

2017年度 生物工学奨励賞（照井賞） 受賞



画像情報処理を用いた
再生医療用製品製造工程における
非破壊的品質管理技術の開発



加藤 竜司

Development of Image-based Informatics
as Non-invasive Quality Control Technology
for Controlling Regenerative Medicine Product

Ryuji Kato (*Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, Furocho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601*) *Seibutsu-kogaku* **96**: 121-128, 2018.

再生医療の発展と産業化

再生医療とは、ヒトの細胞が持つ「再生する能力」を人為的に活用することによって疾病の治療や予防を行おうとする新しい医療である。この新しい医療の大多数では、ヒトの細胞が治療用の材料となる。

そもそも細胞は、1970年代より重要なライフサイエンス研究用の材料として、基礎研究から創薬研究に至るまで広く利用されてきた。近年の細胞科学の発展により、我々は、革命的な治療効果を期待できる「医療用材料としての細胞」を自在に作り出し得る新時代へと突入しつつある。

再生医療は、単なる新しい医療技術としてだけでなく、この実現を支える周辺産業を活性化する可能性がある。再生医療において用いられる、あるいは、次々世代の医薬品として用いられる“細胞製品”が広く普及するために、さまざまな周辺技術やサービスを巻き込んだ多様な業務活動の活性化が必須と見込まれる。たとえば、大量の細胞を製品として流通させるためには、多くの工業製品の歴史が示すように、手作業にて賄われている細胞培養が機械化・自動化されることが予想される。これまでは別産業として発展してきた多くの製造業メーカーにとって、細胞製造という業態は新しく大きなチャンスと

考えられている。事実、細胞を培養・評価するための装置・機器・機材・試薬などに関わる技術開発に多数の異業種メーカーがすでに参入してきている。

我が国では、再生医療推進法（2013年5月）を皮切りに、医薬品医療機器等法（改正薬事法）（2013年11月）、再生医療等安全確保法（2013年11月）の施行によって、「医薬品」「医療機器」とは別の「再生医療等製品」という新しいカテゴリーが創設され、細胞培養加工の外部委託が認可されるなど、新しい市場と産業が生まれやすい土壌が整備されつつある¹⁾。

現在の再生医療は、サイエンスと工学が融合する研究領域としての急速な発展のみならず、産業化を見据えた企業とアカデミアの融合の急加速によってさながら「産業革命」のような様相を呈している。

再生医療のような「生き物を対象としたものづくりと産業化」において、生物工学はまさに根幹を担うべき学問である。再生医療はまさにサイエンスと工学の融合による産業化の渦中にあり、これまで多くの社会実装を具現化してきた生物工学の歴史に学んだ視点と研究アプローチが強く求められる。

筆者らは、再生医療で用いられる細胞製造のための工学的技術開発として、培養細胞の顕微鏡画像を用いた非破壊的品質評価技術を開発してきた。本稿では、その研

著者紹介 名古屋大学大学院創薬科学研究科基盤創薬学専攻（准教授） E-mail: kato-r@ps.nagoya-u.ac.jp

究成果の一部について紹介するとともに、再生医療の実用化に向けた生物工学的研究の意義と可能性について論じる。

細胞製品における品質管理の難しさ

再生医療で用いられる細胞は、長期かつ複雑な生体外での培養プロセスを経て生産されることが多い。細胞は、その由来（患者の個体差や組織部位）の影響のみならず、人為的な培養工程の影響を受けてしまうため、化学物質や工業製品などの製造とはまったく異なる類の品質管理の難しさを有する^{1,2)}。

細胞を製造対象物として品質管理を考えると、ここには大きく三つの難しさが存在する。

第1の難しさは、製品となる培養後の細胞を「傷つけてはいけない」ことにある。再生医療用の細胞は、貴重な治療用材料そのものである。従来、細胞科学を支えてきた多くの評価法は侵襲的であり、最終製品として出荷されるべき細胞そのものを評価することに適していない。

第2の難しさは、細胞の「変化に富む特性」である。そもそも生モノである細胞は、常に増殖・変化しており、均質な材料として評価することが難しい。このため、細胞集団をバルクとして十把一絡げに数値化するような評価方法では、見落としが多くなってしまう。

第3の難しさは、細胞に求められる「品質特性のバランス」である。医薬品としての側面を持つ再生医療用製品にとって、安全性はきわめて重要な項目であり、無菌性や造腫瘍性などが品質管理項目として注目されることが多い。しかし逆説的には、医薬品はリスクとベネフィットとのバランスをとりながら、より多くの患者のもとへと届くことによって意義の生まれる製品でもある。すなわち、安全性に配慮しているが1品作れるかどうかは時の運、というような芸術品は製品として製造できない。また、1品の価格が数千万円という製造コストでは、多くの患者を救う製品とはなり得ない。すなわち、安全性と同時に、製品製造における「安定性」と「効率性」という品質を実現する品質管理技術が必要である。

細胞観察の目利き技術の工学的実装

2004～2006年、筆者は名古屋大学医学部における臨床再生医療の現場において、臨床用細胞加工施設の立ち上げに従事した。ここで直面したのは、細胞を製造対象と考えた時の「新しい品質管理テクノロジーの必要性」であった。ここで筆者は、細胞培養を現場で支える「培養技術者の技」に着目した。

細胞培養の有史以降、現在に至るまで、培養細胞の品質チェックは、顕微鏡観察による「目利き」によって賄

われてきた。顕微鏡下において見られる「細胞の形や数の変化」は、細胞そのものの性状を表すだけでなく、培養作業の微調整や患者の来院スケジュール調整を判断するための示唆に富む情報を与えてくれる。事実、「細胞の形」は、細胞培養の教科書でも培養制御のための重要な指標とされており、世界中の研究・医療施設における細胞培養を日々成り立たせてきた歴史と実績のある情報である。

培養工程をプロセスとして捉えるとき、プロセス中の変化をセンサーなどで数量的に計測・把握し、得られたデータから現象をモデル化することでプロセスを理解し、製品製造の品質管理や向上につなげるのは、生物化学工学の基本的アプローチである。筆者はこの精神に基づき、培養細胞の観察から得られる『視覚情報の定量化』と、目利きの技と考えられてきた『経験則のモデル化解析』によって、工学的品質管理技術が構築できるのではと着想し、培養技術者の目利き技術を各種テクノロジーで工学的に実装することを試みた(図1)³⁾。

細胞観察という作業を工学的に大きく分解して考えると、「目を向ける＝イメージングによる計測」「見極める＝画像情報処理」「判断する＝知識情報処理」の三つの作業テクノロジーから成ると考えられる(図1)。

近年、イメージングによる計測技術と画像処理技術の発展は著しく、高度な解析機能を有したハードウェアとソフトウェアが急速な進化を遂げている。特に、蛍光染色した細胞画像の撮影・解析技術は、培養容器内におけるすべての1細胞について、それらの個数や形状はおろか、細胞内小器官の特徴や局在に至るまで、他の分子生物学的手法では得られなかった解像度での情報を計測することを可能にした。このような高次元の情報を得る細胞の表現型解析は、ハイコンテンツアナリシス (high content analysis: HCA) 技術として創薬開発の現場を席卷している⁴⁾。

一方で、非染色の細胞画像イメージング技術は、可視化を最終目標として開発されることが多く、定量的な計測技術には至っていない。これは、染色によって「答えが明確な」蛍光染色画像と比べ、位相差や明視野の顕微鏡画像からは視野中のどのエリアが何かを示すか「明確な答え」が得られ難いことに起因する。ここに、染色画

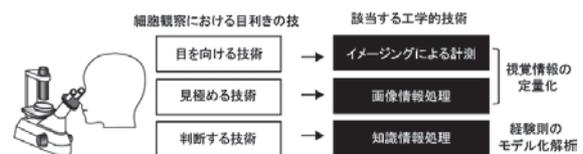


図1. 細胞観察技術の工学的解釈

像に比べ、非染色画像において人間の技が秀でる所以がある。

「明確な答え」が得られ難い要因として、まず、細胞の目利きは、容器内を観察する作業において、きわめて効率的に特徴的な細胞を発見している点があげられる。たとえば、単純に撮影操作を機械化すると、すべての区域の撮影はできても、各細胞にピントを合わせることは難しく、表面の気泡などに起因する画像のムラもすべて記録してしまう。また目利きは、視野の中に存在する細胞の輪郭が曖昧であっても、これを頭の中で補完して形状として理解し、細胞1個1個を識別している。しかし、その識別感覚は絶対値では表せないファジーなものであるため、機械的にプログラムすることが難しい。すなわち、目標とすべき人間の判断そのものが数量化しにくく、よって機器による認識性能を向上させるのが難しいのである。

このような状況打破の一例として、筆者らは細胞画像情報を解析するための基盤技術として「細胞計測データのクレンジング技術」を開発している(特許第5745290号)。

これは、「画像処理の高精度化」によって正確な細胞計測を実現するという、従来取り得る方針を捨てたコンセプトと言える。画像処理での高精度認識は目標値設定がきわめて難しく、特定の画像へと過学習してしまう傾向があった。そこで筆者らは、スループットの高いイメージング技術から得られる大量の画像データをふんだんに使い、通常の画像処理から得られた「細胞データ」の中にある「本当に良いデータ(真に細胞の形状を計測できているデータ)」を高速に洗い出す「データ処理による解析全体の高精度化」というコンセプトを採用した。結果、人が約二週間かけて処理して得ていた細胞計測データを、数分で得られる技術基盤(image auto wash method: IAWM)(図2)が構築された。ここで用いた画像における観察対象物(オブジェクト)の累積曲線を用いる分画アルゴリズムは、粉体工学⁴⁾における粉体特性の扱いを応用したものであり、このアルゴリズムにより、二値化の閾値設定という恣意性が高くなりがちな処理操作から筆者らは完全に開放された。

知識に基づいて判断する、という熟練技術者の感覚や判断を知識情報処理技術の活用によってモデル化する多くの取組みが、生物学では、実用化をたぐり寄せる強力な手法として成功してきた⁵⁾。

細胞の目利きの判断には、形状のパターンの記憶と、パターン出現時の経験(実験の成功や失敗)とのつなぎあわせという学習プロセスが「経験値」として存在する。経験した引き出しが多ければ、高度かつ柔軟な判断が可

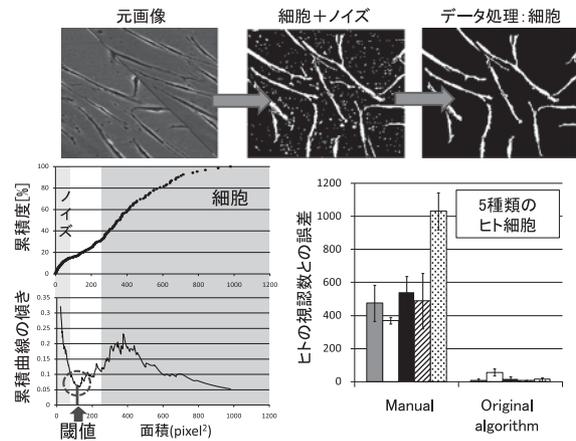


図2. 細胞データとノイズデータの閾値自動探索アルゴリズムIAWM

能となり、記憶の細かさは判断の精度へとつながる。この作業の実装には、人工知能(artificial intelligence: AI)関連技術の一つでもある機械学習技術の応用が有効である。また、曖昧かつ茫洋としがちな記憶情報は、数値化されたデータベースとして整備することで、蓄積する知識をフル活用できる可能性を大いに高められる。

生物学におけるプロセスデータの蓄積とモデリングの本質的な目標は、「貯まったデータの中だけで何かを言う」ことではなく、「普遍的な現象論を導き出す」ことである。すなわち、計測データである画像情報の「何が本質なのか」、そして、「科学的になぜ品質が評価できるのか」を解明することであると考えられる。

以上のことから、筆者らは、作業を工学的に分解し、テクノロジーとして何が不足しているかを洗い出すとともに、目利きの技が用いる「細胞画像情報」について情報学的かつ生物学的に検証する研究を進めた⁶⁻¹¹⁾。

細胞画像の高次元特徴量としての変換

培養中の細胞の画像には、さまざまな情報が含まれており、目利きはこれらを高度に多変量として組み合わせ活用している(故に言語的に知識の表記が難しい)。また、生細胞を非染色で撮影した画像では、染色画像(固定操作などにより死滅した細胞の画像)からは得ることができない「経時的な細胞の変化」を含む情報を計測することができる。結果、非染色画像からは1サンプルを表記する記述子として、膨大な量のパラメータを得ることができる。

筆者らは、細胞の画像から得られる情報として、さまざまな記述パラメータを算出することが重要であることを見だしており、そのいくつかの例について紹介する。

細胞の画像情報解析において筆者らが注目したのは、「細胞形態」に関わる複数の計測パラメータを組み合わせ

せる重要性である。

この例として、臨床で得られた患者細胞の7日後の増殖率について、細胞形態パラメータを用いた予測モデル (fuzzy neural network) の性能について示す (図3)。結果、人間が思いつくような「単一指標」では、さまざまな患者のバリエーションに応じた予測は難しいが、機械学習による変数選択を経た「最適な3指標の組合せ」を用いた場合では、高い予測精度が得られることが明らかとなった。

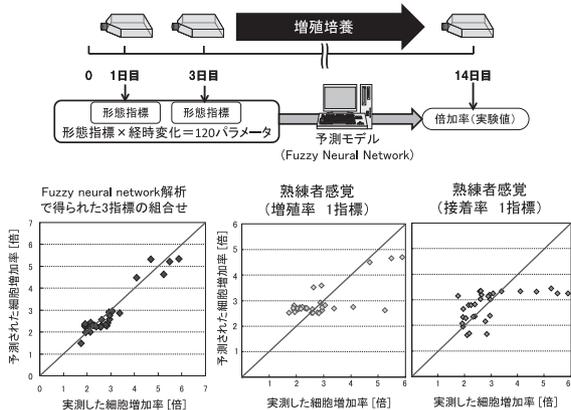


図3. 細胞増殖率予測モデルの精度比較

細胞の形の解析研究には、研究者が興味を抱き選択したパラメータを用いた相関分析が多く見られる。しかし、人間が思いつくようなわずかな数の遺伝子によって生体現象の説明が難しいように、恣意的なパラメータ選択により得られるモデルは最適ではない可能性が高い。本研究は、機械学習のような客観的な情報解析が、細胞の画像情報と品質とのモデリングには重要であることを示唆する。

また、筆者らの解析で見えてきたことは、画像情報を「細胞集団のバイオロジー」と捉え、意味を持つ情報として記述することの重要性である。筆者らは、画像記述子の一つの例として、「細胞の集団分布」を記述する重要性を発見している。

この一例として、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた場合の通常培養細胞と過継代細胞との脂肪分化成功度の差について示す (図4)。通常であれば、約2週間以上の分化培養後に行う染色でしか分化の程度を知ることはできないが、「細胞の大きさ」という形態指標について集団分布のヒストグラムを描くと、大きくストレスを受けた細胞集団はたった3時間後に大きく異なる集団分布を示すことがわかった。

このような細胞集団の記述は、個々の細胞が「大きい」

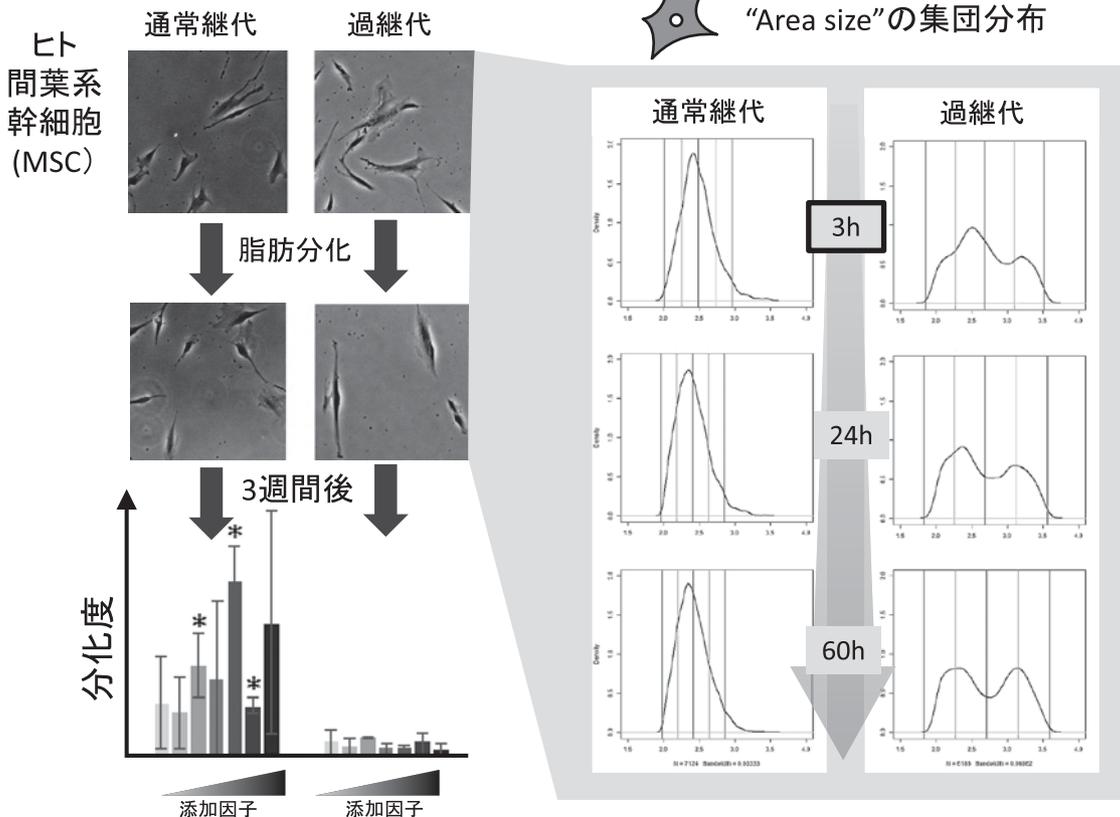


図4. 過継代による細胞品質劣化と細胞形態情報 (集団分布) との相関性

「細長い」などという形態を表すパラメータとは、また異なる生物学的意味を表現することが可能で、細胞集団のヘテロ性の増大といった解釈がなされ得る。筆者らのこれまでの解析では、間葉系幹細胞などにおいては特に、この「細胞集団に生じた変化」というパラメータが、品質変動の予測に重要なパラメータであることが確認されている。またこの細胞集団の記述子は、集団の時系列的変化といったパラメータへも拡張でき、非染色画像ならでの「リアルタイムな変化」の記述に有効である。

細胞は、時期や方法によっては、一定エリア内で互いに接触・接着し、高い密度で存在する「コンフルエントな」状態で培養される。この状態で細胞は、増殖よりも成熟などに向かってエネルギーを使うことが知られており、多くの幹細胞の分化誘導プロトコルではこの状態を開始状態としている。また、ES (embryonic stem) 細胞や、iPS (induced pluripotent stem) 細胞などの増殖性のきわめて高い細胞では、シングルセル由来の細胞が密集した「コロニー」を形成して増殖し、コンフルエントな状態とほぼ類似した画像情報が得られる。

この状態の細胞は、あまりにも高密度化しているため、個々や境界の判別は難しく、画像解析によって細胞輪郭を正確に計測するのはきわめて難しい。さらに、多くの細胞は密集していることから個別の細胞形態にはバリエーションが少なく、上述した「細胞の輪郭の情報」などの活用は難しい。

筆者らはこのようなコンフルエント細胞の状態を表現する記述子の一つとして、「細胞配向のヘテロ性情報」というパラメータを提案している(図5)⁷⁾。画像は、輝度という情報を有するピクセルで構成されているが、一定の輝度を有するピクセルの配向性情報からは、「密集した細胞がどんな向きに揃っているか」を数値化することが可能となる。筆者らは、この単位面積当たりの配向性が揃っている方が、配向性が崩れている(配向性のヘ

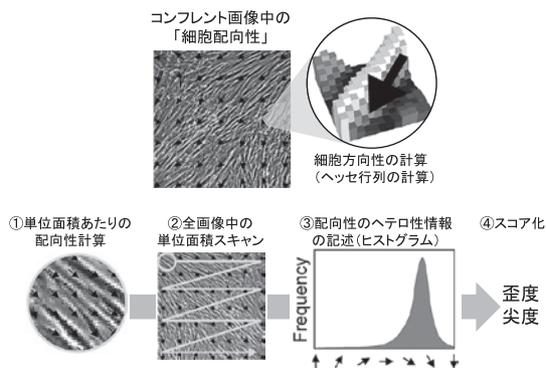


図5. コンフルエント画像を記述するパラメータ：細胞配向のヘテロ性情報

テロ性が高い) ものよりもストレスを受けていないことを見いだした。コンフルエント画像を評価する画像パラメータとして、これに類似する画像解析例はこれまでにない。

細胞画像から得られる特徴量の活用と意味

培養中の細胞の画像からは、上述のようにさまざまな形態や状態を記述するパラメータを抽出することができる。同時に画像解析を行ったサンプルそのものを、目的としている品質や活性の計測へと興じると、各パラメータが示す「計測情報」に紐付けられた「実験結果」を得ることができる。

計測情報が実験結果に対して何かしらの説明力があると仮定すると、機械学習の考え方にに基づき「計測情報(説明変数)」から「実験結果(目的変数)」を予測するコンピュータモデルを構築することができる(図6)。これを筆者らは「細胞形態情報解析」と呼び、再生医療用細胞製造工程における品質管理技術としての可能性を見いだしてきた。

この一例として、ヒト骨由来間葉系幹細胞骨分化能を、培養中の細胞画像情報のみから予測した例を示す(図7)⁸⁾。分化培地における細胞形態情報を説明変数と

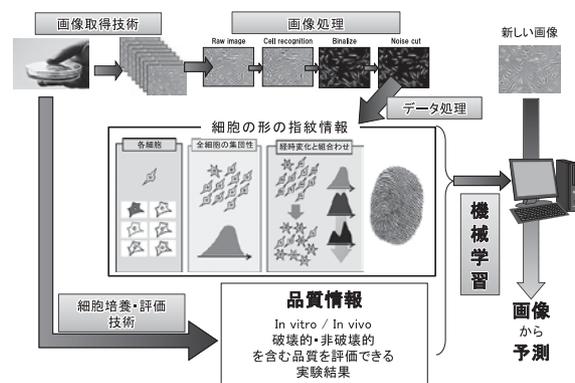


図6. 細胞形態情報解析のコンセプト

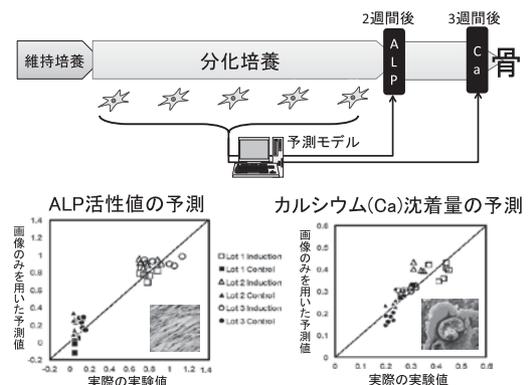


図7. 細胞形態情報解析を用いた骨分化予測

して、骨分化の後期マーカーであるカルシウム沈着量(アリザリンレッド染色度合い)を予測した例を示す。結果、画像中の間葉系幹細胞の形態情報の経時的变化のパラメータのみを用いて、将来の骨分化ポテンシャルが予測できることがわかった。

この研究でもっとも重要であったことは、大量に得られる経時的な細胞形態情報の中で、「何がもっとも重要であったのか」という知見である。得られた大量の画像情報から、「撮影時期の探索」「撮影量の探索」「撮影間隔の探索」を網羅的に解析した結果、質予測に本当に必要なのは「初期3日間の情報」と「48時間間隔程度の画像蓄積」であることが示唆された^{8,9)}。すなわち、ひたすら画像を蓄積するのではなく、検出力の大きな時期に限定して、メモリおよびコストを節約した実用的な画像品質予測が可能であることが示されたと言える。

さらに筆者らは、細胞の形における「個人差の影響」という課題についても、同様に網羅的なサンプルデータの組合せ検証によって考察を深めた。結果、細胞の形態情報には「患者由来の特色ある情報」が含まれていること、故に品質予測モデルに「一部でも本人の細胞形態情報を取り込んだモデル」の方が、過去の他人の細胞形態情報のみで構築したモデルよりも予測精度が高いことを発見した^{8,9)}。

このように「実際の現場」で、どれだけロバストなモデルを、どれだけのコストと効率で作れるかという検証は、このような新規評価手法が細胞培養工程に導入されていくには重要である。

この一例として、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞における過継代による多能性分化能の劣化を、画像情報のみから予測した例を示す(図8)¹⁰⁾。DMEM培地などの安価な培地における増殖培養期間中の画像から得た細胞の形態情報を説明変数として、①骨分化能としてのアリザリンレッド染色度合い、②脂肪分化能としてのオイルレッド

染色度合い、③軟骨分化能としてのアルシアンブルー染色度合い、④倍加時間、についての「実測値の変遷(グレー・ひし形)」と「予測値の変遷(黒・四角)」について示している。

結果としての品質予測は、目標とする品質項目によって精度が異なっていた。詳細な解析の結果、その大きな原因は「答えとして用いる実験結果のSN比の大きさ」であることがわかった。言い換えると、SN比が小さい(そもそも評価手法としての安定性が低い)結果を使っても機械学習では良いモデルは作れず、SN比が大きい(評価手法として検出力と安定性が高い)結果を使えば高精度に予測ができる、という知見である。データ量や機械学習という力まかせの解析がいかに不十分であることを示唆すると同時に、データを深く理解した解析を行わなければならないということが示唆された。

さらに筆者らは、このような画像情報から得られた細胞形態変化の情報で、なぜ「過継代による品質劣化」を検出できるのかを検証した¹⁰⁾。画像解析に用いた各サンプルの網羅的な遺伝子発現解析の結果、過継代ストレスに応じて、細胞老化関連遺伝子群と細胞骨格系遺伝子群とが強い相関性を持って発現増強していることが示された。細胞形態変化が、過継代ストレスに対する生物応答を反映したものであることが示唆され、結果、細胞形態を用いた予測の妥当性が示された。

細胞画像解析を用いた培養プロセスの計測と理解

再生医療における細胞培養は、インプットとして原料である細胞と培養用資材を受け取り、アウトプットとして細胞加工製品を送り出す「製造プロセス」である。

高品質の製品製造を実現しようと考えるとき、本質的に重要なのは、アウトプットをどう評価するか、ということよりも、製造プロセスをいかにデザインするか、ということである。いかに高感度・高精度な「アウトプットの評価技術」が存在しても、実は同じ品質を安定的に製造することにはつながらない。なぜなら、「結果」ばかりを評価しても、「実行方法」が理解できていなければ何の行動も起こせないからである。

そもそも、工業化された製品は「とりあえず作ってみて、品質チェックに身を任せる」などという流れで製造されるものではない。最初から、目標の品質基準を必ずクリアするようにプロセスをデザインして製造するのである。これが品質工学などで「検査しても品質は得られない。品質はプロセスで作る」と言われる所以である。

近年、再生医療用細胞のように、品質についての厳格な定義がまだ難しい(同一性の保証方法や、品質評価手法が未だ確立していない)製品の製造には、クオリティ・

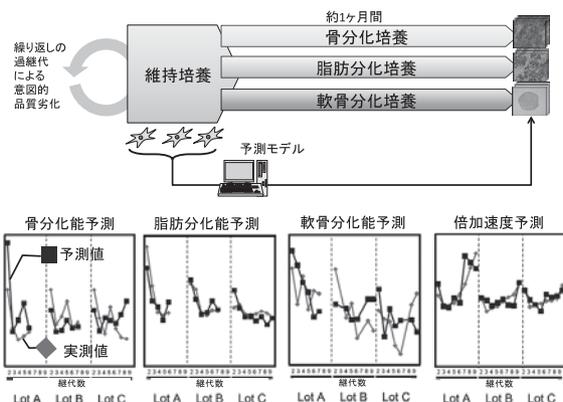


図8. 細胞形態情報解析を用いた幹細胞多能性分化能予測

バイ・デザイン (Quality by Design: QbD) という、バイオ医薬品などで導入されてきた品質管理コンセプトが重要だと考えられている。これは「プロセスの中でいつものように作れているか毎回示す」ことで、品質の保証を行おうとする考え方である。

QbDを実現しようとするとき、培養工程を徹底的に数値化し、記述・記録・解析することは重要な第一歩である。しかし、長く複雑な培養工程の多くにおいて、細胞品質に与える影響因子とその影響力の大きさは、未だに明確に整理されてはいない。このとき、細胞画像を用いた培養細胞の評価は、培養中の細胞そのものの品質を非破壊的に評価・予測するための技術であり、同時に「細胞をインジケータとして」培養プロセスそのものを数値化し、理解する一つのツールともなり得る。

一例として、ヒトiPS細胞培養における三つの培養手技（上級者の手技、中級者の手技、簡便な手技）を、細胞コロニーの形態情報のプロファイルを用いて定量的に比較した結果を示す(図9)¹¹⁾。

細胞培養には、経験とスキルが重要である。しかし一方で、そのスキルが「どのような効果をもたらしているのか」を定量的に評価した例はほとんどない。このため、多くの培養スキルは、どこが重要で、どこが不要かの線引きが難しく、不必要に様式化することや、科学的には根拠のない“おまじない”的要素が多く含まれることが多い。

iPS細胞の培養は、その後の分化培養が成功裏に行われるためにも、未分化性を適切に維持することができる操作スキルが重要とされている。そのスキルには、「コロニーの形状を顕微鏡で判別しながら異常なものを取り除く操作（掃除のスキル）」や「培地交換量を微調整して増殖性をコントロールする（培地交換のスキル）」な

どが含まれている。

本研究では、培養容器中のiPS細胞コロニーの形態を画像解析によって網羅的に数値化し、形の類似性によるグループ化を行うことで、コロニー集団の違いと経時的な変化を可視化した。結果、「未分化能が高い形(良い形)」のコロニーの増殖を最大化するには培地交換のスキルが有効だが、もしも掃除のスキルがなければ「未分化を逸脱した形(悪い形)」のコロニーまでを増やしてしまうリスクがあることを明確化することができた。逆に、スキルに頼らない簡便な手技は、良い形のコロニーの増殖は高く、悪い形のコロニーの増殖を抑えることがわかった。これは、培養操作の機械化を考えたとき、熟練者のマネは逆に制御が難しく、機械化に合った操作を選ぶ必要があることを示唆している。

以上より、培養中の画像は、培養プロセスにおける環境因子の影響を、客観的に数値化できる新しい計測技術としての一面を有していることがわかる。すなわち、細胞の画像情報処理技術には、細胞製品の非破壊検査を実現する可能性が期待されるとともに、細胞培養プロセス全体の記録と改善を担う「品質管理技術」としての可能性も強く期待できる。

おわりに

新しい工学技術の発展は、常に常識に革命を起こしてきた。初めは一部の人間しか信じていない技術も、産業利用という大きな動力を得たとき、「戯言のようなモノ」から「当たり前のなくてはならないモノ」へと価値は反転する。筆者の取り組んできた「画像情報処理による細胞の非破壊品質評価」も、再生医療が成り立つ光明が見えていなかった10年前には、「熟練者を超越することなどできるはずがない」「そんな品質管理は無理だ」「だれがそんな機械の予測を信じるのだ。細胞とはそんなに簡単ではない」と痛烈な批判を浴びることが多かった。

しかし、情報化が加速するこの現代において、情報を活用する技術は確実に常識を変えつつある。今や人工知能は、専門家の技術であった病理切片の診断や医薬品設計の指針構築にまで導入されつつある。データ活用の難しかった病院のカルテは、次々と電子化・クラウド化を遂げ、ビッグデータとして活用されつつある。自動車産業においては、「製造のためにありとあらゆるデータを連結解析する」ことが、第四次産業革命として成功しつつある。筆者の目標であり夢は、現在も潜在的に現場に存在している「細胞の品質を管理したい」というニーズに応える技術として、「当たり前のモノ」になるまで本研究を実用化することである。このため現在は、最新の人工知能技術およびクラウド化技術を導入することで、

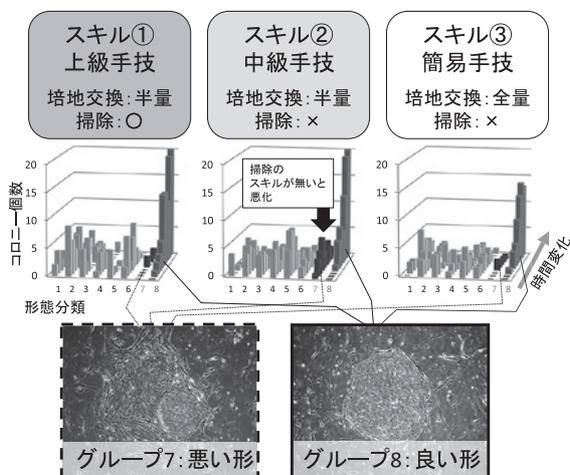


図9. 細胞形態情報解析を用いた培養手技と環境の比較

細胞の画像診断サービスを事業化することを目指して活動している。また、細胞を非破壊的に評価する技術は、創薬に欠かせない細胞アッセイ法の高度化や、臨床組織から得られる細胞の診断、バイオロジクスなど細胞を用いた物質生産における管理技術などへとつなげられると考え、新しい応用研究を進めている。

再生医療における細胞製造の実現は、まだまだ「終わりが見えないほど難しそうなお課題」が山積みである。しかし、これまで難しかったものづくりの実現こそ、大きな貢献を生み出す可能性は高い。「医療用細胞」という制御の難しい対象を扱う「ものづくりの科学」を作ること、生物工学における新しい学術的フロンティアとなる可能性があり、次世代の生物工学研究者達とこれを構築していくことを願うものである。

謝 辞

本研究は、名古屋大学大学院創薬科学研究科基盤創薬学専攻創薬生物科学講座細胞分子情報学分野と、名古屋大学大学院工学研究科生命分子工学専攻生命システム工学講座生物化学工学研究グループ(本多研究室)において行われたものです。

筆者を生物工学の道に導いてくださり、多くのチャンスと研鑽の機会を与えていただき、長きにわたり研究および教育の面でご指導・ご鞭撻を賜りました本多裕之先生(名古屋大学予防早期医療創成センター・大学院工学研究科・教授)に心より深く御礼申し上げます。また、筆者を工学研究者としての教育と、チャンスに恵まれた研究の場を与えてくださいました小林猛先生(名古屋大学工学研究科・名誉教授)にも深く御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり再生医療研究へと扉を開いて下さり、多くのご支援とご助言をもって研究の遂行を支えていただきました上田実先生(名古屋大学医学系研究科・名誉教授)、各務秀明先生(松本歯科大学・教授)、成田裕司先生(名古屋大学医学系研究科・講師)、紀ノ岡正博先生(大阪大学工学研究科・教授)には、心より御礼申し上げます。筆者を研究の道へと後押ししていただきました西野徳三先生(東北大学工学研究科・名誉教授)、中山亨先生(東北大学工学研究科・教授)に深く御礼申し上げます。また、本研究を研究当初より長きにわたって厚いご支援を頂き、研究成果の実用化にご協力を賜りました株式会社ニコンの皆様には心より御礼申し上げます。また、共同研究を通じて竹内一郎先生(名古屋工業大学工学研究科・教授)、中枳昌弘先生(名古屋大学医学系研究科・助教)、湯浅哲也先生(山形大学・教授)、姜時友先生(山形大学・教授)、佐々木啓博士、宮田博史様、佐藤理紗様、福田淳二先生(横浜国立大学・准教授)、榎本詢子博士をはじめ、多くの先生方に貴重なご助言・ご協力を賜りました。深く御礼申し上げます。また、学会では本研究に

向けてさまざまなご助言を頂くセルプロセッシング計測評価研究部会の先生方、研究活動のエネルギーを頂いてきた若手研究者の集い(若手会)幹事の先生方に深く御礼申し上げます。最後に、本研究を作り上げる原動力であり、筆者に活力と研究の喜びを与え続けてくださいました名古屋大学創薬科学研究科細胞分子情報学分野と同学工学研究科本多研究室における同胞の皆様(蟹江慧先生、清水一憲先生、岡田真衣様、池田友里圭様、森絵美様、杉本礼子様、学生の皆様)に心より御礼申し上げます。皆様のご協力とサポートによって初めて本研究は遂行に至りました。本当にありがとうございました。

本稿における成果の一部は、NEDO若手グラント09C46036a, JST Sイノベ, NEDO「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発」、NEDO「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」、AMED「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」、科研費23650286, 26630427, 野口遵研究助成金, JST大学発新産業創出プログラム(START)の支援のもとで遂行されました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 佐藤陽治(監修): 再生医療・細胞治療のための細胞加工物評価技術, CMC出版(2016).
- 2) 紀ノ岡正博(監修): 再生医療の細胞培養技術と産業展開, CMC出版(2014).
- 3) 大政健史, 福田淳二(監修): 三次元ティッシュエンジニアリング~細胞の培養・操作・組織化から品質管理, 脱細胞化まで~, エヌ・ティー・エス(2015).
- 4) 加藤竜司: 生物工学, **87**, 442(2010).
- 5) Hanai, T., Kakamu, A., Honda, H., Furuhashi, T., Uchikawa, Y., and Kobayashi, T.: *Trans. Soc. Inst. Cont. Eng.*, **32**, 1113-1120(1996).
- 6) Eberli, D. ed.: *Regenerative Medicine and Tissue Engineering - Cells and Biomaterials*, Chapter 1, InTech Publisher(2011).
- 7) Sasaki, K., Sasaki, H., Takahashi, A., Kang, S., Yuasa, T., and Kato, R.: *J. Biosci. Bioeng.*, **121**, 227-234(2016).
- 8) Matsuoka, F., Takeuchi, I., Agata, H., Kagami, H., Shiono, H., Kiyota, Y., Honda, H., and Kato, R.: *PLoS One*, **8**, e55082(2013).
- 9) Matsuoka, F., Takeuchi, I., Agata, H., Kagami, H., Shiono, H., Kiyota, Y., Honda, H., and Kato, R.: *Biotechnol. Bioeng.*, **111**, 1430-1439(2014).
- 10) Sasaki, H., Takeuchi, I., Okada, M., Sawada, R., Kanie, K., Kiyota, Y., Honda, H., and Kato, R.: *PLoS One*, **9**, e93952(2014).
- 11) Nagasaka, R., Matsumoto, M., Okada, M., Sasaki, H., Kanie, K., Kii, H., Uozumi, T., Kiyota, Y., Honda, H., and Kato, R.: *Regen. Ther.*, **6**, 41-51(2016).