

# ヒト iPS 由来神経幹細胞を用いて人工知能が 被験物の濃度依存性中枢作用の有無を予測

## 【本件のポイント】

- ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の ATP 応答性の分子機構を解明
- 人工知能に強化学習させる新規波形学習方法を開発
- 食品成分の脳神経への影響有無の予測可能性を示唆

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）大学院医学研究科イノベーション再生医学の服部文幸研究教授らの研究チームは、ヒト iPS 由来神経幹細胞を用いて人工知能（AI、機械学習）が被験物の濃度依存性中枢作用の有無を予測できる可能性を示しました。この成果によって、毒性評価や機能性評価などへの iPS 細胞の新たな活用も期待されます。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『*Scientific Reports*』（インパクトファクター：4.6）に8月4日（金）付（米国東部時間）に掲載されました。

1

## ■書誌情報

掲 載 誌	『 <i>Scientific Reports</i> 』 DOI: 10.1038/s41598-023-39846-4 ( <a href="https://www.nature.com/articles/s41598-023-39846-4">https://www.nature.com/articles/s41598-023-39846-4</a> )
論文タイトル	Machine learning discriminates P2X7-mediated intracellular calcium sparks in human-induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells
筆 者	Yuki Hanafusa, Akira Shiraishi, and Fumiyuki Hattori

## 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（両角・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 別添資料

### <本研究の背景>

機能性を含む多様な食品開発が進む中で、食品の安全性評価の重要性が増しています。一方で、特に中枢神経への影響の有無を簡便かつ迅速に検出可能で、ヒトへの影響も予測可能なスクリーニング系はありません。ヒト iPS 細胞は、理論的にはどのような細胞種にも分化可能であることから、上記の課題を含め様々な毒性評価や機能性評価への活用が期待されています。また、ヒト iPS 細胞を活用することで、動物実験を減らすことができ、動物愛護にも大きく貢献できると期待されています。

### <本研究の概要>

様々な食品成分には脳機能に直接影響を与える物質と濃度が知られています。例えば、カフェインは、高濃度では脳機能に影響を与えますが低濃度では与えません。我々は、ヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞(iNSC)をセンサーとして用い、さまざまな物質がある濃度で神経に影響を与えるか否かを予測することを目標としました。

我々は、神経に影響する/しないことが知られるさまざまな物質やさまざまな濃度で iNSC を処理し、その変化を読み取ることから調査を開始しました。まず、iNSC を、脳機能に影響を与えることが知られるバルプロン酸、ハロペリドール、高濃度カフェイン、脳機能に影響を与えない低濃度カフェインで処理し、次世代シーケンサーを用いて網羅的にそれぞれの遺伝子発現を調査しました。未処理の細胞に対して、処理された細胞では、各々遺伝子発現に異なる変化が見られましたが、Gene Ontology (遺伝子の機能性分類) 解析において、脳機能に影響を与える物質/濃度による処理群 (バルプロン酸、ハロペリドールおよび高濃度カフェインの処理) でだけ、共通して「受動的膜輸送活性」および「チャンネル活性」に関連する遺伝子群の発現が変化していることが分かりました。すなわち、脳機能に影響を与える物質/濃度の処理が、iNSC の膜機能に影響を及ぼす可能性が示されました。続いて我々は、この膜機能の変化を具体的に捕捉するために、Adenosine Triphosphate (ATP) の添加による細胞内カルシウム応答を測定しました。カルシウム応答には、カルシウム・ウェーブとスパークが存在します。ここで我々は、このカルシウム応答が、P2X7 というレセプターを介して起きるカルシウム・スパークであることを示しました。このカルシウム・スパークは、周期性を持つウェーブとは異なり、一定間隔の周期的変動を持たないランダムな波形を有します。このランダムな波形を持つ何らかの特徴と薬剤処理との関連性を見出すことは、従来の統計学的処理では不可能であることが分かりました。そこで、我々は、この波形を人工知能に学習させることで、被験物質が神経への影響を有するか否かを判定可能かどうか調査しました。

2

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (両角・佐脇)

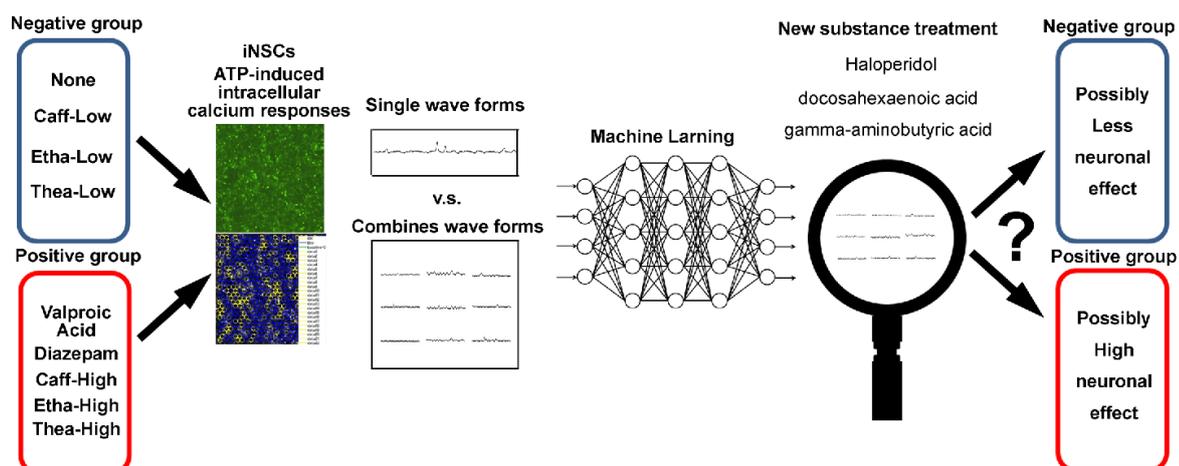
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

脳神経作用の無い濃度の被験物を negative、脳神経作用がある濃度の被験物を positive と区分し、それぞれの被験物で処理した iNSC において引き起こされたカルシウムスパーク波形、各 1,162 枚、1,034 枚を用いて、機械学習を実施しました。得られた AI モデルを用いて、学習に用いていない波形の分別を行わせた結果、約 81% の正解率であり、満足な成績ではありませんでした。さらに高い正解率を得るために、我々は、negative、positive それぞれにおいてランダムに選んだ 9 枚の波形画像を 3×3 で並べた複合画像を一つの画像データとして各 1,162 枚、1,034 枚を教師画像として学習させることを試しました。この複合画像教育方法で、学習に用いていない波形の分別をさせると、驚くべきことに、99% の正解率を示しました。1,162 枚の複合画像では、1 万枚以上の単独波形データを教育に用いますが、このほとんどは再利用した波形です。このことから、複合画像教育方法では、同じ波形画像を異なる複合画像の一部として繰り返し学習させることで、強化学習のような効果をもたらすのではないかと考えられました。最後にこの複合画像教育方法を用いて、教育に用いていない脳神経に影響することが知られている物質で処理した iNSC のカルシウムスパークを positive と予測できるかどうかを検証したところ、3 つの物質の内、2 つの物質で正解を導きました。

### <本研究の成果>

本研究の成果は、①ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の ATP 応答性の分子機構の解明、②細胞のカルシウムスパーク画像の人工知能による効果的な学習方法の開発、③食品成分等が脳神経へ影響するか否かを、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞と人工知能の組み合わせによって予測できる可能性を示唆したことなど、多岐にわたります。



### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（両角・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、  
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2023年10月23日

No.000215



## PRESS RELEASE

### <本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学  
大学院医学研究科イノベーション再生医学  
研究教授  
服部 文幸  
大阪府枚方市新町 2-5-1  
TEL：072-804-0101  
E-mail：hattorif@hirakata.kmu.ac.jp

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（両角・佐脇）  
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1  
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp