

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 吉 田 啓

論 文 題 目

iPS細胞製造における  
画像評価を用いた品質安定化の研究

### 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	人 見	清 隆
委 員	名古屋大学准教授	小 坂 田	文 隆
委 員	名古屋大学助教	蟹 江	慧

## 論文審査の結果の要旨

吉田啓くんの提出論文「iPS細胞製造における画像評価を用いた品質安定化の研究」は、再生医療研究および創薬開発において注目を集めている人工多能性幹細胞（induced Pluripotent Stem Cell: iPS細胞）の実用化において急速に社会からの要請が高まりつつある細胞の製造工程安定化のための細胞評価技術としての細胞画像情報の活用技術について研究した成果である。

iPS細胞は、その多分化能と高増殖能から「治療や創薬のための様々な細胞を自在に作り出せる細胞源」として極めて画期的な細胞制御技術の結晶である。しかし、iPS細胞はその大きな可能性と共に、培養成功率・安定性の制御の難しい細胞としても知られ、現実のiPS細胞バンクの製造や、iPS細胞を用いた製造工程の安定的な運用の実現のためには、大きな現実的な課題が横たわっている。その根源的な難しさは、生かしたままで細胞を培養、製造、管理しなければならないという点であり、化学合成品などの製造とは大きく条件が異なる。このように製造のコンセプトが違うとき、細胞製造の現場は「化学合成の分子やたんぱく質」といった生き物ではない分子の製造で培った製造安定性のためのノウハウやルールが全く適応できないという現実が細胞製造の現場では大きな問題となっている。この中で、我々の研究室では細胞画像解析を応用することで、培養中の細胞の評価、および、細胞を培養している工程のモニタリングが可能であることを報告して来た。本研究は、このような背景を受け、iPS細胞の製造工程において、画像で品質をチェック・モニタリングできるだけでなく、そのチェック・モニタリングの結果をいかにフィードバックして培養を安定化することができるのか、細胞画像評価技術をより深く検証している。さらに、iPS細胞培養の現場で生じる「通常通りの製造工程の中で生まれるわずかな異常」を、いかに高感度かつ定量的に評価・予測できるかという例として、わずかな手技のブレや、わずかな形態の異常がどのように培養中の細胞に影響を及ぼすか、実用的かつ現実的な課題を設定し、これを情報解析的だけでなく、生物学的にも検証・考察している。

第1章では、序論として、iPS細胞製造の課題と画像評価を用いた解決法の提案を行い、iPS細胞だけに留まらない画像解析と品質管理の実情と課題について専門的な視点から深く課題抽出を行っている。

第2章では、画像解析というツールの応用例として、「細胞製造プロセスをいかに設計するか」を設定し、画像評価技術から得られる情報をいかに活用すれば「製造を安定化できるか」を検証している。特に、これまできちんと定量評価されていなかった「培養のテクニックやスキル」を極めて工学的に定量化・モデル化し、どの要因を最小化することが工程管理幅の制御につながるかを工学的に深く検証している。特にコロニートラッキング技術を培養工程のモニタリングに適応することで、モニタリングができるという事実よりも、工程の改善・標準化が可能となることを定量的なデータから明示する実証検証を行っている。

第3章では、細胞製造プロセスにおいて生じる可能性のある「極めてわずかな逸脱」をいかに画像解析で検出できるかに取り組んでいる。実際の細胞製造の現場では、このわずかな逸脱こそが、想定しにくいリスクとしてつねに製造の安定化を脅かしている。本研究では、画像解析で検出可能なわずかな逸脱細胞を、クローニングを通じて深く生物学的に掘り下げることで「どんな逸脱が生じる可能性があるのか」という製造工程不安定化の要因を生物学的に解明している。また、コロニー解析データに存在するノイズの正体を突き止め、新しい解析法を考案することによって、このわずかな逸脱細胞を高感度に検出できる手法を開発するに至っている。

第4章では、第2章と第3章を通じて得られた結果・考察を踏まえて本博士論文の総括を述べ、iPS細胞製造に画像評価技術を導入することで、細胞製造プロセス内でのどのように細胞品質の安定化が実現できるか今後の可能性と期待についてまとめている。また、本研究を通じて明らかになったiPS細胞の画像を解析する上での特有の課題、および今後必要な解析方法について述べた。さらに、画像解析を用いた細胞品質評価の有効性が報告されている間葉系幹細胞の画像の特徴についても触れ、iPS細胞の画像から得られる特徴との違いを整理し、画像評価を用いた細胞品質評価の全貌についてまとめている。

iPS細胞培養における「製造の難しさや課題」は、細胞製造の実用化・現実化を左右する極めて大きな課題でありながら、iPS細胞のメカニズム解明や樹立方法の研究に比べて研究者が極めて少ない。しかし、創薬の研究において、コンセプトとして生み出された医薬品のシーズは、現実的に上市され、より多くの患者を救ってこそ初めて本当の医薬品として社会貢献する。言い換えれば、iPS細胞が現実的なコストと安定性で供給できる技術が生まれなければ、iPS細胞が持つ大きな可能性が患者に届くことは無い。本研究は、このような創薬の製造現場における課題でありながら、いまだにそこに解決案や生物学的検証事例が無い実情に深くメスを入れるものであり、同時に細胞画像解析として発展しつつあるこの解析コンセプトを、「製造工程の改善・安定化」へと利用可能であることを、細かい実験条件、詳細なデータ解析、生物学的な評価を融合させて明示するものであり、希少な研究事例であるとともに、その研究コンセプトの独自性、および、情報解析と幹細胞評価技術を高度に融合させた研究成果は、多分野融合を実践する創薬研究として高く評価できると考えられた。

よって、本論文の提出者である吉田啓くんは、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。