

# 創薬候補構造設計のためのNTG知識ベースの開発

## NTG Knowledge-based System for Candidate Structure Design in Drug Development

能登 上総  
Kazusa Noto

高橋 由雅  
Yoshimasa Takahashi

豊橋技術科学大学 工学部 知識情報工学系  
Department of Knowledge-based Information Engineering, Toyohashi University of Technology

In the present work, we have developed a knowledge-based system for computer-aided structure design of drug candidates. The system was based on several dictionaries of molecular frame works and biological activities of drugs. The molecular frame work was described with a graph called Non-Terminal vertex Graph (NTG) that has no vertices of degree of 1 or less. Those dictionaries were constructed on the basis of NTG analysis for a structure database of new investigative drugs. The basic concept of the knowledge-based system and several tools for the use of the dictionaries are discussed with a system demonstration.

### 1. 背景と目的

薬化合物の環構造に着目した分子グラフ, Non-terminal Vertex Graph (NTG) [ohno 02](図 1)は, しばしばその薬理活性と密接な関係をもつことが知られている. この相関性を利用することで, 創薬におけるヒントを提示できるシステムが構築できると考える. 本研究は, システムの基盤知識となる NTG と薬理活性の関係辞書を構築し, その関係辞書を用いた創薬支援のための薬物の骨格構造に関する知識ベースシステムの開発を目的とするものである. 現在までに, 薬物構造データベースからの NTG のマイニング, および薬理活性との関係辞書の作成とその検索・表示ツールの作成を行った. ここでは, これらシステムの開発の現状を報告する.

### 2. Non-terminal Vertex Graph (NTG)

Non-terminal Vertex Graph (以降, NTG)とは, 薬化合物の環構造に注目した部分グラフである. その定義は結合数が1以下の原子をもたない構造である. 図1にその例を示す. 図 1 左の化学構造から抽出された NTG は, 図 1 右になる. このように NTG は化学構造から側鎖部分を除いた環系部分構造からなる基本骨格を表すものである.

NTG には目的に応じて表現レベルが異なる下記の 4 種のグラフ表現が定義されている.

- NTG/CG : 化学グラフ(原子, 結合重みつきグラフ)
- NTG/VG : 原子重みつきグラフ
- NTG/EG : 結合重みつきグラフ
- NTG/SG : 単純グラフ(骨格グラフ)

このとき, NTG/SG は NTG/VG, NTG/EG, NTG/CG のサブセットであり, 同様に NTG/VG, NTG/EG は NTG/CG のサブセットである. ここで, ある表現レベルからサブセットにある表現レベルをそのレベルに対する低次 NTG, 逆にフルセットにある表現レ

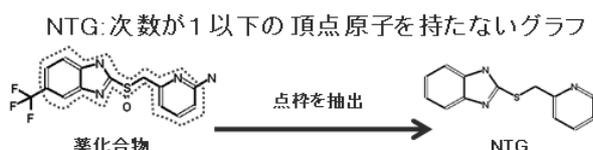


図 1: NTG の定義と例

ベルを高次 NTG と定義する. 以降, 単に NTG と書かれている場合, 特に説明の無い限り, 各レベルについて等しく説明されているものとする.

### 3. NTG-薬理活性関係辞書の作成

ここでは, NTGと活性との関係を記述するため, ある薬物が示す活性を, その抽出 NTG が関与する薬理活性と定義する. 治験薬構造データベース中に収載されている 114,501 件の薬物構造データを対象に, そのNTGおよび関連する薬理活性情報を抽出し, 相互の関係辞書ファイルを作成した. 関係辞書の作成には SQL データベースを用いた. 関係辞書の作成に際しては, 先に示した表現レベルの異なる 4 種のNTGについてそれぞれ作成を行った. 各表現レベルにおけるNTGの収載件数(ユニークなNTGの数)は, CG, VG, EG, SG の順にそれぞれ 44,664 件, 40,443 件, 28,660 件, 18,306 件である. また, 登録されている薬理活性の種類は全部で 647 種である.

### 4. NTG 知識ベースシステムの開発

現在, NTG-薬理活性間の相関関係を利用し, 創薬候補構造の設計における有用な知識を提供することを目的として, 上記で作成した関係辞書を利用した NTG 知識ベースシステムの開発を進めている. システムの基本概念を図 2 に示す.

本システムはユーザから入力をもとに, 関係辞書を参照し, 基礎知識を獲得する. システムはその知識をそのままユーザに返すか, もしくは知識獲得モジュールに渡し, より有用な知識を創出し, それをユーザに返す. 知識獲得モジュールは追加可能とし, 新たな研究成果をモジュールとして追加することで, 今後の研究の進展に伴いシステムの高度化を図ることができるように工夫している.

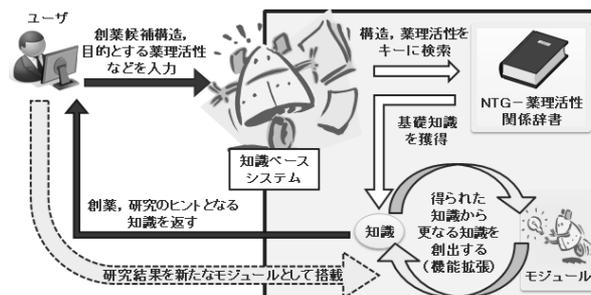


図 2: システム概要図

連絡先: 高橋由雅, 〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘 1-1 豊橋技術科学大学 知識情報工学系, Tel: 0532-44-6878, taka@mis.tutkie.tut.ac.jp

現行システムに実装されている主な機能を下に示す。

- 構造情報を検索キーとした NTG の参照
- 薬理活性を検索キーとした NTG の参照
- 骨格情報を検索キーとした同骨格 NTG の参照

これらの機能は関係辞書内の情報を参照するための基本的な機能である。以下に、各機能の概要を述べるとともに、対応する機能の実行画面例を図 3～図 5 に示す。

### (1) 構造情報を検索キーとした NTG の参照

システムの画面例を図 3 に示す。構造情報を検索キーとして与えることで、検索キーと同構造の NTG とその薬理活性を、関係辞書内から検索できる。

クエリ入力には外部ファイルからの入力と構造エディタを用いた入力をサポートしている。入力された構造から NTG を抽出する機能を備えており、創薬の候補構造を直接入力し、その NTG を調べることができる。この機能により、ユーザは NTG が発現に関与すると考えられる薬理活性を容易に調べることができる。

### (2) 薬理活性を検索キーとした NTG の参照

薬理活性を検索キーとして与えることで、注目する薬理活性と関連のある NTG を関係辞書内から検索・表示できる。また、検索結果はシステムに登録されている構造ファイル形式か薬理活性のリストとして保存できる。クエリの入力に際しては薬理活性の一覧が示され、ユーザはそこから選択できる。

得られた NTG は検索キーの薬理活性の発現に関わっている可能性があり、目的とする薬理活性をもつ NTG は創薬のリード構造として利用できると考える。この機能により、ユーザは薬理活性の発現に関与している NTG を容易に調べることができる。実行画面例を図 4 に示す。

### (3) 単純骨格グラフを検索キーとした関連 NTG の参照

画面を図 5 に示す。構造情報から原子重み、結合重みを除いた、骨格情報のみの NTG を検索キーとして与えることで、検索キーと同骨格の NTG を参照できる。

同骨格の NTG をその構造と薬理活性の違いで比較することで、薬理活性の発現要因の特定につながり、創薬のヒントが得られると考える。

この機能の実際は低次 NTG からの高次 NTG の参照機能であり、上記の機能は NTG/SG からの NTG/CG の参照にあたる。

この機能により、ユーザは NTG の表現レベルによる違いを容易に調べることができる。

## 5. まとめと今後の課題

ここでは、創薬研究における候補化学構造の設計支援を目的とし、環を中心とする骨格構造と薬理活性の関係を基礎とした知識ベースシステムの開発の現状を示した。これまでに実装した機能は、主に NTG/活性辞書の単純検索に関するものである。もちろん、これらの機能は創薬支援の観点からも極めて有効なものであるが、NTG 相互の類似性や階層関係と活性変化などに関する知識の自動獲得に向けた機能の追加など、引き続きシステムの改良を進めていく予定である。

### 参考文献

- [ohno 02] 大野貴生: Non-Terminal vertex Graph(NTG)を利用した薬物の構造特徴解析, 第 30 回構造活性相関シンポジウム講演要旨集, 41-42, 日本薬学会構造活性相関部会, 2002.

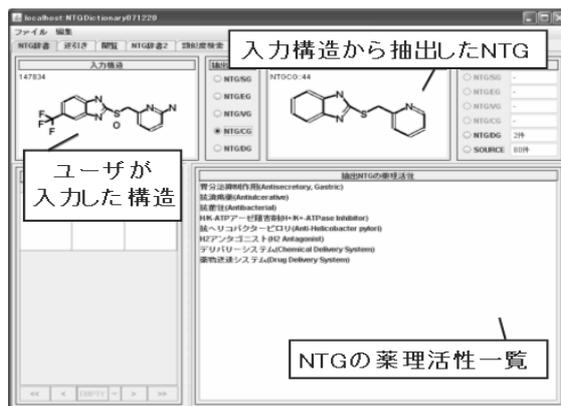


図 3 [システム画面例 1] 構造情報を検索キーとした NTG の参照。ユーザが入力した構造から NTG を抽出し、その薬理活性を示している。化学構造の入力には専用の構造エディタを用いて描画入力する方法と、システムが定める構造結合表表記に従ったファイル入力の方法がある。

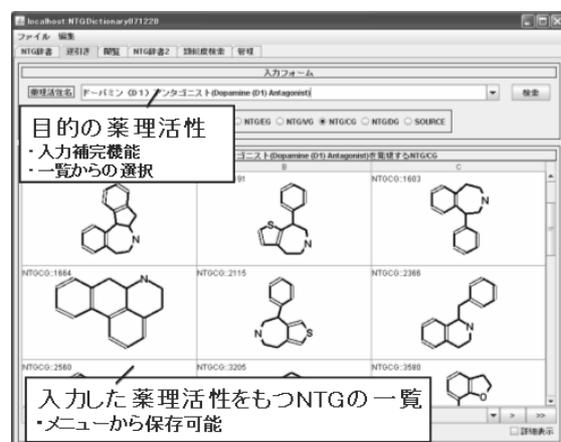


図 4 [システム画面例 2] 薬理活性を検索キーとした NTG の参照。ユーザが指定した薬理活性を持つ NTG を示すことができる。入力補完機能によって、候補となる薬理活性を提示されるので、ユーザはそこから選択できる。検索結果はシステムに登録されている構造ファイル形式と薬理活性のリストで保存できる。その際、薬理活性情報は検索キーの薬理活性だけでなく、その NTG がもつ全薬理活性が保存される。

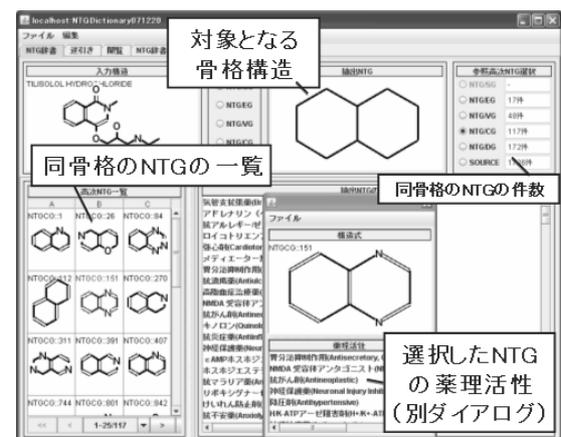


図 5 [システム画面例 3] 単純骨格グラフを検索キーとした関連 NTG の参照。ユーザが入力した骨格構造をもつ NTG を示すことができる。図 3 の機能の補助機能として実装されており、一覧から NTG を選択すると、その NTG の薬理活性がダイアログ表示される。この機能は低次 NTG からの高次 NTG の参照機能として実装されている。