

IDDEX(Intelligent Drug Design EXpert)における医薬品設計知識の獲得とその利用

2D-6

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

1. はじめに

近年、薬学の分野において、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、少なくとも数年から十数年かかるといわれており、その要求仕様も多様かつ精密化の傾向が顕著である。その結果、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は、困難となりつつある。

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、医薬品がもつ薬理的知識(注)を書えることによって、効率的な開発を行おうとする検討がなされてきた[4]。その多くは、医薬品の薬理作用の最適化(Lead optimization)を目指すものであるが、専門家が目指す新薬創製という観点から見ると不十分な点が多い。筆者らは、これまでに新薬創製のために薬理作用をより高次のものに展開させる(lead evolution)ため、知的医薬品設計エキスパートシステムIDDEX(Intelligent Drug Design EXpert)の構築を行ってきた[1][2]。本稿ではIDDEXにおける医薬品設計知識について述べる。

2. 基本概念

医薬品の設計を困難にしている原因として、その定量的構造活性相関、つまり医薬品の化学構造と、その薬理作用との相関関係が明らかでないことがあげられる。またこの薬理作用の改善には、化学構造における様々な付加知識が必要とされ、基本的にその作用は次の6つの項目に分類される。

- 1. 主作用
- 2. 副作用
- 3. 毒性
- 4. 作用持続
- 5. 吸収改善
- 6. 安定性

医薬品の薬理作用は、受容体との結合による反応であるため、構造が類似した医薬品は、同様の薬理効果を示すことが多い。その医薬品の基となる原型化合物のことを一般にリード化合物と呼び、これに対して分子修飾・置換・除去等を行うことによって、もとの化学構造を展開し、新薬候補を生成する方法の一つに、与えられた化合物を部分構造に分解し、構造修飾後、再合成するというスクラップ&ビルド法が知られている。

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することにより、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。

ここで医薬品において本質的な作用を示すと思われる部分構造は、骨格と呼ばれている。また筆者らは、こ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。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、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。

一方、人工知能の分野では、この過去に設計された医薬品の成功及び、失敗の事例を事例ベース上に蓄積し、それらを有効に利用することによって問題解決を行う方法として、事例ベース推論(CBR: Case-Based Reasoning)と呼ばれる知識獲得の緩和および探索コストの軽減を目的とした新しい推論方式が提案されている。これは、検索・評価・修正の3過程を繰り返すことによって問題解決を図り、過去の成功例や失敗例を事例として事例ベースに記憶しておき、必要に応じて適切な事例を検索し、あるいは成功例に手を加えることによって、問題解決を行うものである。

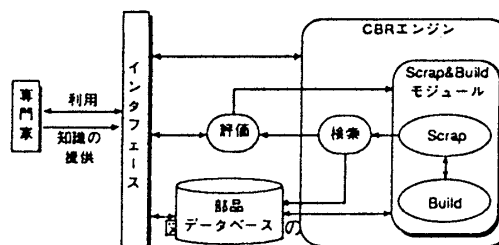
これは、専門家に限らず人間は一般に必要な知識が不足している場合、過去の事例を利用して問題解決を試みるという事実に基づいている。

本研究では、専門家の設計行為の分析結果に基づいて[3]、事例ベース推論の枠組みを利用し、スクラップ&ビルド法をモデル化したシステムの構築を行っている。

3. システムの構成

3.1 構成

図1にIDDEXの構成を示す。本システムの構成は大きく分けて、CBRエンジンと部品データベースの2つに分かれる。本システムの入力は、医薬品のリード化合物と、その要求仕様であり、出力として新薬候補となる化学構造を提示する。以下に各モジュールについて述べる。



3.1.1 部品データベース

部品データベースは、ドラッグデザインに必要な部品をデータベース化したものである。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から、あらかじめ明示的に表現しておく必要がある。本システムでは、部品に知識をインデックスの形で付加してから格納している。

3.1.2 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。本システムでは、検索・評価・修正の3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っており、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。まず検索モジュールで、要求仕様を満たすと思われる骨格を部品データベースから検索し、これを利用してスクラップ&ビルドモジュールで新薬候補を生成する。その後、評価モジュールにおいて専門家がその化学構造の評価を行い、またその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る。

3.1.3 スクラップ&ビルドモジュール

設計の基本となるリード化合物と骨格の化学構造式は、スクラップ&ビルドモジュールに入力され、部分構造の同定が行われる。リード化合物に骨格と思われる部分が存在すれば、その他の部分について、置換・除去・修飾等を行い新薬候補を生成する。また本モジュールを利用して、部品データベース内の部品重複防止も行っている。

(注) 本稿では、便宜上、医薬品の薬理作用に関する知識を薬理的知識、構造修飾に関する知識を医薬品設計知識と呼ぶ。

A acquisition and utilization of drug design knowledge in IDDEX: Intelligent Drug Design EXpert

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

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

・医薬品設計

1 設計のタスク分析

一般に、設計には部品と設計知識が必要であるが、医薬品設計において、構造活性相関が不明確で汎用的な知識がほとんど存在しないため、設計支援は容易ではない。そこで計算機支援を行うためには、まず基本的な部品を充実させた後、設計過程のモデル化を行った上で、その過程で用いられている知識について検討することが不可欠である。現在までに、筆者はIDDEXを利用することによって部品の充実を図ってきた。そこで次に要となるのが医薬品設計知識であるが、そのために一般的な設計の過程CBRを含む生成・検査・修正(GTM:Generate&Test&Modify)過程とみなし、医薬品設計過程のタスク分析を行なった。その結果以下の様な事実が明らかになった。

設計のタスク分析

[domain independent]	[domain dependent]
1) 生成	
・ Caseベースからの検索	・ 事例ベースからのlead化合物の検索 (仕様該当する化合物を選ぶ)
・ 数式の計算	・ 行わない
・ 探索空間での生成	・ 専門家によるlead化合物の生成
	・ 専門家による骨格の認識
2) 検査	
・ 制約(式)の評価	・ 行わない
・ シミュレーション結果と要求仕様との比較	・ 専門家による「実験結果」と要求仕様との比較
・ ルールによる検査	・ 評価用の汎用的なルールが少ない
3) 修正	
原因の同定	専門家による原因の同定
・ 依存関係分析	・ 結合部品の位置関係や構造活性相関の分析
・ ドメインに依存した原因推論ルール	・ 結合の制約によって、修正すべき部品の推定を行うルール
修正	置換ルールによる部品の修正

これらの中でIDDEXでは行わないものに、数式の計算と制約(式)の評価があるが、これは、構造活性相関が明らかでないことと、これらの処理はoptimizationの範囲の設計であることに起因する。

2 医薬品設計知識

前節のタスク解析の結果、獲得された医薬品設計知識(4)を以下に示す。

医薬品設計に必要な設計知識

1) 生成

リード化合物の同一部分の組み合わせ

異なる部分構造の組み合わせ

リード化合物に対して開環または閉環を行う。

リード化合物をアルキル同族体にする。

・ 生物活性が炭素数の増減に依存する。

・ 専門家が望む作用を副作用にもつ化合物を、主作用とする化合物に変換する。

・ 特定の仕様に対しては、ある程度の方針が存在している。

1. 作用時間の延長

・ エステル化あるいはアミド化

2. 薬物の局所集中心化

・ 分子修飾法で担体に結合させて、局所に到達した際に酵素作用で遊離させて作用発現を行う。

3. 作働物質から拮抗物質への変換

・ かさ高い基の導入置換を行う。

(2) 検査

Hansch分析 (定量的構造活性相関)

専門家による検査

(3) 修正

制約

置換基の電子効果

・ 医薬品の生物活性は、水と脂質の二相間での比溶解性(脂質相/水相(分配係数))で定まるが、これは各極性基・無極性基の効果とその比率に依存する。

置換ルール

生物活性がほぼ同じという観点である生物学的等価性(bio-isosterism)や過去の事例に基づいて、置換可能な部品に変換する。

・ 神経系の医薬品の薬理作用を高めるには薬物が高脂質の神経細胞に溶解する必要があるため、親脂質性をもたせるため疎水性基を結合させる。

・ 作用の増強を図るため、受容体との接合部分との形状を合わせる。
例. 側鎖の長さを変える。

・ 内臓保護のため、リード化合物のphのバランスを取る。

例. 強塩基性を押さえるには、硫黄原子を挿入する。

例. 塩基性を強めるには、メチル基を付加する。

(メチル基には内部電子を押し出す作用がある。)

・ 毒性除去のため、原因と考えられる官能基を除去・置換する。

上述の様に各過程で取り扱われる設計知識について考察すると、生成では、医薬品設計の中で最も創造的な知識が用いられており、新薬創製はこの知識の質に依存していると考えられる。検査では、lead optimizationレベルの知識しかなく、lead evolutionレベルの知識は存在しない。そのためこの過程では専門家に判断を委ねるしかないであろう。修正では、制約と部品置換のルールが必要となるが、実は各過程の中にもまた3過程が存在しているため、余り明確に分類し過ぎると逆に設計の妨げとなり得る場合がある。

5. おわりに

本稿では、知的医薬品設計エキスパートシステムIDDEXにおける医薬品設計知識について述べた。本システムはMacintoshIIci上で実現されており、現在、専門家によって部品データベースの拡充が行われている。今後の課題としては、

(1) 候補の生成過程を木構造の形で表示する。

(2) 部品置換の基本概念となる等価性の概念の部品データベース上への構築。

などがあげられる。

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: "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, G8-28, 1991.
- [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システム研究会, SIG-KBS-9104-18, 1992.
- [3] 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.
- [4] 山川他: "新版メデイシナルケミストリー" 講談社サイエンティフィク, 1987.