

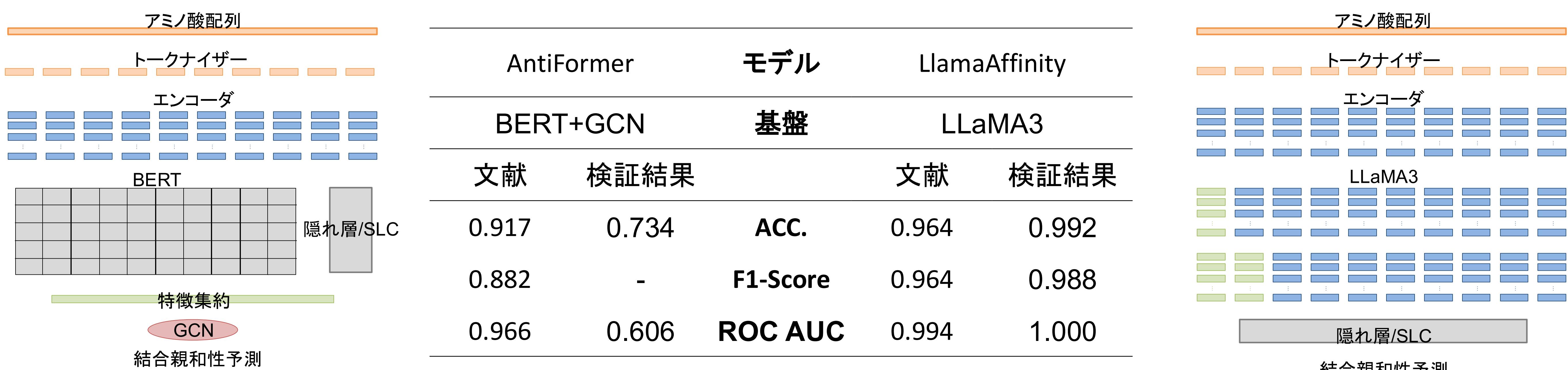
抗体設計 R&D 加速に向けた抗体結合予測 AI の評価

Evaluation of AI for Antibody Binding Prediction to Accelerate Antibody Design R&D

大槻 進 (MI-6株式会社)、林 順人

背景

抗体可変部配列から抗原結合親和性を推定する AI は、創薬と病態解明の双方で探索効率を高める技術である。近年、Transformer 系モデルが台頭し、結合有無判定の高精度化が報告されているが、公開ベンチマーク外での汎化性能、評価指標の再現性、ならびにモデル内部の解釈性に関する知見は十分ではない。



2種類の抗体結合予測AIモデルの予測精度比較。

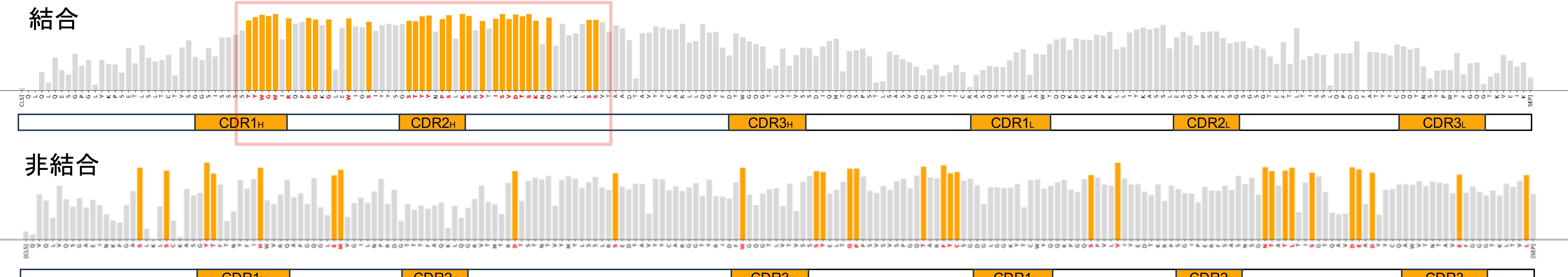
本研究において用意したベンチマーク用データセットを用いて、AntiFormer および LlamaAffinity の抗体結合予測精度を測定した。その結果、AntiFormer よりも LlamaAffinity の方が高い精度を示した。

アミノ酸の寄与度：

$$Grad \times Input = x_i \frac{\partial y_c}{\partial x_i} \quad (1)$$

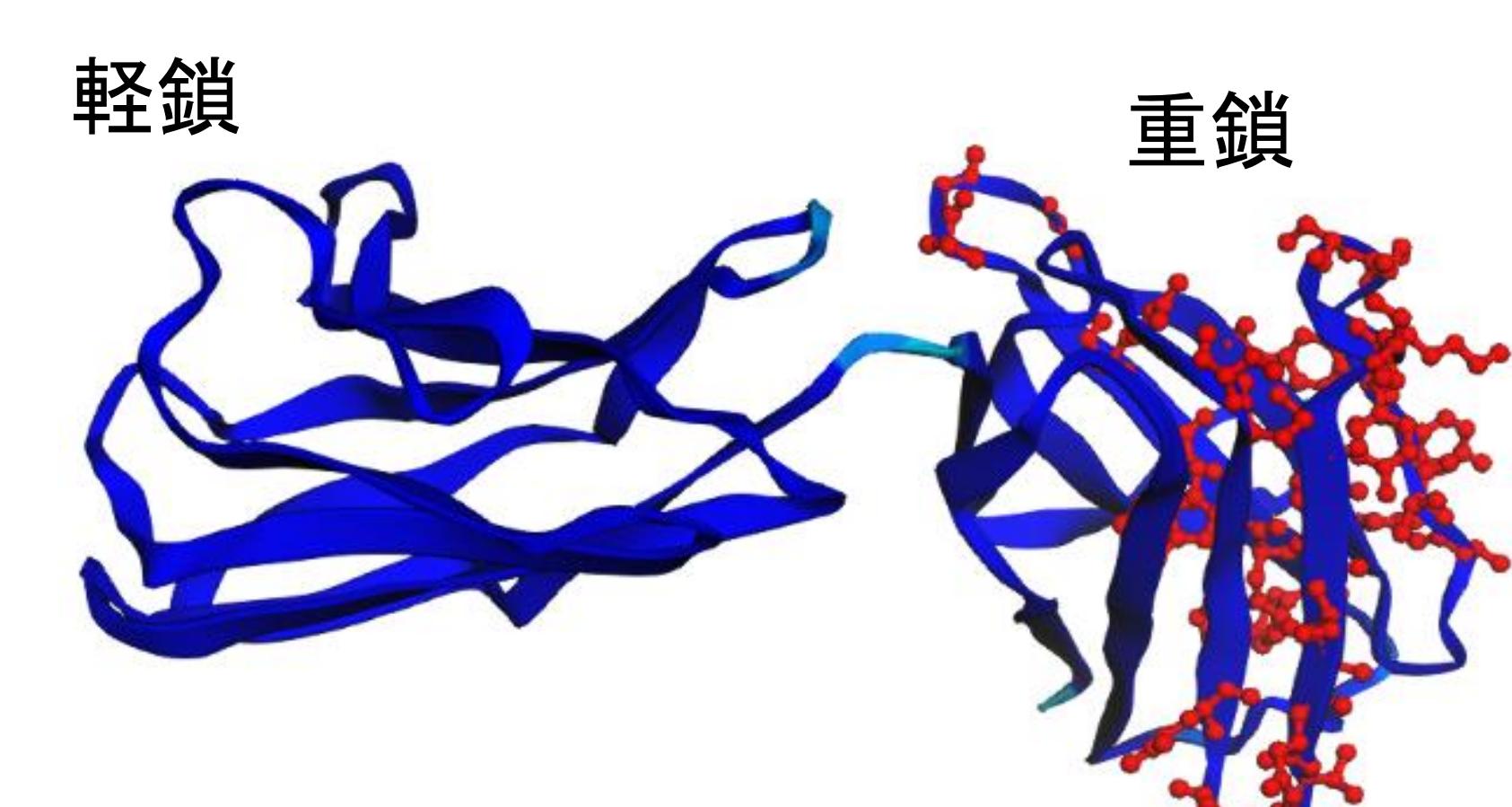
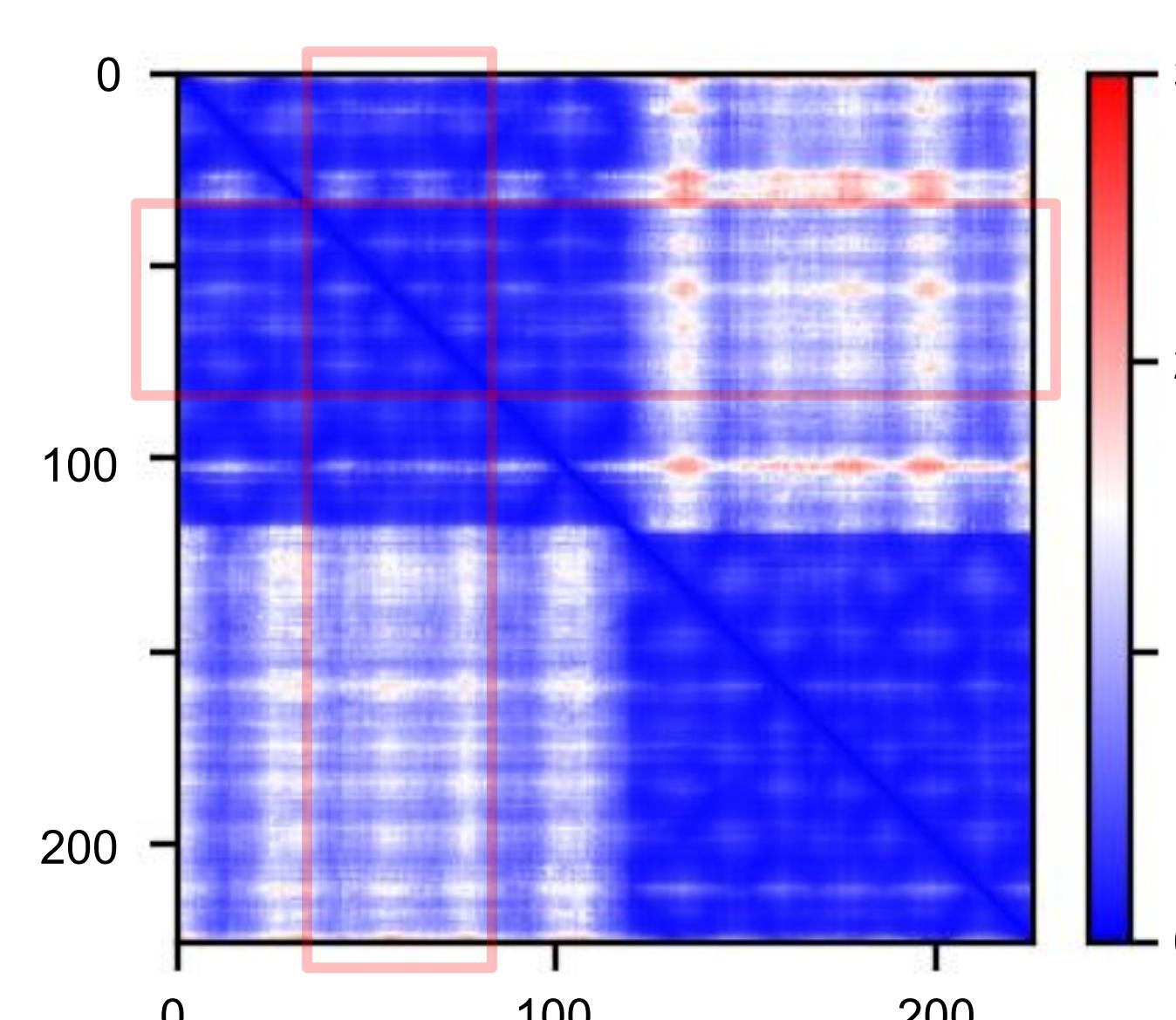
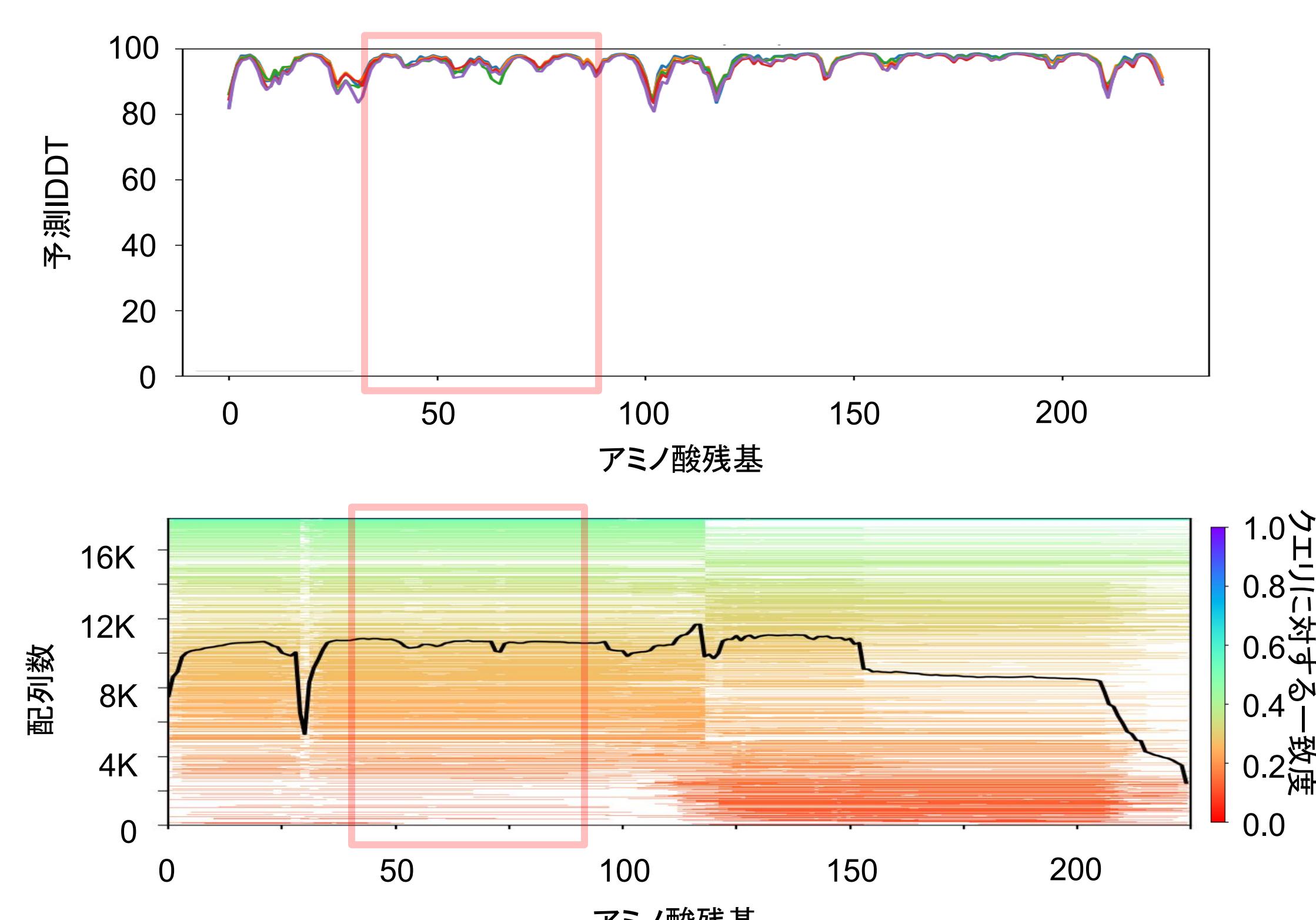
$$Integrated\ Gradients = (x_i - x'_i) \int_0^1 \frac{\partial y_c(x' + \alpha(x - x'))}{\partial x_i} d\alpha \quad (2)$$

結合



LlamaAffinityによる結合予測におけるアミノ酸ごとの寄与度。

抗原へ結合する配列(上)と結合しない配列(下)において、結合予測に対して高い寄与度を有したアミノ酸の上位30残基をオレンジ色で示した。また、CDR領域を同色で示した。その結果、結合する配列では寄与度の高いアミノ酸が一箇所に局在する特徴が見られた(35-86残基)。また、局在箇所とCDR領域とには関係が見られなかった。



AlphaFoldによる予測構造における高寄与度アミノ酸の位置。

前項と同一配列をAlphaFoldで構造予測を行い、LlamaAffinityによる結合予測に対して高寄与度を示したアミノ酸残基の位置を確認した。その結果、抗原結合予測と3D立体構造予測には関連がみられなかった。

結論

LlamaAffinityは高精度に抗原結合度を予測した。予測に高寄与度を示したアミノ酸残基はCDR領域や3D構造予測過程での各種パラメータにはよらず、可変部の特定の領域に局在した。

本検討による、高精度な予測性能をもつ抗体デザイン支援 AI の解釈性・説明性の向上は、今後のインシリコ創薬と実験検証の協創・橋渡しに貢献し、創薬や免疫学研究における新たな知見創出を加速させると展望される。