

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：31303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20519

研究課題名（和文）神経回路活動における同期バースト発火検出AIの開発

研究課題名（英文）Development of AI for the Detection of Synchronous Burst Firing in Neural Circuit Activity

研究代表者

松田 直毅（Matsuda, Naoki）

東北工業大学・工学部・助教

研究者番号：80909490

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、実験間差なく使用できる同期バースト発火検出AIの開発を目的とした。微小電極アレイ（MEA）上に培養したヒトiPS細胞由来ニューロンの自発活動および痙攣陽性化合物の応答を取得した。得られたデータを用いて5種類の同期バースト検出AIを開発し、データ間差にも対応可能なモデルの同定を行った。同定されたラスタプロット画像学習モデルは異なる実験データにおいても同期バーストの数を99.8%、同期バーストの長さを91.9%の精度で検出可能であった。本研究で開発した機械学習を用いた同期バースト検出法は、MEAで取得した神経活動を実験間差なく評価できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した機械学習を用いた同期バースト検出法は、MEAで取得した神経活動を実験間差なく評価できることが示された。国内外でMEA神経活動計測法を用いた神経毒性評価の取り組みが行われており、本研究は、当該分野の基盤かつ統一的な解析法になる位置づけである。また、本研究で行う同期バースト発火検出AIは、上述のin vitro試験のみならず、in vivoの電気活動データにも適用可能であることから、電気活動を指標とした神経科学研究全般に拡張することができ、汎用性が高い研究開発である。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop a synchronization burst detection AI that can be used consistently across different experiments. Spontaneous activity of human induced pluripotent stem cell-derived neurons cultured on a microelectrode array (MEA) and responses to epileptogenic compounds were acquired. Using the obtained data, five synchronization burst detection AIs were developed, and models capable of handling inter-data variations were identified. The identified raster plot image-based learning model demonstrated the ability to detect the number of synchronization bursts with an accuracy of 99.8% and the length of synchronization bursts with an accuracy of 91.9% even with different experimental data. The synchronization burst detection method using machine learning developed in this study showed the capability to evaluate neural activity obtained from MEA consistently across different experiments.

研究分野：生体医工学

キーワード：機械学習 脳・神経 in vitro 微小電極アレイ 神経毒性 同期バースト発火

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経回路がある時刻にシナプス伝播を介して同期的に活動する現象を「同期バースト発火」という。この自発的な同期バースト発火は、中枢神経系の恒常的な活動であると共に、高次機能も担っており、in vivo (生体)のみならず、in vitro (培養系)神経回路においても観察される。ヒト iPS 細胞由来ニューロンおよび Rodent の初代培養ニューロンの電気活動を指標とした in vitro の薬効・毒性評価法の構築に関する研究は国内外で行われおり、ガイドライン化への動きも加速している。評価法のひとつとして、近年、国内外で盛んに行われている培養神経ネットワークの電気活動を細胞外で記録する微小電極アレイ(MEA)を用いた評価法がある。薬剤投与による変化は、主に同期バースト発火に関するパラメータ(同期バーストの個数、長さ、間隔等)を指標として解析される。しかしながら、同期バーストを正確に検出する方法(開始点と終点の検出法)は確立されておらず、研究者毎に使用する検出方法が異なる為、解析間差の問題が生じている。毒性評価では、施設や研究者間で統一した解析法が必須である為、同期バースト検出法による解析間差を排除し、誰が行っても同じ値が算出される統一した検出法が求められている。

2. 研究の目的

培養神経ネットワークの電気活動を細胞外で記録する微小電極アレイ(MEA)を用いた評価系において、同期バーストを正確に検出する方法(開始点と終点の検出法)は確立されておらず、研究者毎に使用する検出方法が異なる為、解析間差の問題が生じている。本研究は、機械学習(AI)を用いて、これまで難しかった全施設で統一して実施できる同期バースト発火検出法の開発を目的としている。機械学習を用いた同期バースト検出法の開発を行うにあたり、最適な機械学習のアルゴリズム、および学習させるデータの種類の検討を行った。

3. 研究の方法

本研究では、初めに微小電極アレイ(MEA)上に培養したヒト iPS 細胞由来ニューロンの自発活動を取得し、データを用いて5種類の同期バースト検出 AI を開発した。具体的には、()各電極の発火時系列パラメータを学習した発火時系列データ分類モデル、()同期バースト発火が観察されていない時刻の電圧値(正常電圧値)を学習した電圧値 LSTM モデル、()ラスタプロット画像を学習したモデル、()発火数ヒストグラム画像を学習したモデル、()活動電位波形から算出した周波数スペクトル画像を学習したモデルである。開発した5種類のモデルに対して、研究者が同定した同期バースト範囲との比較を行い同期バースト検出に最適なモデルを同定した。次に、学習させたデータとは異なる iPS 細胞の自発活動および痙攣陽性化合物のデータを用いて、同定したバースト検出モデルの予測精度検証を行った。

4. 研究成果

図1に作製した5種類のモデルの入力データと同期バースト検出結果を示す。いずれのモデルも学習したサンプルの未学習データにおいて同期バーストの検出に成功したが、モデルによって検出される範囲は異なり、それぞれのモデルの予測精度は()発火時系列データ分類モデル:92.6%、()電圧値 LSTM モデル:91.8%、()ラスタプロット画像モデル:92.0%、()発火数ヒストグラム画像モデル:85.0%、()周波数スペクトル画像モデル:90.0%であった。各モデルの予測精度と入力データの時間分解能を比較した結果、時間分解能が高いほど予測精度が

高くなる傾向を示した(図1C)。しかし、高時間分解能に比例して、入力データの作製に要する時間や学習時間が増大するため、モデルの実用化の観点からラスタープロット画像を学習したモデルが、最適であると判断した。

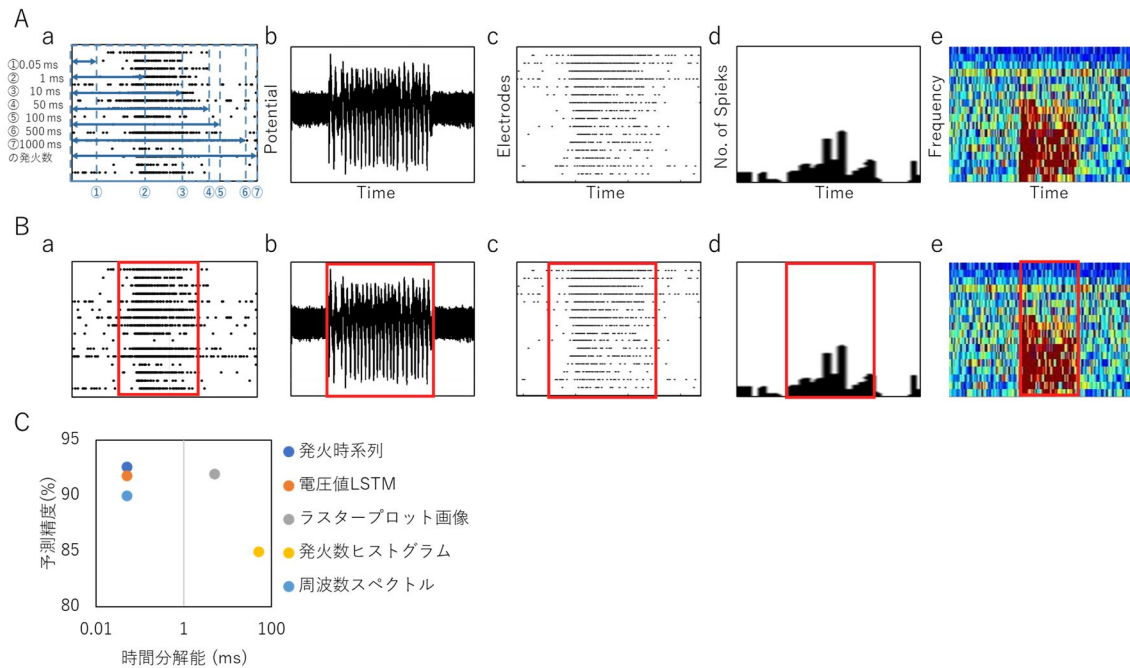


図1 (A) 開発した同期バースト検出モデルの入力データと (B) 同期バースト検出結果。(a)発火時系列データ分類モデル、(b)電圧値 LSTM モデル、(c)ラスタープロット画像モデル、(d)発火数ヒストグラム画像モデル、(e)周波数スペクトル画像モデル、(C)モデルの入力データの時間分解能と予測精度の相関

ラスタープロット画像モデルに、学習させたデータとは異なる iPS 細胞の自発活動および痙攣陽性化合物のデータを用いた予測精度検証の結果を図2に示す。

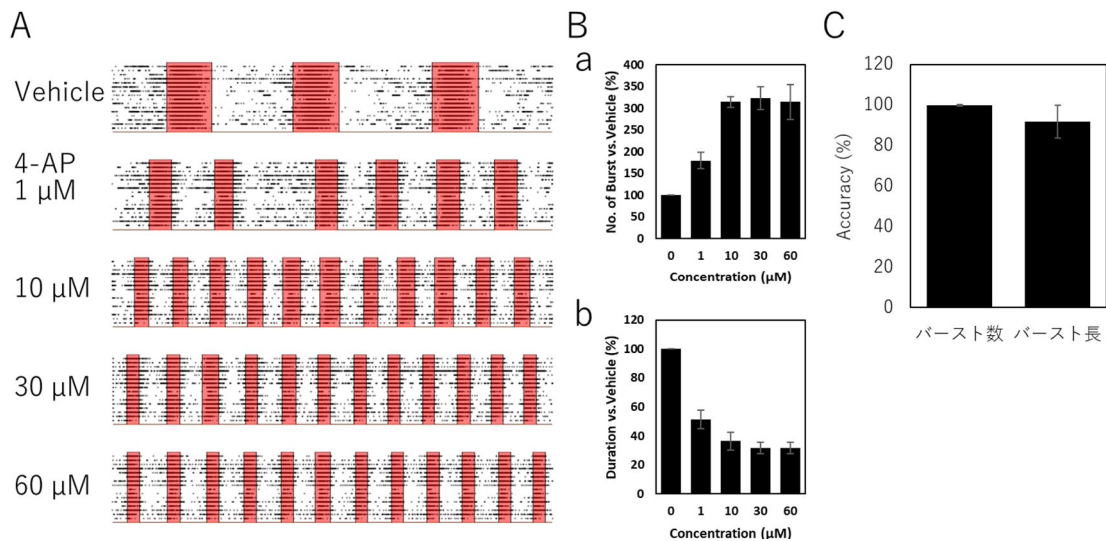


図2 異なる iPS 細胞から取得した痙攣陽性化合物データにおける同期バースト検出 (A) 痙攣陽性化合物である 4-AP 投与時のラスタープロット画像と AI の同期バースト検出結果。(B) AI が検出した同期バースト関連パラメータの 4-AP 濃度依存的な変化 (a) 同期バースト数、(b)同期バースト長。(C) 8 化合物の未学習データにおける同期バースト検出精度 (n=178)

痙攣陽性化合物である 4-AP の投与により、神経ネットワークの同期バースト活動は頻度が増加し同期バースト長の減少が観察された。このデータをラスタープロット画像モデルに予測させ同期バースト検出を行った結果、4-AP 濃度依存的な同期バースト数の減少と同期バースト長の

減少を検出可能であり、作製したモデルは化合物によるネットワーク活動の変化に対応可能であることが分かった。さらに、異なる作用機序を有する痙攣陽性化合物のデータ (n=178) においても同期バースト数を $99.8 \pm 0.3\%$ 、同期バースト長を $91.9 \pm 8.1\%$ の精度で検出した。以上の結果から、本研究で開発した機械学習を用いた同期バースト検出法は、MEA で取得した神経活動を実験間差なく評価できることが示された。国内外全施設の同期バースト発火を統一した基準で検出することが可能となり、新しい解析プラットフォームとしての展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuda N., Odawara A., Kinoshita K., Okamura A., Shirakawa T., Suzuki I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Raster plots machine learning to predict the seizure liability of drugs and to identify drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-05697-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田 直毅
2. 発表標題 機械学習を用いたMEAにおけるパースト検出法の開発
3. 学会等名 第13回日本安全性薬理研究会学術年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------