

薬物分子骨格のスーパーグラフを利用したリード構造の探索 Discovery of New Lead Structure using Supergraph of Molecular Scaffolds of Drugs

大西貴之
Takayuki Onishi

高橋由雅
Yoshimasa Takahashi

豊橋技術科学大学 工学部 情報・智能工学系
Department of Computer Science and Engineering, Toyohashi University of Technology

We propose a new approach to discovery of lead structure for drug design and development. The present work is focused on non-terminal vertex graphs (NTGs) which are obtained from drug molecular graphs. An 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 approach consists of two major steps, (1) making a supergraph of several simple molecular frameworks, called NTG (Non-Terminal vertex Graph), and (2) enumeration of all possible NTG subgraphs from the NTG supergraph. The paper describes the details of the method to explore for candidate molecular scaffolds of new drugs using an illustrative example.

1. はじめに

現在、化学関連分野において計算機の利用が盛んに行われている。薬物開発における候補構造生成では第一に、無限ともいえる膨大な候補構造空間の中から、望んだ活性を発現する可能性の高い候補構造を探し出す必要がある。しかしながらこの膨大な空間に対し、ゼロから構造を探索することは非効率であり、ほぼ不可能ともいえる。

そこで本研究では、上記の問題を解決するためのひとつのアプローチとして、当研究室で考案された Non-Terminal vertex Graph(NTG)を用い、その重ね合わせに基づくスーパーグラフ(NTGスーパーグラフ)を作成し、そこから抽出されるNTG部分グラフをもとに、特定の薬理活性の発現が期待される新規薬物のリードとなる候補骨格構造の探索・発見のための手法について検討を行った。

2. NTGとNTGスーパーグラフ

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

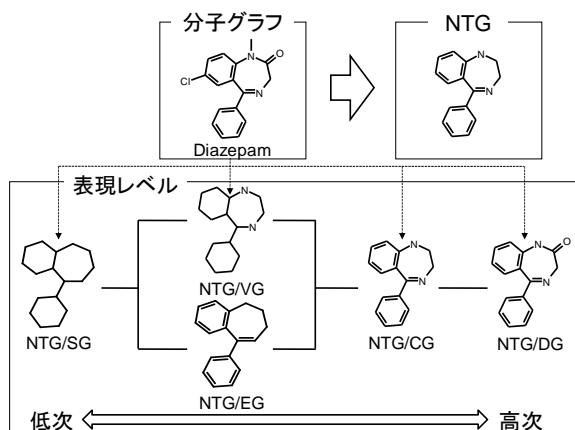


図1 NTGの抽出例と5種類の表現レベル

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 NTG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される。あるNTGにおけるブロックの例を図2に示す。

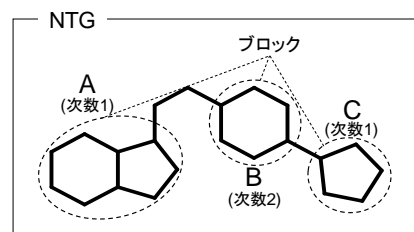


図2 ブロックの例

図中、A、B、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。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)持つことになる。各ブロックをリンカーで結合して生成される部分グラフもまたNTGを形成する。

2.3 NTGスーパーグラフ

NTGスーパーグラフとは複数NTG構造の重ね合わせによる集約表現として定義される。

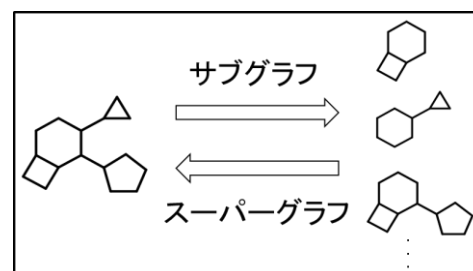


図3 NTGスーパーグラフの例

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 情報・智能工学系, Tel: 0532-44-6878, taka@mis.cs.tut.ac.jp

複数の異なる NTG から構成される NTG スーパーグラフの例を図 3 に示す。ここでは、左の NTG をブロックに分解した場合、5 種類の NTG 部分グラフが生成される。それぞれの NTG 部分グラフから左の NTG を見たとき、左の NTG は NTG スーパーグラフと定義される。

3. リード骨格構造の探索

まず、一般に化学構造が類似する化合物は同様の物理的・化学的特性を有する場合が多く、特に基本骨格が一致する構造ではこうした傾向が顕著に表れるということが経験的に知られている。当研究室では、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、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]。このことから、NTG が類似している化合物は関連する薬理活性の発現が期待できる。

本研究は、上述の NTG ブロックに注目し、同型なブロックに対して NTG の重ね合わせを行うことで、各々の NTG 骨格を内包した NTG スーパーグラフを生成する。NTG スーパーグラフの生成には、同じ薬理活性を持つ NTG を用い、生成されたスーパーグラフから可能な NTG 部分グラフの抽出・列挙を行う。これにより、スーパーグラフの生成に用いた元の NTG 以外にも新たな類縁の NTG を抽出することが可能となる。このようにして、抽出された NTG 部分グラフの中から新規の NTG 骨格構造を見つけ、もとの NTG と同じ薬理活性を持つ化合物の有無を調べることによって本法のリード構造発見への応用の可能性について検討を行う。

[アルゴリズム]

本研究における具体的なアルゴリズムを以下に説明する。

Step1 構造の選択

NTG/SG の構造の結合表データをデータベースより選択する。今回入力に用いる構造は、2 つの構造であり、どちらも同じ薬理活性を持つ構造を入力に選択する。

Step2 ブロックの同型判断

入力構造をブロック認識し、そのブロックの同型を判断する。

Step3 ブロックの再番号付け

Step2 のブロック同士を重ね合わせるために、ブロック再番号付けを行う。

Step4 NTG スーパーグラフ生成

Step3 で再番号付けをし、同型となった NTG のブロック同士を重ね合わせる。構造の重ね合わせには結合行列を用いる。Step3 で再番号付けされており、同型となるブロック同士の対応づけが容易であり、その対応に基づいて重ね合わせを行う。この時、ブロックの構造によっては複数の異なる重ね合わせ方が存在する場合もあり、すべての可能なスーパーグラフの生成を行う。

Step5 NTG 部分グラフの抽出・列挙

Step4 で生成された NTG スーパーグラフからすべての可能な NTG 部分グラフを抽出・列挙する。

上記の手順によって生成された NTG 部分グラフ集合の中で、スーパーグラフの生成に用いた NTG 以外の NTG 部分グラフの有無を調べる。このとき、新たな NTG が見つければ、ここで NTG スーパーグラフの生成に用いた元の NTG 骨格を有する化合物群の同様な活性発現が期待される新規骨格の候補構造と見なすことができる。

4. 適用例

実際に、薬物構造データベースから同じ薬理活性(ドーパミンアゴニスト活性)を持つ化合物群から複数の NTG を選択し、スーパーグラフの生成と重ね合わせを行い NTG 部分グラフの生成を行った。以下にその例を示す。

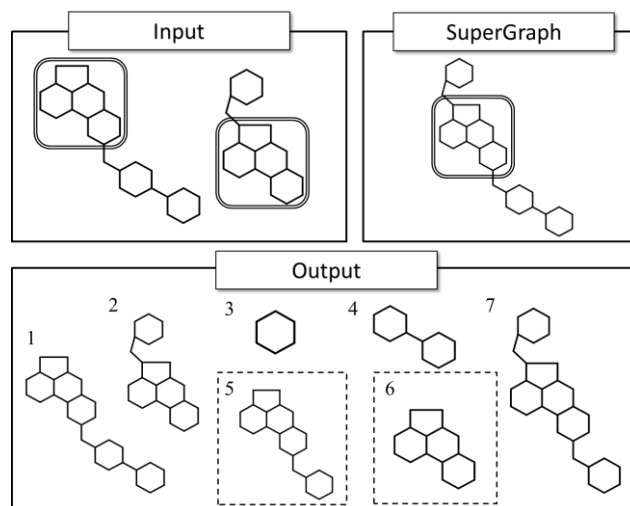


図 4 新規骨格創出の例

図 4 の例では、Input の二重線で囲ってある部分が同型ブロックとなる。このブロックに注目し、両者を重ね合わせてスーパーグラフを生成すると右グラフが得られる。この生成された NTG スーパーグラフから、改めてすべての可能な NTG 部分グラフを抽出・列挙したものが Output の 1~7 に示される NTG となる。このうち、1, 2 はスーパーグラフの生成に用いた元の NTG である。一方、そのほかの NTG 部分グラフについて各々の骨格を有する類縁化合物の薬理活性を調べたところ、破線で囲まれた 5, 6 の二つの NTG についてもドーパミンアゴニスト活性と密接に関連する分子骨格であることが明らかとなった。また Output 中の 7 の NTG については全く新規の NTG 骨格であった。

5. まとめ

本論文では、創薬研究におけるリード構造発見のための一つの手法を提案した。現在、対象を NTG/SG レベルにしている。今後は NTG の他の表現レベルに対しても同様に生成できるようにしたい。また、個々のブロックの重ね合わせについても、自己同型判定に基づく対称性を考慮した効率的な重ね合わせの実装を目指していきたい。計算機実験に際して、本研究では、スーパーグラフ生成のための NTG 入力構造は手入力で与えているため、自動的に薬物データベースから同じ薬理活性の構造を集め、より効率的に実験を行うためのプログラムの開発・整備を進めたい。また、製薬会社等、創薬研究の現場のユーザが利用しやすいユーザインタフェースの開発も必要であろう。

参考文献

- [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).
 [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).