

モンテカルロ木探索を用いた 有機低分子化合物誘導体生成手法の開発

恵利川 大樹^{1,a)} 安尾 信明² 関嶋 政和^{1,2}

概要: 創薬のプロセスの一つである化合物最適化では、特定の化合物を出発点としてより薬らしい化合物の探索を行っている。機械学習を利用した化合物生成モデルの一つである ChemTS は優れた物性を持つ化合物を生成することに成功したが、特定の化合物を出発点とした化合物生成には対応していなかった。そこで、本研究ではモンテカルロ木探索を用い、特定の化合物の誘導体を生成することが可能な手法を開発した。また、本手法について化合物の薬らしさの指標である QED を最適化する実験を行い、平均 QED が 0.63 の化合物群に対して 0.93 を超える化合物を生成することに成功した。

キーワード: 情報処理学会論文誌ジャーナル, 化合物生成, 化合物最適化, ChmeTS

Extension of ChemTS to generate derivative compounds

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

Abstract: Development of a new drug requires an enormous amount of time and cost. In drug discovery, molecular optimization that finds molecule with better properties is important. ChemTS is an existing molecular generative model based on MCTS (Monte Carlo tree search). ChemTS has succeeded in generating better molecules more efficiently than existing models. However, ChemTS could not specify starting molecule, which means it could not generate derivatives. In this paper, we present a generative model using MCTS and RNN (recurrent neural network) starting from specific molecule. As a result, our model generated molecules, whose QED is higher than 0.93, starting from molecules whose average QED is 0.63.

Keywords: IPSJ Journal, Molecular Generation, Molecular Optimization, ChemTS

1. はじめに

新しい医薬品を開発するためには平均して 13.5 年かかり、開発費用は平均 26 億ドルといわれている [1]。そこで情報技術を活用することによって、この膨大な期間と費用の削減を目指す取り組みが行われている。創薬のプロセスの一つに化合物最適化というものが存在する。化合物最適化では、特定の化合物を出発点としてより望ましい物性を持った化合物を探索するということが行われている。この

ように、一から化合物を生成すること以外にも、特定の化合物を出発点とした化合物生成も重要である。

創薬において考えられる化合物の数は 10^{60} のオーダー [2] といわれており、その中から望ましい物性を持つ化合物を探索しなければならない。化合物の合成は膨大な時間と費用を必要とするため、コンビナトリアル合成と呼ばれる組み合わせ理論に基づいて多数の化合物を効率的に合成する手法が存在する。しかし、反応条件の最適化などは人力で行う必要があるなどの問題点を抱えている。

また、効率的かつ属人性を排除したスクリーニング手法として HTS (High-throughput Screening) [3] が存在する。HTS はスクリーニングの過程において、化合物の収集から

¹ 東京工業大学情報理工学院

² 東京工業大学科学技術創成研究院

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

アッセイ、物性評価までの過程をシステム化することにより膨大な数の化合物群を効率的にスクリーニングすることを可能とした。しかし、未知の化合物を生成できないという問題点が存在している。

近年の計算機の発展により、大規模なデータを高速に処理することが現実的になったことを受けて、データ駆動型の化合物生成手法として機械学習を利用した生成モデルが注目されている [4]。画像生成などの他分野で成功した手法が用いられることが多く [5]、現在までに様々な手法が化合物生成に応用されてきた。代表的な応用例をいくつか紹介する。Gomez-Bombarelli et al.[6] らは VAE を用いて SMILES を生成することに成功した。しかし、生成された SMILES は無効なものが多かったため、有効な SMILES を生成するために多くのステップを実行する必要がある。Segler et al.[7] らは RNN の一種である LSTM を利用することにより、高い割合で有効な SMILES を生成することに成功した。この手法は有効率は高かったものの、特定の物性の最適化という面で見ると効率が良いとは言えなかった。そこで、望ましい物性を持つ化合物を効率的に生成することを可能にした ChemTS [8] が開発された。ChemTS は本研究と最も関連する研究であり、次章で詳しく紹介する。

2. ChemTS

ChemTS はモンテカルロ木探索と RNN を用いて SMILES を生成する化合物生成モデルであり、X. Yang et al.[8] らによって開発された。SMILES [9] とは、分子グラフを文字列にエンコードした化合物の記述子の一つである。VAE や RNN などの既存手法と比較して、より優れた物性を持つ化合物を効率的に生成することに成功した。この章では、ChemTS の詳細について紹介し、その問題点を明らかにする。

2.1 モンテカルロ木探索

モンテカルロ木探索 [10] は強化学習アルゴリズムの一つであり、逐次的に木構造を構築していくことにより探索するアルゴリズムである。一つのノードは一つの状態に対応し、その状態に対する価値を持つ。初期状態はルートノードのみが存在し、以下の 4 つの処理を繰り返す。

Selection

Expansion ステップで展開するノードを選択する。ある方針に従い、ルートノードから出発し、完全に展開されていないノードの中から子ノードを一つ選択する。

Expansion

Selection ステップで選択されたノードに対して、ある基準に従い付加する子ノードを 1 つ以上選択し付加する。

Simulation

新しく付加された子ノードに対して、ある方針に従って仮想的に終端ノードまでノードを展開する。そして、ルートノードからその終端ノードまでのパスに対して報酬を計算する。

Backpropagation

Simulation ステップで計算された報酬を、それに対応するパスを構成するノードが持つ累積価値に足す。モンテカルロ木探索の特徴は Simulation ステップにおけるロールアウトである。ロールアウトとは、ある非終端ノードを評価するとき、そのノードから先を仮想的に終端ノードまで展開し、その終端ノードに対して評価する方法である。そのため、一般的に困難なことが多い途中状態に対する評価をする必要がない。

ChemTS では SMILES を生成するために、一つのノードに一つの文字を割り当て、ルートノードから終端ノードまでのパスが一つの SMILES を表すようにしている。RNN は Expansion ステップと Simulation ステップで利用される。具体的な処理を以下に示す。

Expansion ステップ ルートノードから現在のノードまでのパスに対応する未完成の SMILES 文字列 $s_1s_2\dots s_t$ を RNN の入力として、次の文字の確率 $P(s_{t+1}|s_1s_2\dots s_t)$ を得る。その確率に基づいて複数回、文字をサンプリングすることにより付加する子ノードを決定する。

Simulation ステップ Expansion ステップと同様の方法でサンプリングすることを終端記号が現れまで行う。

Selection ステップでは、UCB(Upper Confidence Bound)[11] と呼ばれる以下で定義されるスコアを基にノードが選択される。

$$UCB = \bar{X}_j + 2C_p \sqrt{\frac{2 \log n}{n_j}} \quad (1)$$

ただし、 X_j はノード j の平均価値、 C_p は 2 項のバランスを取るハイパーパラメータ、 n 、 n_j はそれぞれ親ノード、ノード j の訪問回数である。第二項は親ノードの訪問回数に対する自ノードの訪問回数の割合であり、自分以外の子ノードが訪問されるほど大きい値をとり結果的に選択されやすくなる。

2.2 RNN

ChemTS で利用されている RNN は、GRU と LSTM である。LSTM [12] 及び GRU は、長期依存関係を表現することに長けており、自然言語処理をはじめとした様々な分野で利用されている。ChemTS では、SMILES の特徴を捉えるために用いられる。2 層の LSTM で構成されており、現在までに観測した文字列から次の文字を推定するモデルである。学習データは SMILES データセットであり、特に ChemTS では ZINC データベース [13] の SMILES が利用されている。

3. 本研究の目的

前章で述べたようにモンテカルロ木探索ではリーフノードにのみノードが付加される。なので特定の SMILES を出発点にとると、探索する化合物空間がとても限られてしまう。つまり、ChemTS は特定の化合物を出発点とした誘導体生成に対応していない。

そこで本研究はモンテカルロ木探索と RNN を用いて特定の化合物を出発点とした誘導体生成手法を開発することを目的として行われた。

4. 提案手法

本研究ではモンテカルロ木探索と RNN を用いた化合物誘導体生成手法を開発した。ここではその詳細を述べる。

4.1 モンテカルロ木探索による部分 SMILES の生成

前章で述べたように、特定の SMILES を出発点にするのと末尾から生成されるのみである。そこで本研究では次のような方法を用いた。

- (1) 出発点となる SMILES を三分割する
- (2) モンテカルロ木探索を用いて部分的な SMILES を生成する
- (3) 生成した部分 SMILES で、三分割した SMILES の中央部分を置き換える

この方法を用いることにより、末尾からのみでなく任意の箇所から生成することが可能になる。また、出発点の SMILES に対して一部を取り除くなどの処理も可能になる。

本研究では、SMILES の分割方法は工夫をしていなく、置き換える部分 SMILES 長さがある範囲に制限し、任意の位置に対して置換を行なった。この方針は少なくない計算資源を要するので、効率的な方針を今後の研究で検討していく必要があると考えている。

4.2 学習データの前処理と RNN の学習

RNN が学習する SMILES データセットに前処理を行なった。本手法ではモンテカルロ木探索で部分的な SMILES を生成するので、それに用いられる RNN も部分 SMILES を学習するべきであるからである。具体的には以下の処理を SMILES データセットに対して行なった。

- (1) ある SMILES 文字列に対して、ランダムに文字列を切り出す
- (2) 得られた部分的な SMILES を、C*C または C(*C) に挿入して SMILES として成立するもののみを学習データとして扱う

本研究で利用したデータセットは、ZINC データベースの化合物の内、分子量が 250 以上 500 以下かつ logP が 5 以下の化合物 6,355,706 個である。そして上記で述べた前処

理を行なった結果、447,904 個の部分 SMILES データセットが得られた。

RNN を用いた推定モデルは、構造は同一であり、ハイパーパラメータの値は異なっている。学習に用いたデータセットは上記のものを、*train : test = 8 : 2* に分割し、学習率 0.001 の Adam Optimizer を用いて 20Epoch 学習した。

4.3 発展手法

上記の手法を用いることによって、SMILES の任意の箇所から生成することが可能になった。しかし、SMILES 上の一箇所からしか生成できないという問題点を抱えている。SMILES の末尾のみから生成するものと比べて上記の手法は広い空間を探索しているが、一箇所のみからの生成では探索している空間は限られている。

そこで、SMILES 上の複数箇所から生成することが可能にするために、本手法の発展型として繰り返し本手法を適用する手法を開発した。この手法はあるステップ数ごとに、それまで生成された化合物群の中から一つ化合物を選び、それを出発点として再度探索する手法である。

どのような化合物を出発点として選択するかという方針は重要である。本研究ではそれまでに生成された化合物群の中から最も優れた物性値を示す化合物を選択するという方針を用いることにした。この方針は分かりやすいものであるが、常に最良のものを選択していくので局所解に落ち入ることが考えられる。本研究では十分な結果が得られたことと一つの処理がある程度の時間を要するので多くの回数の繰り返しを行うことが現実的でないことを踏まえてこの方針を用いた。この探索過程の中で、途中で目的の物性値が下がるが最終的にはより高い物性値を持つ化合物が生成される可能性も十分存在するので、より良い方針を今後の課題として取り組んでいく予定である。

5. 実験

実験は以下の二つのモデルに対して行なった。

Single 3.1 章で述べた本研究の基本となるモデル。モンテカルロ木探索で部分的な SMILES を生成し、元の SMILES の一部と置き換える。

Multi 3.3 章で述べた Single モデルの発展型となるモデル。一定のステップごとに、それまで生成された化合物群の中から一つ化合物を選択し、それを出発点にし再度探索する。

本研究で最適化する対象は QED[14] である。QED とは薬らしさを表す指標であり、[0, 1] の間で 1 に近いほど薬らしいことを示す。今回の実験では QED を用いたが、SMILES から計算可能な指標であれば任意のものが可能である。また、ZINC データベースからランダムに選択された 10 個の化合物がテストデータとして用いられた。このテストデータセットの平均 QED は 0.63、平均分子量は

318.6 である。その他のパラメータを表 1 に示す。

Single モデルは単に 10,000 ステップ実行し、Multi モデルは 1,000 ステップ探索を実行する処理を 10 回繰り返す処理を行なった。

表 1 実験に関するパラメータ

実行ステップ数	10,000
UCB1 のハイパーパラメータ: C_p	$\frac{1}{\sqrt{2}}$
最大部分 SMILES 長	35
Expansion ステップにおけるサンプリング回数	20

6. 結果・考察

表 2 テストデータ 10 化合物に対する実験結果の平均

	Single	Multi
上位 1 件の相対改善率	0.521	0.815
上位 100 件の相対改善率	0.382	0.811
生成された化合物数	29981.7	112474.3
Murcko Scaffolds に基く分類クラス数	487.9	2610.8

実験結果は表 2 に示されている通りである。相対改善率は以下の式で定義される。

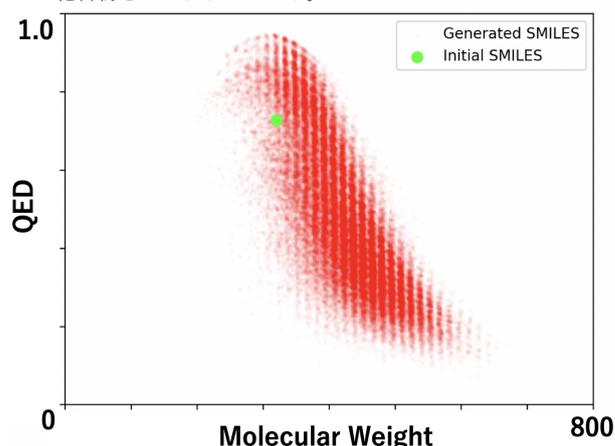
$$impr_{rel} = \frac{QED(m) - QED(m_0)}{1 - QED(m_0)} \quad (2)$$

テストデータの化合物の QED は一定ではないので、生成化合物の QED を平等に比較するためにこのような指標を用いた。今回の実験を例にとると、テストデータセットの平均 QED が 0.63 なので、生成された化合物の内、最も高い QED の値は Single が 0.823、Multi が 0.932 である。Murcko Scaffolds[15] とは、化合物を環構造とそれらのリンカーで表現する方法であり、化合物の骨格を表すことが可能である。

相対改善率の項目を見ると、Single と Multi の両方のモデルで QED の値が上昇した化合物を生成することに成功している。これは、モンテカルロ木探索を用いて部分的な SMILES を生成し元の SMILES の一部と置き換えるという本手法が優れた物性を持つ化合物を生成することが可能であることを示している。また、Single と比べて Multi モデルの方がより優れた物性を持つ化合物を生成しているのみではなく、多くの化合物を生成していることが確認できる。

図 1 は Multi モデルによって生成された化合物の分布で、縦軸に QED、横軸に分子量をとったグラフである。緑の点が最初の出発点となった化合物であり、赤い点が生成された化合物である。QED が元の化合物より高い化合物が多く生成されていることが確認できる。しかし、QED が低い化合物も多く生成されている。これはモンテカルロ木探索と組み合わせて用いられている RNN が原因だと考えている。この RNN は SMILES データセットで学習させた

図 1 生成された化合物の分布：縦軸に QED、横軸に分子量をとり化合物をプロットしている。



ので、SMILES の文法を学習したが、物性値 (今回の場合は QED) と部分構造の関係は学習していないからである。本手法はモンテカルロ木探索のノード選択の方針のみが物性値に関与している。本研究で用いた方針は 2 章で述べた UCB スコアを最大にするノードを選択するという方針であるが、この方針はノードの価値以外にどれだけ探索が出来るかということも考慮する。よって、探索されていない空間を探索した結果として QED が低い化合物も生成されていると考えられる。

生成された化合物の具体的な構造を付録 1 に示す。これを見ると様々な構造を持った化合物が生成されていることが確認できる。

最後に SMILES 上でどのような変化が起きているのかについて考察する。図 2(a)、(b) はそれぞれ Single モデルと Multi モデルで生成された化合物であり、赤字が付加された部分で青字が取り除かれた部分である。Single モデルで生成された化合物は一箇所のみの変化が起きたのに対して、Multi モデルで生成された化合物は複数箇所の変化が起きている。このような SMILES 上で複数箇所に変化が起きるような化合物は Single モデルでは生成することが不可能である。Multi が生成した化合物空間は Single よりも広く、結果としてより良い物性を持つ化合物が生成されていると考えられる。

しかし、Multi モデルでも生成不可能な化合物が存在する。それ図 2(c) のような変化で生成される化合物である。問題となる部分は真ん中に挿入された二つの数字 3 である。SMILES 上で数字はその二箇所が結合していることを示すものであるが、これらは両方存在して初めて意味を持つものであり、片方では成立しない。なので、Multi モデルは SMILES の任意の複数箇所へ挿入が可能であるが、片方のみ数字が挿入された SMILES は無効なものであるため、Multi モデルの出発点として選ばれることがない。したがって、このような既存の構造が結合するような変化で生成する化合物を生成することが不可能である。

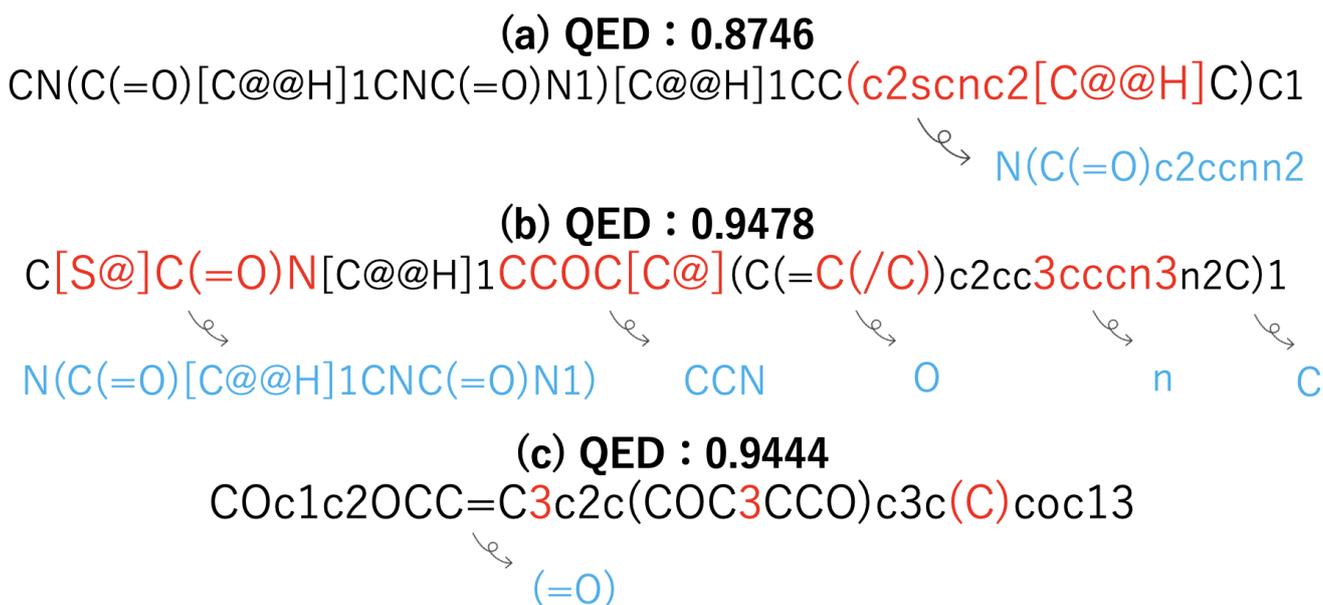


図 2 生成された化合物と生成不可能な化合物の SMILES : (a) は Single、(b) は Multi で生成された化合物の SMILES。(c) は本手法で生成することが不可能な化合物の SMILES。赤字は新たに加えられた部分で、青字は取り除かれた部分を表す。

7. 結論

本研究ではモンテカルロ木探索と RNN を用いて、特定の化合物を出発点とした誘導体生成手法を開発した。本手法は、モンテカルロ木探索を用いて部分的な SMILES を生成し、それを元の SMILES の一部と置き換えることによって新しい化合物を生成するという手法である。この手法を単純に用いた場合、優れた物性を持つ化合物が生成されるものの、SMILES 上で一箇所のみにはしか変化が起きないので探索している化合物空間が限られてしまう。そこで、本手法を出発点となる化合物を変えながら繰り返し適用する手法も開発した。結果として、SMILES の任意の複数箇所に変化が起きた化合物が生成され、またその化合物は繰り返し適用しない手法と比べて優れた物性を持つことが確認できた。

本研究の実験は ZINC データベースの化合物 10 個に対して行われているが、これが十分なものであるとは考えておらず、どのような初期化合物からどのような化合物群が生成されるのか、さらに検証を行う必要があると考えている。

参考文献

- [1] Steven M. Paul, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery* 9.3 (2010): 203-214.
- [2] Schneider.G et al.Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature Rev. Drug Discov*, 4, pp.649–663. 2005.
- [3] Macarron, R. et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature Rev. Drug Discov*. Vol.10, pp.188–195, 2011.
- [4] Benjamin. S. L et al. Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering. *AAAS*, Vol.361, No.6400, pp.360–365, 27 Jul 2018.
- [5] C. Doersch. Tutorial on variational autoencoders. *arXiv:1606.05908*, 2016.
- [6] Gómez-Bombarelli, R. et al. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Cent. Sci.* 4, 268–276 (2018).
- [7] Segler MH, Kogej T, Tyrchan C, et al. Generating focussed molecule libraries for drug discovery with recurrent neural networks. *ACS Cent. Sci.* 2018.4, pp.120–131, 2018
- [8] X. Yang, J. Zhang, K. Yoshizoe, K. Terayama and K. Tsuda, ChemTS: an efficient python library for de novo molecular generation, *Sci. Technol. Adv. Mater.* Vol.18, pp.972–976, (2017)
- [9] Weininger, David. Smiles, a chemical language and information system. 1. introduction to methodology and encoding rules. *Journal of chemical information and computer sciences*, Vol.28, No.1, pp.31–36, (1988)
- [10] Cameron Browne et al. A Survey of Monte Carlo Tree Search Methods. *IEEE T-CIAIG*, Vol.4, No.1, MARCH 2012.
- [11] Levente Kocsis, Csaba Szepesvari. Bandit based Monte-Carlo Planning. *ECML* 2006.
- [12] Sepp Hochreiter, Jürgen Schmidhuber. Long Short-Term Memory *Neural Computation*. Nov 15, 1997.
- [13] Teague Sterling, John J.Irwin. ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone. *JCIM*. Oct 19, 2015.
- [14] Richard Bickerton et al. Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nature Chemistry*. Jan 24, 2012.
- [15] G.W. Bemis, M.A. Murcko. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks *J. Med. Chem*, 1996, Vol.39, pp. 2887-2893

付 録

A.1 Single モデルで生成された化合物の構造

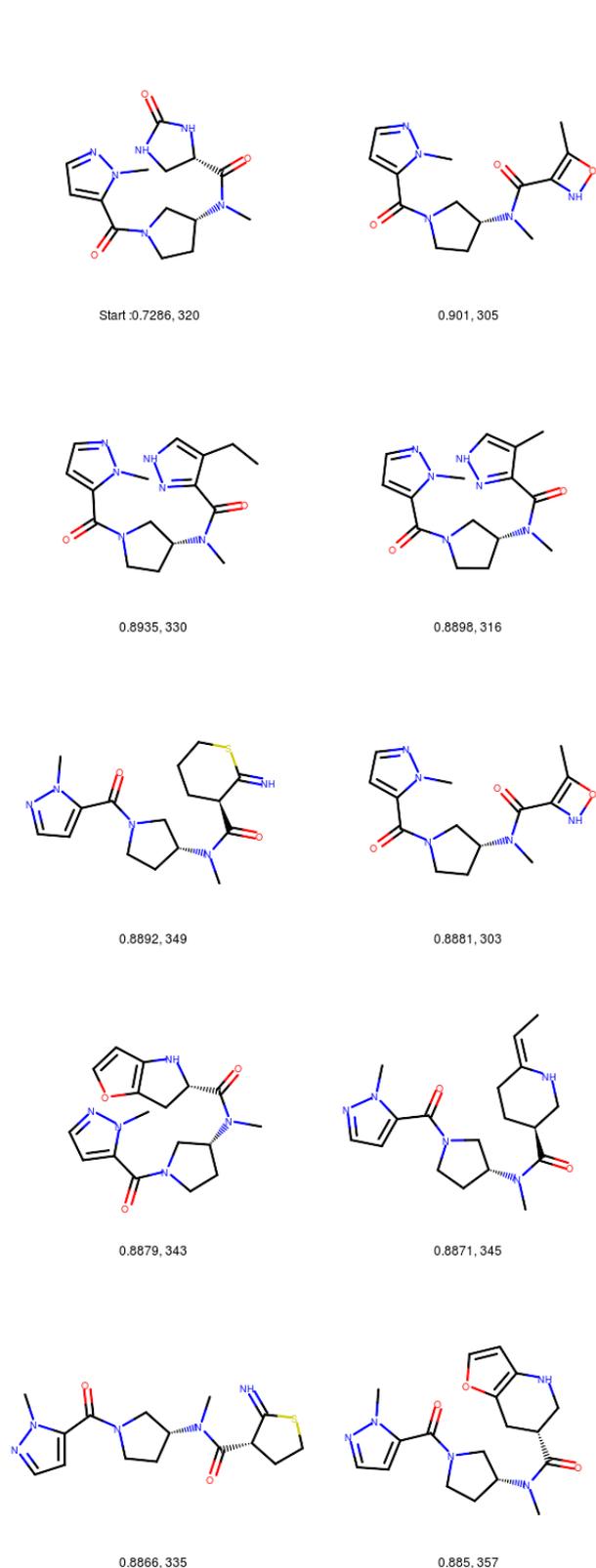


図 A-1 左の数字 : QED、右の数字 : 分子量

A.2 Multi モデルで生成された化合物の構造

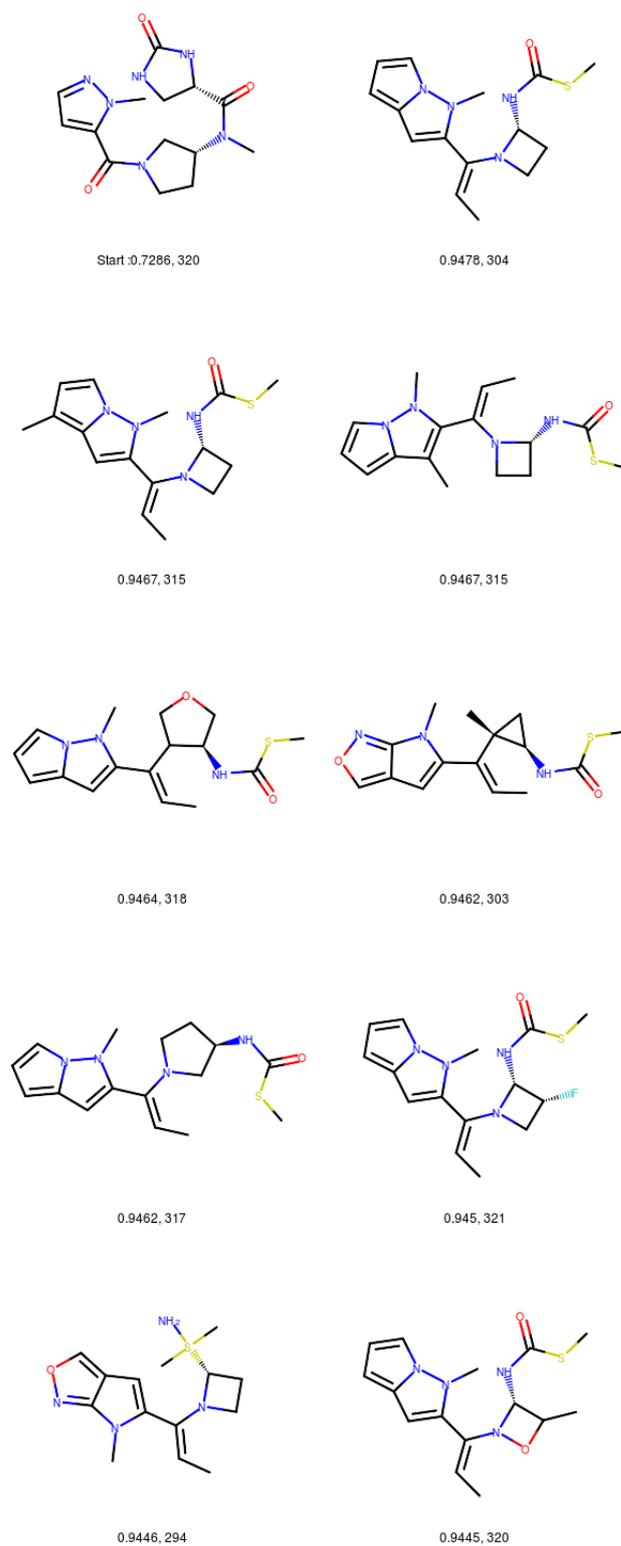


図 A-2 左の数字 : QED、右の数字 : 分子量