

論文内容の要旨

博士論文題目 スキャフォールド・ホッピングのためのトポロジカル・ファーマコフォアグラフのマイニング
Mining of topological pharmacophore graph for scaffold-hopping

氏 名 中野 博史

(論文内容の要旨)

標的とするマクロ分子の立体構造情報が未知の状態での低分子創薬 (Ligand-Based Drug Design, LBDD) では、マクロ分子と結合している低分子化合物の構造も未知であるため、ジオメトリカルな表現に基づくファーマコフォアの導出が難しい。そこで、本学位論文では、LBDD において、化学グラフから抽出可能なトポロジカルなファーマコフォア表現を見つけること、さらにその表現に基づいて新しい分子骨格を持つ活性化合物を探索する手法を提案することを目的とした検討を行った。さらに、提案した表現をより直感的に理解可能なスパースなグラフ表現に変換するアルゴリズムの提案、並びにデータセットから抽出したファーマコフォア表現同士の距離を提案した。公共データベースから抽出したデータセットを利用し、提案手法の検証をしている。

本学位論文は、第1章から第5章で構成されており、第1章ではLBDDとこれまでのファーマコフォアに関する分子設計の概観を示すとともに、トポロジカルなファーマコフォアによる分子設計の妥当性を議論し、本研究の目的とその意義を明らかにしている。

第2章では、Pharmacophore Graph (PhG) というグラフ表現を構築するためのアルゴリズムを提案した。加えて、標的マクロ分子との重要な相互作用を含む PhG を見つける、分子骨格の数に基づくスコアリング手法を提案し、異なる分子骨格を含む分子構造を抽出する目的で、既存の手法に対する優位性を示した。

第3章では、PhG の課題であった「グラフの解釈性が低い」という弱点を克服するため、頂点数に対して辺の数が少ないスパースなグラフ表現 Sparse Pharmacophore Graph (SPhG) を提案した。検証では、グラフのスパース性にもかかわらず、頂点同士の距離関係が保存されることを示した。

第4章では、複数の標的マクロ分子に対する活性化合物データセットを SPhG の観点から可視化した。Graph Edit Distance (GED) というグラフの距離表現を導入し、複数の SPhG を二次元平面に写像するクラスタリング解析をすることで、分子間相互作用の仮説としての SPhG の関係性を可視化した。

第5章では、本論文の総括が示されている。本論文で提案ならびに検証したトポロジカル・ファーマコフォアのための様々なグラフ表現は、LBDD における分子設計を効率化するための手法としての位置づけがなされる。

(論文審査結果の要旨)

創薬化学において、標的マクロ分子の立体構造情報が未知の場合の低分子設計はリガンドベースの分子設計と呼ばれる。また、標的分子とリガンドが分子間相互作用を行うために必要となる、リガンド分子における特定の官能基や原子などの幾何学的配置をファーマコフォアという。中野博史氏は、リガンドベースの分子設計における、ファーマコフォア概念を化学グラフに対して適用した「トポロジカル・ファーマコフォア」に関する研究を提出した。

本論文では、トポロジカル・ファーマコフォアを活性分子群から自動抽出するアルゴリズム開発、解釈性を重視したスパースなトポロジカル・ファーマコフォアを構築するアルゴリズム開発ならびに抽出したグラフの可視化を提案している。本論文の主要な結果は以下の通りである。

1. 活性分子群からトポロジカル・ファーマコフォアを完全グラフとして自動抽出するアルゴリズムを開発した。加えて、抽出した多数のグラフ(ファーマコフォアグラフ)をランキングするための基準を新規考案した。提案した基準は、ファーマコフォアグラフを持つ分子群に含まれるユニークな分子骨格数であり、単純に活性分子の数で優劣を議論していた従来の基準とは異なる。提案した基準により選択されたファーマコフォアグラフをクエリとして、テストデータセットを検索すると、従来の基準と比較して精度良く、主骨格が異なる活性化合物を抽出できることを、レトロスペクティブな検証により実証した。

2. 上記のファーマコフォアグラフは、完全グラフであるため解釈が難しい。化学者が解釈できることを目的として、グラフの頂点同士の距離関係を維持したままグラフの辺の数を減らしたスパースファーマコフォアグラフへの変形を新規提案し、構築のためのアルゴリズムを考案した。これにより、実験化学者がトポロジカルファーマコフォアに基づく議論を定性的に行うことができる。複数の標的マクロ分子に対する活性化合物データセットを利用した検証から、大多数のグラフは頂点同士の距離関係を維持したまま木構造に近づくグラフ変形が可能であることが示された。

3. グラフ編集距離というメトリックを導入することにより、ファーマコフォアグラフの定量的な比較ならびに可視化を提案した。ファーマコフォアグラフは分子間相互作用の一つの仮説である。これらのグラフの違いを定量化することで、グラフ同士の近さ(遠さ)を反映した二次元空間への可視化が可能となった。これにより、データセットをファーマコフォアという観点から俯瞰できることを示した。

以上、本論文ではトポロジカル・ファーマコフォアのマイニングや解釈、可視化手法についてまとめている。学術的にも大きな意義があり、審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認めた。