

機能材料工学専攻		紹介教員氏名	高橋由雅
申請者氏名	河合健太郎		

論文要旨(博士)

論文題目	機械学習を利用した薬物の活性予測と構造設計に関する研究
------	-----------------------------

(要旨 1,200字程度)

医薬や農薬をはじめとする様々な化学物質は、われわれの生活に身近な存在であり、生活の質を向上させるために不可欠なものとなっている。その一方で、大きな期待を背負って登場した医薬品に対して重篤な副作用が発見されるなど、大きな社会的問題になる場合がある。このような背景から、確かな薬効をもち、かつ副作用のリスクを極限まで抑えることが現代の創薬には要求されており、そのような薬物を効率的に見つけるための方法論の確立が望まれている。本論文では、良好なクラス分類能力を有するサポートベクターマシン (SVM) の創薬研究への応用をねらいとし、具体例として、薬物のバーチャルスクリーニングや活性プロファイリング、薬物設計を想定し、SVMの適用可能性について検討した。また本研究では、化学構造の特徴表現においてトポロジカルフラグメントスペクトル (TFS) 法を用いた。

本論文の第2章では、新しいタイプの高血圧治療薬であるデュアルACE・NEP阻害剤の同定について検討を行った。その結果、SVM分類器を複数組み合わせることで、デュアルACE・NEP阻害剤を精度よく識別できる事を示した。第3章では、TFS/SVM法をバーチャルスクリーニングに適用した。極めて多くの負例を含むデータセットの中から、活性のある化合物 (正例) を効率的に見出すことができるかどうか検討を行った。その結果、高血圧治療薬やACE阻害剤を効率的に同定することに成功した。TFS/SVM法はバーチャルスクリーニングに適用することが可能であり、新たな医薬品の探索に貢献できることを示した。第4章においては、100種のTFS/SVM分類器を構築し、薬物が持つ薬理作用のプロファイリングが可能かどうか検討を行った。その結果、100種の活性クラス分類器のsensitivityは、平均で0.80以上という良好な結果を得た。そして複数の異なる作用を持つ薬物についても分類を試みたところ、これらの化合物についても良好に分類できることが分かった。

また、進化的手法を用いた医薬候補構造の設計に関する研究を行った。第5章では、分子設計における一つの方法論として分子進化プログラミングを提案し、構造類似度を指標とした分子進化計算の実験を行った。その結果、類似度の高い薬物候補構造が効率的に生成、提示できることを示した。そして第6章では、適応度評価にTFS/SVMを用いた分子進化プログラミングを実装し、選択的な薬理作用が期待される薬物分子の設計を試みた。テストケースとしてデュアルACE・NEP阻害剤からACE選択的化合物、NEP選択的化合物を分子進化計算によりそれぞれ生成させた。その結果、目的とする構造を効率的に創出できることが分かった。この結果は、薬物分子の設計において、分子進化プログラミングが一つの有効な手段であることを明確に示すものであった。

これら一連の結果により、TFS/SVM法は、創薬研究における種々の問題を解決するための一つの手段として有効であると結論付けられた。