

専攻		学籍番号		指導教官氏名	
申請者氏名	長谷川 靖				

論 文 要 旨

論文題目	QSARモデルによる生理活性化合物の分子設計研究
------	--------------------------

(要旨 和文 1,200 字程度)

(1)

生理活性物質の分子設計（ドラッグデザイン）は、医薬品の研究・開発においてその正否を決める重要なプロセスである。膨大な時間、労力、費用のかかる医薬品開発を少しでも軽減させるために、効率的・合理的なドラッグデザインが望まれている。

ドラッグデザインには、大きく3つの異なるアプローチ（経験的デザイン、モデルに基づくデザイン、構造に基づくデザイン）が考えられる。われわれは、モデルに基づくデザインの中で特に、QSAR（定量的構造－活性相関）モデルによるデザインを指向しこの目的のために新しい統計手法（PLS法とANN法）の適用可能性を検討してきた。

PLS法（部分最小2乗法）は、活性値とパラメータが線形関係にある場合有効な手法である（線形モデリング）。PLS法は、MLR法（重回帰分析法）で問題となっていたパラメータ間の共線性や少ないデータサンプルから生ずる偶然などを克服できる点で、より実用的な統計手法であると言える。またPLS法は、MLR型モデルに変換できるので活性に必要な構造要求性をモデルから読み取ることができる。さらにPLS法は分子のコンフォメーションを考慮した3次元QSAR解析に容易に拡張できるので、より高次な化合物デザインが

可能である。

ANN法（ニューラルネットワーク法）は、活性値とパラメータが線形関係にない場合有効な手法である（非線形モデリング）。ANN法は、活性値とパラメータとの間に直接因果関係がなくても、データをモデリング化することができる。しかし反面、与えられたデータはよく説明できるが、一般的なモデル（予測能力の高いモデル）を与えられないという問題を持っている。この問題を克服し一般的なモデルを構築するために、重み係数を抑制する修正BP（逆伝搬）アルゴリズムを開発した。さらにシグモイド関数のマクロ展開により多項式へ展開することで、ANNモデルを化合物デザインに利用できるようにした。

本研究でわれわれは、PLS法とANN法を構造-活性データに適用し活性化合物をデザインすることにより、新しい統計手法とそれに基づくデザイン（QSARモデルによるデザイン）の有用性を示すことができた。