

博士学位論文審査結果の要旨及び 最終試験の結果又は学力の確認報告書

(課程博士)

学位論文 提出者氏名	松田 直毅			
学位論文 審査委員	主 査	鈴木 郁郎	副 査	小林 正樹
	副 査	葛西 重信	副 査	辛島 彰洋
学位論文題目	機械学習を用いた <i>in vitro</i> 神経回路活動の解析法の開発			
<p><博士学位論文の審査 及び 最終試験の結果又は学力の確認 1,000 字以内></p> <p>本論文は、神経回路活動に基づいた医薬品の痙攣毒性予測法を構築する為の、機械学習を用いた <i>in vitro</i> 神経回路活動の解析法の開発をまとめたものである。</p> <p>第1章では、本研究の背景と目的を述べている。医薬品の痙攣毒性予測の現状と課題をまとめ、本研究の対象となる微小電極アレイ (MEA) を用いたヒト iPS 細胞由来ニューロンの電気活動における解析法の課題、および本研究の目的を述べている。</p> <p>第2章では、痙攣毒性評価の主要な解析パラメータとなっている神経回路活動における同期バースト発火の検出法の開発を述べている。4つの閾値設定からなる 4-step 法を開発し、研究者が意図する同期バースト発火の個数と長さを正確に検出することを可能とした成果が述べられている。次に、4-step 法で検出した同期バースト発火を教師データとした同期バースト発火検出 AI を開発し、研究者に依存せず、全施設統一的に同期バースト発火を検出できる方法へと発展させた成果が述べられている。</p> <p>第3章では、MEA データから、医薬品の痙攣毒性リスクや作用機序予測を可能とする新規方法として、神経回路活動のラスタープロット画像を用いた痙攣リスク予測 AI および薬剤名予測 AI の開発について述べている。学習薬剤において、98.4%の予測精度で痙攣陽性化合物と陰性化合物の応答を分離し、未学習薬剤の痙攣リスクも用量依存的にリスク判定された成果が述べられている。また、13 種類の痙攣陽性化合物の薬剤名を 99.9%の精度で予測した成果、開発した痙攣毒性 AI により、痙攣毒性リスクの順位付けが可能であることが述べられている。</p> <p>第4章では、第3章で開発した痙攣毒性リスク予測法を生体脳 (<i>in vivo</i>) への外挿性を担保できる精度の高い予測法へと発展させる為の取り組みについて述べている。<i>in vivo</i> への外挿性を担保する方法として、痙攣が発症する前 (痙攣前兆状態) の脳室内濃度を同定し、脳室内濃度の <i>in vitro</i> MEA データを痙攣毒性の教師データとして用いる方法を提案している。本提案を可能とする為に、本章では、脳波データから痙攣前兆状態を検出する痙攣前兆検出 AI の開発について述べている。周波数強度部分のヒストグラム画像作製法を開発し、痙攣状態のヒストグラム画像を学習した AI から痙攣前兆状態を検出した成果が述べられている。</p> <p>第5章では、各章を総括するとともに、第2章で開発した同期バースト検出法が痙攣毒性予測法の確立にもたらす意義、および第3章、第4章で開発した新規痙攣毒性予測法の意義と今後の発展性について述べている。</p> <p>本論文は、3つの機械学習を用いた神経回路活動の解析法を開発した内容となっており、いずれも新規性かつ独創性が高く、<i>in vitro</i> 神経回路活動に基づいた医薬品の痙攣毒性予測を大きく前進させる成果となっている。また、本論文は、医薬品の痙攣毒性リスク検出法のプラットフォームを提供するのみならず、神経疾患解明の基礎研究および痙攣以外の神経毒性検出や診断へも応用できる汎用性の高い解析技術であり、開発技術の学術的意義は高い。以上により、本論文は博士 (工学) の学位論文に相当するものと判定し、最終試験においても合格との結論を得た。</p>				
最終試験の可否	合格	審査日	令和 3 年 2 月 24 日	
主査教員氏名	鈴木 郁郎			