

# Q for Bio

## —FMQAを用いたバイオものづくりへの応用—

---

菊池脩太<sup>1,2</sup>, 古守廉<sup>3</sup>, 田中宗<sup>1,2,3,4</sup>

1:慶應義塾大学大学院理工学研究科

2:慶應義塾大学サステイナブル量子AI研究センター

3:慶應義塾大学理工学部物理情報工学科

4:慶應義塾大学ヒト生物学-微生物叢-量子計算研究センター(WPI-Bio2Q)

# Quantum for Biology (Q for Bio)

量子コンピュータの生物学・生命科学への応用

## 量子シミュレーション・ 量子化学計算

### 期待されている応用先

- 電子状態計算
- 分子間相互作用計算

### 代表的な動き

- タンパク質構造予測<sup>[1]</sup>
- タンパク質-リガンド相互作用エネルギー計算<sup>[2]</sup>

[1]H. Doga et al., *J. Chem. Theory Comput.*, **20**(9), pp. 3359-3378 (2024).

[2]K. M. Merz Jr. et al., arXiv:2605.01138 (2026).

## 量子機械学習

### 期待されている応用先

- 医療画像・診療データ解析
- バイオマーカー探索
- 分子生成

### 代表的な動き

- 少数医療データを用いた因果推論<sup>[1]</sup>
- がんバイオマーカー探索<sup>[2]</sup>
- KRAS阻害剤候補生成<sup>[3]</sup>

[1]H. Kawaguchi, *PLOS One*, **18**(4), e0283933 (2023).

[2]D. Shah et al., arXiv:2509.25904 (2025).

[3]M. G. Vakili et al., *Nat. Biotechnol.*, **43**, pp. 1954-1959 (2025).

## 量子最適化

### 期待されている応用先

- 分子設計
- スケジュール最適化

### 代表的な動き

- 格子モデルを用いたタンパク質設計<sup>[1]</sup>
- 臨床試験計画最適化<sup>[2]</sup>

[1]V. Panizza et al., *PRX Life*, **2**, 043012 (2024).

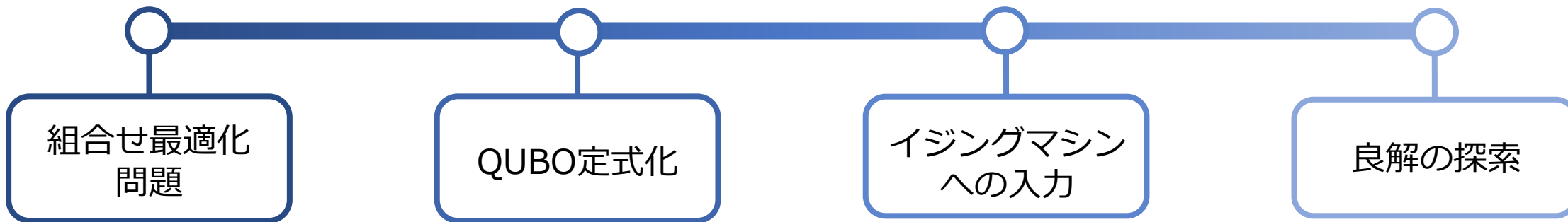
[2] H. Doga et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **45**(10), pp. 880-891 (2024).

■ 本発表では**試行錯誤を繰り返すバイオものづくり**を対象とした量子最適化に着目

# イジングマシンによる最適化

## イジングマシン

イジングマシン（量子アニーリングマシンを含む）は組合せ最適化問題に対する高速・高精度なソルバーとなることが期待されている。



## QUBO(Quadratic Unconstrained Binary Optimization)

- イジングマシンで組合せ最適化問題を解くためにはQUBO定式化<sup>[1]</sup>が必要

[1] A. Lucas, *Front. Phys.* **2**, 5 (2014)

$$\mathcal{H} = \sum_i a_i x_i + \sum_{i < j} b_{i,j} x_i x_j \quad x_i \in \{1, 0\}$$

しかしながら、生物学・生命科学の分野において明示的に式が定義されていることは稀である。

# Factorization Machine with Quadratic-Optimization Annealing (FMQA)<sup>[1, 2]</sup>

FMQAはFactorization machine(FM)<sup>[3]</sup>をサロゲートモデルとして使用することで、定式化困難な問題であってもイジングマシンで解くことを可能とした**ブラックボックス (BB) 最適化手法**である。

初期学習データ構築

Input	Output
0010...	-8.4
0100...	2.3
⋮	⋮


FMの構築

$$\mathcal{H} = \omega_0 + \sum_{i=1}^N \omega_i x_i + \sum_{i,j (i<j)} \langle \mathbf{v}_i, \mathbf{v}_j \rangle x_i x_j$$

$\omega_0 \in \mathbb{R}$      $\omega_i \in \mathbb{R}$      $\mathbf{v}_i \in \mathbb{R}^K$      $x_i \in \{1, 0\}$   
 $N$ : 変数の個数  
 $K$ : ハイパーパラメータ


- [1]K. Kitai, J. Guo, S. Ju, S. Tanaka, K. Tsuda, J. Shiomi, and R. Tamura, *Phys. Rev. Res.*, **2**(1), 013319 (2020) .  
 [2]R. Tamura, Y. Seki, Y. Minamoto, Y. Matsuda, S. Tanaka, and K. Tsuda, *Appli. Phys. Rev.*, **13**(2), 021307 (2026).  
 [3]S. Rendle, *2010 IEEE International conference on data mining*, pp. 995-1000 (2010).

ブラックボックス関数の呼び出し

獲得された解	 ブラック ボックス 関数	Output
1000...		0.3
0001...		-6.2
⋮		⋮

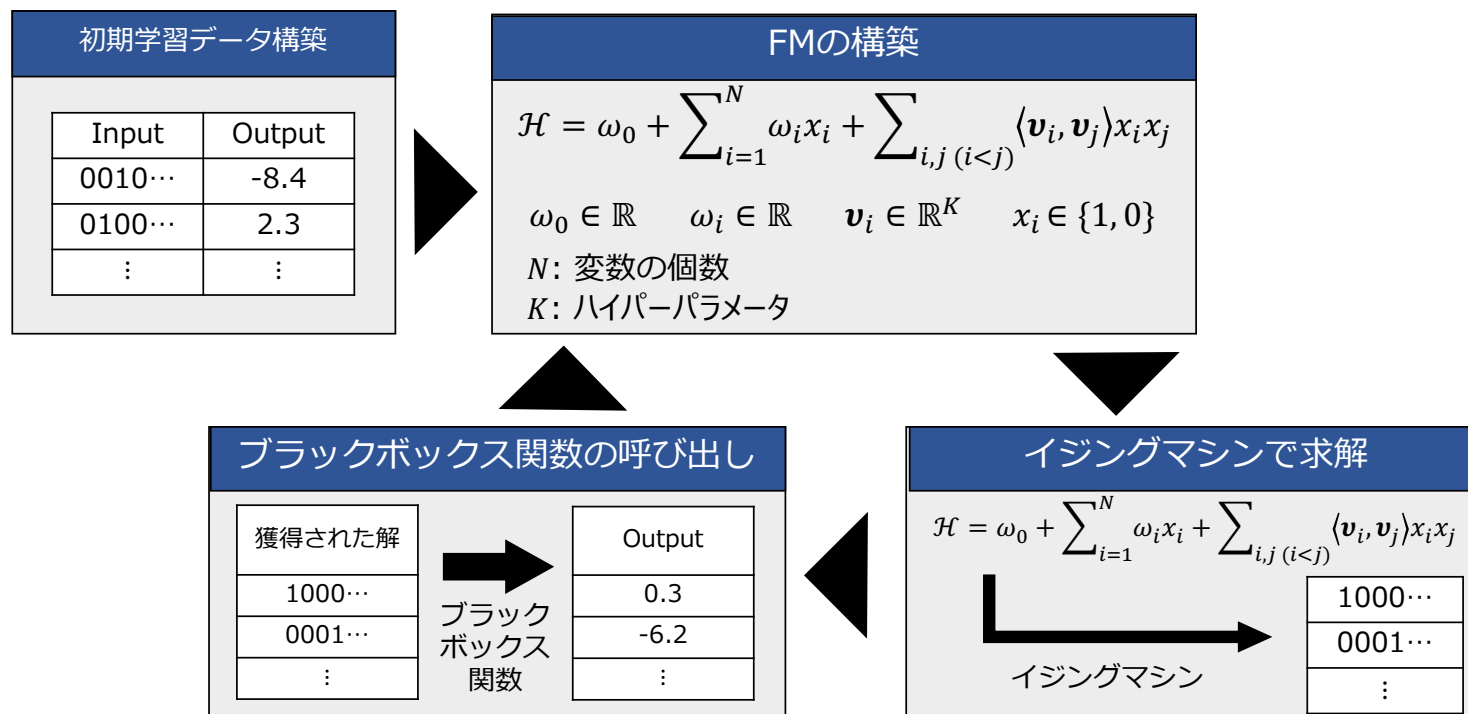
イジングマシンで求解

$$\mathcal{H} = \omega_0 + \sum_{i=1}^N \omega_i x_i + \sum_{i,j (i<j)} \langle \mathbf{v}_i, \mathbf{v}_j \rangle x_i x_j$$

  
 イジングマシン

1000...
0001...
⋮

# FMQAへの期待



FMQAは他のBB最適化手法と比較して**少ない評価回数で良解を探索**することが報告されている。

[1] K. Kitai, J. Guo, S. Ju, S. Tanaka, K. Tsuda, J. Shiomi, and R. Tamura, *Phys. Rev. Res.*, **2**(1), 013319 (2020).

[2] K. Nawa, T. Suzuki, K. Matsuda, S. Tanaka, and Y. Miura, *Phys. Rev. Appl.*, **20**, 024044 (2023).

[3] X. Huang, and S. Ju, *J. Appl. Phys.*, **135**(17), 171101 (2024).

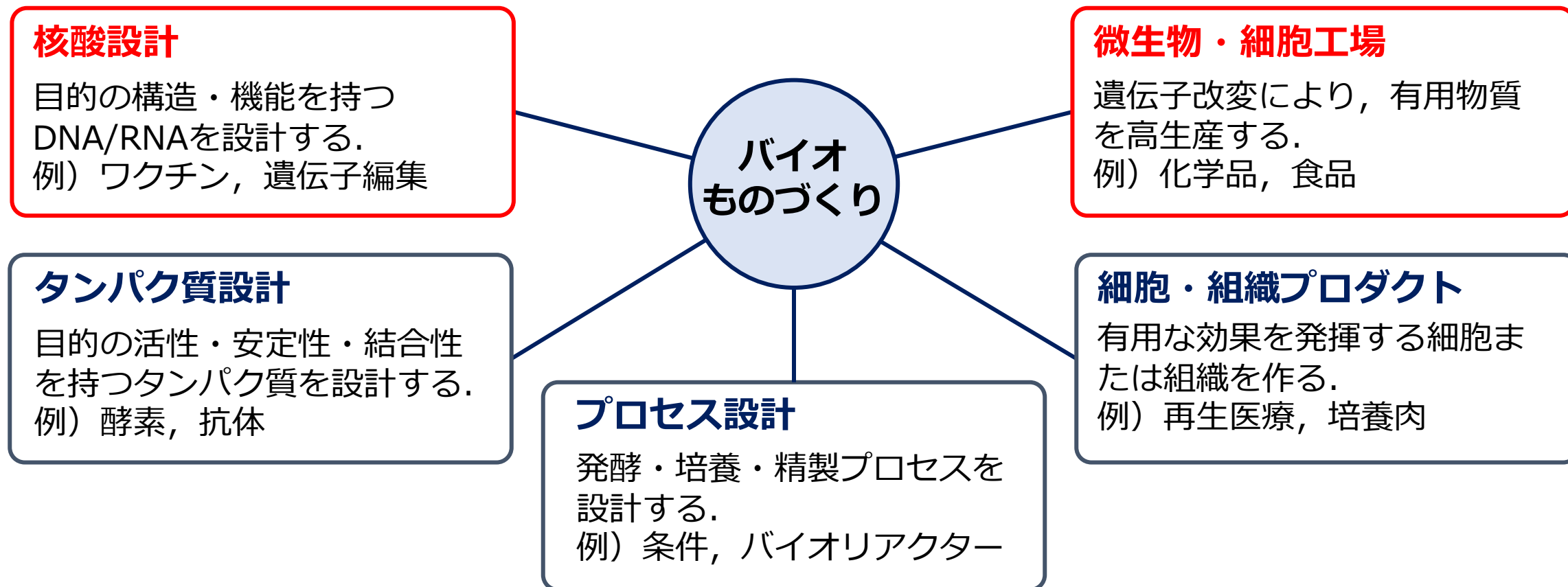
ブラックボックス関数の呼び出しが実験となる試行錯誤を繰り返すバイオものづくりにおいては、時間やコストの観点から**評価回数を減らすことにつながる**ことが期待される。

# FMQAを用いたバイオものづくりへの応用

## FMQAの特徴

- QUBO定式化が困難な問題に対してイジングマシンによる求解を可能にする.
- 少ない評価回数で良解を探索できる可能性がある.

## ■ 試行錯誤を繰り返すバイオものづくりへ応用



# FMQAを用いたバイオものづくりへの応用

## FMQAの特徴

- QUBO定式化が困難な問題に対してイジングマシンによる求解を可能にする.
- 少ない評価回数で良解を探索できる可能性がある.

## ■ 試行錯誤を繰り返すバイオものづくりへ応用

### 核酸設計

目的の構造・機能を持つDNA/RNAを設計する.  
例) ワクチン, 遺伝子編集

### 微生物・細胞工場

遺伝子改変により, 有用物質を高生産する.  
例) 化学品, 食品

## バイオものづくり

### FMQAを用いたRNAデザイン

S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv:2602.16643 (2026).

目的の活性・安定性・結合性を持つタンパク質を設計する.  
例) 酵素, 抗体

### プロセス設計

発酵・培養・精製プロセスを設計する.  
例) 条件, バイオリアクター

### FMQAを用いた遺伝子組換え微生物デザイン

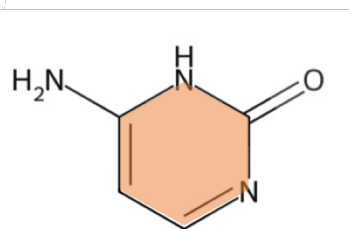
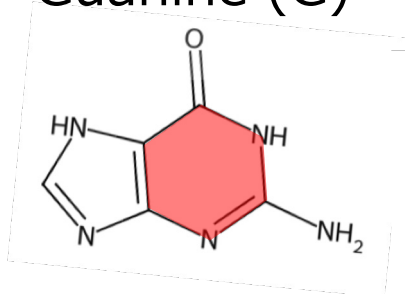
有用な効果を発揮する細胞または組織を作る.  
例) 再生医療, 培養肉

# RNA配列と二次構造

## 塩基

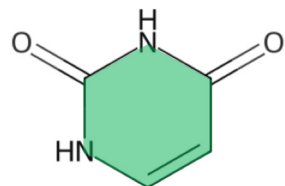
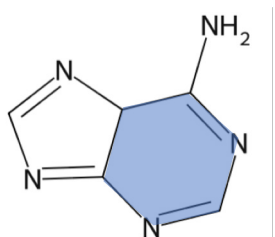
Guanine (G)

Cytosine (C)



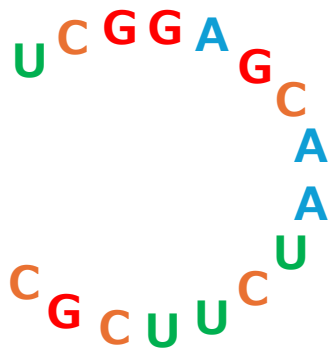
Adenine (A)

Uracil (U)



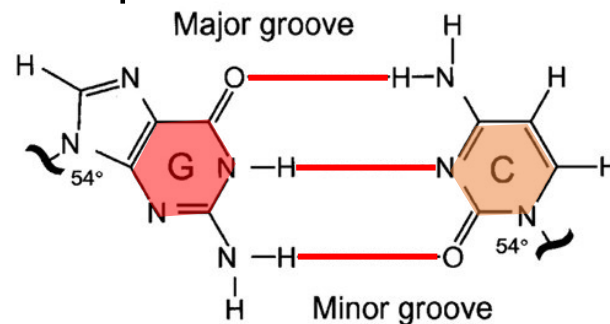
生体内の環境  
(37°C, pH 7)

## RNA配列

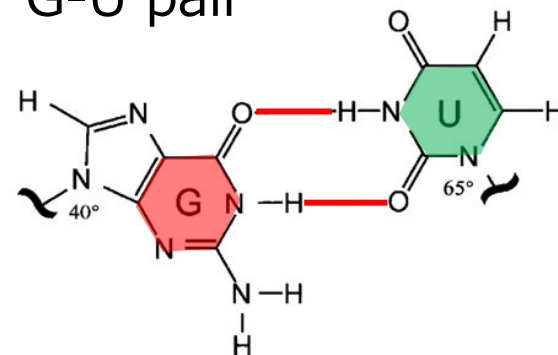


## 塩基対<sup>[1]</sup>

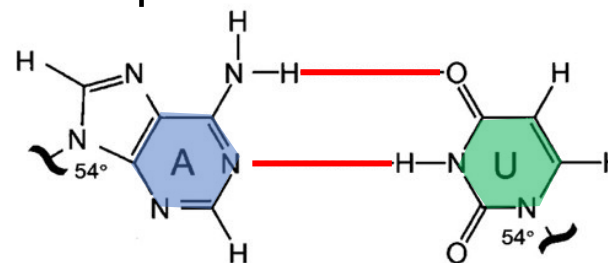
G-C pair



G-U pair



A-U pair



[1]G. Varani and W. H. McClain, *EMBO Rep.*, **1**, pp. 18-23 (2020).  
Layout and color have been modified by the presenter for clarity.

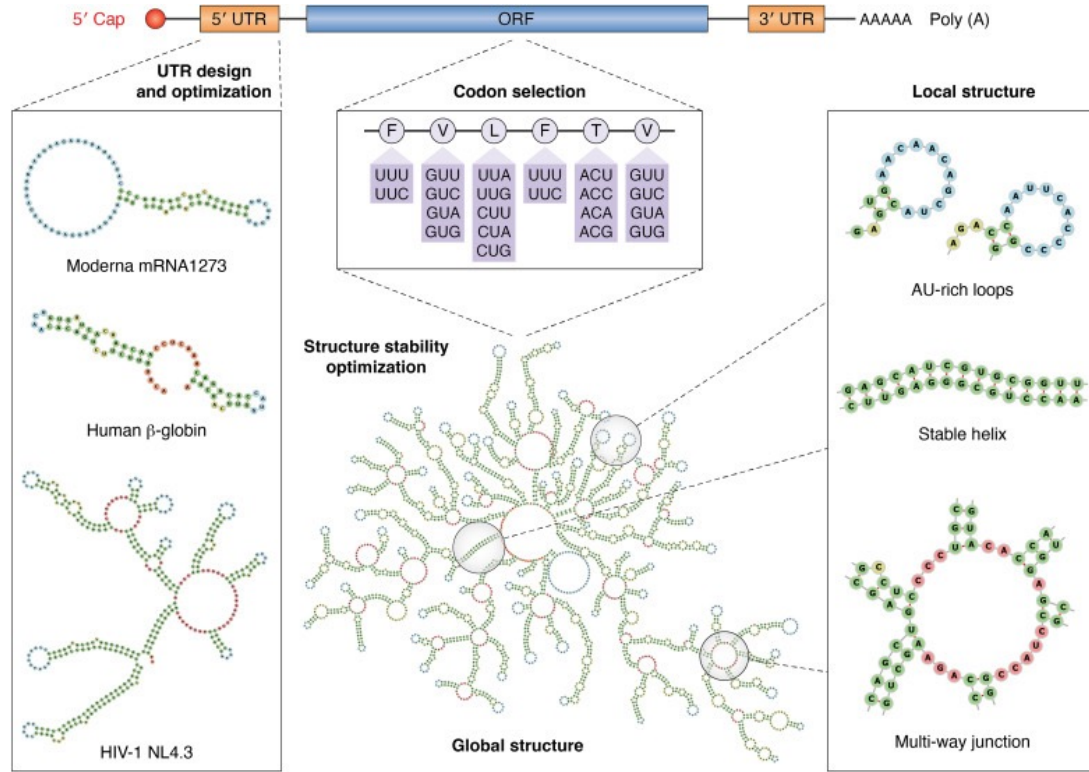
## 二次構造



— : 水素結合

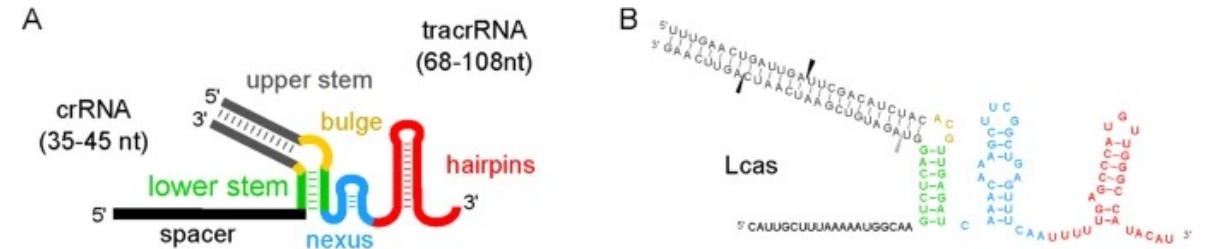
# RNAの二次構造と機能

## mRNAワクチン



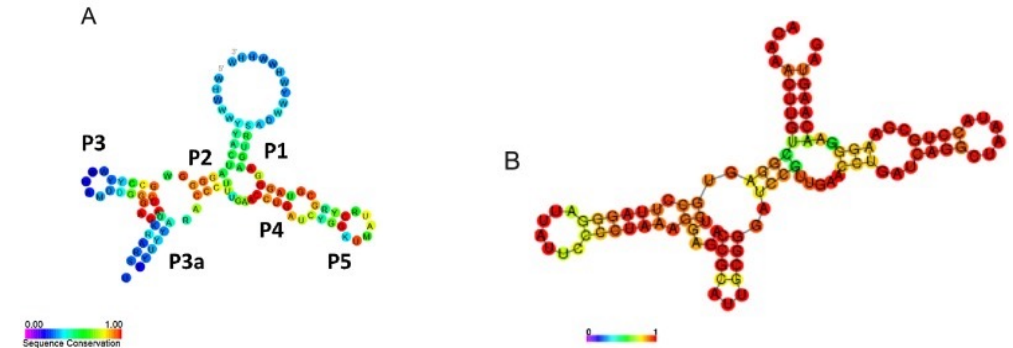
L. Jin, et al., *J. Biol. Chem.*, **301**(1), (2025), 108015 .

## 遺伝子編集 (CRISPR-Cas9)



A. B. Crawley, et al., *Sci. Rep.*, **8**, (2018), 11544.

## リボスイッチ



E. M. Aghdom, et al., *Microbiol. Res.*, **195**, pp. 71-80 (2017).

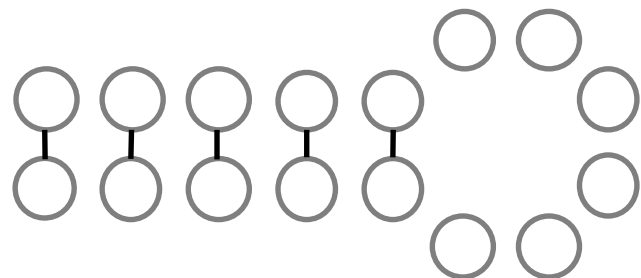
- RNA配列は多様な二次構造へ折り畳まれる (foldされる) .
- 二次構造はRNAの多様な機能を決定する要因の一つ.

# RNAデザイン (RNA逆フォールディング問題)

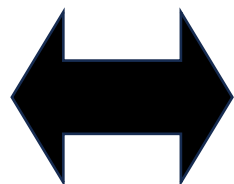
目的の二次構造と同じ二次構造を優先的にとるRNA配列をデザインする問題 [1].

[1]I. L. Hofacker et al., Monats. Cham., 125, pp. 167-188 (1994).

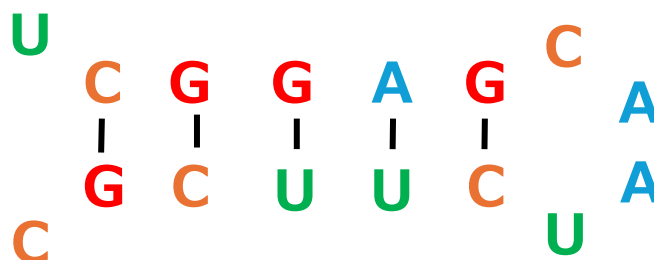
目的の二次構造



比較



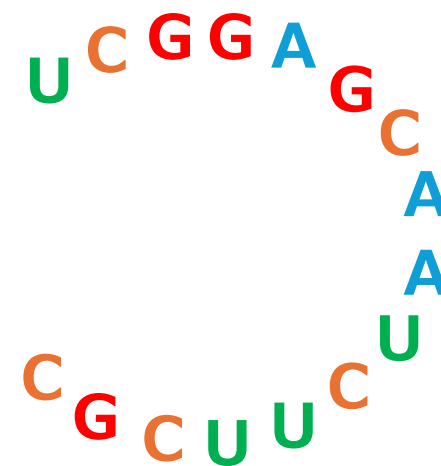
予測された二次構造



フォールディング



RNA配列







RNA逆フォールディング問題



# RNA逆フォールディング問題の規模と機能

\* nt: ヌクレオチド数

規模 (nt)*	<100 nt	100-200 nt	200-400 nt	>400 nt
代表的な二次構造 (Eterna <sup>[1]</sup> )				
規模に対応する RNA/機能	<b>アプタマー</b> 抗体と同様に表激分子に吸着, 認識するRNA <sup>[2]</sup> .	<b>リボスイッチ</b> 遺伝子発現を調節するRNA <sup>[3]</sup> .	<b>リボザイム</b> 触媒機能を担うRNA <sup>[4]</sup> .	<b>長鎖ノンコーディングRNA</b> 免疫, 分化, 発現制御等幅広い生物学的プロセスに関与するRNA <sup>[4]</sup> .

[1] Eterna, <https://eternagame.org/> (Prion Pseudoknot - Difficulty Level 0, Human Integrated Adenovirus - Difficulty Level 0, Saccharomyces Cerevisiae - Difficulty Level 0, Hoglafractal)

[2] L. Y. Lucy et al., *Chem. Sci.*, **14**(19), pp. 4961-4978 (2023).

[3] A. Ariza-Mateos et al., *Biochem. (Mosc.)*, **86**(8), pp. 962-975 (2021).

[4] J. Mattick et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **24**(6), pp. 430-447 (2023).

# RNA逆フォールディング問題に対するツール

## ヒューリスティック

### 確率的局所探索法

RNAinverse<sup>[1]</sup>  
INFO-RNA<sup>[2]</sup>  
NUPACK<sup>[3]</sup>

### 遺伝的アルゴリズム

MODENA<sup>[4]</sup>  
Frnakenstein<sup>[5]</sup>  
m2dRNAs<sup>[6]</sup>

### 制約プログラミング

RNAiFOLD<sup>[7]</sup>

### モンテカルロ法

MCTS-RNA<sup>[9]</sup>

### アリコロニー最適化

antaRNA<sup>[8]</sup>

[1] I. L. Hofacker et al., *Monats. Cham.*, **125**, pp. 167-188 (1994).

[2] A. Busch and R. Backofen, *Bioinformatics*, **22**, pp. 1823-1831 (2006).

[3] J. N. Zadeh et al., *J. Comput. Chem.*, **32**, pp. 170-173 (2011).

[4] A. Taneda, *Adv. Appl. Bioinform. Chem.*, **4**, pp. 1-12 (2010).

[5] R. B. Lyngsø, *BMC Bioinform.*, **13**, 260 (2012).

[6] Á. Rubio-Largo et al., *IEEE Trans. Evol. Comput.*, **23**, pp. 156-169 (2019).

[7] J. A. Garcia-Martin et al., *J. Bioinform. Comput. Biol.*, **11**, 1350001 (2013).

[8] R. Kleinkauf et al., *Bioinformatics*, **31**, pp. 3114-3121 (2015).

[9] X. Yang et al., *BMC Bioinform.*, **18**, 468 (2017).

## 機械学習

### 人間の解答学習

SentRNA<sup>[10]</sup>  
EternaBrain<sup>[11]</sup>

### 強化学習

LEARNNA<sup>[12]</sup>

### 生成モデル

RfamGen<sup>[13]</sup>

### 言語モデル

RNABERT<sup>[14]</sup>

[10] J. Shi et al., *arXiv:1803.03146* (2018).

[11] R. Koodli et al., *PLOS Comput. Biol.*, **14**, e1006176 (2019).

[12] P. Eastman et al., *PLOS Comput. Biol.*, **15**, e1007059 (2018).

[13] S. Sumi et al., *Nat. Methods*, **21**, pp. 435-443 (2024).

[14] M. Akiyama and Y. Sakakibara, *NAR Genom. Bioinform.*, **4**, lqac012 (2022).

# RNA逆フォールディング問題に対するツール ヒューリスティック

確率的局所

RNAinver

INFO-RN

NUPACK

カル口法

S-RNA<sup>[9]</sup>

**課題：解探索に必要なRNA配列の評価回数が多い**

- [1] I. L. Hofacker et al., *Monats. Cham.*, **125**, pp. 167-188 (1994).
- [2] A. Busch and R. Backofen, *Bioinformatics*, **22**, pp. 1823-1831 (2006).
- [3] J. N. Zadeh et al., *J. Comput. Chem.*, **32**, pp. 170-173 (2011).
- [4] A. Taneda, *Adv. Appl. Bioinform. Chem.*, **4**, pp. 1-12 (2010).
- [5] R. B. Lyngsø, *BMC Bioinform.*, **13**, 260 (2012).

- [6] Á. Rubio-Largo et al., *IEEE Trans. Evol. Comput.*, **23**, pp. 156-169 (2019).
- [7] J. A. Garcia-Martin et al., *J. Bioinform. Comput. Biol.*, **11**, 1350001 (2013).
- [8] R. Kleinkauf et al., *Bioinformatics*, **31**, pp. 3114-3121 (2015).
- [9] X. Yang et al., *BMC Bioinform.*, **18**, 468 (2017).

## 機械学習

人間の解答

SentRNA

EternaBra

モデル

BERT<sup>[14]</sup>

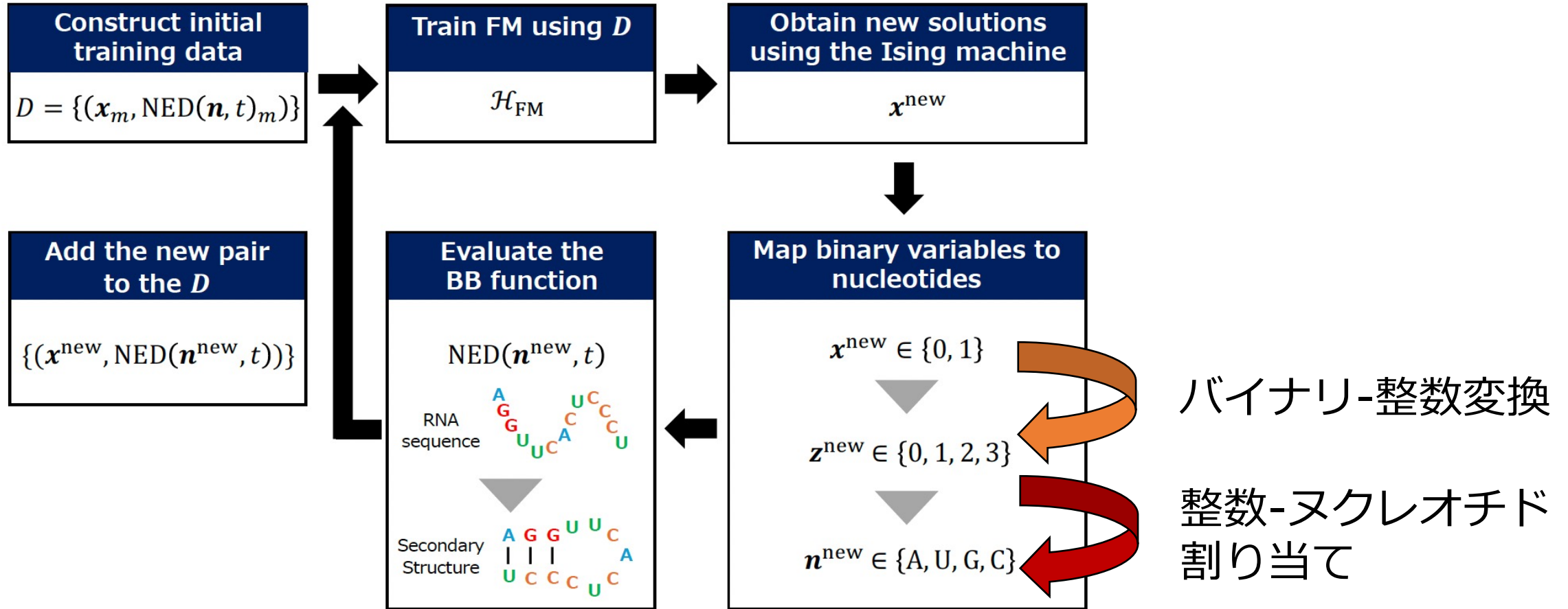
**課題：学習に大規模なデータセットが必要**

- [10] J. Shi et al., *arXiv:*
- [11] R. Koodli et al., *PLoS Comput. Biol.*, **14**, e1006176 (2019).
- [12] P. Eastman et al., *PLoS Comput. Biol.*, **15**, e1007059 (2018).

- [14] M. Akiyama and Y. Sakakibara, *NAR Genom. Bioinform.*, **4**, lqac012 (2022).

# RNA逆フォールディング問題に対するFMQA適用時の課題

## FMQAフロー[1]



## NED: Normalized ensembled defect

ボルツマンアンサンブルにおける目的の二次構造と異なる塩基対の数の期待値

[1] S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv, arXiv:2602.16643, 2026.

# バイナリ-整数変換

[1] S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv, arXiv:2602.16643, 2026.

整数をバイナリ変数で表現する方法<sup>[1]</sup>

Integer	Binary variable sequence			
	One-hot encoding	Domain-wall encoding	Binary encoding	Unary encoding
0	1000	000	00	000
1	0100	100	10	100, 010, 001
2	0010	110	01	110, 101, 011
3	0001	111	11	111

先行研究：

FMQA <sup>[1]</sup>	●	●	×	-
Ising machine <sup>[2]</sup>	×	-	●	●
Ising machine <sup>[3]</sup>	×	●	-	-

● : 良  
× : 悪  
- : 比較なし

[1] Y. Seki et al., arXiv:2209.01016, (2022).

[2] K. Tamura et al., IEEE Access, 9, pp. 81032-81039 (2021).

[3] S. Kikuchi et al., arXiv:2410.11198, (2024).

バイナリ-整数変換はFMQAやIsing machineの性能に影響を与える。

# 整数-ヌクレオチド割り当て

Integers	Nucleotide (4! =24通り)			
(0, 1, 2, 3)	(G, A, U, C)	(U, A, G, C)	(C, A, U, G)	(A, U, G, C)
	(G, A, C, U)	(U, A, C, G)	(C, A, G, U)	(A, U, C, G)
	(G, U, A, C)	(U, G, A, C)	(C, U, A, G)	(A, G, U, C)
	(G, U, C, A)	(U, G, C, A)	(C, U, G, A)	(A, G, C, U)
	(G, C, A, U)	(U, C, A, G)	(C, G, A, U)	(A, C, U, G)
	(G, C, U, A)	(U, C, G, A)	(C, G, U, A)	(A, C, G, U)

ヌクレオチドがカテゴリ変数のため割り当てに複数のパターンが存在

- 整数とカテゴリ変数の割り当てが与える影響を評価した研究は報告されていない

# 検証条件

## バイナリ-整数変換

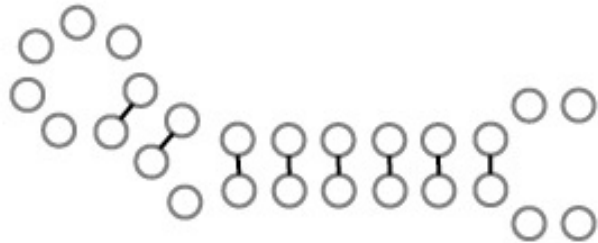
One-hot, Domain-wall, Binary, Unary encoding

## 整数-ヌクレオチド変換

24通り

## 目的の二次構造

ベンチマークデータセット Eterna100<sup>[1]</sup>より *stickshift*



[1] J. Anderson-Lee et al., *J. Mol. Biol.*, **428**, pp. 748-757 (2016).

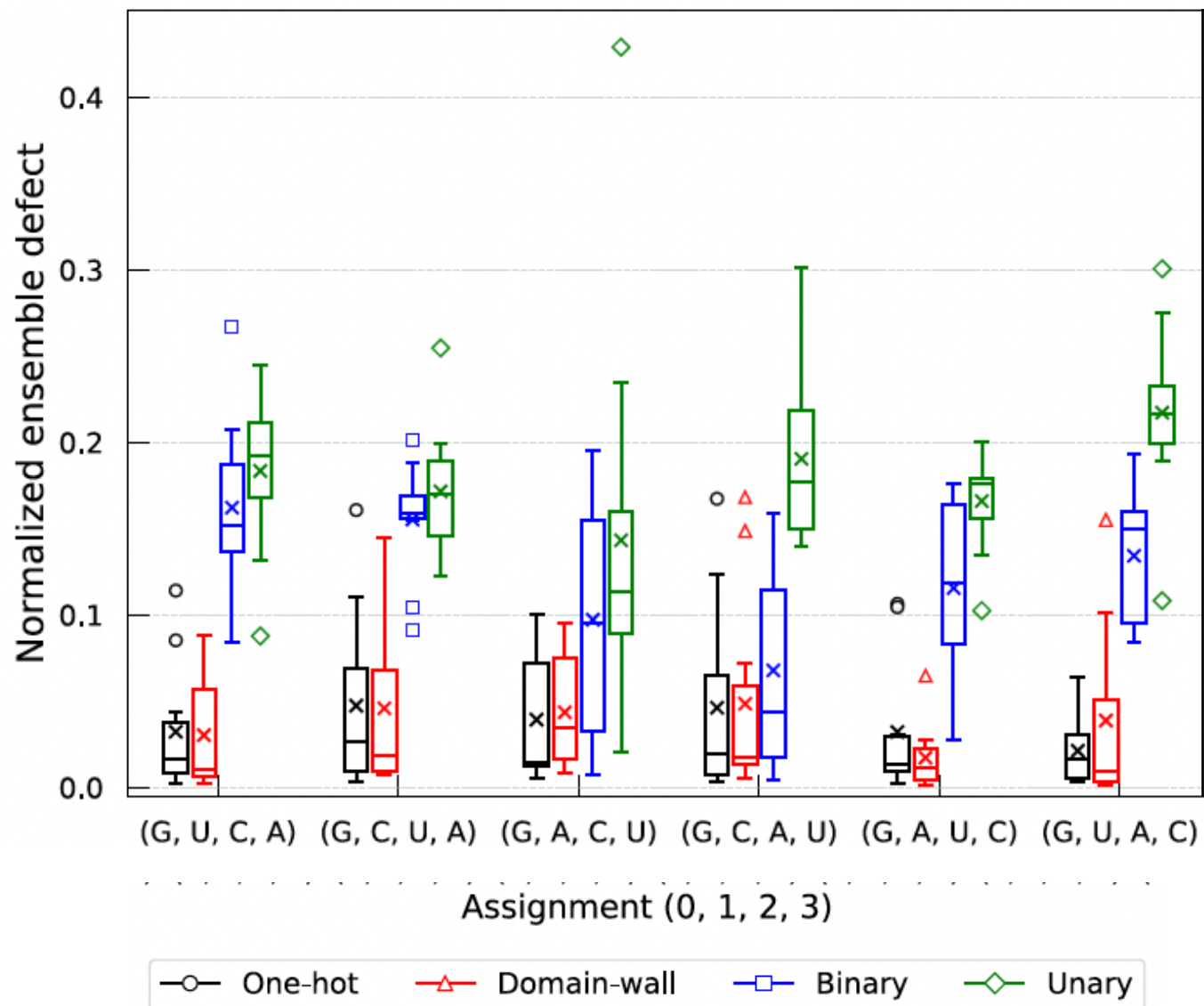
## パラメータ

	Parameter	value
FM	エポック数	1000
	学習率	0.01
	$K$	12
Ising machine	ソルバー	Fixstars Amplify Annealing Engine <sup>[2]</sup>
	計算時間 (上限)	1 second
FMQA	初期データセット	ランダムに生成された RNA配列
	初期データセット数	10
	評価回数	1000

[2] Fixstars Amplify, <https://amplify.fixstars.com/en/>

# Normalized ensemble defect

目的の二次構造と異なる塩基対の数の期待値

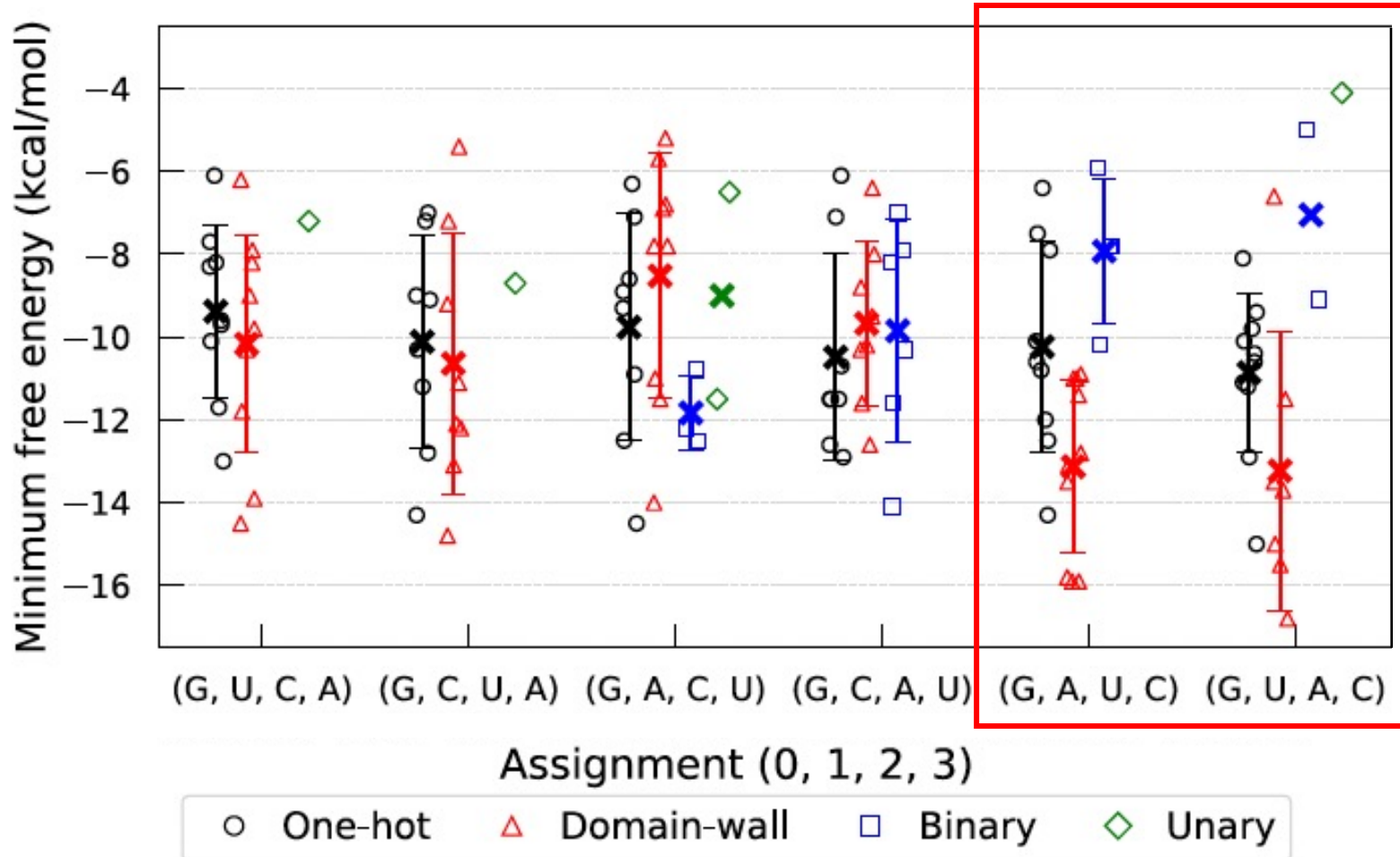


- One-hotとdomain-wall encodingはbinaryとunary encodingよりも高い性能を示す。

図は S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv, arXiv:2602.16643, 2026 より使用

# 最小自由エネルギー

RNA配列の最小自由エネルギー状態における二次構造が目的の二次構造と一致する際の最小自由エネルギー

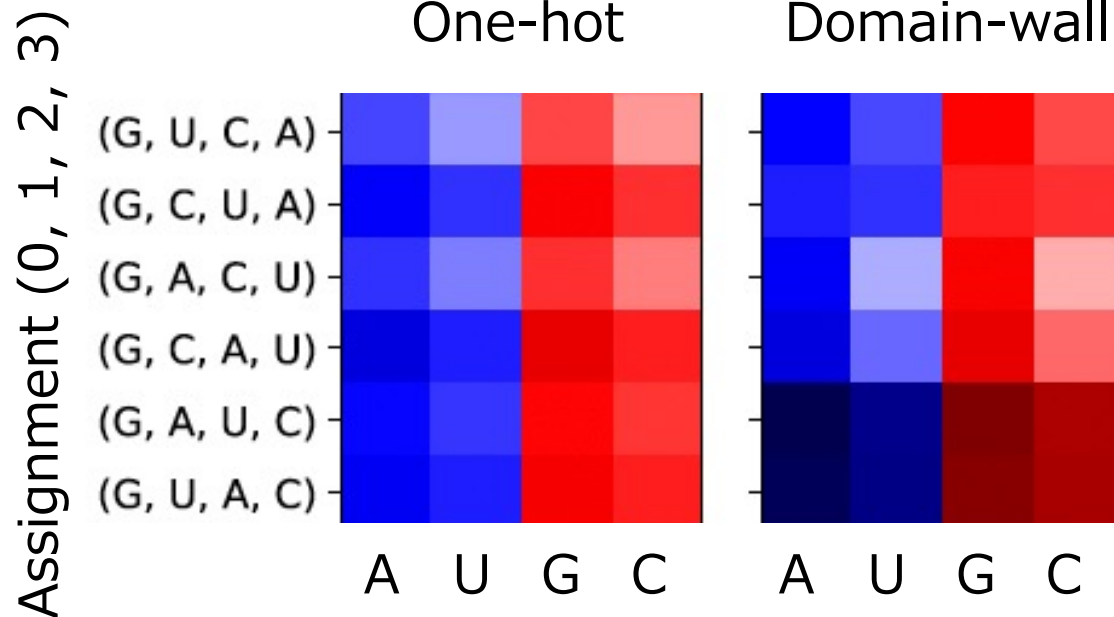
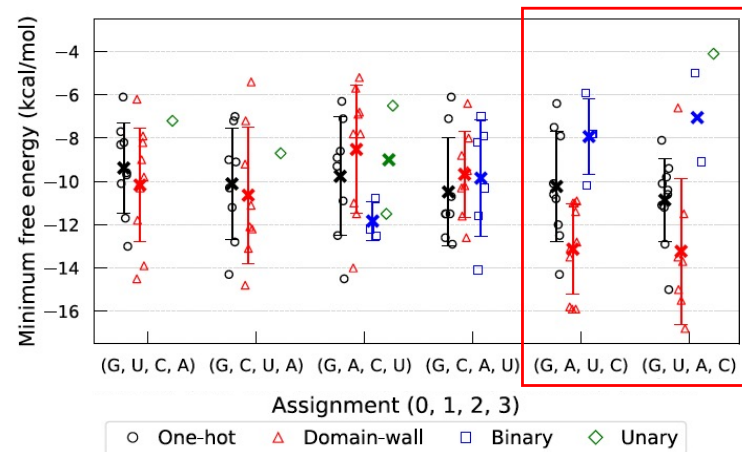
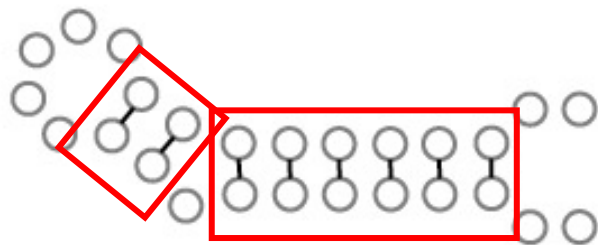


■ Domain-wall encodingにおいて整数-ヌクレオチド割り当て依存性が認められた。

図は S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv, arXiv:2602.16643, 2026 より使用

# RNA配列に含まれるヌクレオチド頻度

塩基対を形成する  
ヌクレオチド頻度

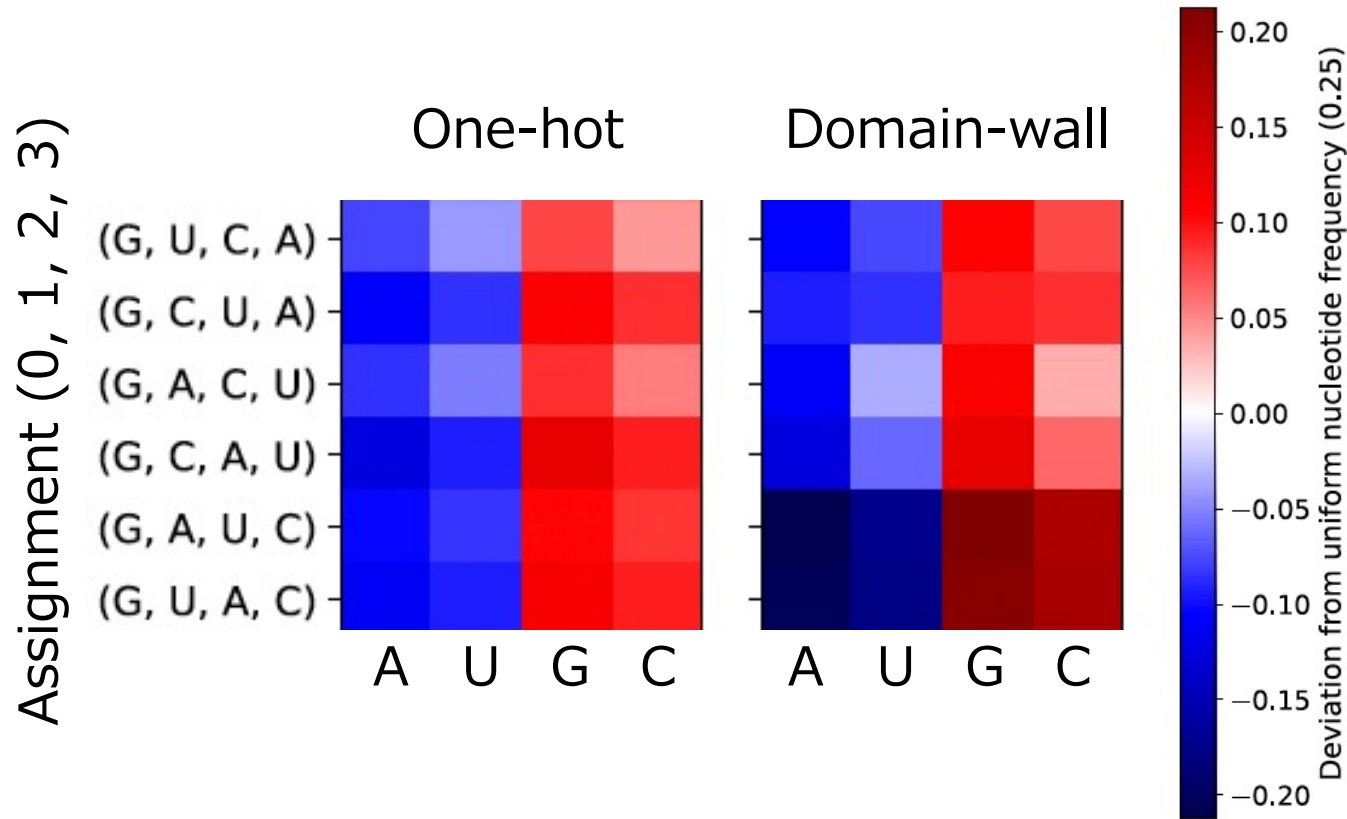


■ **GとCの頻度が高い**[1,2,3,4]  
→**G-C pairが最も安定であるため**

[1] M. Andronescu et al., *J. Mol. Biol.*, **336**, pp. 607-624 (2004).  
 [2] A. Busch and R. Backofen, *Bioinformatics*, **22**, pp. 1823-1831 (2006).  
 [3] Á. Rubio-Largo et al., *IEEE Trans. Evol. Comput.*, **23**, pp. 156-169 (2019).  
 [4] Dirks et al., *Nucleic Acids Res.*, **32**, pp. 1392-1403 (2004)

■ **Domain-wall encodingで最小自由エネルギーの値が低かった整数-ヌクレオチド割り当てでは, GとCの頻度がさらに高い。**

# RNA配列に含まれるヌクレオチド頻度



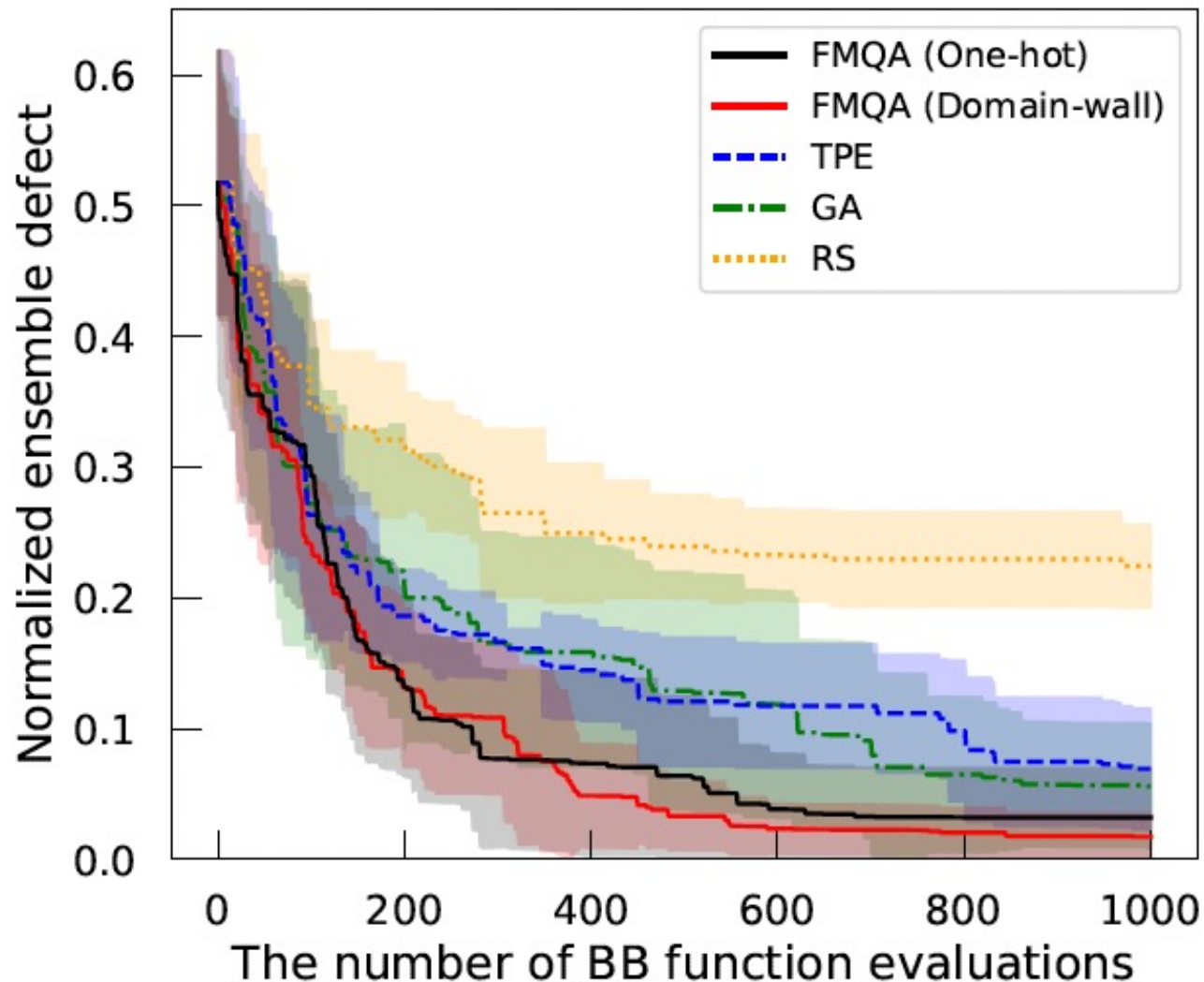
Integer	One-hot	Domain-wall
0	1000	000
1	0100	100
2	0010	110
3	0001	111

- Domain-wall encodingは整数同士のハミング距離が非対称
- 0と3からハミング距離が1の距離にある整数は1つのみ  
→0と3に割り当てられたヌクレオチドの頻度が高くなる。

図は S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv, arXiv:2602.16643, 2026 より使用

- GとCがbase pairを行う位置に配置されやすくなり, より安定な構造を探索した。

# 良解を得るまでに要したBB関数評価回数の比較



- カテゴリー変数を扱う手法と比較
  - ベイズ最適化(tree-structured Parzen estimator; TPE)
  - 遺伝的アルゴリズム(GA)
  - ランダムサーチ(RS)
- **FMQAは他の手法と比較して少ない評価回数で良解を探索した。**

図は S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv, arXiv:2602.16643, 2026 より使用

# FMQAを用いたバイオものづくりへの応用

## FMQAの特徴

- QUBO定式化が困難な問題に対してイジングマシンによる求解を可能にする.
- 少ない評価回数で良解を探索できる可能性がある.

## ■ 試行錯誤を繰り返すバイオものづくりへ応用

### 核酸設計

目的の構造・機能を持つDNA/RNAを設計する.  
例) ワクチン, 遺伝子編集

### 微生物・細胞工場

遺伝子改変により, 有用物質を高生産する.  
例) 化学品, 食品

## バイオものづくり

### FMQAを用いたRNAデザイン

S. Kikuchi and S. Tanaka, arXiv:2602.16643 (2026).

目的の活性・安定性・結合性を持つタンパク質を設計する.  
例) 酵素, 抗体

### FMQAを用いた遺伝子組換え微生物デザイン

有用な効果を発揮する細胞または組織を作る.  
例) 再生医療, 培養肉

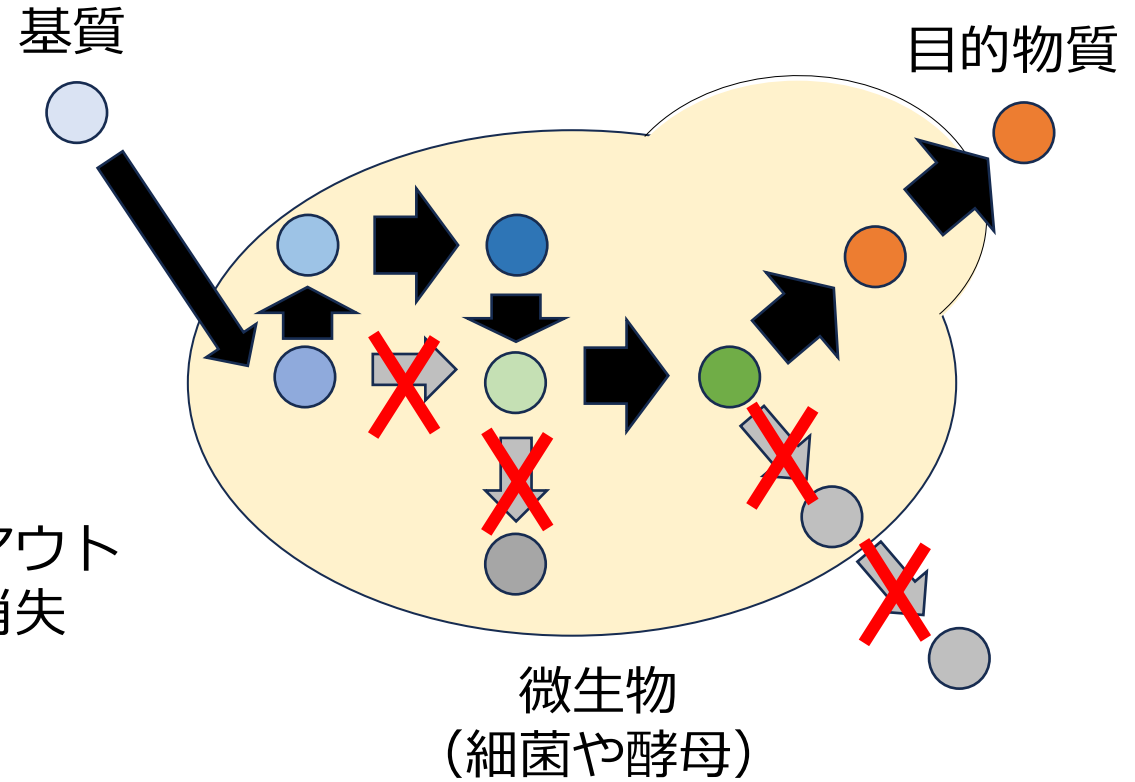
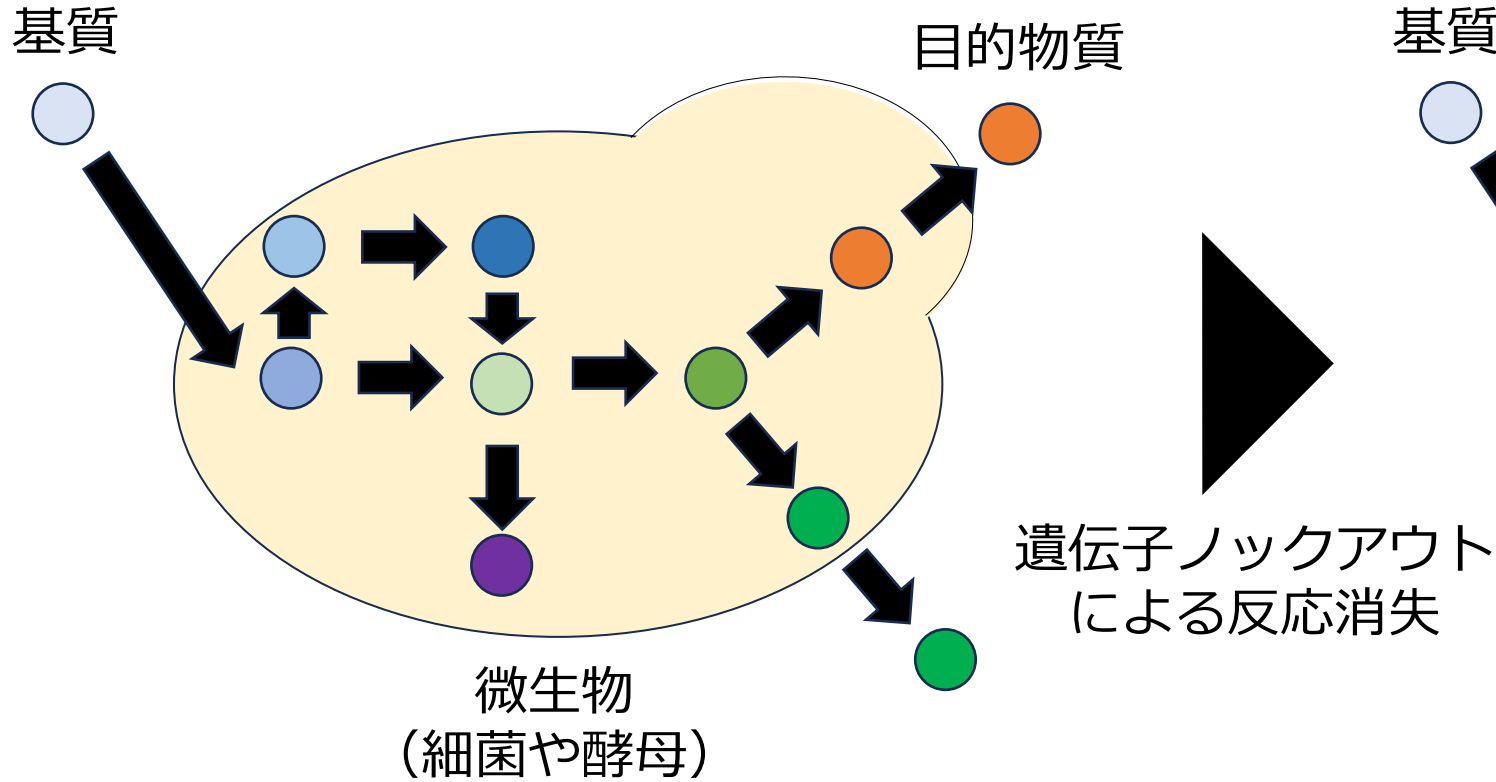
### プロセス設計

発酵・培養・精製プロセスを設計する.  
例) 条件, バイオリアクター

# 遺伝子組換え微生物デザイン

野生株

目的物質高生産株



遺伝子ノックアウト  
による反応消失

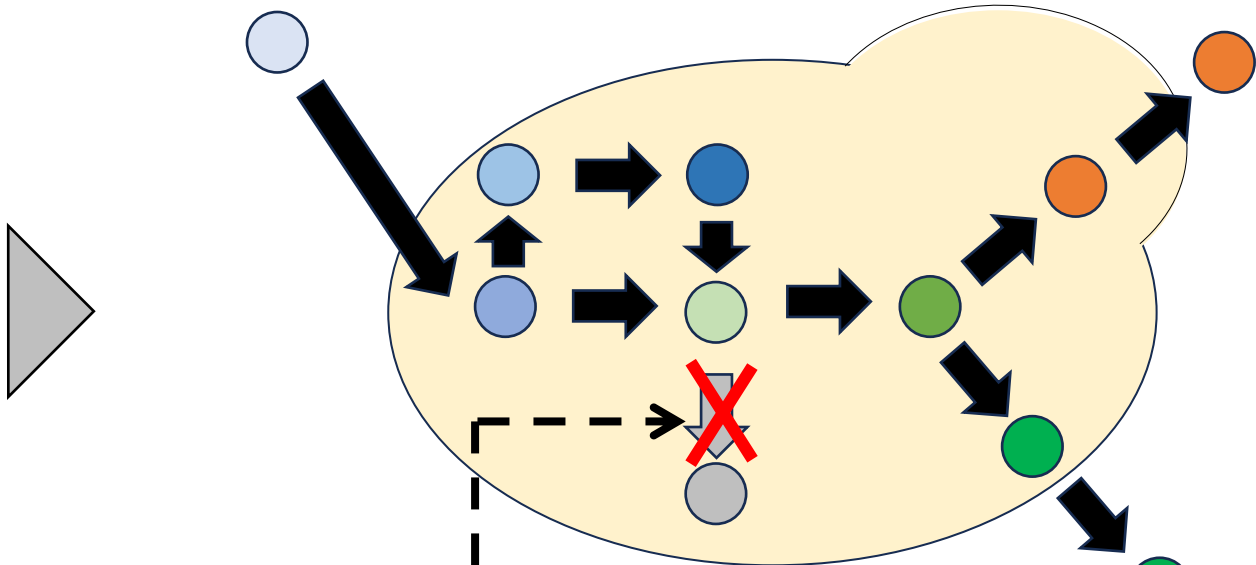
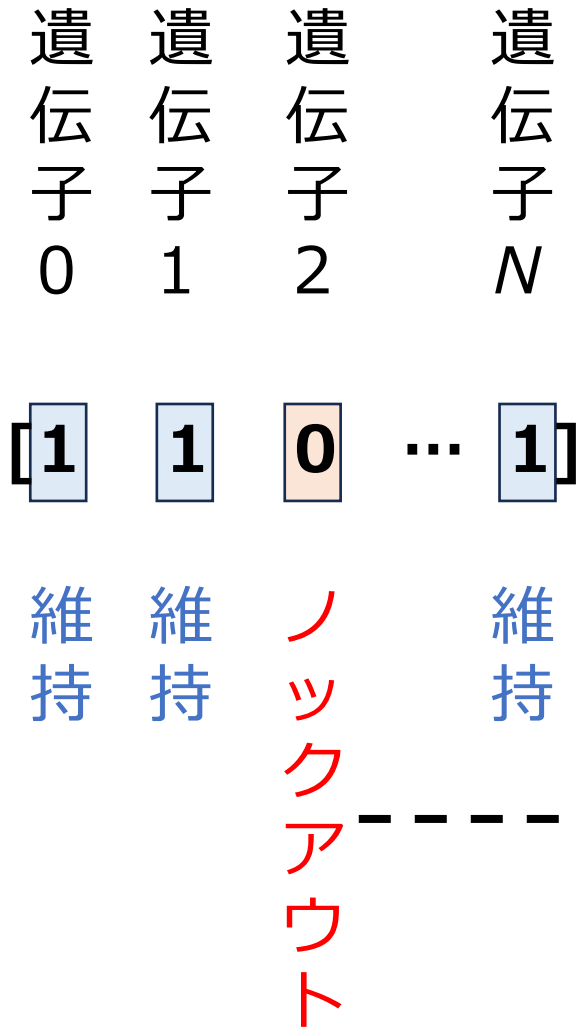
- 遺伝子編集により目的物質を高生産する微生物株を構築することが目的

# 遺伝子組換え微生物デザインに対するFMQAの適用

ブラックボックス関数の呼び出し

獲得された解	Output
1000...	0.3
0001...	-6.2
⋮	⋮

ブラックボックス関数



Flux balance analysis (FBA)<sup>[1]</sup>で計算

**Output**  
目的物質の生成量

[1] J. D. Orth, I. Thiele, and B. O. Palsson, *Nat. Biotechnol.*, **28**, pp. 245-248, 2010.

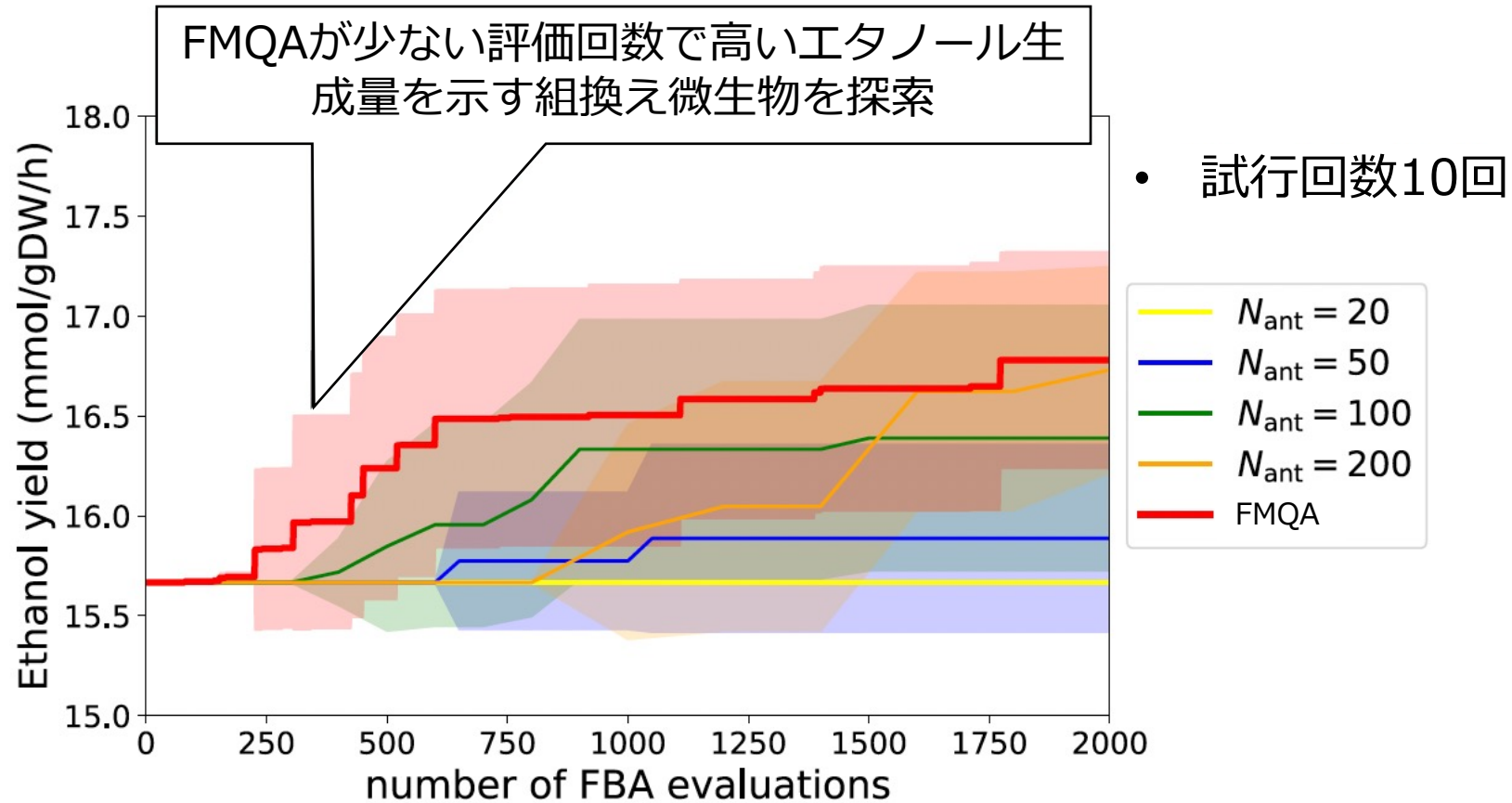
# 結果

評価条件

遺伝子数：1161（酵母を対象としたモデル yeast-9の遺伝子数）

目的物質：エタノール

比較対象：アリコロニー最適化 エージェント（アリ）数  $N_{\text{ant}} = 20, 50, 100, 200$



# まとめ

- 量子コンピュータの生物学・生命科学（Q for Bio）への応用が期待されている。
- FMQAは、(1) QUBO定式化が困難な問題に対してイジングマシンによる求解を可能にすることと、(2) 少ない実験回数で良解を達成できる可能性があるという特徴がある。
- FMQAの特徴を活かし、試行錯誤を繰り返すバイオものづくりを想定したRNA逆フォールディング問題と組換え微生物デザインへ適用
- FMQAは他の手法と比較して少ない評価回数で良解を探索した。
- 実験や試行錯誤を伴うものづくりの現場においてFMQAが有効な手法となり得る。

