2P048

制限付き多次元尺度構成法の開発と創薬への応用

(岡山大院・医歯薬)　○真銅隆至、永松朝文

1.緒言

計量心理学などの分野で発展してきた多次元尺度構成法(MDS)は要素間の非類似度または類似度を基に「似ている要素を近くに、似ていない要素を遠くに」低い次元の空間上に配置する手法である。一方で創薬に用いられる構造活性相関は「構造が似ている化合物は活性値も近い」と云うアイデアに基づいている。そこでMDSを用いて化合物を高々3次元空間上にマッピングし視覚化する事は創薬に於いて有効な手法と言える。しかし、従来の MDS で3次元空間内に布置した際には、医薬品の合成戦略としてどの方向に化合物を展開していけば良いのか分かりづらいと云う欠点がある。

一方、現在用いられている重回帰分析による定量的構造活性相関 (QSAR) は視覚的な理解が出来ずわかりづらく、3D-QSARの一種である CoMFA は構造活性相関を視覚化する事は可能であるが分子全体の性質である疎水性などの活性に与える影響を考慮する事が難しい、と云う欠点がそれぞれにある。これらに対し我々が開発している制限付き多次元尺度構成法(RMDS)は、合成戦略としてどの方向に化合物を展開すればよいかが分かり易く視覚化可能である。また、分子の疎水性も考慮できると云う長所を持っており新たな構造活性相関の取り方として十分意義のあるものと考えている。

2.理論

RMDS は3次元空間内での原点からの距離を、創薬の際に最適化する事を目的とする活性値に対応させて多次元尺度を構成する理論である。この理論は構造活性相関の視覚化を目指しているので、Young-Householder の定理[1]の成立を確認し多次元尺度を構成すると云う手続きを踏まず、3次元空間内に化合物をマッピング出来ると仮定して導出する。

まず要素 A と原点 O を結んだベクトル $\vec{A} = (a_1 \quad a_2 \quad a_3)$、及び同様に $\vec{B} = (b_1 \quad b_2 \quad b_3)$ を考える。ノルムはそれぞれ $\|\vec{A}\|$、$\|\vec{B}\|$ と表記する。ここで2つのベクトルのなす角 θ はベクトル $\overrightarrow{B-A}$ を考える事により次式から与えられる。

$$\left\|\overrightarrow{B-A}\right\|^2 = \left\|\vec{A}\right\|^2 + \left\|\vec{B}\right\|^2 - 2\|A\|\|B\|\cos\theta$$

$$\theta = \arccos\left(\frac{\left\|\vec{A}\right\|^2 + \left\|\vec{B}\right\|^2 - \left\|\overrightarrow{B-A}\right\|^2}{2\left\|\vec{A}\right\|\left\|\vec{B}\right\|}\right)$$

ここで $\left\|\overrightarrow{B-A}\right\|$ の値として化合物間の非類似度を代入する。

非類似度 Δ_{AB} はQSARの重回帰分析の式

$$E = \alpha(\log P)^2 + \beta \log P + \gamma C + \varepsilon D + \ldots$$

($\log P$ は疎水性を示す指標、C、$D\ldots$ はQSARの説明変数として用いた値)

から次の様にして算出する。

$$\Delta_{AB} = f\left(|\alpha|\left|(\log P_A)^2 - (\log P_B)^2\right| + |\beta||\log P_A - \log P_B| + |\gamma||C_A - C_B| + |\varepsilon||D_A - D_B| + \ldots\right) = f(E)$$

ここで

$$|\alpha|\left|(\log P_A)^2 - (\log P_B)^2\right| + |\beta||\log P_A - \log P_B| + |\gamma||C_A - C_B| + |\varepsilon||D_A - D_B| + \ldots = E$$

である。

重回帰分析は TinyQ [2]を用いて行った。

Δ_{AB} は $f(E)$ の E を直接代入する、若しくは定数倍してから代入した場合

$-1 \le \cos\theta \le 1$ を満たさない事が有るので $-1 \le \cos\theta \le 1$ を満たす様に Scaling Function を導入する。また、そのScaling Functionの種類も複数考えられるが、ここでは

$\Delta_{AB} = \lambda * E^{\mu}$ を考える。

λ、μ は $-1 \le \cos\theta \le 1$ を満たす様に変えていく変数である。

これらの手続きで θ を求めると、多次元尺度の構成は球面上に要素を配置して、後に原点からの距離を実験値に置き変えれば良い。

球面上にストレスを布置する多次元尺度構成法は Cox & Cox によって研究がなされており、既にプログラム化もされている[3][4]。

結果の可視化には分子描画プログラムCG [5]を用いた。

解析結果の詳細について当日報告する。

参考文献

[1] G. Young and A. S. Householder; Discussion of a set of points in terms of their mutual distances; *Psychometrika*, **3**, 19-22 (1938)

[2] 村上英吾 http://homepage.mac.com/eigom/TinyQ/TQ.html

[3] Trevor F Cox and Michael A. A. Cox; Multidimensional SCALING ON A SPERE; *COMMUN. STATIST.-THEORY METH.* **20**, *2943-2953 (1991)*

[4] Trevor F Cox and Michael A. A. Cox; Multidimensional Scaling; CHAPMAN & HALL (1994)

[5] K. Tamagake, 岡山大学薬学部