

# 二次元分子記述子を用いた 機械学習による環状ペプチドの細胞膜透過性予測

村田 翔太郎<sup>1</sup> 山田 雄太<sup>2</sup> 吉川 寧<sup>1</sup> 大上 雅史<sup>1</sup> 秋山 泰<sup>1,2,a)</sup>

**概要:** 環状ペプチドは新たな薬剤モダリティとして注目されており、細胞内の標的を狙える薬剤開発のために環状ペプチドの膜透過性予測が重要視されている。本研究では、機械学習による環状ペプチドの膜透過性予測手法を開発することを目的とし、1) 環状ペプチド全体の特徴量からの予測、2) 環状ペプチドに含まれる残基ごとの特徴量からの予測、の2つの手法を提案した。文献から収集した環状ペプチドの膜透過データを用いて交差検証を行った結果、予測精度は1) 環状ペプチド全体の特徴量からの予測 (SVR 使用時) が最も高くなった ( $R = 0.906$ ) 一方で、訓練データと異なる文献のデータへの適用では、2) 残基ごとの特徴量からの予測 (CNN 使用時、線形補間の場合) が最も精度が高かった ( $R = 0.49$ )。

**キーワード:** 環状ペプチド, 細胞膜透過性, 機械学習, 特徴選択

## Prediction of membrane permeability for cyclic peptides using machine learning with its 2D descriptors

SHOTARO MURATA<sup>1</sup> YUTA YAMADA<sup>2</sup> YASHUSI YOSHIKAWA<sup>1</sup> MASAHIITO OHUE<sup>1</sup>  
YUTAKA AKIYAMA<sup>1,2,a)</sup>

**Abstract:** A cyclic peptide is attracting attention as a new drug modality, and the membrane permeability prediction of the cyclic peptide is important for drug discovery, which can reach the intracellular target. In this study, we have developed two prediction methods by machine learning approaches for constructing the membrane permeability prediction model of the cyclic peptide; 1) the prediction from the features of the entire cyclic peptide, and 2) the prediction from the features of the residues contained in the cyclic peptide. As a result of the cross-validation study using membrane permeation data of cyclic peptides collected from the literature, the method of 1) using SVR showed the highest prediction accuracy of  $R = 0.906$ . However, in the application to test data from another literature different from the training data, the method of 2) using CNN obtained the highest prediction accuracy of  $R = 0.49$ .

**Keywords:** cyclic peptide, membrane permeability, machine learning, feature selection

### 1. 序論

ペプチド医薬品は低分子医薬品と抗体医薬品の長を併せ持ち、従来の医薬品では狙えなかった標的にもアプロー

チすることができる期待されている [1]。標的に対する選択性についてはペプチド医薬品は低分子医薬品よりも優れており、予期せぬ副作用を防ぐことができる [2]。加えて、抗体医薬品に比べて製造コストが低いことや、細胞内の分子も標的にすることができるという利点もある。一方で、ペプチド医薬品は一般的に細胞膜透過性が低いという欠点もある。そのため、ペプチド医薬品は静脈注射や皮下注射などの非経口投与によって投与されることが多い。

しかしながら、シクロスポリンなどの一部のペプチド医

<sup>1</sup> 東京工業大学 情報理工学系 情報工学系  
Department of Computer Science, School of Computing,  
Tokyo Institute of Technology

<sup>2</sup> 東京工業大学 情報理工学系 情報工学科  
Department of Computer Science, Faculty of Engineering,  
Tokyo Institute of Technology

a) akiyama@c.titech.ac.jp

薬品は高い細胞膜透過性を有することが知られている。シクロスポリンは非天然アミノ酸を含んだ環状構造を取る環状ペプチド医薬品であり、環状ペプチドがペプチド医薬品の弱点を克服する可能性があるとして注目されている [3].

化合物の細胞膜透過の目安となるのが Lipinski らが定めたリピンスキーの法則である [4]. だが、環状ペプチドにはリピンスキーの法則に当てはまらないにも関わらず、膜透過するものが存在する。詳細な分子メカニズムは明らかになっていないが、細胞膜の内外での立体構造の変化が寄与していると考えられており、また環状構造により分子内水素結合の形成が促進されることで膜透過性が向上することが報告されている [5].

本研究では、受動拡散による細胞膜透過を予測するための機械学習による予測手法を開発することを目的とする。機械学習を用いたペプチドの細胞膜透過性予測の方法として、Manavalan らの研究 [6] と Fukunishi らの研究 [7] がある。Manavalan らは、二段階の分類予測を行っており、1 段階目でペプチドの透過性の有無、2 段階目では透過性が認められたペプチドの透過性が高いか低いかを判別するモデルを構築した。様々な記述子の組み合わせについて学習器を変えながら検証した結果、アミノ酸組成 (ACC) と物理化学的特性の記述子 (PCP) を特徴量として予測したときに、最も高い分類精度を示すことが報告された。

Fukunishi ら [7] は、いくつかの環状ペプチドを含むペプチドの透過性について、半経験的な式による回帰モデルを構築した。学習器に Principal Component Regression (PCR), 特徴量には拡散に関連する分子の大きさや溶媒表面積などの物理記述子と疎水性や親水性に関する化学記述子を用いた。

しかし、いずれの研究も直鎖の天然ペプチドが多いデータセットを使用しているため、非天然アミノ酸や N-メチル化などの特殊構造を持った 6 残基以上の環状ペプチドに特化した予測手法は存在していない。環状ペプチドは直鎖ペプチドとは異なり、立体構造の柔軟性などの特性が膜透過に関与しているため、環状ペプチドに特化した予測手法が必要であると考えられる。

環状ペプチドの立体構造の変化は、環状ペプチドを構成するそれぞれの残基ごとの特徴に起因すると考えられる。本研究では、環状ペプチドの膜透過性 (膜透過係数  $P_{app}$ ) を回帰予測する機械学習モデルの構築を目的として、1) 環状ペプチド全体の特徴量を用いた予測モデル、2) ペプチドに含まれる残基ごとの特徴量を用いた予測モデルの 2 つの手法を比較・検討する。

## 2. 提案手法

### 2.1 提案手法 1: 環状ペプチド全体の特徴量を用いた予測

環状ペプチド全体から計算される一次元および二次元分

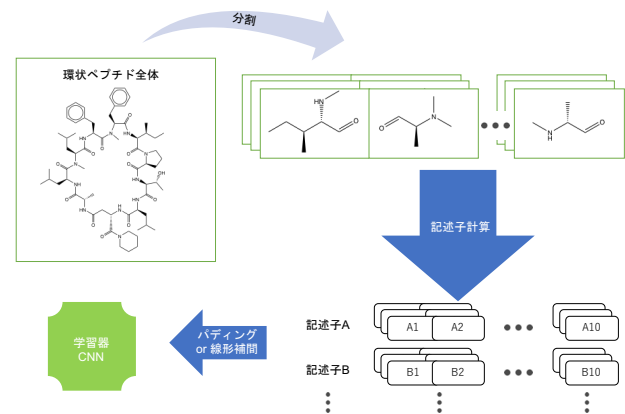


図 1 提案手法 2 の予測モデル

子記述子を用いて、膜透過係数を予測する手法を提案する。提案手法 1 では、SVR (support vector regression) [8] と RF (random forest) [9] で予測を行う。特徴選択の必要性が低い RF に比べ、SVR は特徴選択によって予測精度が大きく変わるため、本研究では重要と考えられる特徴 (feature) を次のような方法によって特徴選択 (feature selection) する。

#### 2.1.1 不要な特徴の削除

特徴選択の事前準備として、明らかに不要な特徴を削除する。本研究で用いた訓練データには、分散が 0 となる特徴が存在する。分散が 0 となる特徴を、特徴選択の候補から除外する。

#### 2.1.2 特徴選択方法

RF により計算された特徴の重要度に基づく特徴選択を行う。RF による重要度の高い特徴量から 1 つずつグライダーに特徴を追加していき、交差検証で予測精度が最良となる特徴のサブセットを使用する。

### 2.2 提案手法 2: 残基の特徴量を用いた予測

提案手法 2 では、環状ペプチドの残基ごとの局所的な並びから透過性を予測する方法を提案する (図 1)。特徴量には、環状ペプチドに含まれるアミノ酸残基から計算できる一次元および二次元記述子を用いる。

#### 2.2.1 残基長の差異への対応

データセットには、残基長の異なる環状ペプチドが含まれている。本研究では、入力長を揃えるために小さい残基長の環状ペプチドの残基配列を大きい残基長の残基配列に拡張した。拡張の手法として、パディング法と線形補間法をそれぞれ試した。

##### パディング法

データセットに含まれる環状ペプチドの最大の長さの配列長に全ての環状ペプチドの配列長を揃え、残基長が最大長より短いペプチドについては不足部分の特徴量を 0 としてパディングする (図 2)。

##### 線形補間法

画像等の線形補間の類形として、短い残基長を長い残基長

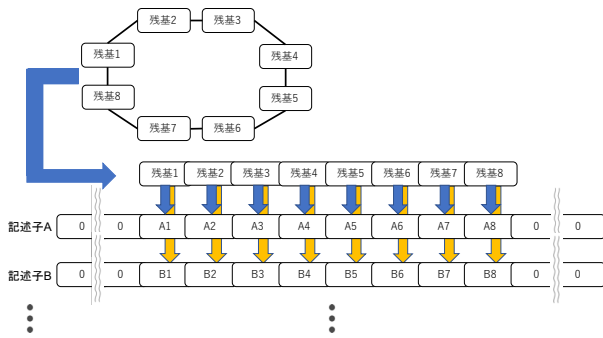


図 2 パディング法

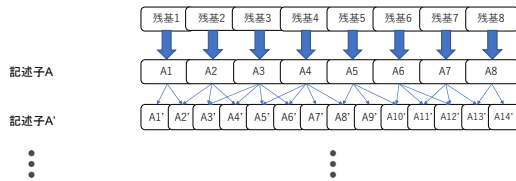


図 3 線形補間法

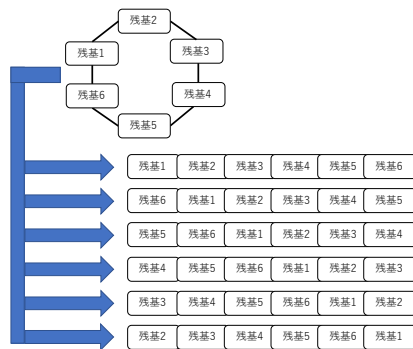


図 4 環状ペプチドから線形配列への変換

と揃える（拡大する）操作を行った．本研究では単純に残基配列順の近さを距離とした以下の式 (1) により，残基長  $k$  の環状ペプチドの配列を残基長  $m$  の配列に揃えた (図 3)．

$x_i$  : 残基長  $k$  のペプチドの残基位置  $i$  の特徴量 ( $1 \leq i \leq k$ )

$x'_j$  : 補間後の長さ  $m$  の配列の  $j$  番目の特徴量 ( $1 \leq j \leq m$ )

$$j' = \left\lceil \frac{(k-1)(j-1)}{(m-1)} \right\rceil + 1$$

$$x'_j = \frac{(n-1)(j-1) - (m-1)(j'-1)}{(m-1)(k-1)} (x_{j'+1} - x_{j'}) + x_{j'} \quad (1)$$

### 2.2.2 回転に対する取り扱い

環状という特性から，特徴ベクトルを構成する際に始点の任意性が存在する (図 4)．環状ペプチドの始点に関して，環化の特徴から始点を定義することができる場合があるが，膜透過予測において意味のある始点であるとは限らないため，本研究では回転対称性を考えた．本研究では，全ての残基を始点とした場合の配列を入力として用い，それぞれの配列の出力の平均値を予測値とする．また，残基長によって生成される配列数が大きく変わるため，本研究では全ての環状ペプチドに対して 14 個の配列を生成するようデータを均等に重複させた．

表 1 各残基長のペプチドの数

残基長	訓練データ	テストデータ
6	0	53
7	43	9
8	62	0
9	84	0
10	146	1
11	203	8
12	157	0
13	114	0
14	26	0

### 2.2.3 モデルの設計

図 4 に示すように，環状ペプチドの残基を配列に変換すると 1 つずつずれた配列が残基長分生成される．これらの配列は同じ目標値でラベルづけされることになる．即ち，予測モデルはこのような配列の巡回に対して頑健なモデルである必要がある．本研究では配列の巡回に対する頑健性が期待できる CNN (convolutional neural network) [10] を学習器として採用した．

## 3. データセット

### 3.1 訓練データ

中外製薬が保有する環状ペプチドの生成方法に関する特許 (第 6294080 号) [11] に記載されている環状ペプチドのうち，膜透過係数が明らかな 840 件のデータを訓練に用いた．残基長ごとのデータの件数を表 1 に示す．

### 3.2 テストデータ

Matthew ら [12] が膜透過性効率を定量化するために測定した，膜透過係数の明らかな環状ペプチドのデータ 72 件をテストに用いた．残基長ごとのデータの件数を同じく表 1 に示す．

### 3.3 膜透過係数

本研究の目的変数として膜透過係数  $P_{app}$  の常用対数値  $\log P_{app}$  を用いる．膜透過係数は訓練データ・テストデータともに PAMPA 法による測定値が報告されている．膜透過係数の常用対数値の範囲は，訓練データは  $[-7, -4.15]$ ，テストデータは  $[-7.85, -4.87]$  であった．

### 3.4 記述子の計算

データセットの各化合物に対し，CCG 社 MOE (2019/01/01) [13] を用いて二次元記述子を計算した．1 化合物あたり，計 206 個の記述子を算出して入力に用いた．

### 3.5 残基分割手法

提案手法 2 では，環状ペプチドをアミノ酸残基に分割する．この際に，アミノ酸残基の化学特性があまり変化しな

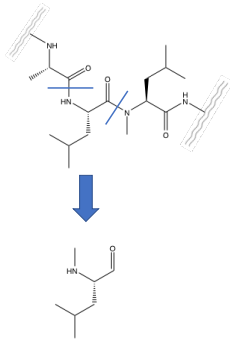


図 5 環状ペプチドの分割方法

いよう、N 末端側にメチルを付加し、C 末端側には水素を付加する (図 5)。分割および付加の操作は RDKit[14] で行う。

### 3.6 標準化

SVR と CNN を用いて予測を行う際、Z-score による特徴量の標準化を行う。Z-score は母集団が平均 0、分散 1 になるように各データ値を変換した値であり、 $X$  を各データ値、 $\mu_{train}$  を訓練データの平均、 $\sigma_{train}^2$  を訓練データの分散としたときに、式 (2) で表される。

$$X_{normed} = \frac{X - \mu_{train}}{\sigma_{train}} \quad (2)$$

## 4. 実験方法

### 4.1 評価指標

予測モデルの評価指標には相関係数  $R$  と決定係数  $R^2$  を使用する。相関係数は予測値と実験値との関連性を示し、決定係数は予測値の確からしさの指標である。実験値  $y$ 、予測値  $\hat{y}$  に対して、それぞれ以下のように定義される (式 (3)、式 (4))。

$$R = \frac{\sum (y_i - \bar{y})(\hat{y}_i - \bar{\hat{y}})}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad (3)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (4)$$

ハイパーパラメータの決定や特徴選択の際には決定係数  $R^2$  を基準とする。決定係数は実験値と予測値の数値的な誤差によって増減するがテストデータとの関係は実験系の違いによる計測値の誤差が想定されるため、相関係数  $R$  も考慮する。

### 4.2 各手法の設定

#### 4.2.1 提案手法 1. 環状ペプチド全体の特徴量からの予測

##### RF のハイパーパラメータ

グリッドサーチで RF の最適なハイパーパラメータを決定する。ハイパーパラメータの探索範囲は表 2 に示す。1 つのパラメータにつき、5 分割の交差検証を行い決定係数の

表 2 RF のハイパーパラメータの探索範囲

パラメータ	範囲
max features	{None, sqrt, log2}
max depth	{2, 4, 8, 16}
n_estimators	{10, 100, 1000}

表 3 SVR のハイパーパラメータの探索範囲

パラメータ	範囲
カーネル	RBF
C	{2,4,8}
gamma	{0.1, 0.01, 0.001}
epsilon	{0.1, 0.01, 0.001}

平均値で評価する。本研究において、交差検証では訓練データを等分割し、1 つをテストに用いる。

#### SVR のハイパーパラメータ

グリッドサーチで SVR の最適なハイパーパラメータを決定する。ハイパーパラメータの探索範囲は表 3 に示す。カーネルには Radial Basis Function (RBF) カーネルを用いる。1 つのパラメータにつき、5 分割の交差検証を行い決定係数の平均値で評価する。

#### ハイパーパラメータ決定の手順

提案手法 1 の環状ペプチド全体の特徴量からの予測では特徴選択を行った。分散 0 の特徴を削除後、残った特徴によってハイパーパラメータを決定した RF で訓練データに対して重要度を計算する。重要度の高いものから順に、妥当な特徴の数を 5 分割の交差検証で予測した相関係数と決定係数の平均値で評価する。決定係数の最も高い記述子のサブセットを特徴量とする。SVR についても同時にハイパーパラメータ探索を行う。

#### 4.2.2 提案手法 2: 残基ごとの特徴量を用いた予測

CNN では、レイヤー数、カーネルサイズ、フィルターサイズ、プーリングなど、多くのハイパーパラメータを決定しなければならない。これらのハイパーパラメータをグリッドサーチによって網羅的に調べた。本研究では、計算時間の観点から探索範囲を表 4 とした。なお、CNN の実装には pytorch を用いた。

1 つのパラメータに対して 3 分割の交差検証を行い、決定係数の平均値でパラメータの良し悪しを評価した。探索は 2 種類の入力データ (パディング法/線形補間法) のそれぞれで行った。

また特徴選択については分散 0 の特徴を除いた後、全ての特徴量を用いて予測を行った。学習は 10 エポック行い、訓練データの 1 割を検証用に用いて決定係数が最も高くなったときのモデルで予測を行った。

### 4.3 評価実験

#### 4.3.1 実験 1: 訓練データに対する 10 分割交差検証

訓練データを用いた 10 分割交差検証を行う。交差検証

表 4 CNN のハイパーパラメータの探索範囲

パラメータ	範囲
レイヤー数	3
バッチサイズ	100
カーネルサイズ × レイヤー数	3
フィルターサイズ × レイヤー数	{32, 64, 128, 256}
プーリング	{Avg, Max}
プーリングサイズ	{1,2}
活性化関数	ReLU
損失関数	MSE
中間層	{100, 200, 400}
学習率 (Adam)	{0.01, 0.001}

におけるデータ分割は、すべての手法で同一とした。ただし、提案手法 1 では訓練用データとテストデータで 9 : 1 とし、提案手法 2 では CNN の過学習回避のために検証データを用意することとし、訓練データと検証データとテストデータを 8 : 1 : 1 の割合で分割した。提案手法 2 の学習は 10 エポック行い、検証データの決定係数が最も高くなったときのモデルで予測した。また残基長の異なる入力データに対して、パディング法と線形補間法のそれぞれで予測を行った。

#### 4.3.2 実験 2 : 予測モデルのテストデータへの適用

テストデータを用いた評価を行う。提案手法 1 では訓練データを用いて予測モデルの学習を行い、テストデータに適用した。ハイパーパラメータは 4.2 節で決定したものを使用した。提案手法 2 では訓練データを訓練データ:検証データ = 9 : 1 にランダムに分割し、10 エポックの学習で検証用データの決定係数が最も高くなる予測モデルを、テストデータに適用した。

## 5. 実験結果

### 5.1 特徴選択の結果

RF から計算された重要度順に、SVR の特徴量を追加しながら予測精度を確認した。水溶性と疎水性に関連する記述子の重要度が高くなり、最も重要度の高い logS だけでも 0.77 という高い相関係数が得られた。上位 3 つの記述子の特徴量とした時点で決定係数は 0.7 を超え、その後も b\_rotN などの回転可能結合数に関する記述子を選ばれるとわずかに決定係数は増加したが、図 6 に示されるように、55 次元のときに決定係数が最大となった。表 5 に示すように、一番重要度の高かった logS は水溶性の値で、リピンスキーの法則で重要とされる水オクタノール分配係数 logP(o/w) と強い (逆) 相関関係にある (図 7)。

### 5.2 実験 1 の結果

相関係数と決定係数は表 6 のようになった。決定係数・相関係数ともに提案手法 1 の SVR が最も高い値を示した。

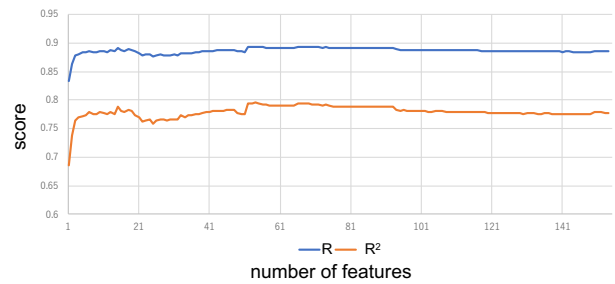


図 6 選択された特徴量数と相関係数の推移

表 5 重要度の高い特徴量

順位	記述子名
1st	logS
2nd	SlogP
3rd	b_rotN
4th	logP(o/w)
5th	b_rotR
6th	ch1lv_C
7th	b_rotN
8th	BCUT_PEOE_0
9th	BCUT_SMR_0
10th	BCUT_SLOGP_0

表 6 実験 1 : 10 分割交差検証の結果

手法	評価	平均
提案手法 1. SVR	$R$	0.906
	$R^2$	<b>0.819</b>
提案手法 1. RF	$R$	0.890
	$R^2$	0.786
提案手法 2. CNN (パディング)	$R$	0.895
	$R^2$	0.741
提案手法 2. CNN (線形補間)	$R$	0.847
	$R^2$	0.599

表 7 実験 2 : テストデータの結果

手法	評価	テストデータ
提案手法 1. SVR	$R$	0.175
	$R^2$	-0.854
提案手法 1. RF	$R$	0.245
	$R^2$	-2.237
提案手法 2. CNN (パディング)	$R$	0.382
	$R^2$	-0.184
提案手法 2. CNN (線形補間)	$R$	<b>0.491</b>
	$R^2$	-1.317

### 5.3 実験 2 の結果

相関係数と決定係数を表 7 に示す。テストデータへの適用では、提案手法 2 の線形補間法を用いた場合が最も良い相関係数を得た。

## 6. 考察

### 6.1 特徴選択について

特徴選択の結果、重要度の高い特徴として、膜透過性と



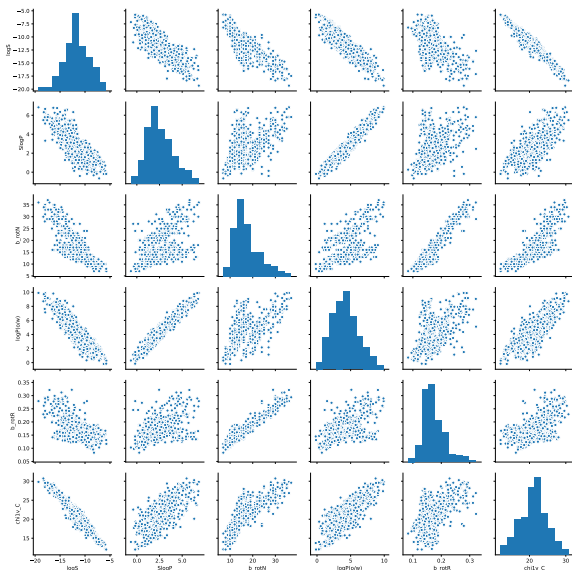


図 7 重要度上位 5 件の記述子の相関

の強い関係が示唆 [15] されている疎水性指標 SlogP や水溶性指標 logS が得られた。一方で、b\_rotN や b\_rotR のような回転可能な結合数に関する記述子も重要度が高かった。回転可能な結合数が増えると分子の柔軟性が上がり、透過性に影響を与えていると考えられる。また、リピンスキーの法則に挙げられるドナー・アクセプターの数に関する記述子は重要度が低かった。即ち、環状ペプチドの膜透過性の予測にはリピンスキーの法則の特徴以外にも用いることが有効であると考えられる。

しかしながら、上位の特徴に関しては図 7 に示すように、相互の相関がきわめて高い特徴群となっていた。例えば logS と SlogP は水溶性・疎水性に関する特徴量であり、強い相関を示すことは明らかである。このような特徴量の削除により、予測精度の向上が期待できる可能性がある。

## 6.2 特徴の違いによるデータの分布

訓練データの交差検証では提案手法 1 が良かったが、テストデータに対しては提案手法 2 の予測が良好であった。考えられる要因のとして訓練データとテストデータに含まれる環状ペプチドのもつ化学的性質が異なることが挙げられる。図 8 は訓練データの第一主成分と第二主成分を軸にとって、2つのデータセットを全体の特徴量を用いて PCA 空間上にプロットしたものであり、訓練データの空間の外側にテストデータが存在していることがわかる。

一方で残基ごとの特徴量を用いた場合には、PCA 空間上のプロットは図 9 のようになった。比較的空間上の位置が似通ったため、テストデータの予測には残基ごとの特徴量を用いる手法が効果的であったと考えられる。

## 7. 結論

本研究では、機械学習を用いて環状ペプチドの膜透過係

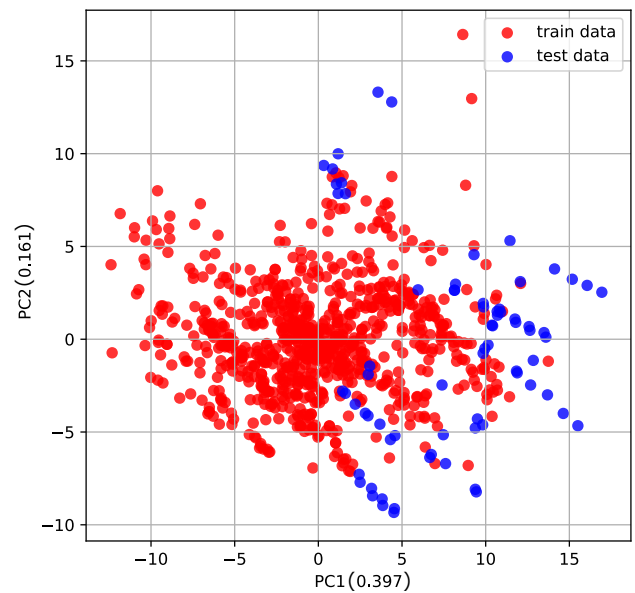


図 8 全体の特徴量の主成分分析

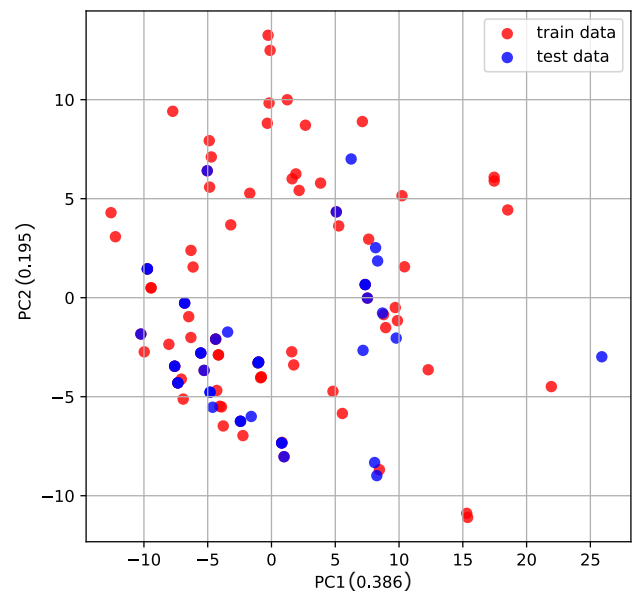


図 9 残基特徴量の主成分分析

数の予測を行う手法を提案した。環状ペプチド全体から計算した二次元分子記述子を用いた場合（提案手法 1）と、残基ごとに計算した二次元分子記述子を用いた場合（提案手法 2）を比較した結果、提案手法 1 は同一データセットの交差検証で予測精度が高く、提案手法 2 は異なる文献のテストデータに適用した際に予測精度が高かった。ただし、交差検証でも提案手法 2 が大きく劣るわけではない一方で、テストデータへの適用においては提案手法 1 は良い相関が

得られなかった。膜透過係数が明らかである環状ペプチドのデータが少ない現状において、残基ごとの特徴量を用いる提案手法 2 がより優れていると結論づけた。

brane permeability in cyclic peptomer scaffolds is robust to extensive variation in side chain functionality and backbone geometry, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 59, No. 20, pp. 9503–9512 (2016).

## 参考文献

- [1] Sachdeva, S.: Peptides as ‘drugs’: the journey so far, *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, Vol. 23, No. 1, pp. 49–60 (2017).
- [2] Vlieghe, P., Lisowski, V., Martinez, J. and Khrestchatsky, M.: Synthetic therapeutic peptides: science and market, *Drug Discovery Today*, Vol. 15, No. 1-2, pp. 40–56 (2010).
- [3] 舛屋圭一: 特殊環状ペプチドがもたらす創薬研究開発の新潮流, *日本薬理学雑誌*, Vol. 148, No. 6, pp. 322–328 (2016).
- [4] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 23, No. 1-3, pp. 3–25 (1997).
- [5] Burton, P. S., Conradi, R. A., Ho, N. F., Hilgers, A. R. and Borchardt, R. T.: How structural features influence the biomembrane permeability of peptides, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 85, No. 12, pp. 1336–1340 (1996).
- [6] Manavalan, B., Subramaniam, S., Shin, T. H., Kim, M. O. and Lee, G.: Machine-learning-based prediction of cell-penetrating peptides and their uptake efficiency with improved accuracy, *Journal of Proteome Research*, Vol. 17, No. 8, pp. 2715–2726 (2018).
- [7] Fukunishi, Y., Mashimo, T., Kurosawa, T., Wakabayashi, Y., Nakamura, H. K. and Takeuchi, K.: Prediction of Passive Membrane Permeability by Semi-Empirical Method Considering Viscous and Inertial Resistances and Different Rates of Conformational Change and Diffusion, *Molecular Informatics*, Vol. 39, No. 1-2, 1900071 (2019).
- [8] Drucker, H., Burges, C. J., Kaufman, L., Smola, A. J. and Vapnik, V.: Support vector regression machines, *Advances in Neural Information Processing Systems*, Vol. 1, pp. 155–161 (1997).
- [9] Ho, T. K.: Random decision forests, *Proceedings of 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition*, Vol. 1, pp. 278–282 (1995).
- [10] LeCun, Y., Bottou, L., Bengio, Y. and Haffner, P.: Gradient-based learning applied to document recognition, *Proceedings of the IEEE*, Vol. 86, No. 11, pp. 2278–2324 (1998).
- [11] 中外製薬株式会社: ペプチド化合物の環化方法 (2018-03-14). 特許第 6294080 号.
- [12] Naylor, M. R., Ly, A. M., Handford, M. J., Ramos, D. P., Pye, C. R., Furukawa, A., Klein, V. G., Noland, R. P., Edmondson, Q., Turmon, A. C., Hewitt, W. M., Schwochert, J., Townsend, C. E., Kelly, C. N., Blanco, M.-J., Lokey, R. S.: Lipophilic permeability efficiency reconciles the opposing roles of lipophilicity in membrane permeability and aqueous solubility, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 61, No. 24, pp. 11169–11182 (2018).
- [13] Chemical Computing Group: Molecular Operating Environment (2003).
- [14] RDKit: <http://www.rdkit.org>.
- [15] Furukawa, A., Townsend, C. E., Schwochert, J., Pye, C. R., Bednarek, M. A. and Lokey, R. S.: Passive mem-