



蛋白質研究奨励会

量子構造生物学会

第5回 研究会（講演会）資料

2026年9月7日（月）
13:30～17:00

ミーティングスペースAP日本橋（東京）

**蛋白質研究奨励会・量子構造生物学委員会
第5回研究会（講演会）プログラム**

2026年9月7日（月）

会場：ミーティングスペース AP 日本橋
〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-6-2
日本橋フロント 6F

13:30 – 13:40

はじめに

三木邦夫・代表代行（京都大学）

講 演

13:40 – 14:40 （講演 1）

司会：児嶋長次郎・会員（横浜国立大学）

クライオ電子顕微鏡によって視えてくる輸送体の世界

横浜市立大学・大学院生命医科学研究科
西 澤 知 宏

14:40 – 15:00 休 憩

15:00 – 16:00 （講演 2）

司会：齋尾智英・会員（徳島大学）

AI が広げる分子設計の可能性

東京科学大学・情報理工学院
大 上 雅 史

16:00 – 16:05

おわりに

玉田太郎・副代表（量子科学技術研究開発機構: QST）

16:05 – 17:00 （研究交流会）

委員・講師間の自由討論

クライオ電子顕微鏡によって視えてくる輸送体の世界

Toward the Understanding of Membrane Transporters

- Recent Trends in Structural Biology -

横浜市立大学 生命医科学研究科

西 澤 知 宏

Tomohiro NISHIZAWA

Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University

1. はじめに

X 線結晶構造解析が主流であった時代において、膜タンパク質は構造解析における難易度の高い標的と言えた。これは、その多くが試料調製、あるいは結晶化に耐えうる安定性を有していないことに起因するものであった。一方で、クライオ電子顕微鏡による単粒子構造解析が一般的となってからは、発現ベクターからタンパク質精製、グリッド調製に至るまで、世界中で標準化された手法が用いられるようになり、現在では比較的取り組みやすい構造解析標的になったといえる。一方で、AlphaFold2 の登場以降、「そもそも実験的に構造決定する必要があるのか」という議論もしばしばみられるようになっている。しかしながら、リガンドとの相互作用、あるいは構造変化に関しては、いまだに予測構造の信頼性は低く、クライオ電子顕微鏡による実験構造はタンパク質の機能を理解するうえで非常に重要なツールであるといえる。本発表では、脂質輸送体を例にとって、実際の構造解析の進め方を含め、その最近の潮流を紹介したい。

2. 脂質輸送体による脂質二重膜の制御

細胞において、脂質二重膜を構成する種々の脂質分子の分布は非対称である。たとえば真核生物では形質膜の外側の層（外葉）にホスファチジルコリン（PC）とホスファチジルグリセロール（PG）が多く、内側の層（内葉）にはホスファチジルセリン（PS）とホスファチジリエタノールアミン（PE）が多く分布しており、この非対称性は細胞の正常な機能のために必須である。その一方で、特定のタイミングではこのような非対称性が崩れること自体がシグナル伝達として用いられる。たとえば死んだ細胞では通常内葉に存在する PS が細胞外に露出して、これがファゴサイトによって認識され、貪食・分解される [1]。このため、PS は「Eat me シグナル」とも呼ばれる。

このような脂質の非対称的な分布には、複数の脂質輸送体に関わる。たとえば、フリッパーゼ、フロッパーゼと呼ばれる ATP 駆動型の脂質輸送体は非対称性の形成・維持に関わっており、それぞれ外葉から内葉へ、内葉から外葉への脂質輸送を行う。また、スクランブラーゼと呼ばれる輸送体は、濃度勾配に従った受動的な脂質輸送を行い、この非対称性を解消する方向に作用する。演者は、過去の研究において、PS/PE のフリッパーゼとしてはたらく 4 型の P 型輸送体（P4-ATPase）の一つである ATP8A1 のクライオ電子顕微鏡による構造解析を行い、その輸送機構を明らかにした [2]。

このように、PS/PE の非対称分布に関しては詳細な分子機構が明らかになってきたが、その一方で、PC の外葉への局在をもたらす分子基盤は、これまでほとんどわかっていなかった。たとえば ABC 輸送体のサブファミリー A に分類される ABCA1 は PC の外葉への輸送を行うフロッパーゼであることが知られているが、その関与は小胞輸送に限られており、通常細胞における PC の外葉局在に与える影響は限定的である。このような背景から、外葉への PC 輸送に関わる新規輸送体が存在する可能性が考えられてきた。共同研究先の東京科学大学の瀬川研究室において、CRISPR による大規模遺伝子スクリーニングを行ったところ、PC 輸送に関わる可能性のある複数の遺伝子が同定された。本研究では、これらの候補遺伝子の中から、TMEM63B と呼ばれる分子に着目をして研究を行

った。TMEM63B は植物における機械刺激応答性カチオンチャネルである OSCA と進化的な関連を持ち [3]、AlphaFold の予測構造において、いずれも 11 本の膜貫通ヘリックスからなる共通のタンパク質フォールドを持つ。また、同様のタンパク質フォールドを持つ TMEM16 ファミリーには、イオンチャネルとして機能する分子が多い一方で、 Ca^{2+} 依存的スクランブラーゼとして知られる TMEM16F のような脂質輸送体が含まれる [4]。そこで、TMEM63B が何らかの脂質輸送活性を持つ可能性を考えて、細胞を用いたアッセイによってこれを検証した。その結果、TMEM63B は、機械刺激応答性イオンチャネルを活性化する場合と同様に、たとえばフォスホリパーゼ C (PLC) によるリン脂質加水分解、あるいは methyl β -cyclodextrin ($\text{M}\beta\text{CD}$) によるコレステロール枯渇によって

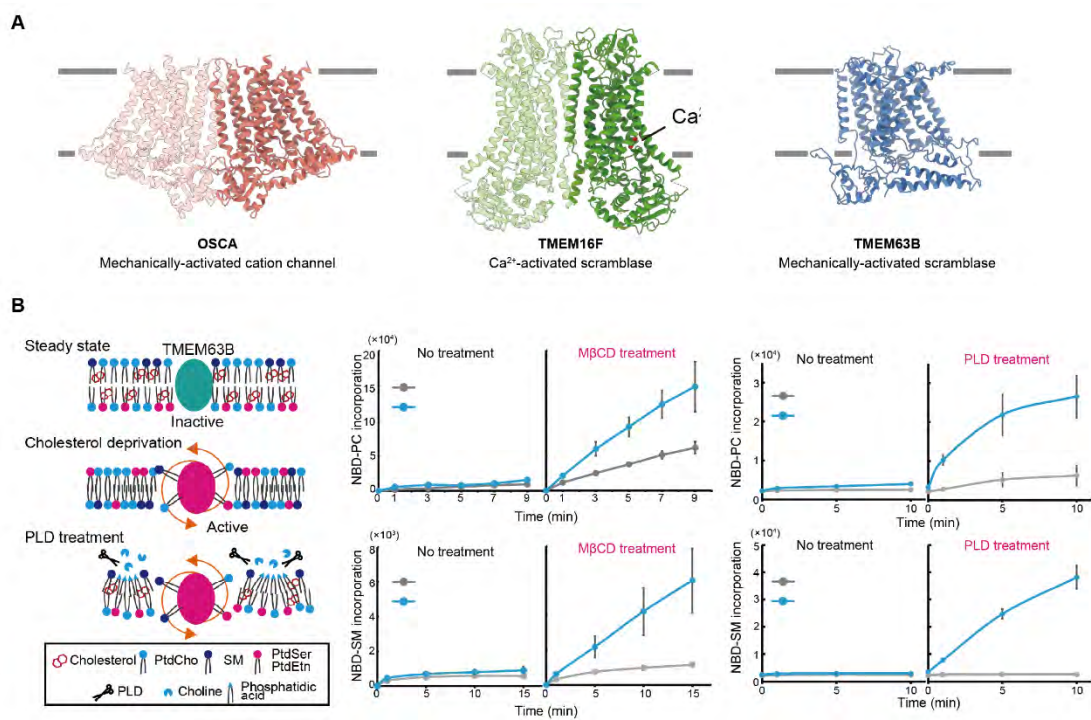


図 1 TMEM63B の構造比較 (A) OSCA、TMEM16F ファミリーとの比較 動物の持つ TMEM63 ファミリーは、植物における機械刺激応答性カチオンチャネルである OSCA と進化的に関連を持つ。同様のタンパク質フォールドをもつ TMEM16F は、 Ca^{2+} 依存的なスクランブラーゼであることが報告されている。(B) TMEM63B の脂質輸送活性 PLC、 $\text{M}\beta\text{CD}$ など、機械応答性チャネルの活性化に用いる刺激に応答して、PS・PE の細胞外への露出が観察された。

活性化され、リン脂質を非選択的に双方向に輸送することを見出した。これらの処理はそれぞれ、脂質膜の屈曲、あるいは厚みの変化を生じさせることから、TMEM63B は脂質膜の物理的变化によって活性化されるという、新規の特徴をもつスクランブラーゼであることが明らかになった [5]。

次に、TMEM63B のもつ特徴的な分子機構を明らかにするために、クライオ電子顕微鏡による構造解析を行った。いくつかの界面活性剤の検討を行った。界面活性剤ドデシルマルトシド (DDM) に対してコレステロールヘミサクシネート (CHS) と呼ばれるコレステロール誘導体を混合した条件 (DDM-CHS)、あるいはラウリルネオペンチルグリコール (LMNG) に対して同様に CHS を混合した条件 (LMNG-CHS) において比較的高い安定性を示すことがわかった。さらに、LMNG-CHS 条件下では構造を安定化する Fab を用い、最終的にこれらの異なるミセル中における構造をそれぞれ 3.6 Å、3.4 Å で決定することに成功した [5] (図 2)。二つの構造を比較すると、DDM-CHS 条件の構造では TM3-5 の三本のヘリックスが互いに密に相互作用をしているのに対して、LMNG-CHS 条件の構造では、これらのヘリックスが大規模な構造変化を示し、脂質膜側方に大

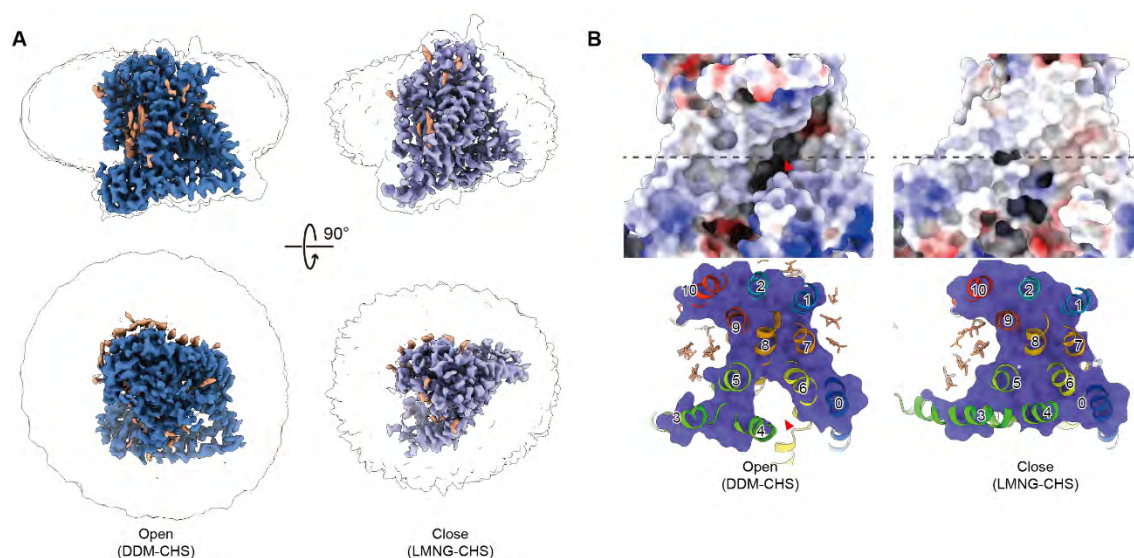


図 2 TMEM63B のクライオ電子顕微鏡構造 (A) クライオ電子顕微鏡密度マップの比較開状態 (左) と閉状態 (右)。LMNG-CHS ではミセル部分に相当する疎水性領域の分布がやや厚くなっている。(B) 脂質透過経路の比較 TM4-6 の配置が換わることで、これらのヘリックスに囲まれた位置に大きな溝が形成される。

きな溝を作り出していた。このことから、それぞれが TMEM63B の開状態と閉状態を捉えた構造であると結論付けた。また、この溝の中に位置する親水性アミノ酸、あるいは芳香族アミノ酸に変異を導入したところ、脂質輸送活性、あるいは基質選択性に影響がみられた。これらの結果は、リン脂質の親水性頭部がこの溝の内部を透過して受動的に輸送されるという、いわゆる「クレジットカードモデル」を支持するものであった。

次に、脂質膜の物理的変化を感知する仕組みを明らかにするために、構造の細部を観察したところ、TMEM63B には、類似したフォールドを持つ OSCA や TMEM16 ファミリーには見られない特徴があることが分かった。TMEM63B は TM2 と TM3 の間に大きな細胞内ドメイン (ICD) を持っており、このドメインは脂質膜に沿って配置されていた。さらに ICD には複数の Cys 残基からなるクラスターが二か所あり、これらの Cys がパルミトイル修飾を受けて、脂質膜の内葉側に相当する位置でミセルと相互作用していることが分かった (図 3A)。

細胞外側においては、特に大きな構造変化が見られた 3 本の膜貫通ヘリックスの細胞外末端に両親媒性の領域が存在し、この領域がミセルのサイズ (厚み) の変化に応じて大きく屈曲するように変化していた。すなわち、TMEM63B は

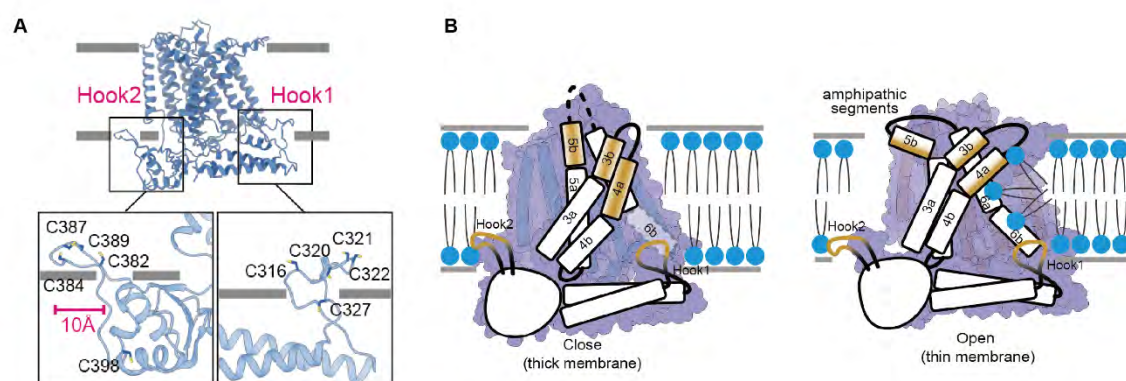


図3 TMEM63B の作動機構 (A) 細胞内ドメイン (ICD) には二か所の Cys クラスターが存在しており、パルミトイル修飾を受けてミセルと相互作用していた。実際の脂質膜においては内葉に埋め込まれるように位置する。(B) TM3-5 の細胞外領域は両親媒性ヘリックスになっており、ミセルの厚さの変化に応じて大きく構造を変化させる。ICD と協調することで、脂質膜の物理変化を感じ取るセンサーとしてはたらく。

膜の内外両側に脂質膜と相互作用する領域を持ち、これらが脂質膜の形状変化に応じて配置を変えることで TMEM63B 全体の構造を大きく変化させ、脂質膜透過経路の開閉を制御するという仕組みが明らかになった (図 3B)。AlphaFold2 による単一の予測構造では、このような構造変化は予測困難であったことから、実験的に構造決定をすることで初めて明らかになったといえる。

3. まとめと展望

本研究では、TMEM63B が脂質膜の物理的な変化を感じ取ると新規スクランブラーゼであることを示し、その活性化機構を明らかにした。一方で、TMEM63B の機能が特定されてからも、PC の外葉局在にどのように関与するのかという点は、しばらく疑問として残っていた。なぜなら、当初我々が期待していたのは、フロッパーゼのように能動的に PC を外向きに輸送する分子であったからである。一方で、既知の種々の脂質輸送体の機能を考えると、この現象は合理的に説明できることが分かった。通常、PC は小胞体で合成されてから、形質膜の内葉へと供給されるため、形質膜の二つの層の間に量的な不均衡が生じる。このような細胞内小器官を越えた脂質輸送においては、脂質輸送に共役したスクランブラーゼが存在することが知られている [3]。また、このような不均衡は P4-ATPase によって PS/PE が外葉から内葉へと輸送される過程においても生じるため、局所的な脂質膜の屈曲をもたらすことが知られている。

したがって、TMEM63B は、量的な不均衡をはじめとする、脂質膜の様々な「イレギュラー」な状態を感じ取って活性化することで、非選択的に脂質を双方向に輸送し、その不均衡を解消すると考えられる。細胞外に露出した PS/PE は再度 P4-ATPase によって内葉へと輸送されるが、多くの細胞では PC を選択的に内側に運ぶ輸送体は通常発現していない。したがって、TMEM63B による非選択的な脂質輸送と P4-ATPase による選択的な PS/PE 輸送が組み合わさることで、結果的に外葉における PC の「濃縮」を引き起こしていると考えられる。

実際に、TMEM63B を KO した細胞では、PC の外葉局在の減少が確認されたことから、この分子が PC の外葉局在に一定の寄与をしていることが示された。

一方で、実際の細胞における脂質制御には、より多くの因子が関わる。近年においても新規の脂質輸送体が相次いで同定、報告されている [6, 7]。したがって、未同定の脂質輸送体、あるいは脂質の代謝・合成酵素も含めて、非常に複雑な制御がされていると考えられる。本研究では、こうした脂質制御機構の一端について、分子の同定から機能解析、構造解析までを合わせて明らかにすることができたといえる。

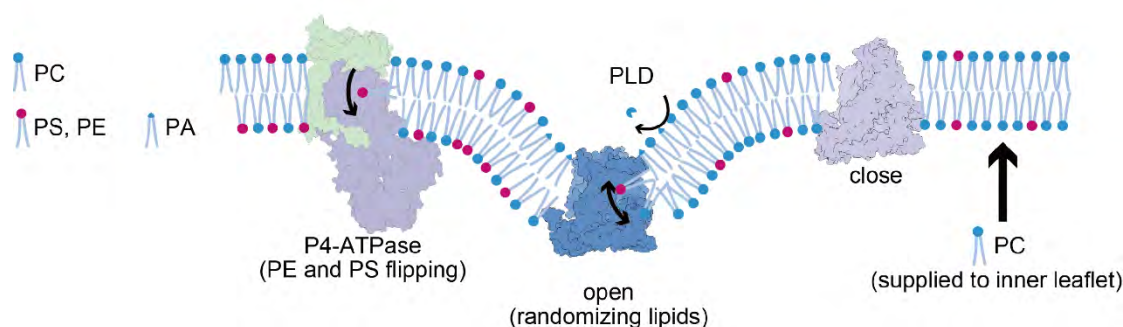


図4 TMEM63Bによる脂質制御機構 脂質膜が通常の状態ではTMEM63Bは不活性な状態となっている。脂質の量的、あるいは質的な不均衡によって生じた膜の物理的な変化によって活性化され、その不均衡を解消するようにはたらく。PS/PEは再度P4-ATPaseによって内葉へと輸送されるが、PCはそのような選択的輸送を担う輸送体がないため、結果的に外葉に多くとどまることとなる。

-
1. Segawa K. *et al.* Caspase-mediated cleavage of phospholipid flippase for apoptotic phosphatidylserine exposure. *Science*, **344**, 1164-1168 (2014)
 2. Hiraizumi M. *et al.* Cryo-EM structures capture the transport cycle of the P4-ATPase flippase. *Science*, **365**, 1149-1155 (2019)
 3. Yuan F. *et al.* OSCA1 mediates osmotic-stress-evoked Ca^{2+} increases vital for osmosensing in Arabidopsis. *Nature*, **514**, 367-371 (2014)
 4. Suzuki J. *et al.* Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. *Nature*, **468**, 834-838 (2010)
 5. Miyata *et al.* Membrane structure-responsive lipid scrambling by TMEM63B to control plasma membrane lipid distribution. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **32**, 185-198 (2025)
 6. Hu B. *et al.* Mechanism of lipid transfer by bridge-like protein VPS13A and the scramblase XK. *Cell*, **189**, 5135-5149 (2026)

7. Li Y. E. *et al.* TMEM41B and VMP1 are scramblases and regulate the distribution of cholesterol and phosphatidylserine. *J. Cell Biol.* **220**, e202103105 (2021)
8. Wang Y. *et al.* Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *PNAS*, **119**, e2115083119 (2022)

AI が広げる分子設計の可能性

Expanding the Possibilities of Molecular Design with AI

東京科学大学 情報理工学院

大 上 雅 史

Masahito OHUE

School of Computing, Institute of Science Tokyo

1. はじめに

医薬品開発には 10 年以上の年月と 3,000 億円超の費用を要するといわれ、その期間とコストの削減を目指して、創薬の様々な場面でコンピューターによる in silico 解析が活用されている。近年は計算機資源とデータの量的拡大を背景に深層学習を基盤とした技術革新が相次ぎ、「AI 創薬」という言葉とともにその応用可能性が活発に議論されている。創薬の対象も低分子化合物にとどまらず、ペプチド・抗体・核酸といった多様なモダリティへ広がっており（図 1）、各モダリティをいかに AI で扱い、設計するかが重要な課題となっている。

医薬品開発の対象となる様々なモダリティ

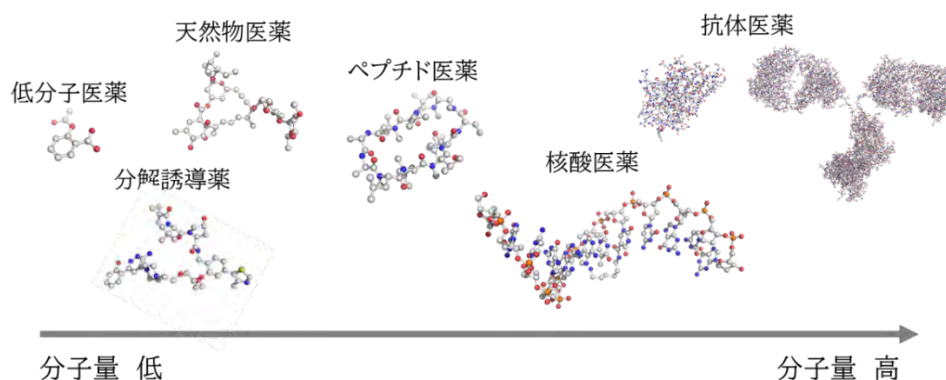


図 1. 医薬品開発の対象となる分子の種類（モダリティ）。低分子・ペプチド・抗体・核酸など多様な分子が創薬の対象となっている。

本講演では、こうした AI 技術による分子設計の最新動向を、我々の研究を中心に紹介する。特に、タンパク質立体構造予測を一変させた AlphaFold2^[1]を起点としたペプチド設計と抗体設計を取り上げ、構造予測、言語モデル、数理最適化を駆使した近年の展開を紹介する。また、低分子を含むヘテロ複合体を扱える AlphaFold3^[2]の構造ベース創薬への活用や、生成 AI による天然物化学・触媒設計への応用にも触れ、AI が多様なモダリティの分子設計をいかに広げつつあるかを展望する。

2. AlphaFold2 とペプチド設計

AlphaFold2 は、タンパク質のアミノ酸配列の共進化と構造上の相互作用の経験則を利用して立体構造を推定するタンパク質立体構造予測技術である^[1]。自然言語処理で培われた単語同士の関連性抽出が得意な Transformer が転用されており、近年の深層学習の発展がもたらした主要な生命科学系 AI プログラムの 1 つである。AlphaFold2 は単に構造を予測するだけでなく、「所望の立体構造をとるアミノ酸配列を選ぶ」というタンパク質・ペプチド設計（デザイン）にも応用でき、広く活用が進んでいる。

我々は、AlphaFold2 がタンパク質とペプチドの複合体構造を予測できる点に着目し、標的タンパク質に結合するペプチド配列を設計する手法を開発した^[3,4]。がん抑制因子 p53 と MDM2 のタンパク質間相互作用（protein-protein interaction, PPI）を題材に、MDM2 に結合して PPI を阻害するペプチドを生成したところ、元の結合相手である p53 と類似した相互作用を形成する配列が複数得られた（図 2）。一方で、生成されたペプチドには疎水性残基を多用した難水溶性のものが多く、タンパク質コアや相互作用面の疎水性傾向を AlphaFold2 が学習していることを示唆する結果も得られた。実用上は、疎水性残基を過度に選択しないようにするような制約項を入れるなど、目的に応じた制御を行うことも必要となる^[3]。

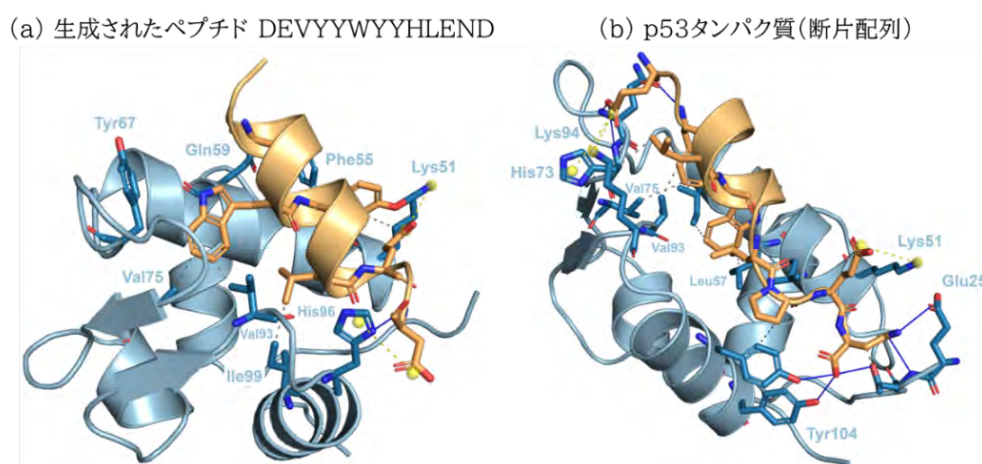


図2. AlphaFold2 を用いた MDM2 タンパク質に対するタンパク質間相互作用阻害ペプチドの設計。生成されたペプチド(a)は元の相互作用相手である p53(b)と類似した相互作用を形成した。

3. AlphaFold2 と抗体設計

抗体も同様にアミノ酸配列で表現できるため、AlphaFold2 をはじめとするタンパク質の構造・配列モデルを抗体設計へ展開できる。抗体が抗原と結合する部位である相補性決定領域 (complementarity-determining region, CDR) の配列が結合特性を左右するため、CDR の改変が抗体エンジニアリングの鍵となる。我々は手始めに、AlphaFold2 と抗原抗体親和性を予測する深層学習プログラム DDG Predictor^[5]を組み合わせ、CDR 配列を入れ替えながら抗原抗体複合体の構造予測と親和性予測を繰り返すことで、より高い親和性が期待される配列を選抜する手法を構築した^[6]。しかし、この方法では配列の改善は限定的であった。CDR 構造の柔軟性により AlphaFold2 の予測性能が低下していることが原因と推察された。

そこで、構造情報に頼ることは抑えて、タンパク質配列の傾向を利用することを検討した。膨大なタンパク質の配列で (ChatGPT の GPT のように) 事前学習された「タンパク質言語モデル」とそのファインチューニング (追加のデータで学習を修正すること) により、より抗体らしい配列を抗原結合に特化させる方法を開発した^[7, 8]。また、実際の抗体設計では候補配列の良し悪しを実験で確かめられる回数が限られるため、できるだけ少ない試行で有望な配列にたどり着く

ことが重要となるが、こうした限られた評価回数の下で複数の目的をバランスよく満たす配列を効率的に探索する手法（図 3）も開発した^[9]。現在ではこうした AI ベースの方法論と AlphaFold3 などの構造予測技術を組み合わせて新規エピトープに対する実用的な抗体取得方法の実証に取り組んでいる^[10]（図 4）。

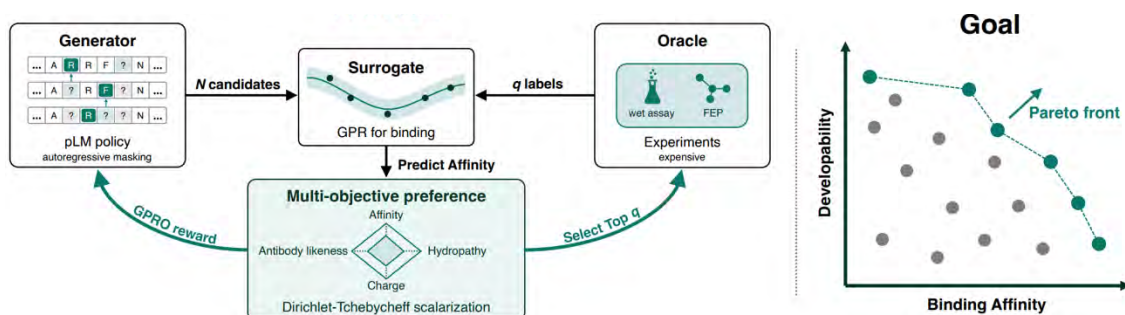


図 3. 限られた評価回数での多目的抗体配列最適化（PATROL^[9]）の概念図。言語モデルが CDR 候補配列を生成し、代理モデルで結合親和性と創薬可能性を予測、少数の実評価（Oracle）によって多目的なパレート選抜と強化学習による方策更新を繰り返す。これにより、少ない試行で親和性と創薬可能性を両立する配列を効率的に獲得する。

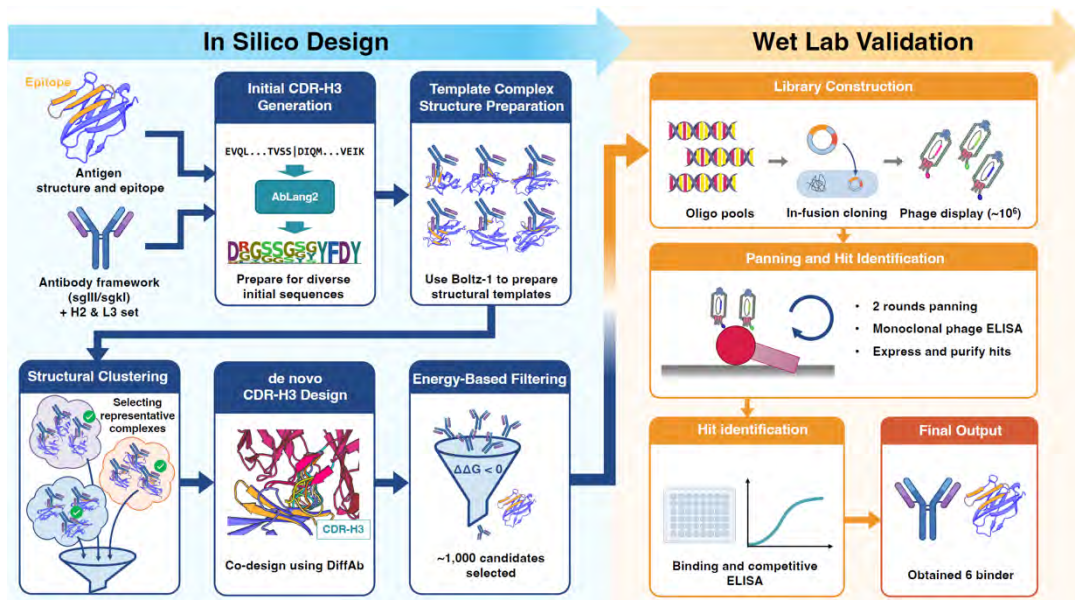


図 4. 入力された抗原エピトープ情報だけを頼りに de novo 抗体を設計する SANDAN ワークフロー^[10]。

4. AlphaFold3 による化合物を含めた構造予測と活用

AlphaFold2 はアミノ酸配列から高精度に立体構造を予測できる一方、リガン

ド結合に伴う構造変化（apo 型から holo 型への遷移）を捉えにくく、タンパク質－リガンドドッキングへの利用には限界があった。2024 年に発表された AlphaFold3^[2]は、タンパク質に加えて低分子や核酸などの情報を同時に入力し、ヘテロ複合体の構造を直接予測できる。我々は、AlphaFold3 が予測するタンパク質－リガンド複合体構造を、構造ベースのバーチャルスクリーニング（structure-based virtual screening, SBVS）に活用する手法を検討した^[11]（図 5）。DUD-E データセットとドッキングツール Uni-Dock を用いた評価では、リガンドを与えて予測した holo 構造は、リガンドを与えずに予測した apo 構造よりも高いスクリーニング性能を示し、特に活性リガンドを入力した場合に性能が向上した。また、入力リガンドの分子量が小さいほど実験 holo 構造に近い予測が得られやすい一方、分子量 700～800 程度の大きなリガンドでは結合ポケットの開いた構造が得られ、標的によってはスクリーニングに有利となることも示された。これにより、実験構造が得られていない標的に対して、適切なリガンドを入力することで創薬応用に適した構造を生成できる可能性が示された。

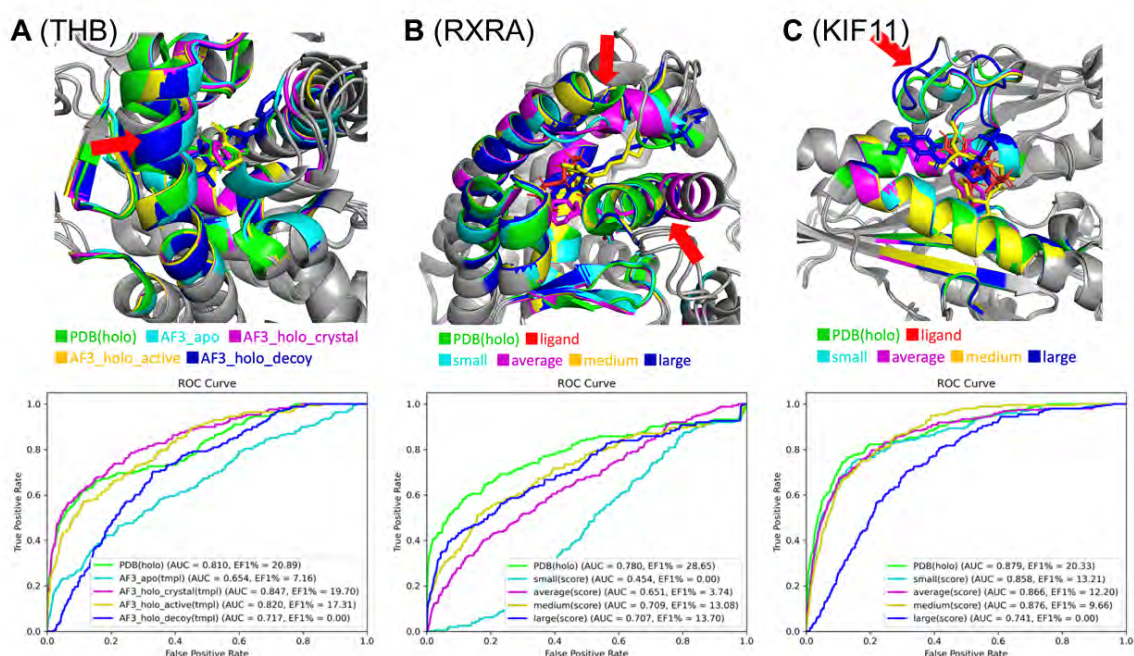


図5 AlphaFold3 が予測するタンパク質－リガンド複合体（holo）構造を用いた構造ベースバーチャルスクリーニング^[11]。リガンドを与えて予測した holo 構造は apo 構造より高いスクリーニング性能を示す。

5. AI for 天然物化学・合成化学

天然物は構造多様性に富み、医薬品リード化合物の重要な供給源である一方、その複雑な構造ゆえに構造決定・合成・計算機による取り扱いが難しい。我々は、化学言語モデルをこの天然物化学に応用する研究を進めている。まず、GPT 型の化学言語モデルを天然物データセットで学習させ、天然物に類似した化合物を生成する NPGPT を開発した^[12]。生成された化合物は天然物に近い分布を示し、創薬候補ライブラリとしての有用性が確認された。さらに、化合物がどれだけ「天然物らしい」かを SMILES 文字列から定量評価する CLM NP-Score を提案した^[13] (図 6)。本指標は立体化学を反映し、従来手法より高精度に天然物と合成化合物を識別できるうえ、生成モデルの報酬として用いることで天然物様の化学空間へ分子設計を誘導できる。これらに加え、化学言語モデルが生物活性予測・生合成経路推定・スペクトル予測・de novo 設計といった天然物探索の様々な場面を加速しつつある状況は、我々の総説^[14]にまとめている。

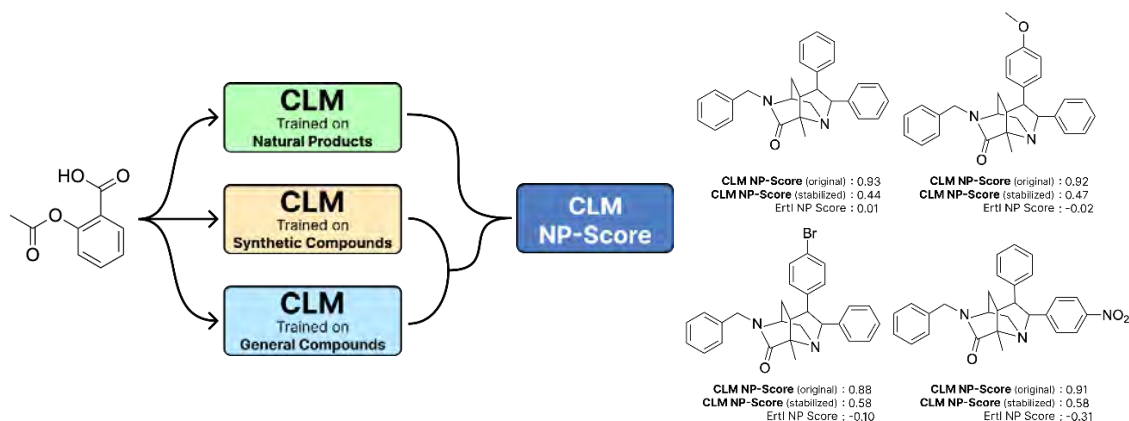


図 6. 化学言語モデルによる天然物化学への応用。異なるデータセットでの事前学習を行った化学言語モデル (CLM) を組み合わせて天然物らしさを定量評価する CLM NP-Score^[13]。

また、天然物をはじめとする複雑な化合物の合成では、反応を効率化する触媒の設計も重要となる。我々は学術変革領域研究(A)潜在空間分子設計領域の共同研究を契機として、幅広い化学反応に対応する触媒設計 AI フレームワーク

CatDRX を開発した^[15] (図 7)。CatDRX は条件付き変分オートエンコーダー (conditional variational autoencoder, CVAE) を用いて、反応物・生成物・試薬などの反応条件と触媒構造を統合的に学習し、指定した反応条件に適した新規触媒の提案とその触媒活性の予測を同時に行う。多様な反応に対して妥当かつ多様な触媒構造を提案でき、複数の反応での活性予測でも既存手法と同等以上の性能を示した。

6. おわりに

ここまで紹介してきたように、構造予測技術や化学言語モデルをはじめとする AI 技術は、低分子・ペプチド・抗体・天然物といった多様なモダリティの分子設計を急速に変えつつある。一方で、訓練データに含まれない相互作用やアロステリックサイトの予測など、未解決の課題も多い。構造予測技術と言語モデル技術はマルチモダリティな創薬を解く鍵であり、PROTAC や核酸医薬への展開も視野に入る。最終的に分子設計の可能性を広げるのは、AI をどう活用するかという研究者のアイデアであることを強調したい。

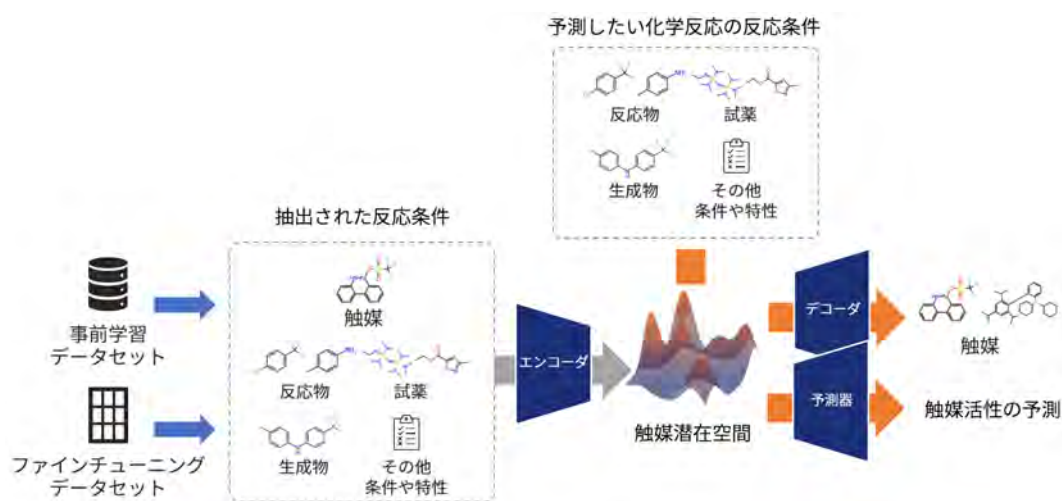


図 7 反応条件に応じた触媒設計・性能予測 AI「CatDRX」^[15] の概念図。反応条件（反応物・生成物・試薬・反応時間）と触媒構造を条件付き変分オートエンコーダー (CVAE) で統合的に学習し、指定した反応条件に適した新規触媒の提案と触媒活性の予測を同時に行う。

謝辞

本講演で紹介した筆者らの研究の一部は、JSPS 科研費 (JP26H02544, JP23H04887, JP23H04880, JP23K28186, JP22K12258, JP20H04280)、JST ACT-X (JPMJAX20A3)、JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR216J)、AMED BINDS (JP26ama121026) の支援を受けて行われた。

1. Jumper, J.; *et al. Nature* 2021, **596**, 583–589.
2. Abramson, J.; *et al. Nature* 2024, **630**, 493–500.
3. Kosugi, T.; Ohue, M. *Biomedicines* 2022, **10**, 1626.
4. Kosugi, T.; Ohue, M. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, **24**, 13257.
5. Shan, S.; *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022, **119**, e2122954119.
6. Ueki, T.; Ohue, M. *J. Supercomput.* 2024, **80**, 11989–12002.
7. Furui, K.; Ohue, M. *MLSB Workshop on NeurIPS 2024*, 2024.
8. Furui, K.; Ohue, M. *J. Chem. Inf. Model.* 2025, **65**, 11543–11557.
9. Furui, K.; Ohue, M. (submitted)
10. Furui, K.; *et al.* (submitted)
11. Yasumitsu, Y.; Ohue, M. *Comput. Struct. Biotechnol. Rep.* 2025, **2**, 100057.
12. Sakano, K.; Furui, K.; Ohue, M. *J. Supercomput.* 2025, **81**, 352.
13. Sakano, K.; Furui, K.; Ohue, M. (in prep)
14. Sakano, K.; Furui, K.; Kengkanna, A.; Kikuchi, Y.; Ohue, M. *Nat. Prod. Rep.* 2026. [Advanced access](#)
15. Kengkanna, A.; Kikuchi, Y.; Niwa, T.; Ohue, M. *Commun. Chem.* 2025, **8**, 314.