

氏 名	スチャダ ワンチャナ Suchada Wanchana
学位の種類	博士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 531 号
学位授与の日付	平成 15 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学 研究科 医療薬科学 専攻
学位論文題目	Quantitative structure/property relationship modeling of pharmacokinetic properties using genetic algorithm-combined partial least squares method (遺伝的アルゴリズムと部分最小二乗法を利用した薬物動態学的特性の定量的構造特性相関モデリング)
論文調査委員	(主 査) 教授 橋 田 充 教授 高 倉 喜 信 教授 川 寄 敏 祐

### 論 文 内 容 の 要 旨

コンビナトリアルケミストリーとハイスループットスクリーニングの導入により、医薬品探索研究が非常に進歩している。しかしながら、ハイスループットスクリーニングでは、多くの場合標的分子に対する結合性のみが評価されるため、吸収や代謝など薬物動態学的特性に問題を抱える化合物が数多く生み出され、前臨床や臨床試験において脱落してしまうのが現状である。これを回避しより効率的な創薬研究を推進するためには、医薬品分子の構造から体内動態特性を予測する方法論の確立が強く望まれる。しかしながら、リード最適化を目的とした通常の構造活性相関研究とは異なって極めて多様な化合物を対象としなければならない薬物動態学的特性のモデル化においては、包括的な構造活性相関解析法の開発が不可欠となる。そこで申請者は、多様で数多い分子構造記述子の中からモデル化に必要な記述子を効率的に探索する方法の確立を目的として情報科学の分野で組み合わせ最適化問題の解法として注目される遺伝的アルゴリズムを導入し、新しい多変量解析手法を提案した。次に、医薬品の経口吸収を決定する因子として、化合物の水への溶解度および消化管膜透過性に注目し、新しく開発した解析手法により各特性に対する予測モデルの開発を行った。さらに、薬物代謝酵素との相互作用を予測するモデルの開発にも本解析アプローチを応用し、代謝における薬物-薬物相互作用の発現を予測する方法論の確立を目指してその一端を解析した。以下、三章にわたって研究成果について論述する。

#### 第 I 章 遺伝的アルゴリズムと部分最小二乗法を組み合わせた多変量解析法 (GA-PLS 法) の開発

予測性に優れた構造活性相関モデルを得るためには、モデル化に用いる構造記述子を適切に選択することが重要である。通常この過程は試行錯誤的に行われるが、多数の記述子の中から最適な組み合わせを探索することは極めて困難である。そこで、この組み合わせ最適化問題を解く手法として遺伝的アルゴリズムに着目し、部分最小二乗法と組み合わせた多変量解析法 (GA-PLS 法) を考案した。なお、通常用いられる重回帰分析法では説明変数間の共線性によって解が不定になることがあるので、この問題を解決するために部分最小二乗法を採用した。遺伝的アルゴリズムの適用にあたり、必要な記述子は 1、不要な記述子は 0 と定義して、記述子の組み合わせをバイナリー配列によって表現した。バイナリー配列でコードされる記述子の組み合わせに対して、部分最小二乗法によるモデル化を行い、クロスバリデーションで計算される予測相関係数を元にして各配列の優劣すなわち適合度を評価した。遺伝的アルゴリズムによる計算では、各世代における個体数を適当な数に設定し、適合度に応じた確率で 2 つの親配列を選びながら、交差・変異を行い、次世代の新しい個体を作成した。このとき設定した個体数になるまで操作を繰り返し、これを世代交代とした。

#### 第 II 章 GA-PLS 法を利用した経口吸収性に関する定量的構造特性相関モデルの開発

投与の簡便性、経済性などの理由により経口製剤は医薬品投与形態の第一選択であり、そのバイオアベイラビリティを決定する因子を予測することは極めて重要である。そこで、医薬品の溶出に関与する水への溶解度と消化管膜のモデルである Caco-2 細胞層透過性に関する予測モデルの開発を試みた。研究の遂行にあたり、211 化合物の溶解度および 73 化合物の

Caco-2細胞透過性に関するデータを文献より収集するとともに、各化合物の構造記述子として2次元構造式からトポロジカルインデックスを計算した。GA-PLS法によって構築された予測モデルに対してLeave-some-out法によるクロスバリデーションを行ったところ、予測相関係数 (Predictive  $q^2$ ) は、溶解度モデルに関して0.785、膜透過性モデルに関して0.681となり、非常に良好な予測モデルが得られた。さらに、ペプチドトランスポータによって輸送される $\beta$ ラクタム系抗生物質のCaco-2細胞層取り込みを同様な方法によってモデル化したところ、代表的な3次元構造活性相関解析法であるComparative Molecular Field Analysis (CoMFA)法よりも優れた予測精度を与えた。トポロジカルインデックスによる方法では、論理的な分子設計に関する情報を適用できないものの、計算が簡便で大量のスクリーニングが可能であるという特徴があり、かつ十分な予測性が保障されることから、ライブラリー設計には極めて有効であると思われる。

### 第三章 リコンビナント薬物代謝酵素CYP3A4との相互作用に関する構造特性相関モデリング

薬物代謝レベルにおける競合的阻害作用が臨床問題となる薬物-薬物相互作用の主要な原因の一つとなっていることから、P450酵素のなかで、最も多くの薬物代謝に関係する分子種であるCYP3A4に対して構造特性相関モデルの開発を試みた。基質として代謝によって蛍光を発する7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin (BFC)を用い、52個の化合物に対し、CYP3A4発現系マイクロソームでの代謝阻害効果を96穴マイクロプレートアッセイにより評価した。GA-PLS法を利用しながら、 $IC_{50}$ 値が計算できた44化合物に対してモデル化を行ったところ、クロスバリデーションによる予測相関係数が0.754の良好なモデルが得られた。また、 $IC_{50}$ 値予測において約25%の寄与率を示す部分最小二乗法の第1主成分は、化合物の分子量と良好に相関することも示された。

以上、本研究ではGA-PLS法を新規に開発し、各種薬物動態学的特性に対して良好な構造特性相関モデルを得ることに成功した。得られた成果は、医薬品探索研究における化合物ライブラリーの設計に対して極めて重要な情報を提供するものであり、創薬研究の効率化に大きく貢献するものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

近年、医薬品探索研究が非常に進歩しているが、活性のみを指標にしたハイスループット評価などでは、吸収や代謝など薬物動態学的特性に問題を抱える化合物が数多く選択され、結果として前臨床、臨床試験において脱落する化合物も多い。したがって、創薬研究を効率的に推進するためには、医薬品分子の構造から体内動態特性を予測する方法論の確立が強く望まれる。しかしながら、リード最適化を目的とした通常の構造活性相関とは異なり、極めて多様な化合物を対象とする薬物動態学的特性の予測においては、包括的な構造活性相関解析法の開発が不可欠となる。そこで申請者は、多様な分子構造記述子の中からモデル化に必要な記述子を効率的に探索する方法の確立を目的として、情報科学の分野で組み合わせ最適化問題の解法として注目される遺伝的アルゴリズムを導入し、新しい多変量解析手法を提案した。次いで、医薬品の経口吸収性決定因子として重要な化合物の水への溶解度および消化管膜透過性に対し、開発した解析手法により各特性に対する予測モデルの開発を行った。さらに、薬物代謝酵素との相互作用を予測するモデルの開発に対しても本解析アプローチを応用し、代謝における薬物-薬物相互作用の発現を予測する方法論の確立を試みた。

予測性に優れた構造活性相関モデルを得るためには、モデル化に用いる構造記述子を適切に選択することが重要である。通常、本過程は試行錯誤的に行われるが、多数の記述子の中から最適に組み合わせるのは極めて困難であるため、この組み合わせ最適化問題を解く手法として遺伝的アルゴリズムに着目し、部分最小二乗法と組み合わせた多変量解析法 (GA-PLS法) を考案した。水への溶解度と消化管膜のモデルであるCaco-2細胞層透過性に関する予測モデルの開発を目指し、211化合物の溶解度および73化合物のCaco-2細胞透過性に関するデータを文献より収集するとともに、各化合物の構造記述子として2次元構造式からトポロジカルインデックスを計算した。GA-PLS法によって構築された予測モデルに対してLeave-some-out法によるクロスバリデーションを行ったところ、予測相関係数 (Predictive  $q^2$ ) は、溶解度モデルに関して0.785、膜透過性モデルに関して0.681となり、非常に良好な予測モデルが得られた。また、ペプチドトランスポータによって輸送される $\beta$ ラクタム系抗生物質のCaco-2細胞層取り込みを同様な方法によってモデル化したところ、代表的な3次元構造活性相関解析法であるComparative Molecular Field Analysis (CoMFA)法よりも優れた予測精度を得た。さらに、多くの薬物の代謝に関係するP450酵素の分子種であるCYP3A4に対して構造活性相関モデルの開発を試み、マイクロソーム発現系

での代謝阻害活性を、GA-PLS法を利用して、 $IC_{50}$ 値が計算できた44化合物に対してモデル化を行った結果、クロスバリデーションによる予測相関係数が0.754の良好なモデルが得られた。

以上、申請者はGA-PLS法を新規に開発し、各種薬物動態学的特性に対して良好な構造活性相関モデルを得ることに成功した。得られた成果は、医薬品探索研究における化合物ライブラリーの設計に対して極めて重要な情報を提供するものであり、創薬研究の効率化に大きく貢献するものと思われる。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成15年8月27日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。