

令和3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、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(ATVSS、仮称)を定義し、これを実装したソフトウェアの開発を最終目標として研究を行った。令和3年度は心電図等のVS評価において、(1)VS測定機器を限定することなく汎用性を持たせること、また(2)ラベル付けされた学習データを極力使わないこと、の2点を考慮し、人工知能技術、主に AutoEncoder タイプのニューラルネットワークモデルを用いた ATVSS 定義について検討した。

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 学習・評価用データ

本研究班で開発中のバイタルサイン(VS)取得デバイス(CNT ヤーン式センサー)は試験運用段階で評

価に十分な量のデータ(心電図や脳波)をまだ生成していないため、これらと同等・同質のものとして、ヒトやラット、マウスの心電図データを用いた。また血圧やパルスオキシメータによる SpO₂、活動性(単位時間あたりの移動距離など)などのデータ処理を想定し、心電図データと同様の処理が可能であることを検証した。

B-2 解析計算及びソフトウェア生成

異常検出に利用し得る人工知能アルゴリズムのコーディングについては、関連ライブラリが充実している Python 言語(ver.3.6.9)を使用した。機械学習ライブラリとしては Chainer(ver.7.4.0 若しくは 7.7.0)、PyTorch(ver.1.7.0+cu101)、GPU 処理ライブラリとして CUDA (ver.10.2.89)、mitdbからの心電図デー

データのダウンロード・処理ライブラリとして WFDB (ver.3.1.1)、arff 形式データの処理ライブラリとして arff2pandas(ver.1.0.1)、汎用データ処理ライブラリとして Pandas(ver.1.1.5)、numpy (ver.1.19.4 若しくは ver.1.19.5)、データ可視化ライブラリとして Matplotlib(ver.3.3.3)を使用した。Python スクリプト実行環境としては Jupyter Notebook(ver.6.1.5)或いは Google Colaboratory を使用した。

B-3 計算精度検証:

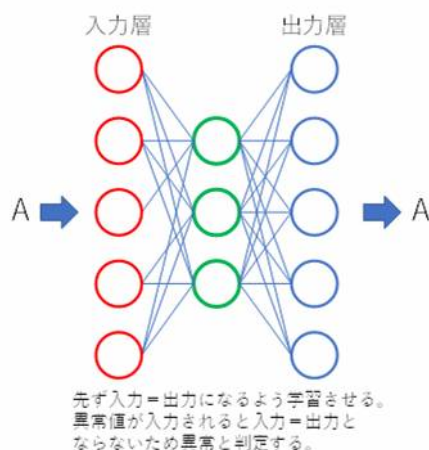
計算精度確認は必要に応じて Excel (USA Microsoft Corporation) や R 言語 (オープンソース R Development Core Team) で実施し、浮動小数点誤差以上の乖離がないことを確かめた。

C. 研究結果

汎用性の高い異常検出アルゴリズムとして、人工知能、とりわけ近年、開発研究が飛躍的に進み、代表的な手法となっている深層学習 (Deep Learning) に着目し、その判別性能等を検討した。

昨年度は代表的な畳み込みニューラルネットワーク (CNN: Convolutional Neural Networks) モデルである ResNet34(arXiv:1512.03385)を用い、心電図データでの判別性能を検討したが、今年度は異常検知によく使われる AutoEncoder(AE、下図)に

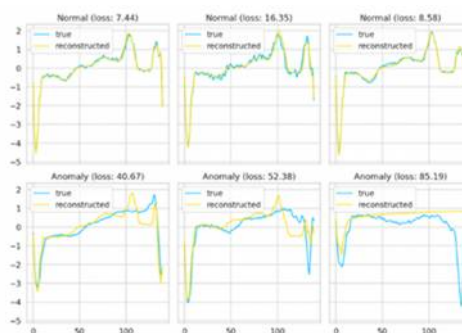
AutoEncoderのニューラルネットワーク構造



について検討した。

AE による異常検知の原理は、入力データと出力データが同じになるように学習すると、学習データとは異質なデータ (異常データ) が入力された際、入力

データと出力データの差異が非常に大きくなる(下図に今回の学習・予測結果の例)、つまり異常と判別で



上段は正常拍動、下段は異常拍動のAE処理結果を示す。正常拍動データでは入力データ(青線)と出力データ(黄色)がほぼ一致しているが、異常拍動データでは、大きく乖離している。

きる、というものである。

つまり異常検知のための AE の学習は正常データのみでも可能であり、通常は出現頻度が低く入手しにくい異常データを多数用意する必要が無いため、異常検知目的に使いやすい。ここでは次元の時系列データである心電図データを取り扱うため、機械学習ライブラリ PyTorch に組み込まれている LSTM(Long-Short-Term Memory) レイヤーを Encoder、Decoder の双方に使用した。

心電図データとしては、5000 件 (1 心拍/件) の心電図 (内訳は正常拍動 2919 件、R on T 心室性期外収縮 1767 件、心室性期外収縮 194 件、上室性期外収縮 96 件、その他 24 件) を入手し、学習には正常拍動のみ 500 件の心拍データを用いた。

学習に用いなかった心電図データに対して、学習済み AE で判別予測を実行した結果、正答率 (accuracy) は 0.972 であった。内訳としては正常拍動レコードに対する予測スコアは適合率 (precision) 0.99、再現率 (recall) 0.95 で、異常拍動レコードに対しては同 0.95、0.99 であった。

| accuracy | | 0.972 | | |
|----------|-----------|--------|----------|--|
| | precision | recall | f1 score | |
| 正常拍動 | 0.99 | 0.95 | 0.97 | |
| 異常拍動 | 0.95 | 0.99 | 0.97 | |

また血圧やパルスオキシメータによる SpO₂、活動性(単位時間あたりの移動距離など)などのデータは基本的に一次元データであるため、心電図データと同等の AI 適用、及び予測性能の実現が可能であると推測した。

D. 考察

今年度検討した AE モデルは予測性能において、昨年度の CNN モデル(ResNet34)の性能を上回った。原因が学習用の異常拍動データ数が少なく CNN モデルとしては十分な学習が出来なかったためとはいえ、特に CNN モデルでの成績が悪かった異常拍動予測については、AE の圧勝であり、異常検知における AE モデルの優位性が明らかになった。これは正常データのみで学習可能である、つまり学習過程で異常データを必要としないという AE の特性によるものであり、複雑な判別(クラス分け)を必要としない指標の予測処理においては極めて有効な手法であることが確認された。

今まで本分担研究では、心電図などの一次元の単一データを用いて各種ニューラルネットワークモデルの性能を検討してきたが、最終目標である「概略の致死量」を推定するための Acute Toxicity Vital Signs Score(ATVSS、仮称)を「定義」するためには、一次元データのみならず、二次元データ(画像、動画など)を含む、複数のバイタルサインデータ群を統合評価する必要があると考えられる。この統合評価については、研究計画立案当初に想定していた数理的な評価式よりも、各バイタルサインデータで学習した AE などのニューラルネットワークモデルを複数個、融合させるアンサンブル学習(Ensemble learning)のほうが汎用性が高く、尚且つ高性能と予想されており、設計を進めている。

今後引き続き整備を進める新規急性経口投与毒性試験プロトコルは、ATVSS を計算するために必要なバイタルサインの種類や測定精度を指定するだけで、測定機器や試験施設を限定しない、柔軟で実用的なものであるべきで、そのためにはデータサイエンスの専門家でなくともデータ測定、学習、予測といった高度な解析処理が可能解析計算システムを設

計、構築するのが肝要と考えられる。

E. 結論

初年度に選定した ATVSS の定義に有用と考えられたアルゴリズムのうち、AE について判別予測性能の評価を行った結果、昨年度に評価を実施した畳み込みニューラルネットワーク(CNN)モデルの予測性能を超えることが明らかになり、本研究班の目標実現に有効な手法であることが分かった。

今後は、ATVSS の精度向上に有効と思われる追加項目を検討すると共に、従来からの統計指標等の数理的な手法や機械学習技術を組み合わせ、本研究班で開発したバイタルサイン(VS)取得デバイス等による多項目の入力データに対応し、複数クラスに分類された出力データを生成する ATVSS 評価システムの設計・構築を進める

F. 研究発表

1. 論文発表

Taquahashi Y, Tsuruoka S, Morita K, Tsuji M, Suga K, Aisaki K and Kitajima S, A novel high-purity carbon-nanotube yarn electrode used to obtain biopotential measurements in small animals: flexible, wearable, less invasive, and gel-free operation, *Fundam Toxicol, Sci.* 2022, 9(1),17-21
doi.org/10.2131/fts.9.17

2. 学会発表

夏目 やよい、相崎 健一、北嶋 聡、Samik GHOSH、北野 宏明、水口 賢司、菅野 純、PPAR α リガンドの比較毒性オミクス、第 48 回 日本毒性学会学術年会(2021.7.7)

菅野 純、相崎 健一、小野 竜一、北嶋 聡、毒性 Omics と AI による慢性毒性予測、第 48 回 日本毒性学会学術年会(2021.7.7)

相崎 健一、小野 竜一、菅野 純、北嶋 聡、トランスクリプトミクスから見た発癌物質の特性、第 48 回 日本毒性学会学術年会(2021.7.8)

菅野 純、高木 篤也、相崎 健一、北嶋 聡、異物
発癌に関わるトランスクリプトミクス特性、第48回 日
本毒性学会学術年会(2021.7.8)

菅野 純、北嶋 聡、相崎 健一、齊藤 洋克、種村
健太郎、肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解
析、第48回 日本毒性学会学術年会(2021.7.9)

J. Kanno, K.I.Aisaki, R.Ono, S.Kitajima, Analysis of
murine liver mRNA expression, DNA methylation,
and histone after repeated exposure to chemicals,
EUROTOX2021(2021.9.29)

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