

氏 名	ふじ 藤 原 しん 伸 いち 一
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 博 第 524 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 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	新しい情報科学的アプローチを利用した薬物の生体膜透過性予測に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 橋 田 充 教 授 高 倉 喜 信 教 授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

近年、創薬基盤技術の急速な進歩により、極めて数多くの医薬品候補物質が評価のために提供されるようになり、開発早期段階での迅速な有効性判定が要求される中で、薬物動態の予測は極めて重要な課題となっている。そのためには、薬物動態に関する大量のデータを収集・整理しながら、分子構造／薬物動態に関する知識ベースを構築する必要がある。これまで、このような定量的構造活性相関 (QSAR) 解析では、通常構造記述子と薬物動態との相関を、重回帰分析などの手法を用いて解析する方法が採られてきた。しかし、最近ではコンピュータハードウェアの進歩によって、ニューラルネットワークなどの情報科学的アプローチを QSAR 解析に応用することも可能となり、従来法では取り扱いが困難であった、複雑な薬物動態と分子構造との関係をシミュレーションできると期待される。そこで著者は、皮膚透過性及び Caco-2 細胞層透過性に関して、ニューラルネットワークを利用して薬物の構造記述子との関係を解析し、その有用性を示した。また、これまでに蓄積された実験データを最大限に活用するために、研究グループ間で変動の大きい、膜透過性に関する複数のデータセットから、それぞれの個別性を考慮しつつ、膜透過に関する潜在的な共通因子を抽出するデータマイニング法を開発した。

I. ニューラルネットワークを利用した薬物の皮膚透過性予測

経皮投与は肝臓や消化管での初回通過効果を回避できるなど多くの利点を有するため、経口投与に代わる薬物投与方法として注目を集めており、薬物の経皮吸収性を理論的に予測する方法論の開発が求められている。そこで、文献に報告のある92化合物について、分子軌道法により薬物分子の物性値を理論的に計算した上で、これらの構造記述子と皮膚透過性との関係をニューラルネットワークにより解析した。構造記述子としては、膜透過に関連すると考えられる双極子モーメント、分極率、水素結合受容性原子及び供与性原子の電荷の和を用いた。ニューラルネットワークを用いた解析では、重回帰分析の場合に比べて構造記述子と皮膚透過性との関係を精度よく解析できることが示された。さらに leave-one-out 法によりニューラルネットワークの予測性について解析を行ったところ、皮膚透過性の実測値と予測値との誤差は十分小さく、本法により未知化合物の皮膚透過性を精度よく予測できることが示唆された。

II. ニューラルネットワークを利用した薬物の Caco-2 細胞層透過性予測

医薬品候補物質の中には、消化管からの吸収が低く十分な薬理効果が得られないため、開発を断念せざるを得ないものも少なくない。したがって、合理的かつ効率的な経口投与製剤の開発を目指す上で、その消化管膜透過性を予測することは極めて重要である。そこで、ヒト消化管膜モデルとして汎用される Caco-2 細胞層での薬物透過性について、文献に報告された87化合物のデータに対し構造記述子との関係をニューラルネットワークにより解析した。モデルの予測性について leave-one-out 法により解析したところ、ニューラルネットワークでは、構造記述子の一次項だけからなる線形回帰式や構造記述子の二次項や交差項を考慮した回帰式と比べて予測誤差が小さく、構造記述子と Caco-2 細胞層透過性との関係の解析において本法の有用性が示された。さらに、経口薬として臨床で用いられている薬物の Caco-2 細胞層透過性について、このニューラルネットワークモデルを利用して推定したところ、経口薬の大半が高い膜透過性を有していることが明らかとなっ

た。

Ⅲ. データセット間相違のある生体膜透過性の定量的構造活性相関解析

Caco-2 細胞層透過性に関しては、しばしば研究グループ間で透過性の絶対値に変動が大きいという問題が指摘され、汎用性の高い QSAR モデルを構築するのは困難とされている。そこで、一連の Caco-2 細胞層透過性データセットに潜在する、共通の透過性因子の抽出を試みた。実際には、複数のデータセットに対して反復計算法を利用しながら、データスケーリングと層別重回帰分析を組み合わせて行い、共通の透過性因子と各データセットに固有の因子を同時に決定した。本法ではデータセット間に共通因子を仮定するため、モデルパラメータ数がデータセットを個別に解析する場合と比べて制限されるものの、Caco-2 細胞層透過性に関する予測誤差はほとんど変わらなかった。さらに、F 検定の結果、この両者の解析の間には有意な差が見られず、本法の妥当性が統計学的に示された。一方、データスケーリングをせずに解析した場合と比較したところ、本法を用いたほうが有意に誤差が小さく、Caco-2 細胞層透過性が研究室間で異なることが統計学的に証明された。また、本法を利用すれば、動物種の異なる皮膚透過性データセットから皮膚透過に関する共通因子を抽出することも示された。

以上、ニューラルネットワークを利用することによって、精度の高い皮膚透過性予測、ならびに Caco-2 細胞層透過性予測可能となることが示された。また、適切な数値計算法を利用してデータスケーリングを行うことによって複数のデータセットを同時に解析できるようになり、複数の研究グループにまたがる大規模なデータから本質的な構造活性相関を導ける可能性を示した。

これらの知見は、今後、医薬品開発の効率化を実現する上で極めて有意義なものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年、創薬基盤技術の急速な進歩により数多くの医薬品候補物質が評価に供されるようになり、開発早期段階での薬物動態予測が極めて重要となっている。そのためには、薬物動態に関する大量のデータを収集・整理し分子構造／薬物動態に関する知識ベースを構築する必要がある、これまで定量的構造活性相関 (QSAR) 解析で行われてきた構造記述子と薬物動態との相関を重回帰分析などの手法で解析する手法に対し、最近ではコンピュータハードウェアの進歩を背景にニューラルネットワークなどの情報科学的アプローチを応用した QSAR 解析が可能となっている。そこで著者は、皮膚透過性及び Caco-2 細胞層透過性に関してニューラルネットワークを利用して薬物の構造記述子との関係を解析すると共に、研究グループ間で変動の大きい複数のデータセットから個別性を考慮しつつ膜透過に関する潜在的な共通因子を抽出するデータマイニング法を開発した。

最初に、薬物の経皮吸収性を理論的に予測する方法論の開発を目指して、文献に報告のある92化合物について分子軌道法により薬物分子の物性値を理論的に計算し、これらの構造記述子と皮膚透過性との関係をニューラルネットワークにより解析した。構造記述子として膜透過に関連すると考えられる双極子モーメント、分極率、水素結合受容性原子及び供与性原子の電荷の和を用い、ニューラルネットワークを用いた解析により構造記述子と皮膚透過性との関係を重回帰分析よりも精度よく解析できることを示した。また、leave-one-out 法により予測性について解析し、実測値と予測値の誤差が十分小さく未知化合物の皮膚透過性を精度よく予測できることを示した。次に、薬物の消化管膜透過性の予測を目的に、ヒト消化管膜モデルとして汎用される Caco-2 細胞層での薬物透過性について87化合物のデータに対し構造記述子との関係を解析し、ニューラルネットワークでは構造記述子の一次項だけからなる線形回帰式や構造記述子の二次項や交差項を考慮した回帰式と比べて予測誤差が小さいことを証明した。

一方、Caco-2 細胞層透過性に関しては研究グループ間で透過性の絶対値に変動が大きく汎用性の高い QSAR モデルを構築するのは困難とされていることから、一連の Caco-2 細胞層透過性データセットに潜在する共通の透過性因子の抽出を試みた。複数のデータセットに対して反復計算法を利用しながら、データスケーリングと層別重回帰分析を組み合わせて行い、共通の透過性因子と各データセットに固有の因子を同時に決定した結果、データスケーリングをせずに解析した場合と比較して有意に誤差が小さいことを統計学的に証明した。また、本法を利用すれば、動物種の異なる皮膚透過性データセットから皮膚透過に関する共通因子を抽出することも示された。

以上、著者はニューラルネットワークを利用することによって、精度の高い皮膚透過性予測ならびに Caco-2 細胞層透過性予測可能となることを示し、また、適切な数値計算法を利用してデータスケーリングを行うことにより複数のデータセットを同時に解析でき複数の研究グループにまたがる大規模なデータから本質的な構造活性相関を導ける可能性を示した。これらの知見は、今後、医薬品開発の効率化を実現する上で極めて有意義なものと考えられる。

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2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。