

任意の分子を出発点とする グラフベースの分子最適化手法の開発

恵利川 大樹^{1,a)} 安尾 信明² 関嶋 政和^{1,2}

概要：新薬を1つ開発するためには平均15年の期間と26億ドルの費用を要する。そこで計算機科学の手法を用いてこの問題を解決する研究が取り組まれてきた。分子生成モデルはその1例であり、化合物データセットを学習することにより新しい化合物を生成する。本研究ではリード最適化のような出発点となる分子が与えられ評価関数に従い最適化する分子生成モデルの開発を行なった。この手法は分子グラフをベースとして、2つのモンテカルロ木探索でフラグメント単位の探索と原子単位の探索を行う。この時、グラフニューラルネットワークを同時に用いることにより効率的な探索を実現する。既存のフラグメント単位の生成手法の多くが固定されたフラグメントボキャブラリを用いているのに対して本手法は原子単位で随時フラグメントを生成するため多様性に優れている。実験では評価関数の1例としてよく用いられるQEDの最適化を行なった。結果として得られた化合物は比較手法よりも出発点の化合物と高い類似度を保ちながらQEDが上昇していることが確認できた。本手法は出発点の化合物の維持したい部分構造を指定できるなど柔軟な使い方が可能であり、創薬を始めとして様々な場面での利用が望まれる。

キーワード：リード最適化, 分子生成モデル, 強化学習, グラフ生成

Development of a graph-based molecular optimization method with arbitrary molecules as a starting point

DAIKI ERIKAWA^{1,a)} NOBUAKI YASUO² MASAKAZU SEKIJIMA^{1,2}

Abstract: Development of a new drug takes a huge amount of time and money, on average 15 years and 2.6 billion dollars. Therefore, computational methods have been used to tackle this problem. Molecular generative models are one example, which generate new compounds by training compound data sets. In this study, we have developed a molecular generative model that optimizes a starting molecule according to an evaluation function. The method is based on a molecular graph and uses two Monte Carlo tree searches, one for fragments and the other for atoms. By using a graph neural network at the same time, efficient search is enabled. While most of the existing fragment generation methods use fixed fragment vocabularies, our method has high diversity because fragments are generated atom by atom. In the experiment, the QED was optimized, and the generated compound showed an increase in QED while maintaining a higher degree of similarity to the starting compound than the comparative method. This method allows the user to specify the substructure of the starting compound to be maintained. It is useful in a variety of situations including drug discovery.

Keywords: Lead Optimization, Molecular Generative Model, Reinforcement Learning, Graph Generation

1. 研究背景

コンピュータのハードウェア、アルゴリズムの急速な発

¹ 東京工業大学情報理工学院

² 東京工業大学物質・情報卓越教育院

^{a)} erikawa.d.aa@m.titech.ac.jp

展に伴い創薬における情報工学の手法による支援に関する研究が盛んに取り組まれている [1], [2]。その主要な目的は創薬にかかる膨大な時間と費用の削減や薬の高品質化である。例として 1 つの新薬の開発は平均して 10~15 年 26 億ドルを要し、またプロジェクトが失敗する場合も多く存在する [3]。創薬における情報工学的手法の 1 つに機械学習による分子生成モデルが存在する。分子生成モデルとは ZINC などの化合物データセットを用いて機械学習モデルを学習することによって、化学空間内の化合物の分布をモデル化しその分布からサンプリングすることによって化合物を生成する手法である。化合物ライブラリをスクリーニングなどの方法と比較して、効率よく探索できることや未知の構造を持つ化合物を生成できることなどの長所を持つ。

これまで様々な機械学習手法が分子生成に応用されてきた [4]。VAE(Variational AutoEncoder) は離散表現である SMILES や分子グラフを連続表現である潜在変数に変換することで、別に準備した評価関数の近似モデルと共に勾配法やベイズ最適化などの最適化手法を適用することが出来るという利点を持つ [5]。RNN(Recurrent Neural Network) は SMILES などの系列データの依存関係をモデルで陽に考慮できるという利点を持つ [6]。GAN(Generative Adversarial Net) は VAE と異なり尤度を明示的に扱わないので、分子グラフにおいて損失関数の計算の時にグラフマッチングを回避することが出来るなどの利点を持つ [7]。強化学習は分子生成をマルコフ決定過程として定義し、原子を 1 つずつ付加するなどの行動によって分子を生成する [8]。VAE などと比較して評価関数を直接最適化できるという利点を持つ。これらの手法の多くは化合物を 0 から生成することを主としており任意の化合物から生成を始めることに適していない。これはヒット化合物の探索のような化合物がまだ絞られていない場面では有効であるがリード最適化のような既にいくつかの化合物に絞られている場面には適していない。

任意の化合物から生成を始める手法の 1 つに我々が開発した MERMAID[9] が存在する。この手法は与えられた化合物を SMILES として表現しそれを編集していくことによって最適化を行うが、出発点の化合物から大きく離れてしまうなどの課題が存在する。本研究では、任意の化合物を出発点として任意の評価関数に対してその近傍から評価関数が最良となるような化合物を探索する最適化問題として取り扱う。

2. 関連技術

2.1 分子グラフ

分子グラフは計算機上で扱うことが出来る分子の表現方法の 1 つであり、ノードが原子に、エッジが結合に対応し

たグラフ表現である。分子の文字列表現である SMILES と比較すると、どの（繋がっている）部分グラフを取り出しても必ず分子として成立するという特徴を持つ。

2.2 モンテカルロ木探索

モンテカルロ木探索 (Monte Carlo Tree Search; MCTS)[10] は強化学習アルゴリズムの 1 つであり、代表的な例として AlphaGo[11] などの深層強化学習アプリケーションに用いられてきた。MCTS では 1 つのノードが 1 つの状態に対応し、特に根ノードが初期状態に対応する。ノードは状態の価値と訪問回数を記録する。MCTS は最初に根ノードのみが存在する探索木から始まり逐次的にノードを加えていくことによって探索を行う手法である。具体的には以下の 4 つの処理を 1 ステップとし決められた収束条件またはステップ数まで繰り返す。

(1) Selection:

Tree Policy と呼ばれる基準に従い、探索木から展開を行う葉ノードを 1 つ選択する。

(2) Expansion:

選択したノードに子ノードを追加する。

(3) Simulation:

ロールアウトという新しく加えたノードを Default Policy と呼ばれる基準に従い終端状態まで展開する (探索木には加えない) 処理を行う。展開し終えた終端状態を評価し、その評価値を Expansion ステップで加えた子ノードの評価値とする。

(4) Backup:

得られた評価値を用いて、Selection ステップで選択したノードから根ノードまで遡りながらノードの評価値を更新し訪問回数を+1 する。

Tree Policy として UCB1 スコアが用いられることが多い。このスコアは以下の式で表され、第 1 項が活用を、第 2 項が探索を考慮した式になっている。ただし、 $\bar{x}$ は自ノードの平均報酬、 n, n_p は自ノード、親ノードの訪問回数である。UCB1 スコアを用いている。

$$UCB1 = \bar{x} + \sqrt{\frac{2 \ln n}{n_p}}$$

Default Policy は、十分な探索が行われる時はランダムな方策を用いた場合でも最適解への収束が保証されている。しかし、非現実的であり効率が悪いので、近年は機械学習モデルの方策として用いることにより効率的な探索を試みる場合が多い。

2.3 GNN

GCN (Graph Convolutional Network) はグラフ構造を持つデータに対して定義された畳み込み演算を利用した NN (Neural Network) である [12]。格子状に整列されてい

る画像データと異なり、隣り合う要素の関係が一定ではないグラフの場合は単純に畳み込みを適用することが出来ない。グラフ上の畳み込みはグラフ上の信号を扱うものとグラフの空間構造に基づくものの2種類存在するが、ここでは実際に用いた空間上での定義を述べる。ノード i の第 l 層の出力は隣接ノードのみに依存して以下のように定義される。

$$h_i^{l+1} = \sigma(b^l + \sum_{j \in \mathcal{N}(i)} \frac{1}{c_{ji}} h_j^l W^l)$$

ただし、 h_i^{l+1} は第 $l+1$ 層の出力、 b^l は第 l 層のバイアス、 W^l は重みパラメータ、 $\mathcal{N}(i)$ はノード i の隣接ノード、 c_{ji} はノード j, i の次数のルートの積、 σ は活性化関数である。

3. 研究目的

本研究は、創薬のリード最適化のような任意の化合物と評価関数が与えられ、その出発点の近傍から探索を開始する分子最適化手法を開発することを目的とする。具体的には、リード化合物の最適化を行う際に出発点となる化合物から大きく離れてしまうと生物学的特性が失われてしまう可能性が高くなる為に、入力化合物付近から探索することが望ましいと考えられそのような生成を行うことを目的としている。そこで本研究では分子グラフを用いて木構造の探索を行うことで、出発点の化合物と高い類似度を持つ化合物を生成する任意の化合物を出発点とする分子最適化手法の開発を行った。

4. 手法

この手法は、与えられた分子を MCTS を用いてフラグメントの付加と削除によって最適化を行う。付加するフラグメントは別の MCTS を用いたフラグメント生成モジュールが原子単位で生成する。フラグメントの生成では GCN モデルによって MCTS をサポートすることにより効率が良い探索をしている。

4.1 フラグメント単位の最適化

1つのノードが1つの分子に対応し、MCTS によるフラグメントの付加と削除で探索を行う (図1)。以下に MCTS の1ステップの処理を示す。

(1) Selection:

UCB1 スコアに従い展開するノードを1つ選択する。

(2) Expansion:

選択したノードについて、対応する分子にフラグメントの付加または削除を行った分子を子ノードとして追加する。

● フラグメントの除去:

全ての単結合について、切断した時に分子が2つに分かれた場合に原子数が多い方をフラグメントが削

除された新しい分子とする。

● フラグメントの付加:

フラグメント生成モジュールによって生成される分子を新しい分子とする。

フラグメント生成モジュールによって生成された分子の中から、評価関数の値が最も高いものを1つとランダムに選択された3つの分子を子ノードして追加する。

(3) Simulation:

フラグメント単位の最適化における MCTS ではロールアウトの代わりにその子ノードを直接評価する。既存手法では予測モデルを用いて終端状態かどうかを判断することやステップ数を固定することなどが行われていたが、この手法は任意の分子から始まるのですでに完成しているため判別が難しいことや深いノードは初期の分子から大きく逸脱する可能性が高く目的に合わないことをふまえて、その時点での分子に対して評価関数の値を計算し報酬としている。

(4) Backup:

2章2節で説明したように関連するノードの更新を行う。

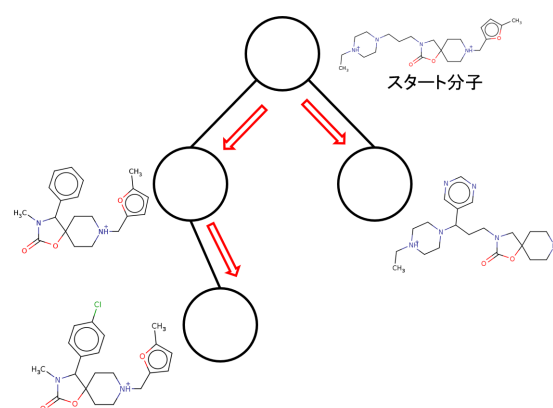


図1 MCTS によるフラグメント単位の最適化

4.2 フラグメント生成モジュール

MCTS によってフラグメントを原子単位で生成する。1つのノードが1つの原子に対応するので1つのパスが1つのフラグメントに対応する。フラグメント生成モジュールはフラグメント単位の最適化における MCTS 内の Expansion ステップで用いられるが、この時の選択されたノードに対応する分子を入力分子とする。以下に MCTS の1ステップの処理を示す。

(1) Selection:

UCB1 スコアに従い展開するノードを1つ選択する。

(2) Expansion:

選択されたノードの分子に対応する未完成のフラグメントを入力として GCN モデルで次の原子とそれに関する結合を予測する。

(3) Simulation:

GCN モデルを用いてロールアウトを行いフラグメントを生成する。生成されたフラグメントは入力分子に付加されて新しい分子が得られ、その分子に対する評価関数の値を報酬として用いる。

(4) Backup:

2 章 2 節で説明したように関連するノードの更新を行う。

4.3 GCN モデルによるフラグメント生成

この GCN モデルは特徴量抽出、原子予測、結合予測の 3 つのモジュールから構成され、以下の処理を行う。

(1) 特徴量抽出:

入力分子グラフ x であり、グラフ畳み込み層 $GCN(\cdot)$ を通して、グラフとノードの隠れ状態 h_g, h_n を出力する。グラフ表現は総和などの集約関数 $AGG(\cdot)$ を用いてノード隠れ状態から計算される。

$$h_n = GCN(x)$$

$$h_g = AGG(h_n)$$

(2) 原子予測:

入力分子は得られたグラフの隠れ状態であり、全結合層 $FC_a(\cdot)$ を通して原子の種類を確率として予測する。出力の次元は原子の種類数に加えて終了を意味するラベルを含めた (原子の種類)+1 次元である。

$$y_a = FC_a(h_g)$$

(3) 結合予測:

ノードの隠れ状態と原子予測モジュールで予測した原子を入力として、その原子と他のすべての原子のペアについて結合を予測する。原子は Embedding 層 $Emb(\cdot)$ で変換された後にグラフの隠れ表現 h_g と結合し初期状態ベクトル s を得る。その後、元のグラフで決められているノードの順序に従いノードの隠れ状態ベクトル h_n を系列データとして並べ (降順)、RNN 層 $RNN(\cdot)$ を通して結合の種類を確率として予測する。出力の次元は (結合の種類数)+1 で結合がないことを示すラベルも含む。

$$s = \text{concat}(h_g, \text{Emb}(y_a))$$

$$y_b = RNN(h_n, s)$$

分子グラフのノード特徴量は原子の種類の一-hot ベクトルである。また、芳香環は 3 個の単結合と二重結合が交互に現れる環として表すことにより芳香族の結合は明示的には表れない。

5. 実験

本手法は任意の評価関数を扱えるが、ここでは評価関数の 1 例として計算が容易かつ分子生成モデルの実験で一般的に使われている QED を用いて実験を行った。QED とは 0~1 の間の実数であり大きいほど薬らしいことを意味する指標である。ZINC データセット [13] から QED が 0.6 から 0.7 の範囲にある分子 100 個をランダムに選択し初期分子として用いた。フラグメント単位の最適化が 20 ステップ実行され、その内のフラグメント生成モジュールは 100 ステップ実行されるので MCTS は合わせて 2000 ステップ実行されるとみなせる。比較手法として MERMAID を用いる。ステップ数は同じように 100 ステップのフラグメント探索を 20 回繰り返す。

この実験で用いた GCN モデルの詳細について以下で説明する。ZINC データセットの分子約 250,000 個に対して、環と非環をつなぐ全ての単結合を切断し得られたフラグメント 22,234 個を学習に用いた。具体的なモデルの構成は以下の通りである。

- 特徴量抽出:

中間層が 128 次元である 6 層の MPNN で構成され、集約関数は Sum Pooling である。

- 原子予測:

中間層が 64 次元である 2 層の全結合層から構成される。活性化関数は入力から順に Relu、Softmax 関数を用いている。

- 結合予測:

中間層が 256 次元の GRU とそれに続く中間層が 64 次元の全結合層で構成される。入力原子ラベルの埋め込み表現とグラフの隠れ表現を結合したベクトルを 1 層の全結合層で 256 次元に変換して得られる。

また、ラベルである原子の種類と結合の種類それぞれの損失を Cross Entropy 損失関数を計算しその和を全体の損失とする。学習率は 0.0001、バッチサイズは 128、学習エポックは 50、Optimizer は Adam を用いている。

6. 結果・考察

実験結果が表 1、2 に示されている。表 1 ではそれぞれの手法がどれだけ QED の値を向上させることができたかを示している。本手法は MERMAID と比較して 0.3~1 程度 QED の値が高い化合物を生成していることが確認できる。これは SMILES と異なり分子グラフは必ず原子価のルールを満たし有効になることと SMILES の平均トークン数が約 40 個に対し分子グラフは平均ノード数が約 24 個であることから同じステップ数で比較したときに多く探索できているからだと考えられる。表 2 には評価関数以外の指標が示されている。Validity は生成されたグラフ/文字

表 1 実験結果 1

評価基準	QED				
	1st	2nd	3rd	50th	Avg top-50
元のデータセット	0.653 $\pm$ 0.028	-	-	-	-
MERMAID	0.890 $\pm$ 0.041	0.875 $\pm$ 0.045	0.865 $\pm$ 0.047	0.750 $\pm$ 0.048	0.794 $\pm$ 0.047
提案手法	0.925 $\pm$ 0.032	0.922 $\pm$ 0.033	0.919 $\pm$ 0.036	0.891 $\pm$ 0.051	0.905 $\pm$ 0.045

表 2 実験結果 2

評価基準	Validity	Novelty	Uniqueness	Similarity	SAcore(Avg top-50 QED)
MERMAID	0.705	1.0	1.0	0.138	5.773
提案手法	1.0	1.0	0.933	0.306	3.849

列の中で分子として成立する者の割合であり、Novelty は有効な分子の中で学習データセットに存在しない分子の割合、Uniqueness は有効な分子の中で重複していない分子の割合である。また、Similarity は初期分子と生成された分子の類似度である。類似度は ECFP4 フィンガープリントをもとにタニモト係数として計算される。SAcore は合成のしやすさを表す指標で小さいほど合成しやすいことを意味する。Validity は分子グラフの優位性が確認できる。Novelty と Uniqueness は共にほぼ 1 でありこの観点で問題がないことを意味する。類似度は本手法の方が明らかに高く、一般的に見ても ZINC データセット内の平均類似度が 0.144 であることを踏まえて似ているとみなせる。両手法で生成された化合物のフィンガープリントを t-sne で二次元に可視化したものが図 3 に示されている。この図からも本手法は初期化合物の付近を探索していることがわかる。

本手法により生成された化合物の構造を初期化合物とともに図 2 に示す。左の列には初期化合物が QED と共に、右の列には最適化された化合物が QED と SAcore と共に示されている。また、2 つの化合物の類似度が左上に示されている。分子グラフを用いる本手法は SMILES を用いる MERMAID と異なり単結合のみを削除するなど選択的な操作が可能であり、そのため環構造を編集するような操作を回避したことによって高い類似度を持つ化合物が生成されたと考えられる。しかし、単結合の切断のみに制限したため複合環などが (フラグメント単位の最適化では) 生成することが出来なく多様性という観点で本手法の短所となる。

6.1 既存手法との比較

0 から生成を始める既存手法の場合でも評価関数に初期化合物との類似度を評価関数に組み込むことで化合物の最適化を行うことが可能である。しかし、類似度が高い化合物を生成する中で同じような構造を毎回生成する必要があるため効率が悪い。本手法は初期化合物と異なる部分のみを生成するので効率が良いとみなせる。また、JT-VAE などのフラグメント単位の生成を行う手法は基本的に固定されたフラグメントボキャブラリを使用するが本手法は原子単位

でフラグメント生成を行うのでより多様な構造を生成することが可能である。

機械学習以外の手法として MMPA(Matched molecular pair analysis) が存在する。MMPA では事前に定義された構造変換ルールセットを総当たり的に適用して列挙された化合物の分析を行う。本手法と比較すると構造の化学的な妥当性という点では優れているものの、ルール数が増加するにつれて計算量が増えることや構造変換ルール内の構造しか生成されないので多様性が低いなどの短所が存在する。

6.2 リード最適化

この実験では ECFP4 フィンガープリントに基づく類似度を評価したが実際のリード最適化では標的に対する効力や選択性などを維持することが必要である。類似度と生物学的な性質はある程度比例すると考えられるが標的に対する効力などで評価する方がより適切である。本研究は特定の性質を最適化することではなく任意の化合物から生成を始める生成手法の開発が目的であるので、実際には目的の性質について事前知識がある場合はユーザーがそれぞれ工夫する必要がある。例えば、初期化合物の活性に重要な部分構造が分かっている時にはその部分構造を維持するようにマスクすることなどである。この事前知識があるときにマスクする方法は本手法においてフラグメント単位の最適化における行動の選択に制限を入れるだけでよく容易に拡張可能である。

7. 結論

本研究では、多くの分子生成モデルが与えられた分子から生成を始めることに適してしていなくリード最適化のような既に化合物の候補が絞られている場合に適切でないこと、そして与えられた化合物から生成を始める既存の手法が探索空間などで問題があることを踏まえて、評価関数に従い任意の化合物から生成を始める分子最適化手法の開発を行った。この手法は MCTS による分子グラフをベースとしたフラグメント単位の生成によって化合物を最適化していく。その時に付加されるフラグメントは別のフラグメント生成モジュールによって原子単位で生成される。この

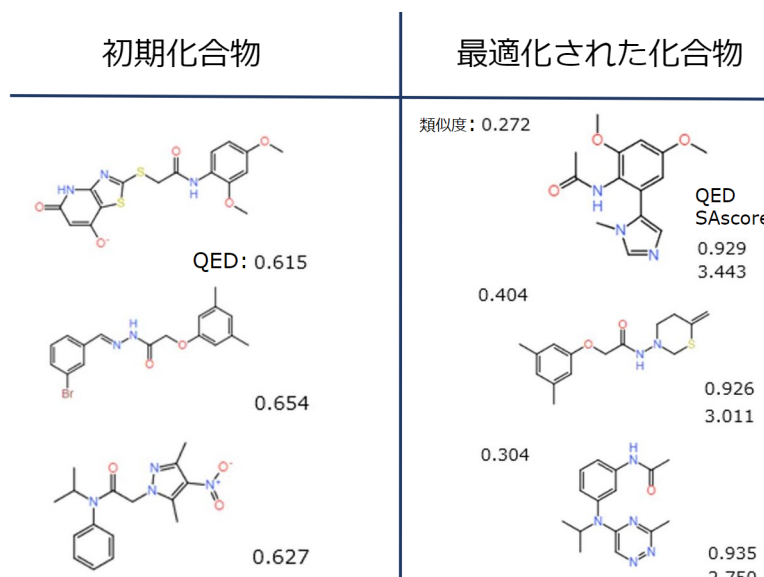


図 2 生成された化合物の構造

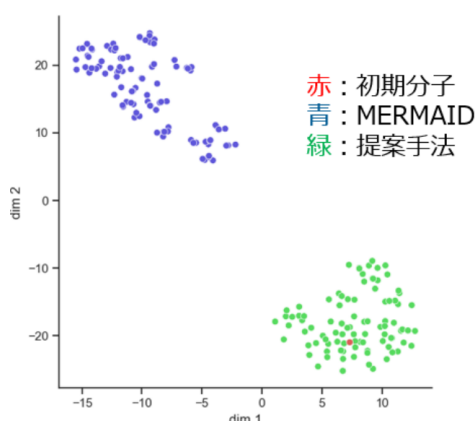


図 3 生成された化合物の t-sne による可視化

フラグメント生成は MCTS とフラグメントデータセットで学習した GCN モデルによって効率的に探索される。

実験では評価関数の 1 例である QED の最適化を行った。その結果、本手法は QED の値が改善しただけでなく初期化合物と高い類似度を維持した化合物が生成されていることが確認できた。また、ユーザーに事前知識がある場合は特定の構造をマスクし保持することができるなどの拡張も存在している。しかしリード最適化では標的に対する効力や毒性などより複雑な指標を最適化する必要があり、そのような指標を最適化できるのか、また類似度ではなくこれらの指標を維持することができるのかなどより実践的な場合について研究を深めていく必要があると考えている。

参考文献

- [1] Xiaoqian Lin, et al. A review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, Vol. 25, No. 6, 2020.
- [2] J.P. Hughes, et al. Principles of early drug discovery. *Br.*

- J. Pharmacol.*, Vol. 162, p. 1239–1249, 2011.
- [3] Asher Mullard. New drugs cost US \$2.6 billion to develop. *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 13, No. 12, p. 877, 2014.
- [4] Tiago Sousa, et al. Generative deep learning for targeted compound design. *Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol. 61, No. 11, pp. 5343–5361, 2021.
- [5] Rafael Gómez-Bombarelli, et al. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Central Science*, Vol. 4, No. 2, pp. 268–276, 2018.
- [6] Marwin H. S. Segler, et al. Generating focused molecule libraries for drug discovery with recurrent neural networks. *ACS Central Science*, Vol. 4, No. 1, pp. 120–131, 2018.
- [7] Nicola De Cao and Thomas Kipf. MolGAN: An implicit generative model for small molecular graphs. *ICML 2018 workshop on Theoretical Foundations and Applications of Deep Generative Models*, 2018.
- [8] Jiaxuan You, et al. Graph convolutional policy network for goal-directed molecular graph generation. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, Vol. 31. Curran Associates, Inc., 2018.
- [9] Daiki Erikawa, et al. Mermaid: an open source automated hit-to-lead method based on deep reinforcement learning. *Journal of Cheminformatics*, Vol. 13, No. 1, p. 94, 2021.
- [10] C. B. Browne, et al. A survey of monte carlo tree search methods. *IEEE Transactions on Computational Intelligence and AI in Games*, Vol. 4, No. 1, pp. 1–43, 2012.
- [11] David Silver, et al. Mastering the game of go with deep neural networks and tree search. *Nature*, Vol. 529, No. 7587, pp. 484–489, 2016.
- [12] Thomas N. Kipf and Max Welling. Semi-Supervised Classification with Graph Convolutional Networks. In *Proceedings of the 5th International Conference on Learning Representations, ICLR '17*, 2017.
- [13] John J. Irwin and Brian K. Shoichet. Zinc – a free database of commercially available compounds for virtual screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol. 45, No. 1, pp. 177–182, 2005.