

知識獲得機能をもつ新薬設計支援システムについて

岩 井 憲 一

New Drug Design Support System including a Knowledge Acquisition Function

Kenichi IWAI

Abstract

Because a correlation between a chemical structure and a drug activity is not fully known, creating a new drug requires many heuristics in addition to a domain theory. However, it is difficult for many experts to explain this knowledge clearly. New knowledge acquisition methods are needed.

In this paper, I propose a module for acquiring design knowledge as part of the expert system IDDEX-II: Intelligent Drug Design EXpert for drug design based on scrap & build method. The module of IDDEX-II acquires the knowledge by using many keywords extracted from sentences expressed by experts as justification of their activities during the design process. As a result, through use of IDDEX-II, I can acquire knowledge for drug design and rationally design a new drug.

概要

一般に医薬品は構造活性相関が不明確なため、設計知識の多くが個々の薬物に特化しがちで、新薬設計に有効とはなり難い。新薬設計には、既存の設計知識だけでなく設計過程において随時新しい知識が必要となるので、新しい個別の知識から個別の状況を分離させ、整理、蓄積するという新しい知識獲得手法が望まれている。

本稿では、筆者が構築した知的医薬品設計エキスパートシステム IDDEX-II における知識収集モジュール KAM の知識獲得手法について述べる。本研究では、状況や知識に関係する語彙をシステムに用意しておき、これを用いてインタビューする手法を採用した。この語彙の組合せで設計知識が表現できると考えられる。その結果、IDDEX-II の利用によって、新薬設計に必要な設計知識の獲得が可能となった。

1. まえがき

一般に、設計者が従来にない製品を設計する場合、自身が記憶する知識やひらめきのみで行うことはごくまれで、通常は他の専門家に相談

したり専門書を調べることによって得られた新しい知識をもとに思索する場合がほとんどである。このことは、新規設計には知識獲得が不可欠であることを意味している。しかも既存の製品との類似性が低いほど知識獲得への依存度は高くなる。

このことは医薬品の分野でもあてはまる。従来より医薬品開発を支援する方法の1つとして、計算機を用いたドラッグデザイン支援 (CADD: Computer Assisted Drug Design) が行われていたが、専門家の knowhow を取り入れたシステムは少なく、このようなシステムでは新薬設計支援が困難であった。その原因には知識獲得におけるボトルネックが挙げられる。新薬を設計するには随時新しい知識が必要となるので、その knowhow をシステムに取り入れる優れた知識獲得手法が必要となる。

筆者は、現在までに構築した新薬設計支援システム IDDEX-I^(注1) (IDDEX: Intelligent Drug Design EXpert)^{[2][3]}を専門家に利用してもらうことにより、この新薬設計における知識獲得の重要性を認識し、新しい知識獲得手法を導入し再構成された新薬設計支援システム IDDEX-II を構築した。本稿では、設計知識獲得機能を中心に IDDEX-II の概要について述べる。

2. 基本概念

一般に、設計には部品と設計知識が必要である。筆者は医薬品設計における部品に関する知識の重要性に着目し、まず部品に関する知識(以下、薬理的知識)の収集と利用のプロセスの支援を中核とした医薬品設計支援について検討を進めてきた。その結果、成果として実現された IDDEX-I は、現在までに専門家に実用され一定の評価を得てきた。このように部品が蓄積され薬理的知識が増えるに従い、部品を取り扱う知識(以下、医薬品設計知識)が必要となり、これに伴い効率的な知識獲得手法の導入が不可欠となった。しかし、新薬に焦点を絞った設計支援を行うには、次の事柄に留意する必要がある。

- 新薬という未知領域を設計対象とするため、知識を獲得し続ける必要がある。
- 常に知識が増え続けるので、完成した知

識ベースの実現や評価には、多大な時間と労力が必要となる。

- 知識を獲得し続けるため、まず確固たる知識獲得手法を定め、設計対象が狭くてもいいから実際にシステムを動かして知識獲得を行い、その方法の有用性を実証しておくことが重要である。
- 有用な知識獲得手法が実現されれば、後は使いながら知識ベースを増強させるしか方法はない。
- 設計後にまとめて質問しても、専門家が特定の設計時における理由を覚えきれないため、設計途中で随時容易にインタビューする手法が必要となる。

以上のことを踏まえながら医薬品設計知識について考察すると、一般に医薬品の構造活性相関が明らかではないために、これらの設計知識の多くが個々の薬品に特化されがちである。このため、こうして集められた知識が新薬設計に有効とはなり難く、何らかの改善が必要である。そこで新薬設計を行うには、次のような知識獲得手法が望まれている。

既存の設計知識に加えて新しい個別の知識を取り入れ、そこから個別の状況を分離させてなおかつ整理し蓄積して新薬設計に備え、しかも設計過程上で随時行うことのできる新しい知識獲得手法が必要である。

新薬設計過程で専門家が用いる知識には、知識利用時にはうまく説明できないものが多い。この理由としては専門家のくせ、嗜好性といった“主観的要因”としてみなされていた。

しかし専門家との議論の結果、次のことが明らかとなった。

“主観的要因”をもつ知識は、実は特定の客観的観点に依存した知識であることが多い。

(注1) IDDEX-II の構築により、後に IDDEX を IDDEX-I と名称を変更した。

専門家は新しい知識を発見した時点ではその観点を把握していても、優れた専門家であるほ

ど、設計を繰り返すうちに状況を意識せずに設計を行っている場合が多いので知識と観点の関係を表現することは困難である場合が多い。設計知識を獲得するにはこの点を考慮して行う必要がある。

そこで本研究では、あらかじめ観点や知識に関係のある語彙をシステムに用意しておいて、語彙間の関係を明らかにしておいてから、その語彙を利用してインタビューを行う手法を採用した。この語彙の組合せで専門家が用いた知識が表現できると考えられる。

これを実現するためには、まず医薬品設計というタスクを解析し、サブタスクや各タスクにおいて用いられている知識を同定し、その上で語彙を収集することが必要となる。

語彙の収集は、上記の理由より専門家から語彙自体を直接獲得することが困難であるため、その前段階として、専門家の意見をできるだけ取り入れるべく、専門家にとって記述しやすい文章の形で入力してもらい、それを知識工学者^(注2)によって解析後、抽出する手法を採用した。

このようにして得られた知見は、知識獲得のみならず設計支援においても利用可能であり、専門家の設計に対して能動的に何らかの提案が行えるものと考えられる。

以上のような検討の結果を踏まえて、新薬設計支援を実現するために、IDDEX-I に医薬品設計知識の獲得機能を導入し、再構成した新薬設計支援システム IDDEX-II を構築した。以下ではIDDEX-II の概要について述べる。

3. IDDEX-II の概要

3.1 IDDEX-II の構成と動作の概要

IDDEX-II の構成を図1に、動作の流れ図を図2に示す。IDDEX-II はスクラップ&ビルド法に基づいて分解や再合成を行う Scrap & Build モジュール (以下、SBM) と分解された部品を蓄積した部品データベース (以下、PDB)、リード化合物を蓄積したリード化合物データベース (以下、LDB)、CBR (Case-

Based Reasoning: 事例ベース推論) [9] の概念に基づいた推論を行う推論エンジン (以下、CBRエンジン)、部品を取り扱う知識を知識ベース化した医薬品設計知識ベース (以下、DDKB)、そして専門家から設計過程で行った動作についての理由をインタビューする知識収集モジュール (以下、KAM)、KAM によって獲得された知識を運用する知識運用モジュール (以下、KBMM) から構成され、ユーザとの間にインタフェースを介している。

本システムにおいて取り扱われる知識は、医薬品の薬理作用に関する知識と構造修飾に関する知識の2種類に分かれるが、本研究は便宜上それぞれを薬理的知識、医薬品設計知識と呼んでいる[4]。本研究では薬理的知識はPDBやLDBに付随するインデックスの形で、医薬品設計知識はDDKBに蓄積されている。

医薬品設計知識は構造修飾の規範となる知識であり、一般にその形態はルールと制約と数式に分類される。ルールは専門家の経験則であり、制約は置換基の電子効果のような化学的性質を指し、数式はQSAR法[7]等において定量的な最適化に用いられる。しかし本研究ではリード化合物の最適化は行わないので、ここでは数式は考慮しない。医薬品設計知識は、ルール・制約の形で整理中であり、現時点で約30個ある。

IDDEX-II の位置づけとしてはユーザを専門家に限定しており、専門家に対してインタラクティブな新薬設計支援を目指している。

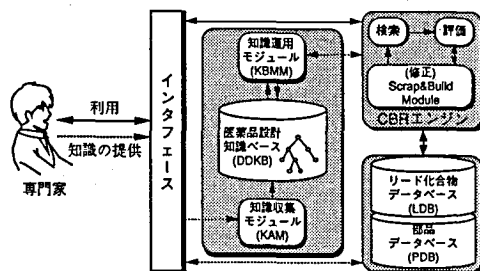


図1 IDDEX-IIの構成図

IDDEX-II の入出力を以下に示す。

- 入力： リード化合物の構造式，
設計仕様，骨格の構造式
出力： 候補化合物群

(注2) 現状では、筆者が解析を行っている。

入力には新薬の原材料となるリード化合物および骨格の構造式と設計仕様が用いられる。仕様には設計のゴールが記述されている。IDDEX-IIで扱う設計のゴールは薬理作用の改善であり、それを実現する新薬の構造式を生成することである。

薬理作用は主に主作用・副作用・毒性除去・作用持続・吸収改善・安定性の6項目からなる。設計の際に専門家が用いる知識もこれらの6項目に沿っている。

出力は新薬候補の化合物群であるが、実際には要求仕様を満足するまでこの候補化合物を次の新たなリード化合物に利用するという過程を繰り返している。

IDDEX-IIの動作には設計支援モードと部品充実モードの2モードがある。部品充実モードは設計に有効な部品の総数や付随する知識を増やすモードであり、設計支援モードの前段階として行われる。設計支援モードは以下の通りである。IDDEX-IIは入力としてリード化合物および骨格の構造式と要求仕様を与えられると、SBMがリード化合物を骨格で分解するが、骨格は専門家によって示されたリード化合物の部分構造であるので、IDDEX-IIにとってはその属性が不明な未知の部品である。新薬設計を行うのであればこの骨格に内在する知識(属性)が

不可欠であり、この属性に基づいて設計が行われるので、KAMが専門家にインタビューする必要がある。また今後の研究材料として、なぜこの骨格構造を骨格としたのかについてのインタビューも合わせて行っている。そして元の部品を検索された部品で置換した後SBMを用いて再結合し、これによって得られた新しいいくつかの化合物を新薬候補として専門家に提示する。専門家は、満足できる結果が得られるまでこの操作を繰り返す。

知識獲得でまず必要なことはそのタスクの把握である。以前より、我々は医薬品設計をタスク解析することにより、どのような医薬品設計知識がいつ用いられるかを解析してきた。次節では設計のタスク解析について述べる。

3.2 設計のタスク解析

以前より、我々は設計知識を獲得するため、一般的な設計の過程をCBRを含む生成・検査・修正(GTM: Generate & Test & Modify)過程とみなし、以下のように医薬品設計過程のタスク解析を行ってきた[4]。

設計のタスク解析

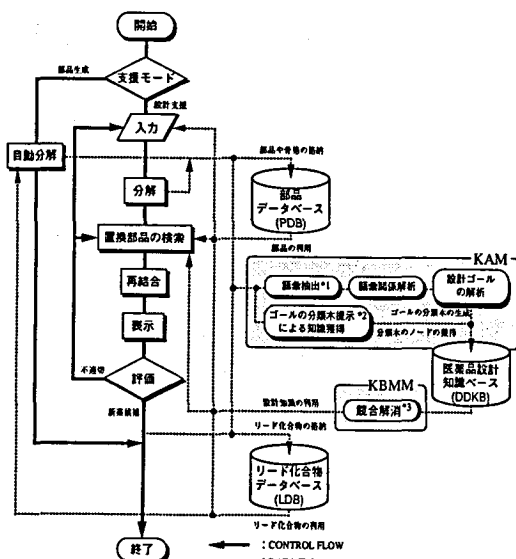
[domain independent] [domain dependent]

(1) 生成

- Caseベースからの検索
- 数式の計算
- 探索空間での生成
- 事例ベースからのリード化合物の検索(仕様に該当する化合物を選ぶ)
- 行わない
- 専門家によるlead化合物の生成
- 専門家による骨格の認識

(2) 検査

- 制約(式)の評価
- シミュレーション結果と要求仕様との比較
- ルールによる検査
- 行わない
- 専門家による「実験結果」と要求仕様との比較
- 評価用の汎用的なルールが少ない



*1, *2 画面表示に応じて呼び出されるサブルーチン
 *1とは状況に応じて使い分ける
 *3 IDDEX-II用に呼び出されるサブルーチン

図2 動作の流れ図

(3) 修正

原因の同定	専門家による原因の同定
・依存関係分析	・結合部品の位置関係や構造活性相関の分析
・ドメインに依存した原因推論ルール	・結合の制約によって、修正すべき部品の推定を行うルール
修正	置換ルールによる部品の修正

その結果、リード化合物の検索や骨格の認識は生成過程で行われており、部品の選択は修正過程で行われることが明らかになった。またこのタスク分析の結果、現在までに獲得された各過程で行われる医薬品設計知識は以下の通りである。

医薬品設計に必要な設計知識**(1) 生成**

リード化合物の同一部分の組み合わせ
異なる部分構造の組み合わせ
リード化合物に対して開環または閉環を行う。
リード化合物をアルキル同族体にする。
・生物活性が炭素数の増減に依存する。
専門家が望む作用を副作用にもつ化合物を、主作用とする化合物に変換する。
特定の仕様に対しては、ある程度の方針が存在する。

1. 作用時間の延長
 - ・エステル化あるいはアミド化
2. 薬物の局所集中化
 - ・分子修飾法で担体に結合させて、局所に到達した際に酵素作用で遊離させて作用発現を行う。
3. 作働物質から拮抗物質への変換
 - ・かさ高い基の導入置換を行う。

(2) 検査

Hansch 分析 (QSAR: 定量的構造活性相関)
専門家による検査

(3) 修正

制約	置換基の電子効果
	・医薬品の生物活性は、水と脂質の二相間での比溶解性 (脂質相/水相) (分配係数) で定まるが、これは各極性基・無極性基の効果とその比率に依存する。
置換ルール	生物活性がほぼ同じという観点である生物学的等価性 (bio-isosterism) や過去の事例に基づいて、置換可能な部品に変換する。
	・神経系の医薬品の薬理作用を高めるには薬物が高脂質の神経細胞に溶解する必要があるため、親脂質性をもたせるため疎水性基を結合させる。
	・作用の増強を図るため、受容体との接合部分との形状を合わせる。 例. 側鎖の長さを変える。
	・内壁保護のため、リード化合物のphのバランスを取る。 例. 強塩基性を押さえるには、硫黄原子を挿入する。
	例. 塩基性を強めるには、メチル基を付加する。(メチル基には内部電子を押し出す作用がある。)
	・毒性除去のため、原因と考えられる官能基を除去・置換する。

各過程で取り扱われる設計知識について考察すると、生成では、医薬品設計の中で最も創造的な知識が用いられており、新薬創製はこの知識の質に依存していると考えられる。検査では、lead optimization レベルの知識しかなく、lead evolution レベルの知識は存在しない^[4]。そのためこの過程では専門家に判断を委ねる必要がある。修正では、制約と部品置換のルールが必要となるが、実は各過程の中にもまた3過程が存在しているので、余り明確に分類し過ぎると逆に設計の妨げとなり得る場合がある。

3.3 KAM の設計知識獲得機能

上記で述べた医薬品設計知識は、我々が医薬品設計をタスク解析することによって得た知識である。この知識は主にタスクの観点から使わ

れる知識を収集し分類したものであるが、個々の知識間の関連性が非常に薄く、知識の再利用における専門家の判断基準が不明確であるので、そのままでは他の仕様の設計には応用しにくいことが挙げられる。新薬を設計するには新知識が必要な場合が多い、一般に知識獲得が困難であることから、なるべく既存の知識の利用頻度を高めるように知識間の関係を把握しておくことや、専門家との知識獲得ボトルネックを解消する新手法が必要となる。

そこで筆者は専門家が本システムを用いて設計を行う過程でその操作の理由を獲得する知識収集モジュール (KAM: Knowledge Acquisition Module) を構築した。

KAM は、従来知識獲得が困難であった状況を解消するために、その前段階として、知識の基となるデータの収集を行うモジュールである。KAM の知識獲得方法は図3のような2段階で行われる。

1.文章による獲得

専門家に入力された文章形式の設計動作の理由を知識工学者により解析し、キーワードを抽出する。

2.キーワードによる獲得

キーワードを用いて専門家に「動作の理由」、「状況」、「インスタンス」についてインタビューを行う。

図3 KAMの知識獲得手法

以下では本研究で導入し、KAMを利用して実践した手法について述べる。

3.3.1 文章による獲得

(1) 理由の収集

専門家にインタビューするとき、専門家が用いる語彙を把握していないと知識獲得が難しい。そこでまず専門家の語彙を集める必要がある。その前段階として、専門家に各々の設計動作の理由を専門家にとって一番述べやすい語彙を用いた文章で入力してもらう必要がある。図4に現在までに集められた設計動作の理由の一部を示す。

- ・新しいリード化合物を生み出す場合には、作用させたいレセプターの形状から構造を推測する。
- ・スルホンアミド類は抗菌薬として使った方がよい。
- ・骨格を選択するときに、以前にその仕様に用いた構造が含まれているときは、それを利用したほうがよい。
- ・骨格に接続する部品を選択する際に、分子量が大きいものほど作用が強くなる場合が多いが多すぎると作用が弱まる場合がある。

図4 設計動作の理由

(2) 理由の解析

(1)で集められた文章がある程度蓄積されれば、次はこれを知識工学者が眺めて解析し、頻繁に現れる語彙をキーワードとして抽出する。その際に使われる状況も合わせて抽出する。例えば図4の文章は図5のように解析される。

- ・リード化合物を選択する場合
レセプターの形状を合わせる
既存の医薬品からの形状推測
- ・構造特異的薬物
(類似構造を持てば類似作用を持つ)
例. スルホンアミド類 (抗菌薬)
- ・骨格を選択する場合
従来の骨格
- ・接続する部品を選ぶ場合
適切な部品の分子量には範囲がある。

図5 理由の解析

(3) キーワード間の関係同定

(2)での解析結果から、キーワード間の関係を同定する。その結果、現在までにキーワード間の関係には階層構造が存在することがわかった。具体例については次節において図6を用いて説明する。

(4) キーワードを用いたゴール解析

一般に新薬設計のゴールは、適切なリード化合物の選択、骨格の同定、部品の置換、新薬原材料(草薬)の偶然の発見という4つに大別することができる。そこでこのような4つの観点と、(3)で得られたキーワード間の階層的な関係を合わせると、設計のゴールは木構造で表現できることが明らかとなった。本研究ではこの木構造をゴールの分類木と呼んでいる。ゴールの分類木の一部を図6に、分類木を図7に示す。

この分類木は、4つのゴールの観点から分類され、専門家の設計行為の指針について整理している。この木は主に知識間の関連性を把握するために作成されており、専門家の思考を知識工学者が解析して得られた専門家の知識体系である。

全てのノードは、上位のノードを実現する手法や観点を示している。例えば、図6において「骨格の選択」を行うための解決手法として「従来の骨格または改良」などの下位ノードを選べばよいことがわかる。いまこのノードを選択したとすると、この「従来の骨格または改良」を解決するために、さらにその下位ノードを選べばよいことがわかる。リーフはルートまでのパス上の全上位ノードのインスタンスを表している。

この木を生成し、さらに詳細に調べることにより専門家の思考過程を把握する手がかりになり、専門家が示せなかった知識が得られると考えられる。

この分類木は、「偶発の発見」と「リード化合物の選択」と「骨格の選択」をルートとする木が生成に該当し、「部品の選択」をノードとする木が修正に該当する。また骨格の選択には、lead evolution と lead optimization の場合があ

り、それぞれが生成と修正に対応しているので、完全に生成と言い切ることはできない。

専門家が設計を行う場合、いろいろな観点が存在する。例えば図6において骨格の選択を行うのであれば、その中で「従来の骨格または改良」を選ぶことによりその選択肢を絞ることができる。つまり、この分類木を作成して利用することにより、専門家の思考に沿った設計支援を行うことができる。

実際に専門家に試してもらったところ、次の評価をいただいた。

- 設計者としては非常に興味深く有用なアイデアである。システムを利用することにより、設計知識が増えいき、かつ整理され体系化されるところがよい。
- システムが分類木を用いて設計するため初めのうちは分類木が小さいのでインタビューの頻度が多くなり大変だろうが、この点は分類木が大きくなるにつれ、改善されるであろう。
- 自己の観点を明確にすることにより、知識が整理でき、またいつその知識を用いるかが判明し、設計が容易になる。
- 現状での知識は設計に十分活かすことがで

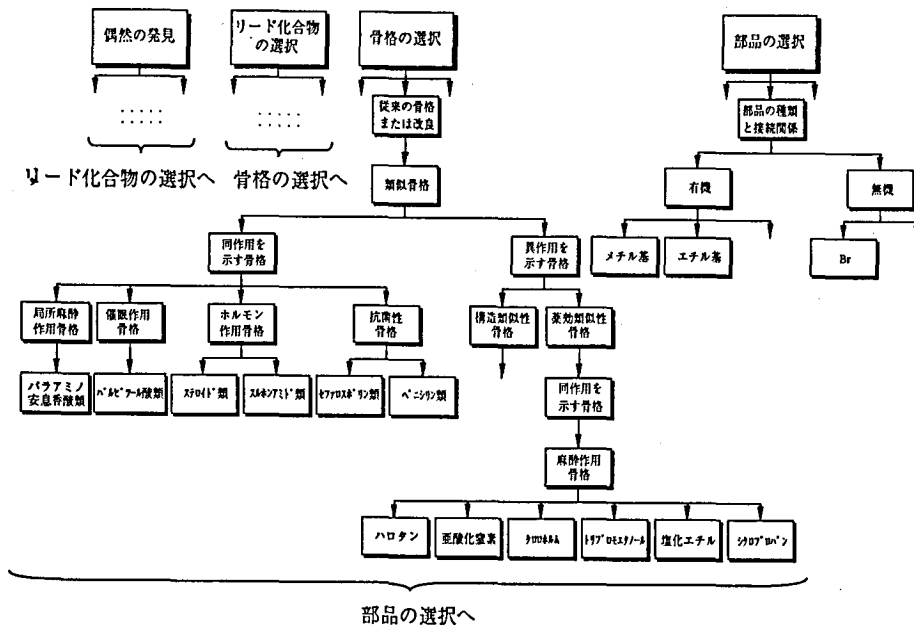


図6 ゴールの分類木の一部

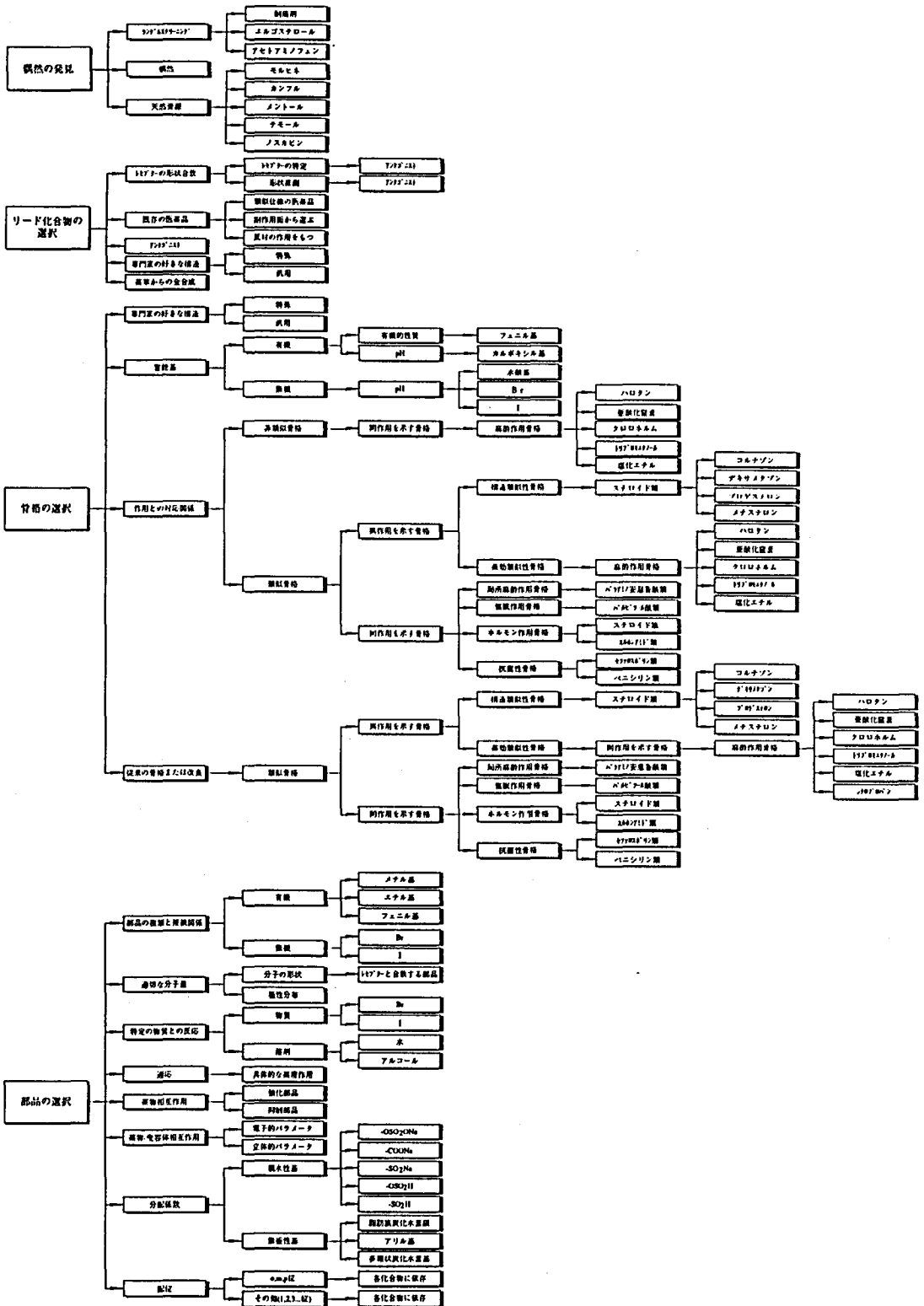


図7 ゴールの分類木

きる。後は使いながら知識ベースの知識を増やすだけである。

- 専門家自身の知識が体系化されているので、知識の再利用が可能となり、若手研究者に対して知識の伝達や支援や教育にも有効となる。また専門家自身が若手研究者の思考を把握するのにも役立つ。

3.3.2 キーワードの組合せによる設計知識獲得

KAMの知識獲得手法はゴールの分類木作成という点で大きく2つに分かれている。1つは分類木作成に必要なキーワードの獲得、もう1つが本節で述べるキーワードを用いた医薬品設計知識の獲得である。

ゴールの分類木が作成されたとき、筆者はKAMを以下のインタビュー手法に変更したものに構築し直して知識獲得を行っていく。

分類木において、ルートからあるリーフまでのパス上に存在するリーフ以外のノードが、そのリーフに対してのキーワードである。つまり、専門家が選択してIDDEX-IIに与えた化合物がこの分類木のリーフに存在すれば、IDDEX-IIは専門家がそのリーフより上位のノードに記述されたキーワードを観点として選んだと推測することができる。従ってそのキーワードに基づ

いてインタビューすれば、従来より容易に知識獲得が可能となる。つまり本手法を用いることにより、医薬品設計知識の獲得は個々の化合物をインスタンスとして分類木のリーフに蓄えた時点で自動的に完了する。

該当するキーワードがないときは新たにキーワードや理由を入力してもらう必要があるが、本研究の知識獲得手法は、新しい観点としてのキーワードを得る場合と事例を該当する知識に当てはめる場合に整理できる。前者は真の意味での知識獲得であり、後者は事例獲得といえることができる。

3.4 知識運用

本稿で提案した手法により獲得された医薬品設計知識を、特定の状況に利用しようとするとき、これを運用する知識がないのでうまく利用できない場合が多い。そこで本研究では、このような運用知識を導入し、設計知識を運用する目的で知識運用モジュール (KBMM: Knowledge Base Management Module) を構築している。図8にKBMMの概念図を示す。

KBMMは、本来のKAMの利用で得られたキーワードの組合せである医薬品設計知識を運用するモジュールである。このモジュールの役割は運用知識を用いて利用すべき設計知識を選

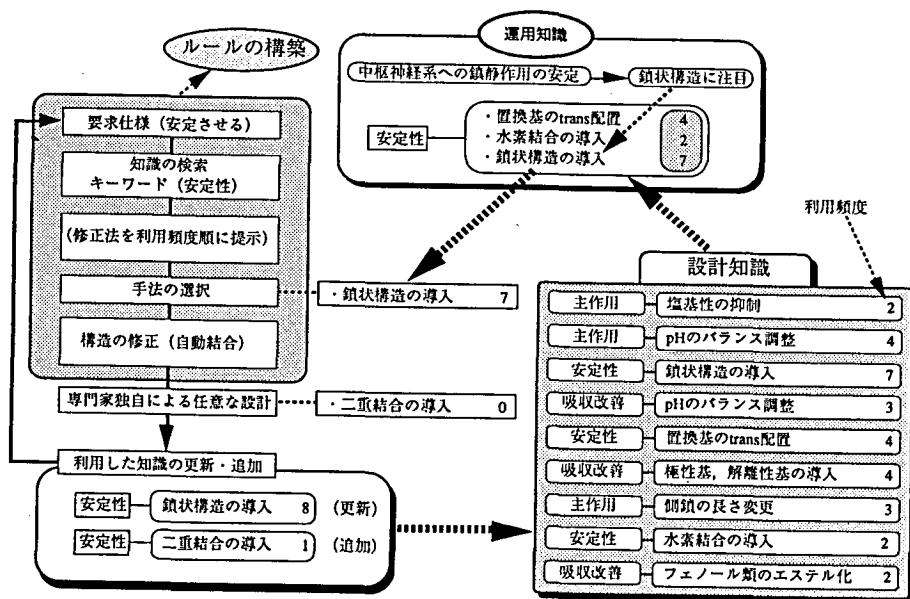


図8 知識運用モジュールKBMMの概念図

び出すことである。運用知識は仕様と設計手法とが未対応なものを結びつけるための知識である。例えば図8において中枢神経系に対する安定な鎮静薬を設計しようとしたとき運用知識は図中右上にある、

中枢神経系への鎮静作用の安定 → 鎖状構造に注目

がこれにあたる。この知識を用いて、あらかじめ安定性のキーワードで検索された3つの設計知識からこれに該当するのを選択すればよい。その結果、この3つの設計知識の候補の中では「鎖状構造の導入」が用いるべき設計知識として選ばれる。このときその鍵となるのが医薬品設計知識の構成要素である「状況」である。KBMMはこの状況を基に適切な運用知識を用いて、上記のように利用すべき医薬品設計知識を選び出す。

ただし、複数の運用知識が発火して複数の設計知識が選択されたり、適切な運用知識がなく設計知識が定まらない場合は設計知識の利用頻度を用いる。図8では各知識の右側に付加された数字がこれにあたる。あらかじめ獲得された知識に、状況に合わせた利用頻度を付加してDDKB内に蓄積しておけば、適切な運用知識が存在しない場合は、その状況における頻度の高いものから順に利用される。図8では「鎖状構造の導入」が7回と最も多いので、頻度であればこれを利用することができ、利用後頻度を1つ増やして更新する。

また特に利用頻度の高い設計知識は、関連性の高い知識としてその状況と結びつけて運用知識として利用することができる。もちろん専門家自らが行った設計に関してもKAMの利用により獲得し蓄積していく。例えば図8では「二重構造の導入」がこれにあたる。このことよりIDDEX-IIを用いる度に、仕様と設計手法の関連性を高めていくことが可能となる。

3.5 現状

現在筆者は、知識獲得を効率的に行うため、KAMによって得られた文章からキーワードを生成して構築した図7のゴールの分類木の拡張

中である。今後、文章が蓄積されキーワード解析が進み、分類木が大きくなるにつれ、専門家が説明が困難な設計においても、この手法によってその理由付けが行うことができると考えている。

現在、IDDEX-IIの利用を通じて約40の文章を収集し、そこから約60のキーワードを抽出している。

また今後の研究課題としては、本手法によって得られた分類木を用いて、専門家が行う推論を推測したり、候補を提案していくことが挙げられる。

4. 分類木を用いた設計支援

本研究で提案した知識獲得手法を用いて得られたゴールの分類木は専門家の思考を体系化したものであるから、この木を用いて専門家に対して設計の提案を行うことが可能となる。以下では、骨格選択と部品選択の場合を例に挙げて、ゴールの分類木を用いた設計支援について述べる。

(1) 骨格選択

IDDEX-IIにリード化合物が入力として与えられると、専門家はその化合物における骨格を選び出そうとする。このとき専門家は以下の2つに大別される方針で設計を進めている。

- (a) ある化合物を特定の作用を持つ薬物となるように骨格を同定する。
- (b) ある薬効を持つ化合物の作用の強さを変化させる。

(a)(b)はそれぞれ lead evolution と lead optimization に対応している。(a)はその化合物が薬理作用をもつかどうかにかかわらず、特定の薬物に設計していく場合である。この化合物がすでに何らかの薬効を示しているなら、骨格を導出する事ができるが、何か別の医薬品として設計するときには、その観点にとらわれず骨格を選び出さねばならない。このような場合、IDDEX-IIは分類木を利用して専門家が選んだ骨格から専門家が求める薬理作用を推測する。

例えば選び出した骨格がパラアミノ安息香酸類に含まれるのであれば、IDDEX-IIは図6よりこの骨格は局部麻酔作用を示すものということ推測し、以後の設計でこの作用を発現させるように分類木を用いて候補を提案することができる。またパラアミノ安息香酸類という同種の構造を選び続けることに専門家が限界を感じたのであれば、図6より類似作用でありながら全く別の構造であるハロタン等を選択することにより、設計の幅を広げることができる。

(b)は薬効が既知のリード化合物に対してその作用の強さを変化させる場合である。専門家が骨格を選択する際に、IDDEX-IIが仕様に合わせて骨格となりうる部位を提案することができれば、冗長な選択肢を削除することが可能となる。そのためにはIDDEX-IIが仕様に記述された薬理作用と同じ作用を示す骨格を分類木から選び出し、その中でリード化合物に含まれるものを専門家に提示すればよい。例えば、仕様記述された薬理作用が抗菌性を促すものであれば、骨格としてセファロsporin類やペニシリン類のものが選択される。IDDEX-IIは、このような化合物が、そのリード化合物の骨格となりうるかどうか構造をマッチングすることにより判断することができる。もしこれらの種類の化合物が骨格となり得ないときは、この分類木において薬効に類似性が見られるが構造が異なるものを選び出し、同様に構造マッチングを行えばよい。

(2) 部品選択

リード化合物の骨格が同定されると、部品の選択となる。部品は主に医薬品における補助的な機能をもっている。従って骨格に対して、どの位置に何が接続するか接続するかという情報が機能発現に非常に重要な意味を持っている。例えば、接続する部品がメチル基からエチル基に置き換わることによって、ある特定の薬物の主作用が向上することがある。このようないくつかの観点から部品を整理しておけば、骨格と仕様から候補部品の推測や提案が可能となる。

以上のようにゴールの分類木を用いることにより、専門家の設計行為を予測し、何らかの提

案を行うことが可能となる。

5. むすび

本稿では、知的医薬品設計エキスパートシステムIDDEX-IIに導入された設計知識獲得機能を中心に述べた。

IDDEX-IIは、共同研究者であった大阪大学産業科学研究所の医薬品設計の専門家に、現在実用されている。現在は、中枢神経系に作用する新薬を開発すべく同種の薬物数十種類を基にこれを分解して部品獲得を行い、これと並行して専門家より得られた文章から共通するキーワードを抽出し、それを基に設計のゴールを解析し一般化する作業を行っている段階である。キーワード解析によって得られたゴールの分類木は専門家がつ設計知識の体系と見ることができ、この分類木のリーフに化合物を蓄えることにより、知識獲得が可能になる。

ただしこの手法は、ある程度の数のキーワードの抽出が必要であり、また新薬設計においては、過去の設計で得られたキーワードがそのまま利用できずいつもキーワード獲得ばかりを行わねばならないという可能性がある。そして特定の専門家に対してインタビューを行うということから、この生成されたゴールの分類木が他の専門家にとって利用しにくいことが考えられる。しかし、IDDEX-IIはユーザを特定の専門家に限定している[1][2]ので、その専門家の知識の体系化ができるという点は、従来にない長所である。また、ゴールの解析がある程度進めばそこから逆に専門家にとっての発想のきっかけとなることができると考えられる。

今後は、このキーワード解析を進めていき、専門家が明示的に説明できなかった知識を抽出していくように検討していく予定である。

IDDEX-IIは、Apple Computer Inc. のPower Macintosh 8100/80 AV上で、SYMANTECのTHINK Cを用いて構築されている。なおデータ構造の書式と、インタフェースの一部にCambridge Scientific ComputingのChem Draw Plusを用いた。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、貴重な御意見や資料を御提供頂いた大阪大学産業科学研究所溝口理一郎教授ならびに植田育男教授に感謝します。

本研究は、大阪大学産業科学研究所推進研究「知的材料設計と新素材の創出」の一部としてなされたものである。

参考文献

- [1] 岩井憲一：“知識工学的手法を用いた医薬品設計支援システムに関する研究”，大阪大学博士論文，1995。
- [2] 岩井憲一，関谷正明，野村康雄，植田育男，溝口理一郎：“知的医薬品設計エキスパートシステム IDDEX”，情報処理学会論文誌，Vol. 35, No. 7, pp. 1270-1281, 1994。
- [3] 岩井憲一，金田彌吉，植田育男，溝口理一郎：“知的医薬品設計エキスパートシステム IDDEX について”，1991年度人工知能学会知識ベースシステム研究会，SIG-KBS-9104-18, pp. 57-64, 1992。
- [4] 関谷正明，岩井憲一，野村康雄，金田彌吉，植田育男，溝口理一郎：“IDDEX (Intelligent Drug Design EXpert) における医薬品設計知識の獲得とその利用”，情報処理学会第46回（平成5年度前期）全国大会，2D-6, 1992。
- [5] 関谷正明，岩井憲一，野村康雄，植田育男，溝口理一郎：“スクラップ&ビルド法に基づく新薬設計支援システム IDDEX の開発 IDDEX (Intelligent Drug Design EXpert)”，情報処理学会第92回人工知能研究会，人工知能92-4, pp. 31-40, 1994。
- [6] 山川浩司，金岡祐一，岩澤義郎：“新版メデイシナルケミストリー”，講談社サイエンティフィク，1987。
- [7] 高木敬次郎，小澤光：“薬物学”，南山堂，1989。
- [8] 藤田稔夫：“化学増刊107 構造活性相関とドラッグデザイン”，化学同人，1986。
- [9] Kass and Leake: “The Art of Artificial Intelligence: Themes and case Studies of Knowledge Engineering”, Proc. of the 5th International Joint of Conference on Artificial Intelligence (IJCAI'77), pp. 1014-1029, 1977.
- [10] “CSC Chem Draw User's Guide”: Cambridge Scientific Computing, Inc., 1992.