

予測と生成の融合点における De Novo タンパク質設計：BindCraft 手法および AI 駆動型バイオテクノロジー競争に関する包括的分析

Gemini Deep Research

第 1 部：エグゼクティブサマリー

タンパク質工学分野における長年の中心的課題は、特定の生物学的機能を持つ新規タンパク質を合理的かつ効率的に設計することであった。特に、治療標的に特異的に結合するタンパク質（バインダー）の開発は、創薬における極めて重要なプロセスであるが、従来の手法は膨大な数の候補分子を実験的にスクリーニングする必要があり、コスト、時間、成功率の面で大きな制約を抱えていた¹。この状況を打破すべく、人工知能（AI）技術、とりわけ深層学習モデルの応用が急速に進展しており、タンパク質設計は新たなパラダイムシフトを迎えている。

本レポートの中心主題である学術誌 *Nature* に掲載された論文「One-shot design of functional protein binders with BindCraft」は、この分野における画期的な成果を提示するものである²。スイス連邦工科大学ローザンヌ校（EPFL）とマサチューセッツ工科大学（MIT）の研究者らによって開発された「BindCraft」は、オープンソースかつ完全に自動化された計算パイプラインであり、標的タンパク質に対してナノモル（

nM）レベルの高い親和性を持つバインダーを、実験的な最適化をほとんど介さずに「ワンショット」で設計することを可能にする³。その実験的成功率は 10%から 100%という驚異的な高さを誇り、従来の設計手法の限界を大きく超えるものである。

BindCraft の核心的な技術革新は、Google DeepMind 社が開発した構造予測モデルである AlphaFold2 を、逆伝播（backpropagation）と呼ばれる技術を用いて生成モデルへと巧みに転用した点にある¹。この「ハルシネーション（幻覚）」と呼ばれるプロセスを通じて、AlphaFold2 が学習済みの膨大なタンパク質構造データから得た物理化学的・進化学的法則を直接利用し、標的に対して最適な形状と配列を持つ全く新しいバインダーを創出する。

このアプローチは、現在の AI タンパク質設計分野を牽引する他の主要な潮流とは一線を画す。一つは、ワシントン大学の David Baker 教授の研究室が主導する拡散モデル (Diffusion Model) であり、「RFdiffusion」のようなツールを用いてランダムな原子座標のノイズを除去しながら新たなタンパク質骨格を生成する手法である²。もう一つは、Meta 社 (現 EvolutionaryScale 社) が開発した大規模言語モデル (LLM) 「ESM-3」であり、タンパク質を配列・構造・機能の 3 つの様相 (モダリティ) を持つ言語として捉え、より抽象的なプロンプトから新規タンパク質を設計するアプローチである²。

本レポートは、BindCraft の技術的詳細、実験的検証結果を徹底的に分析するとともに、これら競合する設計パラダイムとの比較を通じて、その独自性と優位性を明らかにする。結論として、BindCraft は単なる技術的進歩に留まらず、タンパク質設計をより多くの研究者が利用可能にする「民主化」を促進し、これまで創薬が困難とされてきた「アンドラッグブル」な標的タンパク質の範囲を再定義し、そして AI 駆動型バイオテクノロジーにおける世界的な研究開発競争をさらに激化させる起爆剤となる可能性を秘めていることを論じる。

第 2 部 : BindCraft フレームワーク : 予測モデルの創造的転用

BindCraft の真価を理解するためには、その手法が単に新しいモデルをゼロから構築したのではなく、既存の極めて強力なツールを独創的な方法で再利用した点にあることを認識する必要がある。このセクションでは、BindCraft の基盤技術である AlphaFold2 のアーキテクチャから説き起こし、その核心的アイデアである「ハルシネーション」のメカニズム、そして自動化された設計パイプラインの全体像を詳細に解説する。

2.1 基礎ツール : AlphaFold2 アーキテクチャの概要

BindCraft が転用する AlphaFold2 (AF2) は、元来、アミノ酸配列からタンパク質の三次元立体構造を高精度に予測するために開発された深層学習モデルである⁹。その驚異的な予測精度は、タンパク質の構造生物学に革命をもたらしたが、その設計思想はあくまで既知の配列に対する構造の予測であり、未知のタンパク質の

生成ではなかった。

AF2 のアーキテクチャの中核をなすのが **Evoformer ブロック** と呼ばれるモジュールである¹⁰。このモジュールは、入力されたアミノ酸配列に対して、まず相同配列データベースを検索して多重配列アラインメント (Multiple Sequence Alignment; MSA) を作成する。MSA は、進化の過程で保存されてきたアミノ酸残基間の共変動情報を含んでおり、立体構造上で近接する残基ペアのヒントを与える¹²。Evoformer は、この MSA 情報 (配列の表現) と、残基間の距離や向きを二次元マップとして表現する「ペア表現 (pair representation)」との間で、繰り返し情報を交換・更新するプロセスを実行する¹⁰。この反復的な推論を通じて、AF2 は進化情報と物理的制約を統合し、最も確からしい三次元構造を出力する。

しかし、この MSA への依存こそが、AF2 をそのまま *de novo* (全く新しい) 設計に用いる際の制約となる。AF2 は進化的に存在するタンパク質のパターンを学習しているため、その予測能力は既存のタンパク質ファミリーから大きく逸脱しない範囲で最も効果を発揮する。つまり、自然界に存在しない全く新しい構造を創出する上では、その進化的知識が逆に足枷となる可能性があった²。

2.2 中核原理：「ハルシネーション」と逆伝播

BindCraft は、この AF2 の制約を逆手に取り、その予測能力を生成力へと転換させる。その鍵となるのが「ハルシネーション」と呼ばれる手法である²。この文脈におけるハルシネーションとは、予測モデルに対して意図的に非定型的な入力 (例えばランダムなアミノ酸配列) を与え、モデルが持つ内部知識に基づいて新しい、しかし物理的に妥当な出力を「幻覚」のように生成させるプロセスを指す。

BindCraft における技術的なプロセスは以下の通りである。まず、標的タンパク質の構造と、完全にランダムで構造を持たない初期ペプチド (バインダー候補) を AF2 の複合体予測モデル (AF2 multimer) に入力する。通常の予測であれば、単にその複合体の最も確からしい (しかし、おそらく結合しない) 構造が出力されるだけである。しかし **BindCraft** はここで、望ましい結合状態を定義する「損失関数」を計算する。この損失関数には、バインダーが標的の特定領域に近接しているか、両者の界面が形状的に相補的であるか、原子間の衝突がないか、といった物理的な指標が含まれる。

そして、ここが最も重要な点であるが、**BindCraft** はニューラルネットワークの訓練に用いられる**逆伝播 (backpropagation) **アルゴリズムを利用して、この損失関数を最小化するように入力側のバインダーの配列と原子座標を繰り返し更新していく¹。これは、AF2 の機能を完全に「反転」させる操作に等しい。AF2 の巨大なニューラルネットワークの重み (パラメータ) に暗黙的にコードされたタンパク質の物理法則 (どの残基が隣接しやすいか、どのような角度が安定かなど) を微分可能な「エネルギー関数」のように扱い、その勾配を下ることで、

ランダムな初期状態から望ましい結合状態へとバインダーを能動的に「彫刻」していくのである。

2.3 自動化された設計パイプライン：段階的解説

BindCraft は、このハルシネーションのプロセスを他のツールと統合し、完全に自動化された設計パイプラインとして実装している¹。ユーザーは標的タンパク質の構造と設計したいバインダーのおおよそのサイズを入力するだけで、最終的な候補配列を得ることができる。

1. ステップ 1：AF2 Multimer による生成的共フォールディング

設計プロセスは、標的タンパク質とランダムに初期化されたバインダーを同時にフォールディングさせることから始まる。前述の逆伝播を用いたハルシネーションにより、バインダーの主鎖構造（バックボーン）とアミノ酸配列が、標的との間に最適な相互作用界面を形成するように最適化される。このステップの特筆すべき点は、他の手法では標的構造を固定（rigid）することが多いのに対し、**BindCraft** では標的とバインダー双方のバックボーンにある程度の柔軟性を持たせていることである¹。これにより、互いが寄り添うように構造を微調整し、より精密で無理のない界面を形成することが可能になる。

2. ステップ 2：ProteinMPNN による配列最適化

AF2 によって有望なバインダーの骨格と界面が生成された後、その骨格を安定に保つための最適なアミノ酸配列を設計するステップに移る。ここで用いられるのが **ProteinMPNN** である¹。**ProteinMPNN** は、与えられたタンパク質骨格構造に対して、その構造に折り畳まれる（フォールディングする）可能性が最も高いアミノ酸配列を予測する「逆フォールディング問題」を解くために特化した深層学習モデルである¹⁴。**BindCraft** では、**AF2** が生成した界面の残基は固定しつつ、バインダーの内部（コア）と標的に接しない表面の配列を **ProteinMPNN** で再設計する。これにより、生成されたバインダーが標的との結合状態だけでなく、単独でも安定した構造を維持できる可能性が大幅に向上する。

3. ステップ 3：品質管理とフィルタリング

最後に、**ProteinMPNN** によって設計された最終候補配列が、本当に意図した通りの構造を形成するかを検証する。このフィルタリングには、**AF2** の単量体（monomer）予測モデルが用いられる¹。設計されたバインダー配列のみを入力とし、**AF2** がその構造を高信頼度（例えば、pLDDT スコアが高いこと）で予測するかどうかを確認する。この最終チェックを通過したデザインのみが、実験的検証に進む候補として選出される。これは、標的が存在しない状況では不安定になってしまうような不適切な設計を排除するための重要な品質管理ステップである。

2.4 戦略的意義：既存資産の再利用という叡智

BindCraft の最も革新的な点は、何十億ものパラメータを持つ巨大な AI モデルをゼロから開発したことではなく、既存の非常に強力な公開モデル (**AlphaFold2**) をエレガントかつ計算効率の高い方法で再利用したことにある。

このアプローチの戦略的な優位性は明らかである。**AlphaFold2** や **RFdiffusion**、**ESM-3** といったフロンティアモデルの学習には、ペタフロップス級の計算資源と膨大な時間が必要であり、これはほとんどの大学研究室や中小企業にとっては大きな参入障壁となる¹⁶。一方で、公開されている **AlphaFold2** の学習済みモデルの重みには、プロテイン・データバンク (PDB) に登録されている全タンパク質構造から抽出された、タンパク質の物理化学、フォールディングのエネルギー地形、進化的な制約に関する深遠な知識が既に凝縮されている¹¹。

BindCraft の開発者たちは、この膨大な知識を再学習するのではなく、逆伝播という手法を用いて直接「引き出し」「活用する」道を選んだ。彼らは事実上、**AF2** を微分可能な「物理シミュレーター」として扱い、設計プロセスをガイドさせたのである。この発想の転換は、高性能なタンパク質設計へのアクセス性を劇的に向上させ、より広範な科学コミュニティがこの強力な技術の恩恵を受けられるようにした¹。これは、新たな資産を構築するのではなく、既存の資産を最大限に活用するという、見事な戦略的選択と言える。

第 3 部：実験的検証：計算上の設計から試験管内の機能

へ

計算機上で設計されたタンパク質が、実際に生物学的機能を発揮するかどうかを実験的に証明することは、あらゆる設計手法の価値を決定づける最終的な試金石である。**BindCraft** は、この点において極めて説得力のある広範なデータを示している。本セクションでは、論文で報告された実験的証拠を厳密に検証し、その有効性と応用範囲の広さを明らかにする。

3.1 多様な標的に対する高い成功率

BindCraft の成果として最も注目すべきは、その驚異的な実験的成功率である。論文では、治療やバイオテクノロジーの観点から重要かつ挑戦的な 12 種類の標的タンパク質に対して設計

が行われ、10%から100%という高い確率で実際に結合するバインダーが得られたことが報告されている³。

特に象徴的な例として、がん免疫療法の重要な標的である免疫チェックポイント受容体 **PD-1** に対する設計が挙げられる。この標的に対して 53 種類のペプチドバインダーが設計・合成され、そのうち 13 種類が実験的に結合を確認できた²。これは約 25%という、困難な標的に対しては極めて高い成功率である。

さらに重要なのは、これらのバインダーが計算機による設計のみで、実験室での親和性成熟（affinity maturation）といった追加の最適化工程を経ずに、多くの場合で治療応用にも十分な **ナノモル（nM）** レベルの高い結合親和性（アフィニティ）を示したことである³。これが、本手法が「ワンショット」設計と称される所以であり、開発サイクルを大幅に短縮する可能性を示唆している。

3.2 表 1 : BindCraft の実験的検証結果の概要

以下の表は、本論文および関連資料で言及されている主要な標的に対する **BindCraft** の性能指標をまとめたものである。この表は、本手法の汎用性と効率性を定量的に示しており、その主張の強力な裏付けとなっている。異なるクラスの標的（細胞表面受容体、酵素、アレルゲンなど）に対する成功率と親和性を一覧することで、**BindCraft** がいかに広範な課題に対応可能であるかが一目瞭然となる。

標的タンパク質	治療・技術的関連性	設計・検証数	成功数	成功率 (%)	最高親和性 (Kd)	実証された主要な機能	典拠
PD-1	免疫チェックポイント阻害（がん）	53	13	約 25%	ナノモル (nM) 域	-	¹

インターフェロン受容体	サイトカイン制御 (免疫学)	N/A	N/A	20-80% (全体)	マイクロモル (μM)～ナノモル (nM)	-	2
CD45	免疫細胞制御	N/A	N/A	20-80% (全体)	マイクロモル (μM)～ナノモル (nM)	-	2
Claudin1	毒素侵入受容体 (感染症)	N/A	N/A	20-80% (全体)	マイクロモル (μM)～ナノモル (nM)	細菌性エンテロトキシンの細胞毒性阻害	2
CRISPR-Cas9	ゲノム編集	6	6	100%	サブマイクロモル (μM)	HEK293T 細胞におけるゲノム編集の強力な阻害	2
カバノキ花粉アレルギー	アレルギー治療	N/A	N/A	20-80% (全体)	ナノモル (nM) 域	患者由来サンプルにおける IgE 結合の低減	2

AAV キ ャプシ ド標的	遺伝子 治療デ リバリ ー	N/A	N/A	20- 80% (全体)	ナノモ ル (nM) 域	AAV キ ャプシ ドの HER2 および PD-L1 へのリ ダイレ クト	²
---------------------	------------------------	-----	-----	--------------------	--------------------	--	--------------

3.3 機能実証：実世界での有用性の証明

BindCraft の真価は、単に標的に結合する分子を設計できるだけでなく、その結合によって具体的な生物学的機能を制御できることを示した点にある。上記の表の「実証された主要な機能」列は、そのインパクトの大きさを物語っている。

- ゲノム編集の制御
ゲノム編集ツール **CRISPRCas9** の **SpCas9** 酵素に対して設計されたバインダーは、その機能制御において顕著な成功を収めた。これらのバインダーは、ガイド **RNA** との相互作用に必須である **REC1** ドメインに結合するよう設計された **18**。実験の結果、設計されたバインダーはガイド **RNA** の結合を物理的に阻害し、ヒト培養細胞 (**HEK293T**) においてゲノム編集活性を強力に抑制した。その阻害効果は、天然に存在する抗 **CRISPR** タンパク質を上回るものであり、精密なゲノム編集制御ツールの創出可能性を示した **18**。
- 標的指向性遺伝子デリバリー
遺伝子治療における大きな課題の一つは、治療遺伝子を目的の細胞にのみ正確に送達することである。**BindCraft** は、この課題に対する画期的な解決策を提示した。研究チームは、がん細胞表面に多く発現する **HER2** や **PD-L1** といった受容体に特異的に結合するバインダーを設計し、これを遺伝子治療の運び屋（ベクター）として広く用いられるアデノ随伴ウイルス (**AAV**) の表面に融合させた **2**。これにより、**AAV** ベクターを特定の細胞種へと「リダイレクト（再誘導）」することに成功し、標的指向性遺伝子治療の実現に向けた大きな一歩を印した。
- アレルギーおよび感染症における治療可能性
治療応用への直接的な道筋も示された。カバノキ花粉アレルギーに対して設計されたバインダーは、アレルギー反応を引き起こす抗体である **IgE** とアレルギーへの結合を競合し、患者由来のサンプルにおいて **IgE** の結合を著しく減少させた **2**。これは、アレルギー疾患に対する新たな分子標的薬のコンセプトを提示するものである。同様に、食中毒の原因と

なる細菌性エンテロトキシンが細胞に侵入する際の足場となる **Claudin1** 受容体への結合を阻害するバインダーも設計され、毒素による細胞死を抑制することに成功した²。

3.4 結合から機能制御へ：パラダイムの深化

BindCraft 論文の真の重要性は、単にバインダーを創出するアルゴリズムを提示したことにあるのではない。むしろ、計算機上で *de novo* 設計された分子が、そのまま複雑な生物学的機能（酵素阻害、ウイルスの標的変更、病的な分子間相互作用の遮断）を正確に実行できることを複数の事例で証明した点にある。

これは、タンパク質設計の目標が一段階深化していることを示している。標的に「結合する」分子を作ることは第一歩に過ぎない。治療用タンパク質設計の究極の目標は、標的の機能を意図した通りに*制御（モジュレーション）*することである。**BindCraft** の成果は、**Cas9** の機能を「オフ」にし、**AAV** の行き先を「変更」し、アレルギーと **IgE** の相互作用を「ブロック」するという、明確な機能制御を達成した。

このことは、設計が単なる形状の相補性だけでなく、標的タンパク質上の機能的に重要な部位（エピトープ）を正確に認識し、望ましい生物学的結果を引き起こす様式で相互作用する分子を創出できるレベルに達したことを意味する。**AASJ** の記事が用いた「欲しい機能を狙い撃ちで設計できる」という表現は、この飛躍の本質を的確に捉えている²。これは、機能から逆算して分子を設計するという、真の合理的設計時代の到来を告げるものである。

第 4 部：現代タンパク質設計パラダイムの比較分析

BindCraft の革新性を正しく評価するためには、現在の AI 駆動型タンパク質設計分野で競い合う他の主要なアプローチとの比較が不可欠である。この分野は単一の支配的な手法に収斂しているわけではなく、それぞれ異なる哲学と長所・短所を持つ複数のパラダイムが並存し、発展している。本セクションでは、**BindCraft** を他の二つの主要な潮流、すなわち拡散モデルと大規模言語モデルと比較し、その技術的特徴と戦略的位置付けを明らかにする。

4.1 パラダイム 1：勾配ベース最適化（**BindCraft**）

- 基本概念の再確認
BindCraft のアプローチは、学習済みの予測モデル（AlphaFold2）が内包するタンパク質の物理化学的な状況（ランドスケープ）を微分可能な関数とみなし、勾配降下法を用いて特定の標的に対するバインダー設計を最適化する手法である。
- 長所
この手法の最大の強みは、特定の標的に対するバインダー設計における計算効率と実験的成功率の高さである。既存の強力なモデルを再利用するため、計算コストが比較的安く、多くの研究機関にとってアクセスしやすい³。論文で示された高い成功率は、このアプローチが特定のタスクにおいて極めて洗練されていることを示している。
- 潜在的限界
その創造的可能性は、根本的に AlphaFold2 の学習済みパラメータに内包された知識に制約される。つまり、AF2 が学習した PDB データに前例のないような全く新しい機能や相互作用様式を設計する能力には限界があるかもしれない。この手法は、既知の物理法則の範囲内で最適な解を見つけることに長けているが、その法則自体を拡張するものではない。

4.2 パラダイム 2：生成的拡散モデル（Baker 研究室の RFdiffusion）

- 基本概念
DALL-E のような画像生成モデルに着想を得たこのアプローチは、David Baker 研究室の RFdiffusion が代表例である⁷。ランダムな原子座標の集まり（「ノイズ」）から出発し、学習済みモデルを用いて段階的にノイズを除去（「デノイジング」）することで、物理的に妥当なタンパク質の主鎖構造（バックボーン）を生成する。生成された骨格に対しては、ProteinMPNN を用いて最適なアミノ酸配列が割り当てられる²¹。
- 長所
拡散モデルの最大の強みは、既存のタンパク質の折り畳み構造（フォールド）に全く束縛されない、完全に新しい多様なバックボーンや複雑な対称性を持つ複合体を生成する能力にある¹⁹。これは、自然界には存在しない新しいタンパク質アーキテクチャを探索する上で比類なき力を発揮する。
- 限界と BindCraft との比較
一方で、特定のバインダー設計タスクにおいては、RFdiffusion の成功率が非常に低い場合があることが近年の研究で示唆されている。場合によっては、数千のデザインを試してようやく一つの有効なバインダーが見つかる程度であり、これは BindCraft が主張する「ワンショット」の効率性とは対照的である²²。拡散モデルの課題の一つは、生成された形状の相補性を、高い親和性に不可欠な精密な水素結合ネットワークの形成にまで結びつけること、特に極性の高い標的表面に対してはこれが困難な場合がある²⁴。ここには明確なトレードオフが存在する可能性がある。すなわち、RFdiffusion は広範な

構造的創造性を提供する一方で、BindCraft はバインダー設計という特定のタスクにおいて、より高い精度と効率を提供する。

4.3 パラダイム 3 : マルチモーダル大規模言語モデル (EvolutionaryScale の ESM-3)

- 基本概念

ESM-3 は、構造のみならず、タンパク質を構成する複数の要素を統合的に扱う。このモデルは、タンパク質を、アミノ酸の配列（文字）、三次元構造（文法）、そして生物学的機能（意味）からなるマルチモーダルな「言語」として捉える⁸。何十億ものタンパク質データを用いて、これら 3 つのモダリティ間の複雑な関係性をマスク言語モデリング（文章の一部を隠して予測させるタスク）を通じて学習する⁸。

- 生成プロセス

ESM-3 によるタンパク質生成は、「プロンプト」を与えることで行われる。このプロンプトには、特定の配列モチーフ、構造的制約、機能に関するキーワードなどを自由に組み合わせることができる²⁷。例えば、「特定の活性部位（配列/構造）を含み、 α/β ヒドローラーゼのフォールド（機能）を持つタンパク質を設計せよ」といった抽象的な指示が可能である⁸。

- 長所と BindCraft との比較

これは、現存するアプローチの中で最も包括的かつ野心的なものと言える。構造的な標的だけでなく、機能や抽象的な記述から設計を開始できる点が画期的である。既知のどの蛍光タンパク質とも進化的に大きく異なる新規の緑色蛍光タンパク質（esmGFP）を生成した成果は、このモデルが広大な「タンパク質空間」を探索する能力を持つことを証明している²⁵。BindCraft が特定の「鍵穴」（標的）に合う「鍵」（バインダー）を精密に設計することに長けているとすれば、ESM-3 は抽象的な原理に基づいて全く新しい種類の鍵と鍵穴そのものを発明することを目指していると言える。

4.4 AI 設計ツールの専門分化という新たな潮流

現在のタンパク質設計分野は、単一の「最良」な手法に収束するのではなく、むしろ異なる種類の設計課題や開発段階に最適化された、専門的な AI ツールのツールキットが形成されつつある様相を呈している。

この状況を深く考察すると、当初の AASJ の記事が描いた「競争」という側面²は、より深く

見れば「相補的な役割分担」へと進化していることがわかる。

- 研究者が明確に定義された標的を持ち、それに対する高親和性バインダーを迅速かつ効率的に必要とする場合、BindCraft の最適化アプローチがその高い成功率から現時点での最先端技術であるように見える。
- 一方で、既存のテンプレートが存在しない、全く新しいトポロジーや対称性を持つ新規のタンパク質骨格を創出するという基礎科学的な目標に対しては、RFdiffusion の純粋な生成的アプローチが最も強力である。これは、基礎的なタンパク質アーキテクチャの設計に適している。
- そして、「高温で安定な X という機能を持つ酵素が欲しい」といった、より抽象的で機能主導の設計問題に対しては、ESM-3 が持つ配列・構造・機能を横断して推論する能力が最も有望な道筋を提供する。

将来のタンパク質工学のワークフローは、これらのツールを連携させて使用するものになる可能性が高い。例えば、RFdiffusion で新規の骨格を生成し、ESM-3 でそこに初歩的な機能部位を付与し、最後に BindCraft を用いてその新機能の活性を制御するバインダーを最適化する、といった多段階のプロセスが考えられる。つまり、「競争」は、強力で多面的なエンジニアリング・エコシステムの誕生を促しているのである。

第 5 部：戦略的インプリケーションと将来展望

これまでの技術的分析を統合し、AI 駆動型タンパク質設計の進展がもたらすより広範な科学的、経済的、そして戦略的な影響について考察する。BindCraft のようなツールの登場は、研究開発の現場から産業構造、国際競争の力学に至るまで、多岐にわたる変革を引き起こす可能性を秘めている。

5.1 タンパク質工学の民主化

BindCraft のような効率的で自動化され、かつオープンソースのパイプライン³は、研究開発のあり方を根本的に変える力を持つ。従来、新規タンパク質の設計・開発は、大規模なハイスループットスクリーニング (HTS) 設備を持つ一部の大手製薬企業や専門研究機関の独壇場であった。しかし、計算機上で高い成功率が見込める設計が可能になることで、小規模な大学の研究室やバイオテクノロジーのスタートアップ企業でも、巨大な実験インフラなしに、世界レベルのタンパク質設計に挑戦できるようになった²。これは研究開発への参入障壁を劇的に引

き下げ、世界中の多様な研究者によるイノベーションを加速させる「民主化」の動きと言える。

5.2 「アンドラッグブル」プロテオームの再定義

従来の低分子医薬品や抗体医薬では標的とすることが困難であったタンパク質群、いわゆる「アンドラッグブル（創薬不能）」な標的は、創薬における長年の課題であった。BindCraft やその他の AI 設計ツールは、この課題に対する新たな突破口を開く。例えば、Cas9 のような動的で複雑な表面を持つ多ドメイン核酸分解酵素や、従来は標的が困難であったタンパク質間相互作用（PPI）の界面に対して、特異的なバインダーを設計できることが示された¹⁸。これにより、これまで治療介入が不可能と考えられていた膨大な数のタンパク質が、新たな創薬ターゲットとして視野に入ってくる。これは、治療可能な疾患の範囲を大きく広げる可能性を秘めている。

5.3 グローバルな研究開発ランドスケープ：新たな国際競争の時代へ

AASJ の記事が結びで指摘しているように、この分野は熾烈な国際競争の時代に突入しており、各国・各機関の戦略的な取り組みが問われている²。本レポートで分析した主要な技術革新の拠点をマッピングすると、現在の勢力図が浮かび上がる。

- **米国**：ワシントン大学タンパク質設計研究所（IPD、David Baker 研究室）は、Rosetta、ProteinMPNN、RFdiffusion といった一連のツールを開発し、この分野を長年牽引してきた学術界のハブである²⁹。また、MIT も BindCraft の共同開発機関として重要な役割を果たしている⁵。
- **欧州**：スイスの EPFL（Bruno Correia 研究室）は BindCraft を生み出した拠点であり⁵、英国の Google DeepMind は AlphaFold の開発元として AI 創薬の火付け役となった⁹。また、欧州分子生物学研究所（EMBL）は、AlphaFold データベースの共同運営などを通じて、データインフラの面で不可欠な存在となっている³²。
- **産業界**：Google DeepMind や、Meta からスピニアウトした EvolutionaryScale（ESM-3）は、学術機関を凌駕する巨大な計算資源を背景に、この分野の進歩を強力にドライブする主要プレイヤーとなっている¹⁷。

この新たなバイオテクノロジーの時代におけるリーダーシップは、生命科学の深い知識と、最先端の AI 技術の両方を統合できる能力にかかっている。AASJ の記事が日本の現状に警鐘を鳴

らしたように²、各国や研究機関は、これら二つの異なる分野が融合する学際的な環境を整備し、次世代の人材を育成することが喫緊の課題となっている。BindCraft の成功は、学術機関からでも世界を変えるイノベーションが生まれることを示しているが、その背景には、分野の垣根を越えた知の結集があったことを忘れてはならない。今後の国際競争は、この学際的エコシステムの構築競争であると言っても過言ではないだろう。

引用文献

1. BindCraft: one-shot design of functional protein binders - bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2024/10/01/2024.09.30.615802.full.pdf>
2. タンパク質デザインモデル開発競争（8 月 27 日 Nature オンライン掲載論文） - AASJ ホームページ.pdf
3. BindCraft: one-shot design of functional protein binders - bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.09.30.615802v3.full-text>
4. One-shot design of functional protein binders with BindCraft - ResearchGate, 9 月 8, 2025 にアクセス、
https://www.researchgate.net/publication/395014478_One-shot_design_of_functional_protein_binders_with_BindCraft
5. One-shot design of functional protein binders with BindCraft - PubMed, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40866699/>
6. BindCraft: one-shot design of functional protein binders - NIH HPC, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://hpc.nih.gov/apps/BindCraft.html>
7. RFdiffusion: A generative model for protein design • Baker Lab, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.bakerlab.org/2023/07/11/diffusion-model-for-protein-design/>
8. Evolutionary Scale • ESM3: Simulating 500 million years of evolution with a language model, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.evolutionaryscale.ai/blog/esm3-release>
9. AlphaFold - Google DeepMind, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://deepmind.google/science/alphafold/>
10. AlphaFold 2 is here: what's behind the structure prediction miracle ..., 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.blogig.com/blog/2021/07/alphafold-2-is-here-whats-behind-the-structure-prediction-miracle/>
11. AlphaFold 2: Why It Works and Its Implications for Understanding the Relationships of Protein Sequence, Structure, and Function - PMC, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8592092/>
12. Protein structure prediction by AlphaFold2: are attention and symmetries all you need? - PubMed Central, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8329862/>

13. ProteinMPNN excels at creating new proteins - Baker Lab, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://www.bakerlab.org/2022/09/16/proteinmpnn-excel-at-creating-new-proteins/>
14. Design with ProteinMPNN - Meiler Lab, 9 月 8, 2025 にアクセス、https://meilerlab.org/wp-content/uploads/2022/12/protein_mpnn_tutorial_Nov2022.pdf
15. ProteinMPNN: A Robust Deep Learning-based Protein Sequence Design Algorithm - CBIRT, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://cbirt.net/meet-proteinmpnn-a-robust-deep-learning-based-protein-sequence-design-algorithm/>
16. ESM3 | A New Frontier for Advanced Protein Design - Future Medicine AI, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://www.fmai-hub.com/esm3-a-new-frontier-for-advanced-protein-design/>
17. EvolutionaryScale Debuts With ESM3 Generative AI Model for Protein Design | NVIDIA Blog, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://blogs.nvidia.com/blog/evolutionaryscale-esm3-generative-ai-nim-bionemo-h100/>
18. BindCraft Enables One-Shot Functional Protein Binders - BIOENGINEER.ORG, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://bioengineer.org/bindcraft-enables-one-shot-functional-protein-binders/>
19. RFDiffusion: Protein Sequences and Structures with DDPMs - ZONTAL, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://zontal.io/rfdiffusion-leveraging-the-power-of-ddpm-to-generate-protein-sequences-and-structures-2/>
20. RFDiffusion now free and open source - Institute for Protein Design - University of Washington, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://www.ipd.uw.edu/2023/03/rf-diffusion-now-free-and-open-source/>
21. RFDiffusion Tutorial - Meiler Lab, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://meilerlab.org/wp-content/uploads/2024/07/rfdiffusion.pdf>
22. Protein binder design revisited - Boolean Biotech, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://blog.booleanbiotech.com/protein-binder-design-revisited>
23. RFDiffusion Exhibits Low Success Rate in De Novo Design of Functional Protein Binders for Biochemical Detection | bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.02.07.636769v1>
24. Improved protein binder design using beta-pairing targeted RFDiffusion - bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.10.11.617496v1.full.pdf>
25. ESM3: Accelerating protein evolution with AI - Dental Tribune India, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://in.dental-tribune.com/news/esm3-accelerating-protein-evolution-with-ai/>
26. Simulating 500 million years of evolution with a language model - bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.07.01.600583.full>

27. Simulating 500 million years of evolution with a language ... - bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.07.01.600583v1.full.pdf>
28. Simulating 500 million years of evolution with a language model - bioRxiv, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.07.01.600583v1>
29. Institute for Protein Design - UW Research, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.washington.edu/research/research-centers/institute-for-protein-design/>
30. Category: Publication - Institute for Protein Design - University of Washington, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.ipd.uw.edu/category/publication/>
31. David Baker wins Nobel Prize for protein design, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://www.ipd.uw.edu/2024/10/david-baker-wins-nobel-prize-for-protein-design/>
32. AlphaFold Protein Structure Database, 9 月 8, 2025 にアクセス、
<https://alphafold.ebi.ac.uk/>