

Support Vector Machine を用いたヒトにおける 薬物催奇形性予測の試み

小林 進一、坂本 久美子、Zsolt Lepp、山内 あい子、中馬 寛
徳島大学院薬

【緒言】

ヒトの先天異常は新生児のおよそ3~4%に起こるとされているが、薬物によるものはそのうちの1%以下にすぎない⁽¹⁾。しかしながら、次世代の子孫に障害が発生する薬物による催奇形性は、決して起してはならない重大な副作用である。妊婦の薬物治療に際しては、胎児への薬物の影響に関する配慮が必要であるが、催奇形性に関する医薬品安全性情報は極めて少ない。また、一方で、近年新薬の研究開発においては、化合物の化学構造と生理活性や有害作用との関係を積極的に見出し、新規有用物質の合理的な探索研究を進めようとする試みがなされている。そこで今回、米国食品医薬局(FDA)による薬物のヒト胎児危険度分類に基づき、薬物を催奇形性リスク陽性群と陰性群に分類し、パターン認識手法である Support Vector Machine を用いて、薬物の催奇形性発現の有無を予測することを試みた。

【方法】

1. Support Vector Machine (SVM)

SVMは2クラス分類モデルであり、未知の化合物に対する高い識別性能を持ったパターン認識手法である。本研究では、Linらによって作成された Libsvm-ver2.8 を用いた⁽²⁾。薬物の構造特性の記述子には、自作の記述子作成ツール Atcls を用い、39の記述子を作成し、 $\log P$ と分子量を合わせた41記述子とした。

2. FDA 胎児危険度分類

FDAは、動物とヒトによる研究から得られたデータの質を考慮した上で、胎児に対する危険度を Category A、B、C、D、Xの5段階に分類し、その評価基準を提示している。本研究では、FDA Category DまたはXに分類される薬物を「催奇形性陽性群」、Category AまたはBに分類される薬物を「催奇形性陰性群」と定義した。

3. データセット

今回解析に用いた薬物は、催奇形性リスク陽性群158薬物、陰性群174薬物、計332であり、41の記述子を用いてSVMにより催奇形性リスクの有無を予測した。

【結果】

解析の結果、31の記述子を用いた時に、最も良好な結果が得られた。その結果を表1に示す。表1よりSVM学習手法が、薬物の催奇形性予測に有用であることが示された。

表1 催奇形性陽性群陰性群データによるクラス分類結果

	催奇形性陽性群	催奇形性陰性群
学習結果	(96±4)%	(95±4)%
予測結果	(78±6)%	(71±5)%

SVM 解析を5回行った予測率(平均±標準偏差)%

【参考文献】

- 1) Robert L. Brent, Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics, 113, 957-968 (2004)
- 2) Chang, C-C; Lin, C-J; LIBSVM : a library for support vector machines, 2001. Software available at <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libJchem>