

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
(25KD1003)

分担研究報告書

分担研究課題 異常値の検出と統合評価システムの開発

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

人工知能(AI)の学習データに利用できる急性毒性の生体情報が不足しているため、事前の学習を必要としない数学的手法による異常値検知システムを検討している。先行研究において、バイタルサイン(VS)測定機器を限定することのない汎用性を持ち、学習プロセスを必要とせず心電図のような繰り返しパターンを有する波形データの解析に有用なアルゴリズムとして、Matrix Profile (MP)の有効性を確認し、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。本分担研究では、本研究班代表者らが独自に開発したセンサー(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)によって実際に測定された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。今年度は特に、メモリークなどのバグを修正して連続解析性能を大幅に向上させた。MPライブラリーについても開発が継続されている stumpy に切り換え、また連続解析のための機能拡張を進めた。

A. 研究目的

急性毒性試験(ATS)において「人の中毒事例に有益な情報」を取得することを目指し、生体情報の統合的評価が可能なシステムの構築を主目的とした本研究班において、心電図に代表されるバイタルサイン(VS)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

生体情報の統合的評価を基盤とした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。本分担研究では、研究代表者らが独自開発したセンサー(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)を用いて実際に測定した心電図(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.3.12.10)を使用した。データ処理ライブラリーとして Numpy (ver.2.3.2)、Pandas(ver.2.3.3)、データ可視化ライブラリーとして Matplotlib (ver.3.10.3)を使用した。また Matrix Profile (MP) アルゴリズムの実装ライブラリーとして開発が滞っている matrixprofile(ver.1.1.10)に代わり、stumpy(ver.1.13.0)を導入した。

また Python スクリプトのカプセル化や、高速計算プログラムの開発環境として、Delphi(Embarcadero Inc.)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。

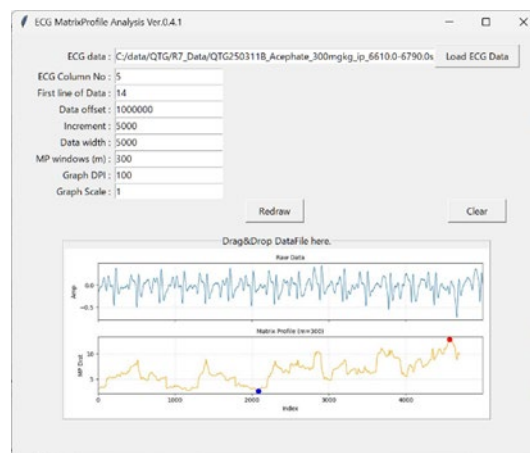
そこで先行研究で開発したグラフィカルユーザーインターフェイス(GUI)ベースのアプリケーションソフトウェア ECG_matrixprofile_analysis.py を実用に供するための改良を進めた。

まず、本ソフトウェアに組み込まれている異常検知アルゴリズムについて、代替ライブラリーに切り換えた。これはオリジナルライブラリー(matrixprofile)は開発活動が止まっていて、古い Python でないと動作しないためであり、代替ライブラリーとして、開発が継続されている stumpy に切り換えた。

次に ECG_matrixprofile_analysis.py は連続して解析処理を繰り返すと Out of memory エラーにより異常終了することが分かっていたため、この原因を突き止めて改善した。動作検証として、500 回以上の解析を連続実行したが、エラーは発生しなかった。

また将来的には長時間にわたる計測によって巨大サイズの入力ファイル(データファイル)を処理する必要があると見込まれるため、本ソフトウェアで処理するために読み込むデータは必要なカラムだけに限定し、メモリ効率を 2~5 倍に向上させた。

その他、連続解析を想定して、自動的にオフセットを加算する GUI を追加した。

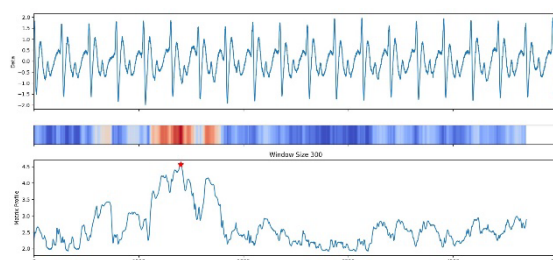


新バージョン ECG_matrixprofile_analysis_stumpy_041.py の実行画面例

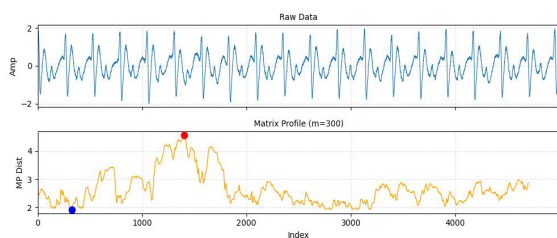
旧バージョンと同様に、試験開始前に各ファイルをドラッグ&ドロップだけ(ダイアログボックスでも選択可能)で MP 解析が実行され、解析図が表示される。

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、に加え、新バージョンではパラメータを変更して再解析するための Redraw ボタンと、オフセット増分値の入力ボックスを追加した。

今年度開発した新バージョンの動作確認のため、新旧で同じデータを用いて解析した結果を示す。使用した ECG データは先行研究で取得した Amitriptyline (50mg/kg) 投与後 15m50s から 5000 データポイント区間(2.5 秒間)のものである。



旧バージョンの解析図



新バージョンの解析図

新バージョンでは、メモリリークの原因になっていたグラフ描画部分を全面的に書き換えると共に、色覚的に定量認識が難しかったカラーバーを除き、MP グラフ(下部)には、旧バージョンから存在した赤丸表示(Discord、つまりパターン的一致度が最も低い特異点)に加え、青丸表示で Motif、つまりパターン的一致度が高い箇所を示すように改良を施した

D. 考察

今年度の改良により、連続解析のための基本性能を実現することが出来た。また MP ライブラリの差し替えにより、最新の Python 環境でも実行できるようになり、継続的な開発や最新機能の組み込みが可能となった。

高橋祐次研究代表者が開発した ToxQb との統合については、リアルタイム解析を想定して各モジュールのデータ処理スピードを勘案し、当面は ToxQb で生成されるデータファイルの並列処理による連携など、

の方策を検討する。

E. 結論

MP アルゴリズムを組み込んだ異常検知ソフトウェアの開発を進め、長時間データの連続解析を可能とする改良を施した。今後は心電図解析に有用なオプションの追加や自動実行、ToxQb との連携・統合を検討する。

F. 研究発表

学会発表

相崎健一、森山紀子、辻昌貴、森田紘一、小野竜一、菅野純、北嶋聡: Percellome Project による反復投与毒性の予測. 第 52 回日本毒性学会学術年会 招待講演 (2025/7/4)

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