

戦略分野1

予測する生命科学・医療および創薬基盤

平成25年12月4日
独立行政法人理化学研究所

柳田 敏雄



(1) 戦略目標 分野全体の俯瞰と戦略プログラムの位置づけ

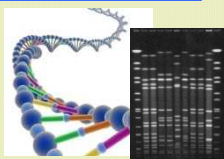
HPCによる新たな生命科学の発展と医療・創薬応用

新しい生命科学

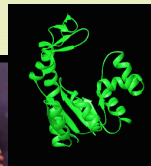
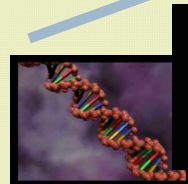
生物をシステムとして理解

複雑系・多階層

分子生物学



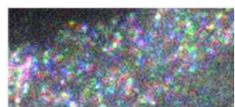
要素の解析



動態システム



実験計測技術の発展



細胞内分子ダイナミクス計測



タンパク質 構造解析



次世代シーケンサー

.....

医療・創薬応用
への期待



戦略分野1

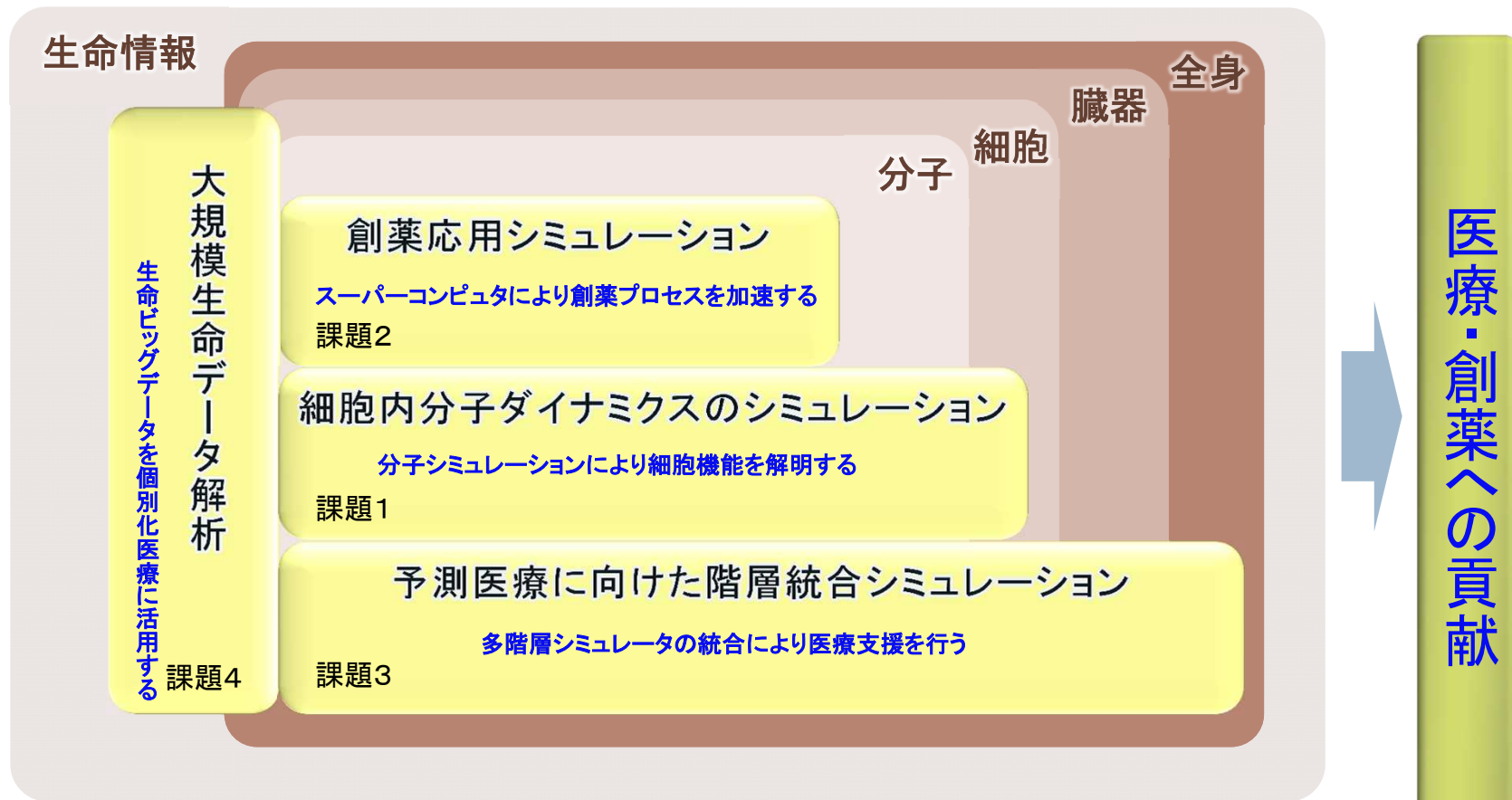
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」
「京」により複雑系・多階層をつなぎ計算生命科学の有用性を実証

High Performance Computing



戦略目標 「大規模シミュレーション・高度なデータ解析に基づく生命現象の理解と予測、
およびそれを通じた 薬剤・医療のデザインの実現」

「京」により、今までの生命科学分野の計算科学技術を発展させ、
生命科学・医療・創薬にインパクトのある課題を設定



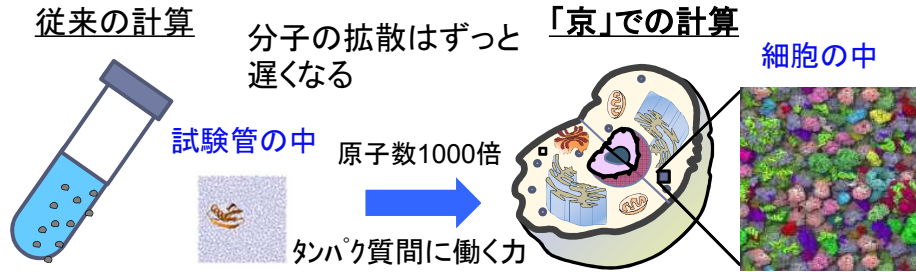
(2) 研究開発課題概要①

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

分子シミュレーションの方法により、個々の生体分子機能を越えて、細胞機能に迫る研究を「京」によって実現

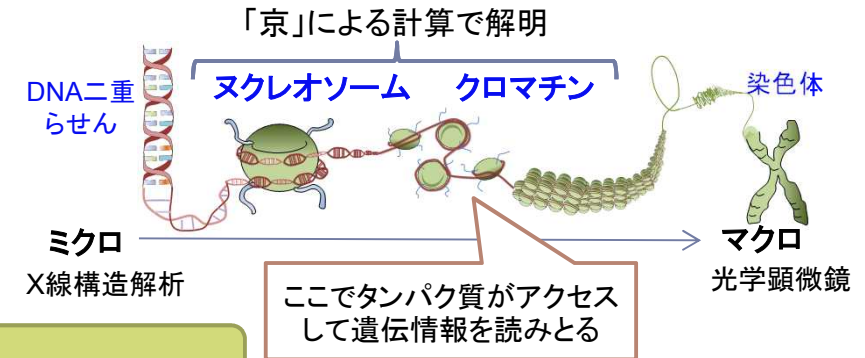
① 細胞内の信号伝達機構

実際の細胞内の環境における生体分子の振舞いを「京」により初めて再現



② ヌクレオソーム、クロマチンによる遺伝情報制御

DNA二重らせんと染色体の中間の構造とその振舞いによりDNAの遺伝情報がどのように制御されるかを「京」で解明



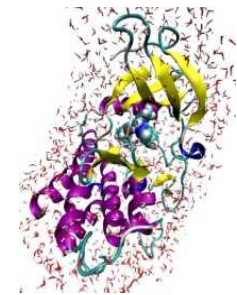
課題2 創薬応用シミュレーション

新規薬候補化合物と標的タンパク質との結合を高速・高精度に評価し、スーパーコンピュータ創薬を実現

新規薬候補化合物と標的タンパク質との結合自由エネルギーの評価

	従来	MP-CAFE法
標的タンパク質のモデル:	真空中の剛体タンパク質	水中の柔軟なタンパク質(より正確)
計算誤差:	大きい(5kcal/mol以上) 実験と比較できない	高精度(1kcal/mol以下) 実験と比較可能
評価できる化合物の数注):	数個程度(従来のスパコン)	数百以上(「京」)

注)実際の計算機利用考慮し、数か月を想定



薬候補化合物の標的タンパク質への高精度結合シミュレーション

計算による薬剤候補化合物のスクリーニングを可能とし創薬プロセスを革新

(2) 研究開発課題概要②

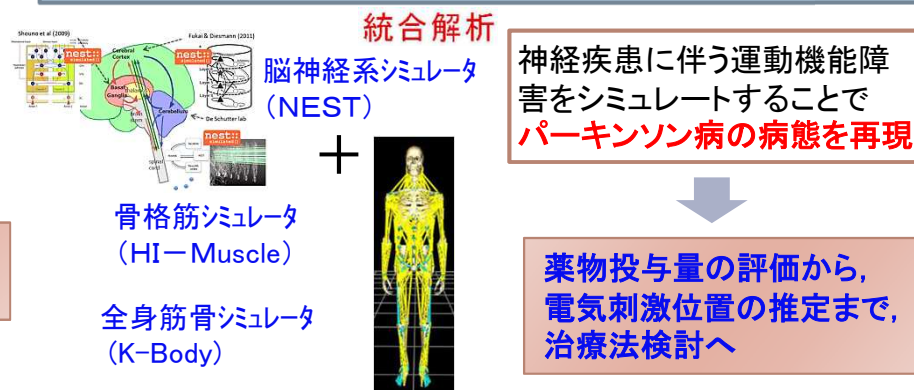
課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

多階層にわたるシミュレーターを統合し、分子レベルから全身に亘る病態までの疾患のシミュレーションを実現し、メカニズム解明を介した薬効評価や治療設計を行い、次世代型予測医療を構築する

① 心臓・心筋梗塞のマルチスケールシミュレーション

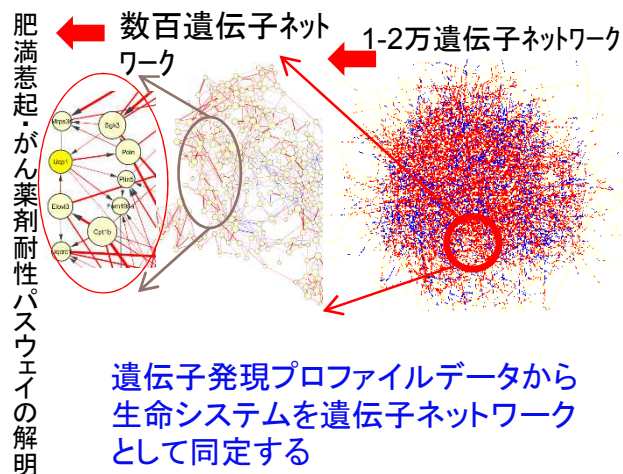


② パーキンソン病の階層統合シミュレーション



課題4 大規模生命データ解析

次世代シーケンサーから生み出されるゲノムを中心とする生命情報ビッグデータを「京」で網羅的に解析することで、生命のシステムと疾患のシステム異常を同定し、個別化医療の基礎となる技術の開発を行う



① がんのシステム異常の網羅的解析とその応用

数千～数万の様々ながん細胞/臨床検体について、がんの種類、抗がん薬への耐性などの違いなどをもたらずシステムの違いを網羅的に解析することで、がんの全体像を把握

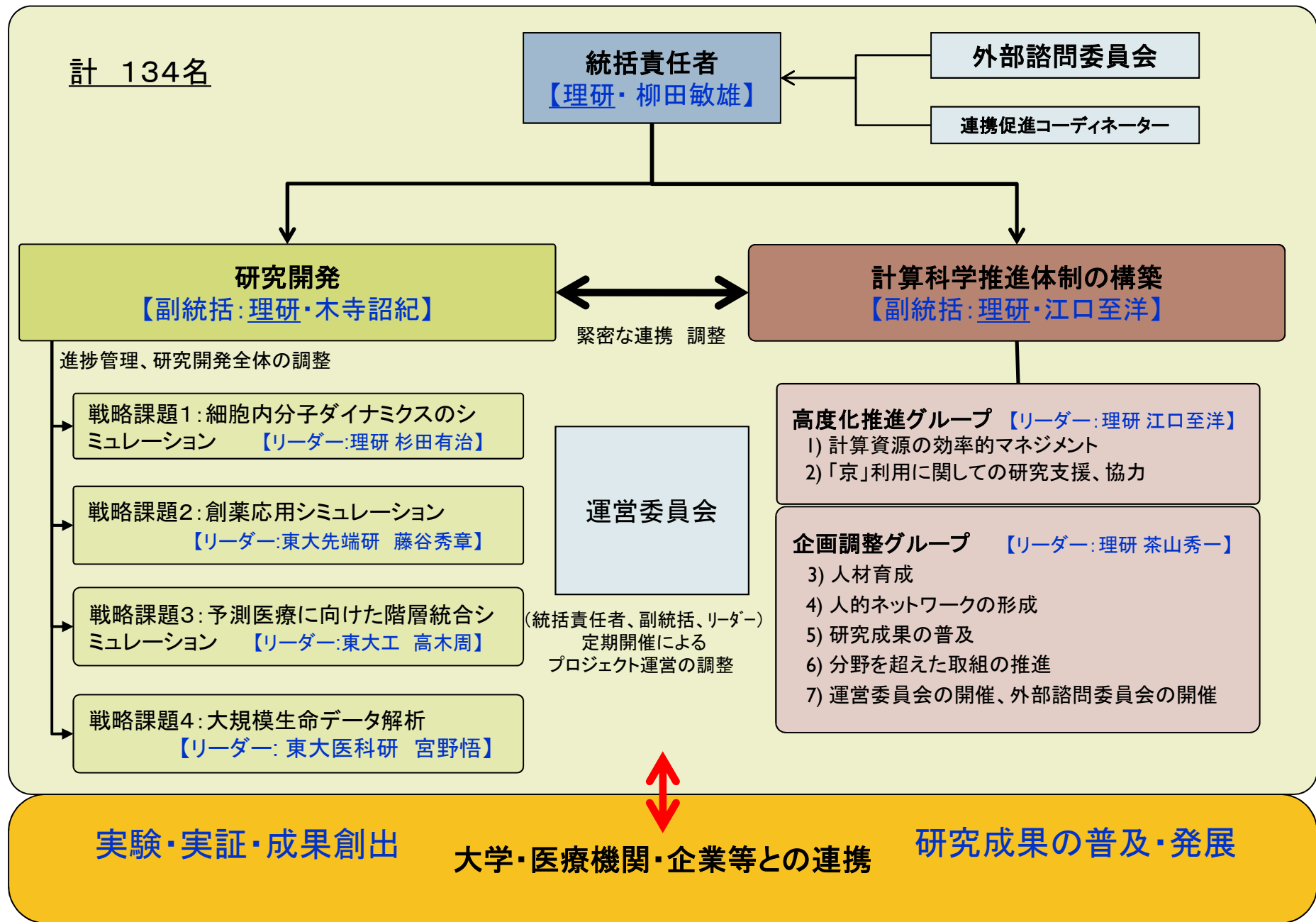
② 脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用

寒冷刺激によって現れる高い熱産生能力を持つベージュ脂肪細胞のシステムを解析することで、ダイエットではない肥満症解決の新たな戦略をさぐる

③ 次世代シーケンサーデータ解析システムの開発とメタゲノムへの応用

高効率のデータ入出力の手法を有する次世代シーケンサーデータ解析システムを開発し、メタゲノム解析に応用する

(3)分野全体の推進体制



(4)計画と実施状況等

<実施計画と最終目標>

	前半(H23~H25上期)	後半(H25下期~H27)	最終目標
当初計画	モデル、プログラムの高度化	マルチスケール・マルチフィジックス統合化	生命科学の発展と 医療・創薬に役立つ技術 「京」を大規模なシミュレーションとデータ解析により、生命システムの定量的な記述と生命現象の理解と予測を実現し、創薬や医療のデザインに応用
	「京」でのプロダクトラン、戦略的、継続的な成果創出 グラント・チャレンジの成果活用	実験での検証、成果の活用	
現 状	計算の大規模化による成果	より複雑な現象の解明 高度な創薬、医療へ	分子の振舞いから細胞機能の解明に向けた技術基盤の構築と有用性の実証
	実施内容	見直し計画	京コンピュータを用いた新薬設計方法の創薬における有用性の実証
	プログラム14本を整備 「京」向けに高速化	★目標の明確化とsub課題の集約(12から9に削減) ^{注)} ★中間評価を踏まえて、階層間の連携、実験・企業との連携などのさらなる強化を検討。	予測医療に向けた神経系、筋骨格系、循環器系を連成した統合シミュレーション基盤ソフトの構築と医療応用
	細胞環境での大規模分子シミュレーション ヒストン-DNAの結合自由エネルギー計算	細胞内環境での信号伝達経路 核内でのクロマチンの機能発現	がん等の薬の作用、副作用等の因果関係を明らかにする大規模データ解析技術の有用性実証と医療応用
	創薬のための高精度計算手法を確立し大規模計算でヒット化合物を発見	成果実証と高度な創薬技術の開発 (エピゲノム、膜タンパク)	
	分子レベルからの心臓シミュレーションに成功 世界最大の脳シミュレーションに成功	心筋梗塞、パーキンソン病の治療に向けた階層統合シミュレーターの開発と実証	
がん細胞遺伝子発現大規模データ解析 脂肪細胞の分化の仕組みを解明 NGSの高速情報処理システムを開発	がん、脂肪細胞のさらなる解析による解明と医療応用に向けた実証		

注)分野マネージャーの指導の下、平成25年度より実施。

(4) これまでの成果内容、成果の利活用、独創性・優位性①

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

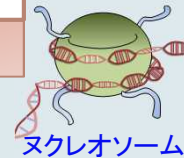
① 細胞内の信号伝達機構

細胞環境を模擬した分子混雑1000万原子系の分子動力学シミュレーション

希薄溶液系とまったく異なる生体分子の振る舞いを新たに見いだした

細胞の一分子粒度(分子1つ1つを粒子で表した)シミュレーション

信号伝達における応答の不均一性の再現に成功



② ヌクレオソーム、クロマチンによる遺伝情報制御

ヌクレオソームにおけるヒストン-DNA相互作用自由エネルギー計算

標準的ヒストンとヒストン変異体では、ヌクレオソームでのDNAの結合の強さに大きな違いがあることを初めてシミュレーションで明らかにした

独創性・優位性

「京」の特性を生かした超巨大系分子動力学シミュレーションから、細胞全体の一分子粒度シミュレーションまで、**分子のレベルから細胞機能を理解するための最も先進的なマルチスケールシミュレーション**を実施



成果の利活用

最先端計測とのコラボレーション
SACLA、NMR、電子顕微鏡、X線結晶構造解析
実験データによるシミュレーション結果の検証から予測へ

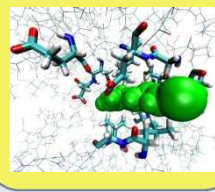
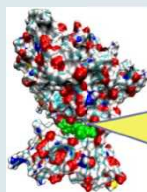
課題2 創薬応用シミュレーション

高効率・高精度の超並列自由エネルギー計算方法を確立

・「京」の並列性能を最大限に活用するよう分子動力学演算カーネルを改良しMP-CAFEE法の高効率化に成功

新規設計でガン標的タンパク質に対するヒット化合物を発見

・ガンの治療標的タンパク質に対してフラグメント法で設計した270化合物の結合自由エネルギー計算を実施し、ヒット化合物を得た。



独創性・優位性

高精度結合自由エネルギー計算(1kcal/molの精度を実現; 従来は高々5kcal/mol程度)を「京」で**高速**に実施し得る**MP-CAFEE法**は、**スーパーコンピュータ創薬**を実現しつつある



成果の利活用

製薬企業とのコラボレーションによる
創薬プロセスの加速

大学・企業へのMP-CAFEE法の普及

(4) これまでの成果内容、成果の利活用、独創性・優位性②

課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

①心臓・心筋梗塞のマルチスケールシミュレーション

タンパク分子レベルの異常が心臓の拍出量に与える影響の評価に成功

血小板内部の生化学反応を取り入れた抗血小板薬の薬効評価に成功

②パーキンソン病の階層統合シミュレーション

小型霊長類の脳サイズに匹敵する世界最大の脳シミュレーションに成功

パーキンソン病の病態を再現する大脳基底核モデルのシミュレーションに成功

独創性・優位性

「京」のキラアプリの連成による研究

【UT-HEART】世界初の分子からの3階層統合の心臓シミュレータ

【EX-THROM】世界最速の構造流体連成計算による血栓形成シミュレータ

【NEST】世界最大シミュレーションを可能にする脳シミュレータ



成果の利活用

医療現場、病院とのコラボレーション
東大医学部、東海大医学部 等 医療応用へ

課題4 大規模生命データ解析

①がんのシステム異常の網羅的解析とその応用

600種のがん細胞に対する100種の薬剤応答から402億個の遺伝子因果関係を抽出

世界最大規模で、がん細胞と抗がん耐性・感受性の織りなす遺伝子ネットワークの多様性が網羅的に解明

②脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用

寒冷刺激によって白色脂肪細胞から分化したベージュ脂肪細胞の遺伝子ネットワークを1万遺伝子規模での解析に成功

熱産生(肥満解消)の鍵となる遺伝子を惹起する新たなパスウェイを発見

③次世代シーケンサーデータ解析システムの開発とメタゲノムへの応用

ヒト口腔内微生物叢のメタゲノムデータの解析に成功

口腔内9部位での機能分子の分布の違いが解明され、機能の観点から口腔細菌の分布状態全体を世界で初めて解明

独創性・優位性

世界に類のない大規模遺伝子ネットワーク解析
(従来の数百倍)を100以上「京」で実現
超高速入出力を可能とするアプリケーション



成果の利活用

実験情報生産現場・医療現場との
コラボレーション

国際がんゲノムコンソーシアム、
脂肪細胞プロジェクト
名大医学部、京大医学部、九大病院等

医療応用へ