

Title	創薬における新規等級活性分析手法の開発
Author(s)	大軽, 貴典
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49182
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	おお だ かる たか のり 大 軽 貴 典
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 2 1 9 5 6 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	創薬における新規等級活性分析手法の開発
論文審査委員	(主査) 教 授 高木 達也 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 宇野 公之 准教授 大久保忠恭

論 文 内 容 の 要 旨

創薬効率向上は製薬企業にとって重要な課題である。創薬効率の向上のため、コンビナトリアルケミストリー技術によるケミカルライブラリーの増加、ラボラトリーオートメーションによるスクリーニングのミニチュア化・自動化によるスループットの増加が行われてきた。結果として、創薬初期では信頼性が乏しいデータが多くなりそのデータから意思決定を行わなければならない状況である。そこで、定量的構造活性相関 (QSAR) を理解することが重要となる。

創薬の現場ではそこそこの精度の実験値が数多く出てくる。一般に、QSAR 解析では精度の高い実験値をモデル作成に利用することが前提となっているため、何らかの工夫をしてやる必要がある。そのため、実験値を活性の「強・中・弱」といった等級で判別する手法を開発することにした。

等級活性分析手法の一手法として Fisher の線形判別分析 (LDA) がある。しかしながら、三値以上の判別を LDA で行なった場合、連続しない等級の境界が存在する奇妙なことを許してしまう。そこで、等級間の境界が交差しないモデルをとる 2 つの手法、すなわち、順序ロジスティック回帰分析 (OLRA) と回帰判別分析 (RDA) を創薬データ解析に適用することにした。そのさい、PLS と OLRA や RDA を組み合わせた手法を開発し、その手法の汎化能力を調べた。

(1) PLS と OLRA を組み合わせた手法 (OLR-PLS)

OLR-PLS を CoMFA 解析に適用することを試みた (以下、Logistic CoMFA と呼ぶ)。CBG 受容体結合活性データを使って評価データとし従来の CoMFA と比較した。まず、等級活性予測能は leave-one-out (LOO) による交差検証で、相関係数は同等であったが正答率で Logistic CoMFA が 62%、従来の CoMFA が 81% と Logistic CoMFA は従来 CoMFA に劣った。しかし、テストセットへの予測能は Logistic CoMFA が予測的相関係数が 0.45、正答率 70% と安定した成績を収めた。以上のことから、Logistic CoMFA が従来手法以上の予測精度を有することがわかった。本手法を化合物デザインにさらに活かすためには、等級活性予測だけでなく、活性に重要な化合物の構造を予測することも必要である。そこで、Logistic CoMFA から得られる等高線図を確認することにした。その結果、立体・静電ポテンシャルともに活性に重要な空間が共通していることがわかった。実験精度の良くない場合はもとより、今回のような実験精度の高いデータセットの場合に対して pK_i 値を等級に丸めても重要な情報を損失していないことがわかる。

このように OLRA-PLS を組み合わせた CoMFA によって、 pK_i 値を学習させた場合と同等なモデルを構築することを示した。しかしながら、本来 PLS とは目的変数と相関が高くなるように説明変数から潜在変数を作成する。前回用いた潜在変数は各等級の累積確率を目的変数として定めたが一意性はない。そこで、近年考案された一般化 PLS (PLS-GLR) とリッジロジスティック回帰分析を組み合わせることでより理想的な OLRA-PLS ベースの CoMFA 手法を開発することにした。

LOO 交差検証の結果、改良型 Logistic CoMFA は Logistic CoMFA と汎化能は変わらなかった。等級活性予測能についてはリッジ OLRA-PLS を導入せずとも、もとの Logistic CoMFA で十分だった。次に官能基効果を調べた。 pK_i 値を学習する従来の CoMFA ではステロイド骨格 17 位のカルボニル基が活性に重要であることを示しているが、Logistic CoMFA では示せていない。しかし、改良型 Logistic CoMFA では 17 位の重要性を示している。

これに引き続き CoMFA モデルの妥当性を検証するため、X 線結晶構造と比較した。CBG 蛋白表面の静電ポテンシャルと等高線図から得られるステロイド表面の静電ポテンシャルが補完していた。さらにステロイド骨格 17 位のカルボニル基周辺の空間にゆとりがあり、等高線図の妥当性を支持した。

(2)新規等級活性分析法 ERDA-PLS の開発

RDA は判別関数が等級活性値として用いた値に依存するため、一定の任意性が含まれてしまう。当研究室は識別関数と等級活性値の相関係数が最大になるような最適化を行い、数量化とともに任意性を排除する ERDA を開発した。そこで、今回 ERDA と PLS を組み合わせることで多変量創薬データ解析に利用できるようにすることを目的に研究を行なった。

ここでは CBG データセットを使った ERDA-PLS 評価結果を示す。二次元構造記述子 1,015 種を説明変数として利用し、比較手法として PLS を用いた。その結果、ERDA-PLS は PLS より明らかに汎化能力が高いことがわかった。CBG 阻害能という生物活性データが、二次元構造記述子という説明変数によって数量化されることによって格段に汎化能が向上するのは興味深い。

以上(1)、(2)から次のようにまとめられる。

創薬で等級活性分析を活かせるべく、OLRA-PLS と ERDA-PLS を開発した。この OLRA-PLS は CoMFA に適用し、等級活性を予測するだけでなく、等高線図において pK_i 値を学習させた場合と同等の結果を得られることがわかった。さらにリッジ回帰ベースの PLS-GLR アルゴリズムを採用し等高線図の精度を高めた。これにより、今まで CoMFA 解析をあきらめていたデータセットに対しても、等級値さえあれば CoMFA 解析を実施することができ、有益な構造活性相関知見を得ることが期待できる。

ERDA-PLS により、これまで数量化できなかった等級活性データに対して、数量化を行うだけでなく PLS 単独より良好なモデルを構築できることがわかった。ERDA-PLS は、目的変数（等級活性値）に影響をほとんど与えない説明変数を変数選択により切り捨てるといったステップを組み込むことでさらに汎化能が改善すると思われる。

論文審査の結果の要旨

熾烈な新薬開発競争に勝ち抜くため、製薬企業は期待する薬効を有しながら副作用の少ない化合物を見出そうと数多くのスクリーニング試験を行なっている。スクリーニング段階では数多くの化合物の数多くの特性（物性、薬物動態特性、毒性など）を考慮しながら合成展開を進める。この過程で得られる実験データはばらつきがあり定量的構造活性相関を把握するのは容易ではない。

申請者は、生物活性を等級にすることでばらつきの影響が小さくなることに注目し、実験データの生物活性を等級に分類した。次に、等級活性から定量的構造活性相関 (QSAR) を解析する手法を開発することを試みた。まず、3次元 QSAR でもっとも広く用いられている CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) を等級活性データにも適用可能とするように改良することを試みた。CoMFA では、通常、大量の3次元グリッド上の電子的、立体的変数値で数少ない活性データを解析するため、部分最小自乗法 (PLS) が用いられるが、これを等級活性データに適用するには、従来の CoMFA に何らかの工夫が必要である。申請者は順序ロジスティック回帰分析 (OLRA) と部分最

小自乗法 (PLS) を組み合わせることで従来法よりも優れた等級活性予測能を有する Logistic CoMFA 法を開発し、ステロイド化合物の Corticosteroid Binding Protein (CBG) への結合活性データに適用、良好な結果を得た。さらに、汎用性を高めるために一般化した PLS とリッジ回帰を適用することによって Logistic CoMFA を改良、適切な等値曲面図解析を可能とした。

次に、申請者は回帰判別分析と呼ばれる等級活性分析手法の汎用性を高めるため PLS アルゴリズムをもとに ERDA-PLS を開発した。本手法は従来の PLS 法よりもはるかに汎化性が高く今後の活用が期待される。

以上のように本論文は、創薬における優れた等級活性分析手法を開発しており、博士 (薬学) の学位を授与するのに相応しいものと認める。