

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/022226

発行日 平成20年5月8日(2008.5.8)

(43) 国際公開日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
G06F 19/00	(2006.01)	G06F 19/00	I I O	2 G060
G01N 27/02	(2006.01)	G01N 27/02	D	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

出願番号	特願2006-531894 (P2006-531894)	(71) 出願人	504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/015209	(74) 代理人	100115749 弁理士 谷川 英和
(22) 国際出願日	平成17年8月22日(2005.8.22)	(72) 発明者	野間 昭典 京都府京都市左京区吉田近衛町 京都大学 大学院医学研究科内
(31) 優先権主張番号	特願2004-246134 (P2004-246134)	(72) 発明者	皿井 伸明 京都府京都市左京区吉田近衛町 京都大学 大学院医学研究科内
(32) 優先日	平成16年8月26日(2004.8.26)	(72) 発明者	河野 浩之 京都府京都市左京区吉田本町 京都大学 大学院情報学研究科内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体パラメータ出力装置およびプログラム

(57) 【要約】

【課題】培養細胞、もしくは動物実験等により、薬物投与時の活動電位波形変化を測定し、これを用いて、薬物の投入が生体パラメータに与える影響を評価することにより、細胞の個々のチャンネルに対する作用を評価する手法を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明は、生体パラメータ識別子と生体パラメータ値の組である生体パラメータ情報を1以上、および活動電位情報を有する波形情報を1以上格納しており、活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付部と、前記活動電位波形情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を取得する生体パラメータ情報取得部と、前記取得した1以上の生体パラメータ情報を出力する生体パラメータ情報出力部を具備する生体パラメータ出力装置であって、かかる生体パラメータ出力装置により、細胞の個々のチャンネルに対する作用を評価することができる。

【選択図】 図1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体のパラメータを識別する生体パラメータ識別子と当該生体パラメータ識別子で識別される生体のパラメータの値である生体パラメータ値の組である生体パラメータ情報を1以上含む生体パラメータセットと、および活動電位波形を示す情報である活動電位波形情報を有する波形情報を1以上格納している波形情報格納部と、活動電位波形に関する情報である活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付部と、

前記波形情報格納部の波形情報の一部または全部と前記波形情報受付部が受け付けた活動電位波形情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを識別し、取得する生体パラメータ情報取得部と、前記生体パラメータ情報取得部が取得した生体パラメータセットを出力する生体パラメータ情報出力部を具備する生体パラメータ出力装置。

10

【請求項 2】

前記波形情報格納部に格納されている波形情報のうちの生体パラメータセットは入力された情報であり、

前記波形情報格納部に格納されている波形情報のうちの活動電位波形情報は、前記入力された生体パラメータセットに生体シミュレーションを用いて取得した情報である請求項1記載の生体パラメータ出力装置。

20

【請求項 3】

活動電位波形に関する情報である活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付ステップと、

格納している波形情報の一部または全部と前記波形情報受付ステップで受け付けた活動電位波形情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを識別し、取得する生体パラメータ情報取得ステップと、

前記生体パラメータ情報取得ステップで取得した生体パラメータセットを出力する生体パラメータ情報出力ステップを具備する生体パラメータ出力方法。

【請求項 4】

前記格納されている波形情報のうちの生体パラメータセットは入力された情報であり、

前記格納されている波形情報のうちの活動電位波形情報は、入力された生体パラメータセットに生体シミュレーションを用いて取得した情報である請求項3記載の生体パラメータ出力方法。

30

【請求項 5】

コンピュータに、

活動電位波形に関する情報である活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付ステップと、

格納している波形情報の一部または全部と前記波形情報受付ステップで受け付けた活動電位波形情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを識別し、取得する生体パラメータ情報取得ステップと、

前記生体パラメータ情報取得ステップで取得した1以上の生体パラメータセットを出力する生体パラメータ情報出力ステップを実行させるためのプログラム。

40

【請求項 6】

前記格納されている波形情報のうちの生体パラメータセットは入力された情報であり、

前記格納されている波形情報のうちの活動電位波形情報は、入力された生体パラメータセットに生体シミュレーションを用いて取得した情報である請求項5記載のプログラム。

【請求項 7】

前記波形情報受付部は、生体の挙動を示す任意の時系列値データを受け付け、

前記生体パラメータ情報取得部は、

前記波形情報受付部が受け付けた情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを取得する請求項1または請求項2いずれか記載の生体パラメータ出

50

力装置。

【請求項 8】

前記波形情報受付ステップにおいて、生体の挙動を示す任意の時系列値データを受け付け、

前記生体パラメータ情報取得ステップにおいて、

前記波形情報受付ステップで受け付けた情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを取得する請求項3または請求項4いずれか記載の生体パラメータ出力方法。

【請求項 9】

前記波形情報受付ステップにおいて、生体の挙動を示す任意の時系列値データを受け付け、

前記生体パラメータ情報取得ステップにおいて、

前記波形情報受付ステップで受け付けた情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを取得する請求項5または請求項6いずれか記載のプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞膜の活動電位波形の変化を入力として与えることにより、活動電位シミュレーションを用いて、薬物投入等が効果等を及ぼす生体パラメータを推定する装置である生体パラメータ出力装置等に関するものである。

【背景技術】

【0002】

現在、新規薬物の試験として心電図QT延長等の評価を始めとして様々な評価を行う必要がある。製薬企業等は培養細胞試験、動物実験、ヒトを対象にした試験等を行い、それら新規薬物が生体の様々なパラメータに対して及ぼす変化を試験し、効果及び安全性等を確認している。

【0003】

また、薬物の生体組織内での拡散現象を的確に解析することができる薬物の生体組織内拡散のシミュレーション方法及び装置がある（特許文献1参照）。かかるシミュレーション方法は、特定物質の生体内拡散を有限要素法を用いてシミュレーションする方法であって、生体から分離した組織の一部を用いて、有限要素法を使用することなく該生体内の基準拡散特性定数を決定し、該基準拡散特性定数に基づいて基準拡散特性を設定し、解析の対象となる生体構造を有限要素法に基づいて決定し、前記基準拡散特性定数を用いて前記決定した生体構造における拡散を有限要素法に基づいて演算し、該生体内における拡散の有限要素法に基づく演算結果にかかる演算拡散特性と有限要素法によらないで決定した前記基準拡散特性とを比較し、前記演算拡散特性と前記基準拡散特性との偏差が最小となるように基準拡散特性定数を補正して有限要素法に基づく最適拡散特性係数を算出することを特徴とする生体内拡散のシミュレーション方法である。

【0004】

また、動脈硬化の段階に応じた複数の動脈圧波形の基準情報を記憶しておき、生体の動脈から得られた動脈圧波形情報と比較し、類似している波形の年齢を出力する動脈硬化度測定方法がある（特許文献2、特許文献3参照）。

さらに、関連する技術として、生体パラメータセットを入力として受け取り、細胞をシミュレーションし、活動電位波形情報を取得するシミュレーション装置がある（非特許文献1参照）。

【特許文献1】特開平08-016551（第1頁、第1図等）

【特許文献2】特開昭61-119252（第1頁、第1図等）

【特許文献3】特開平03-015439（第1頁、第1図等）

【非特許文献1】皿井伸明、野間昭典「simBio：生物学的ダイナミックモデル開発

10

20

30

40

50

基盤」日本エム・イー学会雑誌 BME, vol. 18, No. 2, p. 3 - 11, 2004 (2004年2月発行)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、上記の試験は、非常に膨大な評価試験であって、時間とコストが膨大にかかってしまう。

また、特許文献1におけるシミュレーション方法は、薬物の生体組織内での拡散現象を解析する方法であり、薬物投入等の効果等を示す生体パラメータを推定する方法ではない。

【0006】

さらに、特許文献2、3における技術は、動脈硬化の度合いを測定する技術であり、投入薬物が生体パラメータに与える影響を評価すること等はできない。また、特許文献2及び3における年齢決定手段は予め基準パターンを該年齢に応じて複数記憶しておかねばならない。

【0007】

これらの膨大な評価試験において、より早期の段階のデータを元に、対象薬物の各種チャンネル機能への関与、心電図変化の推定を計算機上でシミュレートし、人に対する効果を推測出来れば、創薬プロセスが短縮されることが期待される。そこで、本発明は、培養細胞、もしくは動物実験等により、薬物投与時の活動電位波形変化を測定し、これを用いて、細胞の個々のチャンネルに対する投入薬物の作用を評価し、投入薬物が生体パラメータに与える影響を評価する手法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本第一の発明は、生体のパラメータを識別する生体パラメータ識別子と当該生体パラメータ識別子で識別される生体のパラメータの値である生体パラメータ値の組である生体パラメータ情報を1以上含む生体パラメータセットとそれに対応する活動電位波形を示す情報である活動電位波形情報を有する波形情報を1以上格納している波形情報格納部と、活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付部と、前記波形情報受付部が受け付けた活動電位波形情報に最も近い波形情報を再現しうる1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを識別し、取得する生体パラメータ情報取得部と、前記生体パラメータ情報取得部が取得した生体パラメータセットを出力する生体パラメータ情報出力部を具備する生体パラメータ出力装置である。

【0009】

また、第二の発明は、第一の発明に対して、前記波形情報格納部に格納されている波形情報のうちの生体パラメータセットは入力された情報であり、前記波形情報格納部に格納されている波形情報のうちの活動電位波形情報は、前記入力された生体パラメータセットに生体シミュレーションを用いて取得した情報である。

【0010】

さらに、第三の発明は、第一、第二の発明に対して、前記活動電位波形情報は、APD30、APD60及びAPD90の活動電位波形を特徴づける情報であり、生体パラメータ情報取得部は、前記活動電位波形情報のAPD30、APD60およびAPD90の活動電位波形情報を取得し、当該取得した3つの活動電位波形情報と一致するまたは最も近似する1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを取得する生体パラメータ出力装置である。

かかる構成により、高速かつ少ないCPUパワーで生体パラメータセットを取得することができる。

【0011】

さらに、第四の発明は、かかる第一、第二の発明の構成により、生体シミュレーションを用いて、薬物投入前後の活動電位波形情報に最も近い波形情報を再現しうる生体パラメ

10

20

30

40

50

ータセットを取得でき、薬物投入の効果を生体パラメータとして出力できる。

【発明の効果】

【0012】

本発明は、薬物投入等の効果等を示す生体パラメータを出力する装置等を提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本実施の形態において、薬物投入等の効果を示したり、現在の生体の健康状態等を判断したりするために、生体パラメータを出力する装置等について述べる。なお、生体パラメータには細胞の種々のチャンネル（たとえば、Naチャンネル、Caチャンネル、 K_{ATP} チャンネル、K_rチャンネル、K₁チャンネル、K_sチャンネルなど）を流れる電流や、各チャンネルの開閉速度や、イオン親和性、細胞内外のイオン濃度など、数百にも及ぶパラメータがある。

10

以下、生体パラメータ出力装置等の実施形態について図面を参照して説明する。なお、実施の形態において同じ符号を付した構成要素は同様の動作を行うので、再度の説明を省略する場合がある。

【0014】

図1は、生体パラメータ出力装置のブロック図である。生体パラメータ出力装置は、波形情報格納部11、波形情報受付部12、生体パラメータ情報取得部13、生体パラメータ情報出力部14を具備する。生体パラメータ情報取得部13は、波形情報比較手段131、生体パラメータ情報生成手段132を具備する。

20

【0015】

波形情報格納部11は、生体のパラメータを識別する生体パラメータ識別子と当該生体パラメータ識別子で識別される生体のパラメータの値である生体パラメータ値の組である生体パラメータ情報を1以上含む生体パラメータセットと、および活動電位波形を示す情報である活動電位波形情報を有する波形情報を1以上格納している。

【0016】

なお、波形情報は、通常、図示しない手段により、以下のように取得されたものである。つまり、波形情報を取得する装置等（図示しない）は、生体のパラメータを識別する生体パラメータ識別子と当該生体パラメータ識別子で識別される生体のパラメータの値である生体パラメータ値の組である生体パラメータ情報を1以上含む生体パラメータセットを入力として受け取り、それに対応する活動電位波形情報を取得する。これには、生体を用いて活動電位波形情報を取得しても良い。また、波形情報を取得する装置が、細胞をシミュレーションする細胞モデルに生体パラメータセットを適用し、シミュレーションを用い、活動電位波形情報（以下、適宜、シミュレーションを用いて取得した活動電位波形情報を「再構築活動電位波形情報」という。）を取得しても良い。この細胞モデルは、最も良く実験結果を再現しうるモデルに交換することが出来る。このとき、生体パラメータ出力装置は、波形情報を取得する装置を内蔵しており、シミュレーション結果をその都度生成しても良い。また、生体パラメータ出力装置は、あらかじめ生成された活動電位波形情報をデータベースより読み出しても良い。さらに、活動電位波形情報は、グラフの形式でも良いし、レコードの形式でも良い、つまり、活動電位波形情報のデータ構造は問わない。波形情報格納部11は、不揮発性の記録媒体が好適であるが、揮発性の記録媒体でも実現可能である。なお、生体パラメータセットを1以上、およびそれに対応する活動電位波形情報を1以上格納している記憶媒体を波形情報データベース（図示しない）とする。なお、生体パラメータセットを入力として受け取り、細胞をシミュレーションし活動電位波形情報を取得するシミュレーション装置（波形情報を取得する装置の一例）については公知技術である（上記、非特許文献1参照）。

30

40

【0017】

波形情報受付部12は、活動電位波形に関する情報である活動電位波形情報の入力を受け付ける。なお、活動電位波形情報は、通常、個体、臓器、組織、細胞などの生体から測定した情報である。活動電位波形情報は、例えば、薬物投与前後における細胞の活動電位

50

波形の情報や、遺伝子ノックアウト動物や疾患モデル動物の細胞から得られた活動電位波形等の情報である。活動電位波形情報は、膜電位の時系列データ（波形を構成する点の情報の集合）すべてでも良いし、すべてでなくても良い。つまり、活動電位波形情報は、波形のうち、APD30の値、APD60値、およびAPD90の値等でも良い。APD30の値、APD60値、およびAPD90の値とは、図2に示す値である。つまり、図2において、波形の最高電位（a点）から最低電位（b点）の高さを100とした場合に、a点から30下の高さにおける、波形の幅がAPD30である。同様に、波形の最高電位（a点）から最低電位（b点）の高さを100とした場合に、a点から60下、90下の高さにおける、波形の幅がAPD60、APD90である。活動電位波形情報の入力手段は、スキャナやキーボードやマウスやメニュー画面によるもの等、何でも良い。なお、活動電位波形情報は、他の装置、例えば、測定装置から出力された情報でも良い。波形情報受付部12は、スキャナやキーボード等の入力手段のデバイスドライバーや、メニュー画面の制御ソフトウェア等で実現され得る。

10

20

30

40

50

【0018】

生体パラメータ情報取得部13は、波形情報受付部12が受け付けた活動電位波形情報および波形情報格納部11の波形情報の一部または全部に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを識別し、取得する。具体的な生体パラメータ情報の取得アルゴリズムの例は、後述する。生体パラメータ情報の取得には、実験計画法、遺伝的アルゴリズム、最急降下法、応答局面法等の種々のパラメータ探索アルゴリズムが適用できる。あらゆるシミュレーションの結果と比較し、パラメータを抽出することが出来る。生体パラメータ情報取得部13は、通常、MPUやメモリ等から実現され得る。生体パラメータ情報取得部13の処理手順は、通常、ソフトウェアで実現され、当該ソフトウェアはROM等の記録媒体に記録されている。但し、ハードウェア（専用回路）で実現しても良い。

【0019】

生体パラメータ情報出力部14は、生体パラメータ情報取得部13が取得した生体パラメータセットを出力する。出力とは、ディスプレイへの表示、プリンタへの印字、音出力、外部の装置への送信等を含む概念である。生体パラメータ情報出力部14は、ディスプレイやスピーカ等の出力デバイスを含むと考えるても含まないと考えるても良い。出力部は、出力デバイスのドライバーソフトまたは、出力デバイスのドライバーソフトと出力デバイス等で実現され得る。

【0020】

波形情報比較手段131は、波形情報格納部11から取得した活動電位波形情報と波形情報受付部12が受け付けた活動電位波形情報の近似度を判定する。波形情報比較手段131は、例えば、以下のようにAPD30等の活動電位特徴情報を取得し、比較しても良い。つまり、波形情報受付部12が受け付けた活動電位波形情報が波形を形成する電位（mV）と時間（ms）の数字列の集合である、とする。その場合、波形情報比較手段131は、「最高の電位 - （最高の電位 - 最低の電位）× 0.3」の値と対になる2つの時間（ T_1 、 T_2 ）を取得する。次に、波形情報比較手段131は、「 $|T_1 - T_2|$ 」（ T_1 と T_2 の差の絶対値）をAPD30として求める。波形情報比較手段131は、APD60、APD90についても、同様の方法で求める。また、波形情報受付部12が受け付けた活動電位波形情報は、APD30、APD60、およびAPD90の値である、とする。そして、波形情報比較手段131は、算出したAPD30と波形情報受付部12が受け付けたAPD30の差の絶対値、および算出したAPD60と波形情報受付部12が受け付けたAPD60の差の絶対値、および算出したAPD90と波形情報受付部12が受け付けたAPD90の差の絶対値の合計を算出する。また、Adaptive Piecewise Constant Approximation法などを用いて波形データを離散化しても良いし、比較している波形情報の差分の二乗和等を用い時間に対する電位の数字列の集合を直接比較しても良いし、ユークリッド距離等を計測して比較しても良い。

【0021】

生体パラメータ情報生成手段132は、波形情報比較手段131で比較した活動電位波形情報が一致する、または最も近似する前記活動電位情報と対になっている1以上の生体パラメータ情報を含む生体パラメータセットを識別する。生体パラメータ情報生成手段132は、波形情報格納部11から取得できるすべての波形情報を総当りの的にチェックして、一致する、または最も近似する波形情報が有する生体パラメータセットを抽出しても良い。例えば、波形情報比較手段131が、算出したAPD30と波形情報受付部12が受け付けたAPD30の差の絶対値、および算出したAPD60と波形情報受付部12が受け付けたAPD60の差の絶対値、および算出したAPD90と波形情報受付部12が受け付けたAPD90の差の絶対値の合計を算出する場合、生体パラメータ情報生成手段132は、合計値が最小の活動電位情報と対になる1以上の生体パラメータ情報を、波形情報格納部11から取得する。また、生体パラメータ情報生成手段132は、ソートされている波形情報から二分探索等のアルゴリズムにより、高速に1以上の生体パラメータ情報を取得しても良い。また、生体パラメータ情報生成手段132は、ハイブリッド・ツリー・インデックス法、実験計画法、遺伝的アルゴリズム、再急降下法、応答局面法等の手法を用い、生体パラメータ情報を抽出しても良い。

10

以下、本生体パラメータ出力装置の動作について図3のフローチャートを用いて説明する。

【0022】

(ステップS301) 波形情報受付部12は、活動電位波形情報の入力を受け付けたか否かを判断する。活動電位波形情報の入力を受け付ければステップS302に行き、活動電位波形情報の入力を受け付けなければステップS301に戻る。

20

(ステップS302) 生体パラメータ情報生成手段132は、カウンタ*i*に1を代入する。

【0023】

(ステップS303) 生体パラメータ情報生成手段132は、新たな生体パラメータセット(1以上の生体パラメータ情報)を生成し、*i*番目の再構築活動電位波形情報を波形情報格納部11から取得する。なお、生体パラメータセットを生成する手法は様々である。なお、波形情報格納部11は、図示しない生体シミュレート部におけるシミュレーションの結果、1以上の再構築活動電位波形情報を格納していても良い。

30

(ステップS304) 波形情報比較手段131は、*i*番目の再構築活動電位波形情報が存在するか否かを判断する。存在すればステップS305に行き、存在しなければステップS309に飛ぶ。

【0024】

(ステップS305) 波形情報比較手段131は、ステップS301で取得した活動電位情報と*i*番目の再構築活動電位波形情報の近似する度合いである近似度を算出する。なお、近似度の算出方法は、種々ある。近似度の算出方法の具体例は後述する。

(ステップS306) 波形情報比較手段131は、*i*番目の再構築活動電位波形情報に対応付けて、ステップS306で算出した近似度を一時蓄積する。

(ステップS307) 波形情報比較手段131は、カウンタ*i*を1、インクリメントする。

40

【0025】

(ステップS308) 波形情報比較手段131は、あらかじめ指定された回数に達しておらず、近似度が所定の近似度より低いとき(条件に合致するとき)はステップS303に戻る。条件に合致しないときはステップS309に行く。なお、回数とは、あらゆる生体パラメータセットの組み合わせを網羅する回数である。

(ステップS309) 生体パラメータ情報生成手段132は、近似度が最も大きい生体パラメータセット(1以上の生体パラメータ情報)を取得する。

(ステップS310) 生体パラメータ情報出力部14は、ステップS309で取得した1以上の生体パラメータ情報を出力する。ステップS301に戻る。

50

なお、図3のフローチャートにおいて、電源オフや処理終了の割り込みにより処理は終了する。

【0026】

以下、本実施の形態における生体パラメータ出力装置の具体的な動作について説明する。今、波形情報格納部11は、図4に示す再構築活動電位波形情報を保持している。本再構築活動電位波形情報は、3つの生体パラメータ識別子「IKr」、「IK1」、および「IKs」で識別される生体パラメータと、各生体パラメータの値と活動電位情報の関係を示した情報である。図4(a)は、生体パラメータ識別子「IKr」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IK1」の値を「0.2」から「2.00」まで採った場合のAPD30の値を示す図である。ここでは各生体パラメータは1が正常の状態を表す数値である。なお、本再構築活動電位波形情報は、通常、生体シミュレーションを用い、取得した活動電位波形情報であり、波形情報格納部11に格納された活動電位情報である。生体シミュレーションの代わりに実際に生体材料から計測した情報を用いても良い。

10

【0027】

横軸が「IKr」の値、縦軸が「IK1」の値であり、交点の矩形の色がAPD30の値を示す。本図4においては、モノクロであるので、概ね、矩形の色の濃さがAPD30の値を示すこととなる。横軸、縦軸および矩形の色の濃さの意味は、図4中の他の図においても、同様に考える。

図4(b)は、生体パラメータ識別子「IKs」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IK1」の値を「0.2」から「2.00」まで採った場合のAPD30の値を示す図である。

20

図4(c)は、生体パラメータ識別子「IKs」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IKr」の値を「0」から「5.0」まで採った場合のAPD30の値を示す図である。

図4(d)は、生体パラメータ識別子「IKr」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IK1」の値を「0.2」から「2.00」まで採った場合のAPD60の値を示す図である。

図4(e)は、生体パラメータ識別子「IKs」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IK1」の値を「0.2」から「2.00」まで採った場合のAPD60の値を示す図である。

30

図4(f)は、生体パラメータ識別子「IKs」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IKr」の値を「0」から「5.0」まで採った場合のAPD60の値を示す図である。

図4(g)は、生体パラメータ識別子「IKr」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IK1」の値を「0.2」から「2.00」まで採った場合のAPD90の値を示す図である。

図4(h)は、生体パラメータ識別子「IKs」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IK1」の値を「0.2」から「2.00」まで採った場合のAPD90の値を示す図である。

図4(i)は、生体パラメータ識別子「IKs」の値を「0」から「5.0」まで採り、かつ「IKr」の値を「0」から「5.0」まで採った場合のAPD90の値を示す図である。

40

【0028】

なお、図4は、例えば、図5のような再構築活動電位波形情報管理表から取得され得る。なお、図5(a)は、「ID」、「IKs」、「IK1」、「APD30」、「APD60」および「APD90」を有するレコードを複数保持している表である。「ID」は、レコードを識別する情報であり、表におけるレコード管理のために存在する。「IKs」は生体パラメータ識別子「IKs」の値、「IK1」は生体パラメータ識別子「IK1」の値、「APD30」、「APD60」および「APD90」は、それぞれ、「IKs」の値および「IK1」の値が特定された場合の「APD30」、「APD60」および

50

「APD90」の値である。図5(b)は、生体パラメータ識別子「IKs」と「IK1」の値と「APD30」、「APD60」および「APD90」の関係を示す表である。図5(c)は、生体パラメータ識別子「IKs」と「IKr」の値と「APD30」、「APD60」および「APD90」の関係を示す表である。

図4は、図5の情報を取得することによって、表示されるビューである、とも言える。

なお、波形からAPD30、APD60、APD90の値を得ることは、公知技術により可能である。

【0029】

かかる状況で、図6に示す活動電位波形情報が入力された、とする。すると、波形情報受付部12は、図6に示す活動電位波形情報の入力を付ける。次に、波形情報比較手段131は、波形情報受付部12が受け付けた活動電位波形情報のAPD30、APD60およびAPD90の活動電位を示す情報である活動電位情報を取得する。ここで、波形情報比較手段131は、APD30を78、APD60を119、APD90を123と取得した、とする。

10

【0030】

次に、波形情報比較手段131は、1番目から順にすべての再構築活動電位波形情報と、取得した「APD30:78」、「APD60:119」、「APD90:123」との近似度を求める。ここでは、再構築活動電位波形情報のAPDの値と取得したAPDの値の差の絶対値の総和の逆数を近似度とする。具体的な近似度の算出方法を、以下に示す。

20

【0031】

まず、波形情報比較手段131は、1番目の再構築活動電位波形情報「IKr=0」「IK1=0.2」「IKs=1」の場合の再構築活動電位波形情報を取得する。具体的には、図5(a)より、再構築活動電位波形情報は、「APD30=93」「APD60=161」「APD90=111」である。

【0032】

そして、次に、波形情報比較手段131は、再構築活動電位波形情報のAPD30の値「78」と、APD30の値の差の絶対値、つまり、「 $|78 - 93|$ 」を算出し、「15」を得る。次に、波形情報比較手段131は、再構築活動電位波形情報のAPD60の値「119」と、APD60の値の差の絶対値を算出する。具体的には、波形情報比較手段131は、「 $|119 - 161| = 42$ 」を得る。次に、波形情報比較手段131は、再構築活動電位波形情報のAPD90の値「123」と、APD90の値の差の絶対値を算出する。具体的には、波形情報比較手段131は、「 $|123 - 111| = 12$ 」を得る。次に、波形情報比較手段131は、APD30の差、APD60の差、APD90の差の総和を求める。つまり、波形情報比較手段131は、「 $15 + 42 + 12 = 69$ 」を得る。次に、波形情報比較手段131は、総和の逆数である近似度「 $1/69$ 」を得る。そして、波形情報比較手段131は、各生体パラメータの値、差の総和「69」、近似度「 $1/69$ 」を有するレコードを一時記憶し、近似度管理表を構成する。かかる近似度管理表を図7に示す。図7において、近似度管理表は、「ID」「IKr」「IK1」「IKs」「差の総和」「近似度」を有するレコードを1以上、保持している。「ID」は、レコードを識別する情報であり、表におけるレコード管理のために存在する。「IKr」「IK1」「IKs」は、それぞれ各生体パラメータの値である。「差の総和」「近似度」は、上記で求めた値である。

30

40

【0033】

同様に、波形情報比較手段131は、2番目の再構築活動電位波形情報「IKr=0.0」「IK1=0.4」「IKs=1」の場合の再構築活動電位波形情報を取得する。具体的には、図5(a)より、再構築活動電位波形情報は、「APD30=133」「APD60=240」「APD90=269」である。そして、波形情報比較手段131は、例えば、差の総和「322」、近似度「 $1/322$ 」を算出した、とする。

そして、波形情報比較手段131は、ここでは、総当り的にすべての「IKr」「IK

50

1」「IKs」の値の組み合わせについて近似度を求める。

【0034】

すべての「IKr」「IK1」「IKs」の値の組み合わせについて近似度を求めた後、生体パラメータ情報生成手段132は、最も近似度が大きいレコードを取得する。ここでは、最も近似度が大きいレコードを「ID=n」のレコードであるとする。そして、生体パラメータ情報生成手段132は、「ID=n」のレコードが有する「IKr」「IK1」「IKs」の値を取得する。

次に、生体パラメータ情報出力部14は、「IKr」「IK1」「IKs」の値を出力する。かかる出力例を図8に示す。

次いで、薬物「ABC」を投薬した後得られた活動電位波形情報を入力し、得られた生体パラメータの値を上記と比較することで、薬剤効果を数値で比較できる。

【0035】

以上、本実施の形態によれば、薬物投入等の効果等を示す生体パラメータを出力する生体パラメータ出力装置を提供できる。かかる生体パラメータ出力装置により、薬剤の評価試験を減少させ、薬効を迅速に評価することが可能となる。したがって、創薬プロセスが短縮され得る。

【0036】

なお、本実施の形態の具体例によれば、薬物「ABC」を投入した場合の生体パラメータの値を出力したが、例えば、生体パラメータ出力装置は、病気を患う患者の活動電位波形情報を受け付け、かかる患者の生体パラメータの値を出力しても良い。かかる処理により、患者の病気が推定できたり、適切な薬剤を投与できたりする効果が生じる。

【0037】

また、本実施の形態の具体例によれば、説明の簡単化のために3種類の生体パラメータを用いて、生体パラメータ出力装置の動作を説明したが、上述したように、対象となる生体パラメータは、数百にも及ぶことが通常である。

【0038】

また、本実施の形態の具体例によれば、生体パラメータを決定するために、再構築活動電位波形情報を総当り的に評価したが、例えば、生体パラメータの値がソートされている場合などは、二分探索等のアルゴリズムを用いて、検索対象の再構築活動電位波形情報を早期に絞り込むなどの検索方法を用いることは好適である。また、ハイブリッド・ツリー・インデックス法、実験計画法、遺伝的アルゴリズム、再急降下法、応答局面法等の手法を用いることも好適である。

【0039】

また、本実施の形態によれば、APD30、APD60およびAPD90の活動電位情報に関して、入力された活動電位波形情報と再構築活動電位波形情報の近似度を取得したが、活動電位情報中の他の情報を用いて、入力された活動電位波形情報と再構築活動電位波形情報の近似度を取得しても良いことは言うまでもない。ただし、活動電位波形の特性、および処理の高速化の観点から、APD30、APD60およびAPD90の3つの活動電位情報を用いることは好適である。

【0040】

さらに、本実施の形態によれば、再構築活動電位波形情報は、1以上含む生体パラメータセットを入力として受け取り、シミュレーションを用いて取得した情報であったが、例えば、人手で入力した情報であっても良い。また、再構築活動電位波形情報は、生体パラメータ出力装置が有しないシミュレータもしくは実験計測装置により取得された情報であっても良い。また、上述した生体パラメータ出力装置は、活動電位波形の代わりに任意の生体の挙動を示す時系列値を実波形データとして入力し、生体シミュレーションとして入力された波形を再現しうる任意のシミュレーションを用いて、生体パラメータを出力しても良い。つまり、生体パラメータを取得する元になる情報は、活動電位波形情報に限らない。具体的には、上述した生体パラメータ出力装置において、前記波形情報格納部は、生体のパラメータを識別する生体パラメータ識別子と当該生体パラメータ識別子で識別され

10

20

30

40

50

る生体のパラメータの値である生体パラメータ値の組である生体パラメータ情報を1以上、および任意の生体の挙動を示す時系列値である実波形データを有し、前記波形情報受付部は、生体から取得した情報を受け付け、前記生体パラメータ情報取得部は、前記波形情報受付部が受け付けた情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を取得する。例えば、任意の生体の挙動を示す時系列値を実波形データとは、心電図波形、血圧の時系列データ、心拍出量の時系列データ、血糖値や血中酸素濃度などの時系列データであり、それらの波形に影響を及ぼす生体パラメータとしては心筋収縮力などが挙げられる。

【0041】

なお、かかる場合の生体パラメータ出力装置は、上記の生体パラメータ出力装置に対して、前記波形情報受付部は、生体の挙動を示す任意の時系列値データを受け付け、前記生体パラメータ情報取得部は、前記波形情報受付部が受け付けた情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を取得する生体パラメータ出力装置である。また、方法およびプログラムは、上記の方法およびプログラムに対して、前記波形情報受付ステップにおいて、生体の挙動を示す任意の時系列値データを受け付け、前記生体パラメータ情報取得ステップにおいて、前記波形情報受付ステップで受け付けた情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を取得する方法およびプログラムである。

10

【0042】

上記のことから、本実施の形態において、以下の生体パラメータ出力方法を実現すれば良い。つまり、本方法は、活動電位波形に関する情報である活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付ステップと、前記活動電位波形情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を取得する生体パラメータ情報取得ステップと、前記生体パラメータ情報取得ステップで取得した1以上の生体パラメータ情報を出力する生体パラメータ情報出力ステップを具備する生体パラメータ出力方法である。

20

【0043】

さらに、本実施の形態における処理は、ソフトウェアで実現しても良い。そして、このソフトウェアをソフトウェアダウンロード等により配布しても良い。また、このソフトウェアをCD-ROMなどの記録媒体に記録して流布しても良い。なお、本実施の形態における生体パラメータ出力装置を実現するソフトウェアは、以下のようなプログラムである。つまり、このプログラムは、コンピュータに、活動電位波形に関する情報である活動電位波形情報の入力を受け付ける波形情報受付ステップと、前記活動電位波形情報と実験情報に基づいて、1以上の生体パラメータ情報を取得する生体パラメータ情報取得ステップと、前記生体パラメータ情報取得ステップで取得した1以上の生体パラメータ情報を出力する生体パラメータ情報出力ステップを実行させるためのプログラム、である。なお、このプログラムを実行するコンピュータは、単数であってもよく、複数であってもよい。すなわち、集中処理を行ってもよく、あるいは分散処理を行ってもよい。

30

【0044】

また、上記実施の形態において、各処理（各機能）は、単一の装置（システム）によって集中処理されることによって実現されてもよく、あるいは、複数の装置によって分散処理されることによって実現されてもよい。

本発明は、以上の実施の形態に限定されることなく、種々の変更が可能であり、それらも本発明の範囲内に包含されるものであることは言うまでもない。

40

【産業上の利用可能性】

【0045】

以上のように、本発明にかかる生体パラメータ出力装置は、薬物投入等の効果等を示す生体パラメータを推定することができるという効果を有し、創薬のために利用するシミュレーション装置等として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0046】

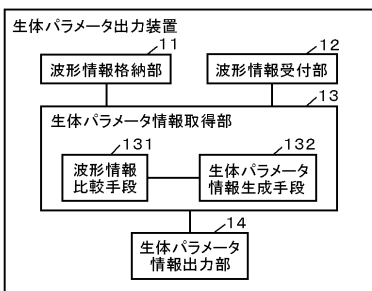
【図1】生体パラメータ出力装置のブロック図

【図2】APD30、APD60、APD90を説明する図

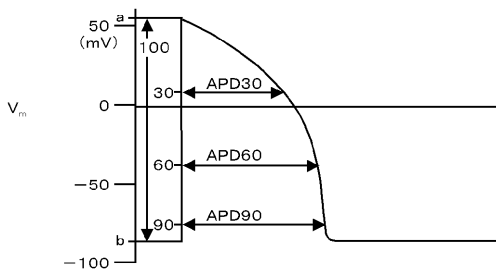
50

- 【図3】 生体パラメータ出力装置の動作について説明するフローチャート
- 【図4】 再構築活動電位波形情報の例を示す図
- 【図5】 再構築活動電位波形情報管理表を示す図
- 【図6】 入力された活動電位波形情報を示す図
- 【図7】 近似度管理表を示す図
- 【図8】 生体パラメータの出力例を示す図

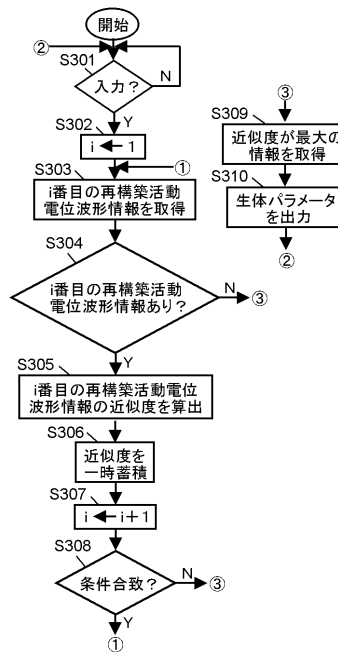
【図1】



【図2】



【図3】



【 図 5 】

ID	IKr	IK1	APD30	APD60	APD90
1	0.0	0.2	93	161	111
2	0.0	0.4	133	240	269
3	0.0	0.6	116	183	202
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

(a)

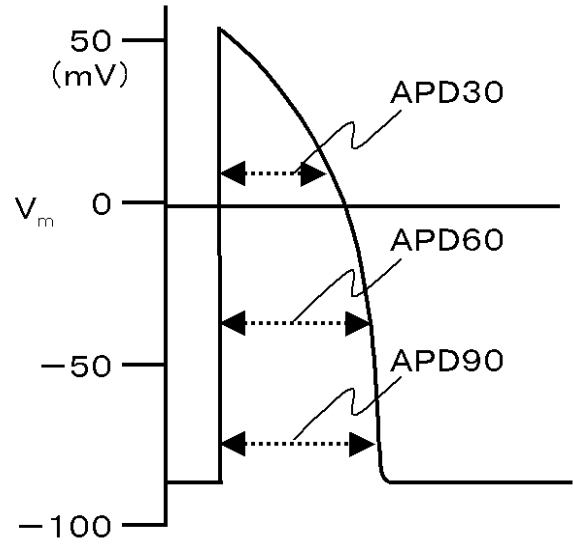
ID	IKs	IK1	APD30	APD60	APD90
1	0.0	0.2	29	78	185
2	0.0	0.40	125	227	249
3	0.0	0.6	160	237	254
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

(b)

ID	IKs	IKr	APD30	APD60	APD90
1	0.0	0.0	138	192	203
2	0.0	0.50	135	186	196
3	0.0	0.1	133	180	190
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

(c)

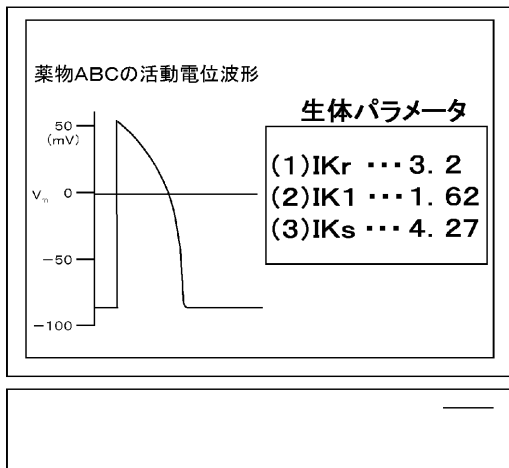
【 図 6 】



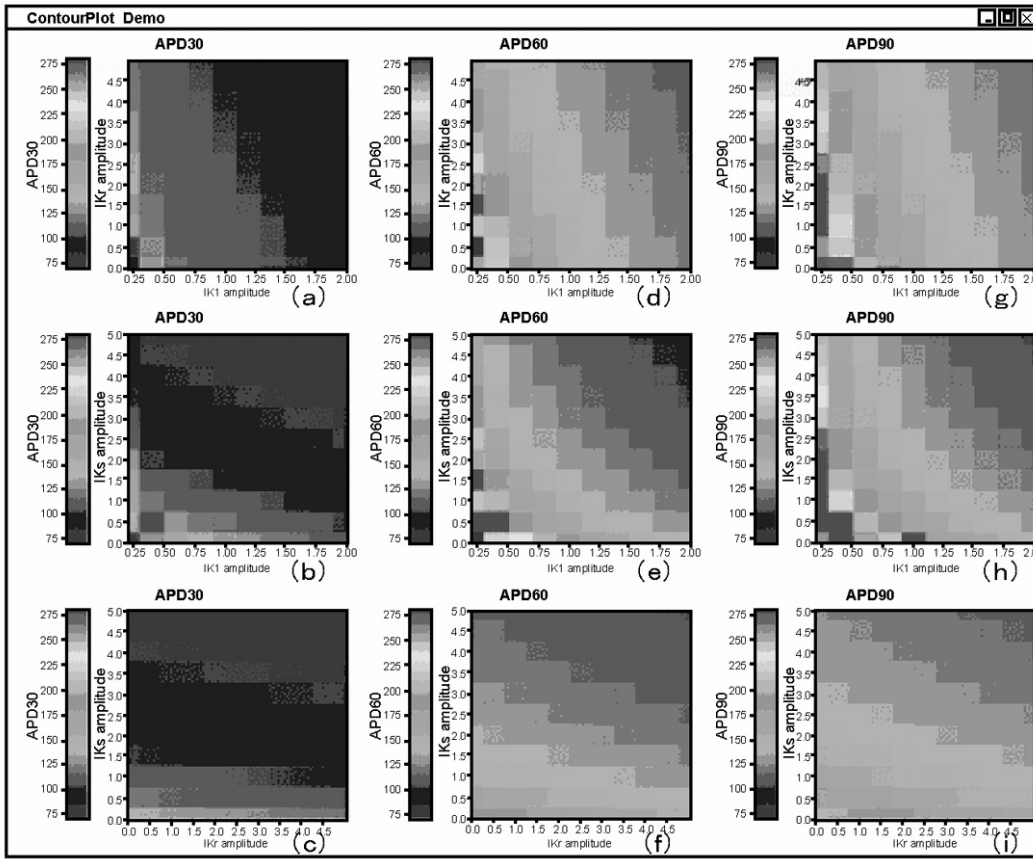
【 図 7 】

ID	IKr	IK1	IKs	差の総和	近似度
1	0.0	0.2	1	69	1/69
2	0.0	0.4	1	322	1/322
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n	3.2	1.62	4.27	3	1/3
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

【 図 8 】



【 図 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/015209															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N33/483 (2006.01), G06F19/00 (2006.01)																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N33/483 (2006.01), G06F19/00 (2006.01)																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>JP 8-280644 A (Siemens AG.), 29 October, 1996 (29.10.96), & US 5634469 A & EP 735500 A & DE 19511532 A</td> <td style="text-align: center;">1-9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>JP 10-323335 A (Toshiba Corp.), 08 December, 1998 (08.12.98), (Family: none)</td> <td style="text-align: center;">1-9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>JP 8-289877 A (Toshiba Corp.), 05 November, 1996 (05.11.96), (Family: none)</td> <td style="text-align: center;">1-9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>JP 2000-163397 A (Sony Corp.), 16 June, 2000 (16.06.00), (Family: none)</td> <td style="text-align: center;">1-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 8-280644 A (Siemens AG.), 29 October, 1996 (29.10.96), & US 5634469 A & EP 735500 A & DE 19511532 A	1-9	A	JP 10-323335 A (Toshiba Corp.), 08 December, 1998 (08.12.98), (Family: none)	1-9	A	JP 8-289877 A (Toshiba Corp.), 05 November, 1996 (05.11.96), (Family: none)	1-9	A	JP 2000-163397 A (Sony Corp.), 16 June, 2000 (16.06.00), (Family: none)	1-9
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	JP 8-280644 A (Siemens AG.), 29 October, 1996 (29.10.96), & US 5634469 A & EP 735500 A & DE 19511532 A	1-9															
A	JP 10-323335 A (Toshiba Corp.), 08 December, 1998 (08.12.98), (Family: none)	1-9															
A	JP 8-289877 A (Toshiba Corp.), 05 November, 1996 (05.11.96), (Family: none)	1-9															
A	JP 2000-163397 A (Sony Corp.), 16 June, 2000 (16.06.00), (Family: none)	1-9															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 30 November, 2005 (30.11.05)		Date of mailing of the international search report 27 December, 2005 (27.12.05)															
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer															
Facsimile No.		Telephone No.															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015209

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-537008 A (Physiome Sciences, Inc.), 05 November, 2002 (05.11.02), & EP 1149347 A & CA 2361435 A & WO 2000/46689 A & AU 2665299 A	1-9
A	JP 2004-508073 A (Physiome Sciences, Inc.), 18 March, 2004 (18.03.04), & EP 1311972 A & AU 6866801 A & WO 2001/98935 A & CA 2412375 A & IL 152962 A	1-9

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2005/015209									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/483 (2006.01), G06F19/00 (2006.01)											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/483 (2006.01), G06F19/00 (2006.01)											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2005年										
日本国実用新案登録公報	1996-2005年										
日本国登録実用新案公報	1994-2005年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	J P 8-280644 A (シーメンス アクチエンゲゼルシャフト) 1996. 10. 29 & US 5634469 A & EP 735500 A & DE 19511532 A	1-9									
A	J P 10-323335 A (株式会社東芝) 1998. 12. 08 (ファミリーなし)	1-9									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献											
国際調査を完了した日 30. 11. 2005		国際調査報告の発送日 27. 12. 2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 竹中 靖典 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2J 9507								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/015209
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 8-289877 A (株式会社東芝) 1996. 11. 05 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2000-163397 A (ソニー株式会社) 2000. 06. 16 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2002-537008 A (フィジウム・サイエンシズ・インコーポレーテッド) 2002. 11. 05 & EP 1149347 A & CA 2361435 A & WO 2000/46689 A & AU 2665299 A	1-9
A	JP 2004-508073 A (フィジウム・サイエンシズ・インコーポレーテッド) 2004. 03. 18 & EP 1311972 A & AU 6866801 A & WO 2001/98935 A & CA 2412375 A & IL 152962 A	1-9

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 比戸 将平

京都府京都市左京区吉田本町 京都大学工学部内

Fターム(参考) 2G060 AA15 AE40 AF15

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。