

REINVENT インターフェースの紹介

低分子の生成モデルである REINVENT¹⁾ は、近年注目されているディープ・ニューラル・ネットワークの技術を創薬研究に取り入れた応用事例として注目されています。MOE の REINVENT インターフェース (I/F) では、MOE 上から REINVENT を実行するための使いやすい GUI と、強化学習の評価関数として使用できる MOE のさまざまな機能を提供します。REINVENT I/F は、MOE のアドオンプログラム共有サイトである SVL Exchange から入手できます。本稿では、REINVENT の概要と REINVENT I/F の機能や使用例について紹介します。

REINVENT の概要

REINVENT は、プログラミング言語 Python で実装された Recurrent Neural Network (RNN) に基づく SMILES 生成モデルです。SMILES は、分子の化学構造の表記法の一つで、図 1 のように文字列で記述します。REINVENT では化合物ライブラリーを用いて教師あり学習されたモデルをフィンガープリント類似度や活性予測モデルなどの評価関数を取り入れた強化学習によってさらに調整することができます。

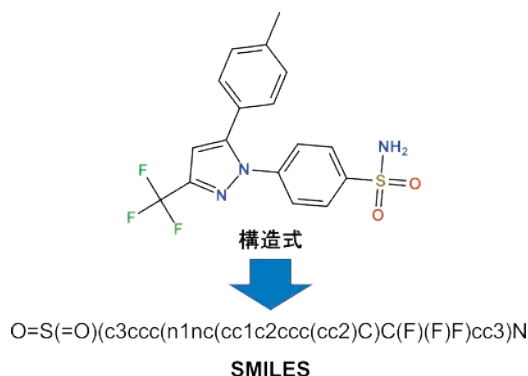


図 1. 構造式 (上) とその SMILES (下) の例

RNN の教師あり学習

RNN とは、時系列データを扱うように拡張したニューラルネットワークです。主に、自然言語処理で用いられています。RNN では、一つ前の隠れ層の出力が次の入力の一部となり、次の出力に影響を与えます。図 2 は、RNN の教師あり学習を示したものです。例えば、 X_0 から X_4 で構成された配列を教師あり学習するとします。このとき、 X_0 は開始の記号で X_4 は終了の記号です。 X_0 を最初の入力として与えると、次の要素の確率分布が得られます。図 2 では、正解の X_1 の確率を出力として示しています。ここで得られる隠れ層の出力 (図 2 の右向きの矢印) が次の X_1 とともに入力として用いられます。この計算ステップを最後の X_4 の確率分布が得られるまで繰り返されます。教師あり学習では、正解の要素の確率の対数とにマイナスをつけたものを損失関数として定義し、これを最小化するように RNN の重み (W) やバイアス (b) といったパラメータを最適化します。REINVENT においては、ここで示した配列が SMILES に対応します。SMILES の生成過程では、各計算ステップで得られる確率分布に基づいて要素 (SMILES を構成する文字) がサンプリングされます。

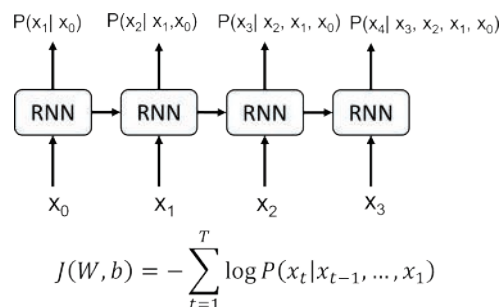


図 2. RNN の教師あり学習の概念図 (上) と損失関数 (下)

REINVENT の強化学習

REINVENT では、まず、医薬品候補化合物のアッセイデータベースの ChEMBL から SMILES を抽出して、これを基に上記の教師あり学習が行われ、妥当な SMILES を生成するモデル (Prior Network) を得ます (図 3)。次に強化学習では、Prior Network が Agent Network (強化学習によって調整されたモデル) の初期値として用いられます。強化学習の各計算ステップでは、Agent Network によって SMILES 群を生成し、それらの評価値を計算します。既存機能では、いくつかのフィンガープリントによる類似度や活性予測モデルを評価関数に使用できますが、REINVENT I/F では、さらに MOE の機能が使用できます。これらの評価値と Prior Network から計算した SMILES 群の生成確率から、理想的な生成確率を求めます。さらにこれと Agent Network による SMILES 生成確率から損失関数を定義し、これを最小化するように Agent Network のパラメータが更新されます。このような計算ステップを繰り返し行うことで、Agent Network は高い評価値を出すような SMILES を生成できるようになります。

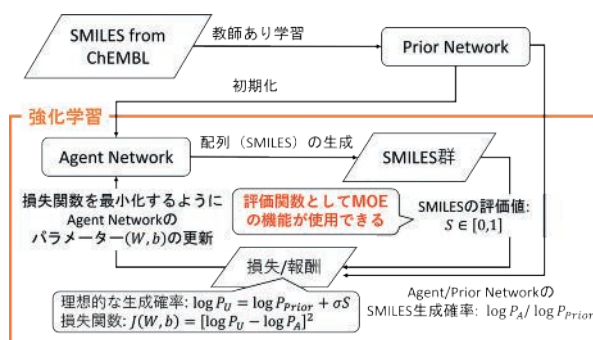


図 3. REINVENT の強化学習の概念図

REINVENT I/F

MOE の REINVENT I/F では、使いやすい GUI とともに以下の機能を提供します。

- MOE の評価関数：強化学習における評価関数として、MOE の記述子、QSAR モデル、フィンガープリントモデル、ファーマコフォアモデル、コンセンサスモデル、ドッキングスコアが使用できます。
- 強化学習の実行と監視：GUI からさまざまなパラメーターを設定し、強化学習を実行できます。実行している間、生成された SMILES の構造とそのスコアを監視できます（図 4）。
- サンプリングした化合物の評価：生成モデルでサンプリングした SMILES の三次元化や評価関数の適用が行えます。
- Prior Network の作成と教師あり学習の GUI：SMILES ファイルだけでなく、MDB/SD ファイルを入力データとして Prior Network の作成と教師あり学習が GUI から行えます。

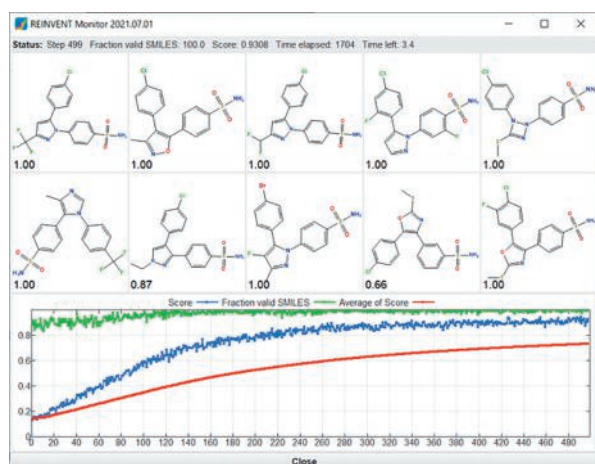


図 4. REINVENT の強化学習における REINVENT I/F の監視機能。上部には、各計算ステップで生成された化合物と評価値が表示され、下部には横軸を計算ステップとした妥当な SMILES の割合（緑）、評価値の平均（青色）と累積の平均（赤）がプロットされている。

使用例

一つ目は、ファーマコフォアモデルを評価関数に使用した例です。図 5 の左のように、上皮成長因子受容体 (EGFR) と阻害剤のエロロチニブの共結晶構造を基にして、水素結合アクセプターと芳香環中心の特性球を持つファーマコフォアモデルを構築しました。それを評価関数として 500 ステップの強化学習を行いました。その結果得られた化合物が図 5 の右になります。エロロチニブと同様の縮合環を持つ構造が得られているのが分かります。

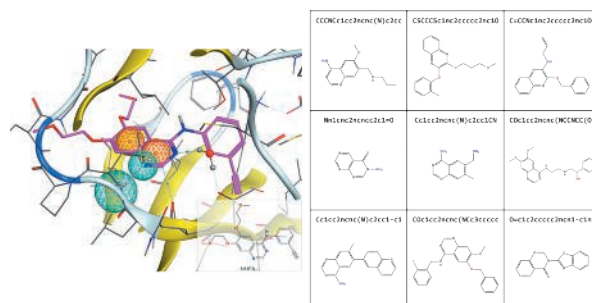


図 5. 強化学習の評価関数に使用したファーマコフォアモデル（左）と生成された化合物群（右）。ファーマコフォアモデルは水素結合アクセプター（水色）と芳香環中心（橙色）の特性球を含む。

二つ目は、コンセンサスモデルを評価関数に用いた例です。コンセンサスモデルは QSAR モデル、フィンガープリントモデル、ファーマコフォアモデルなどを組み合わせたモデルです。ここでは、ファーマコフォアベースのフィンガープリント GpiDAPH3 で EGFR 阻害活性の高い化合物群と比較したときの類似度と、血液脳関門の透過性を予測する線形モデルを組み合わせたコンセンサスモデルを使用しました。このモデルの評価値は、血液脳関門の透過性が高く、既知の EGFR 阻害剤と似ている程、高くなります。得られた結果では、既知の EGFR 阻害剤と同様な縮合ヘテロ環を部分構造にもつ化合物が得られているのが分かりました（図 6）。

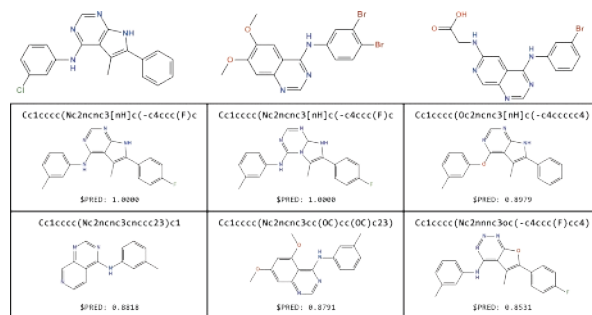


図 6. 既知の EGFR 阻害剤（上）と強化学習にコンセンサスモデルを用いて得られた化合物群（下）。コンセンサスモデルでは、EGFR 阻害剤のフィンガープリントモデルと血液脳関門の透過性を予測する線形モデルを組み合わせている。

- 1) Olivecrona, M.; Blaschke, T.; Engkvist, O.; Chen, H. Molecular de-novo design through deep reinforcement learning. *J. Cheminf.* **2017**, 9 (1), 1–14.