

MPO Explorer: Multi-Parameter Scoring 自動生成機能

○田島澄恵¹、井上靖雄²¹江戸川大学メディアコミュニケーション学部情報文化学科（〒270-0198 流山市駒木 474）²株式会社ヒューリンクス（〒103-0015 中央区日本橋箱崎町 5-14）

【緒言】

創薬プロセスの初期段階では、膨大な化合物ライブラリから薬と成り得る化合物セットを効率良く抽出することが重要となる。早い段階で有力候補のみに絞り込むことは、時間短縮およびコスト削減につながる。薬らしさを評価するためには、薬効だけではなく、水溶性や脂溶性などの物性値、安全性、吸収率、代謝率などを考慮する必要がある。このようなパラメータにおいて、バランスの取れた化合物が有力開発候補となる。各パラメータを個別に評価するのではなく、パラメータ間のバランスを考慮しながら開発候補を絞り込む手法として、Multi-Parameter Optimisation 法[1]が提案されている。この手法は StarDrop [2]に実装されており、操作性の良い GUI 上で利用することが可能である。

目的に応じた評価関数 (Scoring profile) を得るためには、既存データを分析し、重要パラメータの組み合わせや各パラメータの最適値を決定しなければならない。これらを手作業で行うことは、非常に困難であり手間もかかる。本発表では、これらの作業を自動的に行い、かつ、生成した Scoring profile の評価を可能とする MPO Explorer 機能について紹介する。

【方法】

薬となるもの (good) と薬にならないもの (bad) からなる化合物ライブラリから、何らかの条件選択により、高確率で good が含まれる化合物セットに絞りこむ必要がある。例えば、4つのパラメータ (logP、リガンド効率、分子量、血漿タンパク結合率) からなる Scoring profile を用いて化合物ライブラリを絞り込むことにより、高確率で good が含まれる化合物セットを得ることができる (図1)。Scoring profile 決定手法として、Patient Rule Induction Method (PRIM) [3] を利用した。good および bad のパラメータ情報から、good となるために最適なパラメータセット、および、各パラメータ値の最適条件を同時に評価し、最良の Scoring profile を求める。

【結果】

Wager 等により、CNS 適応症に対する候補薬選択のための CNS MPO (Multi-parameter Optimisation) スコア値が提案されている[4]。CNS MPO スコア値は、6つのパラメータ (logP 計算値、logD 計算値、分子量、トポロジカル極性表面積、水素結合供与体数、pKa 値) に対する望ましき関数の合計値 (0~6) であり、4 以上が薬として適していると評価される。望ましき関数は、119 個の市場されている CNS ターゲット薬、および、108 個の Pfizer 社 CNS 候補化合物データから決定されている。同データを利用し、MPO Explorer 機能を用いた新 Scoring profile を求めた。

CNS MPO スコア値による ROC 曲線 (Receiver Operating Characteristic curve) を図 2 に、新規スコア値による ROC 曲線を図 3 に示す。CNS MPO スコア値による ROC 曲線下面積 (AUC: Area Under the Curve) は 0.606、新規スコア値による ROC 曲線下面積は 0.691 と精度向上が見られた。また、CNS MPO スコア値は 6 つのパラメータを利用しているが、新規スコア値は 3 つのパラメータ (logP 計算値、分子量、pKa 値) のみを利用している。つまり、より少ないパラメータで、より高精度な Scoring profile を得ることが出来た。



図1 Scoring profile の抽出例

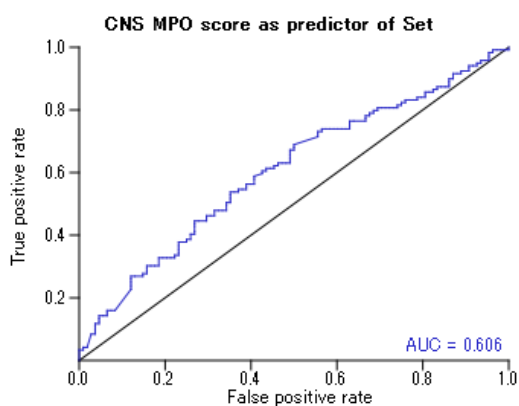


図2 CNS MPO スコア値による ROC 曲線

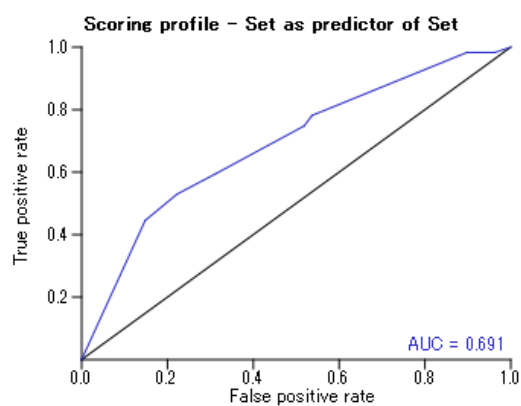


図3 新規スコア値による ROC 曲線

参考文献

- 1) M.D. Segall, *Curr. Pharm. Des.* **18(9)**, 1292-1310 (2012)
- 2) Optibrium. <http://www.optibrium.com/stardrop/>
- 3) J. H. Friedman, N. I. Fisher, *Stat. and Comp.*, **9(2)**, 123-143 (1999)
- 4) Travis T. Wager et al., *ACS Chem. Neurosci.*, **1**, 435 (2010)