OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Robotic Search and Early Prediction Models for Accelerating Stem Cell Manufacturing Process Development
Author(s)	都築, 拓
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105597
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　都築　拓　）	
論文題名	Robotic Search and Early Prediction Models for Accelerating Stem Cell Manufacturing Process Development （ 幹細胞製造プロセス開発の加速に向けたロボット探索と早期予測モデルの統合 ）

論文内容の要旨

背景:

再生医療の製造プロセス開発は、細胞製品の品質が終製品試験のみでは完全に規定しにくく、製造条件とその履歴が品質を実質的に規定する性質を持つ（“Process is Product”）。したがって、製造プロセスに関する知見は企業の競争優位、規制対応（プロセス理解）、知財・ノウハウ保護の中核をなす高付加価値の資産である。一方で、培地・因子・投与タイミング・物理操作など多数の制御因子が絡む高次元性、微小な物理摂動や手技差に起因する高ノイズ、長期培養ゆえ終点評価までフィードバックが得られない時間遅延という三重障壁により、製造プロセス開発は熟練者の暗黙知と試行錯誤に依存しやすい。その結果、開発速度・再現性・スケーラビリティが律速され、産業化のボトルネックとなっている。

解決方針:

本論文は、この構造的課題に対し、ロボットによる高精度・大量並列実験とAIによる高次元実験計画を閉ループ統合したClosed-Loop Scientific Discovery System（CL-SDS）を、再生医療のプロセス開発に適用する枠組みと実証を提示する。CL-SDSは単なる省力化/効率化のためのツールではなく、「高次元×高ノイズ×時間遅延」の同時存在下における条件検討を実行可能にし、人間のみでは解決困難な探索問題を再現性高く解くための不可欠となりうる実装である、という立場を採用する。

貢献:

第2章では、ヒトiPS細胞(hiPSC)から網膜色素上皮細胞（RPE）への分化誘導系を対象に、ヒューマノイドロボット(Maholo)とバッチベイズ最適化を統合したCL-SDSを構築、プロセス改善が実行可能であることを実証した。具体的には、7つの操作・投与パラメータからなる探索空間を培養プロトコル上に定義し、パラメータの最適な組み合わせを48並列の条件検討を3ラウンド繰り返すことで探索した。その結果、ベースライン条件と比較して、細胞の分化効率を表す指標であるPigmentation Score を88%改善することに成功した 。さらに、本プロトコルによって得られたRPEが、主要マーカー発現や機能指標を満たしていることを確認した。

第3章では、CL-SDSによる開発をさらに高速化する技術要素として、hiPSCから骨格筋幹細胞（MuSC）への長期分化誘導系（終点：82日目のMYF5+%）を対象に、位相差画像に基づく早期・非破壊予測モデルを構築した。培養14–38日目の画像から82日目のMYF5+% を分類した結果、低効率識別課題（MYF5+% < 10%）は24日目（AUC 0.76）、高効率識別課題（MYF5+% ≥ 20%）は31–34日目（AUC 0.86）で識別性能が最大となり、終点の約50日前から最終分化結果を一定精度で識別できることを示した。さらに、本モデルをフィルタとして運用することで、不良率を43.7%低減し、良品比率を72%向上させ得ることを提示した。

議論と結論:

第4章では、第2章のCL-SDS(閉ループ探索）と第3章の早期予測(中間状態の可観測化)を統合し、(ⅰ)早期予測を低コスト・低忠実度の中間評価として用いる多忠実度(multi-fidelity)最適化により開発サイクルを短縮できる可能性、ならびに、(ⅱ)患者由来原料に起因する初期条件ばらつきが長期培養で増幅される製造不安定性に対し、中間観測に基づくフィードバック制御（細胞自動運転）で品質分散を抑制できる可能性を議論する。以上より本論文は、CL-SDSが再生医療の製造プロセス開発を職人技から計算可能な工学へ転換するための中核的技術基盤であることを結論づける。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名（　都築　拓　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　招へい教授	泰地 真弘人
	副 査　教 授	上田 昌宏
	副 査　教 授	西本 伸志

論文審査の結果の要旨

近年のロボット・AI技術の進展は急速であり、幅広い研究領域においてこれらの活用が始まっている。本研究は、生命科学において高度なロボットを活用し、研究プロセスの自動化に成功した先駆的な業績である。ヒトiPS細胞から網膜色素上皮細胞への分化をターゲットに、実験用ロボット「まほろ」を用い、多数の実験パラメタをベイズ最適化手法によって最適化し、短時間で熟練技術者に並ぶプロトコルを確立することに成功した。本研究は大きな研究グループによるランドマークとなる研究であるが、本学位論文の著者は共同筆頭著者として論文を執筆しており、大きな貢献があったと認められる。

また、ヒトiPS細胞から筋幹細胞への分化プロセスにおいて、分化の途中段階の画像から機械学習によって最終的な分化誘導効率を推定することに成功した。これは著者のAI for Scienceにおける能力を示すものである。

本論文ではこれらの成果が明確に示されると共に、実験自動化・AI for Scienceにおける本研究の位置づけと今後の研究の展開の重要性が述べられた。本成果は生命科学にとどまらず、科学全般における新しい手法の可能性を示すもので、審査員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。

なお、チェックツール「iThenticate 2.0」により剽窃・引用漏れ・二重投稿等の確認を完了していることを申し添える。