

多様な分子フレームワークを有する薬物分子のNTGネットワーク

NTG Network for Chemicals which have Various Molecular Framework

寺本 岳史
Takeshi Teramoto

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

We propose a new approach to discovery of structure-activity knowledge for drug design and development. The present approach is based on making a network of non-terminal vertex graph (NTG) which is obtained from drug molecular graphs. A NTG is regarded as a basic framework of a series of drug molecules, and it is known that the NTG is often closely related to drug activity of the drugs. The NTG network is created with a set of drug molecular graphs using subsumptive relationship of the NTGs extracted from the molecular graphs. Then, pharmacological activity of individual drugs is mapped on the network. Obviously the network can be used to analyze the structure-activity relationships of the drugs. The paper describes an algorithm of making the NTG network and the utility for knowledge acquisition with illustrative examples.

1. はじめに

当研究室の大野らは化合物分子の基本的な骨格構造を表す分子グラフ表現の一つとして、Non-Terminal vertex Graph (NTG)を定義し、NTG が類似している薬物構造はその薬理活性も類似することを明らかにした[大野 02]。しかし、一方で、骨格のトポロジーが同一(グラフ同型)であっても異なる薬理活性を示したり、異なる NTG フレームワークを有する薬物であっても同一の薬理作用を発現することも知られている。しかしながら、特定の薬理活性において NTG のどのような変化が許容され、どの部位の変化が薬理活性に重要な影響を与えているかは分かっていない。

本研究では分子グラフ中の環系部分構造に注目し、薬物構造データベースから構造的に多様な NTG および NTG 部分グラフを抽出するとともに、NTG の差異と発現活性の変化との関係を表す NTG ネットワークを提案し、その生成法を示すとともに、薬物構造データマイニングへの応用について検討を行った。

2. 定義

2.1 NTG(Non-Terminal vertex Graph)

NTGとは、環を中心とした基本骨格で、次数1の頂点および

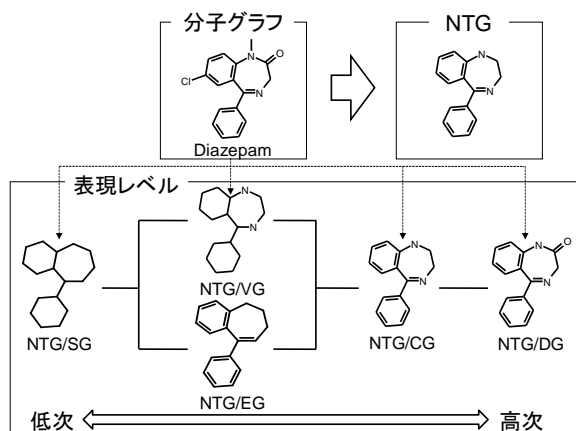


図1 NTGの抽出例と5種類の表現レベル

孤立頂点を持たないグラフである。また、NTGには注目する情報に応じた5種類の表現レベルが同時に定義されており、その各表現レベルには階層関係も存在する。図1にDiazepamの化学構造を表す分子グラフから抽出したNTGの例と、そのNTGにおける各種表現レベルを示す。

2.2 ブロック

Fanらは化合物分子の重要な構造特徴である環系部分構造の自動認識の問題の中で、ブロックと呼ばれる概念を提案している[Fan 93]。ブロックは、1つ以上の環を構成する頂点原子のみからなる連結部分グラフとして定義できる。あるNTGにおけるブロックの例を図2に示す。

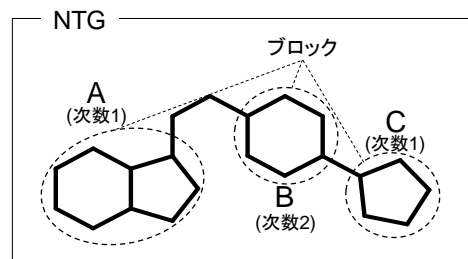


図2 ブロックの例

ここで、A、BそしてCはそれぞれ与えられたNTGのブロックに相当する。ここで、各々のブロックもまたNTGであることは明らかである。また、各ブロックを1つの拡張原子と見なした場合、図2のNTGは次数1の頂点ブロックを2つ(AとC)、次数2の頂点ブロックを1つ(B)もつことになる。このことから、すべてのNTGは、常に次数1以下のブロックをもつことは明らかである。

3. 方法

3.1 NTGネットワーク

本研究でのNTGネットワークとは、NTGとそのブロックに相当するNTGの包含関係、ならびに各NTGの発現活性を記述したネットワークである。ネットワーク上の各ノードに対応するNTGは全てユニークなものとし、分離グラフは扱わない。図2のNTGとそこから創出できるNTG部分グラフをもとに生成したNTGネットワークの例を図3に示す。

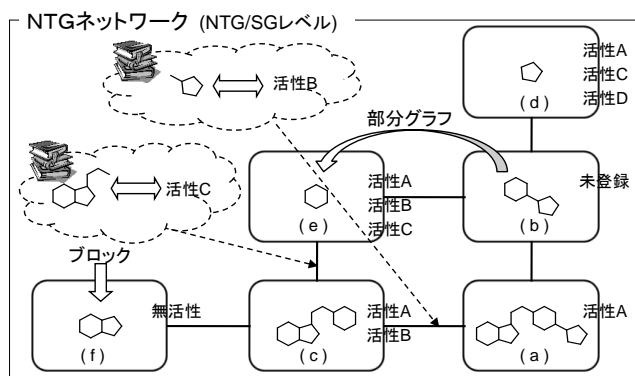


図3 NTGネットワークの例

この NTG ネットワーク上の各リンクには、骨格構造差異に対する活性変化の情報が埋まっている。したがって、それを解析することにより、構造活性相関ルールを発見することができる。なお、ここでは特定の NTG を持つ分子グラフ群の各分子グラフの薬理活性を重複なくまとめたものを、その NTG の発現活性とする。

3.2 NTG ネットワークの生成

薬物構造データベースより、ユーザが指定する NTG およびその NTG 部分グラフ(ブロック)の抽出を行いつつ、NTG ネットワークを拡張していく。ここで NTG 部分グラフは、NTG は常に次数 1 以下のブロックをもつことを利用し、次数 1 のブロックとその接合辺を削除していくことにより生成できるものに限定する。図 3 に示す NTG ネットワークの生成方法について以下にその詳細を述べる。

1. ユーザが任意の NTG(a)を指定しノードとする。薬物構造データベースよりその NTG に対する発現活性を付加する。
2. (a)の NTG より次数 1 のブロックとその接合辺を削除してできる NTG 部分グラフ(b), (c)をノードとして創出し、(a)からのリンクをはる。また、各部分グラフに発現活性を付加する。ここで、(b)の未登録は薬物構造データベースに(b)の NTG をもつ構造が登録されておらず、したがって、発現活性を得ることができなかったことを示す。
3. 2と同様に、(b)の NTG より次数 1 のブロックとその接合辺を削除してできる NTG 部分グラフ(d), (e)をノードとして創出し、(b)からのリンクをはる。また、発現活性を付加する。
4. (c)の NTG より次数 1 のブロックとその接合辺を削除することで NTG 部分グラフ(e), (f)ができる。ここで、(e)のノードは既に存在するため(c)からのリンクのみをはる。(f)はネットワーク中に存在しないためノードとして創出し、(c)からのリンクをはる。また、発現活性を付加する。ここで、(f)の無活性とは(f)の NTG をもつ構造が活性をもっていないことを示す。
5. (d), (e)そして(f)は次数 1 のブロックをもたない(次数 0 のブロックである)ため、ここで NTG ネットワークの生成を終了する。ただし、ユーザが新たな NTG を指定することにより、ネットワークの拡張を行うことも可能である。

以上が、基本的な NTG ネットワークの生成方法である。ここでは簡単化のため、NTG/SG レベルについて述べてきたが、NTG の他の表現レベルに対しても同様に NTG ネットワークを生成することもできる。

NTG ネットワークの生成手順を計算機に実装するとともに、各 NTG に対して上述のアルゴリズムの設計通り、各々の NTG ブロックとネットワークが正しく生成できていることを、手分析により確認した。

4. 薬物構造データマイニングへの応用

複数の分子グラフを用いた場合の例として、図 4 に示す 4 種の薬物分子グラフの NTG に対し、本研究で作成したプログラムを適用し、ブロックの抽出と NTG ネットワークの生成を試みた。

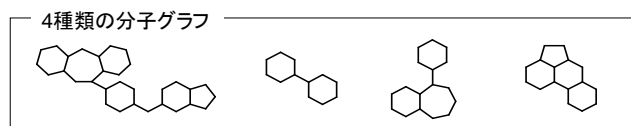


図4 実験に用いた NTG 分子グラフ

その結果、各 NTG ブロックを 1 ノードとした場合、全ノード数 10、リンク数 9 からなる NTG ネットワークが生成された。生成された NTG ネットワークと各 NTG ブロックに対応する薬理活性(Dopamine Antagonist のみ)をマッピングした結果を図 5 に示す。

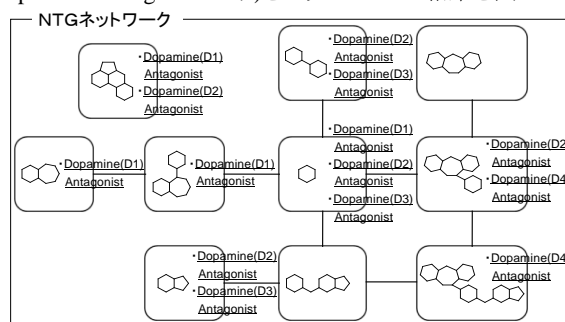


図5 生成された NTG ネットワーク

図 5 に示される NTG ネットワーク上の各リンクには、先にも述べた通り、構造活性相関ルールを発見するための有用な情報が埋まっていることは明らかである。すなわち、ある頂点 NTG に注目した場合、その近傍にある NTG と活性との関係を容易に調べることができる。また、各々のリンクについて、その両端の NTG の差異と活性変化の有無を調べることにより、ある活性に注目した場合の NTG 構造の特異点、さらには NTG レベルでの活性等価体など、NTG をプローブとした様々な知識獲得への活用が期待できる。さらには、活性未登録の NTG については、その近傍の NTG が類似する発現活性を有する場合、その NTG も同様の活性発現が期待される新たな候補構造設計のためのテンプレートとしても期待できる。

5. まとめ

本研究で開発したプログラムを用いることにより、多様な分子フレームワークを有する薬物分子の NTG ネットワークを生成することが可能となった。今後は、市販の医薬品構造データベース[MDL 01]に収載されている約 12 万件のデータを対象とした NTG および NTG 部分グラフ骨格グラフのマイニングを通じて、それぞれの表現レベルに対応した「NTG ネットワークの生成」と「活性地図」の作成を行い、これを活用した NTG-薬理活性相関知識の獲得とその知識ベースの構築を目指したい。

参考文献

- [大野 02] 大野貴生, 高橋由雅: NonTerminal 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, K12, (2002).
- [Fan 93] Bo Tao Fan, Annick Panaye, Jean-Pierre Doucet, and Alain Barbu: Ring Perception. A New Algorithm for Directly Finding the Smallest Set of Smallest Rings from a Connection Table, *J.Chem.Inf.Comput.Sci.*, **33**, 657-662, (1993).
- [MDL 01] MDL: MDL Drug Data Report, 2001.1, (2001).