

令和5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による急性毒性試験の判定基準策定と代替法に資する研究
-診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定-

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)の統合的評価による急性毒性試験の判定基準策定を主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」を推定するための統合的解析手法の開発と、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。昨年度は、(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、(2)学習プロセスを必要としないこと、の前提条件に適合し、時系列データ、特に心電図のような繰り返しパターンのある波形データの解析に有用な Matrix Profile アルゴリズム(MP)の有効性を確認したので、今年度はMPを、実際に本研究班独自開発のセンサー(新素材であるカーボンナノチューブヤーンを表面電極として使用。開発:高橋祐次)による心電図データに適用して、急性毒性試験の判断基準としての可能性を検討した。

A. 研究目的

バイタルサイン(VS)の統合的評価による急性毒性試験の判定基準策定を主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」を推定するための統合的解析手法の開発と、これを実装したソフトウェアの開発を最終目標とする。

れる測定項目としては、血圧やパルスオキシメーターによるSpO₂、心電図などの、時系列データが想定される。本年度は、評価用VSデータとして、本研究班独自開発のセンサー(新素材であるカーボンナノチューブヤーンを表面電極として使用。開発は高橋祐次研究代表者)を用い、イソフルラン麻酔下、平常状態及びアミトリプチリン塩酸塩50mg/kgの投与前後のヘアレスラット(HWY/Slc)の心電図データを用いた。

B. 研究方法

B-1評価用データ

バイタルサイン(VS)の統合的評価による急性毒性試験の判断基準として用いるVSデータとして想定さ

B-2 解析計算及びソフトウェア生成

異常検知に利用し得る人工知能等の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.3.9.1)を使用した。汎用データ処理ライブラリとしてNumpy(ver.1.19.5)、

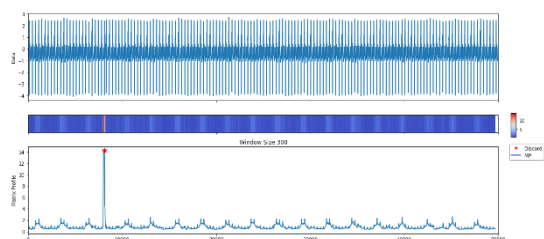
Pandas(ver.1.2.1)、データ可視化ライブラリとして Matplotlib (ver.3.3.4)を使用した。また Matrix Profile アルゴリズムの実装ライブラリとして matrixprofile (ver.1.1.10)を導入した。Python スクリプト実行環境としては Jupyter Lab(ver. 4.0.9)を使用した。

B-3 計算精度検証

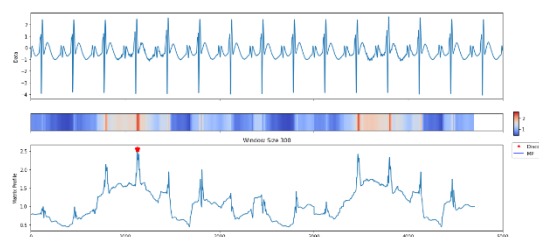
計算精度は必要に応じて Excel (USA Microsoft Corporation) や R 言語 (オープンソース R Development Core Team) で実施し、浮動小数点誤差以上の乖離がないことを確かめた。

C. 研究結果

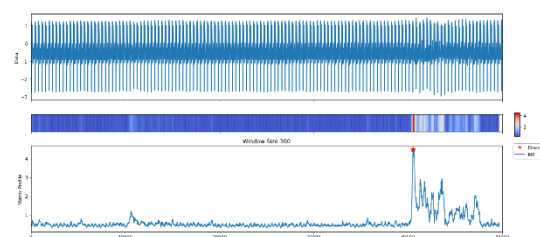
麻酔下・平常状態での心電図データと、脳及び心臓に作用する三環系抗うつ薬の一つであるアミトリプチリン塩酸塩の投与後、経時的に測定した心電図データについて、特に心電図のような繰り返しパターンのある波形データの解析に有用な Matrix Profile (MP) アルゴリズムの性能評価や要件検討を実施した。具体的には、ラベル付加や正規化などの前処理を適用していない、25 秒間 (サンプリング周波数 2kHz) なのでデータ点数 50,000) 若しくは 2.5 秒間 (同、データ点数 5,000) に切り分けた心電図データについて、昨年度の最適条件検討を元に、事前のベースライン調整や正規化を行わず、唯一、部分データのサイズ (周期的に出現するパターンのサイズ) のみを指定して MP 解析を実行した。



Matrix Profile 解析図。上段が心電図を示し、中段が異常スコアを示すヒートカラー、下段が異常スコアをピークにより示す。入力データは麻酔下、無投与、平常状態のヘアレスラットの心電図データ (50,000 点)。ペースの乱れを検出している。



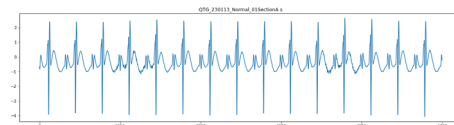
Matrix Profile 解析図。入力データは麻酔下、無投与、平常状態のヘアレスラットの心電図データ (5,000 点)。特に異常心拍がないため、正常範囲内のごく僅かなゆらぎを検出している。



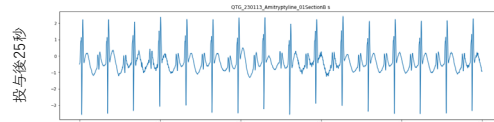
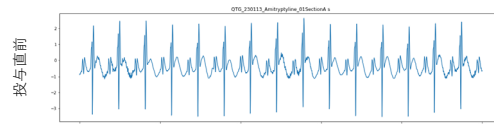
Matrix Profile 解析図。入力データは麻酔下、アミトリプチリン塩酸塩投与後 125 秒時点のヘアレスラットの心電図データ (05,000 点)。全体的な波形以上は検出していないが、局所的な異常心拍を検出している。

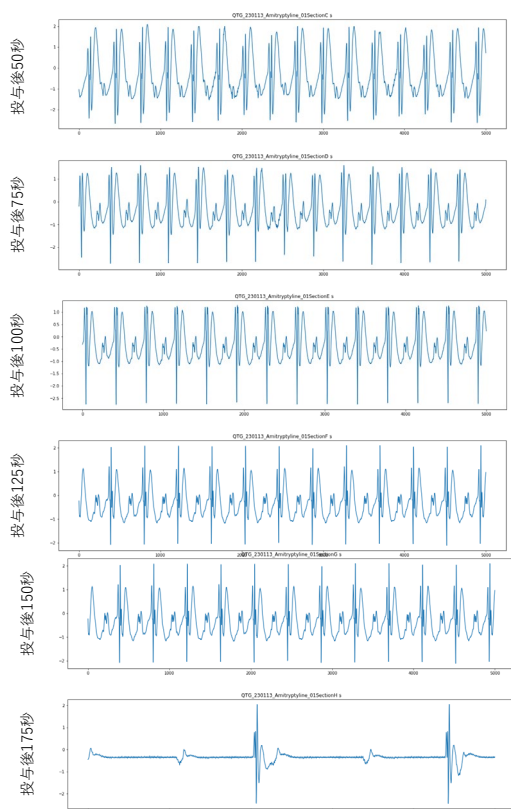
今回投与したアミトリプチリン塩酸塩は徐々に心電図の基本波形の変化や心拍数の低下を引き起こしていた (下図)。

対照群



アミトリプチリン塩酸塩 投与群





MP 解析は、このような緩やかな変化には反応しなかったが、局所的な心拍異常や、ほぼ心停止状態の投与後 175 秒付近の心電図異常については、検知した。

また MP 解析の処理時間を計測した。2024 年 1 月時点では旧型となっている汎用 PC (Windows10、第 7 世代 Intel Core m3、RAM8GB、SATA-SSD) で MP 解析を実行したところ、データ点数 50,000 の処理に約 5 秒、データ点数 5,000 の処理に約 1 秒を要した。これは使用した PC 性能に比し、十分高速であり、急性毒性試験実施中のリアルタイムの致死性予測に寄与する可能性が高い。

D. 考察

本年度の結果から、MP 解析は、基本波形の緩やかな変化には反応しなかったが、これは期外収縮のような局所的な不整脈を検出する設定であったためであり、むしろ徐々に変化している状況であっても、孤立性のペース異常といった局所異常を検知したことで、事前学習を必要としない利点を示した。

MP 解析の評価範囲をより大きくすれば、基本波形の緩やかな変化についても検知可能と予想されるが、長時間のデータ=大容量のデータを、相当の時間を掛けて処理することとなり、MP 解析の高速性や即応性といった特徴を活かせないと考えられる。

このようなタイプの心電図異常については、対照群の波形との比較により容易に認識できるものであり、さらに心電図の正常及び異常パターンを学習済みの畳み込みニューラルネットワーク (CNN: Convolutional Neural Networks) モデルを利用すれば、自動的な特徴分類が可能であることは先行研究で確認済みであるから、本研究班の目標である、急性毒性試験における VS 評価の実用化に際しては、様々な異常に対応できるように、複数の異常検知手法の併用が不可欠と考えられた。

E. 結論

本研究班独自開発のセンサーによって測定された心電図データを用いた性能評価においても、Matrix Profile アルゴリズムの特性と有用性が確認され、先行研究で評価した機械学習モデルとの組み合わせによって、より網羅的な評価が可能になると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takeshi Hase, Samik Ghosh, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Hiroaki Kitano, Ayako Yachie: DTox: A Deep neural network-based in visio lens for large scale Toxicogenomics data J Toxicol Sci. 2024;49(3):105-115. doi: 10.2131/jts.49.105.

2. 学会発表

菅野 純、相崎 健一、小野 竜一、北嶋 聡: 新型反復曝露実験による PFOA の毒性発現分析 - Clofibrate の網羅的エピジェネティック情報を参照して - 第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

夏目 やよい、相崎 健一、北嶋 聡、菅野 純:

PPAR alpha リガンドが惹起する遺伝子発現プロファイルの比較解析. 第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

山田 隆志、大畑 秀雄、古濱 彩子、杉山 圭一、本間 正充、瀬川 勝智、斎藤 嘉朗、相崎 健一、北嶋 聡、広瀬 明彦、増村 健一:行政における化学物質リスク評価を支援する AI を用いた安全性予測プラットフォームの開発. 第 50 回日本毒性学会学術年会(2023.6.21)

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