

アドバンス・シミュレーション 第7回 ・セミナー 2025

2025年11月7日(金) 開催

プログラム

1. アドバンスソフト株式会社についてと、先生のご紹介 1
2. **招待講演**
「AI とシミュレーションが駆動する創薬分子設計」 3
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
3. アドバンスソフトからの情報提供 40

講演概要

「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

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。



アドバンスソフト株式会社 セミナー事務局

〒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

TEL: 03-6826-3971 FAX: 03-5283-6580

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

アドバンスソフト株式会社についてと 先生のご紹介

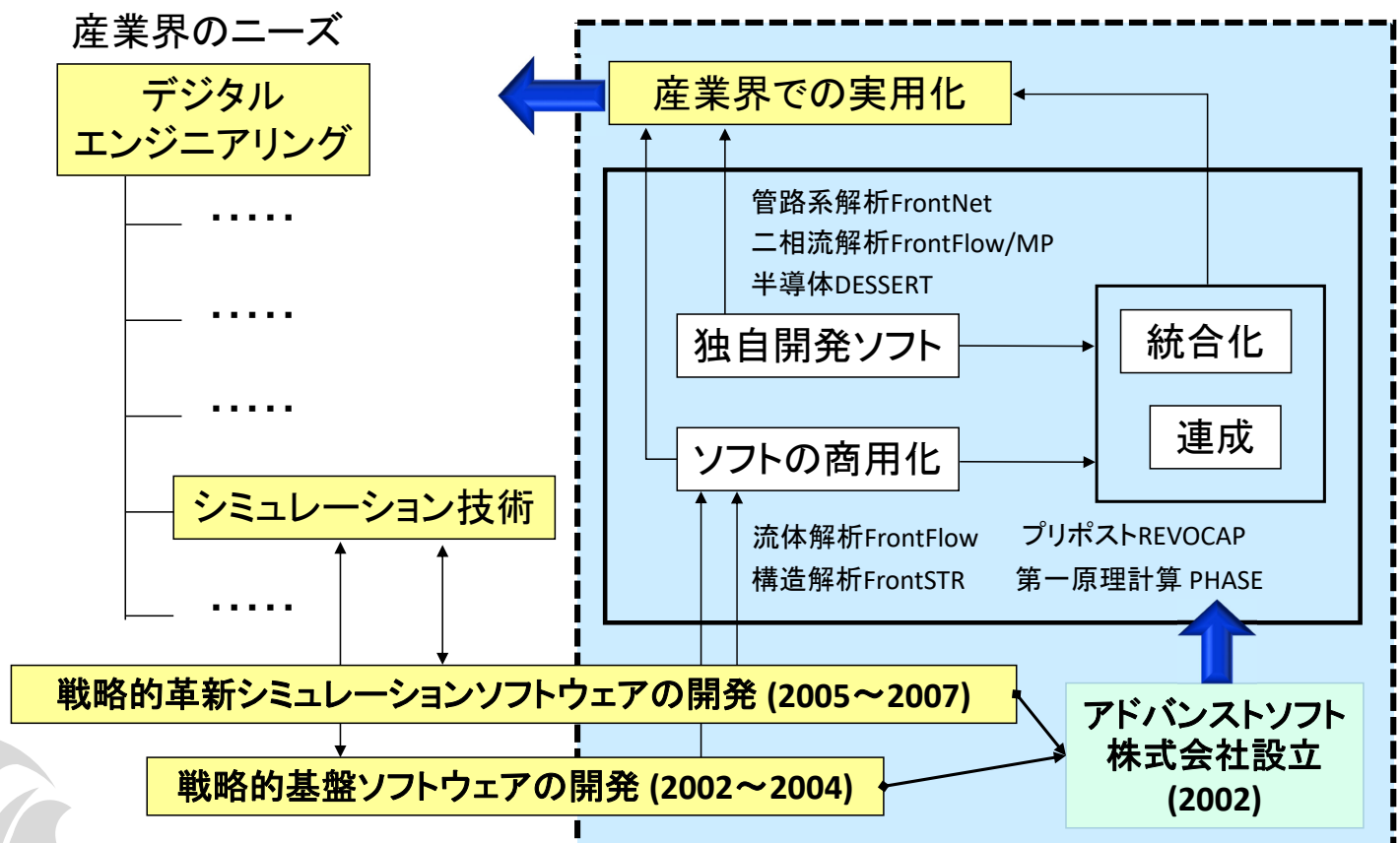
第7回 アドバンス・シミュレーション・セミナー 2025
(東京科学大学 情報理工学院 情報工学系
准教授 大上 雅史 様)

2025年11月7日 (金) 開催
アドバンスソフト株式会社

Copyright ©2025 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

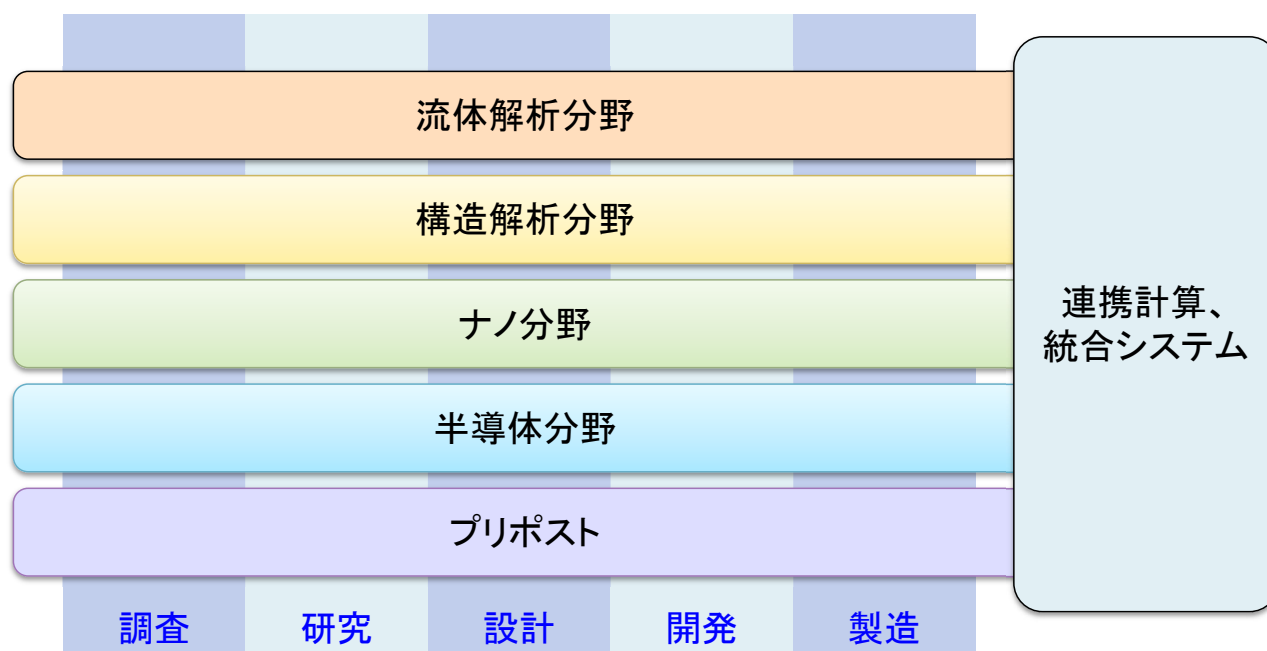
1

アドバンスソフトとは



Copyright ©2025 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

事業分野



産業の主要な分野のあらゆるフェーズで直面する課題に対し、
科学技術計算によるソリューションをご提供します。

大上 雅史 先生 のご紹介

ご経歴

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。
2024年10月	大学名改称により、東京科学大学情報理工学院 准教授。 現在に至る。

ご研究内容

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。※詳細については、大上先生の研究室 HP をご参照ください。
<https://www.li.comp.isct.ac.jp/>

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 准教授

おおうえ まさひと
大上 雅史



絵：© Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

大上雅史（おおうえまさひと）

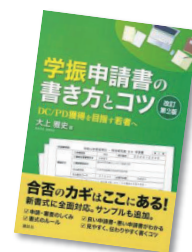
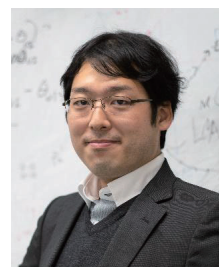
Institute of
**SCIENCE
TOKYO**

2

東京科学大学 情報理工学院 情報工学系 准教授

略歴（1987年3月生・石川県出身）

2007年	石川工業高等専門学校 電子情報工学科 卒業
2007年～2009年	東京工業大学 工学部 情報工学科（3年次編入学）
2009年～2011年	東工大 大学院情報理工学研究科 計算工学専攻 修士課程
2011年～2014年	東工大 大学院情報理工学研究科 計算工学専攻 博士課程、博士（工学） （指導教員：秋山 泰 教授）
	日本学術振興会 特別研究員-DC1
2014年～2015年	日本学術振興会 特別研究員-PD
2015年～2016年	東工大 大学院情報理工学研究科 助教
2016年～2020年	東工大 情報理工学院 助教
2020年～2023年	東工大 情報理工学院 助教（テニュアトラック適用、PI化） 研究室開設（@すずかけ台キャンパス） https://www.li.comp.isct.ac.jp
2024年～現在	東工大 情報理工学院 准教授
（2024年10月～	東京科学大学 情報理工学院 准教授

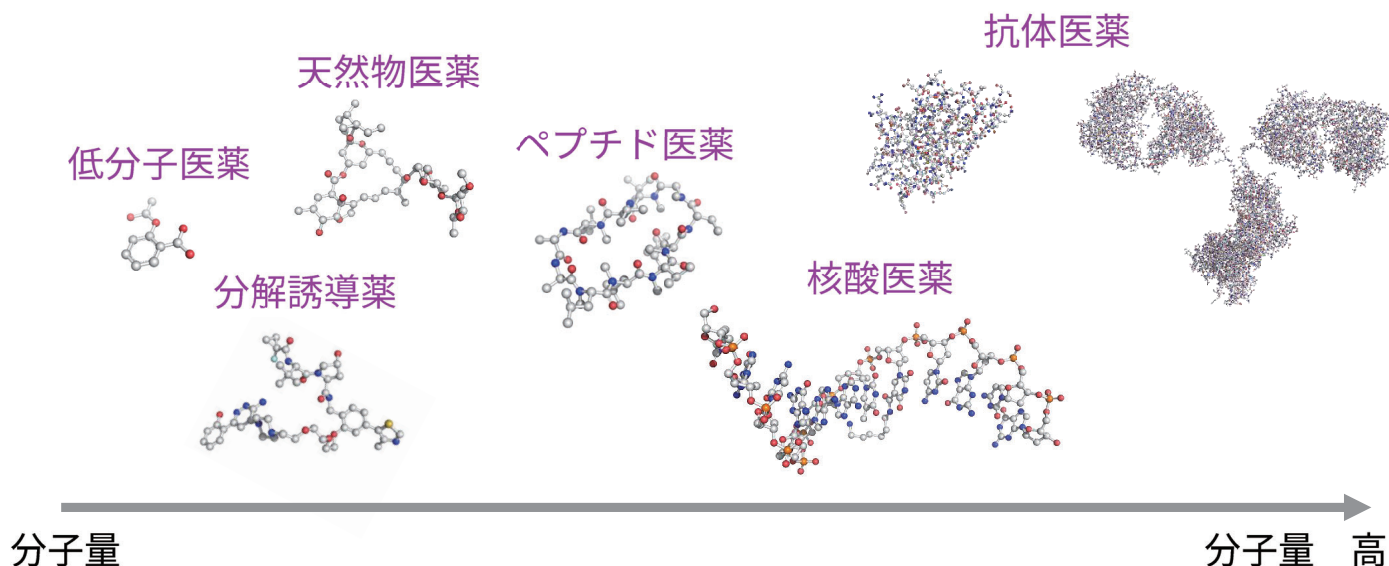


代表著作

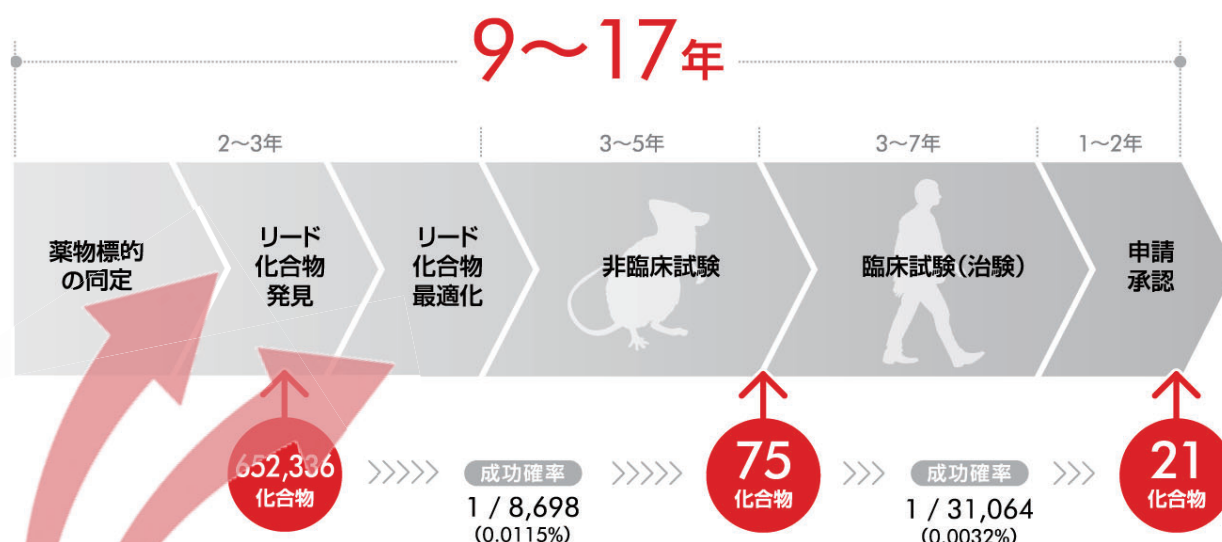
2015年～2021年 一般社団法人日本生物物理学会 理事
2018年～現在 アヘッド・バイオコンピューティング株式会社 取締役
2019年～現在 特定非営利活動法人 並列生物情報処理イニシアティブ(IPAB) 理事
2020年～現在 特定非営利活動法人 日本バイオインフォマティクス学会 理事
学術変革領域研究(A)「潜在空間分子設計」計画班代表者 & 総括班分担者

趣味：麻雀、ポーカー、
Saxophone (非Jazz)、
キャンプ、アニメ

創薬モダリティの多様化 → 手段は増えた／手間も増えた



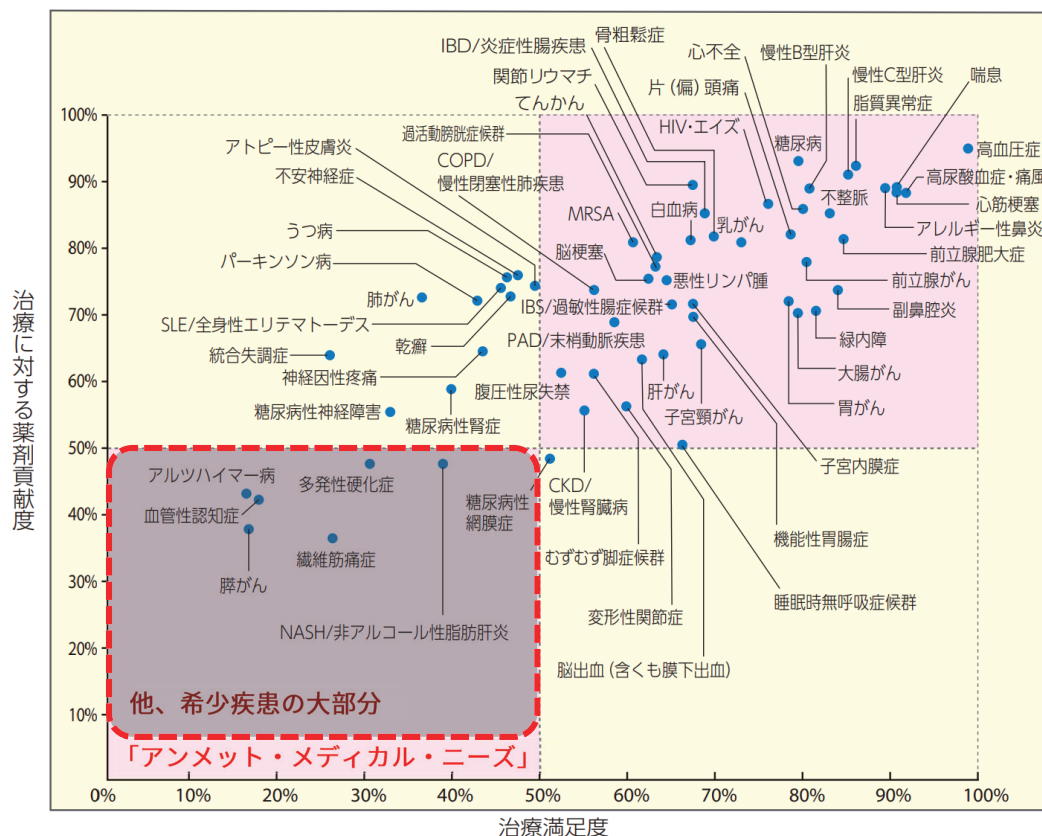
コンピュータの役割



<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001053997.pdf>

できるだけ「有望そう」なリード化合物を計算で設計
→後段のプロセスが早く進んでいく、はず！

「アンメット・メディカル・ニーズ」（いまだ有効な治療法が無い疾病）に対する医薬品への希望が高まっている（特に下図の左下領域）。



出典：日本製薬工業協会、製薬協ガイド2018-2019

各モダリティのグローバル市場規模、成長率

モダリティ		各モダリティの市場動向比較(グローバル)			
		市場規模 ²⁾ (2020)	成長率 ³⁾ (20-30)	市場規模 ²⁾ (2030)	製品例
再生医療	スキャフォールド治療 ¹⁾	4億円	高 (21%)	29億円	Orthocell (欧州)
	組織移植	600億円	低 (4%)	900億円	ハートシート、ジャック、ジェイス
細胞治療	細胞移植	2,200億円	高 (27%)	2.5兆円	テムセル、ステミラック注
	ex vivo 遺伝子治療	1,400億円	高 (31%)	2.0兆円	キムリア
	in vivo 遺伝子治療	1,700億円 含ウイルス治療: 2,100億円	高(32%) 含ウイルス治療: 30%	2.6兆円 含ウイルス治療: 2.9兆円	ゾルゲンスマ
中分子医薬	核酸医薬	4,500億円	高 (17%)	2.1兆円	スピラザ
	ペプチド医薬	3.2兆円	中 (8% ³⁾)	4.7兆円 (2025)	テリパラチド、特殊環状ペプチド
高分子医薬	抗体医薬品	16兆円	中 (8% ³⁾)	23兆円 (2025)	オブジーボ、アクテムラ
	タンパク質医薬	6.4兆円	低 (4%)	10兆円	ネスブ、エリスロポエチン
低分子医薬	低分子医薬品	48兆円 (2016年)	低 (微増)	55兆円程度	各種抗がん剤(ドセタキセル等)

出所：アーサー・ディ・リトル・ジャパン独自分析 (AMED 委託調査にて実施)、BB ブリッジレポート、シードプランニングレポート、日経バイオテクパイプラインデータベース、各社プレスリリース等
注 1) 合成物等を用いた医薬品として開発されているスキャフォールドを試算。脱細胞組織を用いたスキャフォールドは含まない 2) いずれも予測値 3) 20-25 年の成長率を記載

- 再生・細胞治療、遺伝子治療、核酸医薬については、市場規模は現状小さい一方で成長率は高く、2030年には医薬品モダリティとして一定の市場を形成しているものと見込まれる。
- ペプチド、抗体医薬については、現状一定規模の市場があり、今後も中程度～堅調に成長すると予想される。現在築いているプレゼンスの向上に向けた標的拡大が課題。

※ただし、ペプチド市場のほとんどは現時点ではインスリンやホルモン様ペプチド (GLP-1 受容体作動薬など) が占める。

引用・出典：内閣府 令和2年度 医薬品・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連の産業化に向けた課題及び課題解決に必要な取組みに関する調査報告書 (c) バイオ (抗体医薬、中分子医薬、再生・細胞医療・遺伝子治療)

https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/pdf/r01hosei_iyakukanren-sangyouka_bio01.pdf

新薬開発の動物実験を廃止へ、米FDAの方針 AIや培養細胞で代替

暮らし・学び・医療 | 速報 | 医療・健康

毎日新聞 | 2025/4/11 18:26 (最終更新 4/11 18:26) | 449文字



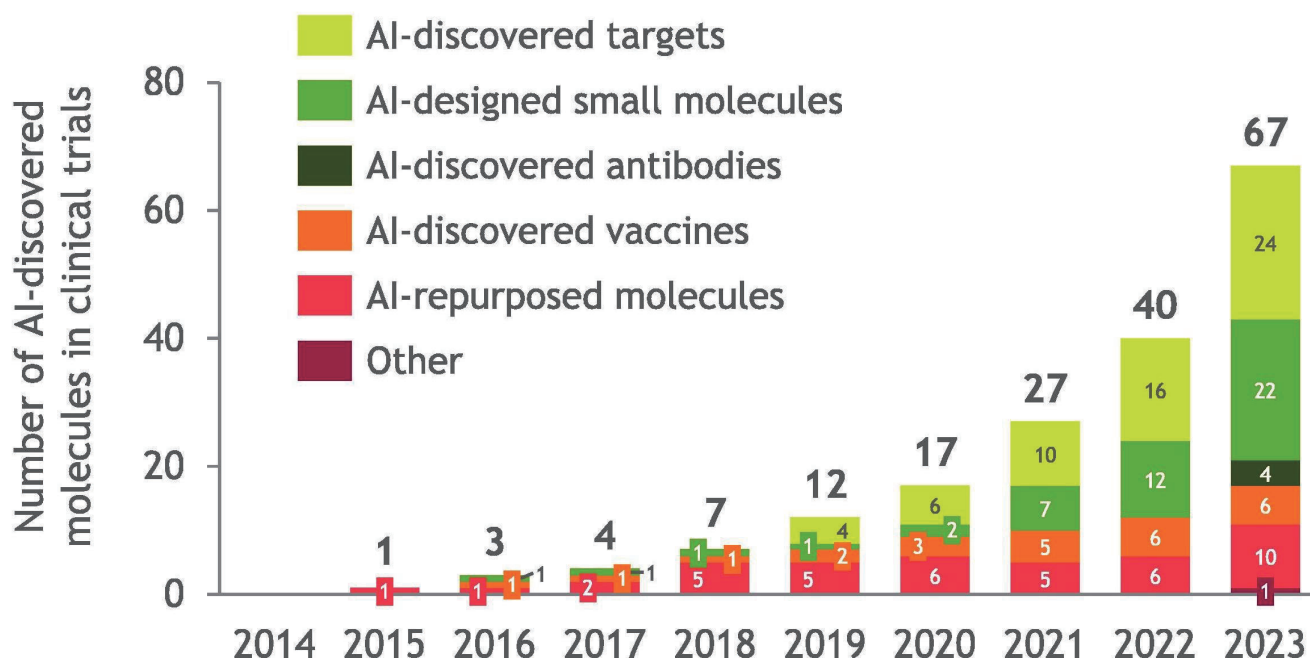
動物実験で使われるマウス

米食品医薬品局（FDA）は10日、新薬の臨床試験前に安全性確認のための動物実験を求めるのをやめ、人工知能（AI）や人の培養細胞を利用した代替技術に置き換えていく方針を発表した。一部の抗体薬で先行して始める計画。犠牲を減らして「アニマルウェルフェア（動物福祉）」を進めるとともに、新薬開発にかかる時間やコストも低減できると説明している。

年内に関係機関を集めて情報収集のための会合を開催。製薬企業が代替技術で質の高い安全性データを提出した場合は、優先的に審査する仕組みをつくるほか、データの評価法の開発も促す。各国の規制機関の参考にもなるような試験方法の確立を目指す。

海外メガファーマもAI技術に注力

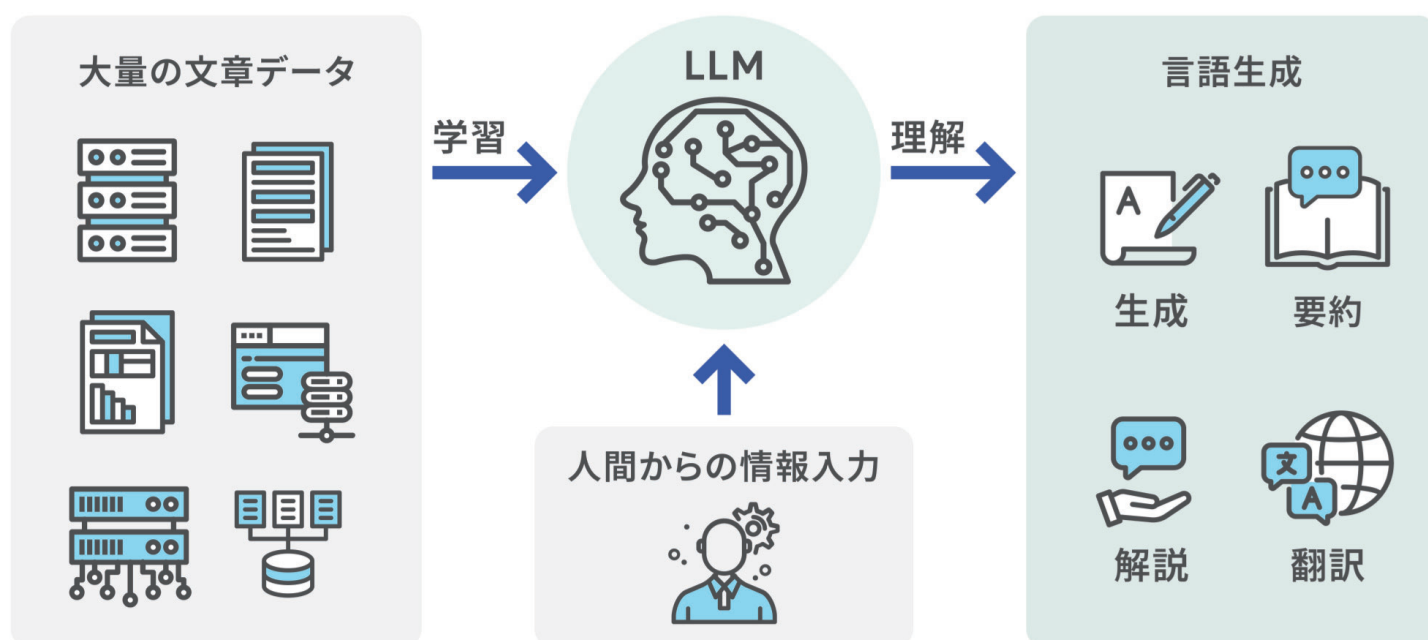




Kp Jayatunga M, Ayers M, Bruens L, Jayanth D, Meier C. How successful are AI-discovered drugs in clinical trials? A first analysis and emerging lessons. *Drug Discov Today*, 29(6):104009. 2024.

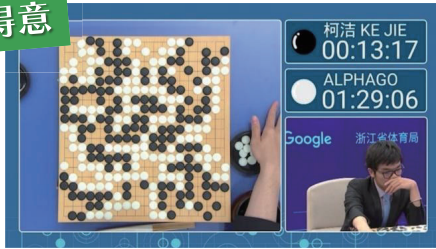
AI技術への期待

大規模言語モデル (LLM) は、なんでもできる (?)



「アウトプットの良し悪しが、人間だったらすぐわかること」なのがミソ

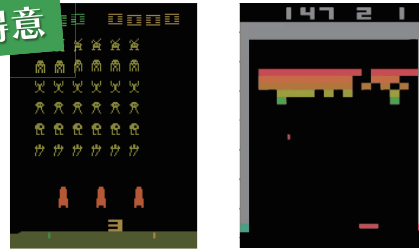
得意



囲碁

- ・ 勝敗の判別が簡単
- ・ 勝敗まですぐに確かめられる
- ・ はるか先の手も読める

得意



ゲーム (↑ Atari)

- ・ 成否の判別が簡単
- ・ 成功基準が明確・定量的
- ・ 人間にできない操作も可能

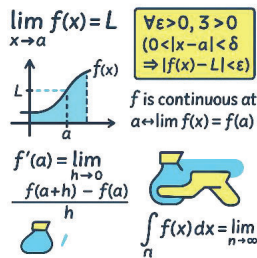
得意



文章・画像生成

- ・ 正誤の判別が簡単
- ・ 膨大な情報を扱える
- ・ ごまかしがきく

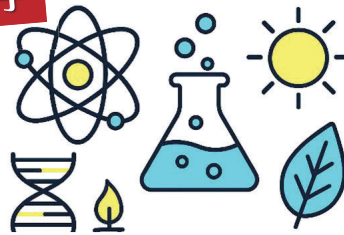
苦手



難しい数学

- ・ ごまかしが通用しない
- ・ 推論を重ねるのが苦手
- ・ 今は大学入試が解けるくらい

苦手



自然科学

- ・ 正誤がすぐわからない
- ・ 正誤を調べるのが高コスト

苦手



秘密の話

- ・ 知らないことは知らない
- ・ 正確な情報が必要

AI (計算) で何ができると嬉しいのか？

所望の性質の分子を創りたい

副作用のない薬を創りたい

疾病のメカニズムを知りたい

ヒトの免疫を操作したい

大量製造に向いている薬にしたい

動物実験で効果がわかるようにしたい

ケースバイケースが多すぎる

副作用のない薬を創りたい

分子の種類（低分子、ペプチド、核酸、抗体…）

標的タンパク質の配列・構造

ヒトのゲノム配列の違い

ヒトの免疫を操作したい

薬剤と薬剤の相互作用

免疫反応・BCR配列

疾病のメカニズムの違い

細胞膜を透過できるか

複数のタンパク質を阻害できるか

阻害してはいけないタンパク質を阻害しないか

どの生命現象を利用するか

疾患モデル動物が存在するか

対象となる患者の数は

ケースバイケースが多すぎる

副作用のない薬を創りたい

情報科学による

ケースバイケースの沼からの脱却

分子の種類（低分子、ペプチド、核酸、抗体…）

ヒトのゲノム配列の違い

ヒトの免疫を操作したい

薬剤と薬剤の相互作用

免疫反応・BCR配列

疾病のメカニズムの違い

細胞膜を透過できるか

複数のタンパク質を阻害できるか

阻害してはいけないタンパク質を阻害しないか

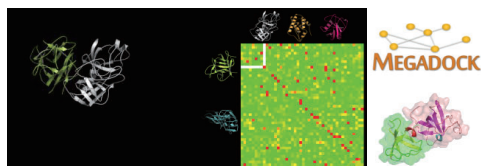
どの生命現象を利用するか

疾患モデル動物が存在するか

対象となる患者の数は

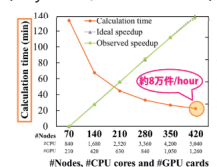
現場で「実際に」「役に立つ」「汎用的な」情報技術の開発

創薬ターゲット探索

タンパク質間相互作用(PPI)予測
(Ohue+, Bioinformatics 2014; BMC Bioinform 2018)

超並列計算

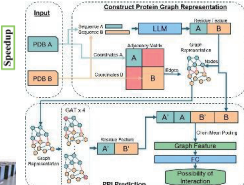
(Aoyama+, SFCA 2020 他)



基盤モデル利用

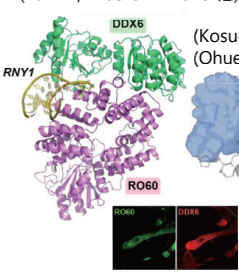
(Hu & Ohue, CSBJ 2024)

(Hu & Ohue, CSBJ 2025)



未知PPIの予測と実験

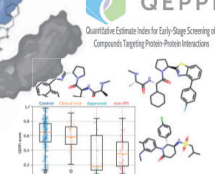
(Kami+, PLoS ONE 2018 他)



PPI標的創薬

(Kosugi & Ohue, Int J Mol Sci 2021)

(Ohue+, Molecules 2023)



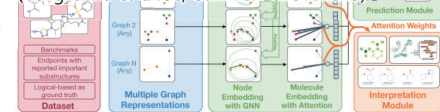
低分子薬デザイン

機械学習による低分子スクリーニング

(Ohue+, JMGM 2019) (Furui & Ohue, IEEE CIBCB 2022)

(Sugita & Ohue, IEEE CIBCB 2021)

(Kengkanna & Ohue, Commun Chem 2023)



AlphaFold2/3の応用

(Yasumitsu & Ohue, CSBR 2025)

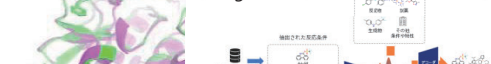
(Furui & Ohue, ACS Omega 2025)

(Uchikawa+, BBRep 2025)



触媒分子のAI設計

(Kengkanna+, Commun Chem 2025)



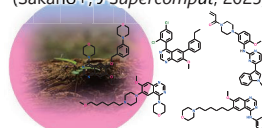
Boltz-2創薬

(Furui & Ohue, AI4Mat2025)



天然物誘導体生成AI

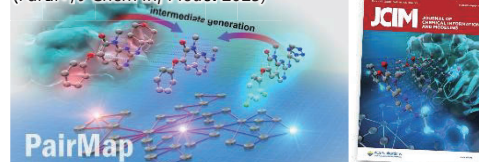
(Sakano+, J Supercomput, 2025)



結合自由エネルギー計算(FEP)の精密化

(Furui & Ohue, J Supercomput 2024)

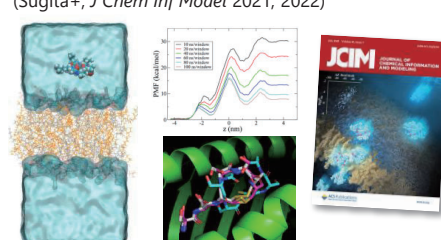
(Furui+, J Chem Inf Model 2025)



中分子/高分子薬デザイン

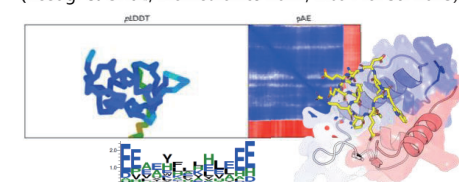
環状ペプチド構造予測・物性予測

(Sugita+, J Chem Inf Model 2021; 2022)



標的結合ペプチドデザイン

(Kosugi & Ohue, Biomedicines 2022; Int J Mol Sci 2023)

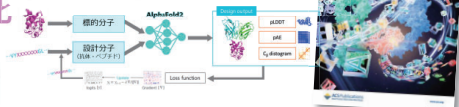


抗体デザイン

(Ueki & Ohue, J Supercomput 2024)

(Furui & Ohue, MLSB Neurips 2024)

(Furui & Ohue, J Chem Inf Model 2025)



抗体製造最適化

(Tsutaoka+, IEEE BIBM 2024)

(Nishino+, IEEE BIBM 2024)



計算でタンパク質の構造を予測し、新しいタンパク質を作る

タンパク質の理解と創造の革新を導いた研究者たち —— 2024年ノーベル化学賞

16

NOBELPRISET I KEMI 2024
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024

KUNGL. VETENSKAPS AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

David Baker
University of Washington
USA

Demis Hassabis
Google DeepMind
United Kingdom

John M. Jumper
Google DeepMind
United Kingdom

"för datorbaserad proteindesign"

"for computational protein design"

"för proteinstrukturprediktion"

"for protein structure prediction"

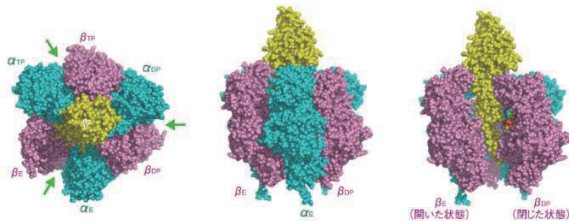
#NobelPrize

・実際に見る = 「構造生物学」

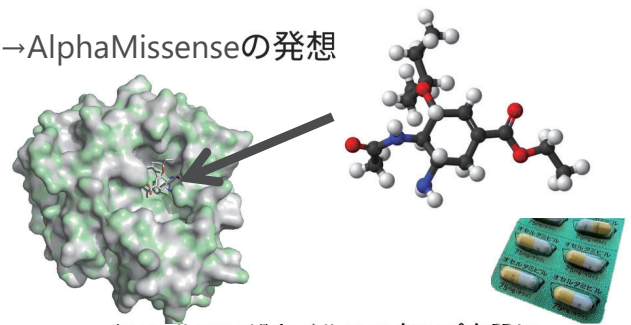
- X線結晶構造解析、NMR、クライオ電子顕微鏡などの実験技術
- 多くの構造生物学者がタンパク質の構造解明に骨身を削る
 - ・ 日本もタンパク3000PJやターゲットタンパクPJなど国プロで貢献
 - ・ 大型放射光施設や、構造データ管理 (PDBj/阪大) などの国際的貢献も
- 論文を発表する際には「必ず」構造データ(PDB)の公開を義務付け
 - ・ のちにAIが活躍する布石に

・構造がわかると何が嬉しい？

- 姿かたちがわかる、機能が推定できる（似たもの同士の比較）
- 疾病理解 & 薬剤設計のヒントに
 - ・ 変異があったらヤバそうな場所もわかる→AlphaMissenseの発想



分子モーターの構造
[Iino et al., 2011]



インフルエンザウイルスのタンパク質に
結合する治療薬タミフル [Kim et al., 1997]

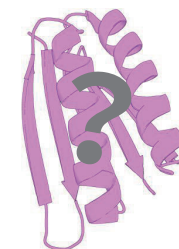
タンパク質の立体構造

・実験でしかわからないの？

- Yes、だが推測ならできる = 「タンパク質立体構造予測」

DIQVQVNIDDNGKNFDYTYTVTTESELQKVLNEL
MDYIKKQGAKRVRISITARTKKEAEKFAAILIKV
FAELGYNDINVTFDGDTVTVEGQLEGGSL

タンパク質のアミノ酸配列



タンパク質の立体構造

・タンパク質立体構造に関する経験則

- 配列が似ていると、構造も似ている（ことが多い）
 - ・ だいたい40%くらいの配列の一致があると同一構造
 - ・ ゲノムや分子の進化と関係
- = 類縁配列（親戚）がいると構造がわかる（=ホモロジーモデリング法）
- 親戚がいないとよくわからない
 - ※部分的な構造（αヘリックスやβシート、2次構造）なら当たる

2020年11月30日

nature View all Nature Research

Explore our content ▾ Journal information ▾ Subscribe

nature > news > article

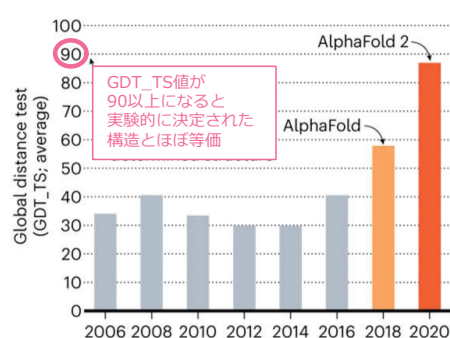
NEWS • 30 NOVEMBER 2020

'It will change everything': DeepMind's AI makes gigantic leap in solving protein structures

Google's deep-learning program for determining the 3D shapes of proteins stands to transform biology, say scientists.

'It will change everything': DeepMind's AI makes gigantic leap in solving protein structures
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03348-4>

2020年11月30日



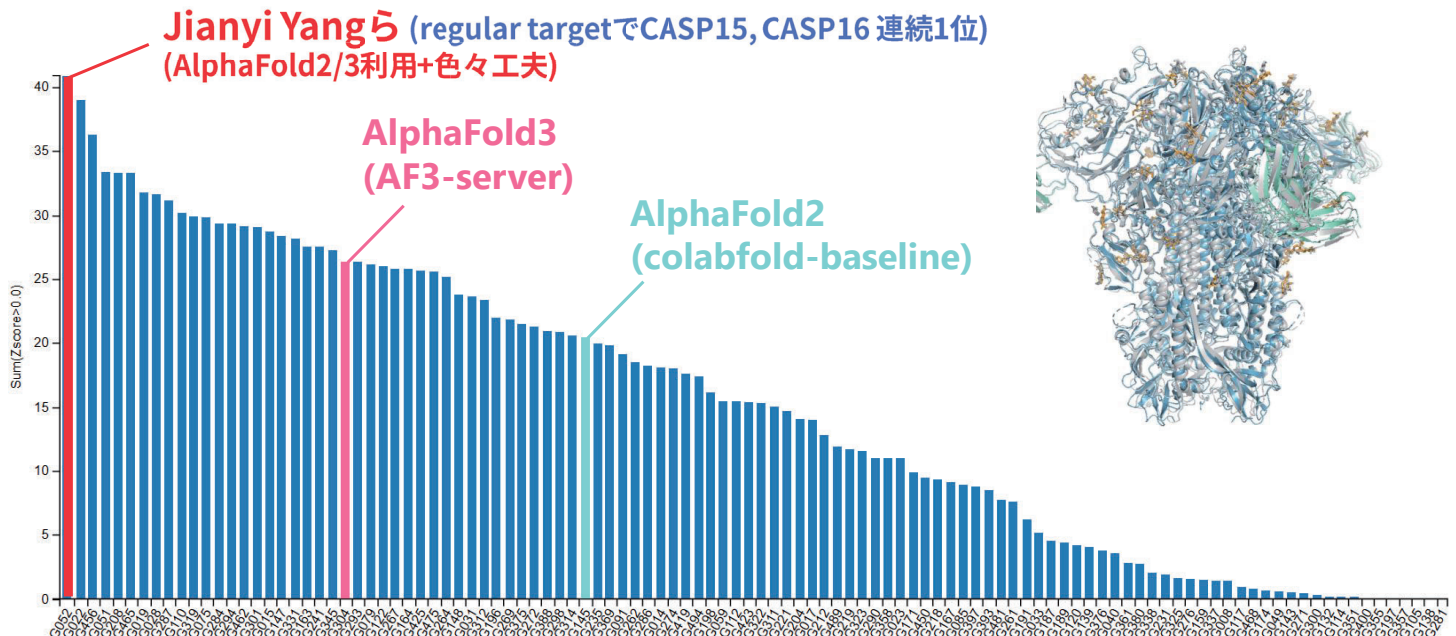
T1037 / 6vr4
90.7 GDT
(RNA polymerase domain)



T1049 / 6y4f
93.3 GDT
(adhesin tip)

2024年5月8日

AlphaFold3によるco-folding

CASP16 (2024年)
Protein Domainsカテゴリ<https://predictioncenter.org/casp16/index.cgi>タンパク質と低分子、核酸、金属イオン等
との複合体を予測するモデルが発表。現状、タンパク質単量体も含め、だいたい
state-of-the-artと考えられている。

AlphaFold2の登場

2021年7月16日

AlphaFold2のNature論文公開

Jumper J, et al. Nature, 2021.

Article

Highly accurate protein structure prediction
with AlphaFold<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>

Received: 11 May 2021

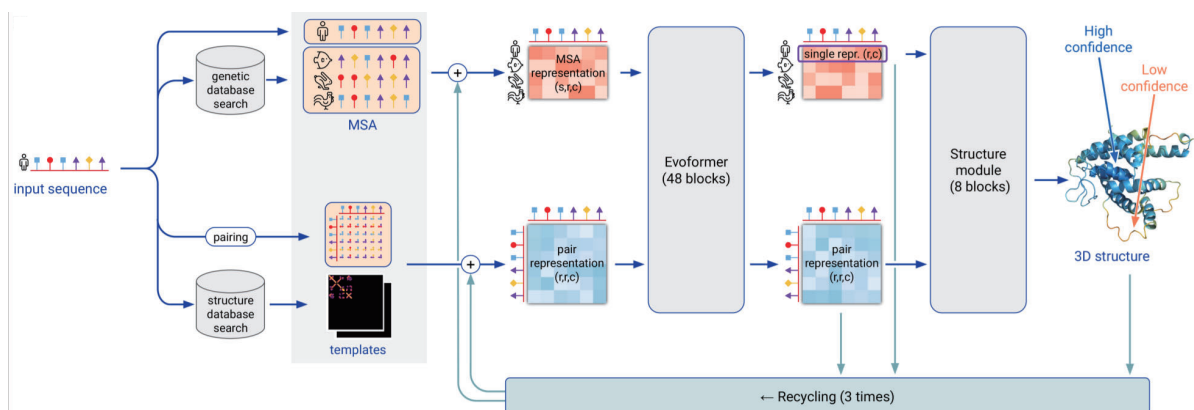
Accepted: 12 July 2021

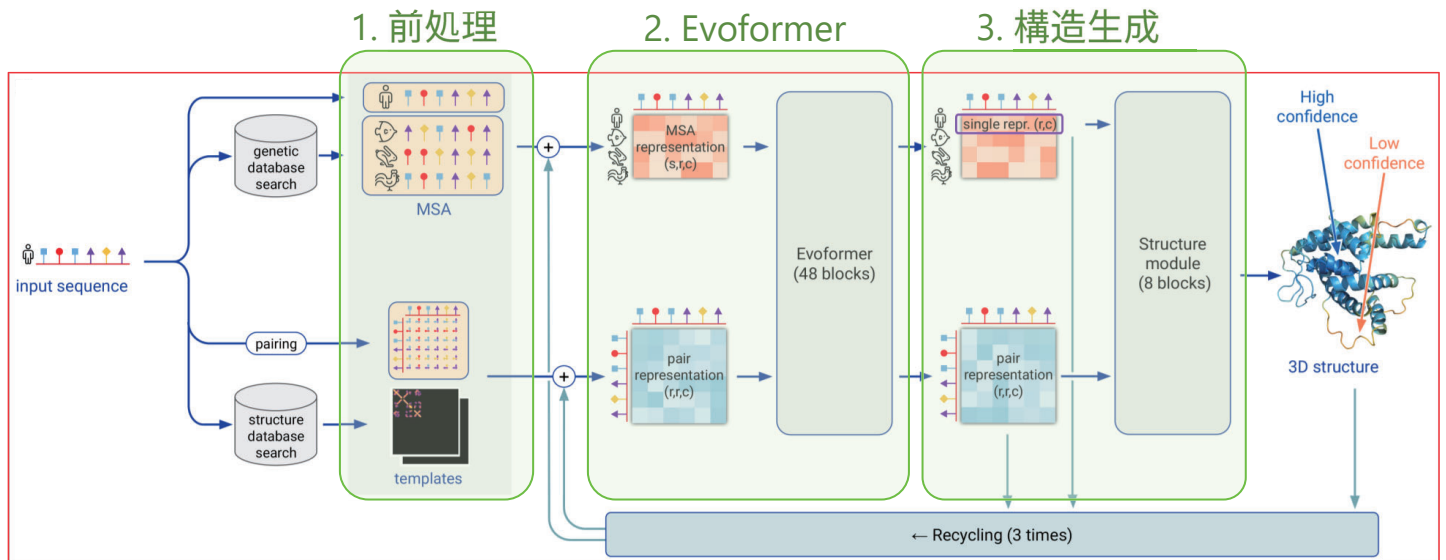
Published online: 15 July 2021

Open access

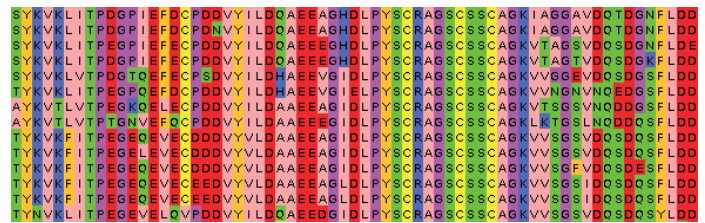
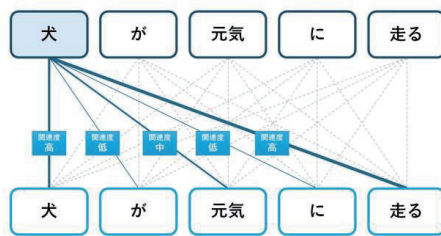
Check for updates

John Jumper^{1,4}✉, Richard Evans^{1,4}, Alexander Pritzel^{1,4}, Tim Green^{1,4}, Michael Figurnov^{1,4},
Olaf Ronneberger^{1,4}, Kathryn Tunyasuvunakool^{1,4}, Russ Bates^{1,4}, Augustin Zidek^{1,4},
Anna Potapenko^{1,4}, Alex Bridgland^{1,4}, Clemens Meyer^{1,4}, Simon A. A. Kohl^{1,4},
Andrew J. Ballard^{1,4}, Andrew Cowie^{1,4}, Bernardino Romera-Paredes^{1,4}, Stanislav Nikolov^{1,4},
Rishub Jain^{1,4}, Jonas Adler¹, Trevor Back¹, Stig Petersen¹, David Reiman¹, Ellen Clancy¹,
Michal Zielinski¹, Martin Steinegger^{2,3}, Michalina Pacholska¹, Tamas Berghammer¹,
Sebastian Bodenstein¹, David Silver¹, Oriol Vinyals¹, Andrew W. Senior¹, Koray Kavukcuoglu¹,
Pushmeet Kohli¹ & **Demis Hassabis**^{1,4}✉





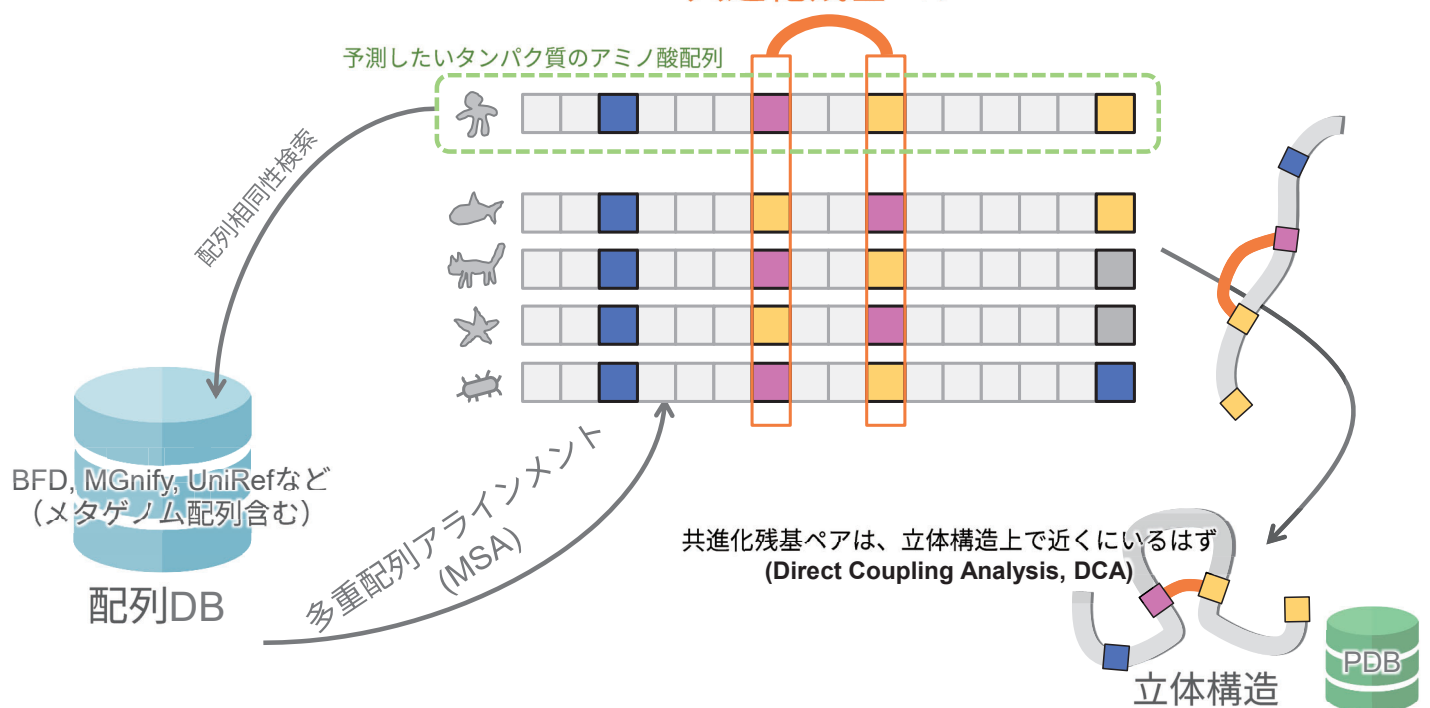
自然言語処理のTransformerは、単語同士にどのくらい関連性がありそうかを判断する。
→アミノ酸残基同士の関連性の抽出に利用



アミノ酸同士の関連性と立体構造の関係

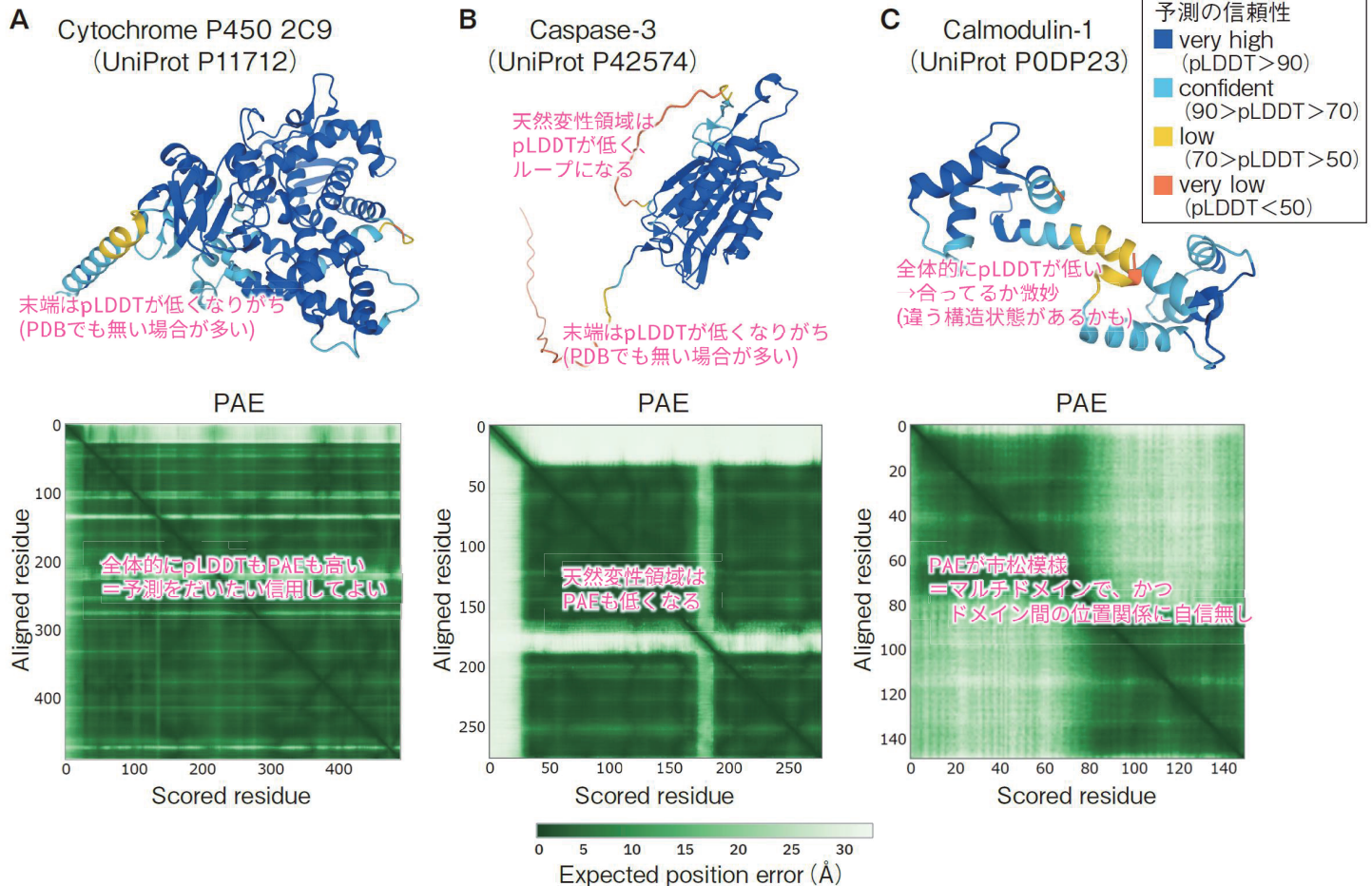
(MIT Sergey Ovchinnikov氏のスライドより一部改変)
<https://t.co/wjnw3uhMcV>

共進化残基ペア



AlphaFold2の予測精度を支えるエッセンス

- 共進化残基ペアが立体構造上で近くに位置しやすい (DCA) (2009年)
- MSA構築の際、メタゲノム配列からアセンブルされた身元不明の配列も使うとよい (2017年)
- Transformerをベースとした深層学習により、DCAの考え方を予測モデルとして集成 (2020年)



実験医学別冊

AlphaFold時代の構造バイオインフォマティクス実践ガイド

今日からできる！構造データの基本操作から相互作用の推定、タンパク質デザインまで

富井健太郎／編

2024年11月29日発行 6,930円 羊土社

◆ 序【富井健太郎】

第1章 概論と基礎知識

- 1 構造バイオインフォマティクスへの招待【富井健太郎】
- 2 AlphaFold2の衝撃【大上雅史】
- 3 AlphaFoldの予測構造を読み解くための基礎知識【西 羽美】

第2章 立体構造データの入手と可視化・簡易計測

- 1 立体構造データの可視化と解析のためのツール【山守 優】
- 2 各種立体構造データベースの種類と使い方【于 健, 栗栖源嗣】
- 3 タンパク質の立体構造予測 ～ColabFoldとAlphaFold2～【森脇由隆】

第3章 立体構造によるタンパク質の機能推定

- 1 タンパク質-タンパク質の相互作用予測 ～AlphaFold-MultimerとAlphaFold3～【森脇由隆】
- 2 分子ドッキング法 ～タンパク質-化合物複合体の構造予測～【石谷隆一郎, 丸丸健太郎】
- 3 MDシミュレーション ～予測構造モデルの安定性や結合の強さを検証する～【寺田 透】
- 4 構造比較 ～立体構造を検索して比較する～【木原大亮】

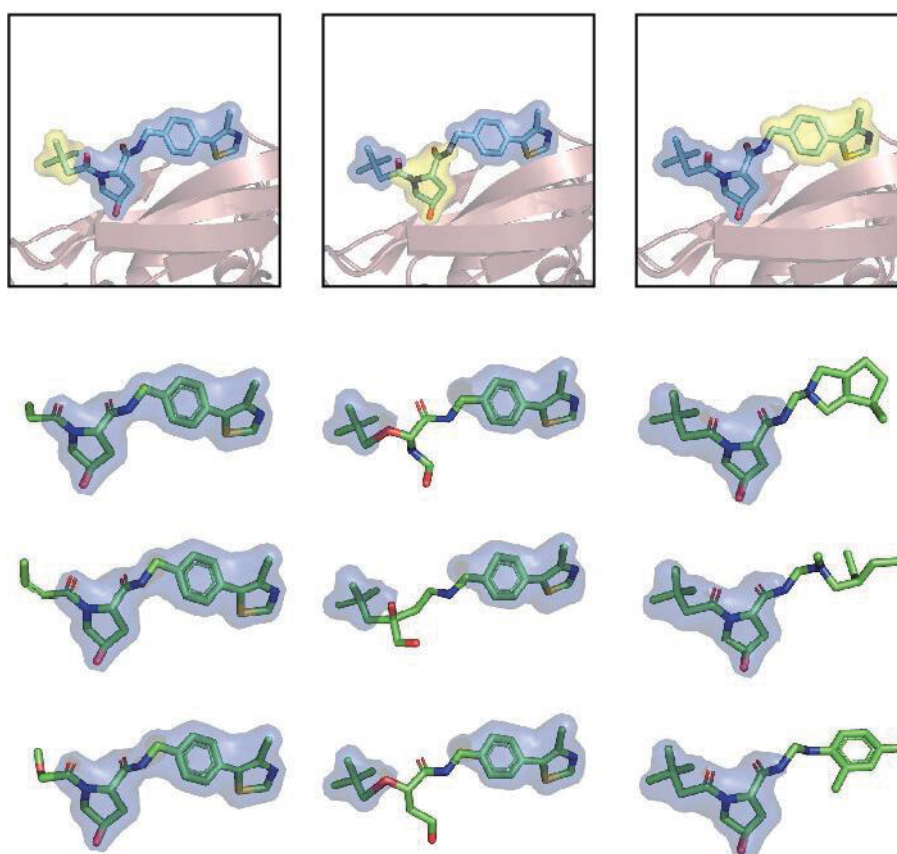
第4章 応用・発展的研究

- 1 タンパク質の構造変化予測 ～AlphaFoldと分子動力学の統合～【岡崎圭一, 大貫 隼】
- 2 タンパク質デザインAIの動向と利用のコツ【小林直也】
- 3 AlphaMissenseによる変異導入効果予測 ～タンパク質言語モデルと立体構造予測の融合【山口秀輝, 齋藤 裕】


<https://www.yodosha.co.jp/yodobook/book/9784758122764/>

1. 低分子設計の役に立つのか？
2. タンパク質間相互作用研究の役に立つのか？
3. ペプチド設計の役に立つのか？
4. 抗体設計の役に立つのか？
5. ゲノム創薬の役に立つのか？

構造があればバーチャルスクリーニングができる



Article

molecular
systems
biology

Mol Syst Biol, 18(9):e11081, 2022.

Benchmarking AlphaFold-enabled molecular docking predictions for antibiotic discovery

Felix Wong^{1,2,3,†}, Aarti Krishnan^{1,2,3,†}, Erica J Zheng^{3,4}, Hannes Stärk⁵, Abigail L Manson³,
Ashlee M Earl³, Tommi Jaakkola⁵ & James J Collins^{1,2,3,6,*}

「AF構造そのままだとダメそう」

iScience

iScience. 26(1):105920, 2023

Article

How good are AlphaFold models for docking-based virtual screening?

Valeria Scardino^{1,2,5}, Juan I. Di Filippo^{2,3,5} and Claudio N. Cavasotto^{2,3,4,6,*}

「AF構造そのままだとダメそう」



「AF構造そのままでもApo構造よりはマシ(DUD-E)」

AlphaFoldの予測構造をいろいろ生成する

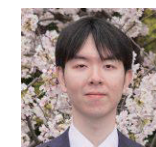
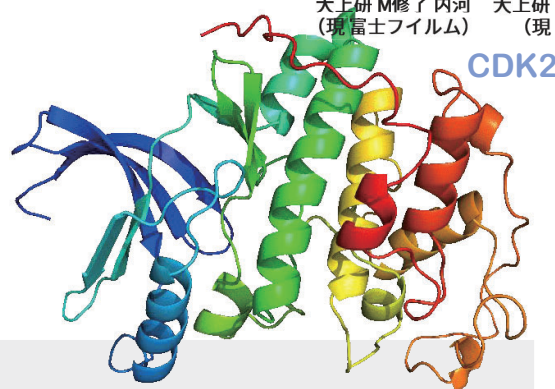
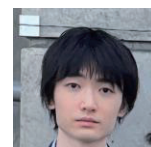
構造ベーススクリーニング技術の高度化

AlphaFoldに、ドッキングに向いている構造を出させる

アミノ酸配列

...ACDEFGHI...

AlphaFold2/3

大上研 M修了 内河
(現 富士フイルム)大上研 M修了 安光
(現 富士通)

変えられるパラメータ

- 乱数シード ~~(42)~~
- 配列アラインメント (減らしたり壊したり)
- recyclingの回数 (多いほど良いかも)
- inputのリガンド (嘘の化合物を入れたり)

全部やるのは大変
→ 目標に向かって推移させる
(遺伝的アルゴリズム等で)

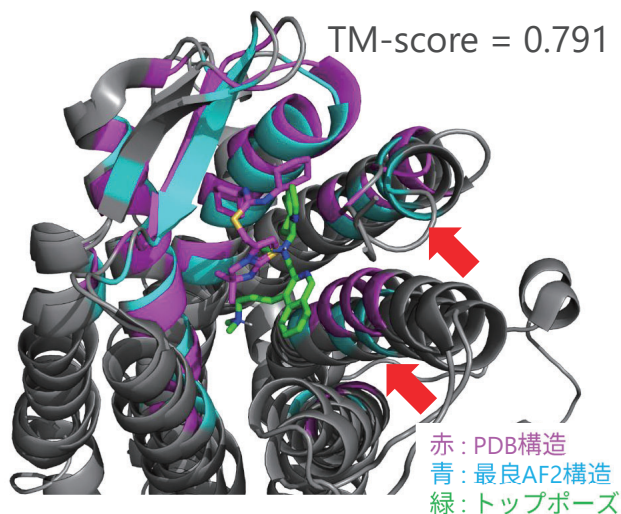
「目標」の例

ドッキングの成績が良くなるようにする
特定の構造に近くなる (RMSDが小さくなる) ようにする 等

CXCR4

PDB構造よりAUC向上

TM-score = 0.791

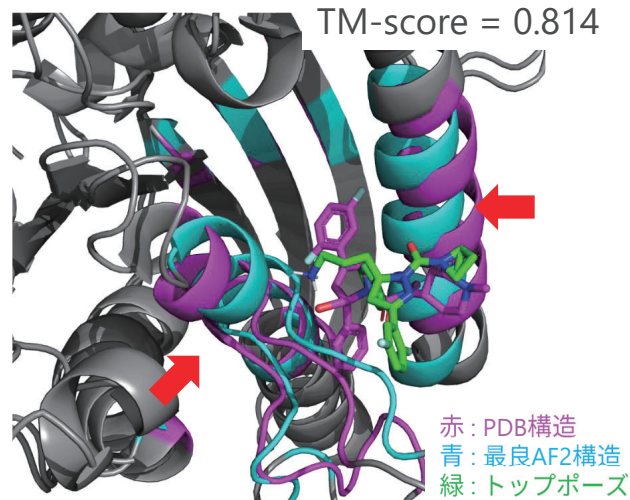


結合サイトが開くような構造

KIF11

PDB構造よりAUC低下

TM-score = 0.814



結合サイトが閉じるような構造

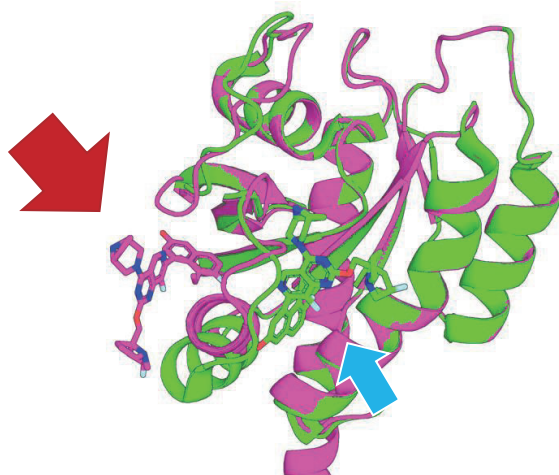
➡ 結合サイトをこじ開けるような構造変化を意図的に誘導すると良さそう

Uchikawa K, Furui K & Ohue M. *Biochem Biophys Rep*, 43: 102110, 2025.

AlphaFold3は？

- 正解構造(PDB)
- AlphaFold3予測構造

バッチリ当たることもある

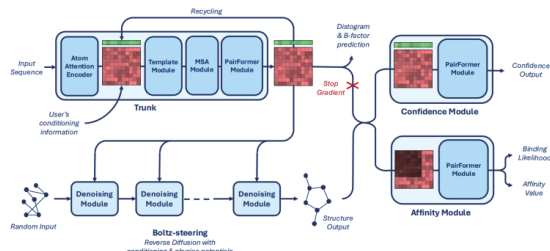
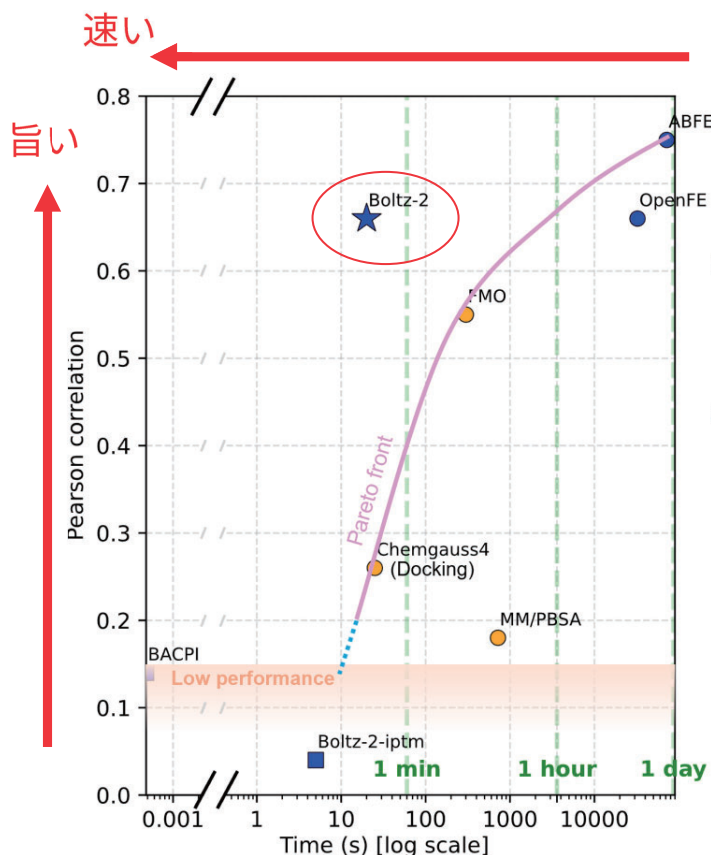


外れることもある..... (信じて進むとヤバイ)

予測が誤っていることを察知できるか (重要だが難しい問題) (ノーヒントだと無理)

AlphaFold3 (商用利用NG) → Boltz-1 (商用利用可OSS) → Boltz-2 (affinityも予測)

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.06.14.659707v1>



Boltz-2 (Passaro S+, *bioRxiv* 2025)

- だいたいAlphaFold3流。
- Affinity ModuleではPairformer embedding行列のprotein-ligand相互作用部分をmask。
- 便利機能がある。(構造予測時のポケット指定など)

「FEP級の活性予測が Docking くらいの時間できる」

→ほんと??

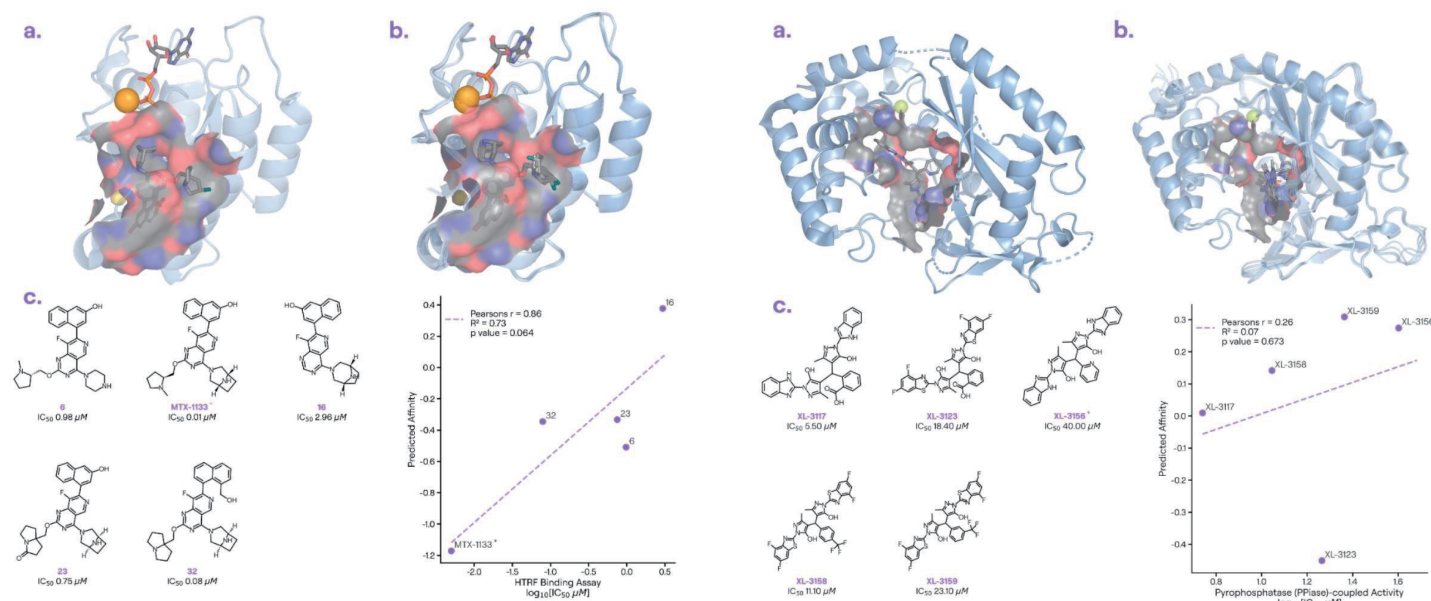
Boltz-2はQSARに対して使いものになるか

Evaluating Boltz-2 on Real Drug Targets: Does it work?

<https://www.deepmirror.ai/post/boltz-2-real-drug-targets>

Rigid - KRAS G12D (oncogenic KRAS mutant) + MRTX-1133

Flexible - cGAS + XL-3156



まだノウハウは固まってない。(モノによる・設定による)

★今のところの大上のオススメ設定 (だいたい試すこと)

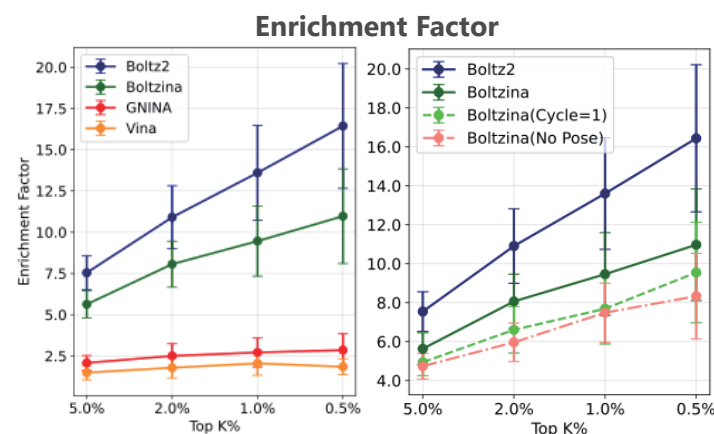
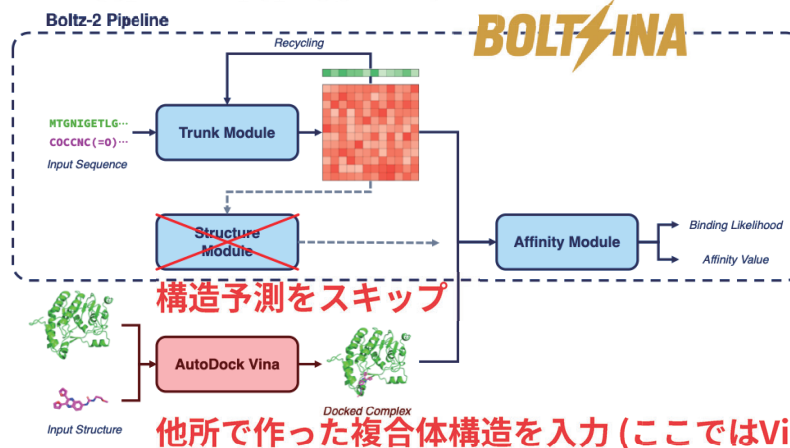
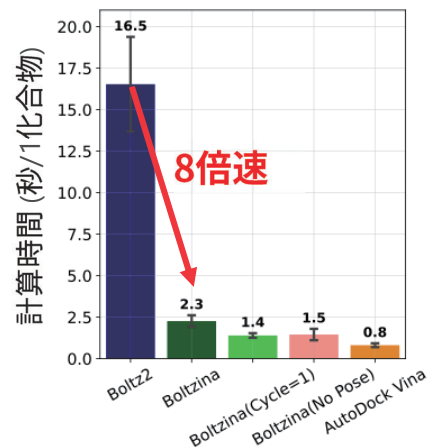
「protonationしない」「recycling 増やす (100とか)」「affinity mw correction 200」「use potential TRUE」「diffusion sample増やす」(訓練データが揃うならligand-base MLモデルも検討)

Boltz-2は計算が若干遅い

→Affinity Moduleだけ使えば速い

Furui K & Ohue M. *Neurips AI4Mat workshop*, 2025.

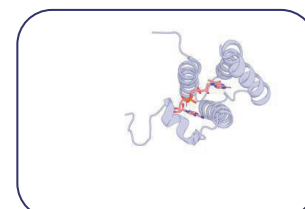
Boltz-2 + AutoDock Vina = Boltzina



- スクリーニング精度はBoltz-2の半分 (でもVinaより良)
 - ほかでdockingしておいたデータをつっ込んで良い
 - Boltzina (No Pose) でもちょっと良い (なんで?)
- TrunkでのEmbeddingで、affinityもうまく学習した??



Boltzina (No Pose)
で入力される構造

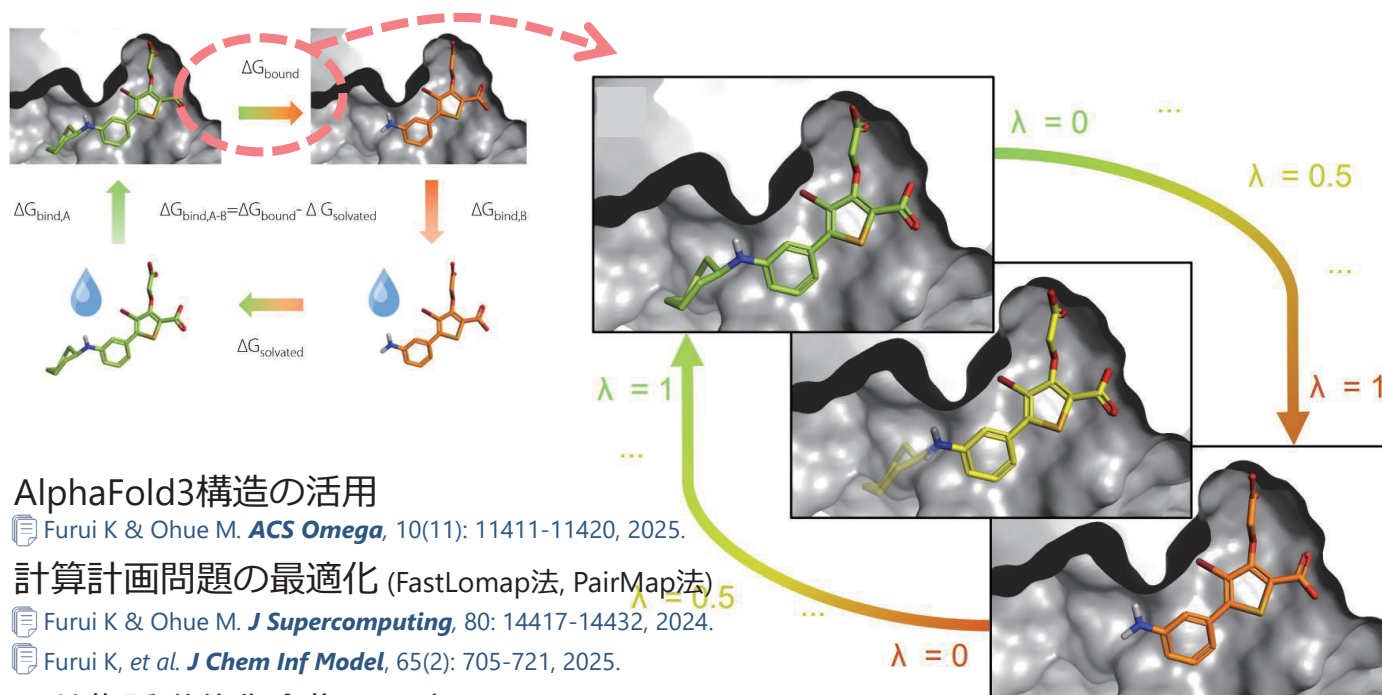


Boltz-2の構造予測

精密な予測にはシミュレーションが不可欠

自由エネルギー摂動法 Free Energy Perturbation (FEP)

- 化合物AとBの間の仮想的な化合物を考えて、
- ちょっとずつ変換 ($0 < \lambda < 1$) しながらMD計算して相対 ΔG を見積もる



AlphaFold3構造の活用

Furui K & Ohue M. *ACS Omega*, 10(11): 11411-11420, 2025.

計算計画問題の最適化 (FastLomap法, PairMap法)

Furui K & Ohue M. *J Supercomputing*, 80: 14417-14432, 2024.

Furui K, et al. *J Chem Inf Model*, 65(2): 705-721, 2025.

天然物誘導体化合物への応用

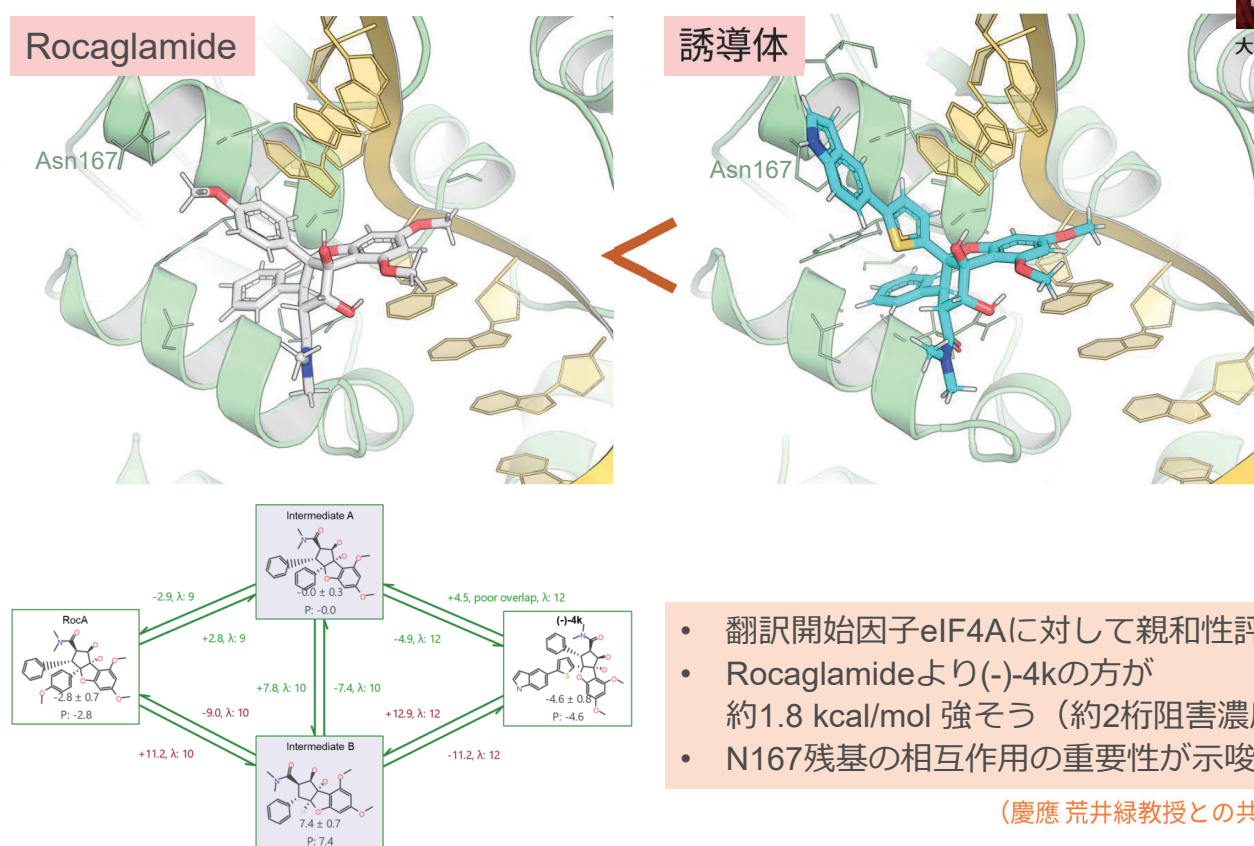
Arai MA, et al. (under revision)

天然物ロカグラミドと誘導体の標的への作用の予測

自由エネルギー摂動法計算 (FEP) の応用事例



大上研 D2古井

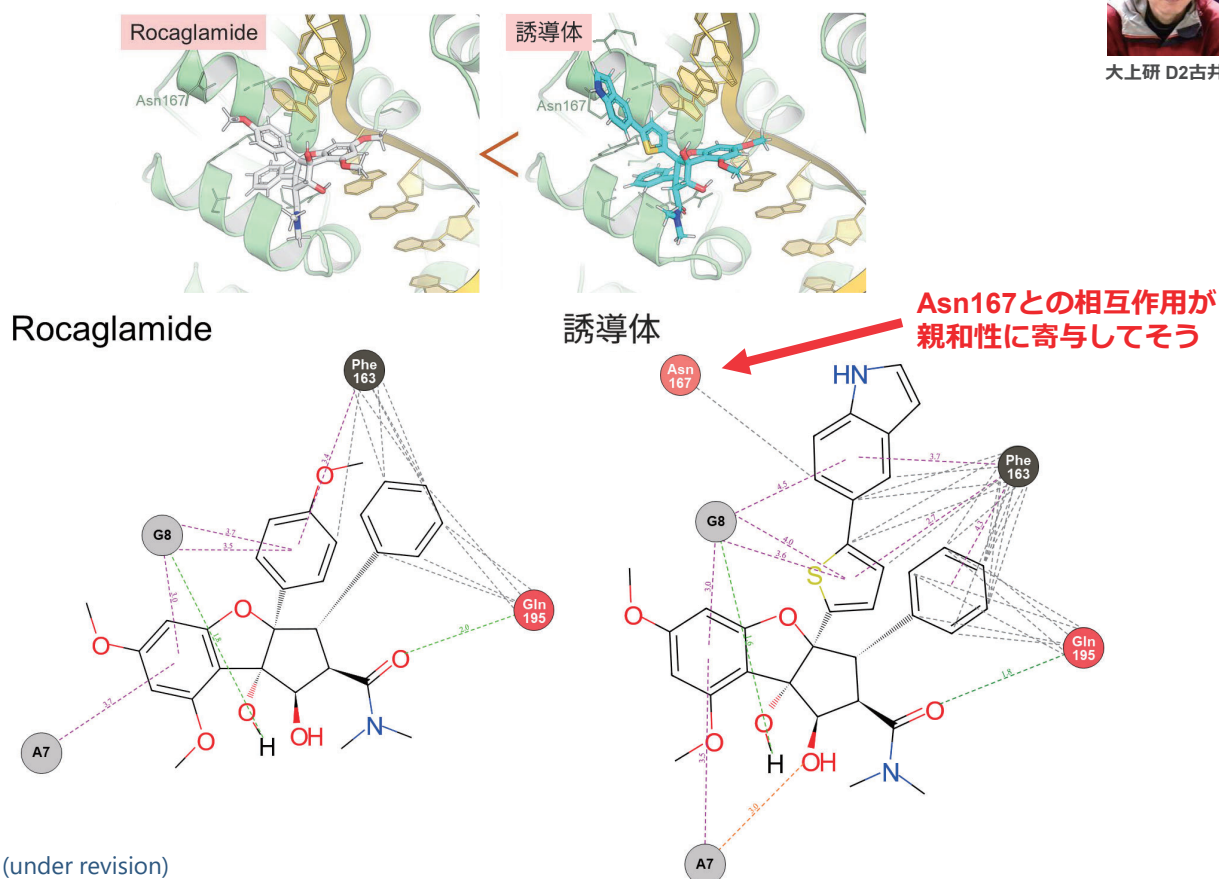


ケーススタディ：天然物誘導体へのFEP計算

Asn167残基の相互作用が示唆



大上研 D2古井

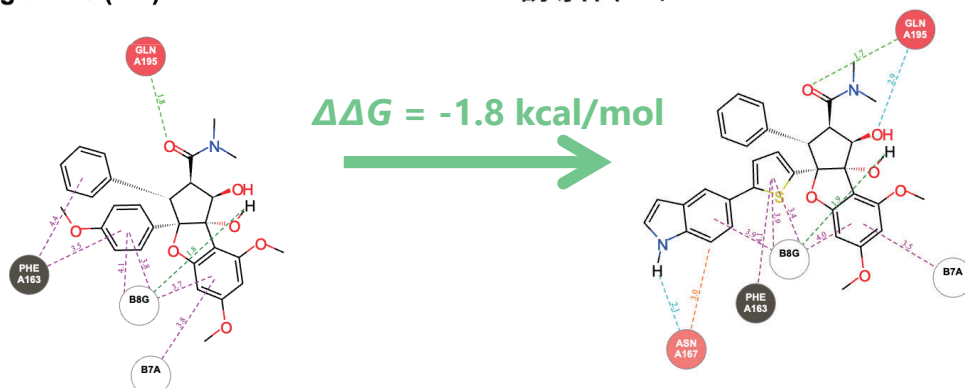


FEP計算の結果、N167Aに対しては誘導体の親和性が低下（wet実験の結果と整合）

WT

Rocaglamide (WT)

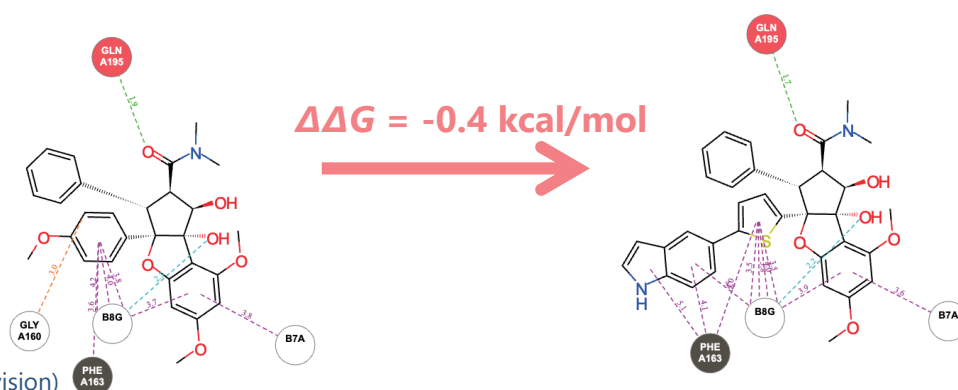
誘導体 (WT)



N167A

Rocaglamide (N167A)

誘導体 (N167A)



Arai MA, *et al.* (under revision)

AlphaFoldは創薬の役に立つのか？

1. 低分子設計の役に立つのか？→多分○
2. タンパク質間相互作用研究の役に立つのか？
3. ペプチド設計の役に立つのか？
4. 抗体設計の役に立つのか？
5. ゲノム創薬の役に立つのか？



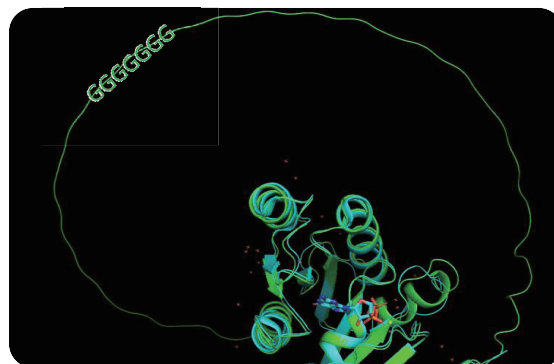
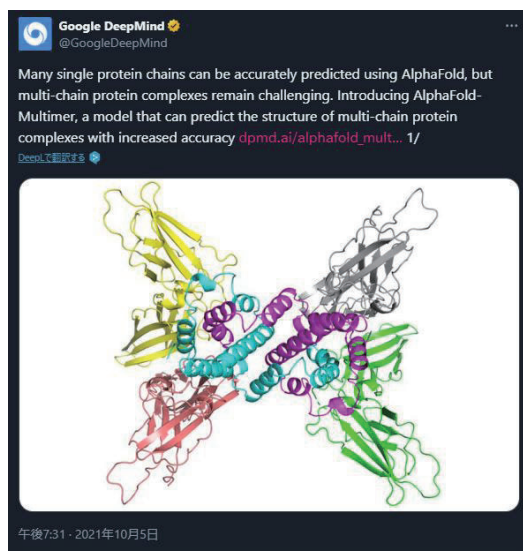
東京科学大学 難治研 森脇由隆 先生

Yoshitaka Moriwaki @Ag_smith · Jul 19

AlphaFold2 can also predict heterocomplexes. All you have to do is input the two sequences you want to predict and connect them with a long linker.

...

その後AlphaFold-Multimerとして、^{DeepMind}本家に取り込まれる。



AlphaFold3論文でもXのpostがcitationされる

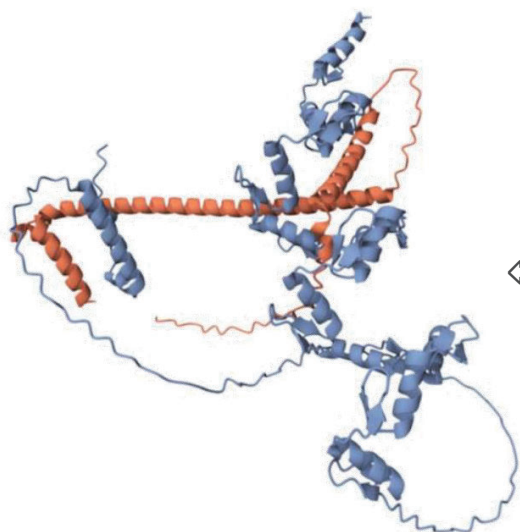
14. Moriwaki, Y. Post on X. X https://x.com/Ag_smith/status/1417063635000598528?lang=en-GB (2021).
15. Baek, M. Post on X. X <https://x.com/minkbaek/status/1417538291709071362?lang=en> (2021).

AlphaFold2はbindingを識別可能？

AlphaFoldの予測構造はホンモノ？

AlphaFoldに2つのタンパク質を入力したらそれっぽい形が得られた。

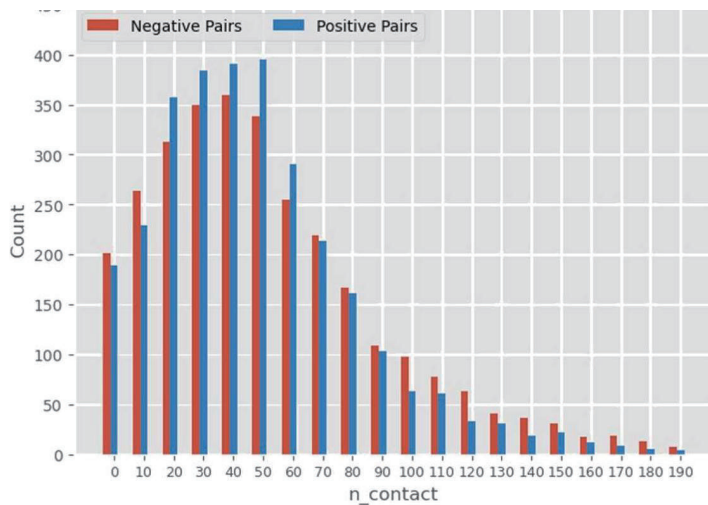
でもその2つのタンパク質は本当に相互作用するの？



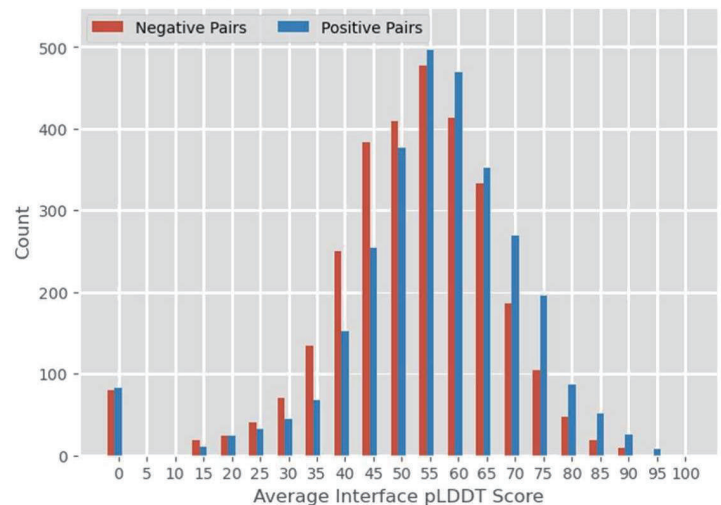
⇐AlphaFold2が予測したタンパク質AとBの相互作用。
だが実際はAとBは相互作用しない。
(wet実験で分かっている事実)

偽物ペアと本物ペアの統計比較 → イマイチ違いがわからない

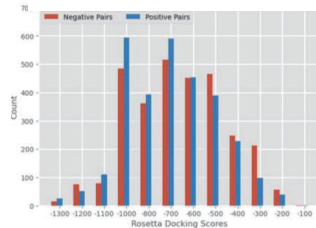
予測複合体の相互作用面のコンタクト残基の数



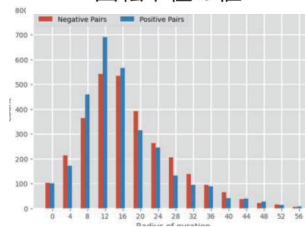
予測複合体の相互作用面の平均pLDDT



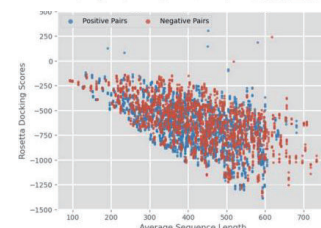
Rosetta Docking Score



回転半径の値

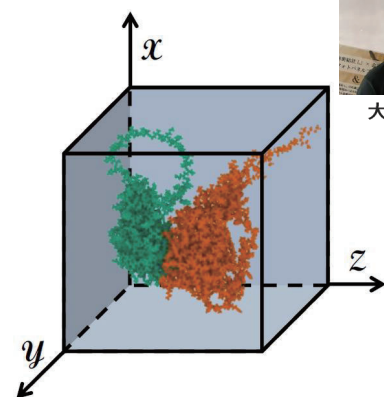
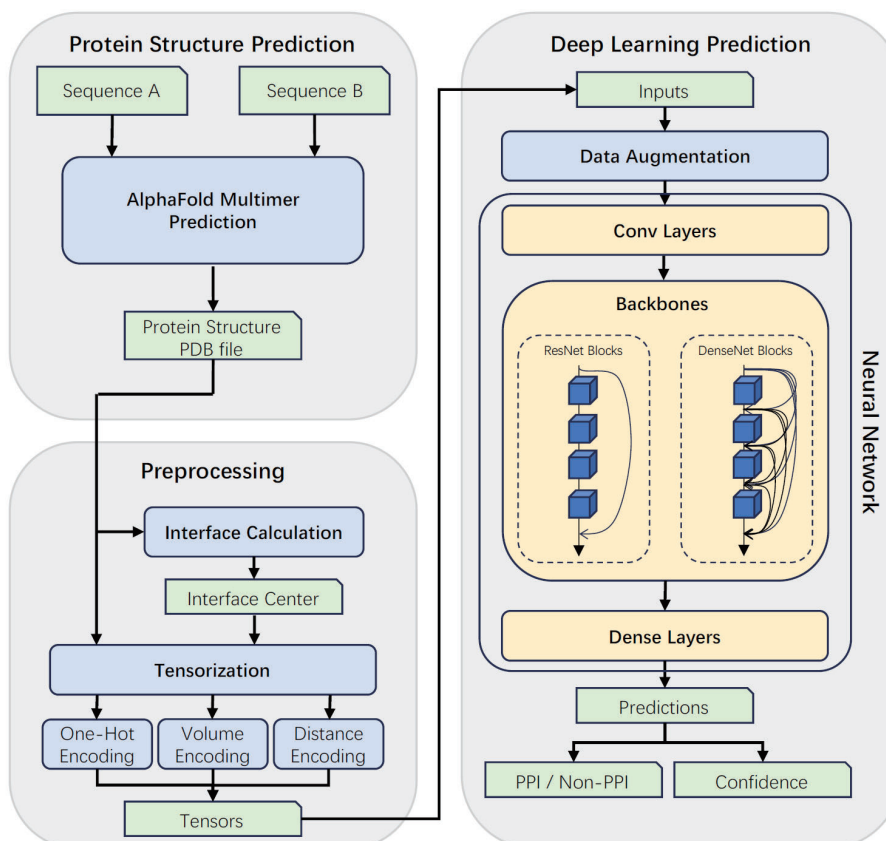


Rosetta Docking Scoreと残基長の分布

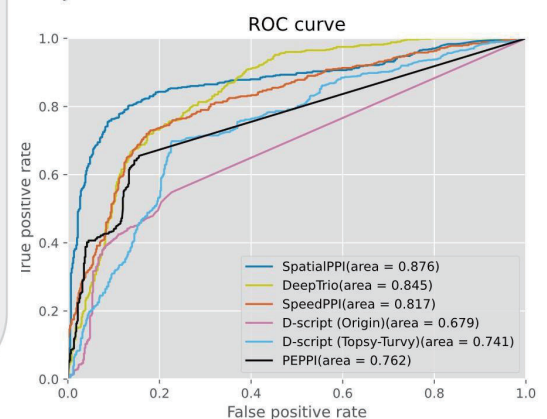
Hu W & Ohue M. *Comput Struct Biotechnol J*, 23: 1214-1225, 2024.

AlphaFold2の複合体予測構造から真偽を予測

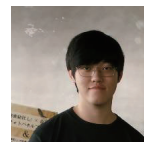
SpatialPPI AlphaFold2が出力したPPIが「ホンモノ」か「ウソ」かを見分ける予測モデル



大上研 D4 胡

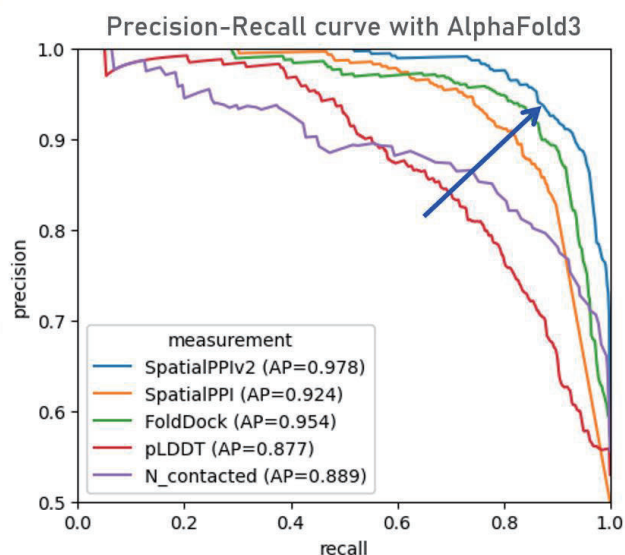
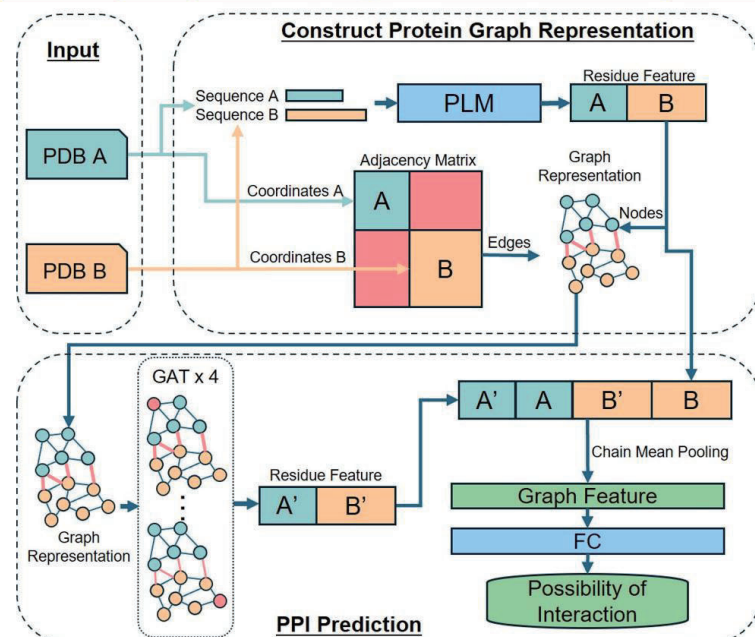
Hu W & Ohue M. *Comput Struct Biotechnol J*, 23: 1214-1225, 2024.

構造のCNNからグラフCNN & PLMへ (SpatialPPIv2)



大上研 D4 胡

SpatialPPIv2 is an advanced graph-neural-network-based model that predicts PPIs by using protein language models (PLMs) to embed sequence features and Graph Attention Networks to capture structural information.



Hu W & Ohue M. *Comput Struct Biotechnol J*, 27: 508-518, 2025.

Degrader/molecular glueは？

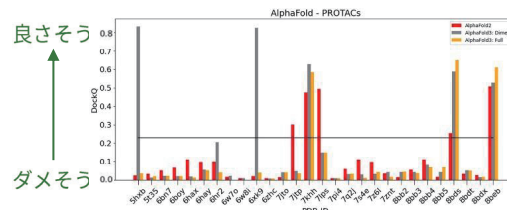
Bioinformatics Advances, 2025, 00, vba056
https://doi.org/10.1093/bioadv/vba056
Advance Access Publication Date: 14 March 2025
Original Article



Structural bioinformatics

Challenges in predicting PROTAC-mediated protein-protein interfaces with AlphaFold reveal a general limitation on small interfaces

Gilberto P. Pereira^{1,2,†}, Corentin Gouzien^{3,†}, Paulo C.T. Souza^{1,2}, Juliette Martin^{1,*}



「AF2もAF3 (ligand無し) も、PROTAC三元複合体のPPIのモデリングはダメそう」

ChemRxiv® How To Submit Browse About News

Theoretical and Computational Chemistry

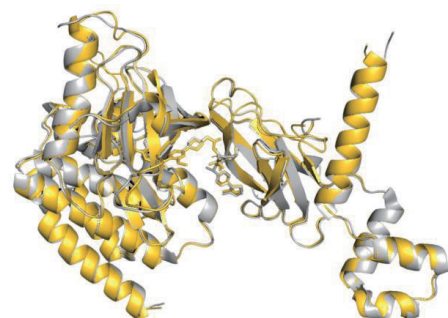
Enhancing PROTAC Ternary Complex Prediction with Ligand Information in AlphaFold 3

06 March 2025, Version 1

Working Paper

Francisco Erazo , Nils Dunlop , Farzaneh Jalalypour, Rocío Mercado

Show author details



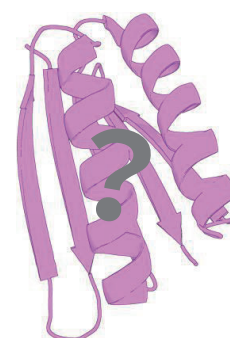
「AF3 (ligandあり) ならPROTAC三元複合体のモデリングはそこそこできそう」

1. 低分子設計の役に立つのか？ → 多分○
2. タンパク質間相互作用研究の役に立つのか？ → 多分○
3. ペプチド設計の役に立つのか？
4. 抗体設計の役に立つのか？
5. ゲノム創薬の役に立つのか？

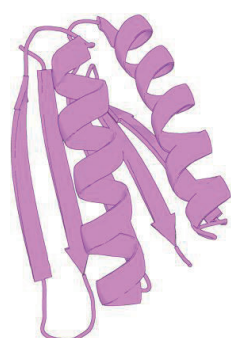
タンパク質構造予測とタンパク質デザイン

タンパク質立体構造予測

DIQVQVNIDDNGKNFDYTYTVTTESEL
QKVLNELMDYIKKQGAKRVRISITART
KKEAEKFAAILIKVFAELGYNDINVT
DGDVTVEGQLEGGSL



タンパク質デザイン



DIQVQVNIDDNGKNFDYTYTVTTESEL
QKVLNELMDYIKKQGAKRVRISITART
KKEAEKFAAILIKVFAELGYNDINVT
DGDVTVEGQLEGGSL

- ・ アミノ酸は20種類
- ・ タンパク質は数百個のアミノ酸(40~2000超)

アミノ酸の選び方 (200アミノ酸として)

$$20^{200} \doteq 1.6 \times 10^{260}$$

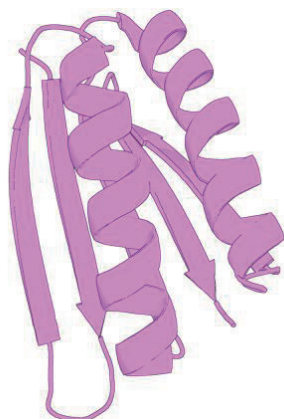
DIQVQVNIDDNGKNFDYTYTVTTESEL
QKVLNELMDYIKKQGAKRVRISITART
KKEAEKFAAILIKVFAELGYNDINVTF
DGDTVTVEGQLEGGSL

宇宙の原子の数 → 10^{80} 個
将棋の手の数 → 10^{220} 通り

最初のゼロからのタンパク質デザイン

人工タンパク質 Top7 のデザイン

(Bakerら, Science 2003)



Design of a Novel Globular Protein Fold with Atomic-Level Accuracy

Brian Kuhlman,^{1*} Gautam Dantas,^{1*} Gregory C. Ireton,⁴
Gabriele Varani,^{1,2} Barry L. Stoddard,⁴ David Baker,^{1,3,†}

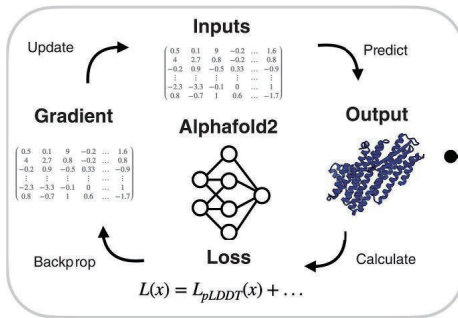
DIQVQVNIDDNGKNFDYTYTVTTESEL
QKVLNELMDYIKKQGAKRVRISITART
KKEAEKFAAILIKVFAELGYNDINVTF
DGDTVTVEGQLEGGSL

何がすごい？

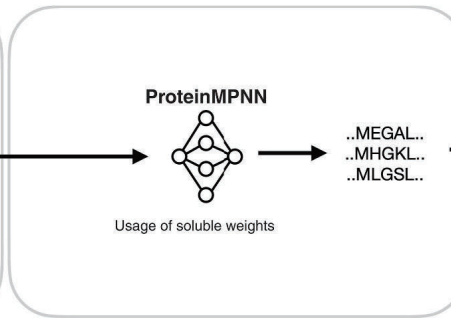
- ・ それまでにみたことのない構造パターン (フォールド)
- ・ 親戚がない (既知のアミノ酸配列との相同性がない)
- ・ 知ってる配列を少し変えたとかではなく、ゼロから作った

なんで7？ → 6までも作ってた。が、あんまりいい感じにならなかったとの談

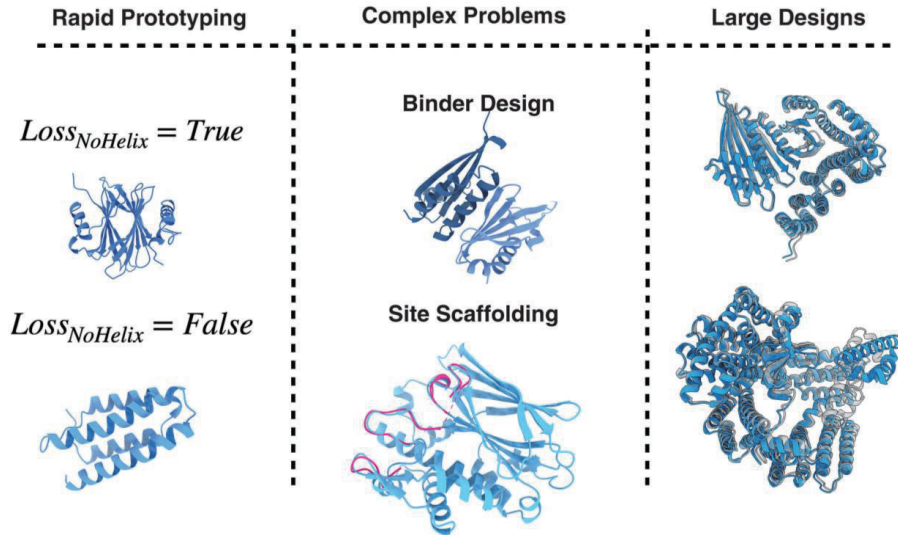
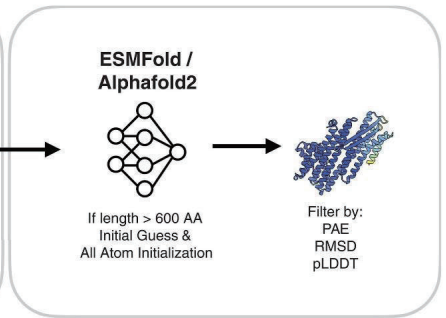
1 Backbone Design



2 Sequence Generation



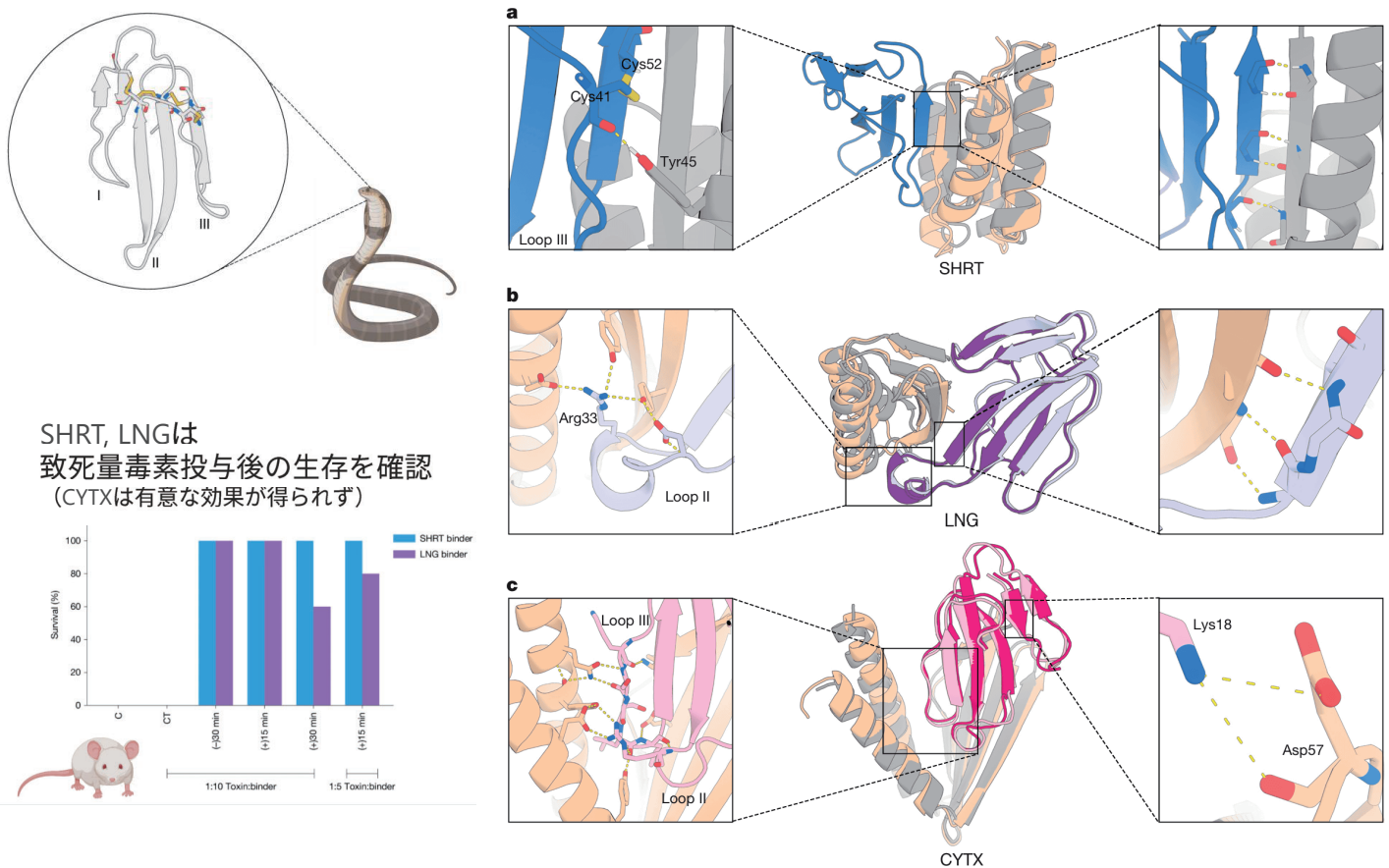
3 Reprediction



Frank C, et al. Scalable protein design using optimization in a relaxed sequence space. *Science*, 2024.

毒素タンパク質に結合する人工タンパク質

ヘビ毒のタンパク質群 (3FTx) に結合する人工タンパク質を設計 (Bakerら, 2025)

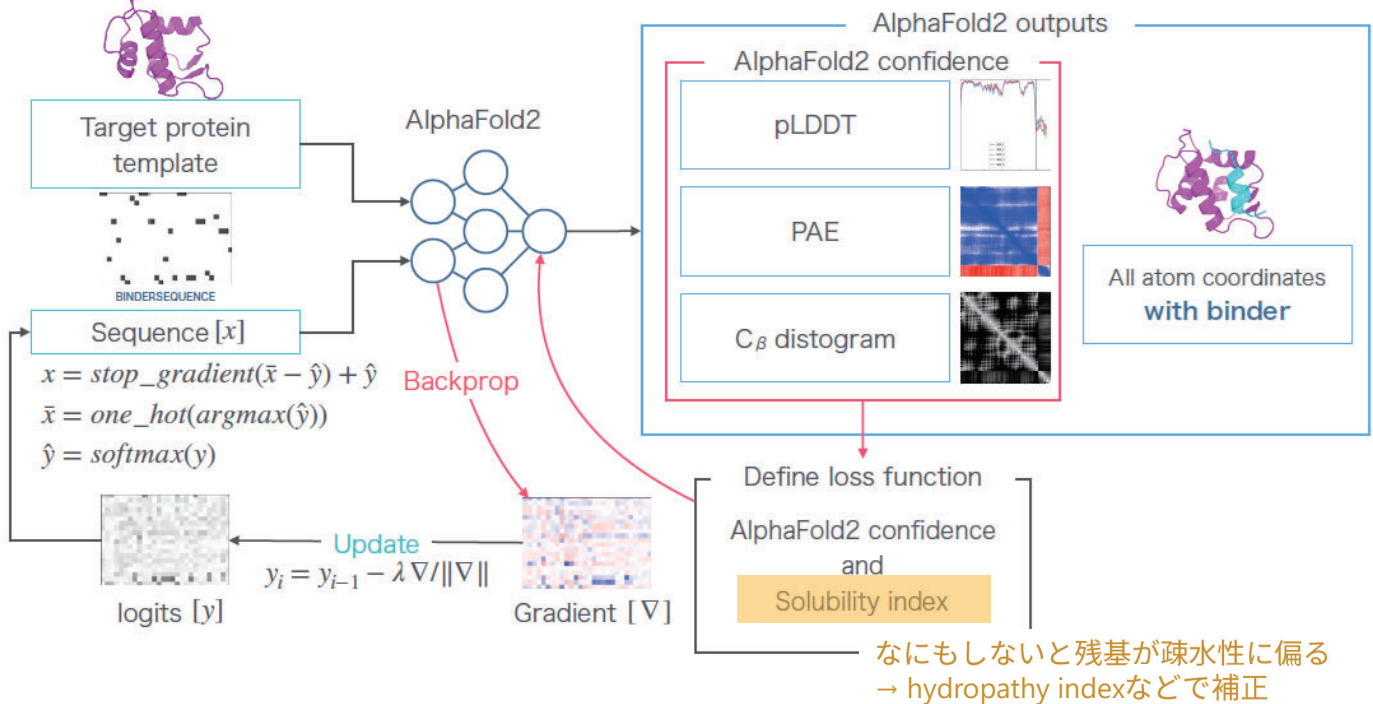


Vázquez Torres S, et al. *Nature*, 2025.

AlphaFold2の繰り返し予測で、結合しそうなペプチド配列を設計



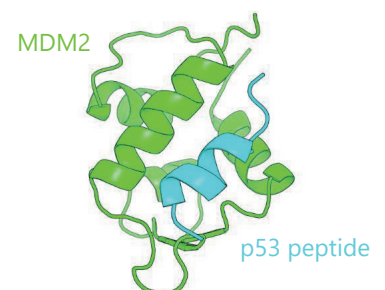
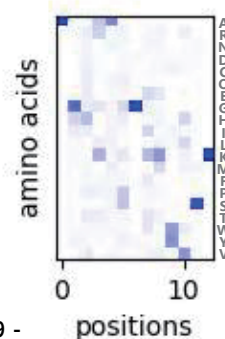
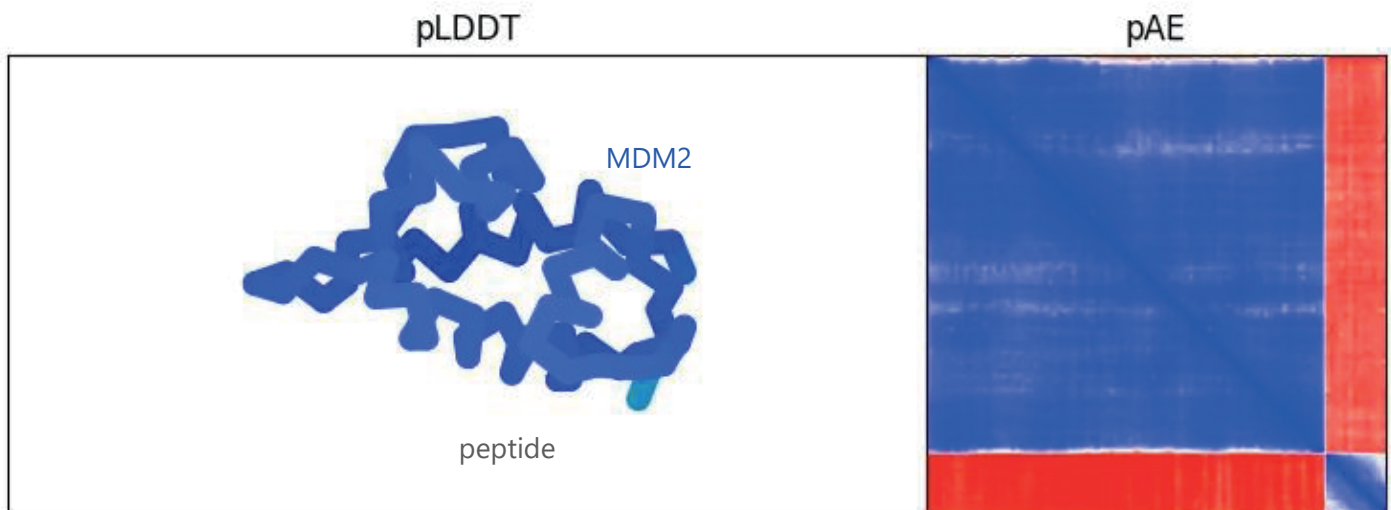
大上研 D修了 小杉

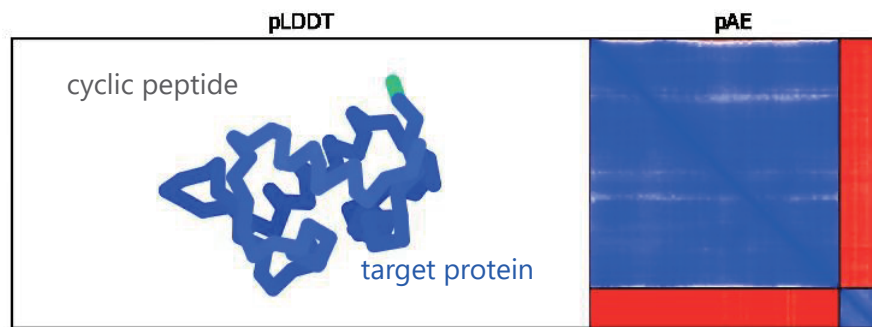


Kosugi T, Ohue M. *Biomedicines*, 10(7): 1626, 2022.

ColabDesignを改変して実装
<https://github.com/sokrypton/ColabDesign>

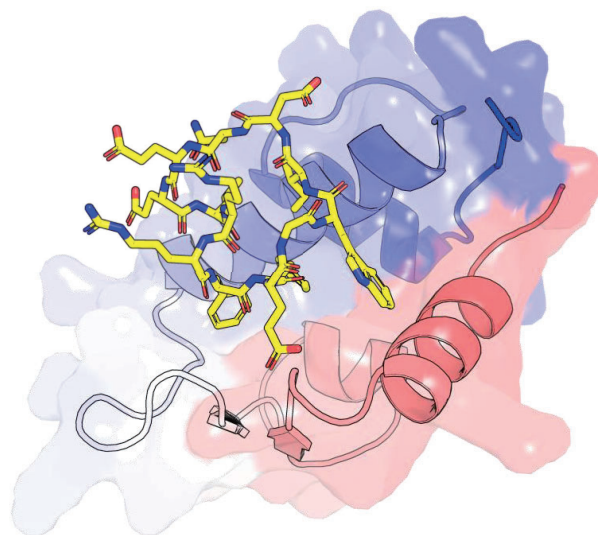
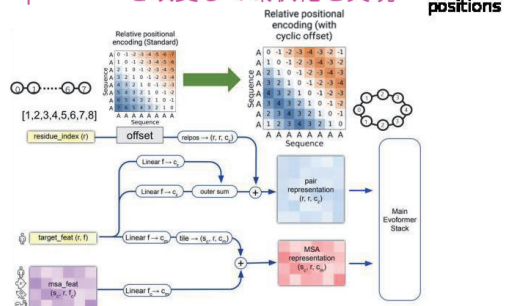
AlphaFold2による結合ペプチド設計 (MDM2)





大上研 D修了 小杉

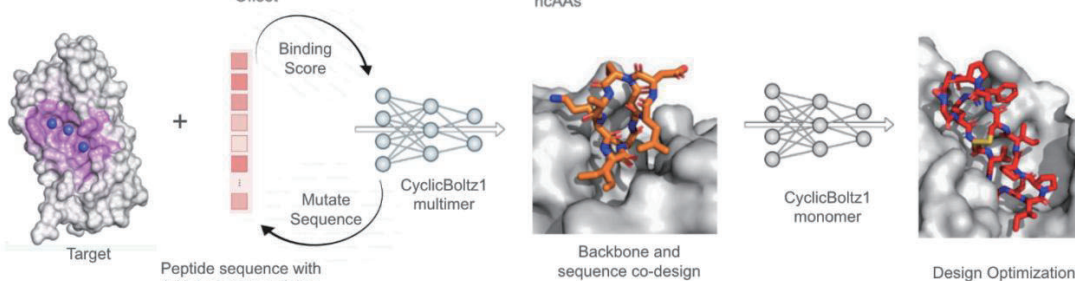
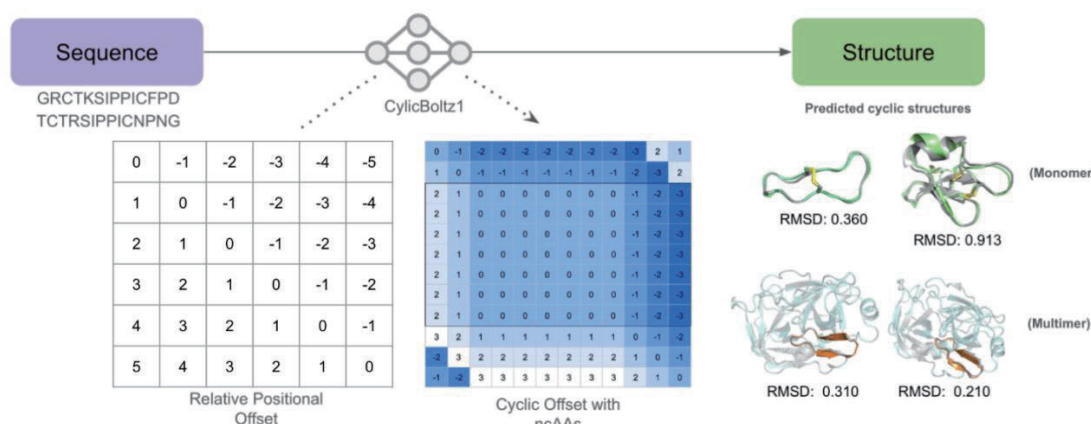
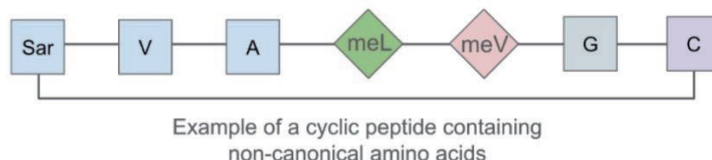
AlphaFold2を改変して環状化を実現



Kosugi T, Ohue M. *Int J Mol Sci*, 24(17): 13257, 2023.

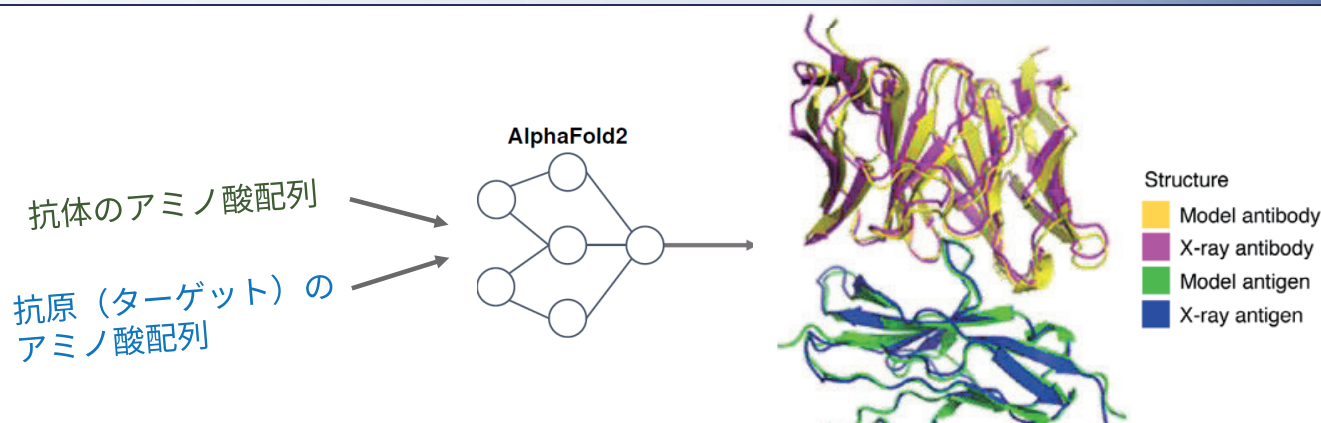
AF3以降、なんでも予測できるようになった

CyclicBoltz1 (bioRxiv, 2025) による非標準アミノ酸・環状ペプチドの構造予測

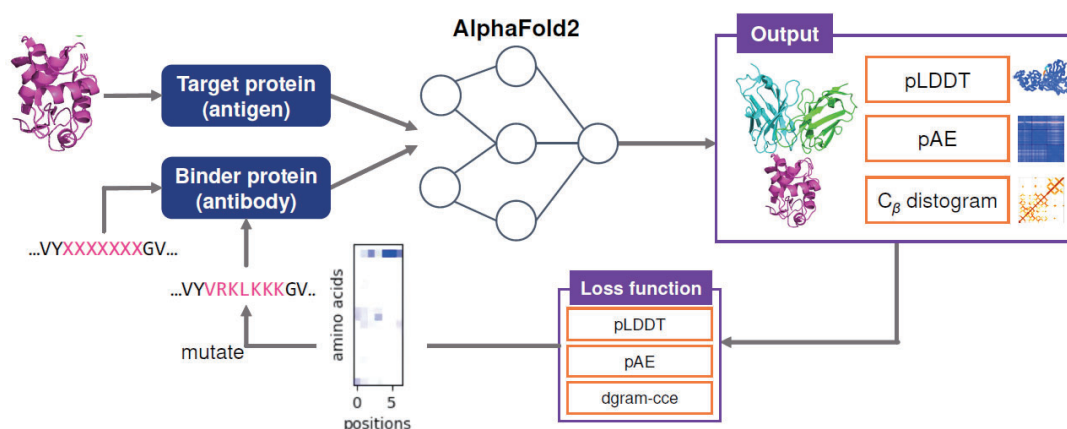


1. 低分子設計の役に立つのか？→多分○
2. タンパク質間相互作用研究の役に立つのか？→多分○
3. ペプチド設計の役に立つのか？→多分○
4. 抗体設計の役に立つのか？
5. ゲノム創薬の役に立つのか？

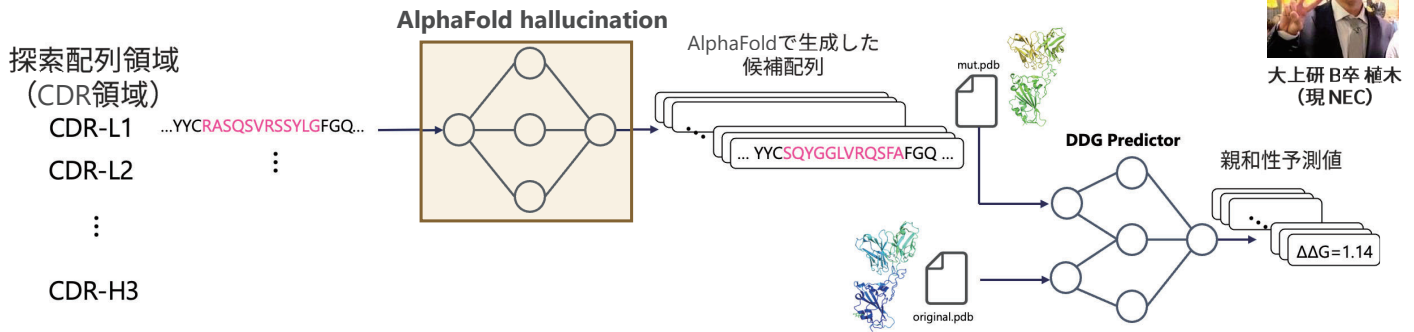
抗体の抗原認識部位 (CDR) の配列設計



AlphaFold2は抗体の立体構造も精度良く予測できる。
→配列を色々入れ替えて予測すればより良い抗体を探ることができるのでは？



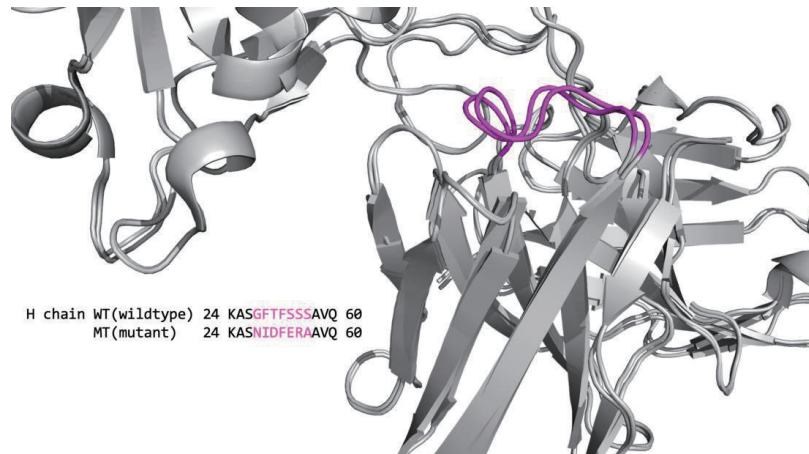
より良い抗体をデザインする：その① AlphaFoldの活用



予測結果の例

結合能予測値

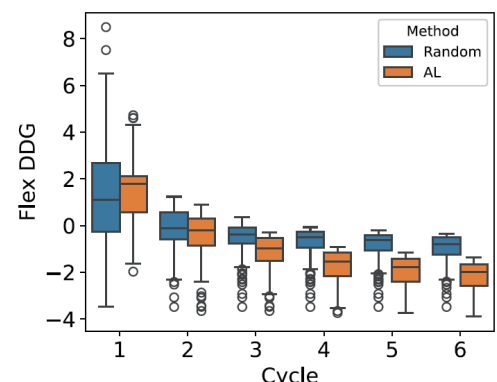
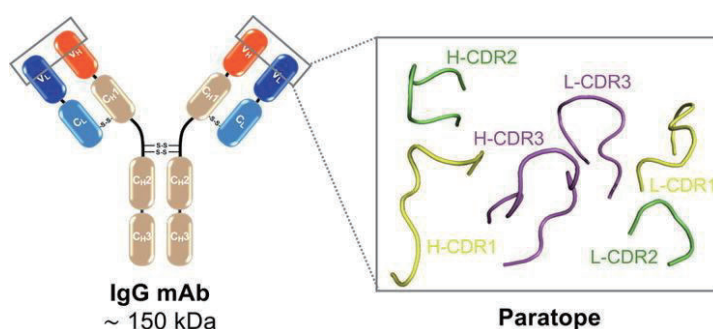
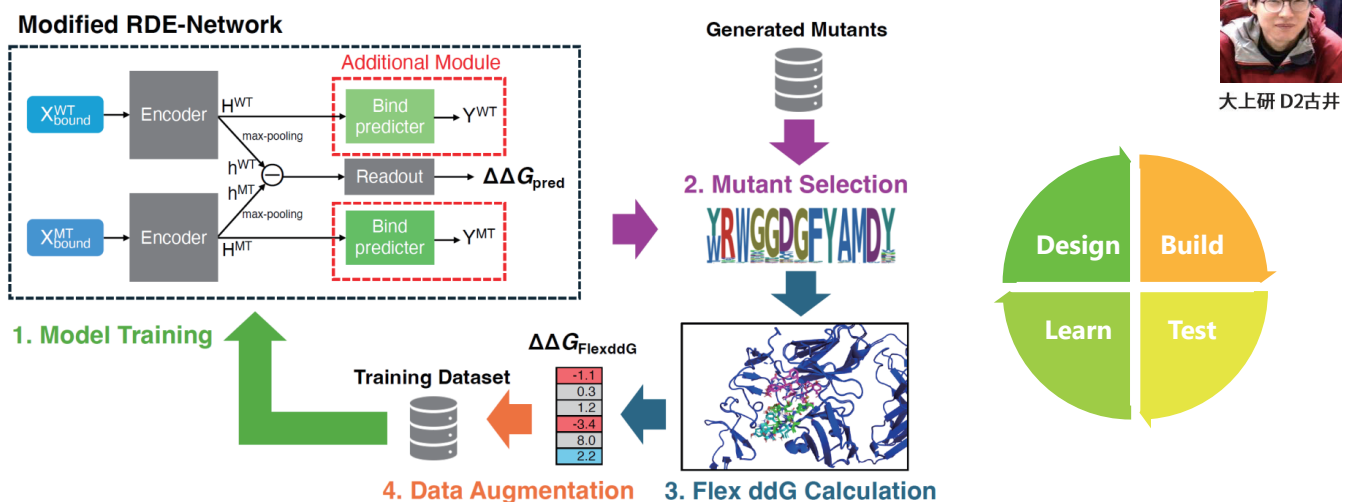
$\Delta\Delta G_{\text{pred}} = -0.49 \text{ kcal/mol}$



Ueki T & Ohue M. *J Supercomputing*, 80: 11989-12002, 2024.

抗体の特原認識部位 (CDR) の配列設計

より良い抗体をデザインする：その② 深層強化学習 + Rosetta Flex ddG



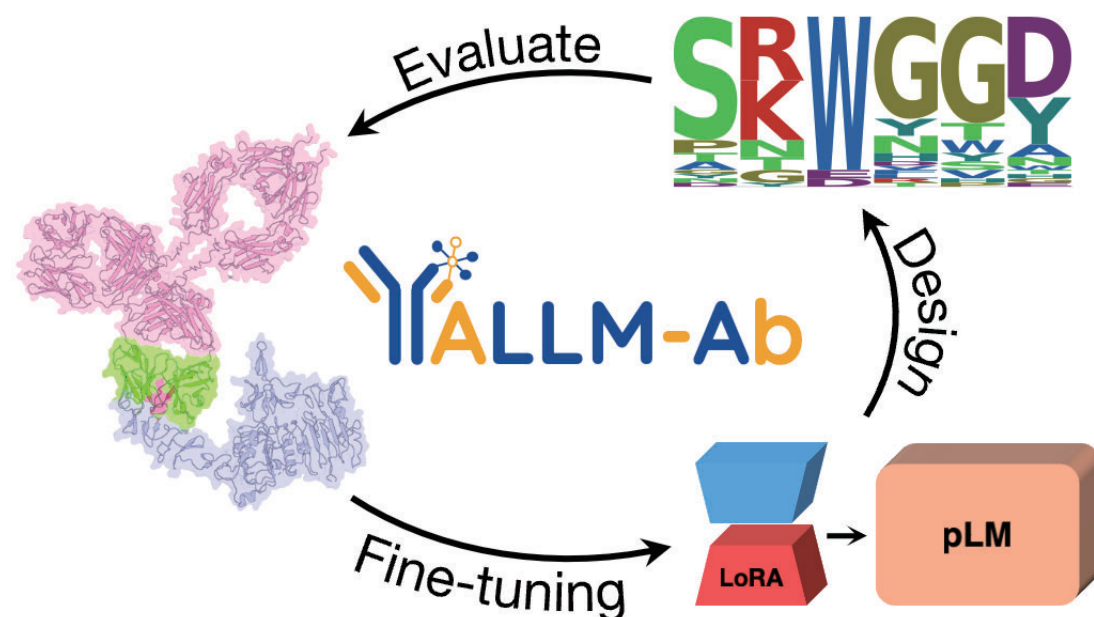
Furui K & Ohue M. In *Proc Neurips 2024 Workshop MLSB*. 2024.

より良い抗体をデザインする：その③ 抗体言語モデル+能動学習+Rosetta

抗体やタンパク質配列を事前学習した言語モデルは、抗体／タンパク質の“雰囲気”を習得済み。そこから目的とするアウトカムを満たすような、特異な抗体に寄せていく。



大上研 D2古井



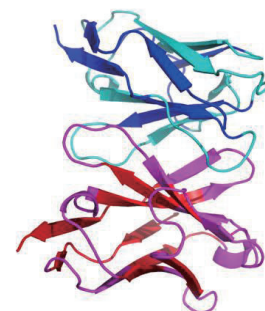
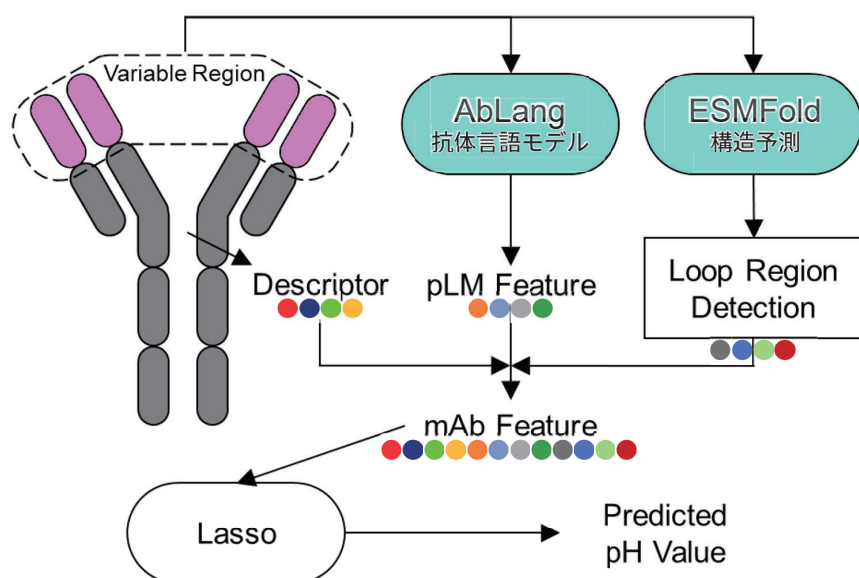
Furui K & Ohue M. *J Chem Inf Model.* 2025. (ASAP article)

抗体医薬品の製造を最適化する

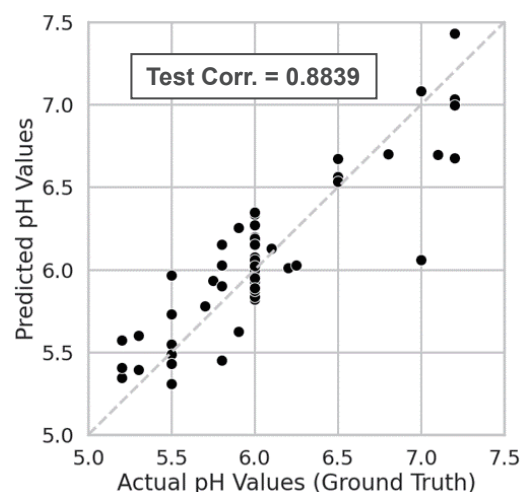
CDMOは薬を効率よく、大量に製造することが求められる。

▶ 顧客に依頼された分子を効率良く製造するための条件を事前に知りたい

例：抗体の製造に最適なpHの値の予測



Heavy chain (detected loop region)
Light chain (detected loop region)



FUJIFILM

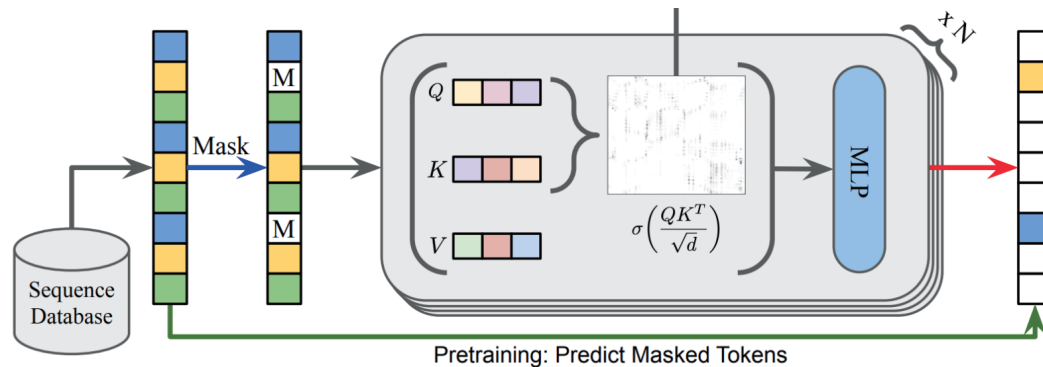
富士フイルム株式会社と東京科学大学の共同研究

Tsutaoka T, et al. In *Proc IEEE BIBM 2024*, 240-243, 2024.

※train:valid:test=8:1:1の10-fold CV

• ChatGPTのGPTのようなもの

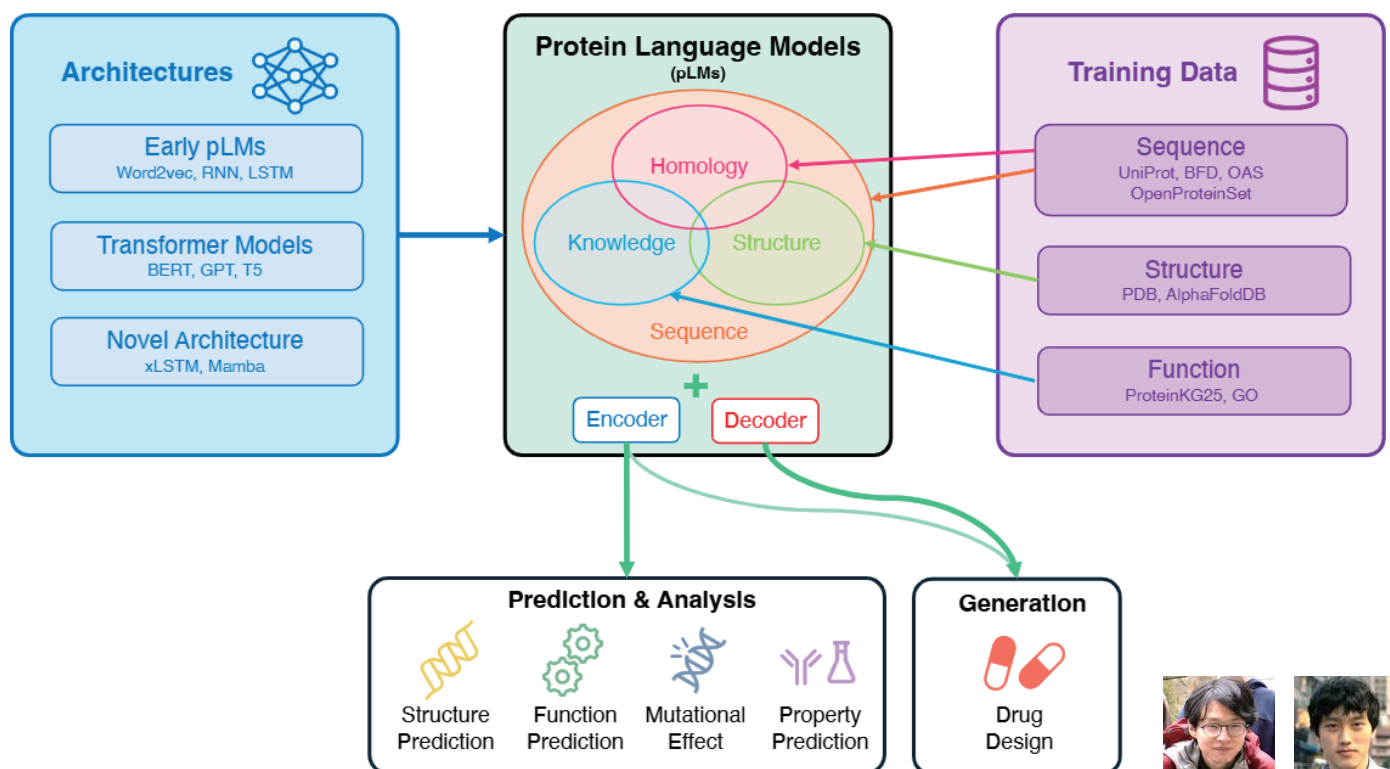
- アミノ酸の配列をTransformerで自己教師あり学習
- 例 ESM (アミノ酸マスク復元問題の学習)



- アミノ酸配列のベクトル化 (embedding) に使える
- 様々なタスクで高精度な予測が可能
 - 変異の影響予測 AlphaMissense でも活用
 - いろんな人が自己流PLMを開発 SaProt, ProtBERT, aminoBERT, ...
 - 抗体に特化したPLMもある AbLang, AbLang2, REALMなど

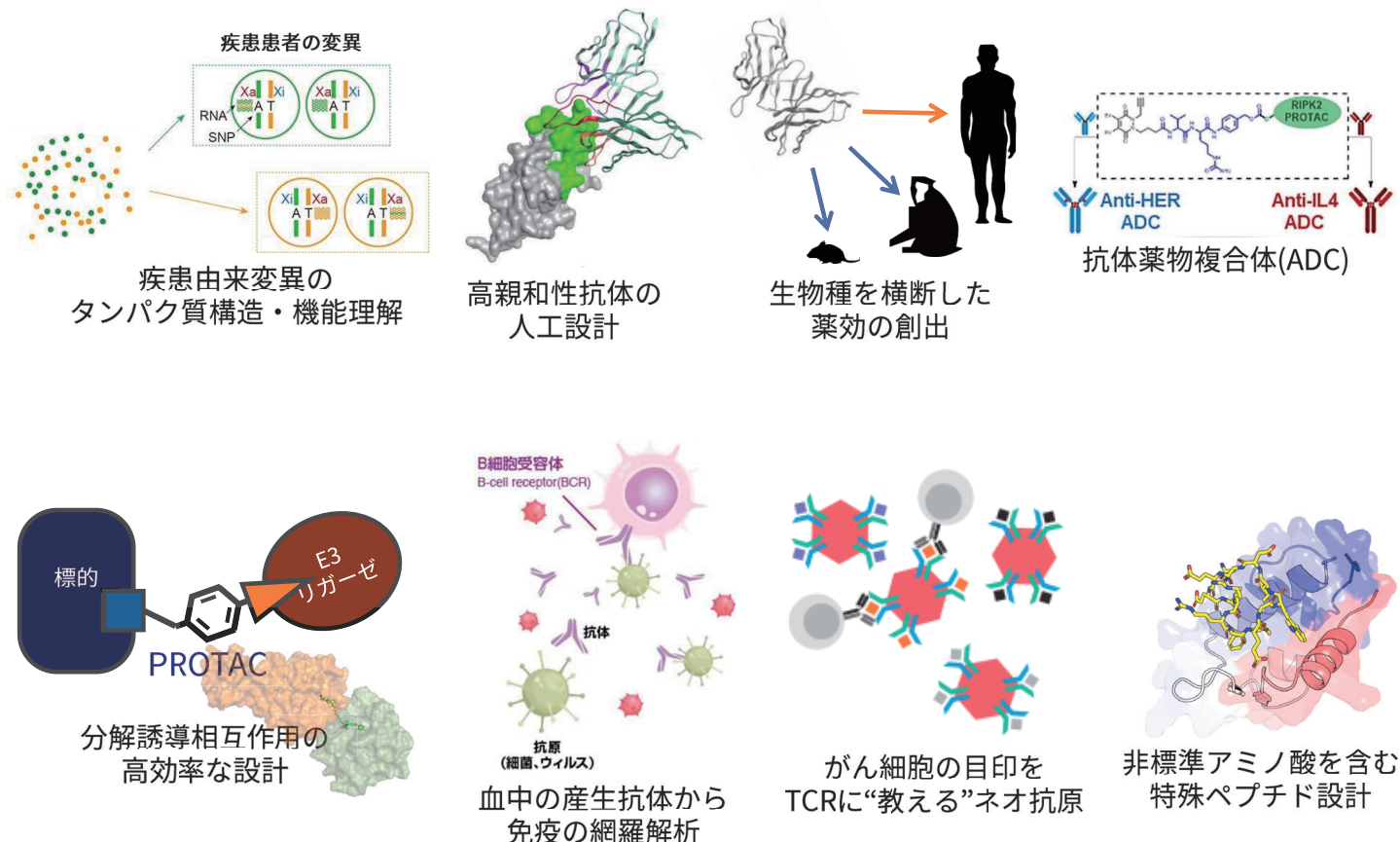
タンパク質言語モデルの可能性

アミノ酸の塊の分子 (ペプチド・タンパク質・抗体・VHHなど) は、タンパク質言語モデル (pLM) によって様々なタスクをうまく予測できる可能性がある。



大上研 D2古井 大上研 M2坂野

創薬に関わるさまざまなタスクが言語モデル技術で進展する、かも？



AlphaFoldは創薬の役に立つのか？

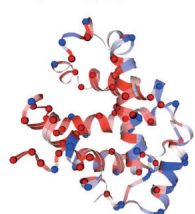
1. 低分子設計の役に立つのか？→多分○
2. タンパク質間相互作用研究の役に立つのか？→多分○
3. ペプチド設計の役に立つのか？→多分○
4. 抗体設計の役に立つのか？→多分○
5. ゲノム創薬の役に立つのか？

MACHINE LEARNING (Cheng, et al. Science 2023)

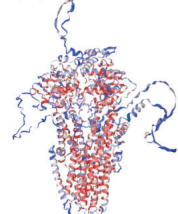
Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense

Jun Cheng*, Guido Novati, Joshua Pan†, Clare Bycroft†, Akvilė Žemgulytė†, Taylor Applebaum†, Alexander Pritzel, Lai Hong Wong, Michal Zielinski, Tobias Sargeant, Rosalia G. Schneider, Andrew W. Senior, John Jumper, Demis Hassabis, Pushmeet Kohli*, Žiga Avsec*

「構造の大事な部分（コア）に変異が入ったらヤバイ」→構造予測+pLMで予測



Hemoglobin subunit beta (HBB)

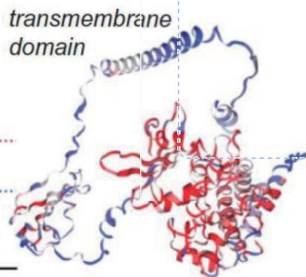
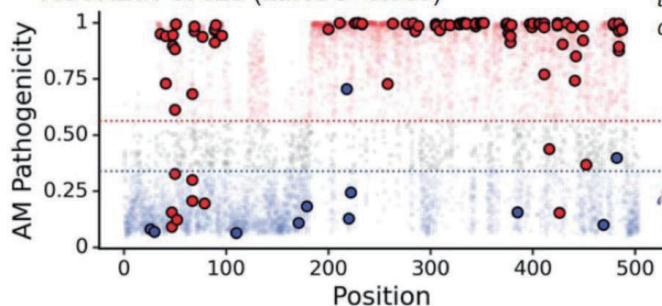


Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

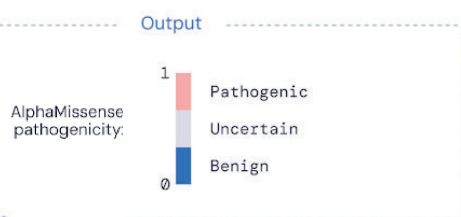
ACVRL1: Activin A Receptor Like Type 1

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT, 遺伝性出血性末梢血管拡張症, オスラー病)

ACVRL1/P37023 (auROC=0.965)



Globular domains / PPI sites



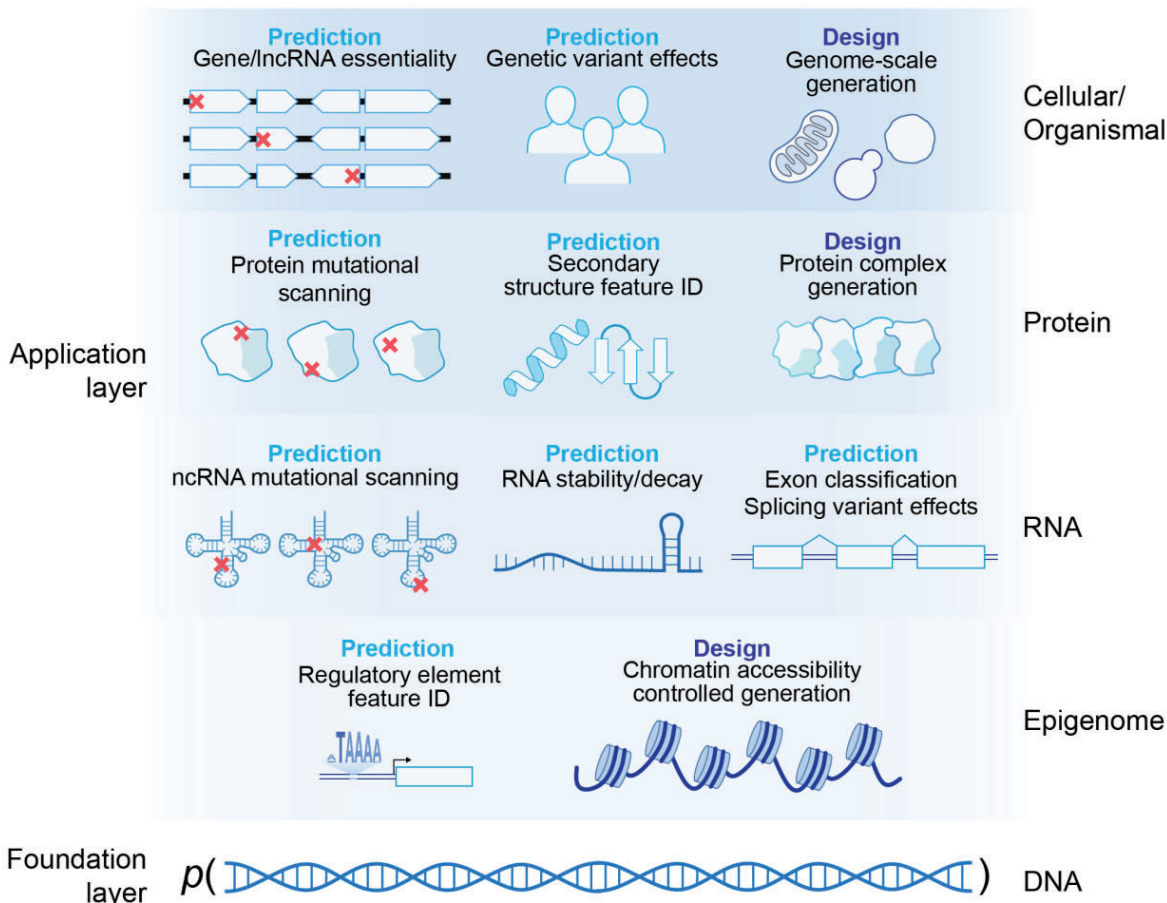
TOGOVAR

<https://togovar.org>

TogoVarデータベースから AlphaMissenseの予測を参照可能

ゲノム言語モデルで色々わかる (Evo 2)

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.02.18.638918v1>

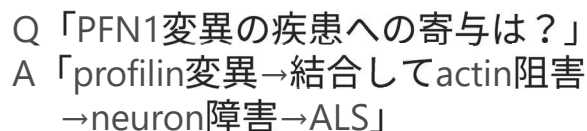
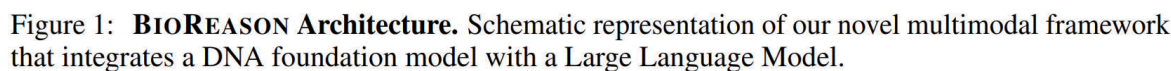


Foundation layer

$p(\text{DNA})$

DNA

Evo 2



- ・ 多彩な遺伝子変異を標的に大規模WGS解析を疾患横断的に実施し責任変異を網羅的の同定
- ・ シングルセル・オミクス統合解析による機能的意義づけを通じて創薬標的を同定
- ・ 深層学習と分子動力学シミュレーションにより高活性化化合物を同定
- ・ 遺伝子多型情報が付随したヒトiPS分化誘導細胞により有効性を実験的に検証
- ・ 多彩な変異の関与が知られる免疫疾患・脳神経疾患に着目、特にiPS評価系が整備された免疫疾患を優先し、ゲノム創薬の早期実証へ

次世代創薬の包括的出口戦略の モデルケースを実証

1. 低分子設計の役に立つのか？→多分○
2. タンパク質間相互作用研究の役に立つのか？→多分○
3. ペプチド設計の役に立つのか？→多分○
4. 抗体設計の役に立つのか？→多分○
5. ゲノム創薬の役に立つのか？→多分○だけどこれから

AlphaFoldが便利で役に立つことは間違いない。が、
様々な領域で、AlphaFold2/3をもとにした改良が進んでいる。

考えるべきことは？（まとめに代えて）

• AlphaFoldとは何だったのか？ → 便利道具

- 気軽に構造を予測して機能を考える時代に（^{ゾルトラーク}一般攻撃魔法）
- 構造予測は9割方当たる（凄い） ↔ 1割は外す
 - 似ている配列は似た構造であると覚えている → 点変異に弱い
 - 知ってる構造に引っ張られる → ほんとうに未知のものの予測はできてるか？
- タンパク質以外の予測もAlphaFold3でできるようになってきた
 - 本当に正しい？？？
 - 知らない結合様式の予測はまだ難しそう（アロステリック、未知エピトープ）
 - でもcontact制約で、かなり扱いやすくなっている (Boltz-1, Boltz-2, Chai-1)
- タンパク質側の「事情」を割と無視している
 - 存在している環境はどのような状況か？
 - 翻訳後修飾、糖鎖修飾などの影響は？（inputはできるが考慮できてるのか…？）
 - 実験的に解かれた構造も「あり得る1つのスナップショット」のはず
- 「予測結果は正しいか」を見極める能力が人間に必要
 - AIで予測できるから実験は要らない、ではない。（さらに重要に）
- 使い方はアイデア次第（AlphaFoldのNN構造は基盤モデルとしての成功例・パクって使える）

・ AlphaFoldによって創薬・生命科学でできることが増えた

- アイデア次第でいろいろな活用ができそう
- 「予測結果は正しいか」を見極める能力が必要
- Wet実験の重要性がより高まる＝DBTL, DMTAサイクル

・ 次の便利道具は？→言語モデル (language model) 技術

- 言語モデル技術は創薬においても注目
 - ・ LLM、タンパク質言語モデル、化合物言語モデル、ゲノム言語モデル
- どのような実験データがあるか、どのような生物評価系が使えるか
- データサイエンスとシミュレーションを駆使する総合格闘技へ



Funding



文部科学省 科学研究費助成事業 学術革新領域研究 (A)
天然物が織り成す化合物潜在空間が拓く
生物活性分子デザイン



IDDM
「治らない」から「治る」へ



アドバンスソフト
からの情報提供

1. 今後のセミナー予定
2. セミナー資料のダウンロード
3. アーカイブ動画のご案内

Copyright ©2025 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

今後のセミナー予定

第8回

2025年11月28日（金）
14：00～15：30

「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

受付中

第9回

2025年12月19日（金）

「『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研究部門
教授 中島 研吾 様

受付中

Copyright ©2025 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

下記のURLから、過去のセミナー資料をダウンロード可能です。
<https://www.advancesoft.jp/download/>



Copyright ©2025 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

YouTubeにて、セミナーのアーカイブ動画を配信中
<https://www.youtube.com/user/advancesoft>



Copyright ©2025 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.



警告

このレポートに収録されている文章および内容については、ご自身のために役立てる用途に限定して無料配布しています。
このレポートを、販売、オークション、その他の目的で利用するには、著作権者の許諾が必要になります。
このレポートに含まれている内容を、その一部でも著作権者の許諾なしに、複製、改変、配布を行うことおよびインターネット上で提供する等により、一般へ送ることは法律によって固く禁止されています。