

## AI で広がる分子設計の可能性 AI Expands Potential of Molecular Design

大上 雅史

Masahito Ohue

東京工業大学 情報理工学院

School of Computing, Tokyo Institute of Technology

深層学習に代表される AI(機械学習)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。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。当然、AlphaFold2 を活用した研究成果の報告は多く見られるようになり、またハッキングもされてきた。現在では、複合体構造予測 (AlphaFold-Multimer)、ペプチドドッキング予測、人工タンパク質設計 (AfDesign)、リガンド当てはめ (AlphaFill) など、AlphaFold2 をベースとした予測技術の発展が急速に進んでいる。

本講演では、AlphaFold2 を軸に、情報学・AI が創薬分野へもたらす革新の可能性について、我々のこれまでの研究をふまえて議論したい。我々は、AlphaFold2 を活用した標的結合ペプチドの設計手法<sup>1</sup> や、抗体 CDR 配列設計手法<sup>2</sup> などの検討を進めてきた。また、低分子創薬や天然物創薬に資する AI 技術開発も同様に行っており、タンパク質間相互作用を阻害するための低分子設計指針<sup>3</sup> や分子生成<sup>4</sup>、グラフ深層ニューラルネットワークに基づく標的活性予測と解釈可能性の追求<sup>5,6</sup> などの計算手法を開発してきた。大規模な自由エネルギー摂動法計算を実現するための AI 技術の応用や高速化実装も実施している<sup>7</sup>。いずれも、いかに「有望そうな」分子を作れるかが焦点となっている。AI による予測はあくまで予測であり、時には嘘も混じるため、使う側うまく使うことが必要となる。AI 技術とうまく付き合っていくことがこれからの創薬には必須であり、分子設計の可能性をさらに広げられるような AI 技術開発を目指していきたい。

1. Kosugi T, Ohue M. Solubility-aware protein binding peptide design using AlphaFold. *Biomedicines*, **10**(7): 1626, 2022.
2. Ueki T, Ohue M. Antibody Complementarity-Determining Region Sequence Design using AlphaFold2 and Binding Affinity Prediction Model. In *Proc. PDPTA'23*, 2023.
3. Kosugi T, Ohue M. Quantitative estimate index for early-stage screening of compounds targeting protein-protein interactions. *Int J Mol Sci*, **22**(20): 10925, 2021.
4. Ohue M, Kojima Y, Kosugi T. Generating potential protein-protein interaction inhibitor molecules based on physicochemical properties. *Molecules*, **28**(15), 5652, 2023.
5. Kengkanna A, Ohue M. Enhancing Model Learning and Interpretation Using Multiple Molecular Graph Representations for Compound Property and Activity Prediction. In *Proc. IEEE CIBCB 2023*, 2023.
6. Sugita S, Ohue M. Drug-target affinity prediction using applicability domain based on data density. In *Proc. IEEE CIBCB 2021*, 9562808, 2021.
7. Furui K, Ohue M. Faster Lead Optimization Mapper Algorithm for Large-Scale Relative Free Energy Perturbation. In *Proc. PDPTA'23*, 2023.