

論文審査の結果の要旨

氏名： 小林博文

本論文は、機械学習を用いて、がん細胞薬剤応答性を無標識画像から高スループットに検出する方法の開発及び応用に関する研究成果をまとめたものであり、全 6 章から構成されている。

第 1 章は本論文全体の序論である。化学物質に対する細胞の応答は、生物学、医学の根本となる現象である。とりわけがん細胞の薬剤応答性を調べることは、基礎生物学の理解を助けるだけでなく、創薬にも欠かせないプロセスである。細胞の薬剤応答性を大規模に調べる手段として、ハイスループットスクリーニングと呼ばれる方法が用いられてきたが、これは通常一つのサンプルから一種類の変数しか測定できず、薬剤応答性を十分に反映することはできない。近年、画像を用いたハイコンテンツスクリーニングが開発され、従来のハイスループットスクリーニングよりも大量の情報を細胞から取得できることで、薬剤応答性をより詳細に評価することが可能となった。しかし、ハイコンテンツスクリーニングには二つの問題点があった。一つは撮影速度の制限により、スループットが落ちることであり、もう一つは、蛍光物質による標識を行う必要があることである。このような背景に基づき、本論文ではオプティカルディレイ・タイムストレッチ (OTS) 顕微鏡を用いることで、撮影速度の制限を打破し、また、機械学習を併用することで蛍光標識を用いずに、明視野像だけでがん細胞の薬剤応答性を調べる方法の開発を目的とした。続く第 2 章では、本論文で用いた要素技術の解説とその背景となる理論がまとめられている。

第 3 章は、本研究で開発した明視野像によるがん細胞薬剤応答性検出の原理実証がまとめられている。ヒト乳がん細胞株である MCF-7 を異なる濃度の抗がん剤であるパクリタキセルで処理した後、OTS 顕微鏡で無標識明視野画像を取得した。薬剤濃度と相関して分類精度が上昇したことから、薬剤による形態学的な変化を無標識明視野像だけから検出できたことが示された。

第 4 章では、原理実証された方法を、血液検査を模した実験条件でも効果があることを示した。白血病の細胞株である K562 とその薬剤耐性株である K562/ADM をヒトの全血に混

ぜ、抗がん剤のアドリアマイシンで処理した後、第 3 章と同様に濃度依存的な形態学的変化が検出された。このことから、本研究で開発された方法は血液検査に応用できることが示された。続く第 5 章では、本研究で開発された方法を用いて、動物から採取されたがん組織の薬剤応答性を検出できないか調べた結果がまとめられている。肺がん細胞株である PC-9 と A549 をヌードマウスに移植し、成長した後採取し、OTS 顕微鏡で画像取得し、両細胞株での薬剤応答性の違いを検出できた。

第 6 章は、本研究の成果のまとめと、今後の展望が示されている。

本論文では、細胞と薬剤の間の相互作用を、現在広く使われている蛍光標識を一切使わずに、明視野像だけで検出できることを示した。また、OTS 顕微鏡を用いることでスループットを向上できるだけでなく、蛍光標識を使わないことで、全血サンプルや腫瘍組織のような、これまで生きてまま測定・評価することがほとんどできなかったサンプルを生きてまま評価できるようになった。これらの成果は、生物学や医学において研究できる幅を広げることが期待され、その有望性を示した本論文の業績は高く評価できる。

なお、本論文第 3 章の主要部分は合田圭介、Lei Cheng、Wu Yi と、第 4 章は合田圭介、Lei Cheng、安本篤史と、第 5 章は合田圭介、Lei Cheng、Bo Gong、片山量平、藤田直也との共同研究であるが、いずれにおいても論文提出者が主体となって実験設計から解析及び理論的考察を行っており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。また、論文提出者を第一著者として、本論文第 3 章は Nature Publishing Group の Scientific Reports 誌に公表済みである。

以上の理由により、論文提出者小林博文に博士(理学)の学位を授与できると認める。