

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) iPS 心筋と人工知能を用いた心不全誘発リスク評価システムの開発

(英語) Development of an AI-Assisted Risk Assessment System for Heart Failure Using iPSC-Derived Cardiomyocytes

研究開発実施期間: 令和 4 年 8 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 間木 重行
(英語) Shigeyuki Magi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 学校法人東邦大学・医学部医学科・助教
(英語) Assistant Professor, Faculty of Medicine, Toho University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

1. 研究の背景

がん治療薬の進歩はがん患者の予後を劇的に改善したが、治療薬の一部はしばしば重篤な心血管系の副作用、化学療法関連心機能障害 (CTRCD) を伴う。CTRCD はがん患者の死因として三位を占めるほど深刻であり、「Onco-Cardiology」と呼ばれるがん領域と循環器領域の融合研究の重要性はますます高まっている。これまで、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (ヒト iPS 心筋) を用いた不整脈リスク評価法の開発は国内外で進展してきたが、心臓のポンプ機能低下を引き起こす薬物を創薬段階で予測する技術は確立されていない。さらに、心不全治療薬の探索や CTRCD リスク薬物の評価には従来「収縮力」の増減のみを指標として用いる例が多いが、 β 遮断薬のように収縮力低下が治療効果を示す薬剤や、catecholamine のように収縮力亢進が負の臨床効果をもたらす薬剤、さらにはトラスツズマブのように収縮力の低下がわずかに 10%にとどまるにもかかわらず心不全を誘発する薬剤など、収縮力変動と臨床的心機能障害の相関は必ずしも単純ではない。このことは、「収縮力」だけを安全性評価の指標とする限り、CTRCD リスクを適切に予測することが困難であることを示唆している。そこで本研究では、

心筋細胞の「拍動動態」を時空間的に解析し、収縮・弛緩の異常を検知する人工知能 (AI) モデルを開発するとともに、CTLCD リスクを有する抗がん薬候補化合物の予測および心保護薬によるリスク軽減の可否を評価可能なシステムの構築を目指した。

2. 研究方法および成果

・細胞実験系の最適化

当研究室が開発した細胞接着領域と非接着領域を縞状に施したマイクロパターン培養プレートにヒト iPS 細胞由来心筋を播種し、リスク評価に最適な播種密度および培養期間を検討した。その結果、使用したいずれの心筋系統においても、細胞構造は細胞接着領域の長軸方向に整列し、細胞の収縮方向も同様の方向に配向することを確認した。加えて、従来の細胞培養プレートを用いた分散培養系と比較して、収縮速度や収縮弛緩総移動距離などの既存評価パラメタが有意に向上したことから、より生体心筋組織に近い機能的実験環境が確立されたと判断した。

・1 拍動データ抽出・前処理パイプライン

高速度カメラ (150 fps) で撮影した心筋動画を入力とし、OpenCV と CuPy を組み合わせた前処理アルゴリズムを開発した。背景除去、移動平均フィルタ、ピーク検出を経て複数 ROI を自動抽出し、各 ROI 内の連続フレーム間で Farneback 法によるモーションベクトルを計算することで、「収縮開始-弛緩終了」までを一サイクルとする 1 拍動データを切り出した。切り出した時系列データから収縮／弛緩時間、最大速度、総移動距離等の既存評価パラメタを算出したところ、現在では開発中止となっている商用プラットフォームとほぼ同一の結果が得られたことから、プログラムの妥当性が確認された。加えて、撮影時の光量変動に対しても頑健な出力を示したこと、既存手法にはない ROI 設定の自動化が実装出来たことから、本開発プログラムは既存手法よりも簡便かつ安定した解析を提供するだけでなく、商用プラットフォームの開発中止による影響を補える役割を持つことが示唆された。

・薬物応答プロファイリング

既知の CTLCD リスク薬物を持つ薬物 (doxorubicin, trastuzumab, sunitinib) の他、心保護薬 dexrazoxane、 β 刺激薬など多様な心不全治療薬を複数濃度・複数曝露期間でデータを取得し、1 拍動のモーションベクトルデータおよび既存評価パラメタを算出した。これらのパラメタが処理薬物を説明するポテンシャルを持つかを確認するため、モーションベクトルデータを入力とする畳み込みニューラルネットワーク (CNN) ベースのクラス分類モデルおよび既存評価パラメタを入力とする機械学習モデルの性能比較を行った。その結果、モーションベクトルを用いたモデルは既存パラメタモデルを上回る判別精度を示すことが確認され、特に trastuzumab 単独処理では検出感度が低かったが、HER3/4 リガンドである Neuregulin-1 を共処理することで収縮速度や移動距離の変化が顕著となり、CTLCD リスク判別能が大きく改善した。

・CTLCD リスクを持つ薬物を検出する深層学習モデルの構築

縞状マイクロパターンプレート上で取得した動画データは、長軸方向 (パターンの走査方向) に比べて短軸方向 (幅方向) の情報量が相対的に少ない特徴があった。この特性を活かし、多次元モーションベクトルデータを「長軸-時間」平面の画像として整形し、畳み込みニューラルネットワーク (CNN) に入力する手法を採用した。具体的には、第一段階で各 1 拍動データを正常／異常に判定し、次に複数拍動の判定結果を集計、最後に複数 ROI の結果を統合する三段階

アンサンブルモデルを構築した。10,000 枚以上の薬物処理動画で検証したところ、ROC-AUC 0.891、統合後の正解率 87.5%を達成し、高い CTRCD リスク検出性能を確認した。

3. 研究成果の意義等

本研究は、iPS 細胞由来心筋細胞の収縮・弛緩動態をモーションベクトルとして高精度に定量化し、CTRCD リスク薬物を検出する多段階 AI モデルを構築した点で画期的であり、基礎研究および創薬パイプラインに新たな評価指標を提供する。基礎研究面では、縞状マイクロパターンプレートを用いた独自解析システムにより、心筋の収縮-弛緩機構や成熟度・ストレス応答と動的挙動との関連を多層的に探究でき、薬物リポジショニングや新規心保護メカニズム候補の探索を強力に後押しする。レギュラトリーサイエンスへの応用に向けては、多施設共同検証を通じて実験条件と前処理ルールを最適化し、最小限の追加データで既存商用プラットフォーム上へのモデル適用基盤を着実に構築しつつある。なお、これら既存プラットフォームは開発および公式サポートが事実上終了しており、そのギャップを埋める形で本研究が重要な役割を果たしている。この知見は、規制当局が求める検証基準やデータフォーマットに準拠した安全性評価ガイドラインの策定に大きく寄与することが期待される。

英文：

1. Background

Chemotherapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) ranks as the third leading cause of death among cancer patients. While human iPSC-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) have advanced arrhythmia risk assessment, predicting drugs causing cardiac pumping dysfunction at the discovery stage remains an unmet need. This study aimed to develop an artificial intelligence (AI) model for spatio-temporal analysis of cardiomyocyte “beating dynamics” to detect contraction/relaxation abnormalities, and to establish a system for predicting candidate anticancer drugs with CTRCD risk and evaluating cardioprotective strategies.

2. Research Methods and Results

Optimization of Cell Experimental System: We seeded human iPSC-CMs on micropatterned culture plates with striped adhesive/non-adhesive regions, developed in our laboratory, and optimized seeding density and culture duration for risk evaluation. We confirmed robust cell structure alignment and contraction direction along the long axis of adhesive regions in all tested iPSC-CM lines. Compared to conventional dissociated culture, conventional parameters (e.g., maximum velocity, and deformation distance at contraction or relaxation state) were significantly improved, establishing a functional *in vitro* environment closer to *in vivo* cardiac tissue.

Single-Beat Data Extraction and Preprocessing Pipeline: Using high-speed camera video (150 fps), we developed an OpenCV/CuPy-based preprocessing algorithm. From these vectors, we calculated conventional parameters and confirmed that the obtained values closely matched those previously generated by existing commercial platforms, whose development has ceased. Thus, our approach not only validates the algorithm’s accuracy but also addresses the critical need created by the absence of active development and

support for current commercial systems. Additionally, the pipeline demonstrated stronger robustness against illumination variations, and automated ROI segmentation simplified the analysis, further enhancing its practical applicability.

Drug Response Profiling: We profiled a range of drugs, including known CTRCD agents, cardioprotectants, and heart failure therapeutics, across multiple doses and exposure times. From acquired video data, we calculated single-beat motion vector data and conventional evaluation parameters. A CNN model trained on motion vectors outperformed models based on conventional parameters in discriminatory accuracy. Furthermore, co-treatment with Neuregulin-1 markedly improved the detection sensitivity for trastuzumab, which showed limited sensitivity when treated alone.

Construction of a Deep Learning Model for Detecting CTRCD Risk Drugs: We built a three-stage ensemble CNN model: single-beat classification (normal/abnormal), aggregation of beat-level results, and integration of multiple ROI results. Validation on over 10,000 drug-treated videos achieved an ROC-AUC of 0.891 and 87.5% overall accuracy, confirming high CTRCD risk detection performance.

3. Significance

This study is pioneering in accurately quantifying iPSC-CM contraction-relaxation dynamics as motion vectors and establishing a multi-stage AI model for detecting drugs with CTRCD risk. Importantly, the analytical pipeline developed here provides a reliable alternative to existing commercial platforms, whose development and technical support have ceased. Thus, our platform fills a critical gap, offering robust, reproducible, and actively supported methodologies for both fundamental cardiovascular research and early-stage drug discovery pipelines.