

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-(22KD1004)

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。昨年度までに、(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。今年度は MP を組み込んだアプリケーションソフトウェアを作成し、動作確認を進めた。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:高橋祐次研究代表者)による心電図データを用い、急性毒性試験における利用の可能性やそのための最適化を検討した。

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。

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、覚醒下・非拘束状態において、投与前及び Amitriptyline (50mg/kg) 及び Nicotine (1mg/kg, 5mg/kg) 投与後のヘアレスラット(HWY/Slc)の心電図(ECG)データを用いた。

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、関連ライブラリーが充実している Python 言語(ver.3.9.1)を使用した。データ処理ライブラリーとして Numpy (ver.1.19.5)、Pandas(ver.1.2.1)、データ可視化ライブラリーとして Matplotlib (ver.3.3.4)、GUI ライブラリーとして TKinter (ver.8.6.9)を使用した。また Matrix Profile アルゴリズムの実装ライブラリーとして 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

急性毒性試験において、心電図などの測定データをリアルタイムに現場で処理し、判断材料とするためには、自動若しくは必要最低限の操作のみで実行可能な解析評価システムが必要である。

昨年度までに有効性を確認した Matrix Profile アルゴリズム(MP)はライブラリーとして提供されているため、実行にはデータに応じてスクリプトを書き換えるためのキーボード入力等のやや煩雑な操作が必要だった。そこで今年度は MP を組み込んだグラフィカルユーザーインターフェイス(GUI)ベースのアプリケーションソフトウェア(アプリ) ECG_matrixprofile_analysis.pyを開発した(図1)。試験開始前に各パラメータを設定しておけば、ECG データファイルをドラッグ&ドラッグだけ(ダイアログボックスでも選択可能)で MP 解析が実行され、解析図が表示される。設定可能なパラメータには、ECG データファイルの様式に関係するもの、解析範囲に関するもの、MP 解析パラメータ、出力画像に関するもの、を用意した。

また本アプリは Python 言語で記述されているため、

基本的にマルチプラットフォーム対応となっている。また主な処理が MP 計算であるため、一般的な性能のコンピュータでも十分に動作可能であった。

ECG_matrixprofile_analysis.py の動作確認を兼ね、今年度新たに測定した ECG データ(投与前及び Amitriptyline (50mg/kg)投与後、及び Nicotine(1mg/kg, 5mg/kg)投与後)を用いて MP 解析を実施した。

今年度は覚醒下、非拘束状態での心電図測定であったため、全体的に体動などによるノイズが乗っていた(図2)。このため、MP 解析はノイズのない5000データポイント区間(2.5秒間)を選んで実施した。Amitriptyline(50mg/kg)の ECG データ解析図を図3、Nicotine(1mg/kg, 5mg/kg)については図4に記載した。

これらは事前のノイズ除去やベースライン調整・正規化を一切行わず、解析単位区間のサイズ(周期的に出現するパターンのサイズ)のみを指定して MP 解析を実行したものであり、もちろん機械学習と異なりラベル付加や事前学習も行っていない。

また ECG_matrixprofile_analysis.py による MP 解析の操作性や処理速度を、昨年度と同じ汎用 PC (Windows10、第7世代 Intel Core m3、RAM8GB、SATA-SSD)にて評価したところ、昨年度(Jupyter lab 上で MP 解析スクリプトを実行)に比べて処理速度は同等のまま、操作性は明らかに向上しており、急性毒性試験実施中のリアルタイムの致死性予測に利用しうる性能を示した。

D. 考察

昨年度と同様、MP 解析により、Amitriptyline 及び Nicotine 投与による心電図異常を補足することが出来た。

これは機械学習と異なり、MP は原理的にラベル付けしたデータによる事前学習を必要としないことを実証しており、MP によって検出した異常波データを収集し、機械学習に利用できる可能性をも示している。

今回、急性毒性試験中のリアルタイム解析を想定し、MP を組み込んだアプリケーションソフトウェアを

in house 開発した。スクリプトを書き換えつつ実行していた昨年度までと異なり、試験実施中でも利用可能なほどに操作性は格段に向上したが、現状は ECG データファイルを、マウスを使ってドラッグ&ドロップすることが MP 解析の実行トリガーになっているが、ECG は経時的データであり、データポイント数の追加量は計測周期で予測できることから、将来的にはアプリケーションソフトウェアにタイマー機能を追加し、新たに追加記録された ECG データを定期的に自動解析する、等の機能強化を検討している。

E. 結論

昨年度までに有効性を確認した Matrix Profile アルゴリズム(MP)を組み込んだ GUI ベースのアプリケーションソフトウェアを作成した。本研究班独自開発のセンサーによって測定した心電図データを利用した性能評価においても、急性毒性試験におけるリアルタイム解析の実用化や、機械学習用の ECG 異常波の自動抽出手段としての利用などの可能性を示した。MP 解析と、先行研究で有用性を示した機械学習モデルと組み合わせれば、より効率的且つ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

Yuhji Taquahashi, Ken-ich Aisaki, Koichi Morita, Kousuke Suga, Satoshi Kitajima: Application of the matrix profile algorithm for detecting abnormalities in rat electrocardiograms. Fundam. Toxicol. Sci. 2024; 11(6): 289-296. [doi.org/10.2131/fts.11.289]

2. 学会発表

北嶋 聡, 高橋 祐次, 相崎 健一, 菅野 純: フグ毒テトロドトキシンを単回経口投与した際のマウス肝及び海馬 Percellome トキシコゲノミクス. 第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.3)

Samik GHOSH, 長谷 武志, Vikraman

KARUNANIDHI, 谷内江 綾子, Sucheendra K PALANIAPPAN, 相崎 健一, 北嶋 聡, 菅野 純: ToxEye: トキシコゲノミクス・データのための Invisio モデル. 第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.4)

高橋 祐次, 相崎 健一, 森田 紘一, 菅 康佑, 辻 昌貴, 北嶋 聡: 心電図の異常検出法としてのマトリックスプロファイルアルゴリズムの応用. 第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.4)

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

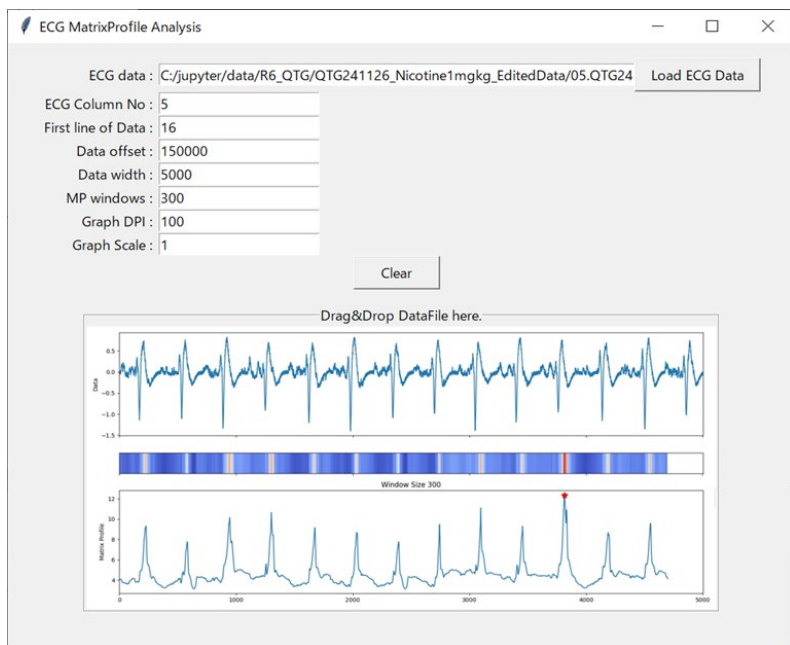


図 1 ECG_matrixprofile_analysis.py

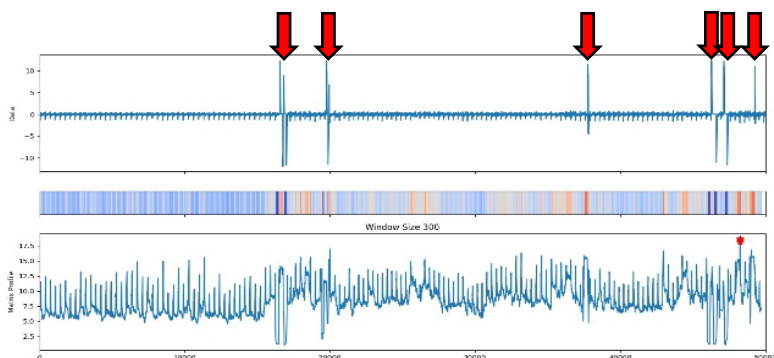


図2 ノイズの 1 例。ニコチン 1mg/kg 投与前 6m10s の ECG MP 解析図(上段が心電図、中段が異常スコアを示すヒートカラー、下段が異常スコアを折れ線で示す)。赤矢印が体動等によるノイズ。

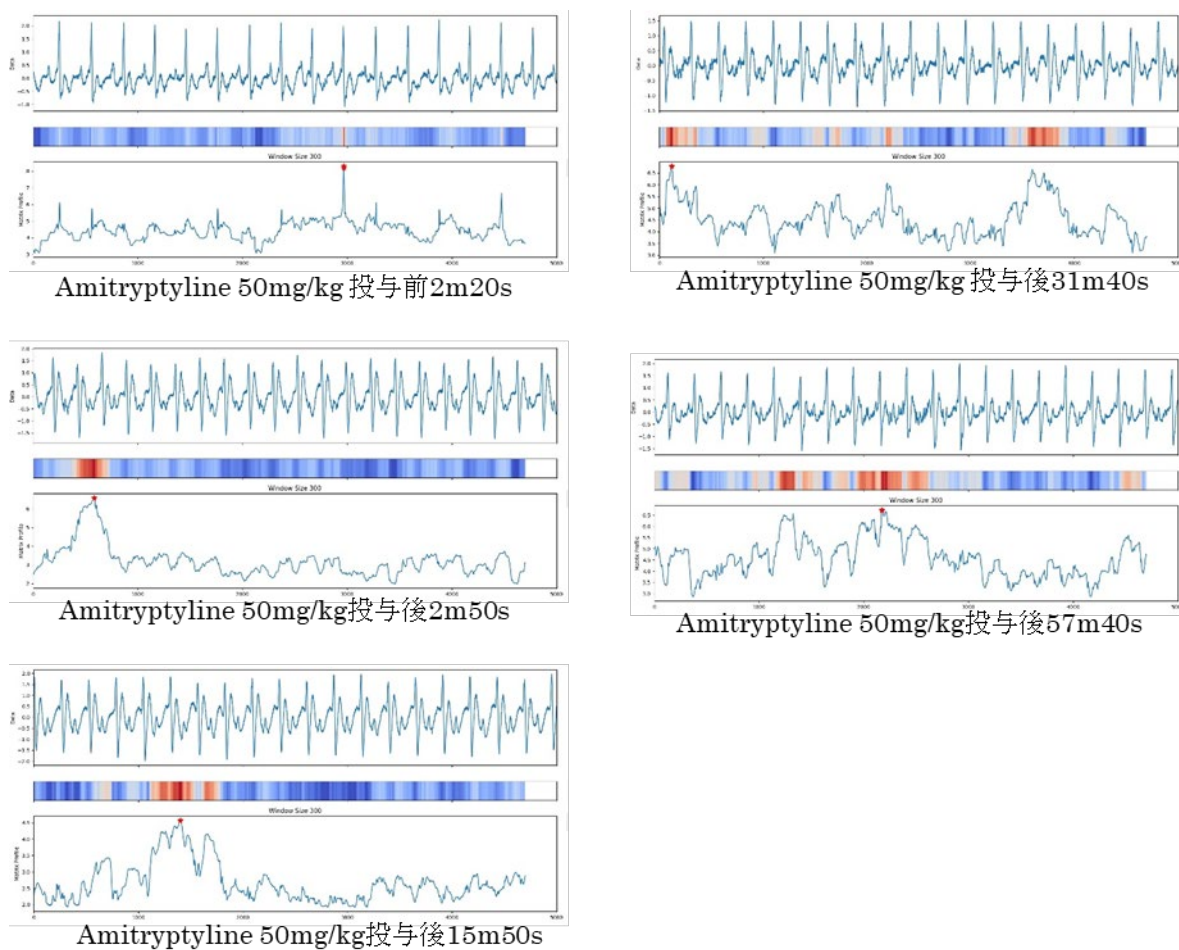


図 3. Amitriptyline 50mg/Kg 投与後の ECG 解析結果

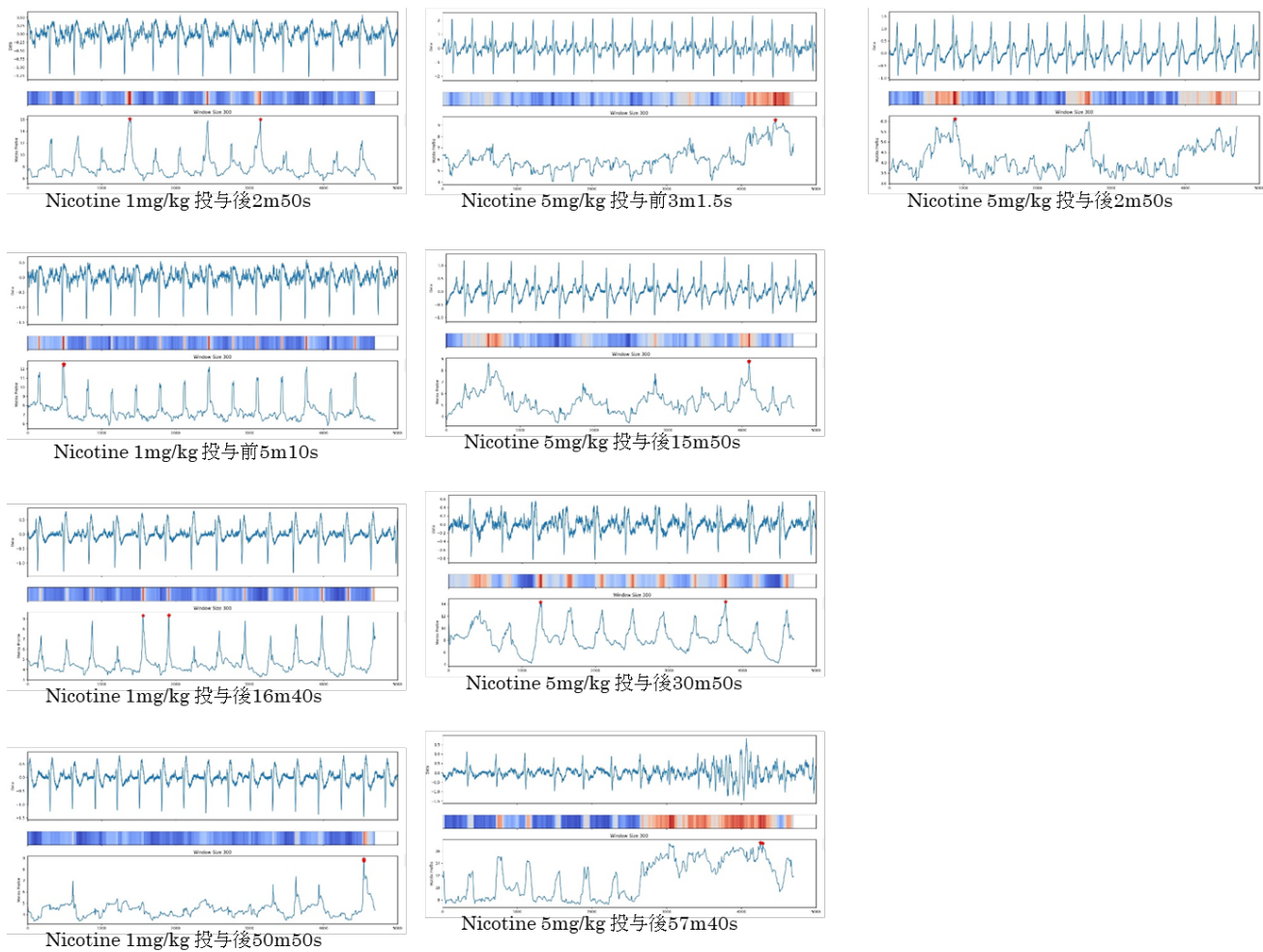


図 4. Nicotine 1 及び 5mg/Kg 投与後の ECG 解析結果