

HPCI戦略プログラム 戦略分野1

「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

統括責任者 柳田 敏雄

研究課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

研究課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

研究課題4 大規模生命データ解析

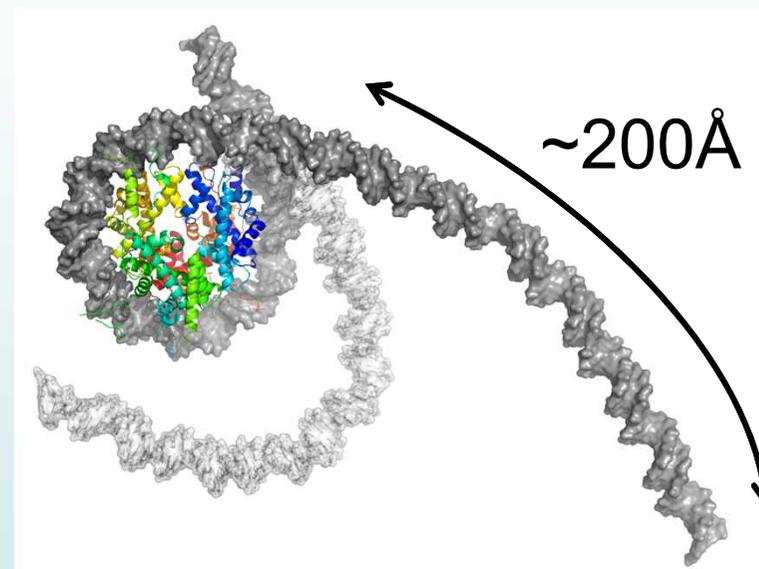
[優先課題] 研究課題2 「創薬応用シミュレーション」

[優先課題] 「心疾患のマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション」

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

• ヌクレオソームの分子動力学計算

ヌクレオソームのポジション変化の自由エネルギー地形を調べるため、30万原子×100レプリカの合計3千万粒子のダイナミクス計算を開始した。この計算は、分子動力学計算プログラムSCUBAによって行っており、これは3万コア並列計算においても並列化効率99%以上を「京」で達成している。



• 細胞環境でのタンパク質の全原子分子動力学計算:

細胞質内での分子混雑環境の計算を行うことにより、細胞内でのタンパク質の水和や安定性に関する新しい概念を提唱。さらにより細胞環境に近い状況での計算を行うために、1億粒子を超える巨大系の分子動力学計算に成功し、細胞質のモデル化を行っている。

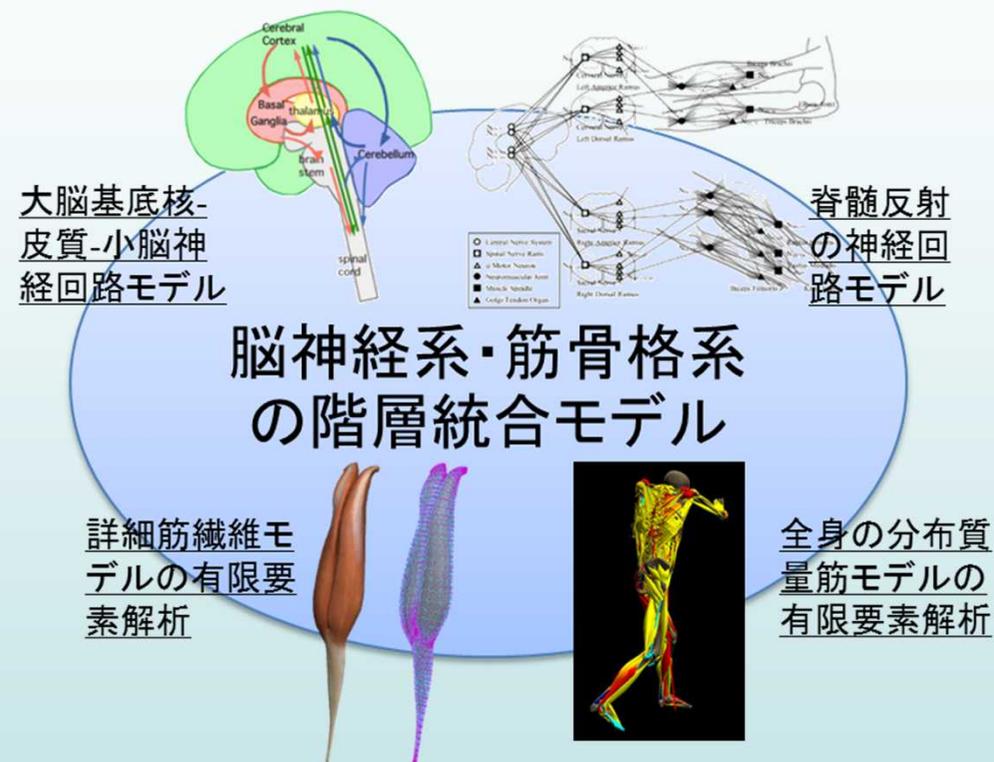
• 細胞システムの分子粒度シミュレーション

ヒト細胞の上皮成長因子応答経路のモデル化を行い、細胞核および細胞膜へのタンパク質の輸送プロセスを実装した。開発しているシミュレーターpSpatiocyteのハイブリッド並列化を行い、「京」実機で16000コア以上までのストロングスケールを確認した。

課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

パーキンソン病モデルのシミュレーション

脳神経系と筋骨格系の階層統合シミュレーションに向け、パーキンソン病のモデリングを行っている。現段階では、脳神経系シミュレータNESTによる正常脳とパーキンソン病脳のモデリングを行い、さらに脳からのスパイクシグナルで、筋繊維が収縮し筋肉全体が収縮する（パーキンソン病の病態のひとつである振戦）までの階層統合を進めている。これから、これらのモデルを用いて「京」での本格的計算に入る。



血栓症のシミュレーション

血栓シミュレーションにおける研究として、抗血小板薬クロピドグレルの薬効をモデリングし、血栓シミュレータへの導入をすることで、分子レベルの薬効が巨視的な血流のレベルとどのように接続されるかを明らかにする。

優先課題「心疾患のマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション」⇒後述

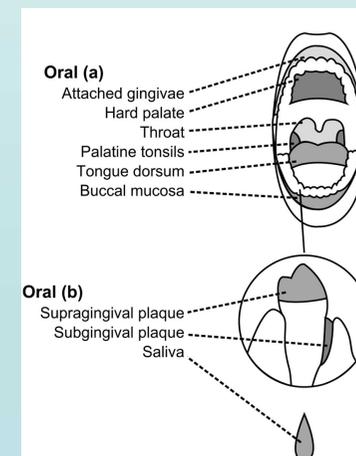
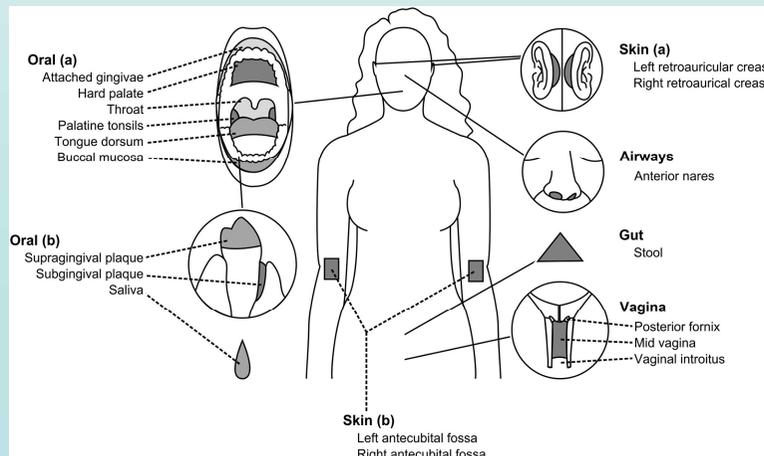
分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」(3)

課題4 大規模生命データ解析

大規模メタゲノム解析

ヒトと体内細菌が織りなす共生空間と病態の理解を目指し、次世代シーケンサーから得られるメタゲノムデータに対する世界最深度の高速解析を可能とするGHOST-MPを開発

- ソフト開発: 約90%終了。OpenMP/MPIハイブリッド並列化で、24,576ノードまでスケール確認。DBチャンク化、I/Oとネットワークブロードキャストの併用等の新規機能を実装。
- 速度性能: 従来法では0.18 Mr/hであったが、H23末版で80Mr/h達成(「京」12,288ノード)、H24秋版で180Mr/h(24,576ノード)達成。全系利用で最終目標の500Mr/h目指す。
- 応用成果: H24年度は8~10月の期間に、Human Microbiome Project の口腔8部位に関するデータ計176サンプル、約85億リードに関する高感度の相同性解析を実施した。



計算手法と計算規模

計算機で医薬候補設計 (High Throughput Screening **実験無し**)

- ガン治療の標的タンパク質のX線結晶解析構造を使って、新規化合物設計ソフトウェア(OPMF)でタンパク質の結合部位に入る新規低分子化合物を設計して、その合成可能性を医薬化学者と一緒に検討して**890個**の候補化合物を得た。
- 標的タンパク質と候補化合物のクーロン力とファンデルワールス力相互作用の強さを、分子力学と分子動力学で調べて、強い相互作用を持つ**58個**の化合物を得た。
- 京コンピュータで58個の化合物に対するMP-CAFEE計算を行い、結合自由エネルギーを評価して、医薬品に十分なnM以上の強い親和性を持つリード化合物を**2個**発見した。

「京」の利用実績

割当ノード時間積の**49%**を使用済
(9,926,400ノード時間)

今後の予定

- 更なる高親和性の新規化合物探索
- ウェット実験での検証(合成とアッセイ)
- 副作用のチェック(結合を避けたいタンパク質との親和性)

- ・**背景と目的:** 網羅的遺伝子解析によって原因遺伝子が同定されても病態形成のメカニズム解明に至らない心疾患が残されている。分子の異常と臓器レベルの病態の関係をコントロールした条件下で再現・分析できる心臓シミュレータ(=遺伝子操作ヒト心臓モデル)を開発する。疾患の一例として家族性肥大型心筋症を取り挙げ有効性を検証する
- ・**方法:** 正常ミオシンと機能の高い変異ミオシンが混在する肥大型心筋症の特徴を再現したサルコメア運動モデルから細胞集団を経て心臓の拍動機能を評価する計算手法を開発
- ・**結果:** 細胞単位での機能亢進した変異ミオシンの混在によって:

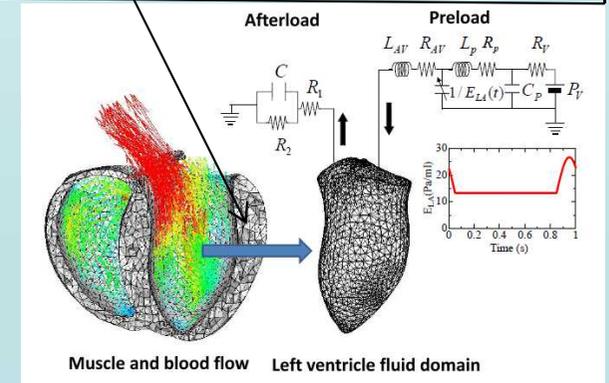
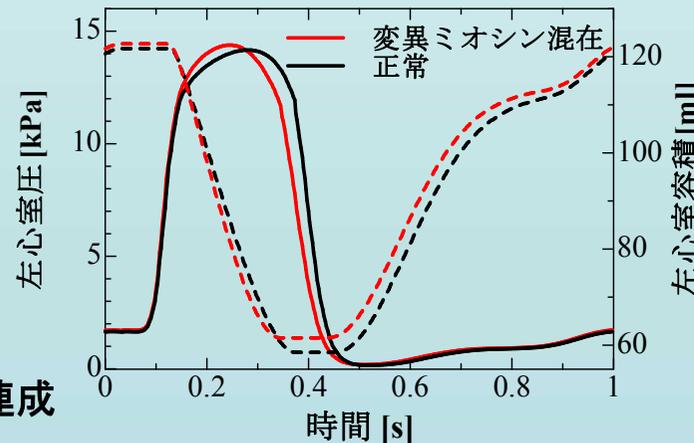
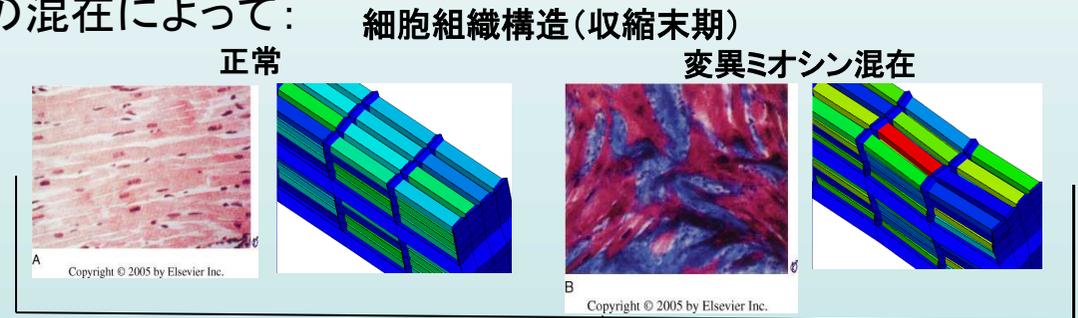
- 弛緩タイミングのずれから生じる弱い錯綜構造が出現
- 心臓の拍出量および仕事量が低下の傾向
- 弛緩能(心室圧の低下速度)が低下の傾向



典型的な病態形成につながる
と考えられる現象を観察

・**今後の予定:**

- ・ 現在の検討の継続
- ・ 筋原線維単位, サルコメア単位での変異ミオシン混在の場合の検討
- ・ 冠循環 - 細胞内エネルギー代謝との連成

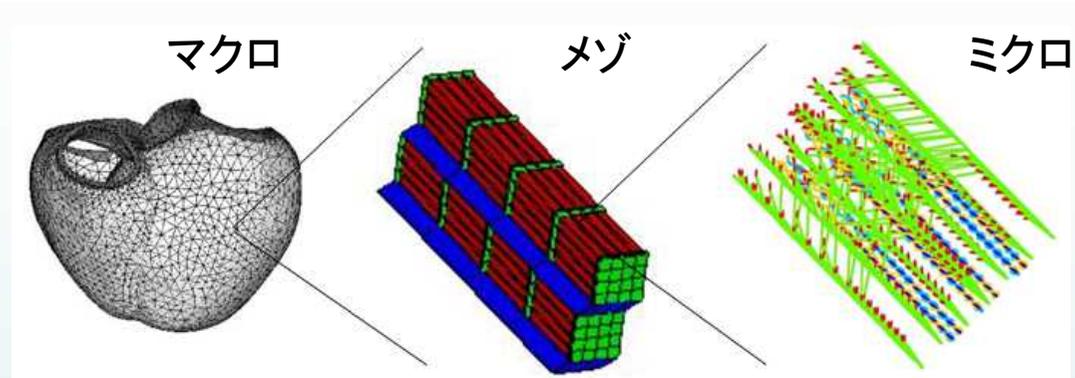


現象探索のための簡易モデル

計算手法と計算規模

各スケールの計算手法

- ーサルコメア(ミクロ):
分子モデルモンテカルロ法
- ー細胞集団(メゾ), 臓器(マクロ):
連続体モデル有限要素法



スケール間の結合 京の使用に際し新たに考案した手法 (SIAM Multiscale Modeling and Simulation に投稿済み)

- ーメゾ-マクロ間: 非圧縮連続体を取り扱うことのできる均質化法を新たに開発

計算規模

現象探索のための簡易計算モデル

38ミオシン分子 per フィラメントペア, 32フィラメントペア per 筋原線維, 1筋原線維 per 細胞,
64細胞 per マクロ有限要素, 5万要素 per マクロ心室 ⇒ 総ミオシン分子数:40億, 総フィラメントペア
数:1億, 総細胞数:320万 ⇒ 5万コアを使用して 1拍1.5時間~2時間

今後実施予定の詳細計算モデル

24筋原線維 per 細胞, 64万要素 per マクロ心室 ⇒ 総ミオシン分子数:1兆2千億, 総フィラメントペア
数:300億, 総細胞数:4千万 ⇒ 64万コアを使用して 1拍36時間~48時間

「京」の利用実績

試験利用期間	割当てノード時間	消費ノード時間	消費率
7月30日-9月14日 (9月26日理研・庄司様調査)	6755370.76	5332111.93	78.9%