

## 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 白 井 和 英

論 文 題 目

細胞品質管理に向けた画像解析再現性向上のための研究

### 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	大 嶋	篤 典
委 員	名古屋大学教授	本 多	裕 之
委 員	名古屋大学助教	蟹 江	慧

## 論文審査の結果の要旨

白井和英氏の提出論文「細胞品質管理に向けた画像解析再現性向上のための研究」は、近年産業化の進む細胞製品製造業および細胞製品を用いた創薬開発、再生医療、細胞治療、バイオ医薬品製造、個別診断、安全性研究などの多岐にわたる細胞研究において、細胞の非破壊的な品質評価および管理技術として注目を集める画像解析研究において、評価・診断技術としての再現性向上を目指した新たな視点で新規技術開発を行った研究成果である。

ヒト細胞は、創薬スクリーニングにおける細胞アッセイや再生医療等製品における重要な材料であり、工業的な大量生産に対する急速な需要に応じるように、その医薬品・医療グレードの製品としての品質管理技術の実現に期待が高まっている。しかし、細胞は高いヘテロ性を持って常に変化する生モノであり、培養時におけるその挙動と制御パラメータについては未だ不明点が多いため、長く複雑な培養工程を通じて品質をコントロールすることは現在もまだ技術的に難しく、歴史的にも「最も工業生産の難しい新しい製造理論を必要とする分野」とされている。

このような品質管理の難しい製造プロセスでは、近年 Quality by Design (QbD) という品質管理のアプローチに注目が集まっており、プロセス全体としての同等性を証明し、複雑な工程の重要パラメータを理解するためのインプロセス計測に対して、期待と重要度が高まっている。多くの工業製品のプロセスモニタリング技術として実績の高いイメージング技術は、培養中の細胞を非侵襲的かつ効率的に監視・計測できるモダリティの一つであり、細胞製造工程における品質管理技術として、また QbD を実現する先端的工学技術として現在最も注目を集めている。

細胞の観察は、細胞培養の有史以来細胞の品質をモニタリングする上で重要な作業であることが知られていたが、現在においてもその作業は感覚と経験に依存した職人技となっている。このような人の作業を、先端的工学技術で置き換えようとする試みが細胞品質評価の分野では進みつつあり、顕微鏡画像から得られる細胞の高次元の特徴量を人工知能 (Artificial Intelligence : AI) 関連技術である機械学習と融合することで品質管理につなげる試みが行われており、白井氏を含む名古屋大学・加藤らの研究グループの解析技術は先端的技術として産業的に活用され始めて来ている。

このような細胞製造における品質管理技術を目的とした画像解析では、連続的かつ自動の品質管理を実現し、施設間の品質管理技術の同等性・安定性を保証するため、『解析再現性』の実現が極めて重要である。しかし、画像解析が工業応用されている他の分野の評価対象と比較して、そもそも培養細胞は多様性が極めて高く再現性の制御が難しい対象である。このため、細胞解析研究事例の多くは、工業的な品質管理の観点からは考えられないほど限定的なデータに対し、恣意的な解析を適応しているケースが多く、解析再現性や解析技術のロバスト性についての議論が行われることはほぼ皆無である。即ち、細胞画像の解析研究の多くはまだパフォーマンス的な検証が多

く、製造現場での実運用を見定めた『解析再現性』は議論されたことが無く、チャンピオンデータばかりが声高に叫ばれる分野であった。しかし一方で、近年は様々な細胞評価計測機器の技術発展が進み、以前は研究者の手動でのみ行われてきた細胞評価が機械化・自動化され、膨大な細胞データ（特に細胞画像）が得られる時代が到来している。さらに画像解析アルゴリズムの分野では、AI 関連技術である深層学習などの画像解析に高い性能を発揮する技術などが急速に発展しつつあり、解析技術としてもより高度かつ客観的な解析を実現できる技術プラットフォームが整備されつつある。

即ち、白井氏は本研究論文で、これまでメスが入れられたことの無かった「細胞画像解析」における『解析再現性』をいかに理論的もしくは技術的に克服することができるかの証明に挑戦しており、細胞画像解析の根幹的客観性の課題を解決する可能性を初めて定量的かつ網羅的に検証した研究であると言える。本研究では、細胞画像解析フローを、工業製品製造におけるプロセス管理と再現性向上の取組になぞらえて分解し、影響度が高いながらもこれまで他の研究で一切再現性の検証がなされたことの無いプロセスについて、再現性向上を実現するため新規解析方法を開発している。

本論文は、全4章で構成され、第1章では、昨今の情報科学分野における画像解析技術の進展と、その技術の応用先である細胞画像解析の現状、および、細胞製造工程における画像を用いた品質管理技術の可能性と課題を整理している。第2章では、画像解析ワークフローにおける『画像中の細胞領域認識』のステップの解析再現性を最大化するための「細胞認識処理」のスコア（**Recognition Fitness Deviation : RFD**）の開発を行っている。第3章では、細胞画像撮影の機械化・自動化技術と細胞品質管理との融合性を高めるため、『細胞画像のクオリティチェック』を自動化するための深層学習モデル **Generative Adversarial Networks (GANs)** の有効性を検証している。第4章では、上記内容を総括するとともに、細胞品質管理のための画像解析における再現性向上技術の将来展望と技術課題について論じている。

本論文は、従来一切定量的に評価されたことの無かった細胞画像解析フローの各プロセスの「再現性」を定量的に分析し、各プロセスの課題を「新しい網羅的評価指標導入」および「先端的深層学習アルゴリズムの適応」という2つのアプローチから実現しており、世界で初めて医薬品・医療機器グレードの細胞品質管理技術に必須とされる細胞画像解析の学術的基盤を構築したことに等しい価値があると評価できる。また彼の開発した理論およびコンセプトは、細胞画像解析を極限的に客観的かつ自動化できる可能性を示すものであり、新しい創薬開発研究を大いに加速する技術開発であるとも高く評価できる。

よって、本論文の提出者である白井和英氏は、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。