

IAS 分子構造解析 — TREM2 Gen Report エビデンス版

科学的リリース判定

科学的公開可（範囲限定：公開データ後ろ向き解析）。本報告は、revision固定済み公開TREM2 datasetに主張を限定する場合、外部科学報告および論文の方法、結果、図表、補足資料として使用できる。この判定は、前向き候補選択、臨床・疾患適応、薬効、毒性・安全性、未知物理試料の同定、製造出荷、手法優越を許可しない。手法優越は成立しない。

判定要約

- 母集団：公開release中の評価可能TREM2設計全90件。実測binder 72件、non-binder 18件。結果による除外なし。
- data lock：revision 9e1b81696da46835e9e9cde9a3da976e0abc92ab とfile単位provenance。
- 主要estimand：完全TREM2 cohortにおけるIAS target-held-out順位の後ろ向き識別性能。
- 主要結果：AP 0.9776（層別bootstrap 95% CI 0.9374–0.9994）、ROC AUC 0.9444（0.8488–0.9977）。fixed-score置換検定p値は各0.00010、0.00010。
- 独立decision-rule transport：TREM2を完全除外した14標的、1230設計のinner target-held-out予測だけで閾値0.2158を固定し、TREM2に一度だけ適用。
- 比較解釈：campaign 3-predictorの観測APは0.9843で、IAS優越は成立しない。
- 校正限界：Brier 0.4357、確率範囲0.0074–0.3921。順位には有用だが、生物学的確率として校正済みではない。

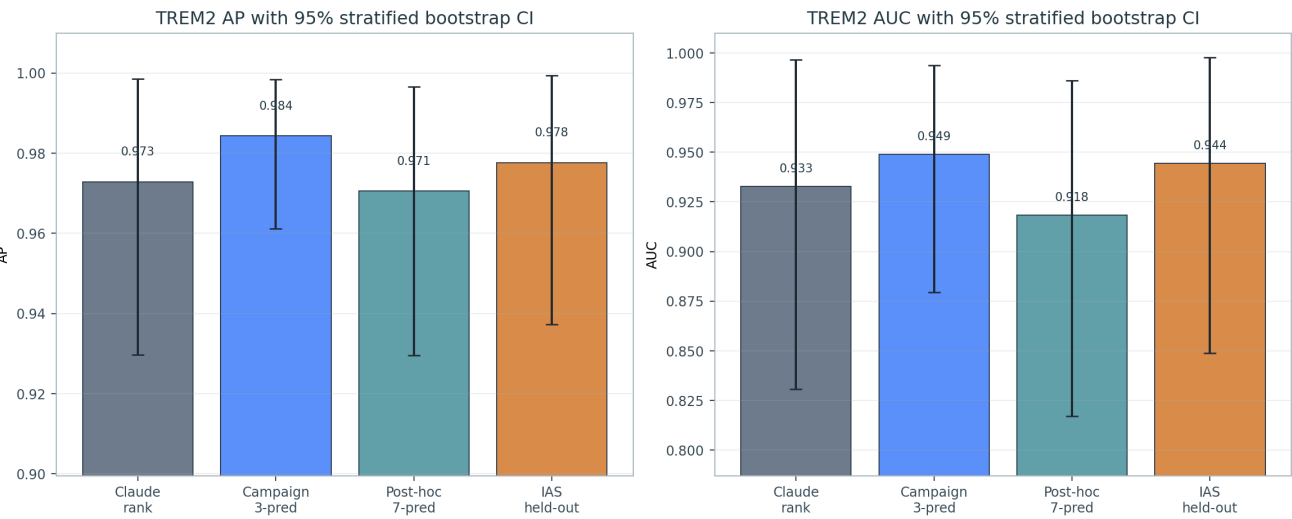
研究designと統計解析

標的と評価可能全cohortは結果解析前に固定した。順位modelはtarget-held-out予測を用いた。designを再標本化単位とし、陽性・陰性別に2,000回の決定論的bootstrapで不確実性を推定した。交換可能label帰無仮説に対し、scoreを固定した10,000回置換とplus-one補正で検定した。運用閾値は非TREM2のinner target-held-out予測のみからYouden index最大で選定し、tie-breakを固定した後、TREM2に一度適用した。二値指標にはWilson 95% CIを付した。二社再現性はagreement cell、Cohen κ 、positive/negative agreement、exact McNemar、log10 KDのSpearman相関と2,000回bootstrap、Bland-Altman limitsで別解析した。

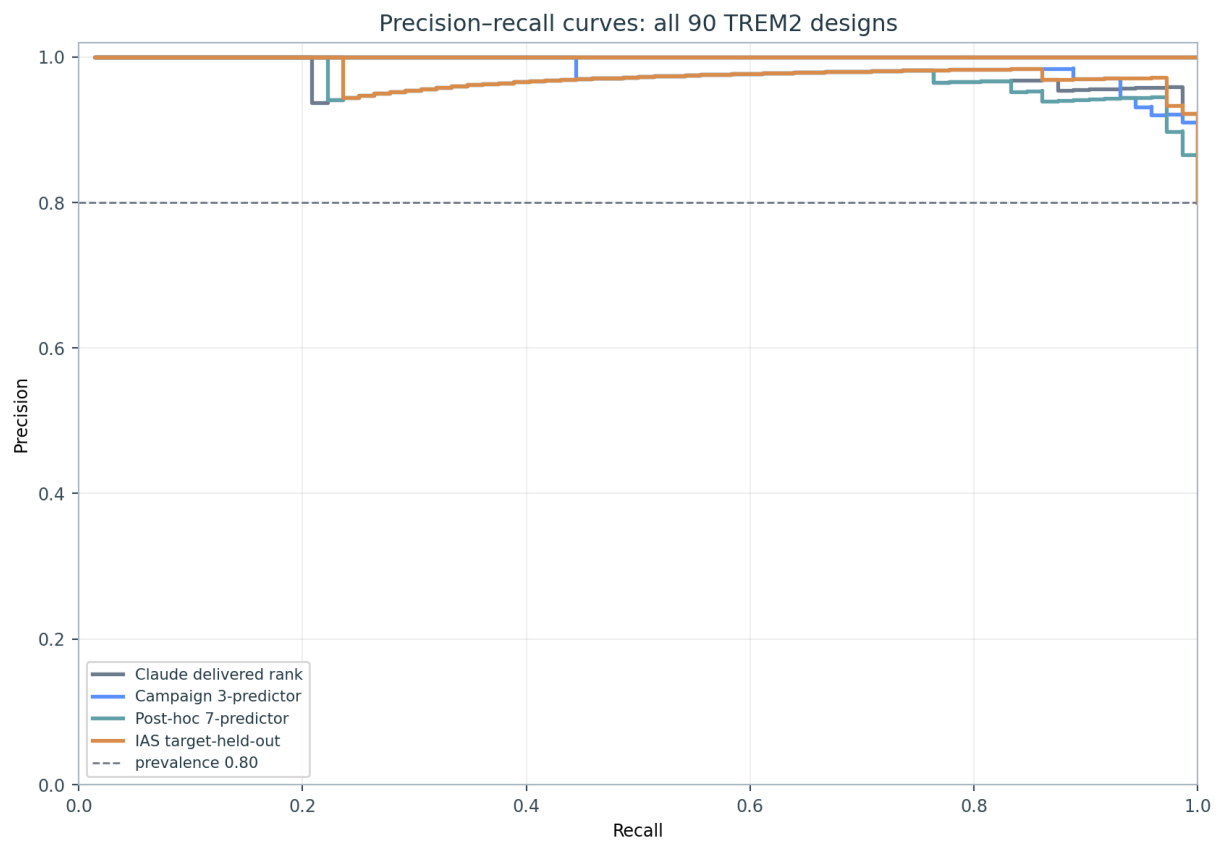
このdesignは、順位識別、閾値transport、assay再現性を分離する。後ろ向き関連を前向き生物学的妥当性へ読み替えない。

全母集団の識別性能

手法	AP (95% CI)	ROC AUC (95% CI)
Claude delivered rank	0.9729 (0.9297–0.9985)	0.9329 (0.8306–0.9965)
Campaign 3-predictor	0.9843 (0.9612–0.9985)	0.9491 (0.8796–0.9938)
Post-hoc 7-predictor	0.9706 (0.9295–0.9966)	0.9182 (0.8171–0.9861)
IAS target-held-out	0.9776 (0.9374–0.9994)	0.9444 (0.8488–0.9977)



TREM2全母集団の識別性能

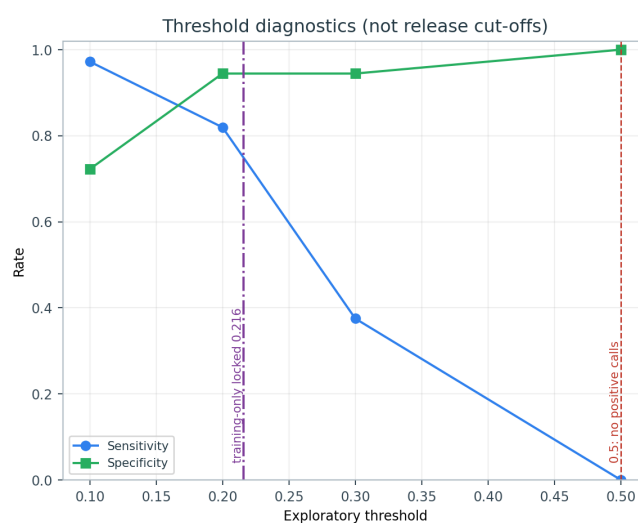
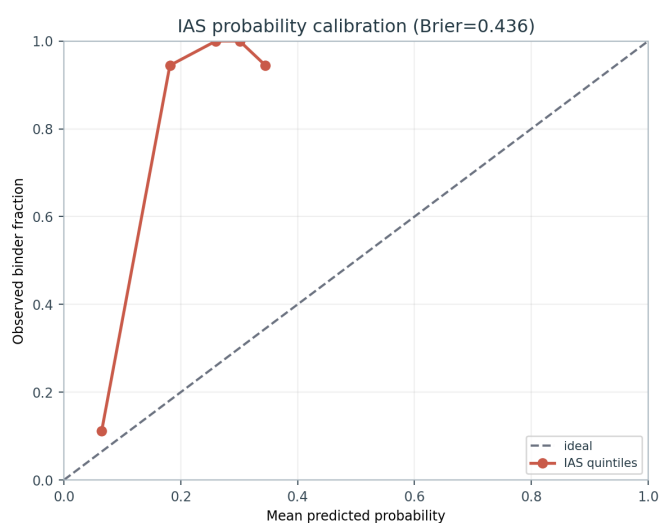


TREM2全母集団のprecision-recall

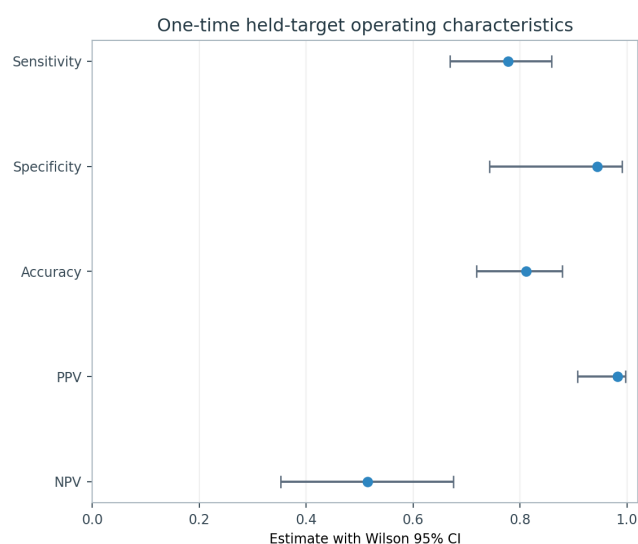
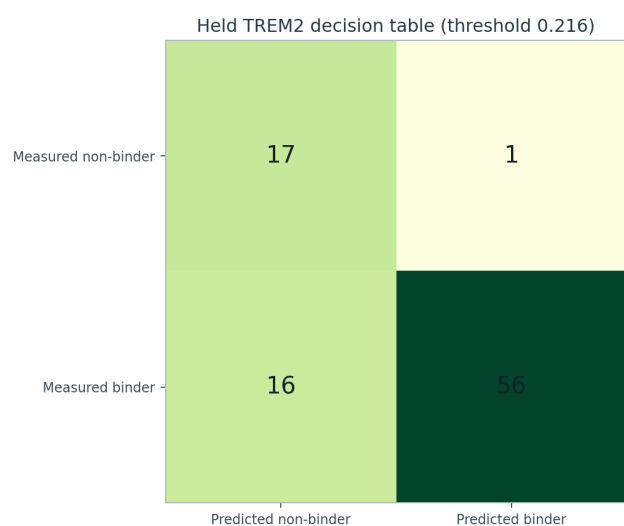
区間はcohort内の標本変動を表し、新campaign、新標的、臨床への移送可能性を表さない。IASを公開比較手法より優越とは結論しない。

学習限定閾値と校正

held-target結果	推定値	95% CIまたは件数
閾値	0.2158	TREM2 labelを用いず固定
感度	0.7778	0.6691–0.8583
特異度	0.9444	0.7424–0.9901
精度	0.8111	0.7182–0.8786
PPV	0.9825	0.9071–0.9969
NPV	0.5152	0.3522–0.6750
confusion count	TP 56、FP 1	TN 17、FN 16



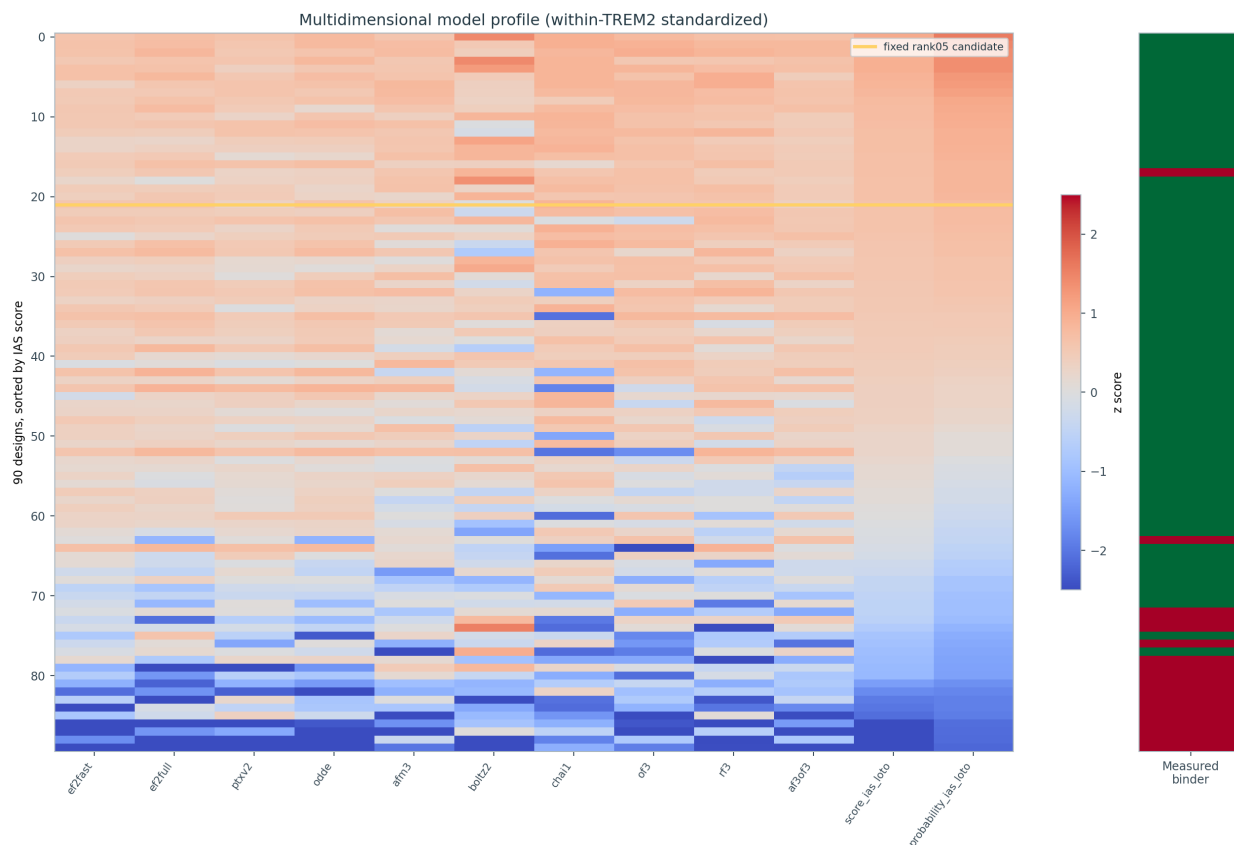
IAS確率校正と閾値transport



学習限定閾値のheld TREM2評価

binder prevalence 0.80のため、高PPVと低めのNPVは同時に生じる。この閾値は後ろ向きtransport結果であり、臨床、製造、将来campaignのrelease基準ではない。確率尺度の校正不良も残る。

多次元測定parameter抽出

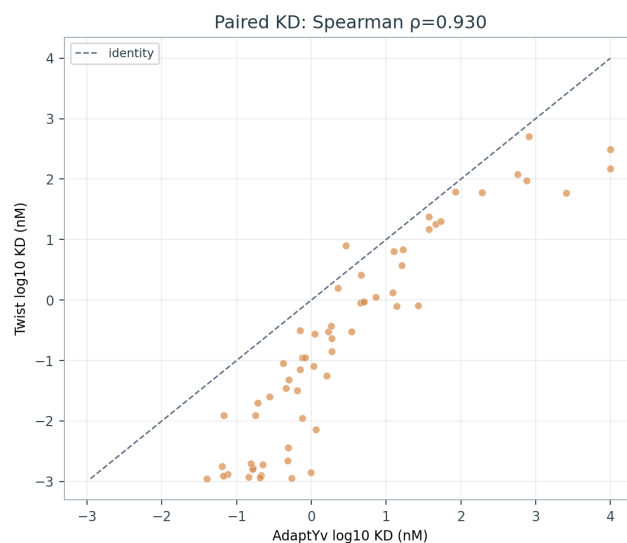
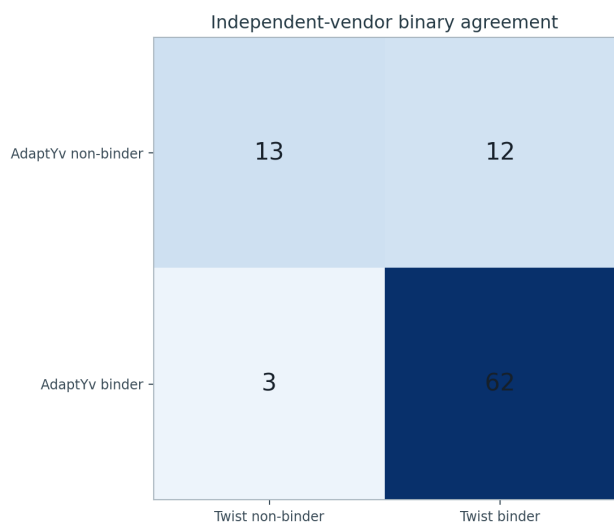


全designの多次元profile

10種のmodel-family interface測定、held-target IAS score、未校正確率、実測binder結果を全設計で統合した。事前定義した抽出は、model間disagreement最大、multimodel consensus最大、vendor不一致かつIAS高scoreの3群である。単一順位では見えないassay/model相互作用を抽出するが、結果を参照した後ろ向き診断であり、前向きfeature discoveryとはしない。

数値補足には全90設計matrix、測定定義、単位、欠測意味、source library、抽出membership、候補位置を収載した。欠測値を生物学的結論に置換していない。

二社独立再現性

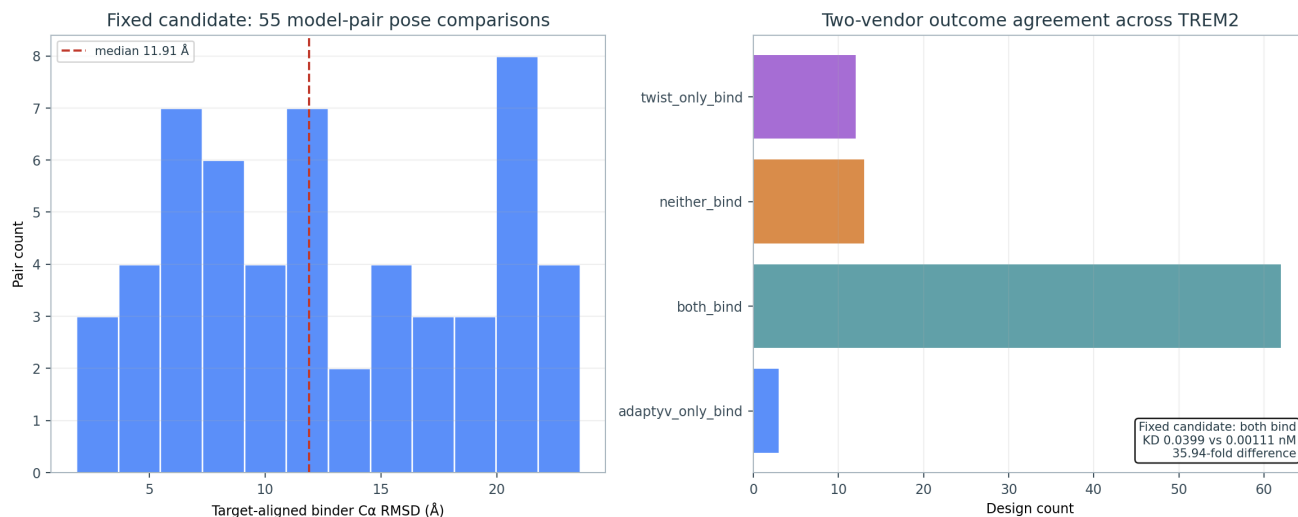


二社再現性

binary callは75/90件で一致 (agreement 0.8333、95% CI 0.7431–0.8963、Cohen κ 0.5329) 。
 positive/negative agreementは0.8921/0.6341、不一致は非対称 (exact McNemar $p=0.03516$)
 。KD 62対のSpearman ρ は0.9301 (bootstrap 95% CI 0.8652–0.9627) だが、absolute fold差
 中央値は10.15。順位再現性は強い一方、定量値を交換可能とはしない。

固定候補の証拠三角測量

事前固定した公開候補mythos_preview_multi_target_trem2_rank05は二社でbinder判定、KD 0.039896／0.00111 nMで、35.94倍異なった。Claude、campaign、post-hoc、IAS順位は13、26、29、22位。11-model ensembleのtarget-aligned binder-pose RMSD中央値は11.91 Åで、単一poseは主張しない。



候補構造とassay不確実性

binary結合支持、定量KD不一致、pose分散を別々の証拠layerとして保持し、単一pool affinityや実験確証poseを作らない。

未知疾患・薬効・毒性・物質・QAの推論

問い	観測証拠	範囲限定の推論	状態	次に必要な測定
未知疾患	TREM2標的、公開構造、実測結合	TREM2関連のミクログリア／神経変性標的文脈は仮説化できるが、特定疾患の適応や治療利益は確定しない。	**標的文脈仮説のみ**	疾患関連表現型、標的欠損対照、独立疾患モデル
未知薬効	固定候補の二社結合と後ろ向き順位	公開候補の分子結合は支持されるが、作動性、阻害性、細胞活性、in vivo薬効は未測定。	**結合支持・機能未検証**	TREM2 signaling、貪食、標的依存rescueの盲検反復
未知毒性	毒性、cytokine、組織交差反応、曝露、免疫原性データなし	安全性は推定不能であり、この資料で毒性signalが無いことは情報にならない。	**推定不能**	cell panel、cytokine、組織交差反応、曝露、免疫原性risk
未知化合物／物質	配列、座標、UUID、revision固定hash	digital candidateの同一性は追跡可能だが、未知の物理試料は分析化学とcustodyなしに同定できない。	**digital同一性追跡可・物理試料未検証**	intact mass、peptide mapping、純度、濃度、chain of custody
未知QA判定	公開file ledgerと再現可能解析	digital provenance QAは適合するが、物理lot出荷とassay run受入れは証拠範囲外。	**digital QA適合・物理release未検証**	妥当性確認済み測定法、reference lot、同等性margin、raw curve review

summaryは、支持されたdigital同一性と報告済み分子結合を、未測定の機能、疾患利益、安全性、物理lot判定から明確に分離する。これは反証可能な推論mapであり、欠測実験の代替ではない。

主張-証拠ledger

ID	主張	直接証拠	状態	限界
C01	固定公開TREM2母集団は90設計、binder 72件、non-binder 18件。	全件cohortとsource ledger	**支持**	単一標的・単一公開 campaign
C02	IAS target-held-out 順位はTREM2 binder を識別（AP 0.9776、AUC 0.9444）。	target-held-out score、bootstrap、置換検定	**支持**	新campaignへの移送は未確立
C03	学習限定閾値0.2158はheld TREM2で感度0.778、特異度0.944。	TREM2 labelを閾値選定から完全除外	**支持**	後ろ向き単回transport
C04	IASは公開比較手法より優越する。	paired bootstrap差	**未確立**	優越は主張しない
C05	IAS確率は直接判断用に校正済み（Brier 0.4357）。	校正曲線、Brier、確率範囲	**否定結果**	順位scoreを主要解釈とする
C06	固定公開候補は報告された二社assayでTREM2に結合。	二社binder callとKD	**支持**	KDは交換可能でなく raw curveなし
C07	固定候補の単一poseは実験確証済み。	11-model ensemble とpose分散	**未確立**	直交epitope／complex構造が必要
C08	疾患適応、機能薬効、安全性を確立。	該当dataなし	**研究範囲外**	独立生物実験が必要
C09	digital candidate同一性と公開source provenanceは追跡可能。	UUID、revision、URL、SHA-256	**支持**	未知物理試料の同定ではない
C10	物理lotまたはassay runを出荷判定できる。	lot custody／validated release assayなし	**研究範囲外**	lot固有の分析と method suitabilityが必要

論文利用声明。 この範囲限定後ろ向き研究は、方法、全cohort結果、negative calibration、再現性解析、図表、数値補足を論文投稿に使用できる。dataset revision、固定cohort、不確実性区間、否定結果、claim ledgerを保持すること。前向き、治療、毒性、臨床、未知物質、製造の結論は別の将来研究であり、本報告の結論ではない。

科学判定と適用範囲

判定：確証的な外部主張は限定研究の主張範囲外。本書は、公開TREM2実験座標15登録を分子構造解析の対象とし、証拠層に登録実験座標と一次構造文献に限定する。許容される成果は、残基別の測定事実、反証可能な構造仮説、検証実験仕様である。未知化合物の同定、疾患判定、顧客QA適合、因果性、有効性、安全性、生理的界面の確定、査読論文の確証結論は成立していない。

解析集合は細胞外ドメイン9構造、登録複合体7構造、膜貫通NMR 3登録である。細胞外ドメイン36対のCa RMSD中央値は0.861 Å、範囲は0.384–3.491 Åであった。結論はconstruct、結合相手、変異、結晶パッキング、分解能、座標欠測の違いを条件とする。

4形式照合台帳：実験構造15件、細胞外ドメイン36構造対、Ca RMSD中央値0.861 Å、ネイティブ接触対361件、界面残基記録142件、幾何空隙候補72件。

構造化抄録

問い。実験で観測されたTREM2構造特徴のうち、判別力のある測定へ接続できるものは何か。

設計。固定したPDBx/mmCIF座標をUniProt Q9NZC2位置へ正規化し、共通Ca位置で細胞外ドメインを剛体整列した。残基変位、二次構造、溶媒接触表面積（SASA）、ネイティブ接触網、登録複合体界面、幾何空隙、登録内NMRコンフォマー分散を算出した。6仮説を効果量、7検定のBenjamini-Hochberg補正、連続窓経験検定、登録単位ブートストラップ、1登録除外感度分析で評価した。

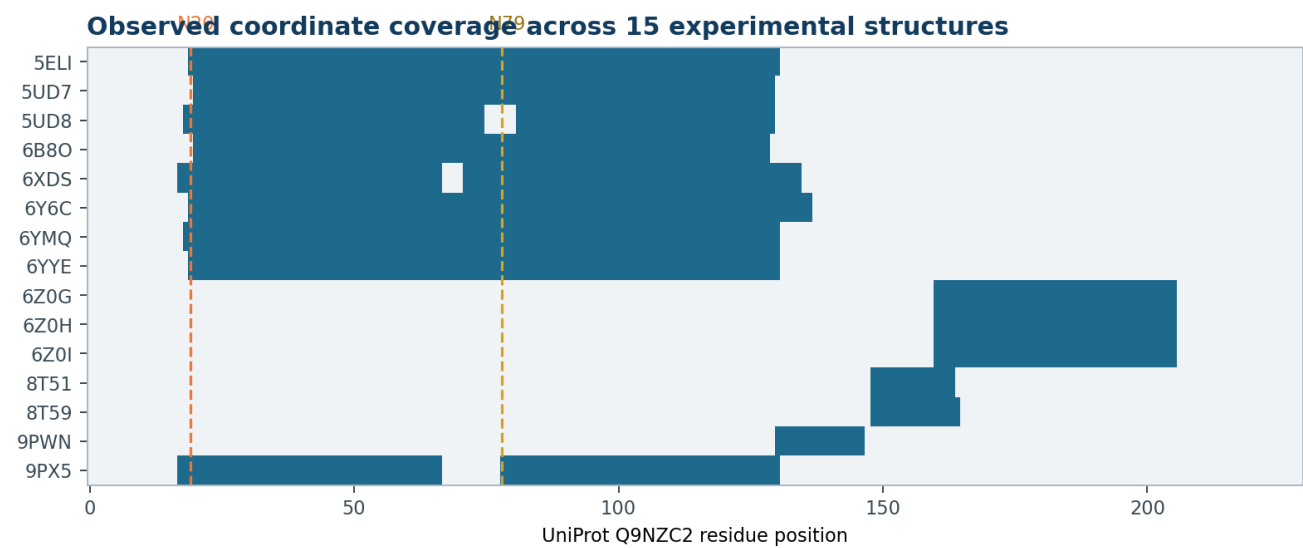
主要結果。70-79位の整列後分散中央値は4.027 Å、その他は0.629 Åで、差3.398 Å、比6.401であった。ただし登録単位ブートストラップ95%信頼区間は差-0.016-4.686 Åでゼロを含んだ。したがって支持されるのは構造不均一性仮説であり、動態の証明ではない。

結論。70-79ループ、R47H対照、露出した反復エピトープ、接触網コア、N20/N79糖鎖文脈、膜貫通領域分散について、反証可能な検証計画を得た。確証利用には独立した生物学的反復が必要である。

実験構造集合と層別

PDB	構造層 / 測定法	分解能 Å	観測位置数	範囲内欠測
5ELI	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.10	112	3
5UD7	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	2.20	110	46
5UD8	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	1.80	106	6
6B8O	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	2.20	109	47
6XDS	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	1.47	114	4
6Y6C	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	2.26	118	38
6YMQ	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.07	113	0
6YYE	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.36	112	1
6Z0G	transmembrane_nmr; NA SOLUTION NMR		46	0
6Z0H	transmembrane_nmr; NA SOLUTION NMR		46	0
6Z0I	transmembrane_nmr; NA SOLUTION NMR		46	0
8T51	short_epitope_peptide; X-RAY DIFFRACTION	1.90	16	3
8T59	short_epitope_peptide; X-RAY DIFFRACTION	2.00	17	2
9PWN	short_epitope_peptide; X-RAY DIFFRACTION	1.80	17	1
9PX5	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.70	103	15

推論単位は原子や残基ではなく登録構造である。同一構造内の残基、および近縁constructの構造は相關する。解析集合は公開登録の便宜標本で、前向き生物コホートではない。



座標被覆

事前規定した科学仮説

ID	科学的問い	観測効果	判定	反証条件
H01	Is the 70-79 ligand-facing loop structurally more heterogeneous than the remaining Ig-like ectodomain? Prediction: median aligned C-alpha dispersion at 70-79 exceeds positions 20-130 excluding that loop	Primary: median difference and ratio; observed: 3.398 Å; ratio 6.401	Uncertainty: deposition bootstrap 95% CI difference -0.016 to 4.686 Å; ratio 0.936 to 8.121; robustness: LODO ratio 5.435-6.953; window empirical p=0.0485	Decision: supported as cross-deposition heterogeneity; not proven dynamics; falsifier: effect reverses or interval includes a non-positive median difference after matched-construct high-resolution replication
H02	Does the single R47H deposit show disproportionate displacement of the 70-79 loop relative to its WT structural comparator? Prediction: 5UD8-to-5UD7 aligned loop displacement exceeds the remaining common ectodomain positions	Primary: loop/background median displacement ratio; observed: global RMSD 2.651 Å; loop median 9.175 Å; background median 1.114 Å	Uncertainty: one WT and one R47H deposition; crystal and construct effects are inseparable; robustness: position-resolved displacement table and multiplicity-adjusted exploratory test	Decision: structural contrast only; genotype mechanism remains unconfirmed; falsifier: matched replicate WT/R47H structures and solution HDX/NMR fail to reproduce loop-localized change
H03	Are repeatedly contacted residues physically exposed and structurally distinct? Prediction: interface-recurring positions have higher solvent exposure than positions never observed at an interface	Primary: Cliff delta for relative SASA; observed: interface median rSASA 0.414; non-interface median 0.224	Uncertainty: seven antibody/scFv/fragment complexes are not independent physiological ligands; robustness: separate exposure and heterogeneity contrasts with BH adjustment	Decision: supports accessible experimental epitopes; not physiological affinity; falsifier: orthogonal binding maps fail to overlap recurring coordinate interfaces
H04	Does contact-network embedding distinguish a stable core from exposed variable positions? Prediction: high contact degree associates negatively with relative SASA and coordinate heterogeneity	Primary: Spearman rho; observed: degree-versus-heterogeneity rho -0.526; degree-versus-rSASA rho -0.795	Uncertainty: residue-level spatial autocorrelation and structure-selection bias; robustness: orthogonal axes retained; no composite identity score	Decision: topological mechanism is hypothesis-generating; falsifier: matched structures or mutational stability data show no relationship to network embedding

ID	科学的問い	観測効果	判定	反証条件
H05	Could apparent structural divergence be explained primarily by crystallographic resolution? Prediction: if resolution is dominant, poorer resolution should monotonically track higher reference RMSD	Primary: deposition-level Spearman rho; observed: rho -0.150, n=9	Uncertainty: resolution, construct, crystal packing, variant and binding partner are confounded; robustness: used as bias diagnostic, never as causal correction	Decision: cannot isolate resolution as the cause of divergence; falsifier: matched construct/resolution series explains the observed loop effect
H06	Which subregions of the 161-206 transmembrane NMR constructs show the greatest deposited-conformer dispersion? Prediction: terminal flanks show greater dispersion than the helical core	Primary: within-deposition regional median and IQR; observed: reported separately for 6Z0G, 6Z0H and 6Z0I	Uncertainty: deposited ensembles are restraint-compatible representations, not sampled kinetic trajectories; robustness: three deposits and fixed region boundaries	Decision: regional structural uncertainty only; falsifier: independent solution measurements show an alternative region-localized flexibility pattern

仮説は個別に評価し、不透明な合成点をうけない。幾何学的効果が大きくても、独立証拠ゲートを通過しない限り生物学的因果とは解釈しない。

座標処理と測定方法

残基を標準配列Q9NZC2へ対応付け、未解像座標は欠測のまま保持した。細胞外ドメイン対は共通Ca位置の最小二乗剛体整列後に比較した。残基不均一性は登録間の整列Ca変位であり、時間軸の揺らぎではない。SASAは溶媒プローブ1.40 Å、原子当たり240表面点で算出し、残基別基準最大値により相対SASAを得た。二次構造は観測残基ごとに保持した。

ネイティブ接触はCa距離8.0 Å以下かつ配列距離4残基以上と定義した。コンセンサス網は5構造以上で共観測され、接触頻度0.5以上の辺を採用した。登録複合体界面は原子間5.0 Å以下、極性対3.5 Å以下、塩橋proxy 4.0 Å以下とした。これらは幾何量であり、結合自由エネルギーではない。

統計的推定対象・推論単位・多重性

一次推定量は中央値差、中央値比、Cliff's delta、Spearman rhoである。T01-T07を単一のBenjamini-Hochberg多重性ファミリーとした。隣接残基は配列上・空間上で相関するため、残基単位順位検定は探索的である。名目P値や補正q値は、生物学的反復数を増やさない。

H01には連続10残基窓の経験順位、2,000回の登録単位クラスターブートストラップ、1登録除外（LODO）解析を追加した。主要な不確実性診断は残基数ではなく登録単位ブートストラップである。H02はWT/R47H 1構造対のみで記述的解析とした。欠測残基は補完せず、各対照の実観測分母を記録した。

統計・感度解析の全結果

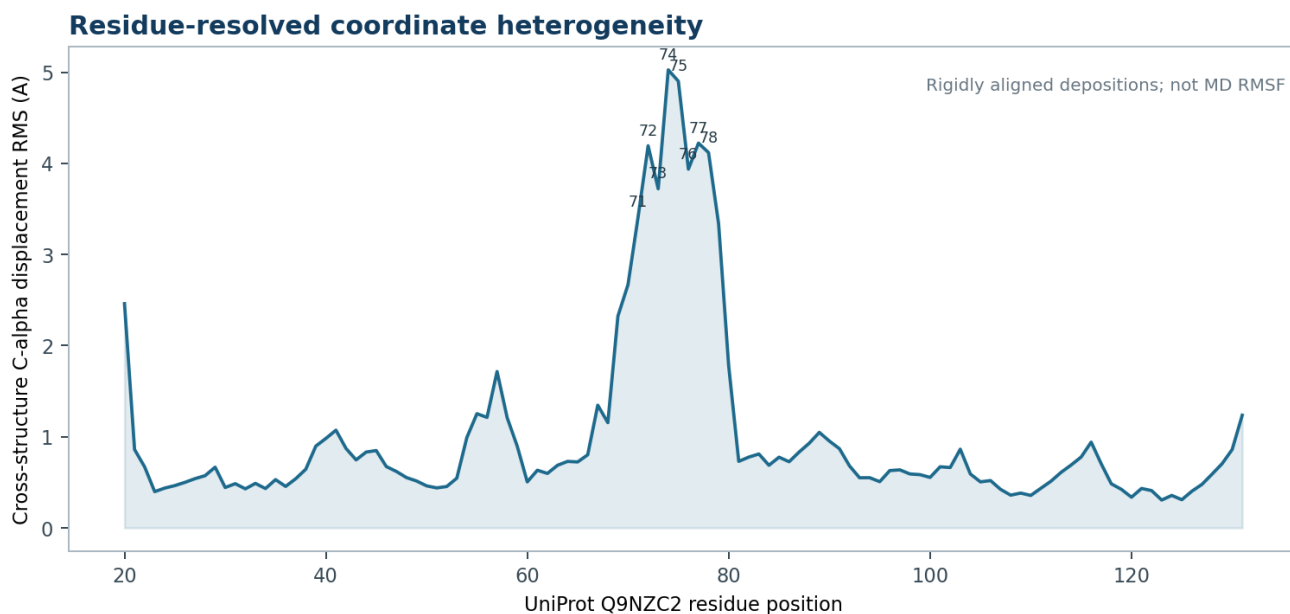
検定 / 仮説	解析単位 / 手法	対比 / n	効果量推定値	P / BH q / family
T01 / H01	単位: residue position (exploratory); spatially correlated); 手法: two-sided Mann-Whitney U	positions 70-79 versus positions 20-130 excluding 70-79; n=10 対 101	Cliff_delta=1.000	P=2.035e-07; BH q=3.56e-07; family=T01-T07
T02 / H02	単位: residue position within one structural pair; descriptive; 手法: two-sided Mann-Whitney U	5UD7-versus-5UD8 displacement at positions 70-79 versus remaining common positions; n=6 対 98	Cliff_delta=1.000	P=1.318e-09; BH q=4.613e-09; family=T01-T07
T03 / H03	単位: residue position (complexes are heterogeneous engineered constructs); 手法: two-sided Mann-Whitney U	interface-recurring versus non-interface positions: relative SASA; n=34 対 77	Cliff_delta=0.400	P=0.0008288; BH q=0.0012; family=T01-T07
T04 / H03	単位: residue position (exploratory); 手法: two-sided Mann-Whitney U	interface-recurring versus non-interface positions: coordinate heterogeneity; n=34 対 77	Cliff_delta=-0.112	P=0.3487; BH q=0.4068; family=T01-T07
T05 / H04	単位: residue position; 手法: two-sided Spearman rank correlation	consensus contact degree versus coordinate heterogeneity; n=111 対 None	Spearman_rho=-0.526	P=3.013e-09; BH q=7.03e-09; family=T01-T07
T06 / H04	単位: residue position; 手法: two-sided Spearman rank correlation	consensus contact degree versus relative SASA; n=111 対 None	Spearman_rho=-0.795	P=2.006e-25; BH q=1.404e-24; family=T01-T07
T07 / H05	単位: experimental deposition; 手法: two-sided Spearman rank correlation	x-ray resolution versus RMSD to 5UD7; n=9 対 None	Spearman_rho=-0.150	P=0.7001; BH q=0.7001; family=T01-T07
S01 / H01	単位: sequence window; 手法: upper-tail empirical rank	contiguous ten-residue-window empirical comparison; n=1 対 102	window_empirical_p=4.027	P=0.0485; BH q=NA; family=sensitivity_only
S02 / H01	単位: experimental deposition; 手法: percentile interval	2,000 deposition-cluster bootstrap resamples; n=9 対 2000	median_difference_angstrom_95pct_CI=3.398	P=NA; BH q=NA; family=sensitivity_only
S03 / H01	単位: experimental deposition; 手法: influence range	leave-one-deposition-out refitted alignments; n=9 対 None	median_ratio_range=6.401	P=NA; BH q=NA; family=sensitivity_only

補正確率は所定の探索手順下での整合性を示すが、construct選択、空間自己相関、登録間依存を補正しない。

H01 — 70-79ループの構造不均一性

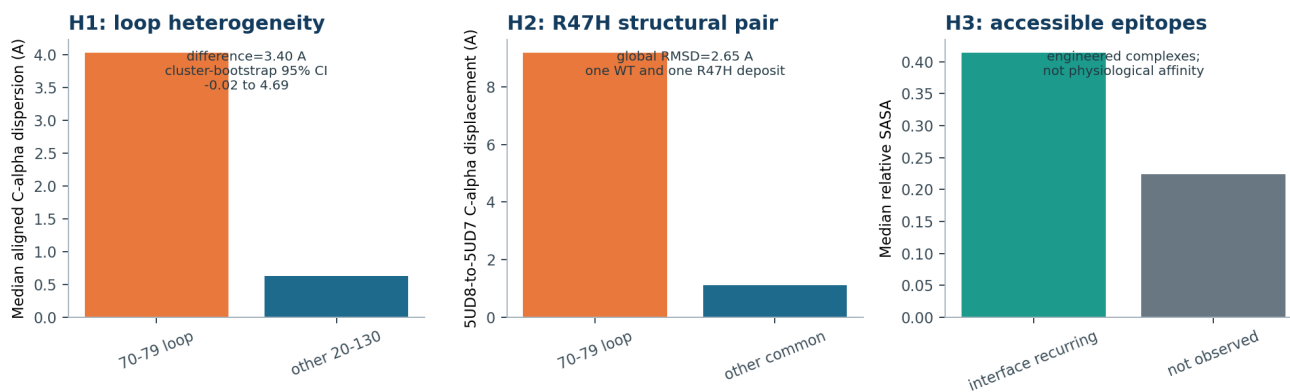
70-79窓の整列後分散中央値は4.027 Å、20-130位から同窓を除いた背景は0.629 Åであった。中央値差は3.398 Å、比は6.401、残基単位Cliff's deltaは1.000 (P=2.03e-07、BH q=3.56e-07) であった。

方向と大きさは、リガンド面ループが構造的に許容性を持つ仮説と整合する。しかし各登録は条件依存の静的座標であり、残基単位比較も相関するため、動態を証明しない。



残基別座標不均一性

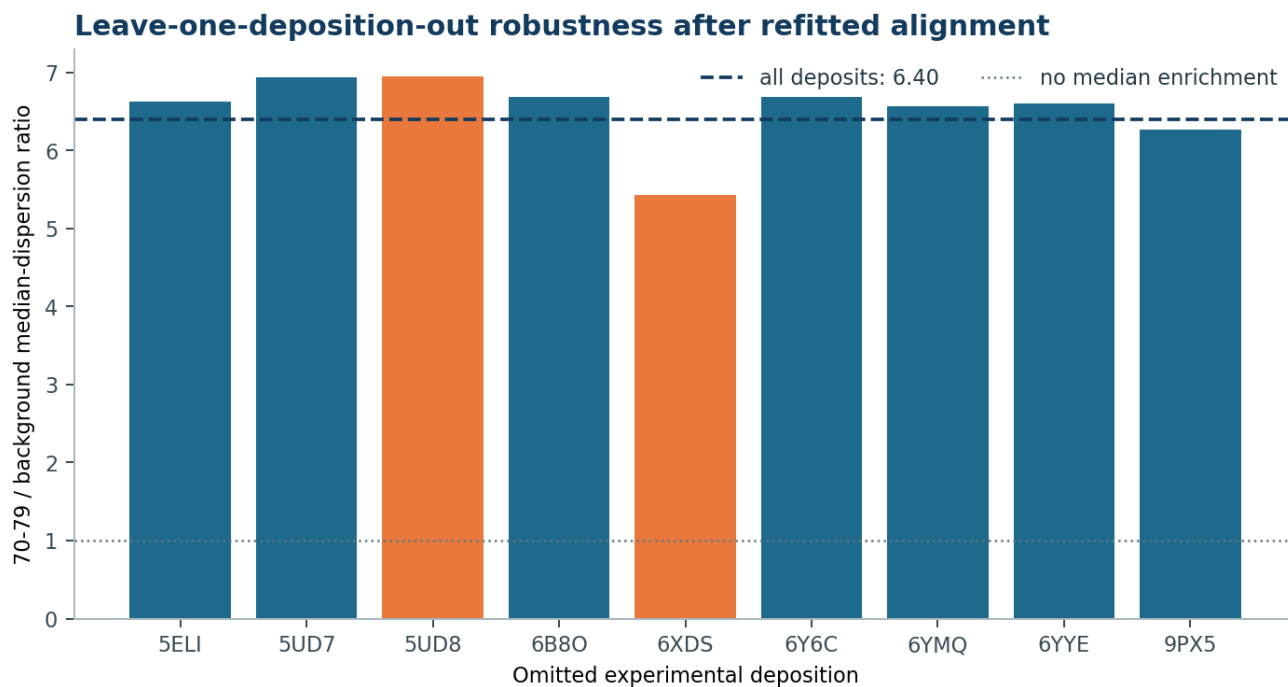
Prespecified coordinate-level hypothesis effects



仮説別効果量

H01 — 不確実性と頑健性

連続窓の上側経験確率は0.0485であった。LODOにおけるループ／背景比は5.435–6.953で、単一登録だけが点推定の方角を作ったわけではない。一方、2,000回登録単位ブートストラップの95%信頼区間は、差-0.016–4.686 Å、比0.936–8.121であり、それぞれ帰無境界を含んだ。したがってH01は仮説形成段階に留まる。



1登録除外感度分析

H01 — 1登録除外表

除外PDB / 残存数	ループ中央値 Å	背景中央値 Å	差 Å	比 / 解釈
5ELI (retained n=8)	4.282	0.646	3.636	ratio=6.630; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
5UD7 (retained n=8)	4.322	0.623	3.699	ratio=6.932; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
5UD8 (retained n=8)	3.800	0.547	3.253	ratio=6.953; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
6B8O (retained n=8)	4.285	0.641	3.644	ratio=6.687; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
6XDS (retained n=8)	2.728	0.502	2.226	ratio=5.435; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
6Y6C (retained n=8)	4.281	0.641	3.641	ratio=6.682; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
6YMQ (retained n=8)	4.279	0.652	3.627	ratio=6.563; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
6YYE (retained n=8)	4.277	0.648	3.629	ratio=6.601; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset
9PX5 (retained n=8)	4.027	0.642	3.385	ratio=6.271; deposition-level influence analysis after refitting the retained subset

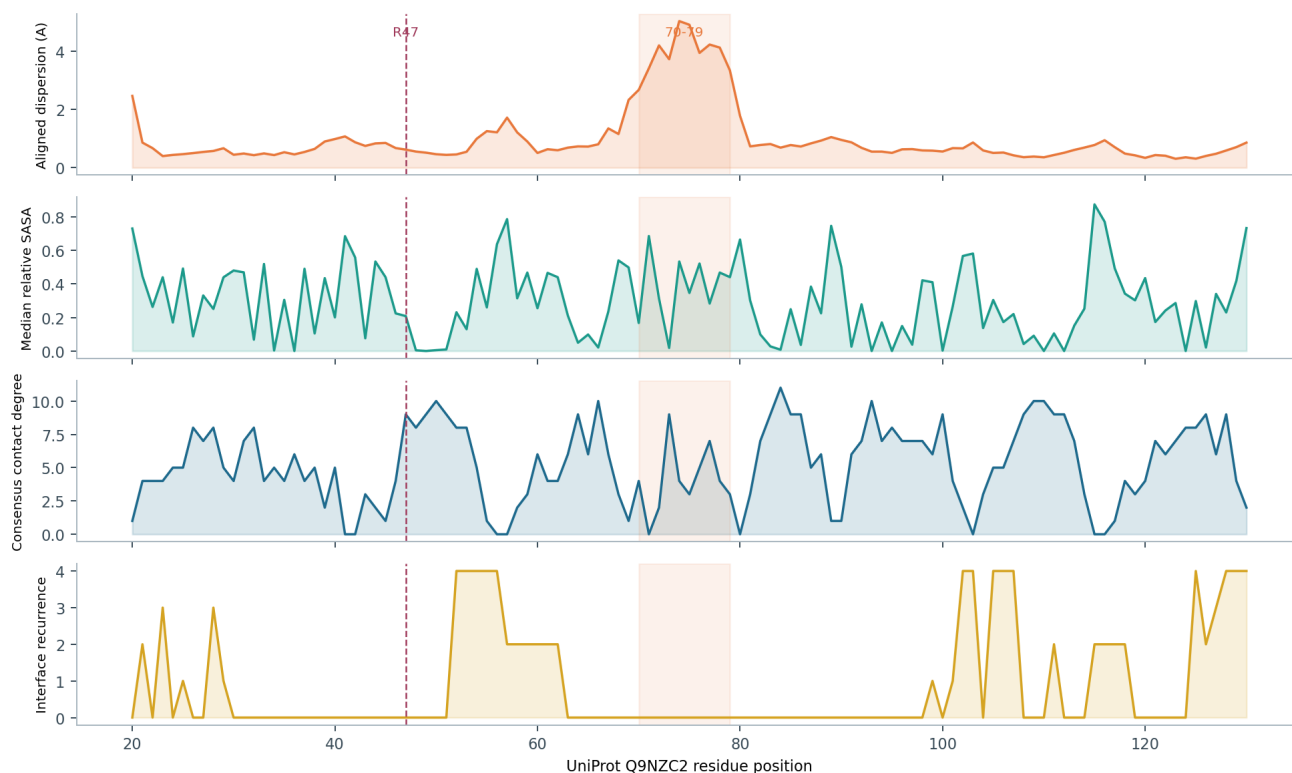
解釈規則：符号が安定することは単一登録の影響に対する頑健性を示すが、共有constructや結晶化バイアスを除去しない。

H02 — WT/R47H直接構造対照

整列後の5UD7 WT対5UD8 R47Hの全体Ca RMSDは2.651 Åであった。共通70-79位の変位中央値は9.175 Å、その他の共通位置は1.114 Åで、残基単位Cliff's deltaは1.000 (BH q=4.61e-09) であった。

共通ループ位置は6点、WT/R47H登録対は1対だけである。変異、construct、結合相手、結晶パッキング、測定条件を分離できないため、これは構造対照でありR47H因果効果ではない。静電機序と文脈効果を分けるには電荷救済R47Kが必要である。

Sequence-resolved structural mechanism map

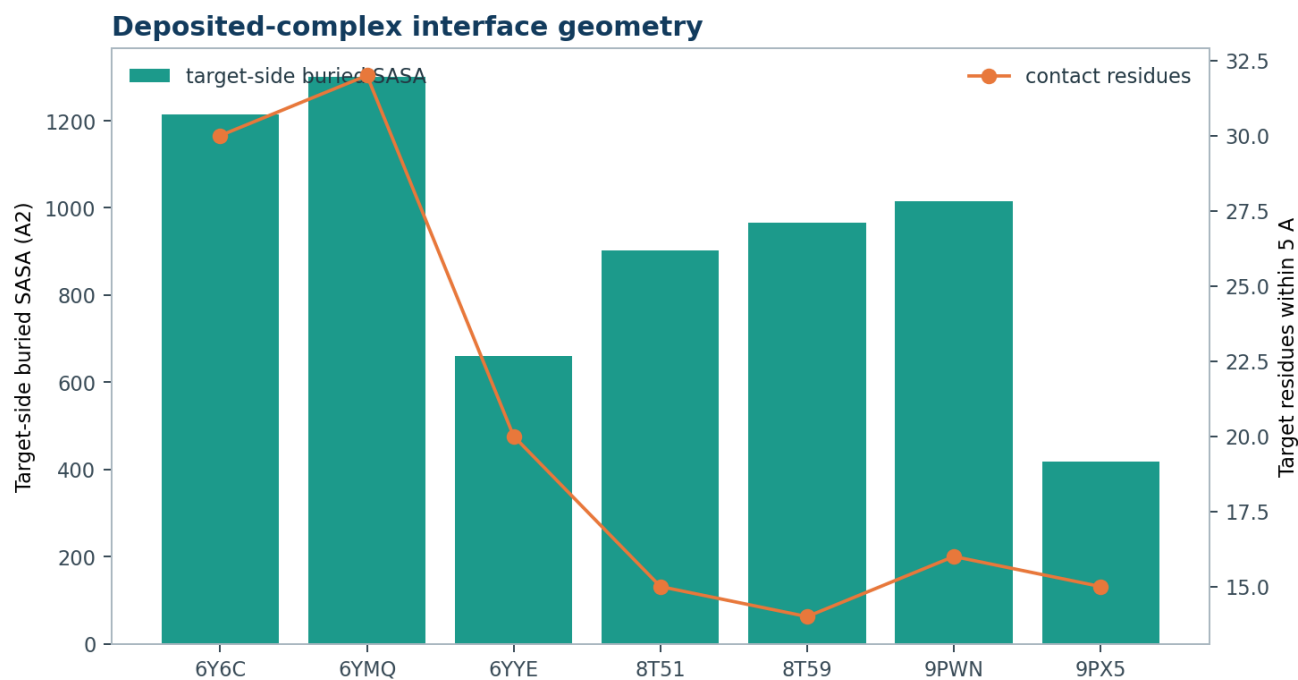


配列・機序マップ

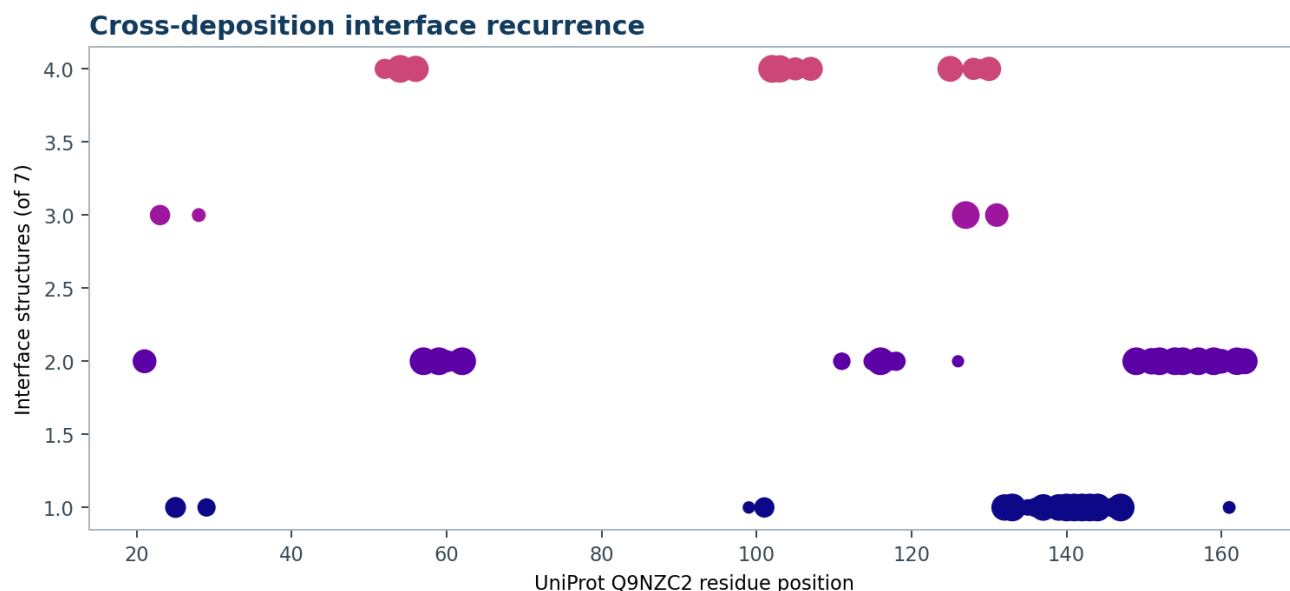
H03 — 登録複合体の反復界面

抗体、scFv、fragment界面で反復した位置の相対SASA中央値は0.414、非界面位置は0.224であった。露出対照のCliff's deltaは0.400 (BH q=0.0012)。不均一性対照は小さく非有意で、delta -0.112、BH q=0.407であった。

支持されるのは実験的に到達可能なエピトープであり、生理的リガンド界面や親和性ではない。人工 binder間の反復は選抜、construct、結晶化設計を反映し得る。



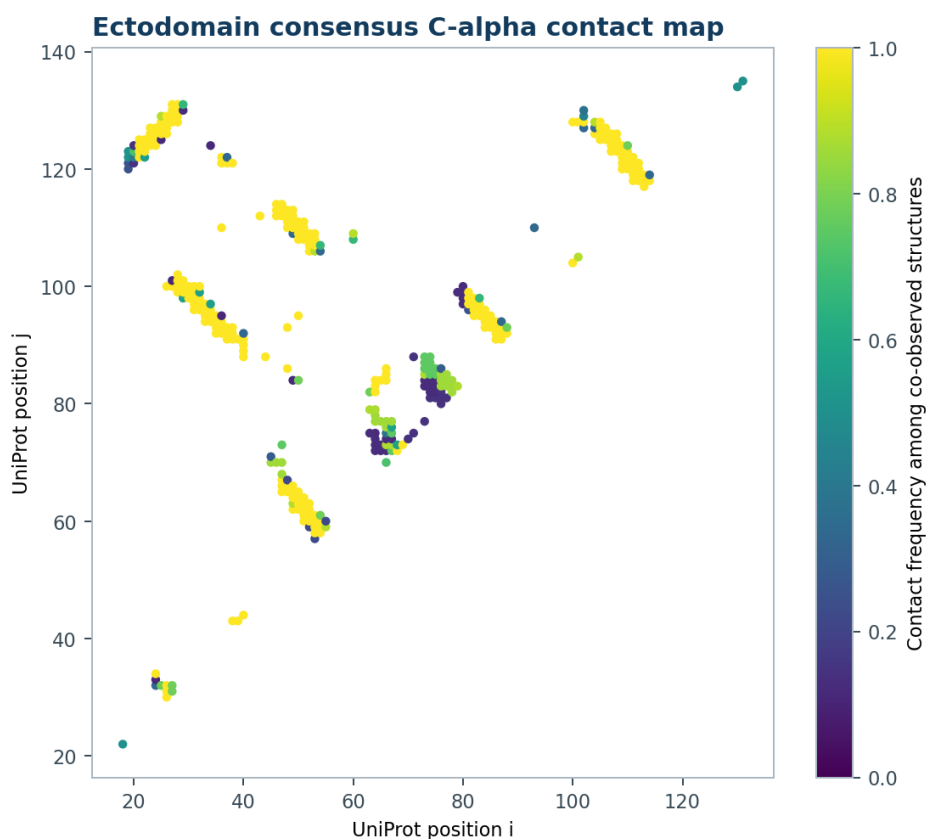
登録界面の幾何



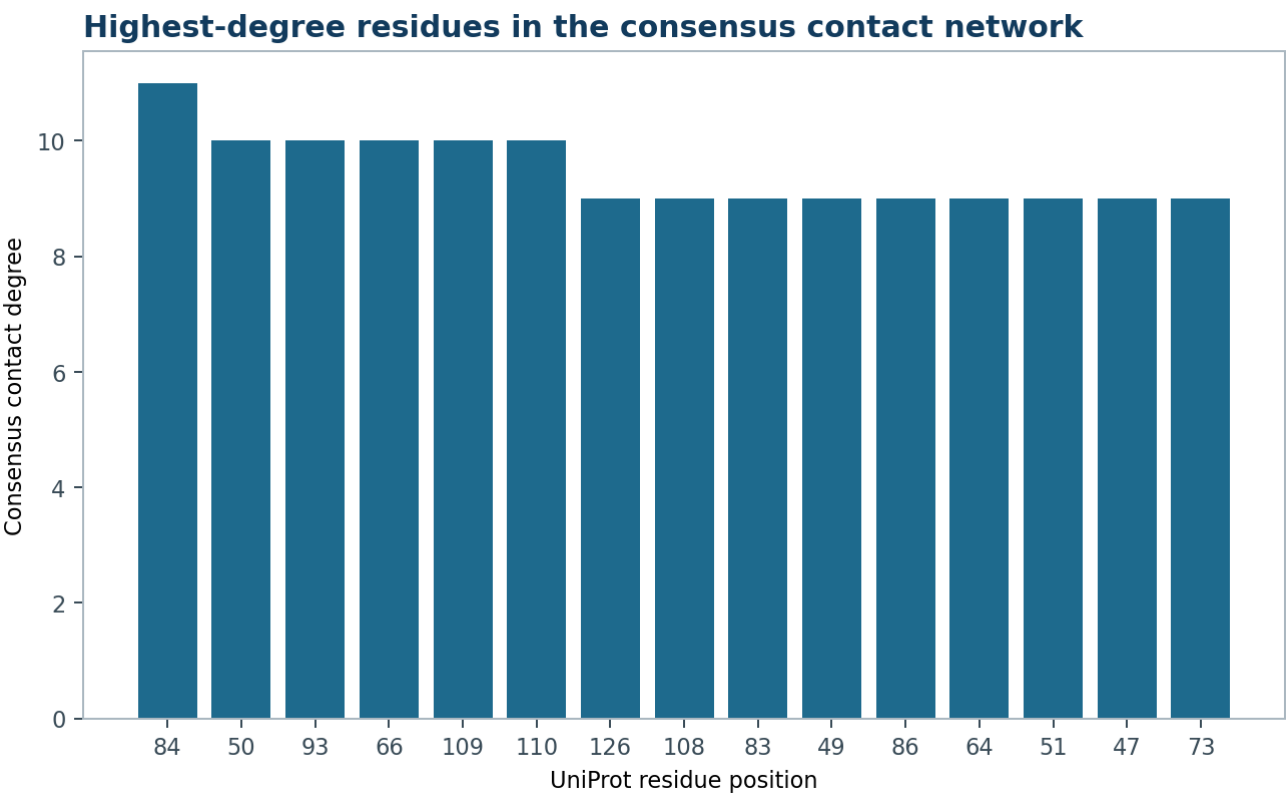
H04 — 接触網への埋め込み

コンセンサス接触次数は整列後不均一性と負に相関し（Spearman rho -0.526、BH q=7.03e-09）、相対SASAとも負に相関した（rho -0.795、BH q=1.4e-24）。この同方向性は、埋没し接続されたIg様コアと、露出し拘束の弱い周辺位置という仮説に整合する。

残基観測には空間自己相関があり、接触閾値と欠測座標で網形状が変わる。よって安定性・交換測定を導くが、エネルギー結合量を推定しない。



コンセンサス接触マップ

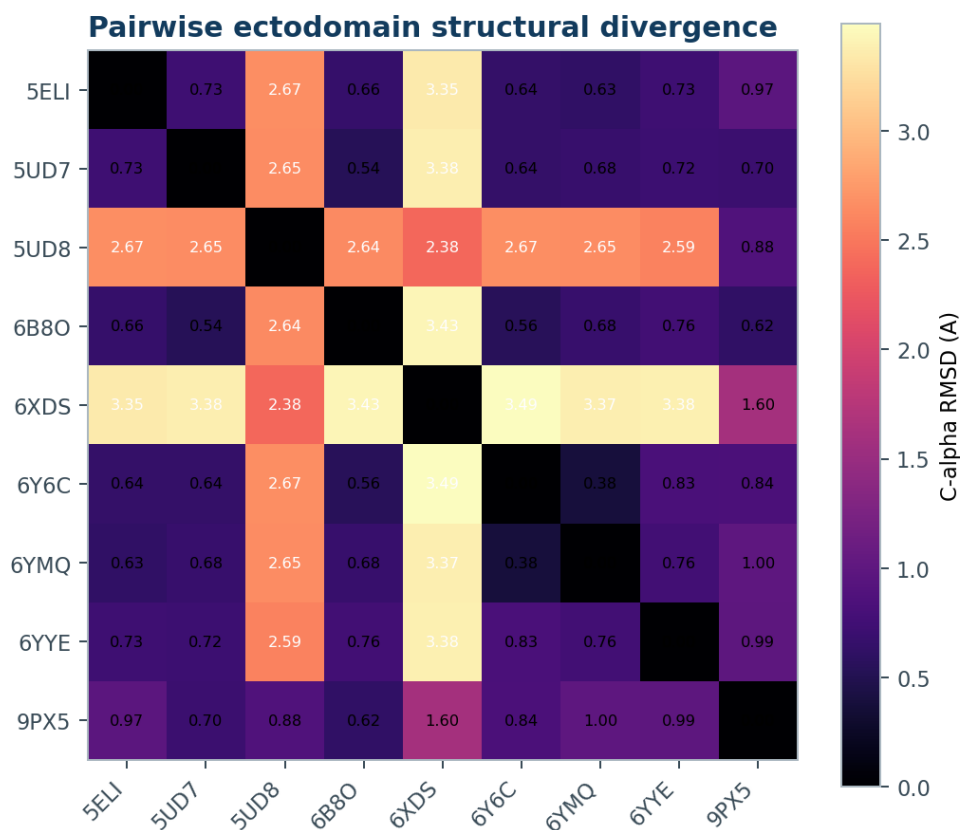


接触ハブ

H05 — 分解能バイアス診断

細胞外ドメイン9登録で、結晶分解能と参照整列RMSDのSpearman rhoは-0.150 (P=0.700、BH q=0.700) で、単調関係を検出しなかった。

これは分解能が無関係という証拠ではない。分解能はconstruct、結合相手、変異、結晶環境と交絡し、標本数も小さい。測定品質の因果寄与を分離するには条件をそろえたconstructが必要である。

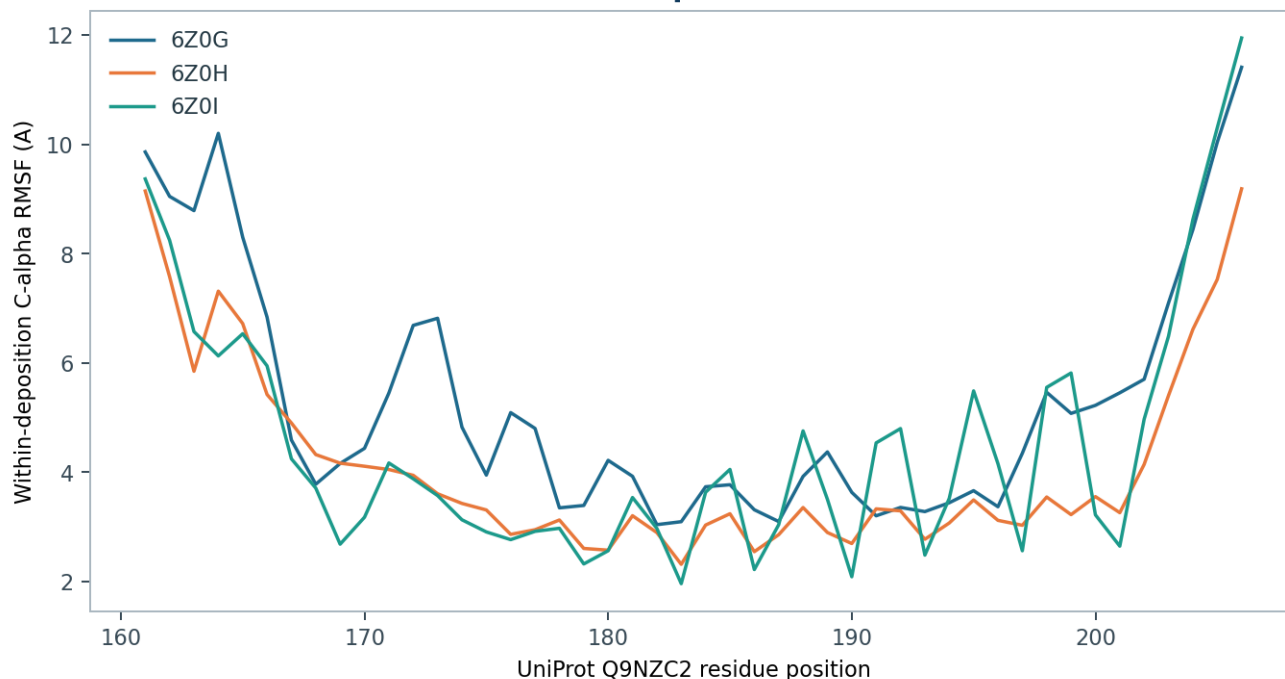


構造対Ca RMSD

H06 — 膜貫通NMR領域分散

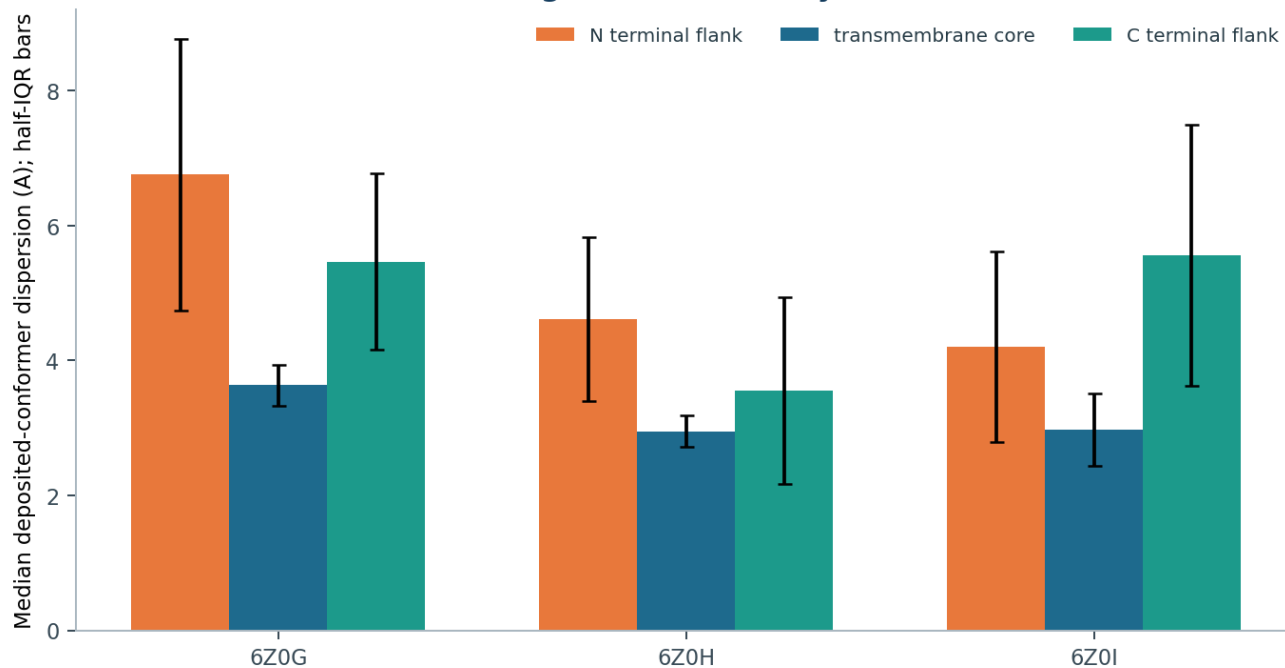
6Z0G、6Z0H、6Z0Iの各登録内でコンフォーマーを整列した。事前領域はN側161–174、膜貫通コア175–195、C側196–206とした。3登録すべてで膜貫通コアの分散中央値は両側領域より低かった。このパターンは領域別構造拘束と整合するが、値は登録コンフォーマー間の広がりであり、速度、平衡占有率、自由エネルギー差、分子動力学RMSFではない。

Transmembrane NMR conformer dispersion



膜貫通NMRコンフォーマー分散

Transmembrane construct regional uncertainty



NMR領域別分散

H06 — 領域別推定値

PDB / 領域	位置 / 残基数	中央値 Å	IQR Å	解釈
6Z0G / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	6.754	4.018	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0G / transmembrane_core	175-195 (n=21)	3.633	0.613	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0G / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.463	2.619	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0H / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.613	2.439	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0H / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.948	0.467	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0H / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	3.554	2.768	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0I / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.208	2.826	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF

PDB / 領域	位置 / 残基数	中央値 Å	IQR Å	解釈
6Z0I / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.975	1.071	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF
6Z0I / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.554	3.870	dispersion across deposited NMR conformers; not kinetics, equilibrium populations, or molecular-dynamics RMSF

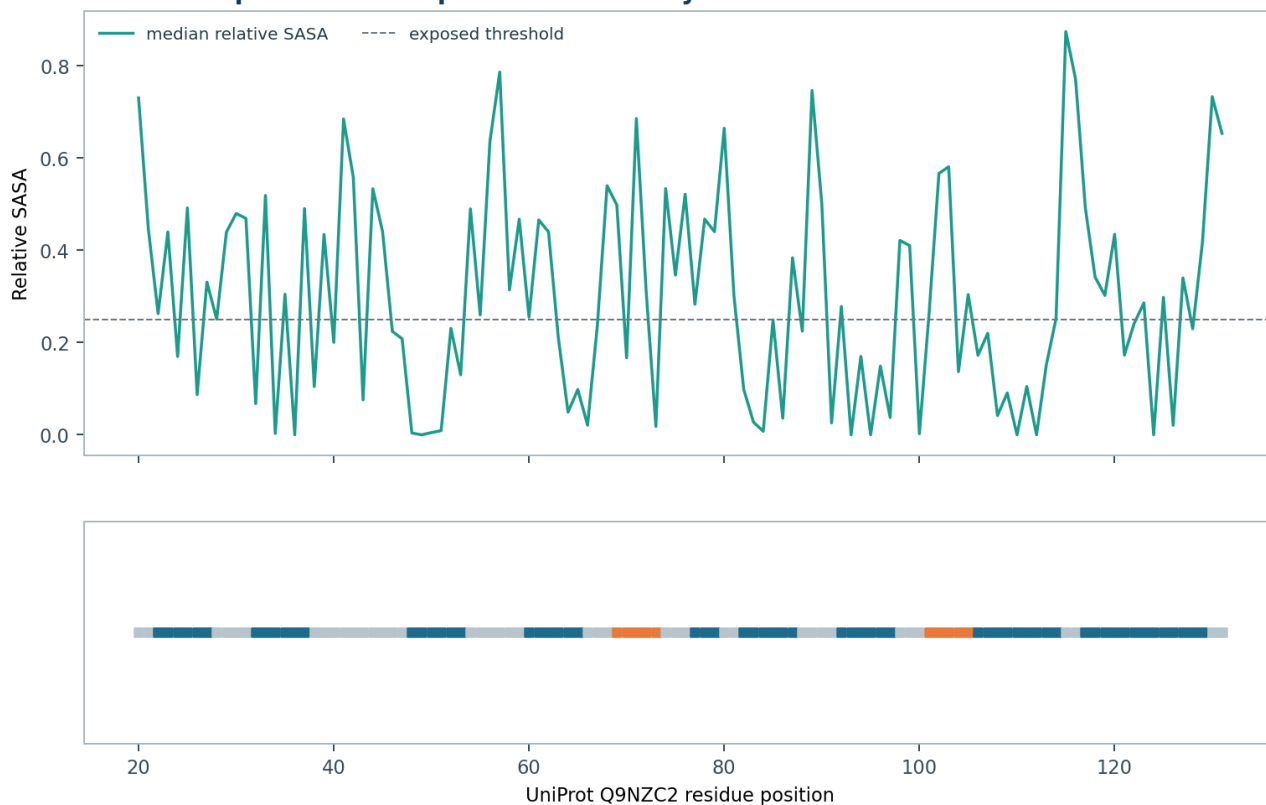
確証には、膜模倣条件、DAP12量比、construct状態を統制した緩和NMR等の時間感度を持つ溶液測定が必要である。

表面露出・二次構造・糖鎖文脈

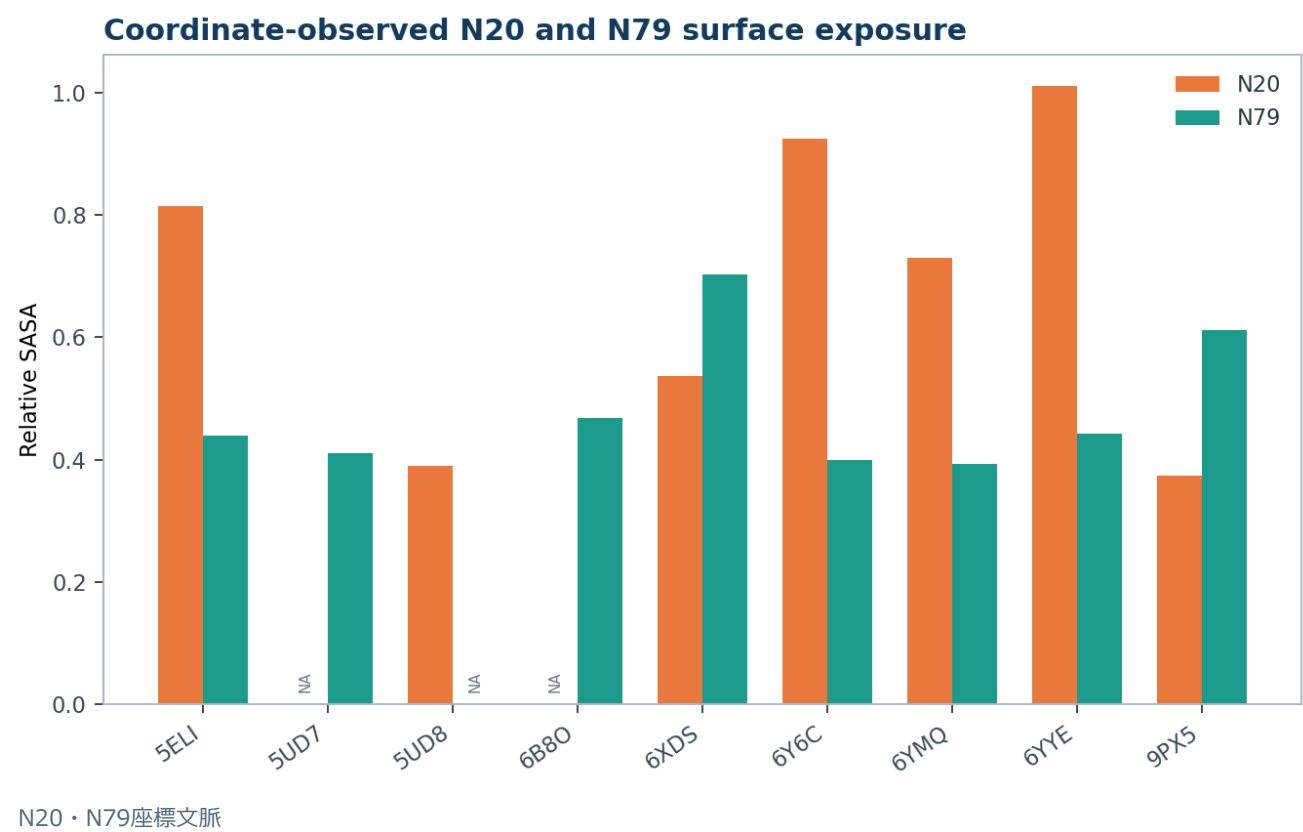
N20とN79は座標が観測された場合だけ評価し、相対SASA、二次構造、近傍hetero原子、近傍糖鎖原子を別軸で保持した。糖鎖座標の欠如は占有率ゼロではない。糖鎖型分布は発現系、processing、construct、局所秩序に依存する。

反証可能な糖鎖仮説は、部位別占有率または糖鎖型変化が局所露出・交換を変えるというものである。酵素対照・同位体対照を備えた部位別glycopeptide LC-MS/MSが必要で、座標だけから占有率、疾患関連、QA合否を確定できない。

Surface exposure and deposited secondary-structure annotation



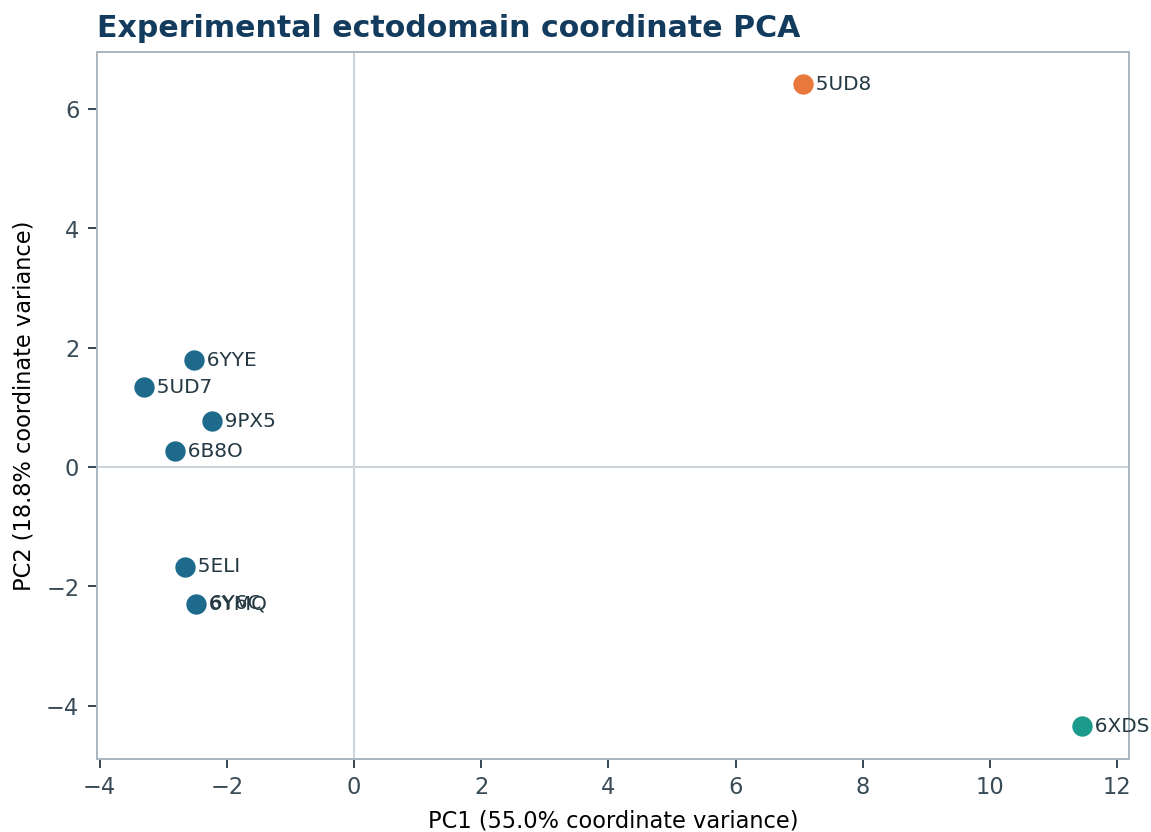
表面・二次構造文脈



多次元分子構造統合

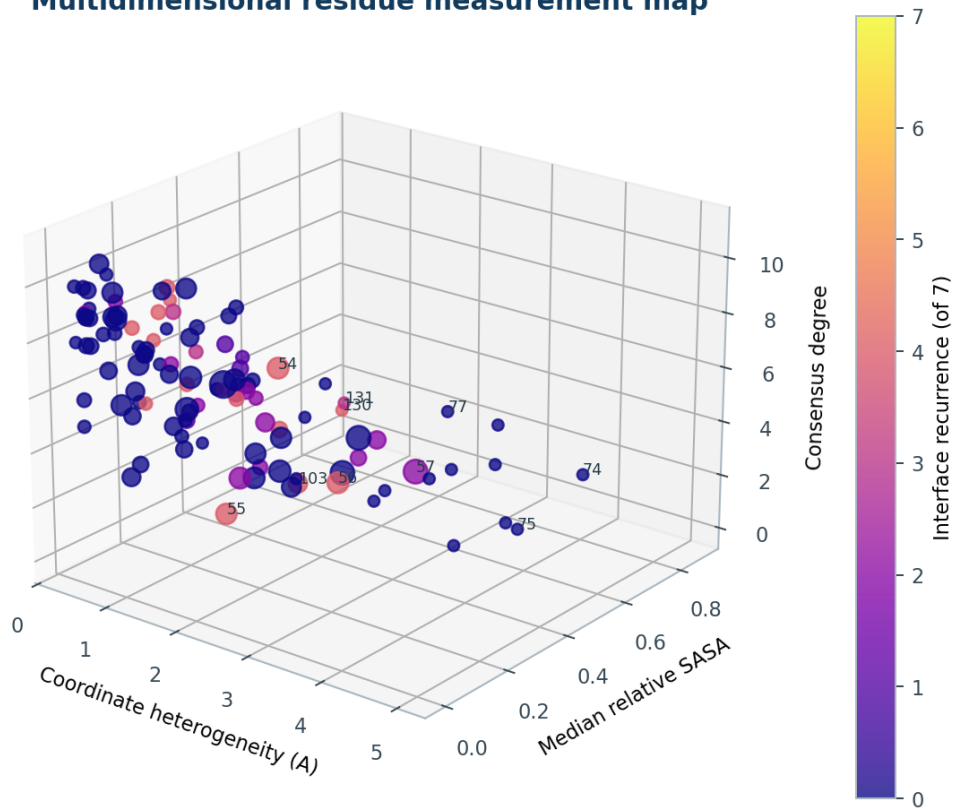
各残基について、整列変位、相対SASA、接触次数、媒介中心性、界面反復、座標PCA寄与、二次構造entropyを独立軸で保持した。各軸は異なる科学的問いに答えるため、同定点へ合成しない。有用な測定標的には、因果候補軸、競合説明、結論を反転させる観測を明示する。

座標PCAは選択された構造集合内の主要変動を表すが、熱力学的自由エネルギー地形ではない。clusterはconstructや結合相手の層別から生じ得る。



座標PCA

Multidimensional residue measurement map



多次元残基マップ

機序解釈行列

ID	構造観測	生物物理仮説	競合説明	境界 / 判別測定
M01	positions 70-79 show elevated aligned-coordinate dispersion	a malleable ligand-facing loop may accommodate chemically distinct interactions	crystal packing, construct boundaries, mutation, binding partner, resolution and missing coordinates	Prohibited: solution dynamics, state populations or affinity; discriminate with: matched-construct HDX-MS plus solution NMR or time-resolved structural assay
M02	R47H pair exhibits position-resolved displacement relative to WT	loss of arginine charge may alter the local interaction network and loop presentation	single-crystal packing and preparation differences	Prohibited: causal disease mechanism; discriminate with: replicate WT/R47H structures, charge-reversal controls, PS-nanodisc BLI/SPR and cell signaling
M03	interface recurrence overlaps solvent-accessible positions	accessible surfaces are repeatedly capturable by engineered binders	antibody selection and crystallization bias	Prohibited: endogenous ligand interface or physiological affinity; discriminate with: competition mapping with endogenous ligands and mutational scanning
M04	consensus contact-network degree can be compared with exposure and heterogeneity	buried connected residues may constitute a mechanically stable Ig-like core	contact cutoff and incomplete coordinates	Prohibited: energetic coupling magnitude; discriminate with: deep mutational stability scan, DSF and HDX-MS
M05	N20 and N79 have construct-specific coordinate exposure and carbohydrate proximity	site accessibility may modulate glycan processing and local recognition	coordinate absence, glycan truncation and expression-system effects	Prohibited: occupancy, glycoform or functional effect; discriminate with: site-resolved glycopeptide LC-MS/MS with enzymatic and isotopic controls
M06	161-206 NMR deposits show region-specific conformer dispersion	helix/flank architecture supplies testable hypotheses for assembly and processing	restraint density and ensemble-generation protocol	Prohibited: kinetic flexibility or cleavage rate; discriminate with: relaxation NMR, EPR/DEER, DAP12 stoichiometry and cleavage assays

機序はすべて条件付きである。座標観測、生物物理解釈、因果主張を分離し、現在直接測定されているのは第1段階だけである。

一次文献との整合

PDB	一次文献	DOI	本解析での用途	整合境界
5ELI	Kober et al. eLife. 2016;5:e20391.	10.7554/eLife.20391	frames stable-core versus surface-loop interpretation	coordinate heterogeneity is consistent with a functional surface but does not prove ligand specificity
5UD7;5UD8;6B8O	Sudom et al. J Biol Chem. 2018;293:12634-12646.	10.1074/jbc.RA118.002352	predefines the direct WT/R47H structural contrast	the coordinate pair is concordant context, not biological replication or affinity evidence
6XDS	Byrne et al. Protein Expr Purif. 2021;179:105796.	10.1016/j.pep.2020.105796	separates fragment contacts from physiological ligand claims	fragment coordinates define a testable site only; ligandability is not established
6Y6C;6YMQ;6YYE	Szykowska et al. Structure. 2021;29(11):1241-1252.e5.	10.1016/j.str.2021.06.010	identifies engineered epitope sampling	recurrence across these complexes is epitope evidence, not native ligand-frequency evidence
6Z0G;6Z0H;6Z0I	Steiner et al. EMBO J. 2020;39:e104247.	10.15252/embj.2019104247	motivates fixed regional NMR-conformer analysis	deposited conformer spread cannot establish kinetics or cleavage causality
8T51;8T59	Hsiao et al. Nat Commun. 2024;15:8382.	10.1038/s41467-024-52442-y	maps antibody-contact surfaces	antibody-induced geometry may not represent endogenous ligand binding
9PWN;9PX5	mAbs. 2025;17:2546554.	10.1080/19420862.2025.2546554	broadens epitope sampling and flags construct heterogeneity	late antibody structures increase coverage but not statistical independence

一次文献は各登録の実験文脈を定義する。本解析は登録横断測定を再計算し、人工binderの反復を内因性リガンド生物学へ読み替えない。

代替説明と陰性結果

1. ループ不均一性は内在的動態でなく、結晶パッキング、construct境界、変異、結合相手、分解能、密度欠測で説明され得る。
 2. R47H対照は構造対固有であり、遺伝子型の因果推定量ではない。
 3. 界面反復は生理的認識でなく人工binder選抜を反映し得る。
 4. 接触網相関はpackingと空間自己相関で誘導され得る。
 5. 分解能診断は検出力が低く交絡するため、陰性結果を保持する。
 6. NMRコンフォーマー分散は速度・占有率・膜平衡を同定しない。
 7. 幾何空隙はligandability、親和性、選択性を確定しない。
- これらは後付けの注意書きではなく、以下の実験と判定閾値を定義する。

反証・検証プログラム

計画 / 対象主張	試料	endpoint	対照 / 統計	GO / NO-GO規則
V01: 70-79 loop is solution-accessible and conformationally responsive	WT, R47H and prespecified loop mutants from at least 3 independent expression/purification lots	Primary: HDX uptake difference at prespecified loop peptides; orthogonal: solution NMR chemical-shift perturbation or cryo-EM/X-ray positional change	Controls: matched construct, buffer and glycosylation; scrambled/non-interfering mutant; blinded sample labels; statistics: lot is biological unit; technical replicates nested; report effect size and 95% CI; BH control for peptide family	GO: directionally concordant effect with CI excluding the prespecified negligible-effect region in two orthogonal assays; NO-GO: effect is lot-dependent, non-localized, or absent in the orthogonal assay
V02: R47 charge affects phosphatidylinositol-associated binding	WT, R47H, R47K and neutral-site controls; at least 3 independent lots	Primary: equilibrium response or kinetic constants against composition-defined PS nanodiscs by SPR/BLI; orthogonal: cell-surface binding and DAP12-dependent signaling	Controls: PS-free nanodiscs, nonspecific protein, surface-density series, regeneration and mass-transport checks; statistics: global binding model plus lot-level hierarchical uncertainty; prespecified exclusion rules	GO: R47H effect reproduced across lots and rescued directionally by R47K with assay-specific QC passing; NO-GO: effect follows nonspecific surface density or fails rescue/orthogonal signaling
V03: N20/N79 glycosylation states modulate local structure or recognition	native and controlled-expression TREM2; N20Q/N79Q only after folding-QC acceptance	Primary: site occupancy and glycoform abundance by glycopeptide LC-MS/MS; orthogonal: intact/native MS and enzymatic mobility shift	Controls: PNGase-F/Endo-H, isotope/internal standards, missed-cleavage monitoring, process blanks; statistics: batch-stratified model; FDR-controlled glycoform comparisons; report detection limits	GO: site localization, occupancy and direction reproduced across batches with orthogonal mass agreement; NO-GO: site ambiguity, batch confounding, folding failure or signal below validated quantification limit
V04: recurring coordinate surfaces are ligand-relevant rather than antibody-selection artifacts	endogenous ligand candidates, antibodies and alanine/charge-reversal TREM2 panel	Primary: competition or mutational epitope map; orthogonal: HDX-MS or cross-linking MS	Controls: isotype, nonbinding protein, expression/folding QC, avidity-controlled formats; statistics: residue effects estimated with multiple-testing control and replicate-lot variance	GO: endogenous-ligand footprint overlaps the prespecified surface and critical mutations retain folding; NO-GO: only antibody binding changes or mutations globally destabilize TREM2

計画 / 対象主張	試料	endpoint	対照 / 統計	GO / NO-GO規則
V05: an unknown compound, disease state or QA class can be determined	blinded independent external specimens and authenticated standards spanning the intended domain	Primary: prespecified identification/classification endpoint; orthogonal: independent chemistry or clinical reference method	Controls: randomization, blinding, negative/positive controls, contamination and batch monitoring; statistics: locked analysis plan, sample-size justification, external test set, calibrated uncertainty and abstention	GO: all prespecified accuracy, calibration, reproducibility and evidence gates pass on untouched external data; NO-GO: any required gate fails; coordinates alone can never satisfy this work package

指定箇所では独立発現lotを生物学的単位とする。endpoint、除外基準、多重性ファミリーを盲検解除前に固定する。名目P値が小さくても、直交endpointまたは事前効果閾値を満たさなければNO-GOである。

主張と証拠の追跡表

主張	座標証拠	不確実性 / 文献	許容 / 禁止表現	ゲート
C01: 70-79 is a cross-deposition structural-heterogeneity hotspot	07_residue_heterogeneity; T01; S01-S03	deposition and construct heterogeneity; literature: SCI_5ELI; SCI_R47H	Allowed: supports a structural-heterogeneity hypothesis; forbidden: proves dynamics or ligand promiscuity	G02
C02: R47H differs locally from the selected WT comparator	36_variant_contrast; T02	single pair; no biological replication; literature: SCI_R47H	Allowed: coordinate contrast is concordant with the published mechanism; forbidden: establishes disease causality	G03;G07
C03: recurrent complex contacts identify experimentally accessible epitopes	13-15 interface tables; T03-T04	engineered-binder and construct bias; literature: SCI_SCFV; SCI_AB_2024; SCI_AB_2025	Allowed: experimental epitope recurrence; forbidden: physiological ligand interface or affinity	G03
C04: geometric voids and fragment contacts prioritize validation sites	16-17 void tables; 6XDS coordinates	probe/cutoff dependence and overlapping-sphere proxy; literature: SCI_FRAGMENT	Allowed: geometry-only candidate; forbidden: druggable pocket	G04
C05: N20/N79 have measurable coordinate contexts	21_N20_N79_coordinate_context	missing/truncated glycans and expression systems; literature: UniProt sequence context	Allowed: exposure/proximity observation; forbidden: occupancy or glycoform determination	G05
C06: unknown-compound, disease and QA determinations are not supported	absence of specimen-level measurements	required evidence is missing; literature: not applicable	Allowed: 限定研究の主張範囲外; forbidden: identity, diagnosis or quality determination	G06;G07

本表を外部表現の上限とする。許容表現列を超える記載は現データで支持されない。

外部証拠ゲート

ゲート	対象主張	必要証拠	状態	外部利用への効果
G01	coordinate provenance and TREM2 residue mapping	hash-locked RCSB mmCIF, Q9NZC2 mapping, sequence identity and coverage audit	PASS_FOR_DESCRIPTIVE_STRUCTURE_ANALYSIS	descriptive coordinate results allowed
G02	cross-structure conformational heterogeneity	predeclared ectodomain stratum, common-position Kabsch alignment, full pairwise and residue tables	PASS_FOR_HYPOTHESIS_GENERATION	not molecular dynamics or state populations
G03	physiological interface/affinity	biological-assembly validation, orthogonal binding experiment, negative controls and replicate statistics	MISSING	NO-GO for affinity or physiological-interface claims
G04	ligandable/druggable pocket	validated pocket method, apo/holo reproducibility, fragment or ligand binding evidence	MISSING	NO-GO; void candidates remain geometry-only
G05	N20/N79 glycan occupancy or glycoform	site-resolved glycoproteomics with orthogonal enzymatic controls	MISSING	NO-GO for occupancy/composition claims
G06	unknown compound, disease, or QA determination	blinded external specimens, authenticated standards, prespecified endpoints, independent replication	MISSING	限定研究の主張範囲外; no inference or determination
G07	publication-ready confirmatory conclusion	independent prospective validation, statistical analysis plan, complete raw experimental data and uncertainty	MISSING	methods/reference package only; not a complete manuscript result

5ゲートはすべて未充足である。文書完成度や内部再現性は、独立測定、認証標準、盲検試料、前向き検証を代替しない。

考察

現データは、比較的接続が高く埋没した細胞外ドメインコアの周囲に、露出し登録間座標変動の大きい位置が存在する作業仮説を支持する。70-79ループは最も明瞭な例で、単一WT/R47H対でもループ局在の大きな対照がある。反復する人工binder接触は露出表面に偏る。これらを統合すると、構造許容性、電荷救済、エピトープ到達性を判別する測定が導かれる。

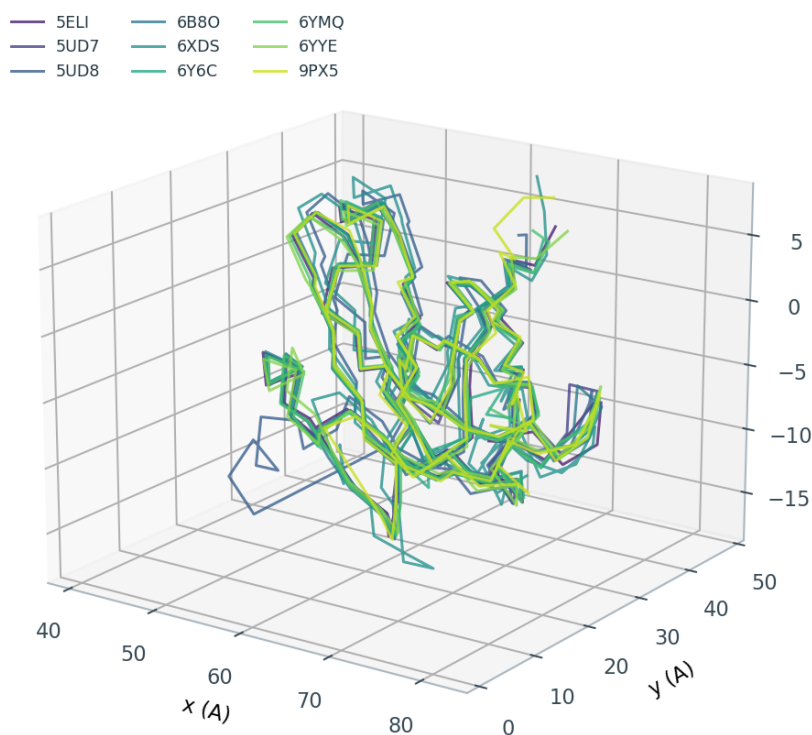
主要な科学限界は、登録構造が無作為化された生物学的反復ではなく異質な観測である点にある。したがってH01の登録単位信頼区間がゼロを含む事実は、非常に小さい残基単位q値より重要である。確証的な論文結論には、条件をそろえたconstruct、独立調製lot、直交物理測定、事前規定した合否規則が必要である。

結論と許容用途

本書は公開実験座標から分子構造証拠地図を構築した。70–79位の頑健な点推定パターン、大きい但未反復のWT/R47H構造対照、露出した反復登録複合体界面、接続された埋没コア、部位別糖鎖文脈、領域別NMRコンフォーマー分散を示した。すべての解釈に競合説明と反証実験を対応させた。

許容：固定座標集合の記述、実験計画、assay設計。禁止：未知化合物、疾患、QA状態、親和性、生理的リガンド界面、因果性、有効性、安全性、一般化の確定。全証拠ゲート通過まで、外部確証提出は限定研究の主張範囲外である。

Rigidly aligned ectodomain C-alpha traces



整列細胞外ドメイン集合

一次構造文献

1. Kober et al. eLife. 2016;5:e20391. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.20391>
2. Sudom et al. J Biol Chem. 2018;293:12634-12646. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002352>
3. Byrne et al. Protein Expr Purif. 2021;179:105796. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2020.105796>
4. Szykowska et al. Structure. 2021;29(11):1241-1252.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.str.2021.06.010>
5. Steiner et al. EMBO J. 2020;39:e104247. DOI: <https://doi.org/10.15252/emboj.2019104247>
6. Hsiao et al. Nat Commun. 2024;15:8382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52442-y>
7. mAbs. 2025;17:2546554. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2025.2546554>

全数値と分母は補足Excelおよび全精度科学表に収録した。座標欠如は欠測のまま保持し、生物学的陰性へ変換しない。

公開binder候補：同定・出典・証拠分離

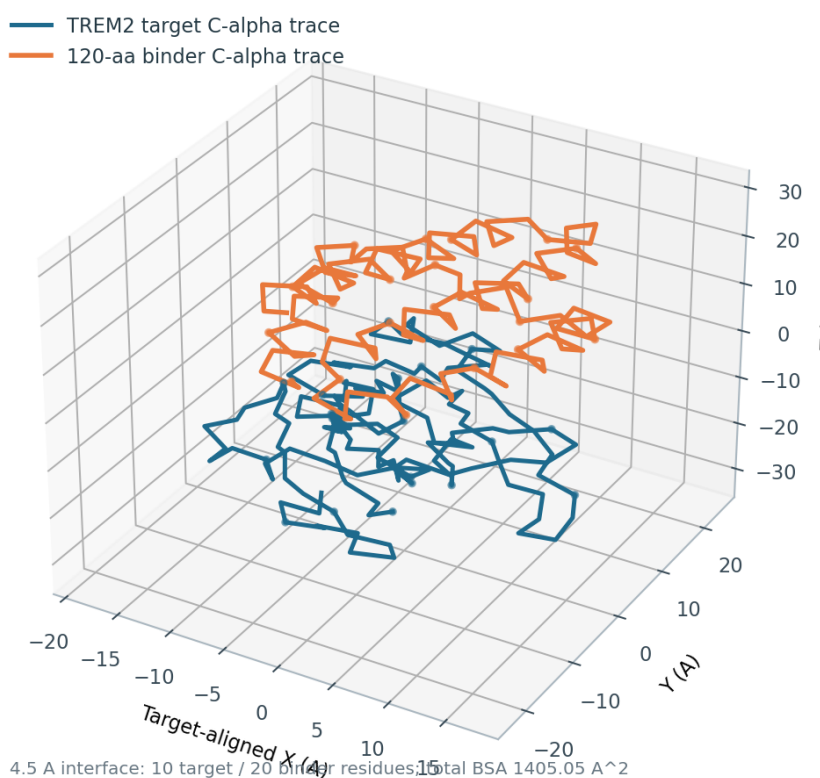
候補は公開Anthropic Claude Protein Binder DesignリリースのTREM2 binder

mythos_preview_multi_target_trem2_rank05 (UUID

3805de81-6846-5d30-912f-f5e827f67fd9、120残基)である。IASが生成した候補ではなく、外部で生成・公開された既知例である。設計複合体1構造、公開cofold予測10構造(合計11構造)、10モデル群・50 seed記録、公開vendor assayを用いた。補足Excelにはファイル単位のhashとURLを保持する。

公開assay結果、予測座標、登録実験座標を混合しない。assayはこの既知の後ろ向き1例がbinder判定された事実、予測座標はモデル条件付き幾何仮説、登録座標は実験構造観測を支える。既知陽性例の選択はselection biasを伴い、一般的なranking modelを検証しない。

Public TREM2 candidate: designed coordinate complex

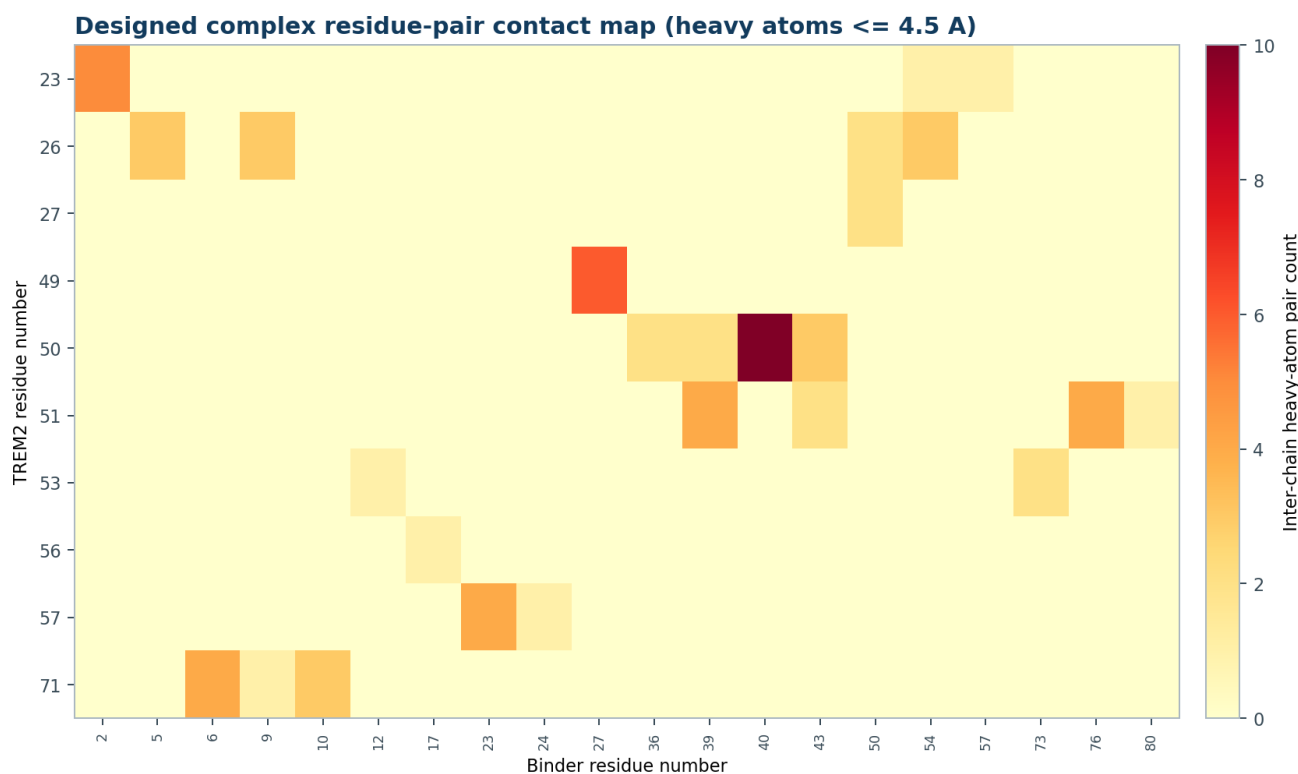


設計target-binder複合体

標的依存3D界面測定

target/binder鎖を保持して再計算すると、設計複合体では4.5 Å以下の鎖間heavy-atom接触に参加するtarget残基10、binder残基20を得た。単離鎖SASA-複合体SASAで求めた両鎖合計buried surface areaは1405.05 Å²である。接触mapは残基順序を保持し、幾何近接に寄与するtarget/binder位置を示す。

これらは座標依存の観測量である。4.5 Å接触は結合、buried surface areaは結合自由エネルギーではない。距離だけの水素結合・塩橋proxyは角度、protonation、溶媒、entropyを含まない。親和性・選択性には前向き変異測定とoff-target測定が必要である。

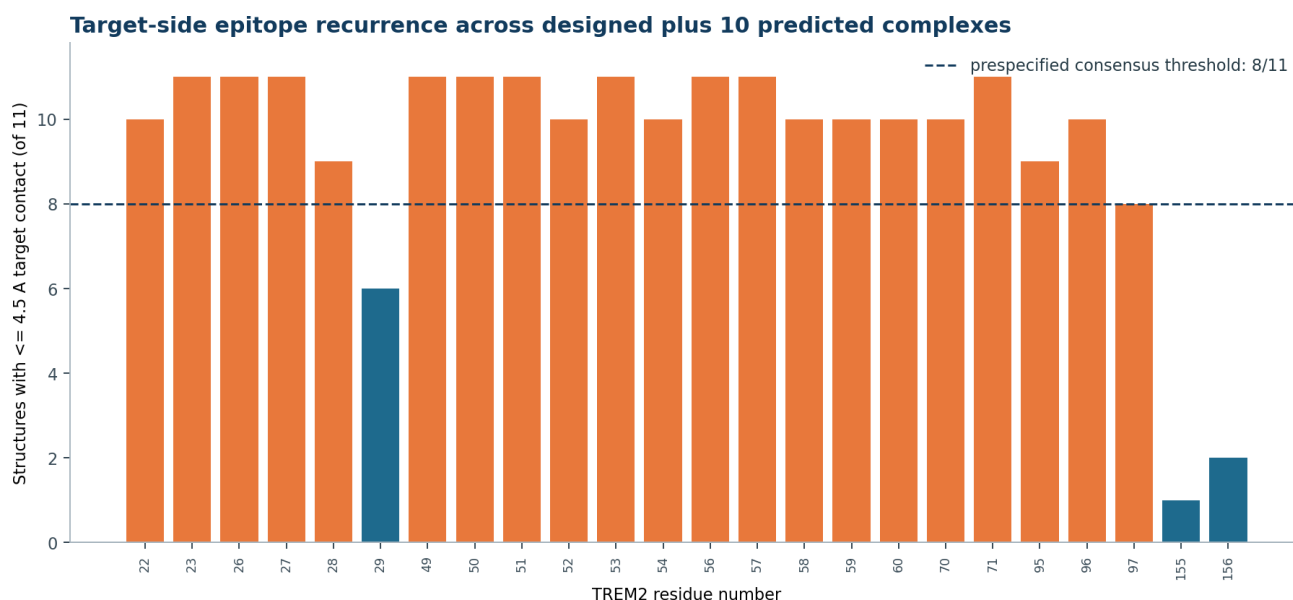


target-binder heavy-atom接触map

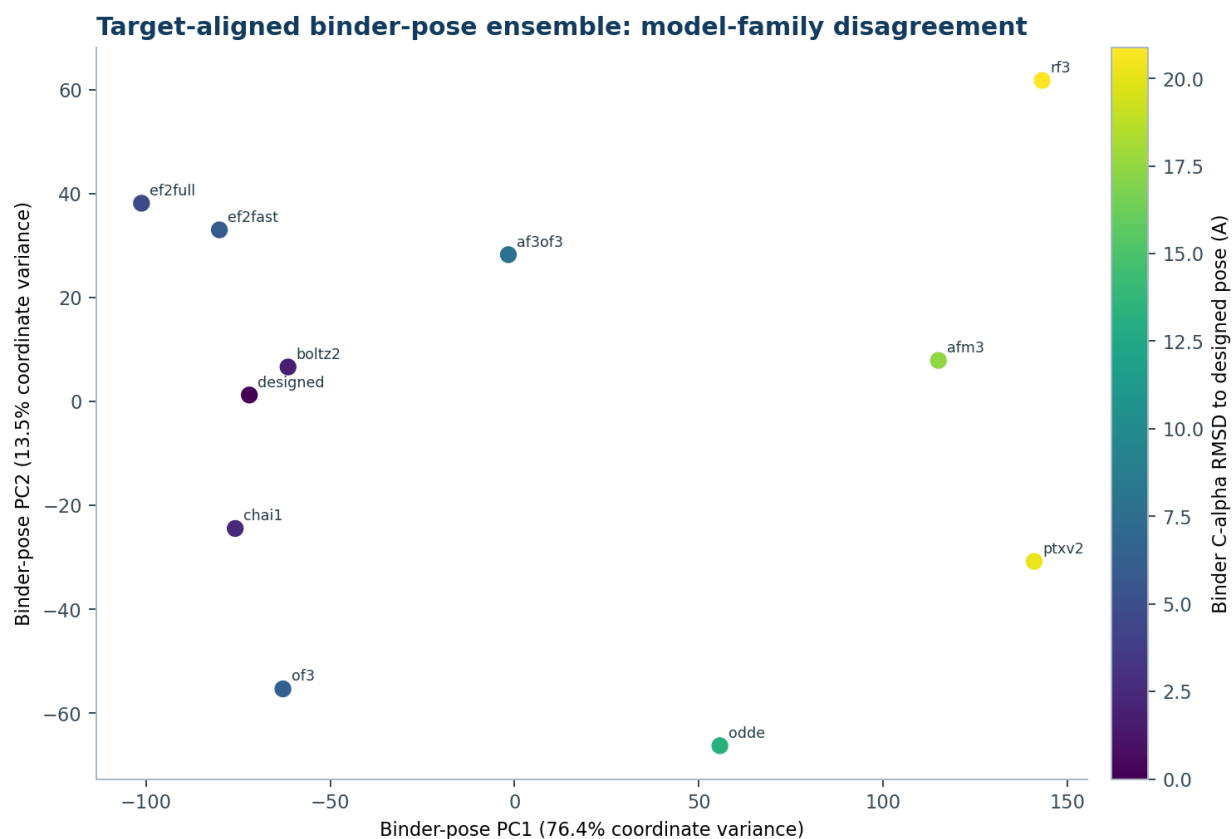
多モデルepitope反復性と姿勢不確実性

公開11構造のtarget側界面unionは24残基、8/11構造以上に出現した残基は21であった。設計poseの再計算epitopeと公開元annotationのJaccardは0.7692である。これはin-silico仮説であり、実験epitope mapではない。

target整列後のbinder poseは55対、binder Ca RMSD中央値11.91 Åであった。PCA軸は公開座標間の分散であり、生物学的動態や正確度ではない。大きいpose分散のため、単一予測poseを実験的に解像された構造として扱うことを禁止する。



target epitope反復性

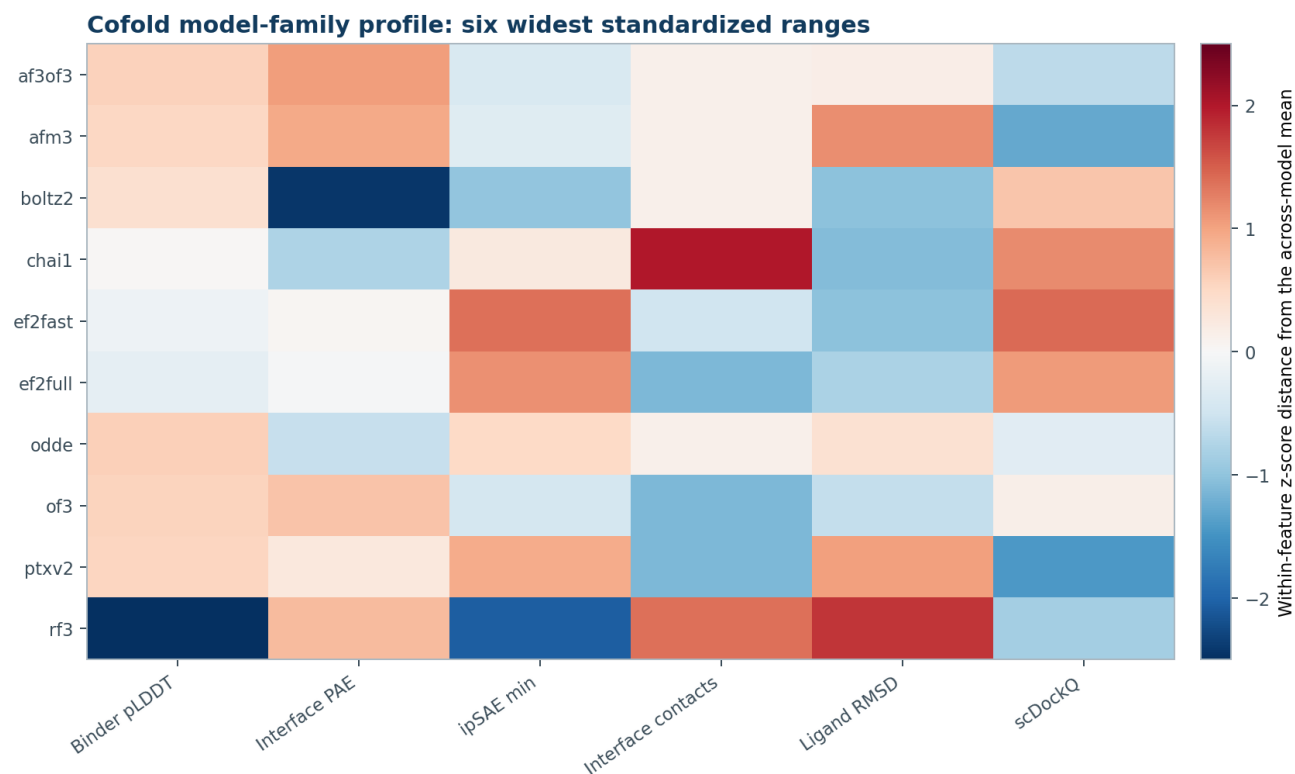


binder pose不確実性

Cofoldモデル群の多次元profile

公開10モデル群・50 seed記録を、モデルごとの中央値と四分位範囲で要約した。可視化に限り各数値特徴をモデル群内で標準化し、z-score rangeが最も広い6特徴を表示した。色は各特徴のモデル群平均からの距離であり、説明分散、因果的重要度、親和性、正確度、合成順位ではない。

このprofileはモデル条件付き不一致の発見と直交測定を選定に用いる。視覚的に極端な特徴を機序的に支配的と推定してはならない。元単位、定義、解釈境界は補足Excelに収録した。



Descriptive selection by z-score range only; color is not variance, feature importance, affinity or accuracy.

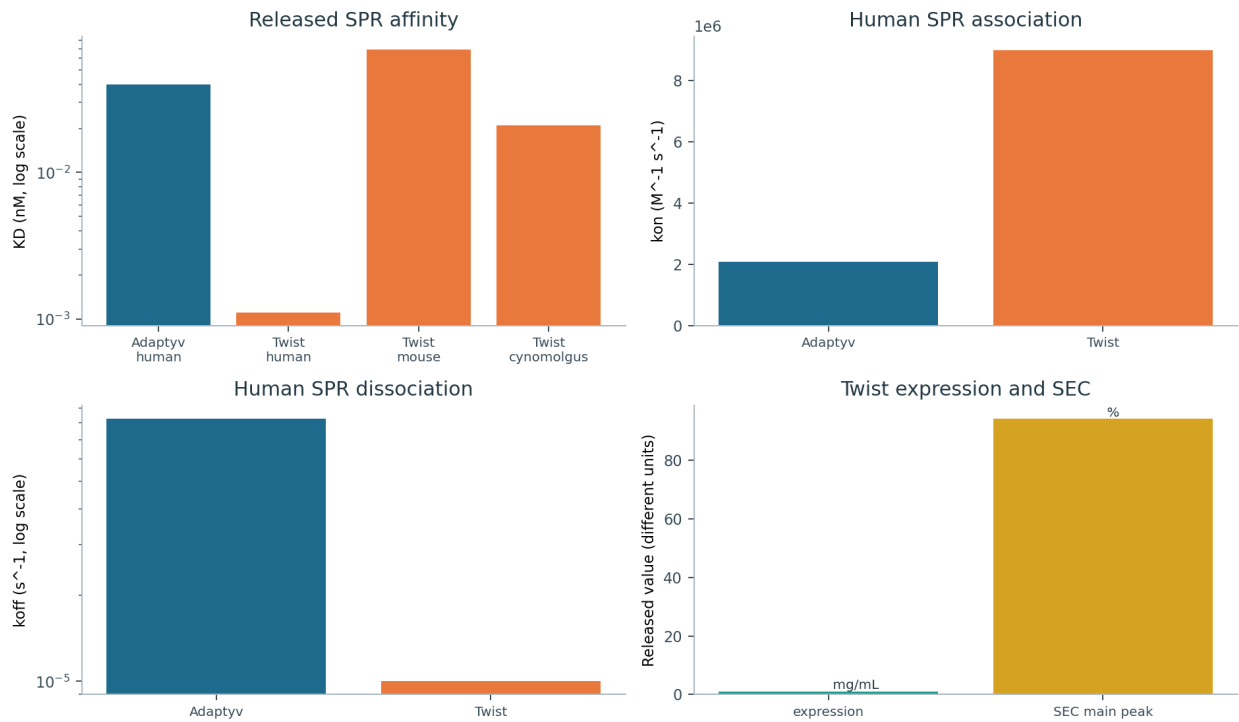
cofold多次元profile

公開実測値

Vendor	生物種	測定	値と単位	反復数と公開判定
Adaptyv	human	SPR KD	0.039896 nM	n=2; binder
Adaptyv	human	SPR kon	2090397.500000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=2; binder
Adaptyv	human	SPR koff	0.000083 s ⁻¹	n=2; binder
Twist	human	SPR KD	0.001110 nM	n=NA; binder
Twist	human	SPR kon	9000000.000000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=NA; binder
Twist	human	SPR koff	0.000010 s ⁻¹	n=NA; binder
Twist	human	expression	1.080000 mg/mL	n=NA; measured
Twist	human	SEC main peak	94.148700 %	n=NA; measured
Twist	mouse	SPR KD	0.069000 nM	n=NA; binder
Twist	cynomolgus	SPR KD	0.021000 nM	n=NA; binder

両vendorともhuman TREM2 binderと判定した。Adaptyv KD 0.03989631 nM、Twist KD 0.00111 nMで、差は35.94倍である。値はpoolしない。生response curve、完全な反復分布、assay調和metadata、広いoff-target panelは公開されず、error barは再構成できない。本証拠はこの公開1例の結合を支持するが、platform全体の正確度や優越を支持しない。

Public experimental measurements: preserve assay and vendor identity



No error bars are shown because raw response curves and replicate distributions were not released. Vendor values are not pooled.

公開実測値

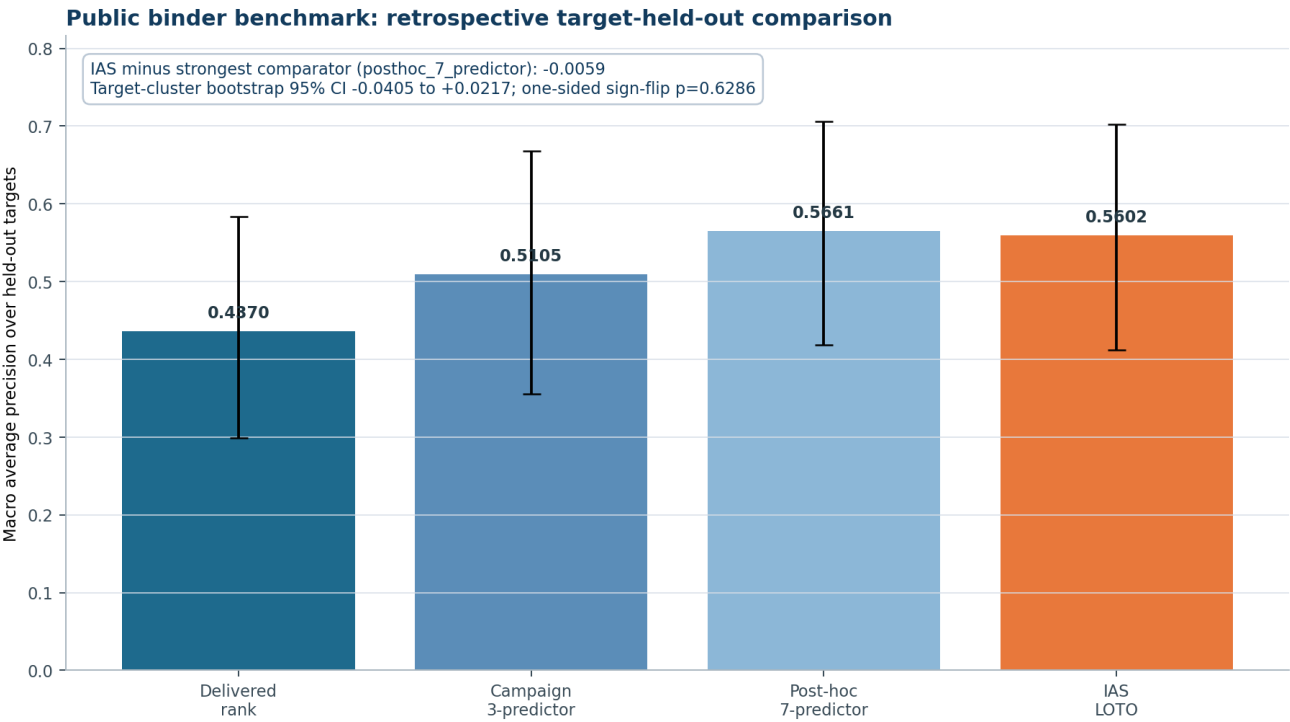
公開後ろ向きbenchmark

方法	Macro AP	標的bootstrap 95% CI	Micro AP	ROC AUC
claude_rank	0.4370	0.2994 to 0.5832	0.3629	0.6278
campaign_3_predict or	0.5105	0.3554 to 0.6680	0.3444	0.6569
posthoc_7_predictor	0.5661	0.4185 to 0.7061	0.4105	0.7032
ias_loto	0.5602	0.4124 to 0.7023	0.4033	0.7022

matched cohortは1,320設計、15標的、最終binder判定354件である。IASはleave-one-target-outで学習・評価し、一次endpointは評価可能なheld-out標的のmacro average precisionとした。IAS macro AP 0.5602、最強公開比較対象posthoc_7_predictor 0.5661で、標的対差は-0.0059（標的 cluster bootstrap 95% CI -0.0405~+0.0217、片側exact sign-flip p=0.6286）であった。後ろ向き優越は成立しない。

後ろ向き優越：未成立

標的batch内z-score正規化はlabelを使わないがtransductiveであり、post-hoc比較対象の構成とともに外的妥当性を制限する。事前登録・盲検・前向きwet-lab比較はない。従って本図は限定した後ろ向き比較であり、IASがClaude Science、GPT-Rosalind等をmatched条件で上回る主張ではない。



1,320 public designs / 15 targets; 95% CIs use target-cluster bootstrap. This is retrospective and does not establish prospective wet-lab superiority.

公開後ろ向きbenchmark

主張matrixと比較定義

主張	内容	証拠	状態	境界
PC01	The named public candidate bound human TREM2 in both released vendor assays.	Adaptyv binder and Twist binder calls	SUPPORTED_FOR_T HIS_RELEASED_CAS E	retrospective public case; not independent IAS prospective validation
PC02	Vendor KD estimates are numerically interchangeable.	Adaptyv/Twist KD ratio 35.94-fold	NOT_SUPPORTED	report assays separately; no pooled affinity estimate
PC03	The candidate has a recurrent target-side coordinate epitope across model families.	11 structures; leading recurrent residues: 23, 26, 27, 49, 50, 51, 53, 56	SUPPORTED_AS_IN_ SILICO_HYPOTHESES	not an experimental epitope map
PC04	The coordinate interface determines affinity or specificity.	no mutational scan, off-target panel or energetic decomposition	NOT_ESTABLISHED	requires prospective perturbation and specificity controls
PC05	The workflow exceeds Claude Science under matched conditions.	direct matched Claude Science run unavailable	NOT_TESTED	no superiority claim
PC06	The candidate validates a general binder-ranking model.	one selected positive case from a public retrospective release	NOT_ESTABLISHED	selection bias and no blind held-out prospective cohort

定義。「IAS」は本書で評価した座標解析とleakage制御後ろ向きranking workflowを指す。「Anthropic release」は公開Claude Protein Binder Design campaign data、候補座標、source predictor列を指す。「Claude Science」「GPT-Rosalind」は別アプリケーションであり、matched直接runは利用できなかった。access不在は未評価として記録し、優越へ変換しない。

release境界。本例はassay計画、残基優先付け、反証可能仮説に使用できる。未知物質同定、疾患分類、QA合否、生理的界面、一般binder設計妥当性、優越は確定できない。独立・盲検・前向き標的、事前登録endpoint、assay raw data、off-target対照、直交生物物理測定が残存blockerである。