

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名：（日本語）12誘導心電図からの心内心電図情報予測に基づく不整脈疾患精密診断プログラムの開発研究

（英語）Study and development of a precise diagnosis program for arrhythmia disease based on a prediction of intracardiac ECG information from 12-lead ECG

実施期間：令和5年6月8日～令和7年3月31日

補助事業担当者 氏名：（日本語）糀谷 泰彦

（英語）Hirohiko Kohjitani

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 特定助教

（英語）Kyoto University, Graduate School of Medicine, Assistant Professor

II 補助事業の概要

従来、心房細動の再発予測には、体表心電図やホルター心電図の情報が用いられてきたが、これらの手法では心内心電図の情報を反映できず、予測精度の向上には限界があった。本研究では、心内心電図データを活用することで、より詳細な電位情報を解析し、再発リスクの高い患者を早期に同定することを目的とした。しかしながら、以下の理由により初年度終了時点で事業計画の変更を行い、また出口となる導出の方向性についても最終的に変更を加えることとなった。

- 当初計画は要素の切り分けが不十分であった
- 生成AIの隆盛、本事業の潜在的な競合AIが多数出現した
- AI医療機器の前向き研究での**Negative Study**も複数発表された
- 医療データの生存分析深層学習モデルについて、マイルストーンとしていた精度が向上しなかった
 - 生存分析損失関数の非凸関数性、非連続性について考察されたのは2023年以降であり、理論的根拠が不十分ながら「何故か上手く行っているモデル」が深層学習には多数存在する事を理解した

本研究は、計画変更後に以下の4つのステップで実施した。

①データベース構築

京都大学附属病院にて、アブレーションを受けた約4,100例より心内・体表心電図・手術書検討のテキストデータを同時計測し、24,000時間超のデータを取得。予後情報と統合し、AI学習可能な形式に加

工。VRAM 340GB の演算環境を整備し、大規模モデル開発を可能とした。

②基本 AI モデルの開発

心内電位識別モデルと大規模基盤モデルの両者を開発した。

心内心電図を特徴量空間として学習し、特定の異常電位の有無やその形態を自動識別するモデルを開発した。肺静脈電位（PVP）識別モデルでは、心房細動として最も主要な発症要因である肺静脈の電位を識別することを可能とし、89%の精度を得た。また、三尖弁輪下大静脈挟部（CTI）ブロックライン識別モデルを開発し、82%の予測精度を得た。

心内心電図と体表心電図の両方を統合的に解析できる大規模基盤モデルを構築した。従来の機械学習モデルと異なり、大量のデータを事前学習に活用し、高次元の特徴量を効率的に抽出する深層学習モデルを開発した。既存の体表心電図解析モデルのネットワークパラメータを保持した状態で心内心電図をマスキド・ラーニングする手法を適用し、ノイズ耐性の強化と高精度な心電図解析も可能となった。

③臨床への応用 AI モデル開発

上記モデルを用いて「術後再発予測モデル」を開発した。ROAUC 0.89 を達成し、従来の再発予測手法と比較して、臨床的に有用な精度を実現した。

本技術のさらなる応用として、心房細動以外の不整脈疾患（発作性上室頻拍など）への適用可能性についても検討を開始している。

④社会実装

研究成果を実用化し、社会実装を進めるため、医療 AI ベンチャーとの共同研究契約を締結した。また、本研究で開発された AI モデルの社会実装を進めるため、知的財産の保護、技術導出の戦略的検討、および事業化に向けた具体的な計画の策定を行った。本研究で開発した心内心電図を活用した不整脈診断支援 AI 技術の国際的な知財保護を強化するため、PCT（特許協力条約）国際特許出願を完了した。事業計画の策定においては、出口戦略の明確化を図ることを目標とし、並行して医療機器メーカーおよび VC との協議を進めた。

ヒアリング等の結果、現時点での日本における医療 AI 市場・保険行政上は診断モデルに対しての収益性が薄いという課題が浮き彫りとなった。そのような中で、本モデルの強みと事業性については不整脈治療に集約されるという方向性をチームで共有することとなった。当方のデータセットはカテーテルアブレーション手術時由来の多量かつ高精度のものであり、他とは一線を画すものである。また、大規模な計算資源によって基盤モデルの構築が実行できたため、特に心房細動に対するカテーテルアブレーション手術における治療方針決定・成績向上を図るモデルとして使用可能であるという POC を得ることが出来た。本事業成果を活用し、今後は治療モデルの開発を優先しつつ、汎用性のあるモデルについても引き続きの開発を行う方針である。

本事業は研究代表者ならびに関係者の事業化に向けた意識・スキルの向上という側面も有しており、開発サポート機関による多数の教育プログラム・機会提供を経て、ビジネスプレゼンテーション・企業交渉・市場調査・知財調査・事業計画策定・資金調達戦略・規制対応などの総合的な能力の向上を図ることができた。

本事業では、開発サポート機関を通じたメンタリングや、ピッチコンテスト、ビジネスプラン発表の場が数多く提供され、事業化に向けた研究成果の表現方法や、投資家・企業に対するプレゼンテーション技術の向上が促進された。特に、HVC-KYOTO や HealthTech Japan 2023 といった国内外の医療ビジネスイベントにおいてピッチを行い、実際の投資家や企業担当者からのフィードバックを得ることで、技術の競争優位性や事業化戦略の課題を客観的に把握することができた。また、スタンフォード・シリコンバレープログラムへの参加を通じ、海外市場における医療 AI ビジネスの展開可能性についての知見も

得ることができた。

企業交渉の面では、共同研究契約締結に向けた調整過程を通じて、ライセンス契約の交渉プロセスや技術導入の実務的な進め方についての理解が深まった。さらに、医療機器メーカーとの技術導入交渉を通じ、企業側の技術評価の基準や、商業化に向けた製品仕様の調整プロセスについて具体的な知識を獲得することができた。

規制対応の面では、PMDA (医薬品医療機器総合機構) との相談に向けた準備を進める中で、SaMD (Software as a Medical Device) 承認プロセスの実務的な要件や、エビデンス構築の重要性について理解が深まった。医療 AI 技術を医療機器として認可を得るためには、技術的な精度だけでなく、医療機器としての安全性、倫理的適用性、実証試験の適切な設計が求められることが明確となり、今後の研究開発戦略に反映すべきポイントが明確化された。

また、資金調達の面では、VC をはじめとする投資家との継続的な協議を通じ、研究開発の持続可能性を確保するための投資戦略や、医療 AI 分野における資金調達のトレンドを把握することができた。特に、医療 AI 技術の投資判断においては、技術の実用性、規制対応の進捗、事業計画の実現可能性が重要視されることが分かり、今後の資金調達計画に反映すべき要点を整理することができた。

医療 AI に対する知見・ノウハウという部分においても、成果を得られたものとする。具体的には、この事業期間中に世界的な流れとして出現した「生成 AI の隆盛、本事業の潜在的な競合 AI が多数出現」「AI 医療機器の前向き研究での Negative Study」「基盤モデル化による分布外データへの頑健性獲得」が必要であるという一連の流れに沿って当方の事業も修正し、今後の医療 AI 開発において重要な基盤を獲得したと考える。「理論的根拠が不十分ながら「何故か上手く行っているモデル」が深層学習には多数存在する」という深層学習特有の性質を想定しつつ、最もロバストかつ演繹的に構築される「実用に耐えうる AI の開発」を念頭に進めていきたい、という決意を新たにした。

このように、本事業を通じて、単なる技術開発にとどまらず、事業化に向けた研究の進め方、企業・投資家との連携の重要性、規制対応の実務的な進め方について、研究代表者ならびに関係者が総合的なスキルを向上させることができた。これらの経験をもとに、今後はさらに実証試験の実施や規制承認プロセスを進め、実際の医療現場での導入に向けた研究開発を加速させていく予定である。

II. Project Overview (English Translation)

Traditionally, atrial fibrillation (AF) recurrence prediction has relied on surface electrocardiograms (ECG) and Holter ECG recordings. However, these methods are limited in their predictive accuracy, as they cannot incorporate information from intracardiac electrograms (EGMs). This study aimed to utilize EGM data to analyze more detailed voltage information and identify patients at high risk of recurrence at an early stage.

However, by the end of the first year, we revised the project plan for the following reasons, and ultimately altered the direction of our implementation strategy:

- The initial plan lacked adequate decomposition of technical components
 - The rise of generative AI led to the emergence of numerous potential competitors
 - Multiple negative findings were reported in prospective studies of AI-based medical devices
 - The milestone performance of deep learning-based survival models using medical data was not achieved
- It became evident, particularly from 2023 onward, that the loss functions used in survival

analysis are often non-convex and discontinuous. We came to understand that many deep learning models “work well despite lacking theoretical justification.”

Following this revision, the project proceeded in the following four steps:

1. Database Construction

At Kyoto University Hospital, we collected synchronized EGM, surface ECG, and operative report text data from approximately 4,100 catheter ablation cases, resulting in over 24,000 hours of data. The data were integrated with outcome information and converted into a format suitable for AI learning. We also secured 340 GB of VRAM computing resources to enable large-scale model development.

2. Development of Core AI Models

We developed both intracardiac potential recognition models and large-scale foundation models. Using EGM as a feature space, we constructed models capable of automatically identifying the presence and morphology of abnormal potentials. The pulmonary vein potential (PVP) recognition model achieved an accuracy of 89%, enabling detection of the key trigger of atrial fibrillation. A cavo-tricuspid isthmus (CTI) block line detection model was also developed, achieving 82% prediction accuracy.

We also developed a foundation model capable of integrative analysis of surface ECG and EGM. Unlike conventional machine learning models, this deep learning model utilized large-scale pretraining to efficiently extract high-dimensional features. By applying masked learning to the EGM domain while retaining the pretrained parameters of a surface ECG model, we achieved enhanced noise robustness and improved interpretability.

3. Development of AI Models for Clinical Application

Using the models above, we developed a postoperative AF recurrence prediction model. This model achieved an ROAUC of 0.89, demonstrating clinically useful performance when compared to conventional methods.

We have also begun investigating the model’s applicability to arrhythmias other than AF, such as paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT).

4. Real-World Implementation

To promote practical application of our research outcomes, we concluded a joint research agreement with a medical AI venture. In parallel, to facilitate commercialization of the AI models developed in this study, we formulated strategies for IP protection, technology transfer, and business planning. As part of our IP strategy, we filed a PCT (Patent Cooperation Treaty) international patent application to strengthen global protection for the arrhythmia diagnostic support technology based on EGM.

Our business planning focused on clarifying an exit strategy, and we engaged in discussions with medical device manufacturers and venture capital firms (VCs).

Based on hearings and stakeholder feedback, it became apparent that diagnostic AI models currently

lack sufficient profitability under the Japanese healthcare system and reimbursement policies. Consequently, the project team reached a consensus to focus on therapeutic applications, particularly in arrhythmia treatment.

Our dataset—derived from catheter ablation procedures—is both large in volume and high in precision, distinguishing it from others. Moreover, our computational resources allowed us to construct robust foundation models. We successfully obtained proof of concept (PoC) that the model could support clinical decision-making and improve outcomes in AF ablation procedures.

Building on these outcomes, we will prioritize the development of treatment-support models, while continuing parallel development of general-purpose AI models.

This project also contributed significantly to the commercialization awareness and skill development of the principal investigator and research team.

Through numerous educational programs provided by development support organizations, we enhanced our capabilities in business presentation, corporate negotiations, market research, IP strategy, business planning, fundraising strategy, and regulatory compliance.

We received mentoring, participated in pitch contests, and gave business plan presentations. Especially through events such as HVC-KYOTO and HealthTech Japan 2023, we received valuable feedback from investors and corporate representatives, which enabled us to objectively assess the competitive advantage and commercialization challenges of our research. Participation in the Stanford Silicon Valley Program also deepened our understanding of the global medical AI business landscape.

Through the process of negotiating and concluding a joint research agreement, we gained insights into licensing contracts and practical steps for technology transfer. Discussions with medical device manufacturers gave us detailed knowledge of their evaluation criteria and the specification adjustments needed for commercialization.

In terms of regulatory strategy, we began preparing for consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). This preparation clarified the practical requirements for Software as a Medical Device (SaMD) approval and emphasized the importance of safety, ethical applicability, and well-designed clinical validation in gaining regulatory clearance. These insights have been incorporated into our ongoing research and development strategy.

From a funding perspective, ongoing dialogue with VCs and other investors helped us formulate a sustainable investment strategy. We also gained insight into funding trends in the medical AI field. It became clear that investors prioritize factors such as practical feasibility, regulatory progress, and the credibility of business plans, and we have integrated these priorities into our future fundraising strategy.

We believe we also acquired substantial knowledge and expertise in medical AI development. In response to global developments—such as the rise of generative AI, the appearance of multiple competing models, the publication of negative results in prospective AI studies, and the push for robustness through foundation modeling—we revised our project accordingly and established a foundational strategy for future development.

We now recognize the unique nature of deep learning, in which many models succeed despite lacking solid theoretical underpinnings. With this in mind, we are committed to the development of robust, practically usable AI systems that are built with a deductive approach and capable of withstanding

real-world variability.

In summary, this project has enabled us to advance not only technical innovation but also comprehensive competencies in commercialization, collaboration with industry and investors, and navigation of regulatory requirements. Based on these experiences, we plan to accelerate validation studies and regulatory approval processes, moving toward real-world implementation of our AI models in clinical practice.