

審査の結果の要旨

氏名 林 勇佑

Multiscale design of cryopreservation processes for human induced pluripotent stem cells (ヒト iPS 細胞向け凍結保存プロセスのマルチスケール設計) と題した本論文は、ヒト iPS 細胞の凍結保存プロセスについて、分子・プロセス・社会の各スケールでの課題を解決した上で、それらの成果を階層的につなぐことでマルチスケール設計を可能にするための研究であり、全 9 章より構成されている。

第 1 章は緒言であり、本研究の背景および目的を述べている。まず、ヒト iPS 細胞製造における凍結保存プロセスの位置づけや、適用可能な凍結方法について紹介している。次に、関連する既往研究をレビューし、分子・プロセス・社会の各スケールにおける解決すべき課題を述べている。そのうえで、ヒト iPS 細胞の実生産に向け、各スケールでの課題を解決した上で、それらの成果を階層的につなぐことで、ヒト iPS 細胞向け凍結保存プロセスのマルチスケール設計を可能にすることを目的としている。

第 2 章では、凍結プロセス設計に利用可能な物理モデルを開発している。まず、プロセスの設計変数を分析し、容器内での熱移動・物質移動・氷晶形成を考慮できる物理モデルを構築している。次に、構築したモデルを用いて、凍結プロセスにおける細胞損傷を定量的に評価している。そして、細胞品質や生産性を最大にする容器サイズの選択が可能になったことを示している。

第 3 章では、ハイブリッドモデルを用いた冷却温度プロファイルの評価を実施している。まず、ヒト iPS 細胞を用いた凍結・解凍実験の結果を用いて、第 2 章で構築した物理モデルを、解凍後の生存率を推算できるハイブリッドモデルに拡張している。そして、拡張したモデルを用いて、凍結プロセスにおける品質と生産性を同時かつ定量的に評価し、それらを両立させる冷却温度プロファイルを実験的検証結果と併せて提示している。

第 4 章では、数値流体力学シミュレーションを用いた凍結プロセスのスケールアップを検討している。まず、フリーザー内の温度分布を評価できるモデルを構築している。そして、構築したモデルを用いて、温度分布による細胞品質のばらつきを評価することで、冷媒の温度プロファイルと流入速度の重要性が示さ

れている。細胞生存率の推算には、第3章で構築したモデルを用いている。

第5章では、ハイブリッドモデルを用いた充填・凍結・解凍プロセスの包括的設計を実施している。まず、ヒト iPS 細胞内に蓄積する活性酸素種の濃度を測定した結果を用いて、第2章で構築した物理モデルを充填および解凍プロセスを考慮できるハイブリッドモデルに拡張している。そして、拡張したモデルを用いて、充填・凍結・解凍プロセス全体における細胞損傷を定量的に評価することで、品質要求を満たしつつ、生産性を最大化するような容器サイズおよび解凍温度が選択可能になったことを示している。

第6章では、コンピュータシミュレーションによる再生医療製品向け凍結保護剤の候補物質スクリーニングを実施している。まず、量子化学シミュレーションを用いた候補物質の物性値評価を行うことで、既往研究にて候補として挙げられた40物質の中から有望な6物質を選び出している。さらに、分子動力学シミュレーションを用いた細胞膜との相互作用評価を行うことで、優先的に実験的検証を行うべき3物質を特定している。

第7章では、エージェントベースモデルを用いたヒト iPS 細胞治療の製造面での費用対効果分析を実施している。まず、治療の製造面における費用と効果の両方を定量的に評価できるエージェントベースモデルを構築している。そして、構築したモデルを用いて、治療人数が少ない場合には治療を施す順序を慎重に決めるべきことや、サプライチェーンを決定するにあたって細胞の凍結耐性を考慮するべきことが示されている。

第8章では、第2章から第7章までで示した各スケールでの成果を階層的につなぐことで、ヒト iPS 細胞向け凍結保存プロセスのマルチスケール設計を提示している。まず、各スケールでの成果を整理し、それらを階層的につなぐためのパラメータについて述べている。そして、本論文におけるマルチスケール設計の流れや独自性を示し、ボトムアップ的設計やトップダウン的設計が可能であることに言及している。

第9章は結言であり、本論文の結果を総括したうえで、分子スケールから社会スケールまでを考慮した上で、ヒト iPS 細胞向け凍結保存プロセスのマルチスケール設計が可能になったと結論付けている。最後に、本研究の短期・長期的発展性を示して、結びとしている。

以上、本論文は、ヒト iPS 細胞の凍結保存プロセスについて、分子・プロセス・社会の各スケールでの課題を解決し、各成果を階層的につなげて広く展開させる、マルチスケール設計を可能にしたものである。この成果は、将来のヒト iPS 細胞製造、ひいては再生医療にとって大きな価値を持ち、製薬プロセスシステム工学および化学システム工学に大きく貢献するものと考えられる。

よって、本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。