

In silico 高速／仮想スクリーニング

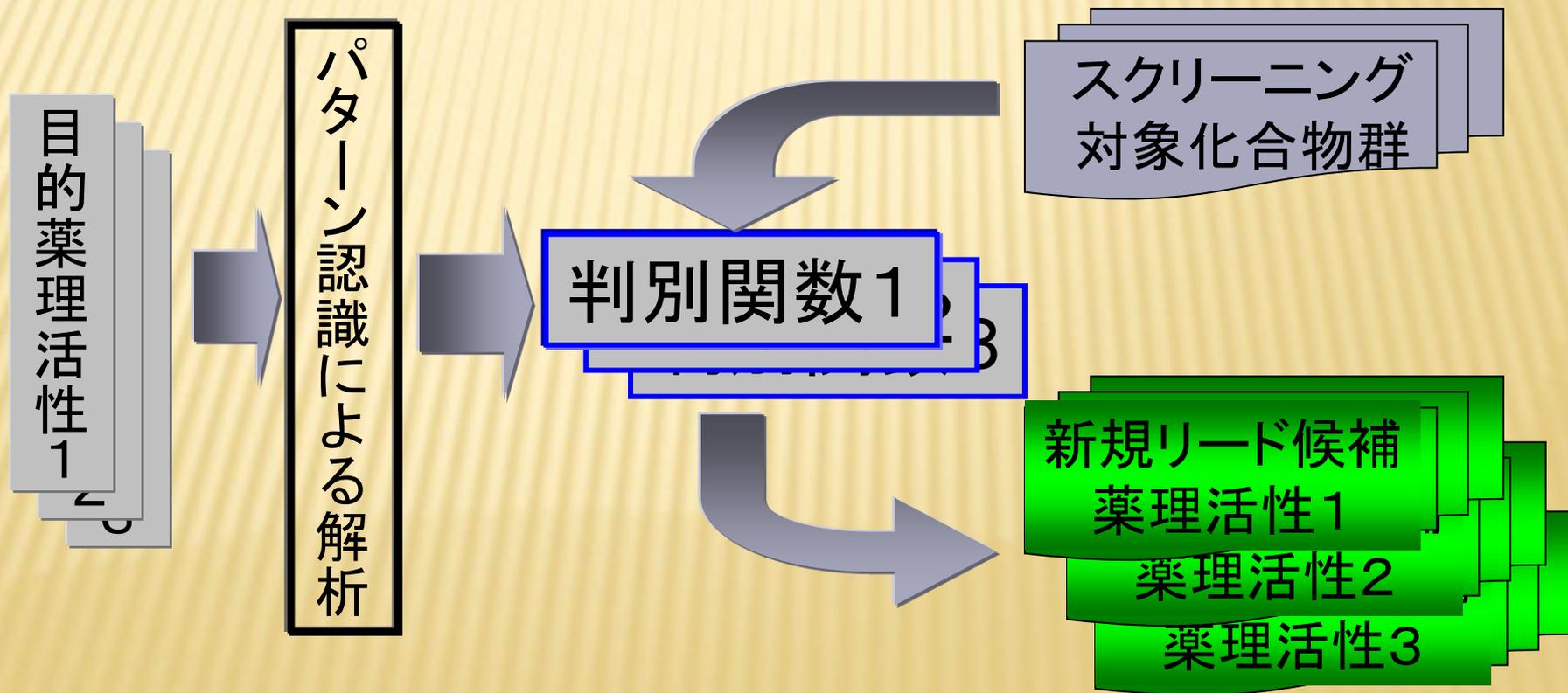
マルチカテゴリー予測
(Multi-category Prediction)

湯田 浩太郎

マルチカテゴリースクリーニング実施目的 (Multi Categorized Screening)

■ 実施目的

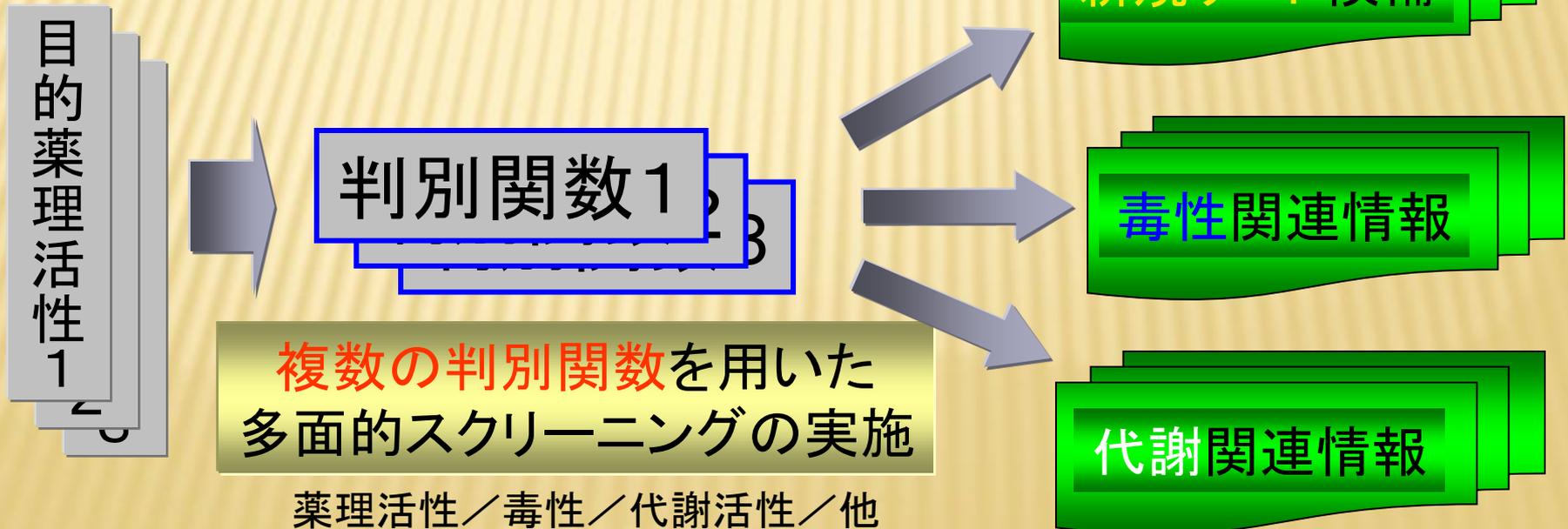
1. 複数薬理活性／毒性／他の同時チェックと新規リード化合物発見
2. 複数薬理活性を示す多目的ドラッグの発見
3. 目的外の新規薬理活性や毒性／代謝活性等の発見



マルチカテゴリースクリーニング実施原理 (Multi Categorized Screening)

複数薬理活性、毒性、代謝、他の同時スクリーニングによる
多面的、かつ包括的探索の実施

■ 実施原理



マルチカテゴリースクリーニング実施事例

5種類の薬理活性に関する同時スクリーニング

1. CCK-A (Cholecystikin-A) 受容体拮抗剤; Malonamide誘導体、急性膵炎治療薬
2. Ca^{2+} 遊離抑制作用; 1,5-benzothiazepine誘導体、降圧薬、抗狭心症薬
3. 抗潰瘍作用; 4-Bis[(aminoalkyl)amino]-9,10-anthracenediones誘導体
4. 抗菌作用; Quinolone誘導体
5. 抗アレルギー作用; Imidazo誘導体

薬理活性スクリーニング対象化合物群 (化合物ライブラリー)

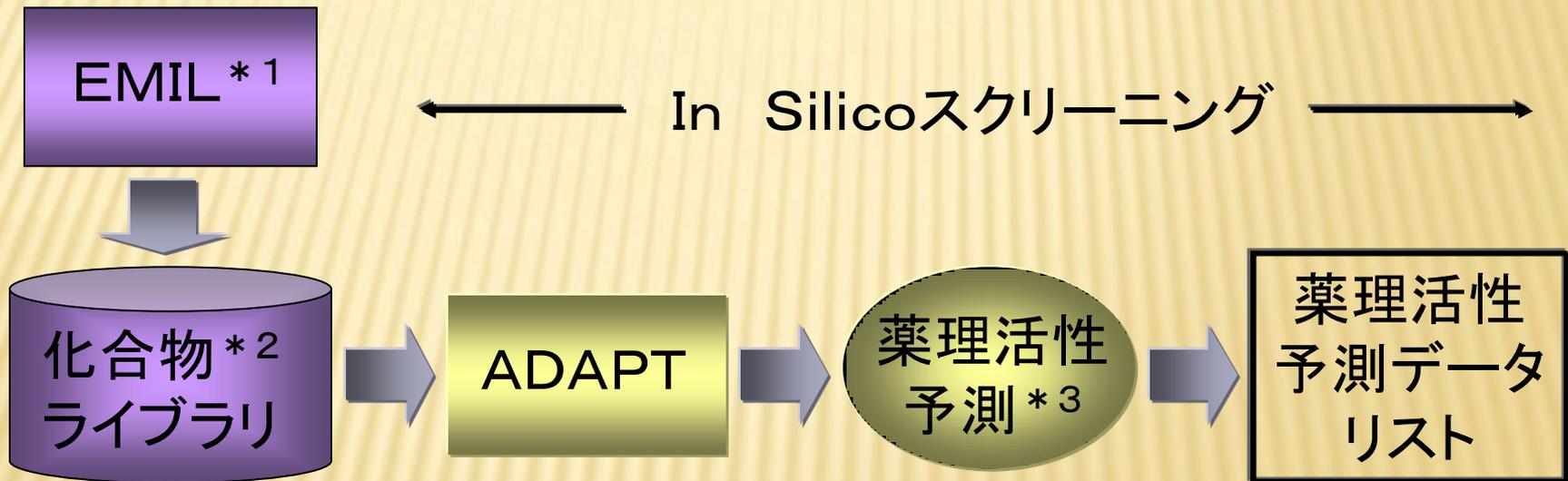
人工知能システムEMILを用いて創出された、バイオアナログウス化合物群

薬理活性スクリーニング (多変量解析／パターン認識手法)

データ解析支援システムADAPTを用いて5種類の活性スクリーニングを行った

マルチカテゴリースクリーニング実施の流れ

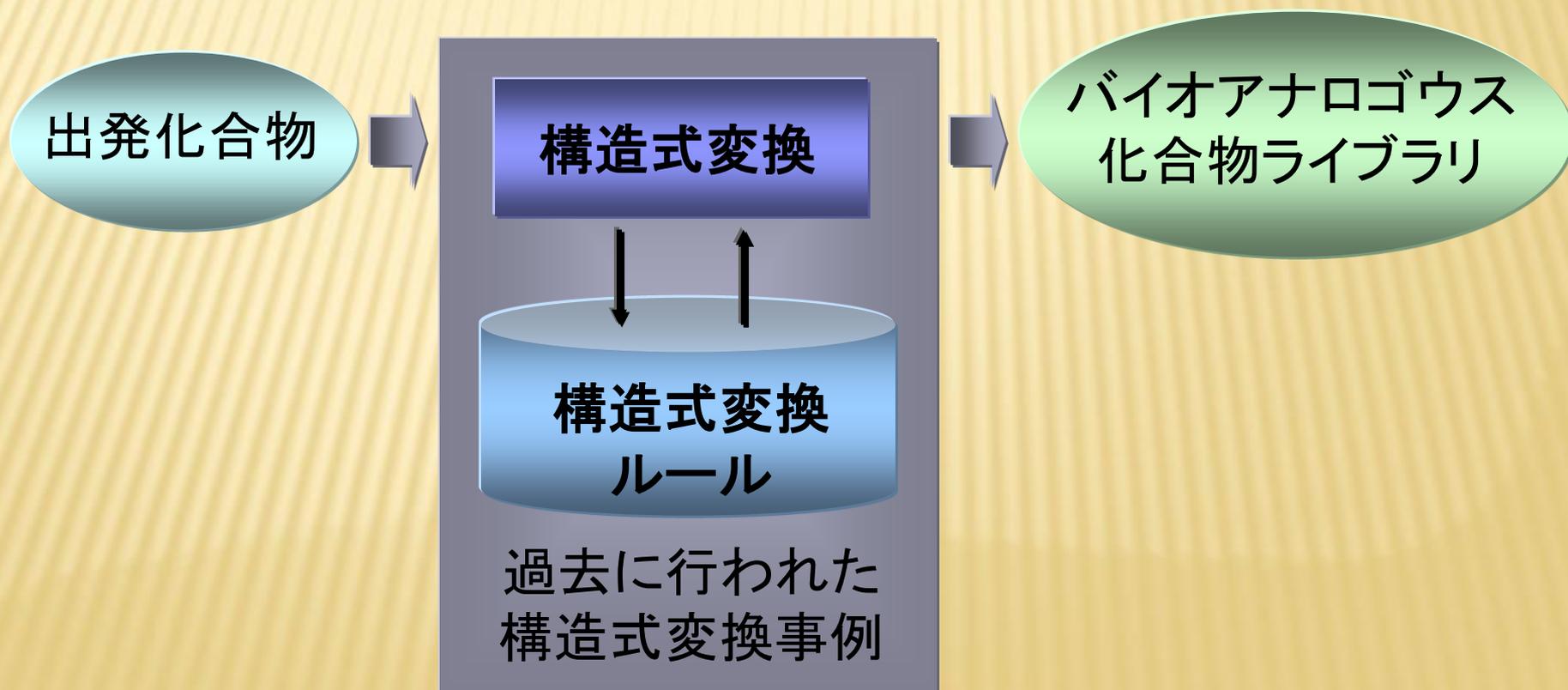
化合物ライブラリ構築 (バイオアナログ化合物)



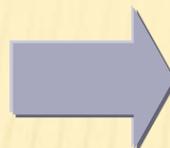
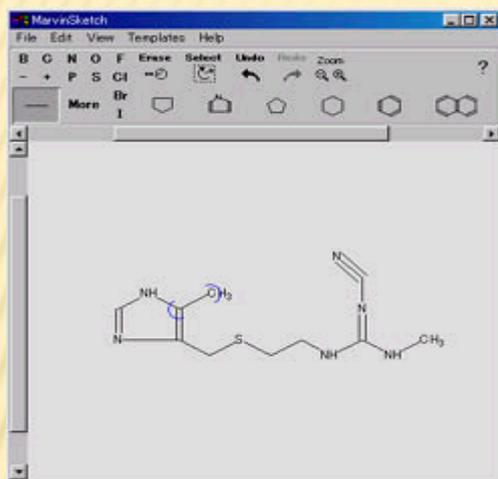
- * 1) EMIL; 医薬品変換ルールによるバイオアナログ化合物創出プログラム
- * 2) ここでの化合物群は、バイオアナログ化合物群となる
- * 3) 複数の薬理活性、さらには毒性予測や代謝活性予測等も同時実施可能である

EMILシステム(人工知能システム)の機能と流れ

- 過去に行われた医薬品や農薬等の構造変換事例に従って、新たにバイオアナログウス化合物群を創出するプログラム



EMILシステムの流れ図



EMIL - Overview

SMP	Name A	Number A	Name B	Number B
TM	erythroline		erythroline	
TC	erythroline	01-14100		
TD	erythroline		erythroline	
TE	erythroline		erythroline	
TF	erythroline		erythroline	
TH	erythroline		erythroline	
TI	erythroline		erythroline	

Substructure A: CN=C(N)C=O (A1, A2)

Substructure B: CN=C(N)C#N (A1, A2)



過去の構造変換ルールの適用
医薬品／農薬

バイオアナログウス
化合物群

化合物1

化合物2

化合物3

化合物4

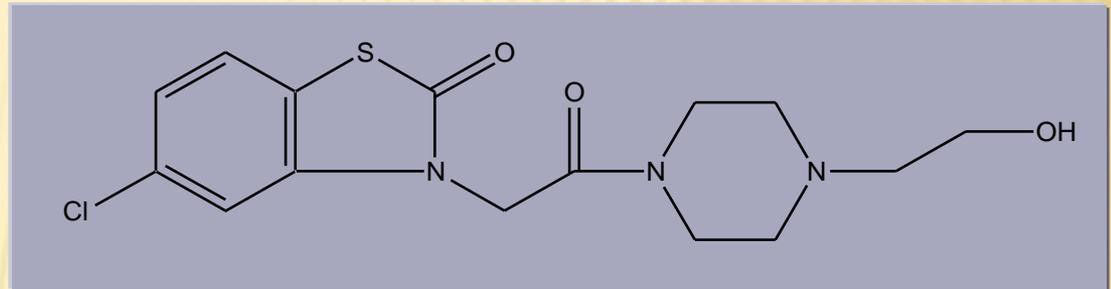
化合物1-1

化合物1-2

EMIL実行上での初期化合物と創出化合物群

■ 出発化合物構造式

Tiaramide
(Antiasthmatic, Anti-inflammatory)



■ 適用した構造式変換ルール

医薬品関連変換ルール

■ 変換結果

第一次変換出力構造式数 78化合物

第二次変換出力構造式数 76化合物

(第一次変換化合物中の1化合物を出発化合物とした)

化合物活性スクリーニング結果 (1)

1. CCK-A (Cholecystokinin-A) 受容体拮抗剤; Malonamide誘導体、急性膵炎治療薬
2. Ca²⁺遊離抑制作用; 1,5-benzothiazepine誘導体、降圧薬、抗狭心症薬
3. 抗潰瘍作用; 4-Bis[(aminoalkyl)amino]-9,10-anthracenediones誘導体
4. 抗菌作用; Quinolone誘導体
5. 抗アレルギー作用; Imidazo誘導体

化合物ID	活性1	活性2	活性3	活性4	活性5	活性総数
1	×	○	○	○	○	4
2	×	○	○	○	○	4
3	○	×	×	×	×	1
4	×	×	○	○	○	3
5	×	×	○	○	○	3
6	×	×	○	○	○	3
7	×	×	×	○	○	3
8	×	×	×	○	×	1
9	○	×	○	○	×	3
10	○	×	○	○	○	4
:	×	×	○	○	○	3
:						

■ 活性単位の出現率

活性1	○	57	×	98	36.8%
活性2	○	59	×	96	38.1%
活性3	○	103	×	52	66.5%
活性4	○	96	×	59	61.9%
活性5	○	109	×	46	70.3%

■ 活性総数による化合物の分布

活性出現数:	5	10	化合物	
	4	32	化合物	94 化合物
	3	52	化合物	
	2	35	化合物	
	1	21	化合物	61 化合物
	0	5	化合物	

まとめ:

□マルチカテゴリー予測 (Multi-category Prediction)

複数薬理活性を同時に高速／仮想インシリコスクリーニング実施

今後の予定:

インテグレートド高速／仮想インシリコスクリーニング

薬理活性およびADME-Toxを同時に実施する
高速／仮想インシリコスクリーニング

高速／仮想インシリコスクリーニングデータを用いたドラッグデザイン

インシリコスクリーニングから出てくる大量のスクリーニングデータを
データマイニング等による解析を行い、新規のリード候補化合物
導入に導く