

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」を基盤にした致死性予測の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。開発するソフトウェアは、(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を条件とした。R4年度には、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)の検討を行ってその有効性を確認した。R5年度には、実際に本研究班独自開発のセンサーで取得した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。R6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た。このアプリケーションソフトウェアの動作確認、急性毒性試験における利用の可能性と、そのための最適化を検討した。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。

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した。

B. 研究方法

B-1 Matrix profile(MP)アルゴリズム

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。

MP アルゴリズムは基本的に、部分データ(A)と、時系列データ全体をAと同じ長さに分解した部分時系列データBの類似性を計算するものであり、異常検知だけでなく、繰り返しパターンの検出についても有用であり、教師なしで高い汎用性を有する。数理的なアルゴリズムであるため、事前学習や特別な処理を必要としない。またアルゴリズムの実装において優れたライブラリが提供されており、最小限のパラメータのみで実行可能である。波形データのベースラインの調整など、事前の正規化処理も不要であり、汎用性が高い。

R4 年度は、Web 上で公開されている長時間記録の心電図データを用いてラベル付加や正規化などの前処理を適用していない、30 分間(測定頻度 650,000 回)連続測定した心電図データを用いて、MP 解析を行い、異常値検知の性能評価を行った。R5 年度は、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)データを用いて、異常値の検出を試みた。

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)、GUI ライブラリとして 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

本研究では、急性毒性試験における動物の心電図(ECG)データを対象に、時系列解析アルゴリズムである Matrix Profile(MP)を活用した異常検知手法の開発とその実装を目的として、3 年間にわたり検討を進めた。とりわけ、実用的かつリアルタイム性を有する評価システムの構築を念頭に置き、解析性能の検証からソフトウェア化までを段階的に実施した。

R4 年度には、MP アルゴリズムの特性と性能に関する基礎検討を行った。その結果、パラメータ未指定の完全自動解析(Pan-Matrix Profile)は、処理時間や精度の面で限界がある一方で、目視により周期性を踏まえて部分データのサイズを適切に設定することで、解析時間を抑えつつ有効な異常検知が可能であることが確認された。また、心電図と同様の周期的性質を有する機械音データへの適用においても良好な結果が得られたことから、MPの広範な時系列データへの応用可能性が示唆された。

R5 年度は、MP の有用性を実試験データにて検証すべく、本研究班がラットより取得した ECG データに MP 解析を適用した。対象としたのは、麻酔下における通常状態のデータと、アミトリプチリン投与後の心電図である。前年度に確立した手法に基づき、前処理や学習を行わず、周期的パターンのサイズのみを指定して MP を実行したところ、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、ほぼ心停止状態の心電図異常については、異常波形を検出することができた。さらに、低スペックの汎用 PC (Windows10, Core m3, RAM8GB)上での解析では、50,000 点規模のデータが 5 秒以内に処理され、急性毒性試験中におけるリアルタイム評価の可能性を十分に示す結果となった。

R6 年度には、MP 解析の現場応用を目指し、より簡便かつ直感的に操作できる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「ECG_matrixprofile_analysis.py」を開発した。本アプリでは、事前に設定したパラメータをもとに、ECG データファイルをドラッグ&ドロップするだけで

MP 解析が実行され、解析結果が即時に可視化される。Python による開発により、マルチプラットフォームでの利用も可能であり、汎用 PC 環境下でも高い操作性と十分な処理速度を維持した。開発したアプリを用いて、覚醒下・非拘束状態における ECG データ（アミトリプチリンおよびニコチン投与後を含む）に対し MP 解析を行った結果、動物の体動によるノイズを含む状況下においても、ラベル付加やベースライン補正を必要とせず、所定のパターンサイズを指定するだけで解析が実行可能であった。また、処理速度は R5 年度と同等でありながら、ユーザー操作の簡略化により、実験現場での即時対応性が大きく向上した。

D. 考察

本研究では、急性毒性試験におけるバイタルサインの一つである心電図 (ECG) データのリアルタイム解析を目的に、Matrix Profile (MP) アルゴリズムの応用可能性を検討し、その実装と実用化に向けた取り組みを行った。従来、心拍異常などの検出には機械学習、特に畳み込みニューラルネットワーク (CNN) や自己符号化器 (AutoEncoder) といったモデルが活用されてきたが、これらの手法は十分な学習データを必要とし、特に異常例の収集が困難なバイタルサイン領域においては、初期運用の障壁が大きいという課題があった。また、学習済みモデルの適用にはデータセットや試験条件の違いによる再学習も必要となるなど、汎用的な運用には限界があった。

これに対し、MP は数理的アルゴリズムであり、教師なしかつ学習不要であるという特長を持ち、心電図のように周期性のある時系列データに対して、極めて少ないパラメータで異常検知を行える利点がある。実際に、実験動物から取得した心電図データを対象に MP 解析を行ったところ、投与薬剤に伴う局所的な心拍異常や心停止の予兆といった変化を、前処理や事前学習を必要とせず検出可能であることが確認された。また、MP 解析は処理時間が短く、汎用 PC でも実行可能であることから、急性毒性試験中のリアルタイム解析にも耐えうる性能を示した。

さらに、2024 年度には MP を搭載した GUI ベー

スのアプリケーションソフトウェアを in house 開発し、従来はスクリプトを記述して操作していた解析手順を大幅に簡略化した。これにより、専門知識を有さない実験担当者でも、試験中に即座に MP 解析を実施し、異常の兆候を検知することが現実的となった。また、MP で検出された異常波形は、今後、機械学習モデルの学習データとしても利用できる可能性があり、MP によるリアルタイム異常検知と、機械学習による波形分類を組み合わせることで、バイタルサインの総合的な評価体制を構築できると考えられる。

今後は、ECG データの逐次記録と自動解析を連動させるタイマー機能などの追加により、さらにリアルタイム性を高め、異常の兆候を試験進行中に即時把握するシステムへの発展が期待される。本研究で得られた知見は、単に MP の有効性を示すのみならず、機械学習との相補的活用による毒性評価の高度化に向けた基盤技術として、高い有用性を有するものである。

E. 結論

本研究では、Matrix Profile アルゴリズムが急性毒性試験における心電図異常のリアルタイム検出に有用であることを確認し 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]

菅野 純、相崎健一、北嶋 聡: 遺伝子発現を指標とした毒性評価・予測, 単行本「化学物質の複合影響と健康リスク評価」, 2024; 第2章 複合曝露による毒性の評価手法 第1節, 医歯薬出版(東京) [ISBN: 978-4-263-73220-5]

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 In visio 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