

平成31年/令和元年度  
厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

**バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発  
-統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換-(19KD1002)**

**分担研究報告書**

**分担研究課題 バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発**

研究分担者 相崎 健一

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 第一室長

**研究要旨**

バイタルサイン(VS)の統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発を目的とした本研究班において、最終的には、計測した VS の諸項目から「診断学」を基盤にした「概略の致死量」を推定するための Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)を定義し、これを実装したソフトウェアの開発を目的とし、研究を行った。初年度となる平成31年/令和元年度は初年度である今期は VS 取得デバイスの開発中であり、評価対象とすべき実データを得られないため既存の情報から、パラメータに適した VS 項目の抽出や重み付け設定の参考になり得る情報の収集を実施した。また Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)の定義に利用可能なアルゴリズムを調査し、有望なアルゴリズムを選定した。

**A. 研究目的**

バイタルサイン(VS)の統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発に際して、計測した VS の諸項目から「診断学」を基盤にした「概略の致死量」を推定するための Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)を定義し、これを実装したソフトウェアの開発を目的とする。

**B. 研究方法**

**B-1 既存情報の調査**

「概略の致死量」を推定するための Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)の定義に組み込むのに適した VS 項目の抽出とそれらの重み付けの参考になる情報として、既存の情報を調査した。臨床医学、特に中毒学の情報源としては、日本中毒学会が編纂した成書を中心に参照した。化学物質の毒性・安全性の評価書としては、国立医薬品食品衛生

研究所の既存化学物質毒性データベース ([https://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/jsp/SearchPage.jsp](https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp))より入手したものを参照した。

## B-2 ソフトウェア生成

Windows 環境でのスタンドアロンソフトウェア作成においては、開発効率と生成する実行バイナリの実行速度を重視して、RAD(Rapid Application Development)対応の Delphi(Object Pascal 言語の一派生, USA, Embarcadero Technologies, Inc.)を用いた。データベースエンジンには組込型の DBISAM(USA, Elevate Software, Inc.)を、一般的なグラフ描画には TeeChart(Spain, Steema Software SL)を利用した。

人工知能利用の試行については、関連ライブラリが充実している Python 言語を使用した(特にデータサイエンス指向の Anaconda ディストリビューションを使用)。主なライブラリとしては Numpy(数値処理)や TensorFlow(機械学習)、scikit-learn(機械学習)、OpenCV(画像処理)を使用した。

## B-3 計算精度検証:

精度検証は必要に応じて Excel(USA Microsoft Corporation)や R 言語(オープンソース R Development Core Team)で実施し、浮動小数点誤差以上の乖離がないことを確認した。

## C. 研究結果

初年度である今期はバイタルサイン(VS)取得デバイスの開発中であり、評価対象とすべき実データを得られない。このため既存の情報から、パラメータに適した VS 項目の抽出や、「概略の致死量」を推定するための Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)の定義において VS 項目毎の重み付け設定の参考になり得る情報の収集を実施した。

具体的には、臨床医学、特に内科診断学や中毒学の成書より、ヒトの治療において臨床医が重要視する VS 項目を抽出し、症状や曝露した化学物質な

どの状況に応じた重要度を、生物学的な根拠と共に調査した。同様に、化学物質の毒性・安全性に関する評価書から VS 項目を抽出し、それぞれの VS 項目の評価判断への寄与から当該項目の重要度を推定した。

臨床医学関連の成書を調査した結果では、一般所見のうち実験動物でも観察可能な VS 項目としては行動異常(情動認知障害(知覚異常、幻覚、意識障害、傾眠、興奮状態など)、運動機能を含む)や脈(心拍)、呼吸リズム、体温、血圧が重視されていた。また実験動物ではやや観察困難ではあるが、発汗や瞳孔サイズ(縮瞳・散瞳)、痙攣、流涎、尿所見、下痢も重要項目であった。一方、実験動物では観察が難しい VS 項目としては悪心や頭痛・腹痛等の各種疼痛、呼吸音(聴診)、口渇、排尿困難、皮膚所見(紅潮、皮疹、掻痒)、視覚異常(霧視など)があった。

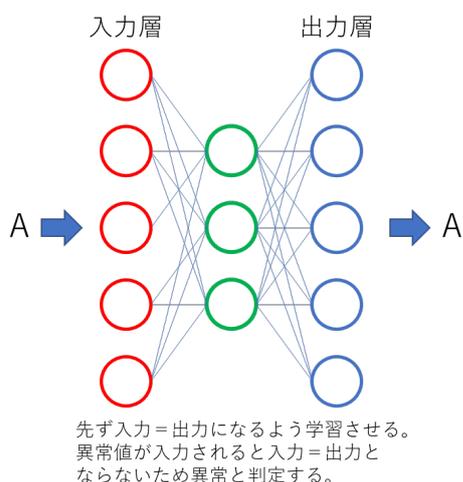
同様に、化学物質の毒性・安全性に関する評価書を調査した結果では、実験動物の一般所見として頻出していたのは、体重変化、摂餌量・飲水量の変化、であり、特記事項としては、体温変化(低体温)、運動変化(自発運動の低下、運動失調、麻痺、硬直、振戦、痙攣など)、意識状態(傾眠、昏睡、意識消失)、呼吸状態(呼吸促迫、呼吸困難)、皮膚刺激、脱毛、体位(腹臥、横臥)などの記載が見られた。

## D. 考察

化学物質の毒性・安全性に関する評価書では、一般所見に類するバイタルサイン(VS)項目の記載は体重変化と摂餌量・飲水量の変化がほとんどであり、これら以外の VS 項目は異状があった場合に必要に応じて言及される程度であり、副次的な扱いであった。ほとんど全ての評価書においては病理検査(データがある場合は血液学検査、血液生化学検査)の結果を毒性・安全性の評価の主たる根拠に採用していた。臨床医療においても画像診断や血液及び尿検査の結果を重視する同様の傾向があるが、一般的な診察において VS による健康状態の推察は基本技術であり、実験動物を用いた毒性試験ほどに VS が軽視されることは少ない。適切な VS 項目を選択し、正確且つ

高感度に実験動物の状態変化を観察・測定することができれば、検体である化学物質の毒性分子機序の推定に至ることは稀であっても、「概略の致死量」の推定に有効活用できる可能性は高いと考えられる。

実データが得られていない現時点で考察するのは尚早であるが、①少なくとも Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)の定義内容を検討する初期段階では、異常状態のデータ数が正常(無処置)状態のデータ数より大幅に少ないと予想されること、及び②研究初期から毒性分子機序に基づく Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)の定義は困難と考えられること、から、複数の VS 項目からの「概略の致死量」の推定を実現するためには、従来からの統計を含む数理的手法だけでなく、近年急速に発展した人工知能、特に深層学習を利用した手法の有用性が期待された。例えば、3層程度のニューラルネットワークにおいて、入力層と出力層に同じデータを用いて入力=出力となるように教師あり学習をさせる autoencoder というアルゴリズム(下図)は、VSデータの異常検出に利用可能と考えられる。



## E. 結論

初年度である今期はバイタルサイン (VS) 取得デバイスの開発中であり、評価対象とすべき実データを得られないため既存の情報から、パラメータに適した VS 項目の抽出や重み付け設定の参考になり得る情

報を調査した。

また Acute Toxicity Vital Signs Score(仮称)の定義に利用可能なアルゴリズムを調査し、有望なアルゴリズムを選定した。来年度はVS取得デバイスによる実データを得て、代表的な異常検出アルゴリズムによるデータ処理を試みる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S1, Kanno J, Hirabayashi Y Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. Commun Biol. 2019, 2, 57.

### 2. 学会発表

小野 竜一, 相崎 健一, 北嶋聡, 菅野 純、Percellome プロジェクトから見えてきたエピジェネティクス影響、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26.)

菅野 純, 北嶋聡, 相崎 健一, 小野 竜一、Percellome トキシコゲノミクスのエピジェネティクス基盤 —「新型」反復曝露試験の解析—、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28.)

夏目 やよい, 相崎 健一, 北嶋聡, Samik GOSH, 北野 宏明, 水口 賢司, 菅野 純、Garuda プラットフォームによる多角的毒性予測、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28.)

Yayoi Natsume-Kitatani, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Kenji Mizuguchi, Jun Kanno, Cross Talks among PPARα, SREBP, and ER Signaling Pathways in the Side Effect of Valproic Acid, IUTOX 15th International Congress of Toxicology (ICT 2019) (2019.7.16.)

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura 、 The Concept of “Signal Toxicity” for the Mechanistic Analysis of So-Called Low Dose Effect and Delayed Effect after Perinatal Exposure. 、 IUTOX 15th International Congress of Toxicology (ICT 2019)] (2019.7.17.)

## **G. 知的所有権の取得状況**

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

なし