



第7回アドバンス・シミュレーション・セミナー2025 開催報告

東京科学大学 情報理工学院 情報工学系

准教授 大上 雅史 様

「AI とシミュレーションが駆動する創薬分子設計」

アドバンス・シミュレーション・ニュースは、アドバンスソフト株式会社が2021年度から、我が国における計算科学技術の振興を目的として、幅広い分野の最先端研究を対象として開催している「アドバンス・シミュレーション・セミナー」の開催報告と今後の開催予定をご案内するサービスです。

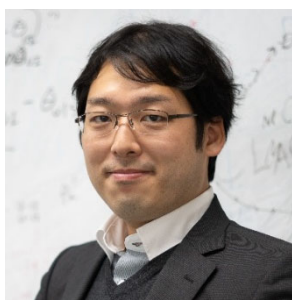
本セミナーで紹介される多種多様な最先端研究をきっかけに、企業の研究開発を担う技術者の方が新たな視点を持つこと、最先端研究を産業に応用する起点となること、長期的には計算科学シミュレーション分野の裾野が広がること等を期待しています。

開催概要

- 日時：2025年11月7日（金）14:00～15:30
- 開催方法：オンラインセミナー（Zoomにて開催）
- 主催：アドバンスソフト株式会社 出版事業部
- 講演概要

深層学習に代表されるAI技術の生命科学や化学領域への応用は、近年爆発的な広がりを見せている。AlphaFold（特にAlphaFold2）の登場は、タンパク質立体構造予測に関係する研究者のみならず、生物学や情報学の研究者が広く注目する一種の「祭り」を引き起こした。現在では、複合体構造予測、タンパク質-ペプチドドッキング予測、人工タンパク質設計、薬剤スクリーニングへの応用など、AlphaFoldをベースとした予測技術の発展が急速に進んでいる。

本セミナーでは、AlphaFoldを軸に、情報学・AI・シミュレーション計算が分子設計・創薬へもたらす革新の可能性について、特に低分子化合物設計、ペプチド設計、抗体設計、タンパク質間相互作用予測などを題材として取り上げる。



本稿は、2025年11月7日に開催した「アドバンス・シミュレーション・セミナー2025」において、大上 雅史 様にご講演いただいた内容をアドバンスソフトがまとめたものです。

ご講演内容

1. 講演内容

1.1. 創薬の課題とAIの台頭

AIとシミュレーションが駆動する創薬分子設計について、昨年のノーベル化学賞の主題であるAlphaFoldやタンパク質デザインの研究と関連させながら、我々の研究を紹介する。

医薬品開発は、従来の低分子医薬に加え、抗体医薬、ペプチド、核酸医薬、さらには遺伝子治療や細胞治療など、その手段が著しく多様化し、複雑性が増している。サイズや作用機序が異なるため、開発プロセスも個別に最適化する必要が生じている。一方で、開発の成功確率は3万分の1とも言われ、莫大な時間とコストを要する。特に、既存の薬で治せない「アンメット・メディカル・ニーズ」に応える創薬は、過去の努力で達成できなかった難易度の高い疾患が残されているため、年々そのハードルが高まっている。

この状況下で、AI とシミュレーションの役割が急速に重要視されている。これらの技術は、開発初期段階で有望な「薬の種」を効率的に設計・選別し、後半の動物実験や臨床試験の成功率を上げることを目指す。特に近年は動物福祉の観点から動物実験を減らすよう求める動きが強く、2025 年には米国 FDA (食品医薬品局) が、AI、シミュレーション、または臓器チップ (organ-on-a-chip) などを活用し、動物実験を代替していく方針を出した。この流れは産業界でも加速しており、アストラゼネカのようなメガファーマが Microsoft や Google といった IT 企業と大規模な戦略的業務提携を結んでいる。AI が何らかの形で介在した医薬品候補化合物が臨床試験に入るケースは年々増加しており、AI 技術の浸透は業界全体の大きな潮流である。

1.2. タンパク質構造予測の衝撃

大規模言語モデル (LLM) に代表される近年の AI 技術は、要約、翻訳、生成など多岐にわたるタスクで成果を上げている。AI が特に成功してきたのは、囲碁や将棋、ゲームのように「勝敗」や「成否」が明確で、大量のデータを安価に生成できる分野であった。対照的に、創薬を含む自然科学は AI が苦手とする分野であった。その理由は、予測の正しさを検証するために時間とコストのかかる「実験」が必要であり、データ収集が困難であるためだ。また、企業の機密データが多く、AI の学習に使える公開データが不足している点も課題であった。この状況を一変させたのが、2024 年のノーベル化学賞の対象となったタンパク質立体構造予測 AI「AlphaFold」である。タンパク質の立体構造、特に薬が結合する「ポケット」の形状を知ることが、創薬 (Structure-Based Drug Design: SBDD) の基盤である。従来、この構造決定は X 線結晶構造解析などの大規模な実験に依存していた。長年の構造生物学の取り組みにより、PDB (Protein Data Bank) には 20 万件を超えるタンパク質構造データが蓄積されてきた。この膨大なデータが、AI の学習基盤となった。AlphaFold は、深層学習を用い、タンパク質のアミノ酸配列データに隠された「共進化」の情報を解読することで、実験なしに高精度な立体構造予測を可能にした。共進化とは、立体構造上で近接するアミノ酸ペアが、進化の過程で構造を維持するために同時に変異する傾向を指す。AlphaFold はこのペア間の距離を高精度に予測することで、2020 年の構造予測コンペティション (CASP) において、2 位以下の研究グループ (デイヴィッド・ベイカーの研究室など) を圧倒する精度を叩き出し、実験構造に肉薄する予測を達成した。

1.3. 低分子創薬と相互作用予測

AlphaFold によって、誰でも容易にタンパク質の立体構造を予測できる時代が来た。この構造を基に、薬の候補となる低分子化合物を計算機上でスクリーニングする試みが活発化している。しかし、単純に AlphaFold の予測構造を使えば良いわけではない。AlphaFold が予測するのは、多くの場合、薬物が結合していない「アポ型」の構造であり、そのポケットは閉じていることがある。薬物が結合するためには、ポケットが適切に「開いた」構造が必要となるが、AI の予測する構造がドッキングに適しているとは限らない。我々の研究室では、この問題に対し、AlphaFold

の入力パラメータを遺伝的アルゴリズムなどで探索し、ドッキングに「都合の良い」(例: ポケットが開いた) 立体構造を意図的に生成させる手法を開発した。AI の予測は一つではなく、設定次第で多様な構造をサンプリングできるため、その中から最適なものを選択するのである。さらに、精密な結合の強さを予測するには、ドッキング計算だけでは不十分であり、分子シミュレーションによる結合自由エネルギー計算 (自由エネルギー摂動法 (FEP) 等) が不可欠である。我々は、FEP 計算を用いて天然物誘導体の結合親和性を予測し、実験と一致する結果を得るなど、AI とシミュレーションの連携を進めている。また、タンパク質間相互作用 (PPI) の予測においても、AlphaFold-Multimer は有用だが、実際には結合しないペアを結合すると誤予測する「偽陽性」が多い。我々が検証したところ、偽陽性の予測構造は、真の結合構造と比較しても、接触面積や信頼度スコアにおいて明確な差がなく、AI の予測スコアだけでは判別が困難であった。このため、我々はこの偽陽性を AI (ResNet などのニューラルネットワーク) で判別するモデルを別途開発した。最近では、立体構造予測を介さず、タンパク質言語モデル (PLM) を用いて配列情報のみから高速かつ高精度に相互作用を予測する手法も開発しており、計算速度と精度の両立を実現している。

1.4. AI によるペプチドと抗体の設計

ノーベル賞のもう一つの主題は、デイヴィッド・ベイカーらが進める「タンパク質デザイン」である。これは構造を予測する「順問題」とは逆に、望みの構造や機能を持つタンパク質の「配列を設計する」という「逆問題」である。仮に 200 アミノ酸のタンパク質を設計する場合、配列の組合せは 20^{200} という天文学的な数になるため極めて困難だが、ベイカーらは AlphaFold などの AI 技術を駆使して、ヘビ毒を中和する人工タンパク質など、全く新しいタンパク質をゼロから設計 (de novo 設計) することに成功している。この設計技術は、タンパク質の断片であるペプチド医薬にも応用可能である。我々は、AlphaFold を設計プロセスに組み込み、標的タンパク質に結合するペプチド配列を創出する研究を行っている。ただし、AI は疎水性相互作用を好む傾向があり、そのままで「脂ぎった」ペプチドを設計しがちである。そこで、疎水性をペナルティとして加えることで、これを回避し、より望ましい性質を持つ環状ペプチドなどを設計する手法を開発した。さらに、近年では 20 種類の標準アミノ酸だけでなく、メチル化アミノ酸などの「非標準アミノ酸」を組み込んだ設計も可能になりつつある。抗体医薬の設計も同様だが、抗原を認識する CDR ループは変異が激しく柔軟なため、AlphaFold は予測を苦手とする。我々は、AI で CDR 配列を生成し、その結合自由エネルギーをシミュレーションで評価し、その結果を AI にフィードバックする、という能動学習の枠組みを構築した。さらに、抗体配列の「文法」や「雰囲気」を学習した抗体特化型言語モデルを用いることで、抗体らしい多様な配列を効率的に生成する研究も進めている。

1.5. ゲノム創薬と AI 活用の未来

AI の応用は、個別の分子設計から、創薬ターゲット探索の源流であるゲノム解析へと広がっている。

Google DeepMind 社は、ゲノム上の変異がタンパク質の機能に与える影響を予測する AI (Alpha Missense) を発表しており、遺伝性疾患の原因究明に役立つと期待される。さらに、タンパク質言語モデル (PLM) と同様に、ゲノム配列全体の「文法」を学習する「ゲノム言語モデル (GLM)」も開発されている。これは、GPT のような自然言語処理技術の生物学への応用である。これにより、ゲノム配列から細胞や組織レベルの機能、さらにはエピゲノム情報を予測し、個々の遺伝子変異がどの生物学的ネットワーク (パスウェイ) を通じて疾患 (例: ニューロン障害) につながるかをシステムとして理解する試みが始まっている。AlphaFold は構造予測の時代を変えたが、万能ではない。およそ 9 割ぐらいは当たっているが、AI が「外した」場合 (例: 柔軟な領域、薬剤結合状態、複合体形成) を人間が見抜き、適切に対処することが求められる。しかし、AI、特に言語モデルの概念は、タンパク質、ゲノム、化合物といった異なるデータを統合的に扱うことを可能にし、研究を著しく加速させている。我々は、AI と分子シミュレーションという「使える道具」を適切に組み合わせ、新しい科学的知見の創出を目指している。

AlphaFold は構造予測の時代を変えたが、万能ではない。約 9 割は高精度だが、AI が「外す」場合 (例: 柔軟な領域、薬剤結合状態、複合体形成) を人間が見抜き、適切に対処することが求められる。しかし、AI、特に言語モデルの概念は、タンパク質、ゲノム、化合物といった異なるデータを統合的に扱うことを可能にし、研究を著しく加速させている。我々は AI と分子シミュレーションという「使える道具」を適切に組み合わせ、新しい科学的知見の創出を目指している。

1.6. 聴講における感想 (アドバンスソフト)

本講演を通じ、AI 創薬技術はあらゆる課題を単独で解決しうる万能解ではなく、物理シミュレーションとの適切な使い分けと融合こそが肝要であると再認識しました。特に質疑応答にて、探索対象の規模やフェーズに応じた計算戦略、すなわち数万件規模のスクリーニングには Boltz-2、さらに大規模なら Boltzina、そして Hit-to-Lead 段階での誘導体の精密評価には FEP 等の物理シミュレーションを適用するという、計算資源と精度のバランスを考慮した実践的かつ階層的なアプローチが示された点は、実務において非常に示唆に富むものでした。

また、PPI 予測の真偽判定において、タンパク質表面残基のグラフ構造とタンパク質言語モデル (PLM) から抽出した特徴量を融合させたグラフニューラルネットワーク (GNN) を用いる手法も紹介されました。構造情報と「言語」モデルの統合という新たな潮流を的確に捉え、各手法の原理的特性を見極めた上で、目的に応じた最適な計算戦略を構築する能力が、今後の技術者に強く求められると痛感しました。

【ご経歴・ご研究内容】

2014 年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 博士後期課程修了、博士 (工学)。日本学術振興会 特別研究員 (PD)、東京工業大学 情報理工学院 助教を経て、2020 年 東京工業大学情報理工学院 テニユアトラック助教 (PI) として独立し、大上研究室をスタート。2024 年 東京工業大学 情報理工学院

准教授 (大学名改称により 2024 年 10 月 からは東京科学大学情報理工学院 准教授)、現在に至る。AI によるタンパク質間相互作用予測技術の開発を中心に、生命科学・創薬と AI の融合研究を展開。

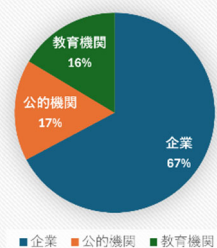
2022 年より JST 創発研究者。2014 年 日本学術振興会育志賞、2015 年 手島精一記念研究賞、2019 年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞、2023 年 CBI 学会若手奨励賞、2024 年 情報処理学会 マイクロソフト情報学研究賞 など受賞。

参加者のご意見

申込者は 87 名、当日の参加者 (視聴者) (社外) は 61 名でした。

参加者 (視聴者) の内訳は、企業が 41 名、公的機関が 10 名、教育機関が 10 名でした。主な業種は、「材料/素材」、「電機/精密機器/IT 機器」、「官公庁/公的機関」、でした。主な職種は、「研究/開発」でした。

参加者の所属機関



セミナー後のアンケートは、36 名からご回答いただきました。満足度の平均値は 10 点満点中 7.7 と高評価をいただいております。創薬に関わっていない別の専門分野を持つ研究/開発の方々が創薬分野やそこの AI 技術の活用についての興味や関心で聴講されているケースが多いようでした。そのため内容が難しかったという声もありましたが、現状や具体的な事例に対する先生のご説明に関しては分かりやすかったという意見がほとんどでした。

公開資料

ご講演の YouTube 動画は、右の QR コードからご覧いただくことができます。



ご講演の資料は、右の QR コードの「資料をダウンロードする」からログイン後、ダウンロードすることができます。ログインアカウントをお持ちでない方は、「資料をダウンロードする」から新規メンバー登録後、ログインしてダウンロードすることができます。



右の QR コードから過去のアドバンス・シミュレーション・セミナーの YouTube 動画をご覧いただくことができます。



2024 年度に開催したセミナーの各記事の一つにまとめて、24 ページの冊子として発行いたしました。全 10 回分の記事を一度にご覧いただけますので、ぜひお手元にてご一読いただけますと幸いです。



2025 年度の開催日程

アドバンス・シミュレーション・セミナー

2025 の開催要領

<https://www.advancesoft.jp/seminar/33224/>

No.	日程 受付状況	内容	テーマ
第 1 回	5 月 30 日 (金) 終了	「太陽内部の磁気乱流シミュレーション」 名古屋大学 宇宙地球環境研究所 教授 堀田 英之 様	磁気流体力学 ・ HPC
第 2 回	6 月 13 日 (金) 終了	「流体乱流における同期現象とデータ駆動型手法」 東京理科大学 理学部 第一部 応用数学科 准教授 犬伏 正信 様	データ同化、 機械学習
第 3 回	7 月 18 日 (金) 終了	「火災・爆発災害のリスク低減への燃焼研究の応用」 東京理科大学 創域理工学研究科 国際火災科学専攻 教授 土橋 律 様	火災・爆発 災害現象
第 4 回	8 月 1 日 (金) 終了	「AI 新時代を切り拓く政府の次世代 HPC 戦略の展望」 文部科学省 研究振興局 参事官 (情報担当) 付 計算科学技術推進室 室長 栗原 潔 様	政府の 科学技術政策
第 5 回	9 月 12 日 (金) 終了	「量子技術を応用した次世代流体解析基盤の確立に向けて」 九州大学 工学研究院 航空宇宙工学部門 准教授 久谷 雄一 様	流体理工学、 量子演算
第 6 回	10 月 17 日 (金) 終了	「火災・爆発現象のモデリングおよび早期異常検知」 東京理科大学 創域理工学研究科 国際火災科学専攻 教授 桑名 一徳 様	火災科学、 燃焼理論
第 7 回	11 月 7 日 (金) 終了	「AI とシミュレーションが駆動する創薬分子設計」 東京科学大学 情報理工学院 情報工学系 准教授 大上 雅史 様	AI 創薬
第 8 回	11 月 28 日 (金) 終了	「原子力から考える汎用解析コードの役割と可能性」 早稲田大学 理工学術院 先進理工学研究科 共同原子力専攻 教授 山路 哲史 様	総合理工学
第 9 回	12 月 19 日 (金) 終了	「『計算・データ・学習』融合と富岳 NEXT, その先にあるもの」 東京大学 情報基盤センター スーパーコンピューティング部門 教授 中島 研吾 様	計算科学・ 計算機科学
第 10 回	2026 年 1 月 23 日 (金) お申込みはこちら 	「地層処分の安全評価におけるシミュレーションの活用と展望」 原子力発電環境整備機構 技術部 性能評価技術グループ グループマネージャー 石田 圭輔 様	地層処分

【お問い合わせ先】

アドバンスソフト株式会社 出版事業部

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台四丁目 3 番地 新お茶の水ビルディング 17 階西

E-mail : office@advancesoft.jp <https://www.advancesoft.jp/>

当社では随時人材の募集も行っております。

<https://www.advancesoft.jp/recruit/>