

(論文内容の要旨)

多くの医薬品は、リード化合物または既存の医薬品を起点に構造展開することで、すなわち基本骨格を維持したまま周辺フラグメントを化学構造変換することで、薬理作用の強化や多様化、副作用の軽減をはじめとした様々な最適化が行われてきた。この最適化には、医薬品化学者らの知識と経験に基づく医薬品開発戦略が集約されており、その戦略をバイオインフォマティクスによるアプローチによって計算機処理が可能な知識ベースへと変換することが本論文の目的である。

まず申請者は、KEGG DRUG に登録されている日本と米国で承認された医薬品の化学構造データから基本骨格を同定する解析を行った。具体的には、構造的指標だけでなく物理化学的指標も加味したフィンガープリントを独自に作成し、そのフィンガープリントを基に医薬品間の類似度を計算し、類似度で分類されたクラスターから複数の医薬品に共通に存在する部分構造を基本骨格として同定した。得られた基本骨格は、先行研究で提唱されている基本骨格と比較され、その結果、先行研究における基本骨格をより精密に分類した形で同定された。さらに、医薬品の化学構造から基本骨格を取り除くことによって周辺フラグメントの同定を行い、基本骨格と周辺フラグメントとの関係も明らかにした。その結果、周辺フラグメントの使われ方には偏りがあり、特定の周辺フラグメントが多用されること、基本骨格に依存して頻繁に化学構造変換される部位やその数、周辺フラグメントの種類が決まっていることを見出した。

次に申請者は、医薬品開発の歴史における構造展開の情報を化学構造変換パターンとして知識ベース化するための解析を行った。具体的には、医薬品開発の歴史を代謝パスウェイマップなどと同様の手法で描いた KEGG DRUG structure map から 255 個のドラッグペア (医薬品の構造変換が行われた前後のペア) を定義し、そのドラッグペアから 204 個の構造変換の情報を取り出し、フィンガープリントで表現された化学構造や物理化学的性質の変化をもとに 125 個の化学構造変換パターンに分類した。このパターンライブラリを用いた解析として、すべての医薬品を基本骨格毎に分類し、共通の基本骨格を持つ医薬品同士のすべてペアを考え、その各ペアから構造変換の情報を抽出し、ライブラリ中の化学構造変換パターンに一致するか評価し、一致するペアだけをドラッグペアとして定義した。このような手法によって、KEGG に既に登録されている structure map の再構築や、まだ登録されていない新規 structure map の予測を行った結果、いずれの解析においても有効な結果が得られた。

従来提唱されてきた薬らしさの指標 (drug-likeness) は、個々の化合物に対して定義されていた。一方、本論文における化学構造変換パターンは、個々の医薬品の骨格依存性を反映して定義されている。このことから、申請者は、本研究で知識ベース化した構造変換パターンライブラリが、今後の医薬品開発における構造展開のための指針のひとつとして有用である可能性を示唆している。

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、医薬品化学者らの知識と経験に基づく医薬品開発戦略を計算機処理が可能な知識ベースへと変換するというユニークな研究を行った。論文は2部構成になっており、まず既存の医薬品化学構造に共通に存在する部分構造を基本骨格として同定する解析を行い、続いて医薬品開発の歴史における構造展開の情報を化学構造変換パターンとして同定する解析を行った。

前半部の解析では、日本と米国で承認された医薬品の化学構造データから網羅的に基本骨格を同定する解析を行っている。これまでも医薬品の化学構造の類似度を基に、複数の化学構造に共通な部分構造を基本骨格として同定する解析は行われていたが、申請者の手法では共通部分構造を抽出する際、原子の種類や結合タイプが異なるヘテロ環化合物を区別し、異なる基本骨格として抽出しているため、先行研究で提唱されている基本骨格をよりも精密な分類になっている。また、基本骨格だけでなく周辺フラグメントにおいても同様の分類を行ったこと、さらに基本骨格と周辺フラグメントの関係を明らかにした点に新規性がある。その結果、周辺フラグメントの使われ方に偏りがあること、特定の周辺フラグメントが多用される傾向があること、基本骨格に依存して頻繁に化学構造変換される部位やその数、周辺フラグメントの種類が決まっていることなどが見出された。このような知識には、医薬品の化学構造変換を解析するための重要な知見が含まれていると考えられる。

後半部の解析では、医薬品開発の歴史における構造展開の情報を化学構造変換パターンとして知識ベース化する解析を行っている。もともとなるデータはKEGG データベースを利用しているが、構造変換前後のドラッグペアを定義したこと、そのドラッグペアから構造変換の情報を取り出し、化学構造や物理化学的性質の変化に基づいて化学構造変換パターンに分類したことは独自の解析である。分類されたパターンは、KEGG に登録されている structure map の再構築や、まだ登録されていない新規 structure map の予測に用いられ、いずれも有効な解析結果が得られている。これらの結果から、申請者が分類した化学構造変換パターンは、医薬品化学者らの知識や経験に基づく医薬品開発戦略を知識ベース化できていると言える。今後、この化学構造変換パターンを応用すれば、次世代の医薬品開発に活かせる指標となることが期待される。

本論文において申請者は、医薬品開発の歴史を反映した化学構造変換パターンの抽出を行い、医薬品化学者らの知識と経験に基づく医薬品開発戦略をバイオインフォマティクスによるアプローチによって計算機処理が可能な知識ベースへと変換することに成功している。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認められる。また、論文内容とそれに関連した試問の結果、合格と認めた。