

【目的】 心不全は様々な疾患が原因となって心臓のポンプ機能が低下し、むくみや息切れといった症状が生じる症候群であり、世界中でその患者数は増え続けている。心不全患者の予後を改善させる薬物は存在するもののその効果は限定的であるため重症心不全患者の予後は進行癌と同様に不良であり、心不全に対する画期的な治療薬の開発は望まれ続けている。心不全は心臓のポンプ機能低下が引き起こす症候群であるため、短絡的には心筋細胞の収縮力を向上させる薬物は心臓のポンプ機能を向上させ、心不全症状を軽減できると考えられる。ところが実際には、カテコラミン等の心筋細胞の収縮力を向上させる薬物は心不全患者の長期予後を悪化させ、心不全治療において中心的な役割を果たしているβ遮断薬は心筋細胞の収縮力を低下させる。また、心筋細胞の収縮力を低下させる薬物であってもNaチャンネル遮断薬や非DHP系Ca拮抗薬（以下Ca拮抗薬）、心毒性を示す薬物は心不全を増悪させる。これらの臨床的な事実は、心不全の治療薬を開発する目的で実施する薬物スクリーニングにおいて「心筋細胞の収縮力」だけを指標にしても臨床的に有用な薬物は同定できない可能性を示している。本研究の目的は、心筋細胞の動きの「質」を評価する人工知能を開発し、「心筋細胞の収縮力」ではなく「心筋細胞の動きの『質』」を指標とした表現型スクリーニングを通じて心不全に対する新規治療薬の開発を可能にすることである。

【方法】 一定の幅で播種できるよう培養底面を加工した96 wellプレート（マイクロパターンプレート）にヒトiPS細胞由来心筋細胞（iPS心筋）を播種し、拍動する様子をSI8000（SONY社）を用いて撮像した。続いて、撮像した動画からモーションベクトルを算出するシステムを構築し、算出されたモーションベクトルからiPS心筋に投与された薬物を予測する深層学習モデルを構築し、動きの質の指標となりうる特徴量を考察した。

【結果】 マイクロパターンプレートに播種した心筋細胞は、一般的な分散培養の実験系に比べて配向性を付与した方向に細胞の動きが集中していた。この結果から、マイクロパターンプレートを用いた実験系は、分散培養の実験系より生体の心筋細胞に近い配向性を持った収縮弛緩運動が起き、心筋の動きの「質」を評価しやすい細胞実験系である可能性が示唆された。続いて、心筋の動きの「質」を評価するために重要な特徴量を調査するため、前工程で抽出したモーションベクトルから薬物添加の有無を予測する畳み込みニューラルネットワークベースの深層学習モデルの構築を試みたところ、I型心筋症を誘導する抗がん薬ドキソルビシン、II型心筋症を誘導するトラスツズマブの添加の有無を予測する深層学習モデルにおいて約85.6%の予測精度を達成した。構築モデルの予測根拠を可視化したところ、ドキソルビシンを添加したデータでは弛緩の終了時、トラスツズマブを添加したデータでは収縮の終了時におけるモーションベクトルが予測に強く寄与していることが明らかとなった。これらの結果は、収縮や弛緩の終了時のモーションベクトルのバランスが、収縮最大速度や収縮弛緩総移動距離といった既存の「収縮力の大きさ」ではない心筋細胞の動きの「質」を表す特徴量になりうることを示唆していると考えられる。

本研究の概略

