのコーティングマテリアルの評価へとさらに応用し、相対的な評価になりがちであった細胞形態情報解析による評価において「ものさし」をいかに定義するかを提案・技術化しており、まさに標準化のための画像解析技術の活用事例を実現している。

本論文は、細胞培養工程の標準化に向けた実践的応用を強く意識して設計されており、標準化研究の中でも従来ブラックボックスであった「培地と足場材料の新規評価法の開発」を中心的課題として設定し、研究を遂行している。結果、顕微鏡から得られる細胞画像から高次元の細胞形態情報を抽出し、最適な解析技術によってこれを評価に使うことが、細胞培養工程標準化の一步になることを複数の事例で実証している。

細胞培養は、実は細胞性医薬品に留まらず、創薬開発研究・安全性検証など *In vitro* のライフサイエンス実験では必須の研究基盤プロセスである。しかしながら、これまでこれを支えるべき根幹技術の多くは標準化されていなかった。本研究は、このような細胞培養の実情の課題に対して、最新の解析技術を適応し、さらに情報解析から得られる「細胞形態データ＝モルフォミクスデータ」という新ジャンルのビッグデータの「意義」「リスク」「応用性」を詳細かつバランスよく評価し、各応用事例において独創性の高いアルゴリズムや解析手法を考案することで「新しい情報の新しい活用法」を提案している。本研究で検証しているような「細胞培養の基盤」を定量化し、さらにその細胞形態の情報コンテンツについて情報学的に分析した事例は極めて先進的であり、細胞の画像解析という評価技術の「情報学的根幹」を構築した研究論文であると言える。またその研究応用の広さと、一つ一つの実証研究における高度なデータ解析と実験とを連動した研究成果は、多分野融合の創薬研究例として高く評価できるばかりか、創薬の新しいジャンルである細胞医薬品が抱える現実的な大きな課題を解決することができる画期的な解決手法を提案していると評価した。

よって、本論文の提出者である藤谷将也くんは、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。