

様 式 F - 7 - 1

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（令和２年度）

			機関番号	1 4 6 0 3
所属研究機関名称 奈良先端科学技術大学院大学				
研究 代表者	部局	データ駆動型サイエンス創造センター		
	職	准教授		
	氏名	宮尾 知幸		

1．研究種目名 若手研究

2．課題番号 20K19922

3．研究課題名 分子の三次元構造情報を利用した機械学習モデルに基づく分子設計手法の開発

4．補助事業期間 令和２年度～令和５年度

5．研究実績の概要

本研究における目的の一つは、「必要性を考慮した上で、分子構造の三次元情報を取り入れた分子設計手法を確立すること」であり、今年度は必要性検証と、複数の手法で分子構造生成器の実装を行った。必要性検証の部分では、分子構造の２次元情報を表現した記述子と３次元情報を表現した記述子、２種類の記述子の比較を、予測精度という観点で行った。ChEMBLデータベースに含まれる１０個マクロ分子に対しての阻害活性(p*K*_i)を低分子化合物の分子構造から予測した。予測精度をモデル構築に使用した化合物群、予測対象化合物群の多様性の観点から評価することで、データセットの性質（多様性）とモデルの精度との関係を明確にした。阻害定数の予測に関しては、２次元情報と３次元情報での予測精度に有意な差は見られず、評価モデルとしては分子の２次元構造のみで十分であった。一方で、活性値予測ではなく「活性があるかないかを予測する課題」に対しては、３次元分子表現の２次元分子表現に対しての優位性を複数のターゲットにおいて確認できた。特にトレーニングに含まれている化合物と骨格が異なる化合物を探索する際に有効であるという結果が得られ、モデルに基づく、合理的な活性化化合物の設計には、３次元分子表現が有用であること、活性値の予測にはどちらの分子表現であっても問題ないことの２つが結論となる。分子構造生成器では、Matched molecular pair に基づく手法、Recurrent neural networkによるSMILES（文字列）生成モデル、分子フラグメントを組み合わせる手法、の３種類の構造生成器を実装した。動作確認や生成された分子構造の特徴を定性評価した。今後は定量評価を行うこと、研究ももう一つの目的である「統合モデルの構築」について取り組む予定である。

6．キーワード

定量的構造活性相関 分子表現 構造記述子

7．現在までの進捗状況

区分 （２）おおむね順調に進展している。

理由
本研究の目的の一つである、「定量的構造活性(物性)相関(QSAR/QSPR)モデルや深層学習に基づく分子設計の適用範囲の明確化」に取り組み、分子構造から阻害定数(p*K*_i)を予測するモデルでは、分子構造の３次元情報は２次元情報と比較して優位性が存在しないことを明らかにした。また、分子構造生成器として、Matched molecular pair に基づく手法、Recurrent neural networkによるSMILES（文字列）生成モデル、分子フラグメントを組み合わせる手法、の３種類の構造生成器を実装した。

2 版

8. 今後の研究の推進方策

以下の流れで来年度の研究を行う。

1. ChEMBLデータベースから、人間を対象としたデータ数が多い上位約10種類のタンパク質に対しての活性化化合物データを利用して、モデルの構築、モデルの逆解析による分子設計を行う。構造生成器として、すでに実装した3種類の構造生成器を利用する。活性値予測モデルに加え、活性・非活性識別モデルを利用した構造生成を実施し、生成された化合物の妥当性をテスト化合物との類似性の観点から評価する。
2. 複数の統計モデル統合手法の開発と適用範囲の把握を行う。異なるAssayの情報を統合する効果を、ChEMBLの阻害定数（IC50）値の予測を目的として検証する。この検証は活性値予測であるので、回帰モデルを構築することになり、複数のAssayからなるIC50値を利用することで、対象とするAssayでの予測精度の変化を観察する。加えて、Ames変異原性テストによる毒性データセット、ChEMBLから抽出するシトクロムに対する代謝毒性データセットを利用した「毒性でない化合物」を提案することは可能かどうかを、データセットの重なり具合の観点から定量的に評価する。

9. 次年度使用が生じた理由と使用計画

次年度使用額が無いため、記入しない。

10. 研究発表（令和2年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Akinori, Miyao Tomoyuki, Jasial Swarit, Funatsu Kimito	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparing predictive ability of QSAR/QSPR models using 2D and 3D molecular representations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Computer-Aided Molecular Design	6. 最初と最後の頁 179 ~ 193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10822-020-00361-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤彰准, 宮尾知幸, Swarit Jasial, 船津公人
2. 発表標題 二次元分子表現と三次元分子表現を用いたQSAR/QSPRモデルの予測能力の比較
3. 学会等名 第43回ケモインフォマティクス討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

1 1 . 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件 / うち取得0件）

1 2 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

1 4 . 備考

-