

# 機械学習を用いた蛋白質のリガンド結合部位の形状を考慮した3次元形式の化合物の生成手法の開発

村田 翔太郎<sup>1</sup> 安尾 信明<sup>2</sup> 関嶋 政和<sup>1,2</sup>

## 概要：

創薬研究において、新たな医薬品の開発にかかる期間は、10年以上、金額にして26億ドル以上かかるといわれているため、創薬プロセスの効率化が求められる。これまで、機械学習を用いた薬剤候補化合物の生成手法はSMILESやグラフベースなどの2次元情報を用いるものが多く、化合物の生成時にタンパク質との形状相補性を陽に考慮できないという欠点がある。本研究では、タンパク質のポケット構造の立体情報を元に、3次元空間上にリガンドを生成する機械学習手法を提案した。結果として8件中6件のタンパク質で結晶構造よりドッキングスコアが良い化合物を生成することに成功した。

キーワード：化合物生成、化合物最適化、機械学習、タンパク質立体構造

## Development of a Method for Generating Molecules in 3D Structure Considering the Shape of the Ligand Binding Sites of Proteins Using Machine Learning

MURATA SHOTARO<sup>1</sup> YASUO NOBUAKI<sup>2</sup> SEKIJIMA MASAKAZU<sup>1,2</sup>

### Abstract:

In drug discovery research, the development of a new drug is supposed to take more than 10 years and cost more than \$2.6 billion, so the efficiency of the drug discovery process is required. Most of the methods for generating molecules that are drug candidates using machine learning have been limited to 2D structures, such as SMILES and graph-based methods, and have the disadvantage that they cannot explicitly consider the shape complementarity with proteins. In this study, we developed the machine learning method to generate molecules in 3D space considering the steric information of protein pocket structures. As a result, we succeeded in generating molecules with better docking scores than crystal structures for six out of eight proteins.

**Keywords:** Molecular Generation, Molecular Optimization, Machine Learning, Protein Structure

## 1. 序論

現在、創薬研究において新たな医薬品の開発にかかる期間は、13.5年以上 [1]、金額にして26億ドル以上かかるといわれている [2]。このコストは、年々上昇しているため、

創薬プロセスの効率化が求められる。

計算機を用いた解決策として Computer-aided drug design (CADD) が注目されている。CADD は1960年代に登場した手法で、計算機で科学的知識を用いて薬剤候補を発見する [3]。

CADDにおける化合物の選別の手法として、バーチャルスクリーニングが知られている。バーチャルスクリーニングには大別して Ligand-based virtual screening (LBVS) と Structure-based virtual screening (SBVS) に分けられ

<sup>1</sup> 東京工業大学情報理工学院  
School of Computing, Tokyo Institute of Technology

<sup>2</sup> 東京工業大学物質・情報卓越教育院  
Tokyo Tech Academy for Convergence of Materials and Informatics, Tokyo Institute of Technology

る [4]. LBVS アプローチは、標的タンパク質の構造情報は考慮せずに、リガンドの情報から結合親和性が高い化合物を検索する。原始的な手法では、化合物をフィンガープリントと呼ばれるバイナリベクトルに変換し、親和性の高い類似化合物を検索する類似性検索がある [5]。最近では、フィンガープリントなどの記述子を用いて、化合物の化学的性質を推定する定量的構造活性相関分析のアプローチの中で、機械学習を使う手法が研究されている [6]。一方で、SBVS アプローチは、標的タンパク質の構造が既知である場合に有効である。分子ドッキングシミュレーションは、SBVS で最も頻繁に使用されるアプリケーションであり、リガンドとタンパク質の結合エネルギーを模した評価関数を用いて、最適なドッキングポーズを計算する手法である。ドッキングシミュレーションでは、タンパク質を剛体として扱い、リガンドを並進・回転移動および回転可能結合の回転を行うことでタンパク質とリガンドの 3 次元的な形状相補性を、陽に考慮している。ドッキングスコアの高い化合物を選ぶことで、標的タンパク質と結合親和性が高い化合物を選別できる。

近年では、機械学習を用いた標的タンパク質に対するリガンド生成手法が注目されている [7]。機械学習による化合物生成手法は、バーチャルスクリーニングとは異なりデータベースにない新たな化合物の生成が可能になる。計算機やアルゴリズムの発展の結果、多くのデータを効率的に処理できるようになり、多様な機械学習の手法が開発された。その中でも、深層学習はコンピュータビジョン [8] や自然言語処理 [9] など様々な分野で成功を収めている。深層学習を用いるためには化合物の構造は計算機が扱うことができる形式に変換する必要がある。生成モデルにおいては、計算機の出力結果を化合物とするため、出力するデータの形式は可逆的なものでなければならない。立体情報を保持しない化合物の表現形式として Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) [10] がある。SMILES は分子をトークンの文字配列としてエンコードする表現として最も使用されている手法である。SMILES を入力とする機械学習モデルには Recurrent Neural Network (RNN) が使われる。RNN は one hot ベクトルにエンコードされた SMILES の文字列を一字ずつ回帰的に処理することによって、前後関係を考慮した可変長の出力を得ることができる。Gomez ら [11] は RNN を用いることで、SMILES を潜在空間上に射影し、望ましい特性を持つ化合物の生成に成功した。また別の表現として、分子グラフがある。分子グラフは原子をノード、結合をエッジとして扱うグラフ表現である。SMILES とは異なり、グラフ上の隣接しているノードであれば任意の部分グラフで有効な化合物になるという性質がある。分子グラフを扱うために、よく使われる手法は、Graph Neural Network (GNN) である。Jin

ら [12] は、木構造と分子グラフを組み合わせることにより、SMILES ベースの既存の生成手法を上回る成果を残した。現在、主流となっている機械学習を使った生成手法の多くが SMILES や分子グラフなどの立体構造情報を保持しない 2 次元情報を出力として用いている。出力構造を 3 次元として扱っている手法が、Ragoza ら [13] の研究で提案されている。この手法では、炭素、酸素などの原子タイプごとに芳香族や水素ドナーなど多様なチャンネルのボクセル表現に変換している。タンパク質とリガンドの関係を学習した機械学習で各チャンネルの存在確率分布を予測して、ビームサーチでボクセル上のセルを選択し、勾配降下法で原子の位置を最適化することで 3 次元空間上に化合物を生成している。機械学習を用いた化合物生成手法は、データベースにない化合物を生成できるが、多くの手法は出力構造が 2 次元であり、陽にタンパク質とリガンドの形状を考慮していないため生成した化合物を 3 次元構造に変換した際に想定した相互作用が出ない可能性がある。

また、Ragoza ら [13] の手法はタンパク質とリガンドの関係を機械学習で学習して、立体的な化合物の生成に成功しているが、予測値に対して最適化されている一方で、結合親和性を直接最適化していないため、タンパク質との結合親和性の高い化合物の生成を保証するものではない。

本研究ではタンパク質との形状相補性を陽に扱い、3 次元構造のリガンドを生成する手法を提案する。具体的には、出力を 3 次元構造にすることで、標的タンパク質のポケットのサイズや正確な原子座標に対して水素結合の有無や原子の衝突など探索空間に制限をかけて化合物生成を行うことが期待できる。また、共通のフラグメントなどフィンガープリントに現れる情報だけでなく、3 次元的に類似している構造を生成できる可能性がある。さらに、先行研究 [13] とは異なり、ドッキングスコアを活性の指標としてその値を最適化することで、新規な構造かつ標的タンパク質と高い親和性をもつ化合物を生成することを目指す。

## 2. 提案手法

### 2.1 全体の概要

本研究で提案する手法は、3DCNN でタンパク質の立体構造から、リガンドの存在確率をボクセルで出力する過程と、ボクセルから化合物を生成する過程の 2 段階からなる。

### 2.2 過程 1: 存在確率の予測

#### 2.2.1 化合物からボクセルへの変換について

ボクセルは、最小構成要素であるセルで構成された、3 次元空間の規則的な格子上の値を表す。本研究では、分子を 3DCNN に入力するため、タンパク質と化合物を 3 次元のボクセル形式で表現した (図 1)。研究で使用するボクセルは 0.5 Å のセル 32 × 32 × 32 から構成されている。ボ

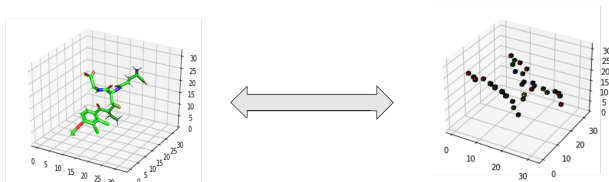


図 1: 化合物のボクセル表現

クセルの各チャンネルは原子の種類を表し、原子がボクセル座標上に存在する場合は、セルの値が1になり、何も存在しない場合は0の値をとる。ボクセルの中心座標はリガンドの中心座標に一致するように定義した。また、ボクセルのチャンネルで用いる原子の種類については入力タンパク質がC,O,N,S,Cl,P,Hの7種類、出力のリガンドはC,O,Nの3種類とする。

### 2.2.2 機械学習モデル

本研究では機械学習モデルに3D U-Net [14]を改良したものを使用する。3D U-Netは、3次元の医療画像などのセグメンテーションの分野などで広く用いられる代表的な手法である。

また、入力が複雑なマルチモーダルなデータの場合、単一のストリームを持つネットワークの場合、十分な性能を発揮できないことがある。Nieら[15]は、エンコーディングパスを複数のストリームで構成するCNNモデルを開発し、単一のストリームからなるCNNで構成されるモデルの予測精度を上回った。そのため本研究では、デコーダに対して複数のストリームからなる3D U-Netを提案する(図2)。

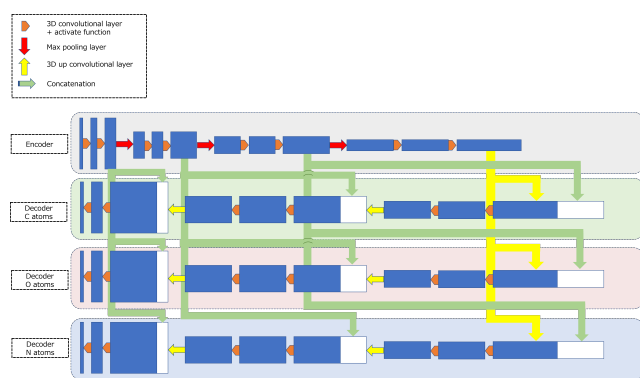


図 2: 独自 3D U-Net のネットワーク構造

## 2.3 過程 2: 存在確率からの化合物生成

タンパク質とリガンドは一般的な画像のセグメンテーションのタスクとは異なり、入力データに対して出力するラベルが必ずしも一意に決まらない。例えば、ある標的タンパク質のポケットに対して複数のリガンドが結合する。このことから、ニューラルネットワークがタンパク質とリガンドの分布を学習した場合、リガンドの原子の存在確率

分布を出力すると考えられる。そのため、確率分布に基づいてリガンドを生成する手法が必要である。以下では、2.2節で提案したモデルから得られた予測値を予測ボクセル(図3)と呼称する。

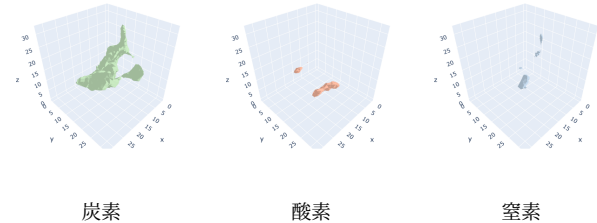


図 3: 予測ボクセルの等値面

本研究では、確率分布を事前知識とする Monte Carlo Tree Search (MCTS) [16]による探索手法を提案する。

### 2.3.1 Monte Carlo Tree Search

Monte Carlo Tree Search (MCTS)は囲碁[17]やチェス[18]など様々なコンピュータゲームにおいて使用されているアルゴリズムで、ランダムサンプリングを行うことで報酬の平均をもつノードを持つ探索木を生成し、高い報酬の見込まれるノードを選択することで勝率を上げている。原始的な pure MCTS と呼ばれる手法では、根ノードの一手先の状態のみを考慮するが、一般的に MCTS と呼称される手法は展開という要素を加えることにより、数手先を考慮することができる。また、訪問回数の少ないノードを選ぶ確率と平均報酬の高いノードを選ぶ確率を調整する評価値に Upper Confidence Bound 1 (UCB1) [19]を用いることで効率の良いサンプリングを行うことができる。近年ではさらに研究が進み、Silverら[17]の開発したコンピュータ囲碁で実績のある AlphaGo では、深層学習で報酬と行動の確率を予測し、評価値とロールアウトポリシーに活用することで、さらに探索効率を上げている。

本研究では、報酬をドッキングスコアとすることで、標的タンパク質と親和性が高い分子を生成する。また、ロールアウトポリシーと枝刈りに2.2節で学習したモデルの予測値を使うことで、効率の良い探索を行う。

以下では、本研究における MCTS の実装の詳細について述べる。

### 2.3.2 実装について 状態

将棋や囲碁などのゲームにおいては、ゲームの盤面が探索木のノードの状態となる。本研究では、分子の状態を表すために、炭素、窒素、酸素の3つのチャンネルを持つボクセル上の中心座標に位置する原子を状態とする(図1)。子ノードの状態は親ノードの化合物に含まれる任意の原子について結合を追加した化合物を表す。

表 1: 結合ごとの結合長の最大値と最小値 (単位 Å)

結合の種類	結合長の最大値	結合長の最小値
C-C	1.42	1.95
C=C	0.89	1.42
C-O	1.34	1.83
C=O	0.85	1.34
C-N	1.13	1.91
C=N	0.82	1.13

## 行動

探索木の状態は行動によって変化する。コンピュータゲームでは、盤面の駒を動かすことが行動であり、盤面の状態を変化させる。本研究では、原子をボクセル上のセルに配置することが行動に当たる。探索木の状態から次の状態に変化させる行動は複数存在する。以下では、行動をすべて取得するアルゴリズムについて説明する。

ボクセル上に配置した原子がない場合、炭素原子をボクセル上の中心  $4 \times 4 \times 4$  のセルのいずれかに配置する。

2 回目以降の行動では、ボクセル上にある各原子に対して、共有結合を取りうる原子を考慮してボクセル上のセルを選択し、そのセルに原子を設置する。本研究では、表 1 で表した炭素、窒素、酸素の単結合と二重結合のみを考慮することにして、結合長の最大値と最小値の間にあるボクセルのセルを選択の対象にする。結合長の平均は共有結合半径の和を取ることで求めることができる。共有結合半径の値は Pyykkö ら [20] [21] の論文の値を使用した。本研究では化合物の変換に Open Babel [22] を使用したため、結合長の最大値と最小値は Open Babel と同じ許容誤差 0.45 Å を適用する。また、二重結合の結合長と単結合の結合長は境界値はそれぞれの結合長の平均値とする。

また、結合長から結合の種類を割り当て、ボクセル上の原子の価数を内部で考慮する。結合の自由度の観点から、原子価に対して 1 少ない値までの結合を許可する。規定の価数に到達した原子については、それ以上結合しないように、原子の結合長の最大値より近いボクセル上のセルに対して原子を追加できないように制限を設ける。

さらに、2.2 節で導入した、リガンドの予測ボクセルを使い、平均値より小さい値を持つセルに対しては、原子を追加できないようにすることで、状態数を減らす。

## 報酬

MCTS に与える報酬には、ドッキングスコアを使用する。ドッキングスコアが小さくなるノードを優先的に探索したいため、マイナスにした値を報酬として使用する。また、ファイル変換に失敗した場合や、ドッキングスコアが計算できなかった場合、生成される化合物の原子数が 10 以下の場合にはペナルティとして -99 を与える。

## 終了条件

コンピュータゲームでは、明確な終了条件がある。しかし、化合物生成において明確な終了条件を設けることは難しい。そのため、化合物の追加した原子数が 30 に達するか、次を取ることでできる行動がない場合を終了条件とし、ロールアウトを終了する。

## ロールアウト

ロールアウトは一定の方策に従い行動を選択することで、シミュレーションを最後まで実行するプロセスである。合法手の多いコンピュータゲームでは、一様分布に従い方策を決定するロールアウトではアルゴリズムが機能せず、事前知識を導入することが重要であることが知られている。本研究では、ロールアウトに 2.2 節で導入した原子の存在確率を表す予測ボクセルを事前知識として利用する。

取りうる全ての行動に対して、追加される原子がある予測ボクセル上のセルの位置の値から確率を計算する (式 1)。重み付けすることによって計算された確率に基づき、行動をサンプリングをしてシミュレーションを行う。

$$P(\hat{t}, \hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) = \frac{\text{predicted voxel}(\hat{t}, \hat{x}, \hat{y}, \hat{z})}{\sum_{(t, x, y, z) \in \text{possible actions}} \text{predicted voxel}(t, x, y, z)}$$

predicted voxel( $t, x, y, z$ ): 予測ボクセル上の ( $t, x, y, z$ ) の値  
possible actions: 次にできる行動の集合。原子  $t$  を ( $x, y, z$ ) に追加する。

(1)

## 展開

探索木の葉ノードに訪問した際に、訪問回数が一定回数以上であるノードの場合、その葉ノードを展開して、探索木を拡張する。本研究では、一回訪問した場合展開する。

## 選択

子ノードが全て展開されている場合、最も合理的な行動を選択する。本研究においては UCB1 の計算式に従い、平均報酬が高く、訪問回数が少ないノードを優先的に探索する。

## 3. 実験

### 3.1 実験準備

#### 3.1.1 ハイパーパラメータチューニング

2.2 節で示した 3D U-Net のモデルのハイパーパラメータを本研究のためにチューニングする。ハイパーパラメータのチューニングには Optuna [23] を使用する。Optuna で探索をする範囲は以下の表に表した (表 2)。Optuna の実行には 3.4.1 節で示す TSUBAME の f.node を 4 ノード  $\times$  8 時間使用する。

### 3.2 本実験

3.1 節で学習したモデルを使い、標的タンパク質に対して、リガンドの原子の存在確率を予測する。予測した 3 次

表 2: 探索するハイパーパラメータの範囲

ブロックの数	3, 4
カーネルサイズ	3, 5, 7
チャンネル数	[32, 252] × ブロック数
プーリング	max, average
学習率	[ $10^{-5}$ , $10^{-1}$ ]

元のボクセルを事前知識として化合物を生成する。

### 3.2.1 事前知識の効果

学習した原子の存在確率を予測する機械学習モデルの出力が MCTS の探索に効果があるかを確かめるために、本研究では事前知識なしで生成した化合物と事前知識ありで生成した化合物を比較する。比較のためにそれぞれ 10,000 回ロールアウトを実行し、各ロールアウトで生成した化合物のドッキングスコアを計算する。

## 3.3 データセット

### 3.3.1 訓練データ

訓練データには、PDBBind [24] を使用した。PDBBind は Protein Data Bank に登録されている複合体の実験的に測定された結合親和性のデータが網羅的に収集されている。2021 年 8 月 29 日に取得した PDBBind のタンパク質とリガンドの複合体の立体構造情報 19,443 件を使用した。また、訓練データと検証データの分け方についてはそれぞれの場合について以下で述べる。

#### 実験準備: ハイパーパラメータチューニング

ハイパーパラメータチューニングには、計算時間を抑えるためにランダムで抽出した 5,000 件を訓練データとして、2,500 件を検証データ、2,500 件をテストデータとして使用する。

#### 本実験: 化合物生成手法の比較

化合物生成手法の比較を行う本実験では PDBbind の全 19,443 件から、テストデータで使用したものを除いたあと、ランダムに抽出した約 8 割にあたる 15,554 件を訓練データに使用し、残りを検証データに使用する。

### 3.3.2 データ拡張

深層学習では、パラメータの多さから膨大な訓練データが求められる。そのため、データを加工し訓練データを数倍に増やすデータ拡張を行うことで予測精度が上がる可能性がある。本研究では、タンパク質とリガンドを原子群として考え、回転と平行移動の操作によりデータ拡張を行う。回転はリガンドの中心座標から x 軸 y 軸 z 軸にそれぞれ  $[-\frac{\pi}{3}, \frac{\pi}{3}]$  の範囲で、平行移動は x 軸 y 軸 z 軸にそれぞれ  $[-5 \text{ \AA}, 5 \text{ \AA}]$  の範囲で一様分布に従いランダムに操作する。

本研究では、原子群を  $16 \text{ \AA} \times 16 \text{ \AA} \times 16 \text{ \AA}$  のグリッドにクリップしているため、画像の平行移動とは異なる役割を持つ。また、学習の際には、すべてのデータに対して回

転と平行移動を行うためオリジナルのデータも拡張のデータも等価に扱う。

### 3.3.3 テストデータ

化合物の生成の評価には、2021 年 12 月 19 日に取得した、DUD-E [25] の Diverse サブセットのタンパク質 8 件を用いた (表 3)。

表 3: DUD-E Diverse サブセット

標的名	PDB ID
AKT1	3cqw
AMPC	1l2s
HIVPR	1xl2
HIVRT	3lan
CXCR4	3odu
CP3A4	3cqw
GCR	3bqd
KIF11	3cjo

## 3.4 評価

AutoDock Vina [26] [27] でドッキングスコアを計算し、MCTS の報酬と評価に用いる。ドッキングポーズに関しては最適化を行わずに計算する。また、力場には Vina を使用する。グリッドボックスに関しては、本研究で分子の表現に使用したボクセルと揃えるために、中心座標は結晶構造のリガンドの中心座標、サイズは  $16 \text{ \AA} \times 16 \text{ \AA} \times 16 \text{ \AA}$  に設定する。

### 3.4.1 実行環境

実験および実験準備には、東京工業大学のスーパーコンピュータ TSUBAME3.0 を用いた (表 4, 表 5)。また、実験および実験準備に関して、すべて Python3 で実装した、使用したパッケージについては表 6 に記載した。

表 4: TSUBAME 3.0 ハードウェアスペック

CPU	Intel Xeon E5-2680 v4 2.4 GHz 12 cores × 2
GPU	Nvidia Tesla P100 NVLink (Memory: 16GB) × 4
Memory	256GB

表 5: TSUBAME 3.0 ソフトウェアバージョン

Intel	19.1.3.304
CUDA	10.2.89
cuDNN	8.1

表 6: 使用した Python パッケージ

パッケージ名	バージョン
Python	3.6.9
pytorch	1.10.1
pytorch-lightning	1.5.7
hydra	2.5
mlflow	1.17.0
pymol	2.3.5
openbabel	3.1.1
scikit-learn	0.24.2
numpy	1.19.2
rdkit	2020.09.1.0
vina	1.2.3
optuna	2.8.0

表 8: ドッキングスコアの比較

		事前知識なし	事前知識あり
akt1	0.1%	-2.616	-7.201
	1%	-1.586	-5.416
	10%	14.334	-3.799
	25%	31.069	-2.928
	50%	52.068	-1.733
ampc	0.1%	-3.360	-7.322
	1%	-2.547	-5.972
	10%	-1.013	-4.492
	25%	5.438	-3.688
	50%	25.482	-2.789
hivpr	0.1%	-3.495	-8.294
	1%	-2.184	-6.854
	10%	-0.201	-5.336
	25%	9.895	-4.624
	50%	28.040	-3.812
hivrt	0.1%	-2.721	-9.507
	1%	-1.658	-7.516
	10%	17.623	-5.321
	25%	44.469	-4.224
	50%	68.035	-3.014
cxcr4	0.1%	-3.427	-7.054
	1%	-2.294	-5.791
	10%	0.713	-4.375
	25%	8.929	-3.663
	50%	24.444	-2.808
cp3a4	0.1%	-3.732	-8.516
	1%	-2.338	-7.114
	10%	0.909	-5.521
	25%	12.367	-4.804
	50%	28.716	-3.932
gcr	0.1%	-2.934	-8.300
	1%	-1.846	-6.657
	10%	15.943	-4.905
	25%	32.573	-3.978
	50%	51.858	-2.918
kif11	0.1%	-2.760	-7.284
	1%	-1.969	-5.801
	10%	1.325	-4.345
	25%	11.55	-3.615
	50%	31.56	-2.785

## 4. 結果

### 4.1 実験準備の結果

Optuna で選択されたハイパーパラメータを以下の表 7 に示した。

表 7: Optuna で選択されたハイパーパラメータ

層の数	3
カーネルサイズ	3
チャンネルの数	[93, 42, 114]
プーリング	max
学習率	$1.13 \times 10^{-3}$

### 4.2 本実験の結果

4.1 節の結果で学習した独自モデルを、化合物の生成に使用した。

#### 4.2.1 事前知識の効果について

事前知識なしで生成した化合物と機械学習モデルで生成した 3 次元の存在分布を事前知識として生成した化合物を比較した。

#### 4.2.2 ドッキングスコアについて

生成を行った 8 件のデータセットに対して事前知識ありと事前知識なしのドッキングスコアの上位 0.1%, 1%, 10%, 25%, 50% を比較した結果は以下ようになった (表 8)。それぞれの場合について 10,000 化合物生成したが、化合物が Open Babel によって変換できなかったものは除外した。

また、表 10、表 11 に生成化合物のドッキングスコアの上位 5 件の値と結晶構造のドッキングスコアの値を示した。太字は、結晶構造よりも良いドッキングスコアの値を表している。

表 9: Open Babel で変換できた化合物の割合

	事前知識なし	事前知識あり
akt1	0.918	0.960
ampc	0.928	0.963
hivpr	0.929	0.952
hivrt	0.918	0.959
cxcr4	0.919	0.956
cp3a4	0.920	0.959
gcr	0.922	0.962
kif11	0.922	0.960

表 10: 事前知識なしで生成した各ターゲットの上位 5 件の化合物のドッキングスコア

	akt1	ampc	hivpr	hivrt	cxcr4	cp3a4	gcr	kif11
1st	-3.257	-4.066	-4.650	-4.185	-4.423	-5.655	-4.396	-3.260
2nd	-2.985	-3.639	-4.124	-3.717	-4.255	-4.593	-3.689	-3.176
3rd	-2.983	-3.614	-4.046	-3.349	-4.060	-4.385	-3.358	-3.123
4th	-2.876	-3.515	-3.923	-3.195	-3.979	-4.048	-3.224	-2.904
5th	-2.815	-3.483	-3.871	-3.018	-3.764	-3.952	-3.216	-2.886
結晶構造	-7.642	-7.105	-7.828	-8.449	-6.128	-9.670	-11.997	-10.235

表 11: 事前知識ありで生成した各ターゲットの上位 5 件の化合物のドッキングスコア

	akt1	ampc	hivpr	hivrt	cxcr4	cp3a4	gcr	kif11
1st	<b>-8.880</b>	<b>-8.065</b>	<b>-8.850</b>	<b>-11.664</b>	<b>-8.023</b>	<b>-9.947</b>	-9.374	-8.508
2nd	<b>-8.668</b>	<b>-8.019</b>	<b>-8.734</b>	<b>-10.790</b>	<b>-7.589</b>	<b>-9.708</b>	-9.237	-8.370
3rd	<b>-7.947</b>	<b>-7.894</b>	<b>-8.677</b>	<b>-10.377</b>	<b>-7.556</b>	-9.133	-9.121	-8.191
4th	<b>-7.917</b>	<b>-7.768</b>	<b>-8.664</b>	<b>-10.242</b>	<b>-7.528</b>	-9.042	-8.862	-8.080
5th	<b>-7.793</b>	<b>-7.684</b>	<b>-8.576</b>	<b>-10.151</b>	<b>-7.347</b>	-8.987	-8.819	-7.531
結晶構造	-7.642	-7.105	-7.828	-8.449	-6.128	-9.670	-11.997	-10.235

## 5. 考察

### 5.1 化合物の生成に関して

#### 5.1.1 事前知識における探索効率

本研究で実験した全ての標的タンパク質に関して予測ボクセルを事前知識として用いた場合が用いない場合と比較して大幅にドッキングスコアが向上した (表 8)。また、事前知識を与えることでいくつかの標的タンパク質において、結晶構造よりもドッキングスコアが良い化合物も生成することができた (表 11)。

#### 5.1.2 予測ボクセルとドッキングスコアの相関

生成した化合物のドッキングスコアと予測ボクセルの値の和の相関は表 12 に示した通りである。akt1 を除く標的タンパク質では、予測ボクセルの和とドッキングスコアには負の相関関係があり、予測ボクセルの値が大きいほど親和性の高い化合物が生成できていることがわかる。

以上の結果から、機械学習モデルはタンパク質とリガンド間の関係を捉えることに成功し、化合物生成に有効である可能性が高いことがわかった。

表 12: 予測ボクセルの和とドッキングスコアの相関係数

標的タンパク質	相関係数
akt1	0.010
ampc	-0.373
hivpr	-0.532
hivrt	-0.423
cxcr4	-0.469
cp3a4	-0.431
gcr	-0.350
kif11	-0.104

### 5.2 先行研究との比較

Ragoza ら [13] の手法は、機械学習で予測した値を最適化することで化合物を生成するが、本研究ではドッキングスコアを最適化する化合物を生成する手法を提案した。タンパク質とリガンドの関係を学習した機械学習の予測値は、原子が存在する可能性が高いボクセルのセルの値が高くなるが、必ずしもタンパク質とリガンドの結合に影響するセルの値が高くなるわけではないと考えられる。表 12 に示したように、ドッキングスコアと予測値には、一定の相関関係があるものの、相関係数の値は十分ではなく、本研究で示したようにサンプリングには非常に有効な指標であるが、予測値の高いセルをビームサーチで探索する手法では、最適な結合親和性を持つ化合物の生成は難しいことが示唆される。一方で、原子の種類が炭素、酸素、窒素に限られ、ボクセル上のセルに原子を配置する本研究の手法では、芳香族などさまざまなチャンネルを持ち勾配降下法で原子の配置を決定する先行研究に比べて、化合物の多様性や薬らしさに欠ける化合物表現になっている。将来的に、これらの要素を組み合わせることによってさらに手法が改善する可能性がある。

## 6. 結論

タンパク質との形状相補性を陽に扱い、3次元構造のリガンドを生成する手法を提案した。機械学習モデルに改良した 3D U-Net を用いて PDBBind のタンパク質-リガンドの複合体の立体構造情報で学習を行った。機械学習モデルの予測値は、リガンドに含まれる原子の存在確率に比例しているという仮説を立てて、MCTS の事前知識として活用した。事前知識を与えた MCTS によって生成された化合物は、事前知識を与えなかった手法に対して大幅に探索効率が上がり、ドッキングスコアが改善した。また、機械学習の予測値がドッキングスコアと相関関係があることを示し、いくつかの標的タンパク質に対して結晶構造よりも良いドッキングスコアの化合物を生成することに成功した。

## 参考文献

- [1] Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R. and Schacht, A. L.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, *Nature reviews Drug discovery*, Vol. 9, No. 3, pp. 203–214 (2010).
- [2] Mullard, A.: New drugs cost US\$2.6 billion to develop, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 13, pp. 877–877 (2014).
- [3] Tan, J. J., Cong, X. J., Hu, L. M., Wang, C. X., Jia, L. and Liang, X.-J.: Therapeutic strategies underpinning the development of novel techniques for the treatment of HIV infection, *Drug discovery today*, Vol. 15, No. 5-6, pp. 186–197 (2010).
- [4] Kapetanovic, I.: Computer-aided drug discovery and development (CADD): In silico-chemico-biological approach, *Chemico-Biological Interactions*, Vol. 171, No. 2, pp. 165–176 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.12.006> (2008). *Frontiers of Pharmacology and Toxicology*.
- [5] Geppert, H., Vogt, M. and Bajorath, J.: Current Trends in Ligand-Based Virtual Screening: Molecular Representations, Data Mining Methods, New Application Areas, and Performance Evaluation, *Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol. 50, No. 2, pp. 205–216 (online), DOI: 10.1021/ci900419k (2010). PMID: 20088575.
- [6] Lavecchia, A.: Machine-learning approaches in drug discovery: methods and applications, *Drug Discovery Today*, Vol. 20, No. 3, pp. 318–331 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.012> (2015).
- [7] Xia, X., Hu, J., Wang, Y., Zhang, L. and Liu, Z.: Graph-based generative models for de Novo drug design, *Drug Discovery Today: Technologies*, Vol. 32, pp. 45–53 (2019).
- [8] Guo, Y., Liu, Y., Oerlemans, A., Lao, S., Wu, S. and Lew, M. S.: Deep learning for visual understanding: A review, *Neurocomputing*, Vol. 187, pp. 27–48 (2016).
- [9] Xie, Y., Le, L., Zhou, Y. and Raghavan, V. V.: Deep learning for natural language processing, *Handbook of statistics*, Vol. 38, Elsevier, pp. 317–328 (2018).
- [10] Weininger, D.: 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).
- [11] Gómez-Bombarelli, R., Wei, J. N., Duvenaud, D., Hernández-Lobato, J. M., Sánchez-Lengeling, B., Sheberla, D., Aguilera-Iparraguirre, J., Hirzel, T. D., Adams, R. P. and Aspuru-Guzik, A.: Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules, *ACS central science*, Vol. 4, No. 2, pp. 268–276 (2018).
- [12] Jin, W., Barzilay, R. and Jaakkola, T.: Junction Tree Variational Autoencoder for Molecular Graph Generation, *Proceedings of the 35th International Conference on Machine Learning* (Dy, J. and Krause, A., eds.), Proceedings of Machine Learning Research, Vol. 80, PMLR, pp. 2323–2332 (online), available from (<https://proceedings.mlr.press/v80/jin18a.html>) (2018).
- [13] Ragoza, M., Masuda, T. and Koes, D. R.: Generating 3D Molecules Conditional on Receptor Binding Sites with Deep Generative Models, *Machine Learning for Structural Biology Workshop, NeurIPS* (2020).
- [14] Çiçek, Ö., Abdulkadir, A., Lienkamp, S. S., Brox, T. and Ronneberger, O.: 3D U-Net: learning dense volumetric segmentation from sparse annotation, *International conference on medical image computing and computer-assisted intervention*, Springer, pp. 424–432 (2016).
- [15] Nie, D., Wang, L., Gao, Y. and Shen, D.: Fully convolutional networks for multi-modality iso-intense infant brain image segmentation, *2016 IEEE 13th international symposium on biomedical imaging (ISBI)*, IEEE, pp. 1342–1345 (2016).
- [16] Coulom, R.: Efficient selectivity and backup operators in Monte-Carlo tree search, *International conference on computers and games*, Springer, pp. 72–83 (2006).
- [17] Silver, D., Huang, A., Maddison, C. J., Guez, A., Sifre, L., Van Den Driessche, G., Schrittwieser, J., Antonoglou, I., Panneershelvam, V., Lanctot, M. et al.: Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search, *nature*, Vol. 529, No. 7587, pp. 484–489 (2016).
- [18] Silver, D., Hubert, T., Schrittwieser, J., Antonoglou, I., Lai, M., Guez, A., Lanctot, M., Sifre, L., Kumaran, D., Graepel, T. et al.: Mastering chess and shogi by self-play with a general reinforcement learning algorithm, *arXiv preprint arXiv:1712.01815* (2017).
- [19] Auer, P., Cesa-Bianchi, N. and Fischer, P.: Finite-time analysis of the multiarmed bandit problem, *Machine learning*, Vol. 47, No. 2, pp. 235–256 (2002).
- [20] Pyykkö, P. and Atsumi, M.: Molecular single-bond covalent radii for elements 1–118, *Chemistry—A European Journal*, Vol. 15, No. 1, pp. 186–197 (2009).
- [21] Pyykkö, P. and Atsumi, M.: Molecular double-bond covalent radii for elements Li–E112, *Chemistry—A European Journal*, Vol. 15, No. 46, pp. 12770–12779 (2009).
- [22] O’Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T. and Hutchison, G. R.: Open Babel: An open chemical toolbox, *Journal of cheminformatics*, Vol. 3, No. 1, pp. 1–14 (2011).
- [23] Akiba, T., Sano, S., Yanase, T., Ohta, T. and Koyama, M.: Optuna: A next-generation hyperparameter optimization framework, *Proceedings of the 25th ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery & data mining*, pp. 2623–2631 (2019).
- [24] Wang, R., Fang, X., Lu, Y. and Wang, S.: The PDBbind database: Collection of binding affinities for protein-ligand complexes with known three-dimensional structures, *Journal of medicinal chemistry*, Vol. 47, No. 12, pp. 2977–2980 (2004).
- [25] Mysinger, M. M., Carchia, M., Irwin, J. J. and Shoichet, B. K.: Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E): better ligands and decoys for better benchmarking, *Journal of medicinal chemistry*, Vol. 55, No. 14, pp. 6582–6594 (2012).
- [26] Trott, O. and Olson, A. J.: AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *Journal of computational chemistry*, Vol. 31, No. 2, pp. 455–461 (2010).
- [27] Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. and Forli, S.: AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and Python bindings (2021).