

## スクラップ&ビルド法に基づく新薬設計支援システムIDDEXの開発 (IDDEX: Intelligent Drug Design EXpert)

関谷正明\* 岩井憲一\*\* 野村康雄\* 植田育男\*\* 溝口理一郎\*\*  
\*関西大学工学部 \*\*大阪大学産業科学研究所

近年、医薬品の開発における安全性と有効性を保証すべく、より複雑かつ詳細な仕様が要求され、専門家への負担は増大する一方であり、現在では一つの新薬を創製するのに平均2万にもおよぶ候補化合物が必要とされる。そこで我々は、効率のよい医薬品設計を行なうため、システムの問題解決手法に人工知能の手法を導入した新薬設計支援システムの構築を行ってきた。

本稿では、スクラップ&ビルド法に基づく新薬設計支援システムIDDEXについて述べる。

### Development of Intelligent Drug Design EXpert based on scrap & build method

Masaaki Sekitani \* Kenichi Iwai \*\* Yasuo Nomura \* Ikuo Ueda \*\* Riichiro Mizoguchi \*\*

\* Faculty of Engineering Kansai Univ. \*\* I.S.I.R., Osaka Univ.

Drug developers are to be assigned a more difficult and detailed specification to guarantee both safety and validity of new drug. They usually have to screen not less than 20,000 compounds on average. Thus, they have a hard time in drug design, before obtaining a new useful drug. In order to make the drug design process efficient, we are developing a drug design support system by incorporating some artificial intelligence technologies into the problem solving engine of the system.

In this paper, we propose an expert system IDDEX: Intelligent Drug Design EXpert for drug design based on scrap & build method.

## 1.はじめに

近年、薬学の分野において、設計仕様の詳細化に伴い、新薬開発の手続きが非常に複雑化してきている。一つの医薬品を開発するのに、数万にも及ぶ化合物の候補が必要とされ、このような膨大な数の化合物一つ一つに対して、薬効試験や安全性確保のための、長期間にも及ぶ動物実験が要求される。その開発には、少なくとも数年から十数年かかるといわれており[5]、専門家への負担は図り知れないものとなり、人間の能力だけでは生物活性物質の情報を取り扱いながら、医薬品を効率良く設計することが困難となりつつある。

そこで我々は、人工知能の手法を導入することにより、医薬品設計エキスパートシステムの構築を行い、システムがその分野における専門家と同程度の問題解決を行い、専門家が行っている設計プロセスを計算機上にシミュレートすることにより、設計を行うことに試みる。

## 2.背景

### 2.1 新薬開発の背景

過去の医薬品の開発例からしても、その設計例は多種多様であり、必ずしも要求を満足した化学構造の開発に至っているとは言いきれない。その背景には、一般に構造とその薬理作用との間に成り立つ相関関係である構造活性相関が明らかでない点あげられる。

一般的にこれまで新薬発見における手法として用いられてきたものに、以下の手法が記されている[5]。

#### (1) 偶然による発見

過去の薬の発見に基づく注意深い観察力と、考察に基づいて偶然に見いだされるものであり、根拠のいる実験によって新薬の発見につながったものが多い。

現在でも、別目的の医薬品の開発中に、別の有効作用が見つかって、はじめの目的と異なった新薬への開発になることもしばしばある。

#### (2) 天然資源からの発見

天然資源を薬の発見の素材として、これらの科学的研究により新薬の発見を行う。しかし治療効果の評価が確かでないこと、天然素材における薬理効果の具体化とその因果生を調べることが非常に困難なため、現在ではほとんど用いられていない。

#### (3) ランダムスクリーニング法による発見

専門家の合成した化合物について、広範囲にわたる生物学的スクリーニングを行ない、生物活性物質を見いだしていく方法のことをいう。この方法で生物活性が認められれば、さらにこれを手掛かりとして化学構造を修飾し、構造変換などを行って新薬を見いだすことが可能になる。

#### (4) 分子変換および分子修飾法による発見

分子変換および分子修飾法では、生物活性を持つ分子をリード化合物と呼ばれる構造としてとらえ、これを出発点として、切断あるいは分子の単純化、他の構造との置換、修飾などを行い構造の変換を行う。

我々の設計では、上記の(3)(4)の手法を用いて独創的な化学構造の生成を可能とする新薬設計支援システムの構築を行ってきた。

## 2.2 研究方針

新薬開発を行うには、その物質の化学構造および物理化学的性質をよく認識しておかねばならない。一般にリード化合物の構造と類似構造を持つ化合物では、同様の薬理作用を示すものが多い(図1参照)。しかし構造活性相関は一般に明らかでないことから、一部分に同一の化学構造を持つ化合物であっても別の薬理作用を示すこともある[5]。したがって現存する医薬品の化学構造を変化させても、新しい型の生物活性物質を見いだし得る可能性が大きく、薬理的観点から見てもまだ開発の余地が十分に残されている。

そこで、従来より人間が行ってきた医薬品設計に計算機を導入し、ランダムスクリーニング法によって見いだされた化学構造を、分子変換および分子修飾法を用いて構造の改善を図る。それと同時に医薬品がもつ薬理作用に関する知識を蓄えることによって、効率的な新薬の開発を行おうとする検討がなされてきた。

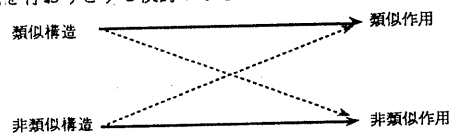


図1 医薬品の作用

一般に設計には様々なレベルが存在するが、医薬品設計においてはリード化合物に対する操作の違いによって大きく下記の3つのレベルに分かれる。

- (a)リード化合物の生成(lead/prototype generation)
- (b)リード化合物の展開(lead evolution)
- (c)リード化合物の最適化(lead optimization)

(a)は新しくリード化合物を見いだす場合であり、(b)は既存のものに構造修飾を行なうことにより、新しい高次のリード化合物を見いだす場合であり、(c)物性パラメータ等の操作でより活性の優れた関連化合物に導く場合の設計である。従来の研究はそのほとんどが(c)のタイプであるが、現在ではすでにQSAR(Quantitative Structure-Activity Relationship: 定量的構造活性相関)なる方法論がある程度確立されている。また(a)のように発明に近いタイプは現在の情報処理技術では困難である。そこで本研究では(b)のリード化合物の展開の支援を最終目的としている。

### 2.3 専門家のニーズ

ドラッグデザインを行う上で、数多くの情報を取り扱いながら効率よく設計を行うには、専門家の要求を充分に繁栄したシステムの構築が必要である。そこで本システムに要求される機能を専門家の視点からとらえて、必要であると判断される機能をあげると次のようなものが考えられる。

#### 専門家の要求

- (1)設計システムではなく設計支援システムが必要。
- (2)専門家の知識の本質は設計における部品である  
医薬品の部分構造(以下、部品と呼ぶ)である。
- (3)構造の認識とデータ解析。
- (4)専門家による候補化合物への修正が可能
- (5)設計時における設計知識の獲得と利用。
- (6)簡単な操作による設計。

特に設計に必要な知識の獲得を行うことは、計算機の持つ設計能力の向上につながる。人間だけがもつ創造力をもとに生みだされた化学構造を、その設計事例と共に計算機に蓄えることにより、専門家は後の設計でこの構造とその知識の利用を行う。忘却や判断ミスといった人間のもつ欠陥はシステムにおいては皆無であるため、これを隅に利用することにより膨大な化学構造の蓄積とその設計知識の入力を行う。設計を繰り返す行うにつれて有効な部品は増加し、部品の質も向上する。

一般に、専門家は新規設計を行う場合、専門家は過去の設計例を利用しようと思いつく場合が多い。この

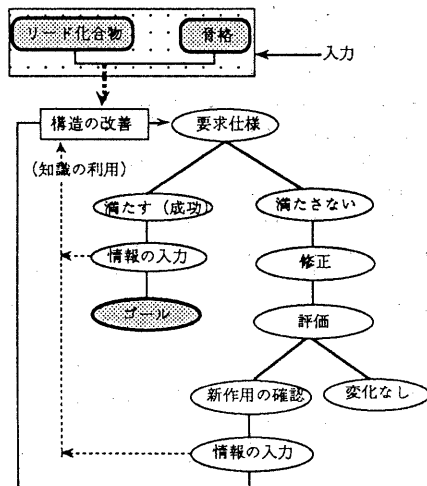


図2 設計の流れ

ような時、システムが過去に蓄積してきた事例と、その設計知識を利用し、且つ専門家に提示することにより、円滑な設計と質の高い医薬品設計を可能とする。

構造の改善やそれに伴う薬理的知識[1]など、設計の本質は化学構造の認識にあるといえるが、これらの経験的知識には、数多くの分析困難な事例が存在する。本研究では、図2に示すように要求仕様の達成を目指して評価結果で得られた情報を再利用することによって専門家の設計支援を行っていく。

### 3. 基本概念

従来までのドラッグデザインは、既存医薬品の化学構造に対して原子レベルあるいは直接的な分子修飾または分子変換を行っていたため、偶然に新薬を発見する機会が多かった。このため、構造活性相関に関して根拠となる知識を見つけた可能性が低いという欠点が生じる。そこで、これを補うため以下の概念を導入した[1][2][3]。

- (1)Scrap&Build法
- (2)CBR (Case-Based Reasoning: 事例ベース推論)

上記の概念を次節以降で説明する。



## 4. システムの構成

### 4.1 構成

図4にIDDEXの構成を示す。本システムはCBRの概念に基づく推論エンジンであるCBRエンジンとScrap&Buildモジュール、部品データベースとリード化合物データベース、医薬品設計知識ベースおよび知識収集モジュールからなる。本システムを利用する際にその入力となるものは、リード化合物と骨格とその要求仕様であり、出力として候補化合物となる化学構造の提示を行う。本システムは、ユーザを専門家に限定しており、専門家に対

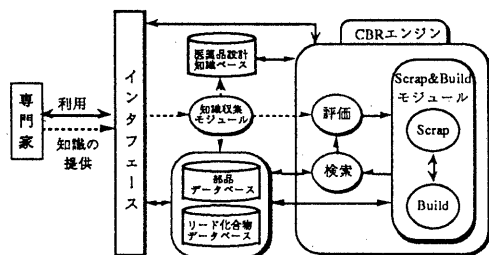


図4 システムの構成図

してインタラクティブな新薬設計支援を目指している。

以下で各モジュールについての説明を行う。

### 4.2 CBRエンジン

CBRエンジンは、事例ベース推論に基づいて推論を行う推論エンジンである。CBRエンジンが行う検索・評価・修正の3つの推論過程のうちの修正の過程は、スクラップ&ビルドモジュールが行ない、この3過程を繰り返すことによって化学構造は次第に改善されると同時に、設計で使用された化学構造とその知識の蓄積が行われる[1][2][3]。

図5にCBRエンジンにおける推論過程を示す。

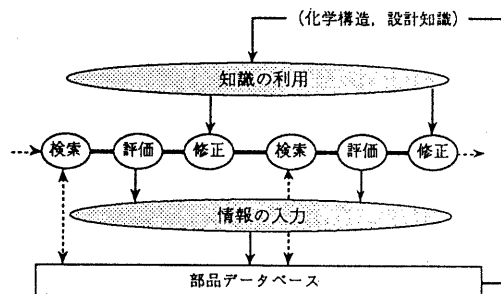


図5 CBRエンジンにおける推論過程

各過程において、本システムでは設計知識のもととなる情報収集が行われている。なお、その情報入力の際にあらかじめシステムによってこれまでの設計に用いられてきた属性の継承や、演算可能な分子量や分子式の自動生成などが行われる。

以下にCBRエンジンが行う各推論過程における説明を行う。

### 検索

部品データベースから化学構造の検索を行う。主にリード化合物の検索や、要求仕様を満たすと思われる骨格の検索を行う。また、医薬品設計知識ベースから特定の要求仕様に対する操作、つまり過去の設計事例から有効と思われる設計法の検索などが行われる。

### 評価

システムは検索された化学構造の構造分析を行う。修正モジュールから得られた出力結果は、その要求仕様との比較が行われ医薬品における薬理的知識の考察と、それに関連する情報および設計知識が入力され新たな情報の蓄積が行われる。

### 修正

置換ルールに基づいて修正する部品の推定を行う。この過程は、スクラップ&ビルドモジュールが行っており、本システムでは事例は全て部品データベースの部品として蓄積されている[2]。その修正法としては過去の設計事例や、置換基の違いによる活性の変化に基づいて行われており、入力であるリード化合物を骨格とその他の部分に分解し、生成した部品を他の部品と置き換えることにより新薬候補の生成を行う。ここで修正された化学構造で、それに修正を要するものは評価モジュールで評価結果（設計知識）入力の後、再び専門家の手で修正が行われる。また、修正を必要としない化合物においては生物試験の後、設計知識となる試験結果が入力され、新薬として世に出る。

### 4.3 スクラップ&ビルドモジュール

スクラップ&ビルドモジュールは、Scrap&Build法に基づいて与えられた化学構造を分解、CBRエンジンによって検索された置換可能な部品を用いて再結合するモジュールである。この手法の本質は主作用を示すと思われる本質的な部分構造の認識であり、構造活性相関の解明にも直接結び付くものと思われる。また、この化学的性質解明に至るまでの経験則や部分化学構造を蓄積し、これを体系化し有効に利用することによって効率良く新薬創製の支援を行い、次の設計へとつなげることができる。

一般にサブグラフ同定問題は、NP完全問題であるが、我々は原子名や原子間の接続情報等に着目して探索空間の絞り込み、その結果部品のグレインサイズを原子からある程度の大きさをもつ化学構造に置き換えることにより、この構成要素の数は増大するが、逆に接続可能性の組み合わせが激減し、全体の処理時間の大幅な削減が可能となる。また、スクラップ時に生成した部品の置換を行うことにより、部品に何らかの等価性や意味づけを行うことが可能となり、構造活性相関の手がかりを得るきっかけにもなる。

スクラップ&ビルドモジュールの構成は、分解を行うスクラップモジュールと化学構造の再結合をおこなうビルドモジュールとに分かれる。その動きは設計時の入力となるリード化合物と骨格において、部分構造の同定を行いリード化合物を骨格とその他の部分とに分解する(Scrap)。分解された化合物において骨格以外の部分は、新たに生成した部品としてシステムが部品データベース内の部品との重複検査を行う。部品データベースに同じ部品が存在し且つ、その部品に置換可能な化学構造が存在すれば、この部品を置換可能な化学構造に置換したうえで、システムが自動でこれを組み上げる(Build)。

このようにして組み上げられた化学構造は、そのリード化合物と共に候補化合物となる化学構造の提示が行われ、専門家がその評価を入力する。

分解によって生じた部品は重複する部品に付加した属性から、これに基づいた置換可能化合物の検索が行われる。この検索される置換可能化合物の情報はすべて、先に述べた置換の概念に基づいて成り立っており、部品の再構築を行う時これらの情報が利用される。

しかし、ここで出力される候補化合物となる化学構造の種類は、専門家の観点からすると十分ではない。専門家の意図する設計には、まずその根源に要求仕様の達成というゴールが存在する。しかし、そのゴールにたどりつく最短コースのみの設計を行うのではなく、システムはそのゴールにたどりつくまでの各分岐点で行われた数多くの失敗例や、試作例の蓄積を行い、専門家はその設計の方向について繊細且つ、柔軟な視点でとらえる必要がある。

つまり、設計における間接的な構造の改善はその化学構造の蓄積を行うだけでなく、医薬品に関する設計知識の獲得を行う事が重要となる。ビルドモジュールでは、専門家が自らその構造に手を加え、構造の修正を行うことを前提に化学構造の再構築が行われる。

このように専門家が構造の修正を行い、そのときに利用した設計知識を詳細に書きとめることにより、専門家の持つ薬理的知識と、システムの持つ設計知識との差異を減らす。システムの行う設計支援では、専門家をこえる設計は行えないが、設計知識を繰り返し入力し、これ

の整合性をチェックしておくことにより、専門家はこれを最大限に利用し、効率の良い設計支援を行うことが可能となる。

専門家は、設計を幾度となく繰り返すことによって、その医薬品に対する設計手法が自然と身に付いていく。しかし、計算機の習得する知識は、端末を介して入力された情報だけに過ぎず、専門家の頭脳により近付けるためには、部品および、生成化合物に対する設計知識の入力が非常に大切なものとなる。

入力された情報は、過去の設計事例として取り扱われ、後の設計では医薬品設計知識ベースよりこの情報となる設計知識が取り出される。この設計知識を増大させこれを利用することによって、円滑な問題解決を可能とするものである。

本研究のスクラップ&ビルド法の概念に基づく設計には、置換すべき部分化学構造の同定が不可欠である。本研究ではこれをグラフ理論における、サブグラフ同定問題としてとらえ定式化している。また問題解決における医薬品の本質的な作用を示すと思われる部分構造は、骨格と呼ばれておりその部分構造を、設計問題の部品の概念を用いて部品と呼んでいる[1][2][3]。

図6にサブグラフ同定問題の例を示す。

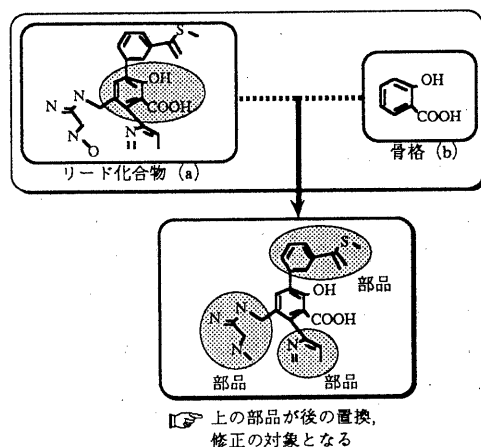


図6 サブグラフ同定問題の例

#### 4.4 部品データベースとリード化合物データベース

医薬品設計において、その生成した化学構造を部品としこれに情報を付加して蓄積し、ドラッグデザインに必要な化学構造と、その設計知識をデータベース化したものが部品データベースとリード化合物データベースである。

一般に専門家は化合物を見ただけで、そこに内在する知識を取り出して扱うことができる。しかし計算機にはその様な振舞いは困難であるため、あらかじめ明示的に表現しておく必要がある。本システムのデータベースでは、各化合物ごとに専門家のもつ知識を付加することによってその質の向上を図る。

部品生成時には、データの一貫性を保持するためにデータベースに存在する部品かどうかを構造検索によって調べ、もし今までにない部品であれば新しい部品として格納されるようになっている。またこの部品に付加される情報は、インデックス上にまとめられ格納される。後の設計において必要と思われる部品の検索は部品に付随するインデックスによる検索となるので、検索に要する時間を大幅に削減することが可能となる。

以下に部品データに付加するインデックスの項目についてその例を記す。

- |             |               |
|-------------|---------------|
| 1. シリアルナンバー | 12. 置換可能ファイル名 |
| 2. 設計日時     | 13. 評価結果      |
| 3. 大分類      | 14. ファイル名     |
| 4. 中分類      | 15. 親のリード化合物  |
| 5. 小分類      | 16. 親の骨格      |
| 6. 構造分類 1   | 17. 潜在骨格化合物   |
| 7. 構造分類 2   | 18. 要求仕様      |
| 8. 化学式      | 19. 操作        |
| 9. 慣用句(略式名) | 20. 構造の変化     |
| 10. 分子式     | 21. 化学構造式     |
| 11. 分子量     |               |

専門家は上記のような項目について、必要と思われる化学構造式の情報入力を行う。これらの入力された情報は直接データベースの部品検索要素になるものであり、設計に必要と思われる部品に対しては、専門家が直接これの入力を行う。

なおリード化合物データベースについても同様で、本システムの利用によって新たなリード化合物が得られた場合は、同様の手法を用いてこれを格納する。

#### 4.5 医薬品設計知識ベースと知識収集モジュール

医薬品設計知識ベースは部品データを取り扱う知識である医薬品設計知識[1]を知識ベース化したものである。現段階ではルールの形で蓄えられている。

しかし、この知識はあくまでも過去の事例において成り立ったものであるから新薬設計に必ず役立つとは限らない、また現在の知識の組合せにもおのずから限界があるため常に新しい知識を必要とする。ところが、通常専門家が新薬設計時に用いた新しい知識は主観が含まれていることが多いので、評価実験が行なわれるまで、新しい医薬品設計知識を獲得することは困難である。

そこで筆者らは設計時に専門家が行なった操作の理由を獲得する知識収集モジュールを設けた。このモジュールには、以下の手法が採用されている。

- (1) まず専門家に操作の理由を日本語平叙文で入力してもらい、それを知識工学者が解析し、キーワードを抽出する。
- (2) このキーワードを基に以後のインタビューを行ない、その組合せをもって医薬品設計知識を獲得する。

## 5. 設計支援

### 5.1 部品の提示

システムを用いて設計を行う際、専門家はリード化合物とその骨格を用いて分解を行う。リード化合物中の骨格以外の部分は生成部品となり、各々について部品データベース内の部品との重複検査の後、置換可能化合物の検索が行われこれの表示が行われる。この後システムは、部品の再構築を行った候補化合物をリード化合物データベースに生成された部品を部品データベースに蓄積する[1][2]。

このように候補化合物が生成すると自動でこれらの化合物を提示すると共に、それらの化合物の一括表示を行う。この表示された化合物は、後に専門家が直接手を加えて設計を行うものとなるので、設計時において非常に大切なものとなる。

以下に出力として専門家に提示される主な内容について記す。

#### (1) 生成部品の提示

生成部品の提示とは、例えば図6のリード化合物 (a) とその骨格 (b) を用いて分解を行い、これらの生成した部品を一括して表示を行うことである。

図7にその提示例を示す。

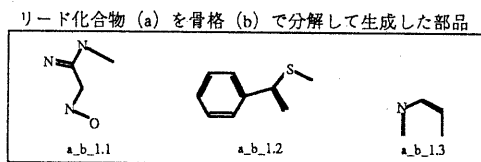


図7 生成部品の提示

#### (2) 置換可能化合物の提示

生成した部品と部品データベースとの重複検査によって、重複する部品が存在すると、その部品と置換可能な部品の検索を行う。そして置換可能化合物が存在すればこれの表示を行うなお以下では、図中の構造式の下にはその化合物のファイル名が記載されている。

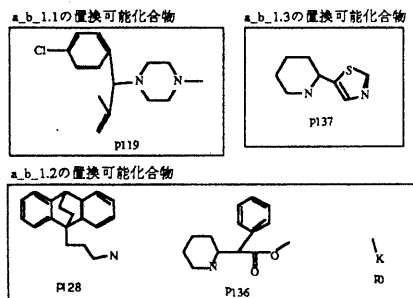


図8 置換可能化合物の提示

(3) 再結合を行った化学構造の提示

分解されたリード化合物において、検索された全ての置換可能部品を置換しこれの再結合を行う(図9)。

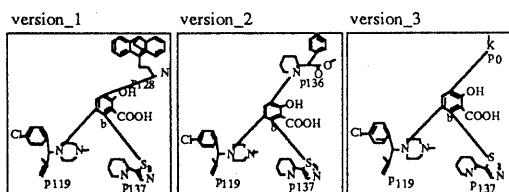


図9 再結合した候補化合物の提示

再結合された化学構造は、新薬の候補化合物となり、リード化合物を母体とする木構造でこれの表示が行われる。図10にその例を示す。

この表示は後に専門家が任意に修正を行う場合に、システムがこれを設計履歴として保管し後の設計においてその参照データとして利用される。

ユーザ利用の観点からすると、その設計手法に以前の構造を視角にとらえながら、その差異を明確にすることによって設計を行うことが望ましいと考えられる。つまり生成した化学構造をシステムが専門家に提示し、専門家がこれを不適切とみなしたとき、専門家は自らこれらの化学構造の改善を図る。システムが再結合した化学構造をもとに専門家はさらにその構造の改善を図る。しかしシステムがあらかじめ全ての置換可能化合物を置換し、それを再結合することによってその化学構造を専門家に提示しているため、専門家が行う作図や、置換の作業に伴う負担を軽減させる事ができる。

図10において専門家は出力として得られた上部の化学構造を見ながらこれに続く設計を、この出力画面を用いて自ら手で直接構造の修正を行う。専門家はこのような手法でシステムが組み上げた化学構造をもとに、下部

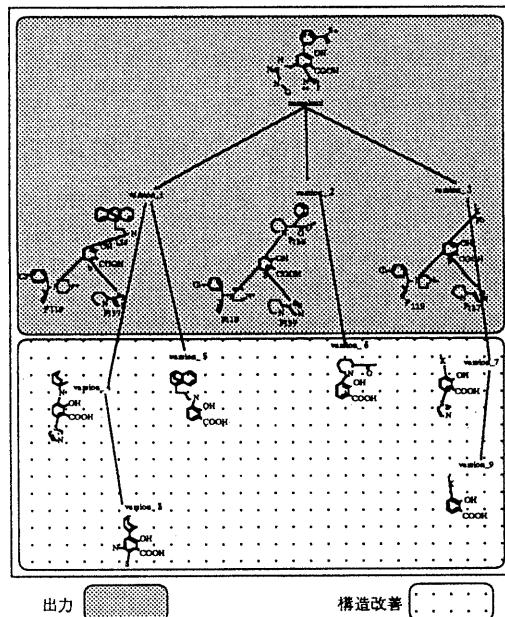


図10 出力とその構造改善例

にあたる化学構造を設計を行いこれを発展させていく。

このようにリード化合物を母体として、その枝分かれにあたる部分の設計を専門家が任意に行い、新薬候補に至るまでの設計を行う。

新薬候補作成における設計の履歴は、このように分解置換を繰り返すことによって、その長さが拡大していく。この設計履歴は、過去の設計事例の積み重ねに相当し、過去の設計履歴を検索し、これに化学構造を追加することによってその薬理的知識を獲得するものである。

5.2 修正化合物の認識

スクラップ&ビルドモジュールで表示された候補化合物の多くは、専門家によって修正され要求仕様の達成をゴールとして構造の修正が行われる。

修正された化学構造は、図10の修正された画像から図11のような化学構造が取り出され作成される。

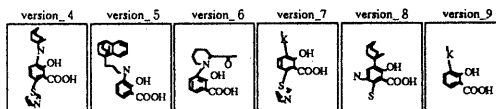


図11 認識された化学構造の生成



出力において新規に書きこまれる化学構造は、部品データベースに更新される薬理的知識に相当し、またこれを増大させることによって、専門家の持つ薬理的知識により近付けることを目標とする。このとき保存される情報には、設計のもととなる化学構造がリード化合物である事も含まれており、後の設計で過去の設計履歴を参照する際、このリード化合物をキーワードとすることにより、検索することも可能となる。

### 5.3 部品のデータ構造

部品データの情報は、その接続情報とインデックスから形成されている。接続情報には図12のように、部品の化合物名、原子数およびその接続数、座標データ、そして、各原子間の接続関係などからなる[1][2][3]。

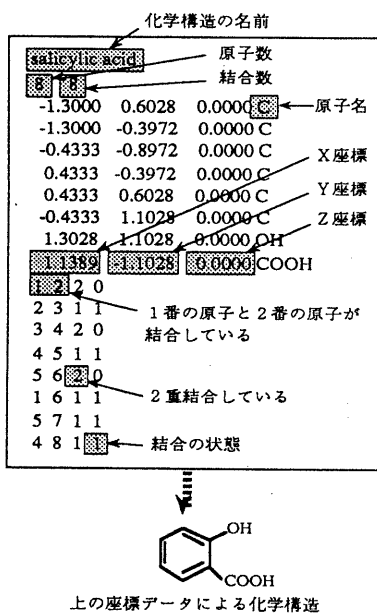


図12 サリチル酸のデータ構造

### 5.4 重複部品生成の防止

本来部品が生成すれば、その全ての生成部品について情報の入力を行う必要があるが、設計に伴う無駄な検索の増加へとつながりかねない。そこで本システムは分解によって部品が生成しても、その全てにおいて情報の入力は行わず、専門家の必要な部品に対してのみこれの蓄積を行う。つまり、生成した部品について専門家にその評価を委ねることにより、専門家が不必要とみなした部品に対してはこれの蓄積を行わない。なおここで保存される化学構造はその全てにおいて重複検査が行われ、部

品データベースへの重複部品の保存を防ぐ[1][2]。蓄積された化学構造は次回の設計から利用が可能であり、これらの化合物をもとに新たな設計が行われる。

このように重複検査は、部品データベース内の部品との重複を未然に防ぐだけでなく、設計における不要な操作とシステムと専門家への負担の軽減化に貢献している。

### 5.5 薬理的知識の蓄積

部品データベースは、専門家が必要と見なした部品に対して作られ、部品に事例を付加した形で蓄積される。新薬創製の点からすると、薬理学的知識を豊富に含んだ部品、つまり専門家が設計知識を入力した部品を数多く蓄積することが新薬創製への大きなステップとなるということができる。また、システムが自動提示する化学構造の品質は、この入力された部品の質と量に依存していると考えられ、いずれの部品データにおいても、専門家の知識を内在させた形で格納しておくのが理想といえる。

新薬創製にはこのような部品群の整備が不可欠であり、必要とする部品の知識が不明確な場合においても、システムが自動でその属性内容を予測し、専門家はこれを確認することにより、ドラッグデザインの設計範囲を拡大させていく。このような設計知識の蓄積は、その知識が直接設計に役立てられ、次回の医薬品設計においては、以前のあやまちの防止や、過去の設計例の検索によってその事例を利用することが可能である。

一般に未知の新薬の開発を行う際、そのほとんどが経験的知識を用いて行われていることから、設計の予測することが困難な場合がある。このような時以前に行った設計履歴を参考にすることによって、これまでに経験してきた知識の利用を行う。

医薬品においては、確実な要求仕様の達成は困難ではあるが、各仕様別に用いられた知識の整理、あるいは、生成化合物に対する設計知識の付加を行うことによって、システムはこれらの医薬品設計における薬理的知識の蓄積を行い、これの向上につとめる(図13)。

新薬創製の背景には、常に要求仕様である薬理作用が存在し、化学構造の繊細なる修正が必要とされる[5]。これを効率よく開発することが専門家の使命でもあり、正確且つ迅速な支援がシステムに要求される。

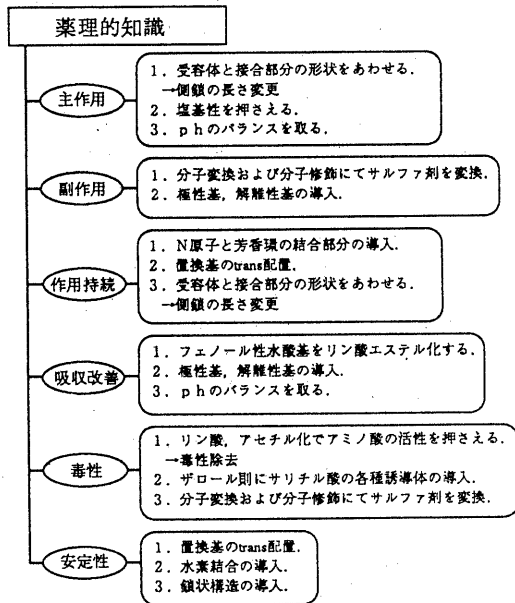


図13 薬理的知識の例

## 6. インプリメンテーション

これまでに、本システムの中心的役割を果たす Scrap&Buildモジュールと、それを管理しかつ置換部品の選択を行う推論エンジンである CBRエンジン、部品とリード化合物をそれぞれ蓄積したデータベースである部品データベースとリード化合物データベース、部品や骨格およびリード化合物の薬理的知識や医薬品設計知識の獲得を行う知識収集モジュール、そして分解された部品や新たに生成された新薬候補化合物を表示する表示モジュールを構築した[1][2]。また、CBRエンジンにおいて収集された薬理的知識は、後の設計で再利用可能な形で汎用性をもたせておく必要がある。

## 7. まとめ

以上本論文において、設計システム (IDDEX: Intelligent Drug Design EXpert system)における設計支援のあり方について述べてきた。

その開発環境について以下に記す。

### ・使用機種

Apple Macintosh Centris650

- ・インプリメンテーション  
SYMANTEC THINK C
- ・使用アプリケーションソフト

Cambridge Scientific Computing Chem Draw Plus

医薬品に関する設計知識は、その汎用性に乏しく数多くの種類が存在するため、これの定式化にはかなりの時間と労力が必要と考えられる。現在部品データは、部品データベースに100種余りの部品と、その付加知識が存在している。

そこで本システムを利用することによって、より品質の高い部品の獲得を行い、それにとりなう設計知識の入力を行う。そして、知的設計に伴う薬理的知識の収集を行い、これを知識ベースとすることによってこれを定式化し、システムの高次な利用法の開発を行っていく。

### 謝辞

本研究は、大阪大学産業科学研究所推進研究「知的材料設計と新素材の創出」の一部としてなされたものである。

### 参考文献

- [1] 関谷他: "IDDEX(Intelligent Drug Design EXpert)における医薬品設計知識の獲得とその利用"  
平成5年度前期情報処理学会全国大会, pp2-432-44, 1993.
- [2] 岩井他: "知的医薬品設計エキスパートシステム IDDEXについて"  
1991年度人工知能学会知識ベース研究会, SIG-KBS-9104-18, 1992.
- [3] 関谷他: "知的医薬品設計エキスパートシステム IDDEX"  
平成3年度電気関係学会関西支部連合大会, G28, 1991.
- [4] 溝口: "設計問題の知識工学的考察"  
人工知能学会誌 Vol.7, No.2, pp.229-236, 1992.
- [5] 山川他: "新版メディシナルケミストリー"  
講談社サイエンティフィック, 1987.