

事後評価に係る各戦略分野の報告書

分野 1 予測する生命科学・医療および創薬基盤

分野 2 新物質・エネルギー創成

分野 3 防災・減災に資する地球変動予測

分野 4 次世代ものづくり

分野 5 物質と宇宙の起源と構造

事後評価に係る報告書

戦略分野名： HPCI 戦略プログラム
分野1

予測する生命科学・医療および創薬基盤

平成28年2月26日

分野1 統括責任者

国立研究開発法人 理化学研究所

HPCI 計算生命科学推進プログラム

柳田敏雄

目次

1. 戦略分野概要	1
2. 研究開発目標	2
I. 研究開発課題	2
II. 計算科学技術推進体制構築	6
3. 課題の達成状況等	8
(1) 研究開発目標の達成状況等について	8
①研究開発計画（平成28年2月1日時点）	8
I. 研究開発課題	8
II. 計算科学技術推進体制構築	12
②研究開発目標及び研究開発計画の変更理由と対応	13
③目標達成状況（平成28年2月1日時点）	26
I. 研究開発課題	26
II. 計算科学技術推進体制構築	28
④中間評価等指摘事項への対応	30
⑤研究開発成果（平成28年2月1日時点）	32
I. 研究開発課題	32
I-1 研究開発課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション	32
I-2 研究開発課題2：創薬応用シミュレーション	40
I-3 研究開発課題3：予測医療に向けた階層統合シミュレーション	45
I-4 研究開発課題4：大規模生命データ解析	57
II. 計算科学技術推進体制構築	66
II-1 計算機資源の効率的マネジメント	66
II-2 「京」およびHPCI利用に際しての研究支援	68
II-3 人材育成	70
II-4 人的ネットワークの形成	78
II-5 研究成果の普及	82
II-6 分野を超えた取組の推進	86
II-7 プロジェクトの総合的推進	92
⑥独創性・優位性について	93
(2) 研究開発体制について	97

(3) 成果の利活用について ----- 1 0 3

4. 今後の展望 ----- 1 0 5

別添

参考資料1 成果発表等一覧

参考資料2 中間評価指摘事項への対応状況

課題名: 予測する生命科学・医療および創薬基盤

1. 戦略分野概要

(1) 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」

「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」

高性能大規模スーパーコンピュータによる
新たな生命現象の理解と
それを応用した新薬の開発支援

ゲノムから生体高分子の挙動解析へ
更に細胞・組織の動的解析へ



計算生命科学で健康社会の基盤づくり

「京」コンピュータにより生命科学を予測科学へ進化させ、日本を支える基盤科学を創出し、それにより医療開発・創薬支援などの健康医療開発を劇的に加速・効率化することが本戦略研究の目的である。

現在、一分子計測技術、質量分析技術、次世代シーケンサーやX線自由電子レーザー(XFEL)など生命科学に応用可能な先端的な計測手法が次々と開発されており、生命科学の定量化が急速に進展している。これらの計測手法を基盤として、生命システムを物理・化学的な系として量的に記述し、その振る舞いを計算機により予測することが可能になってきた。本プロジェクト期間における重要な課題は、「生命のより精密な、説明能力の高い予測可能なモデル化」である。本戦略目標では、ペタフロップス級のスーパーコンピュータの演算能力を用いて初めて可能となる大規模シミュレーションと最先端計測により産出される大量データの計算科学的解析を通して、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、その予測を創薬や医療などのデザインに応用する。

具体的な課題として、創薬と予測医療という2つの重要な応用、また生命科学で重要性が拡大し続けている計測データ(細胞内の動態、次世代シーケンサー)の解析と研究から、以下の4つの研究課題に取り組む。

- 1) 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション
- 2) 創薬応用シミュレーション
- 3) 予測医療に向けた階層統合シミュレーション
- 4) 大規模生命データ解析

2. 研究開発目標

1) 研究開発課題 1: 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

現在標準的に行われている「単一タンパク質の分子動力学」から「細胞まるごとシミュレーション」に至る必要なステップとして、「細胞環境を露わに考慮した分子の動力学（細胞内分子ダイナミクス）」を実現する。それにより、細胞環境でのタンパク質やDNAの構造とダイナミクス、機能の理解と予測に貢献することを目指す。2つのサブ課題を設定した。それぞれの開発目標は以下のとおりである。

- ① 細胞環境を考慮した信号伝達経路のモデリング：細胞環境の重要な要素の一つである分子混雑に注目し、分子混雑環境が蛋白質のダイナミクス、安定性、水和、分子認識などに与える影響を明らかにする。さらに、EGF 信号伝達経路における MEK/ERK の反応が分子混雑によって影響を受けることが明らかになっているためこの分子機構の解明を目指す。これらの目的のために、混雑状態の NMR、In cell NMR、信号伝達に関する生化学や一分子実験などと連携する。一分子粒度から粗視化、全原子、QM/MM モデルを用いたマルチスケールシミュレーションの基盤を築く。
- ② 核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構：DNA が遺伝情報を収納し、機能発現するヌクレオソームやクロマチンなどの機能単位に注目し、ヌクレオソームのダイナミクス、二量体や三量体の構造、ヌクレオソーム多量体がクロマチンを構成する分子機構などについて粗視化分子モデルと全原子分子モデルを用いた自由エネルギー計算法によって解明する。さらに、DNA の修飾や変異の影響を定量的に予測可能にし、構造とダイナミクスの新しい観点から、エピジェネティクスを理解し予測していく。

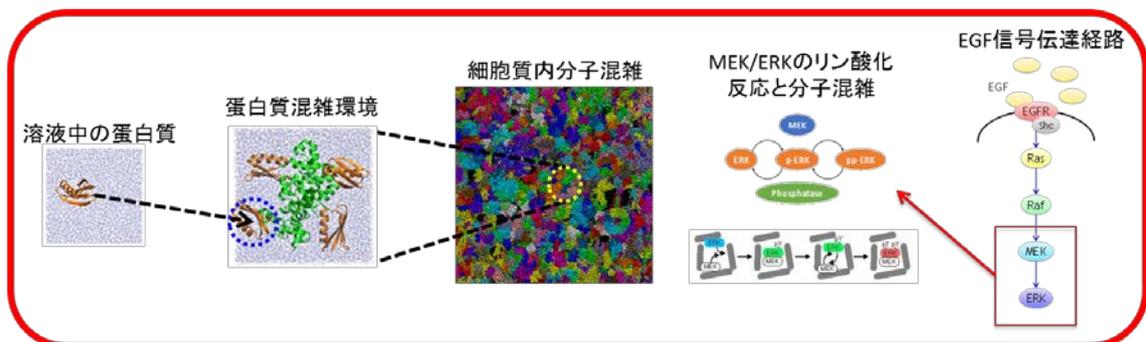


図 1 細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング

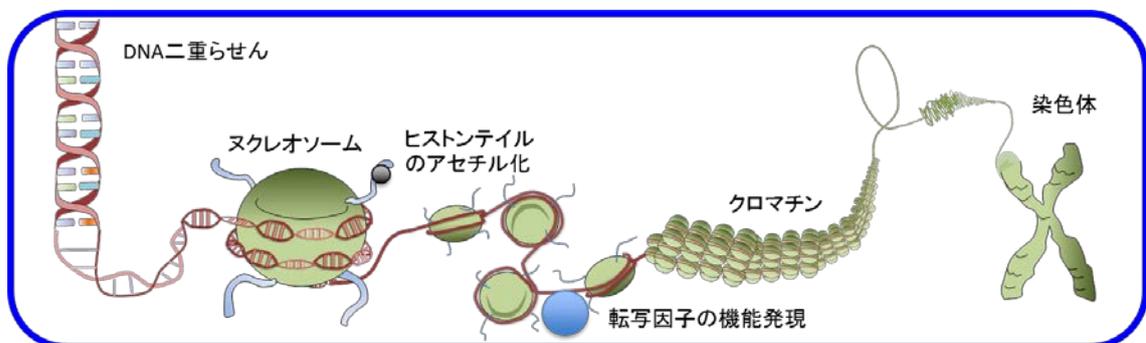


図 2 ヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構

2) 研究開発課題 2: 創薬応用シミュレーション

新しい治療医薬品が待望されている標的タンパク質に十分な強度で結合する薬候補化合物をフラグメント最適化法で設計し、従来の計算法では 5kcal/mol 以上の誤差があった化合物と標的タンパク質の結合自由エネルギーを、MP-CAFEE 法を用いて 1kcal/mol 以下の精度で求めて、新規の薬候補化合物のスーパーコンピュータによる設計と活性予測を可能にする。実験グループと連携して設計した化合物を実際に合成し化学・細胞アッセイを行い、平成 27 年度末には実際の薬開発における京コンピュータを用いた新薬設計方法の有用性を実証する。



図 3 創薬プロセス全体と計算創薬で取り組む部分の関係

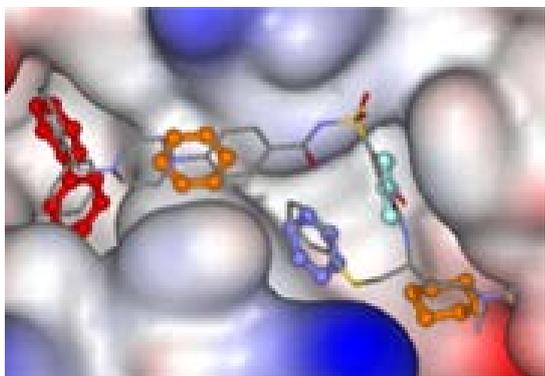


図 4 フラグメント最適化(OPMF)法

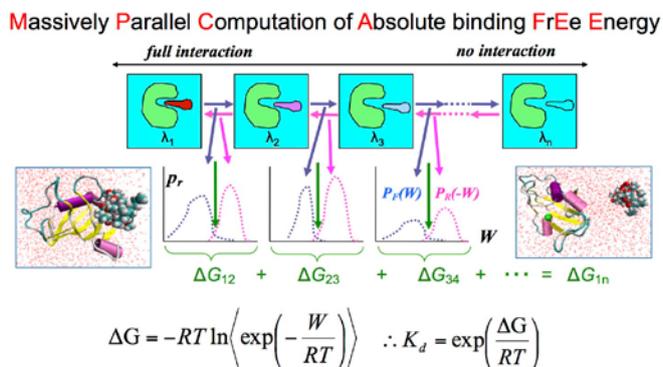


図 5 超並列結合自由エネルギー(MP-CAFEE)計算法

3) 研究開発課題 3: 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

神経系を介して筋骨格系と循環器系のシミュレータを接合することにより、幅広い疾患に展開できる統合シミュレータの基盤ソフトの構築を目指す。

本研究課題の範囲内では、心臓部分については、心筋細胞内のサルコメアレベルの分子運動から心臓全体までの3階層統合を達成し、狭心症、心筋梗塞、肥大型心筋症、微小血管障害による心機能異常など、様々な疾患に対して分子生物学の知見と巨視的な病態を結びつけた階層統合シミュレーションを実施し、疾患メカニズムの解明、治療法の検討などを行うためのツール開発を行う。

また、運動機能障害については、パーキンソン病のような、脳神経系のモデルが困難な系に対して、神経細胞レベルからの物質輸送・シグナル伝達の影響を考慮した脳神経系を伴う全身統合シミュレーションを実施することにより、そのメカニズムの解明と治療法の検討を行ない、例えば、従来だと、ドーパミンが足りないから注ぎ足す、過活動になるから電気刺激で抑える、といった定性的思考による対症療法を行ってきた系に対して、個々の患者の症状や運動テストのデータから、神経回路の各要素の変性の進行度を多次元のパラメータとして推定して、それをもとに投薬と電気刺激のコンビネーションなど最適な処方予測していくためのツールを開発する。

以上により開発されたシミュレータは個々の疾患の事例を介して、循環器系、脳神経系、筋骨格系の階層統合を目指すものであり、短期的には臨床応用、長期的には生命そのものの理解につながるような階層統合シミュレータを作り上げていく。

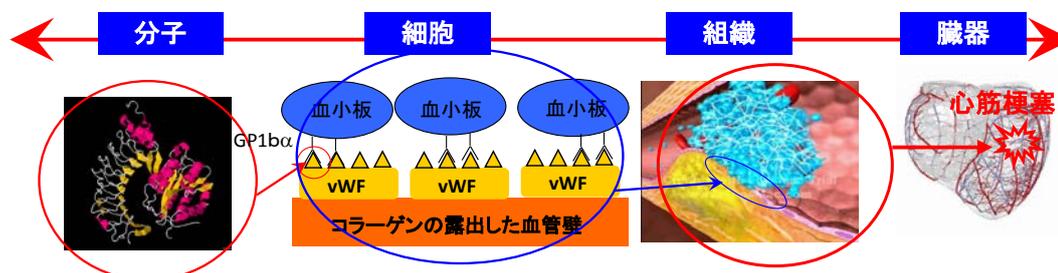


図 6 心筋梗塞の階層統合モデリング

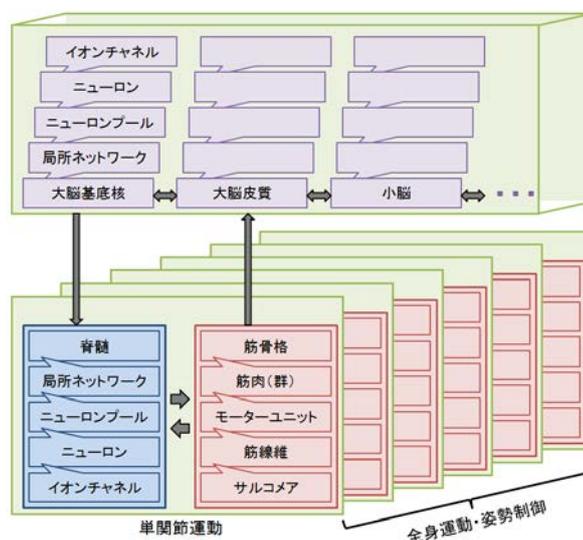


図 7 パーキンソン病の再現に向けた脳神経系-筋骨格系階層統合モデリング

4) 研究開発課題 4: 大規模生命データ解析

最終的に課題4で実施している研究成果を統合し、次の3つの目標を達成する。

(1) 個々人のがんの分子病態システムや薬の作用点や副作用の原因パスウェイを明らかにすることが可能になり、また脂肪細胞などの正常な細胞分化が環境要因などの刺激により動作するプログラムの解明に貢献し、生活習慣病の改善や予防、がんという極めて複雑なシステム異常を背景とする病気への挑戦の道を拓く。

(2) 生体内分子、化合物、環境因子などが織りなす病態・生命プログラム及びその多様性を捉える技術を開発・応用することで、薬効・副作用予測、毒性の原因の推定、薬剤耐性遺伝子や創薬ターゲット探索などにブレークスルーを喚起する。

(3) 個別化医療の基礎となる診断技術、オーダーメイド投薬、予後予測などの応用に貢献する。

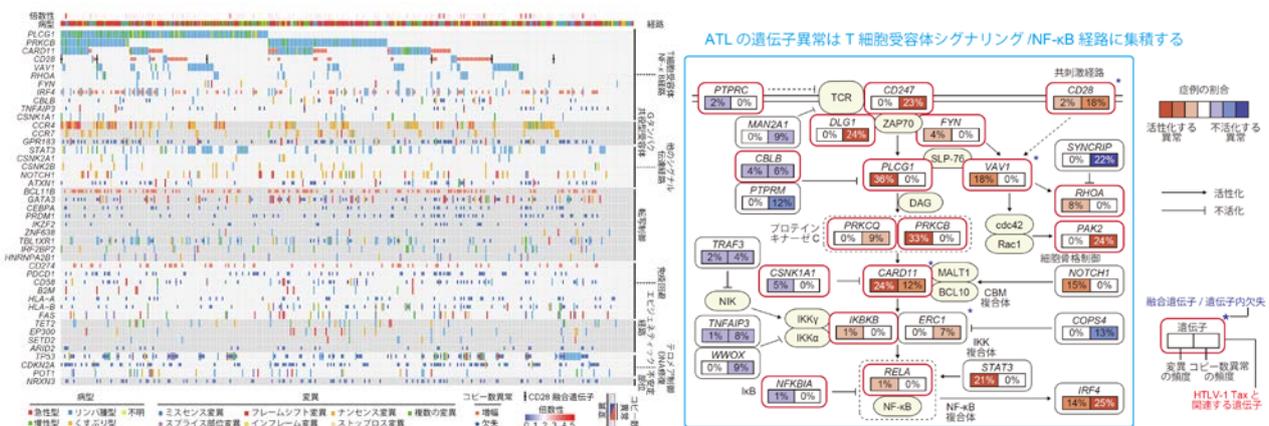


図 8 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)のシステム異常の全貌解明

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)のシステム異常の全貌を解明。過去最大規模の 426 例の ATL 検体に対して、全ゲノム解析、全エクソン解析、全トランスクリプトーム解析、コピー数の解析、DNA メチル化解析を行い、データ解析により計 50 個の遺伝子に有意に変異が認められ【図右】、ATL の遺伝子異常が T 細胞受容体シグナリング/NF-κB 経路に集積していることを解明【図左】(Nature Genetics 2015 に発表)。新規治療薬剤の開発に向けた標的を発見。「京」の威力を象徴する世界トップの成果。

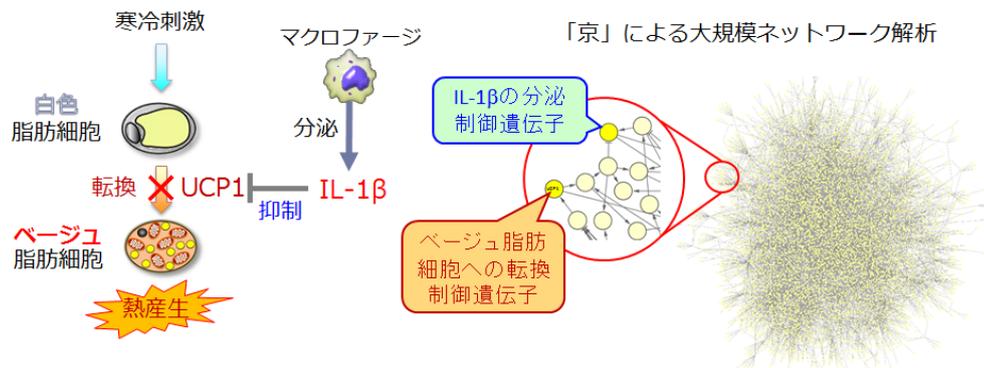


図 9 脂肪細胞組織の刺激応答の大規模生体分子ネットワーク解析

白色脂肪細胞が、寒冷刺激により大量の熱を産生するベージュ脂肪細胞に転換する過程で働く約 1 万個の遺伝子の制御ネットワークを「京」で解析。その結果、全く異なった生命現象がネットワークで初めてつながり、マクロファージが分泌する生理活性物質 IL-1β が熱産生を行うベージュ細胞への転換を抑制することを発見(Cytokine 2016 に発表)。アンチメタボへの期待が膨らむ。

II. 計算科学技術推進体制構築

1) 計算資源の効率的マネジメント

分野の研究者が、次世代スパコン「京」を中核とする HPCI を最大限活用し画期的な成果を創出のために、研究開発課題の進捗評価や見直しによる「京」の計算資源配分の実施や、HPCI 環境を効果的に利用するための計算機環境を整備、運用するためのマネジメント体制を構築する。また、関連する多くの研究者(含む、医療、製薬関連企業等の研究者)が京コンピュータを中心とする HPCI 環境を効果的に利用するために必要とされる計算機環境を整備・運用する。整備・運用方針は、運営委員会等で検討の上で決定する。

2) 「京」および HPCI 利用に際しての研究支援

京コンピュータの利用を効果的に進めるため、高度化推進とユーザー支援を行う。京コンピュータの利用に際しては高度な並列プログラミング技術やノウハウが必要であり、計算科学研究機構や他の戦略分野との連携は必須である。そのため、計算科学研究機構を本拠地とし、研究支援要員の配備・活用を行う。また、高度な HPCI 環境を使いこなす人材(開発者および利用者)を創出する一環として、計算科学研究機構、他の戦略分野、「次世代生命体統合シミュレーションの研究開発(プロジェクト)」等とも連携し、並列化プログラミングやソフトウェア利用法について講習会やセミナーを開催する。

3) 人材育成

生命科学分野において高度な計算科学技術環境を使いこなせる人材の創出を行うための拠点形成の一翼を担う。そのため、高等学校、大学、大学院において特別講義や授業等へ参画できる仕組み作りと教育者の育成を行う。また、拠点となる大学等研究機関を核に、学生、大学院生、製薬企業研究者などの社会人を対象に、継続的に人材育成を行える仕組みを構築する。

4) 人的ネットワークの形成

広く生命科学(分子生物学、細胞生物学、生物物理学、薬学、医用工学、バイオインフォマテイクス等)のコミュニティに、HPCI 環境での計算生命科学を理解してもらうため、国内外の各種関連学会でシンポジウム(2回程度/年度)やポスター発表を行っていく。また、全国の研究者の協力を得て、地域ごとに計算生命科学のシンポジウム、セミナー等(5回程度/年度)を開催していく。平成24年度に戦略分野1に導入した SCLS(京互換機)計算機システムの利用公募を年3回の割合で全国の生命科学研究者、技術者を対象に実施し、HPCI の活用を促進させる。また、利用者を対象とした講習会も行う。

5) 研究成果の普及

国内外の研究者と産業界や国民に対し、戦略分野1の研究開発への理解を深めてもらうためにホームページ、研究者向けと一般向けの紹介冊子、ニューズレターにて研究成果の紹介、および情報の発信を行っていく。また、学会におけるシンポジウムの開催や発表・展示・セミナー活動を通し、研究開発の成果などの情報発信をする。特にホームページでは、次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの一部を SCLS(京互換機)計算システムに移植したソフトウェアと戦略分野1のソフトウェアを公開し、生命科学の研究者・技術者への活用を図ってい

く。さらに、製薬企業の研究者、技術者および医療従事者を対象としたシンポジウム、または「京」を中核とする HPCI の紹介と利用ニーズを高めることを目的とした会合を年 2 回程度実施する。製薬企業や医療機関との連携を進め、研究成果の産業化、利活用の支援を H24 年度に引き続き実施する。

6) 分野を超えた取組の推進

高度な計算科学技術環境を使いこなせる人材を育成するため、計算科学研究機構や他の戦略分野と連携し、並列化プログラミングやソフトウェアの利用法についての講習会等を開催する。

また、他の戦略分野や計算科学研究機構との連携のもと、相互の技術交流を図るためのシンポジウムや HPCI 戦略プログラム合同研究会等を年 2 回程度開催する。研究成果の普及についても他の戦略分野や計算科学研究機構と連携を図り促進を行う。

3. 課題の達成状況等

(1) 研究開発目標の達成状況等について

① 研究開発計画(平成 28 年 2 月 1 日時点)

I. 研究開発課題

1) 研究開発課題 1: 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング					
(1-1) 細胞内分子混雑 【杉田有治(理研)】 【太田元規(名大)】		分子混雑環境での水和変化	分子混雑のモデリングと、リン酸化反応		
(1-2) 信号伝達経路全体モデリング【高橋恒一(理研)】		「京」への最適化と並列化	細胞環境を含む信号伝達経路全体		
(1-3) 反応自由エネルギー解析【林重彦(京大)】			QM/MM の京での高度化		細胞内リン酸化
(1-4) リン酸化複合体 【高田彰二(京大)】			ERK・MEK 複合体構造	分子混雑の影響	
(1-5) シミュレーション解析法 【太田元規(名大)】		シミュレーション解析法の開発			
(2) 核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構					
(2-1) ヌクレオソーム 【河野秀俊(原子力機構)】		結合自由エネルギー解析	ヌクレオソームのダイナミクスと機能解析		
(2-2) クロマチン 【高田彰二(京大)】			クロマチンのモデリング	DNA 情報検索	
(2-3) 核内 DNA 結合蛋白質 【池口満徳(横市大)】			プログラム高度化	MD/SAXS のシミュレーション	
(2-4) 転写調節因子 【石谷隆一郎(東大)】			転写因子の機能解析		
(3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送					
(3-1) 膜輸送体の分子動力学シミュレーション 【杉田有治(理研)】 【石谷隆一郎(東大)】		膜タンパク質ダイナミクス			

平成25年度以降、テーマを集約し、「(3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送」の成果を平成24年度まででとりまとめ、その成果、資源を活用し、他の課題を強化することとした。これにともない、太田(名大)が杉田(理研)チームの研究協力者として活動し、石谷(東大)は平成25年度(2)の中で活動し、成果をとりまとめることとなった。

また、グランドチャレンジ(ライフ)が平成24年度末で終了したのに伴い、林(京大)、高田(京大)、池口(横浜市大)らが本格的に戦略分野に参入した。

2) 研究開発課題 2: 創薬応用シミュレーション

研究開発項目及び小項目	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度
(1) 創薬応用シミュレーション 【藤谷秀章(東大)】					
(1-1) MP-CAFEE の高効率化		移植	ハイブリッド並列 専用アセンブラーコード	超大規模計算	
(1-2) AMBER 高速化 【沖本憲明(理研)】		ハイブリッド並列			
(1-3) 新薬設計標的			エピゲノム創薬		
			水溶性タンパク質(kinase、protease など)		
			膜タンパク質(GPCR など)		
			バイオ医薬品(抗体など)		
(2) 柔らかい標的たんぱく質に対する薬剤探索手法の開発 【沖本憲明(理研)】		薬剤探索手法の開発			

平成25年度以降、テーマを集約し、赤字部分「(1-2) AMBER 高速化」と「(2) 柔らかい標的たんぱく質に対する薬剤探索手法の開発」の成果を平成24年度まででとりまとめ、その成果および資源を他の研究開発項目の目標達成のため、活用することとした。

3) 研究開発課題 3: 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション 【高木周(東大)】 【後藤信哉(東海大)】	GCプログラム:血血小板吸着シミュレーション				
		フローチャンバー実験と同寸法での血血小板粘着シミュレーションの実施と現象の解明			
				抗血小板薬の薬効評価に向けたシミュレーション	
(2) 心疾患の治療法・薬効評価のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション 【久田敏明(東大)】	GCプログラム: UT-HEARTシミュレーション				
			分子生物学を取り込んだマルチスケールマルチフィジックス心臓シミュレーション		
(3) 神経疾患による運動機能障害解明のための全身筋骨格-神経系統統合シミュレーション 【中村仁彦(東大)】 【銅谷賢治(OIST)】 【高木周(東大)】 【野村泰伸(阪大)】		体積効果を考慮した全身筋骨格-神経系のモデリング			
				「京」上でのシミュレーション	
			大規模脊髄神経回路モデルの構築とシステム同定	生理学的パラメータの同定	
		筋繊維レベルからのマルチスケール骨格筋シミュレータの構築			
		パーキンソン病固縮・振戦のモデリング	固縮・振戦のシミュレーション		
		神経シミュレータ NEST によるパーキンソン病脳モデルの構築	NEST によるパーキンソン病の運動機能破綻モデリングと筋骨格系との連成シミュレーション		
			パーキンソン病患者の運動データに基づくモデリング		

「(1) 心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション」に関して、当初、凝固プロセスのモデリングも研究対象としており、構築されたモデルを用いて UT-Heart の冠循環系への導入を検討していた。しかし、研究初期の段階で、実験とシミュレーション結果を相補的・統合的に用いることにより、抗血小板薬の薬効を精緻に評価できる新たな方法を考案し、従来の知見からは簡単には説明できないデータの取得に成功した。また、中間評価においても実験との連携による体制強化と成果の具体化が求められ、「抗血小板薬の薬効評価に向けたシミュレーション」の方向に研究を集中させた。

4) 研究開発課題 4: 大規模生命データ解析

研究開発項目 及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	研究開発項目 及び小項目	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 大規模ゲノムデータ解析		がん最尤法系統樹プログラム開発 【五條堀孝(遺伝研)】	(1) 大規模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用		大規模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用 【宮野悟(東大)】	
(2) 大規模生命ネットワーク解析	シードネットワークソフトウェアの開発、及び脂肪細胞分化ネットワーク 【松田秀雄(阪大)】	ゲノム・チャレンジ(遺伝子ネットワーク) 【宮野悟(東大)】	(2) 大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用		大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用 【松田秀雄(阪大)】	
(3) 次世代シーケンサーデータの大規模・超高速解析の基盤構築		網羅的 RNA 相互作用予測 【浅井潔(産総研)】	(3) 次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発、エピゲノム、がんゲノム解析への応用		次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発とメタゲノム解析への応用 【秋山泰(東工大) 宮野悟(東大)】	

平成25年度以降テーマを集約し、より医療・創薬に資する成果目標とするため、研究開発項目を以下のように改めた。

【平成24年度まで】

- (1) 大規模ゲノムデータ解析
- (2) 大規模生命ネットワーク解析
- (3) 次世代シーケンサーデータの大規模・超高速解析の基盤構築

【平成25年度から】

- (1) 大規模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用
- (2) 大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用
- (3) 次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発、エピゲノム、がんゲノム解析への応用

また、中間評価(平成25年12月)を踏まえ、実験との連携を強化するため、以下の変更を行った。

- (3) 次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発とメタゲノム解析への応用

II. 計算科学技術推進体制構築

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 計算資源の効率的なマネジメント					
(1-1)「京」の効率的・効果的な資源配分			アプリケーションの進捗に合わせた効率的な資源配分		
(1-2)計算機環境の整備、運用支援	ストレージの導入		SCLS 計算機システムの運用 (人的ネットワークの形成、およびグラッド・チャレンジ・ライフも含めた研究成果の普及の基幹マシとしていく)		
	SCLS 計算機システムの導入				
(2) 「京」および HPCI 利用に際しての研究支援					
(2-1) 「京」の高度化支援		アプリケーションの大規模並列、大規模データへのサポート等			
(2-2) 利用者育成支援		講習会、開発者会議等を年 2 回程度開催			
(3) 人材育成		大学および研究機関での受講者数 100 名/年、単位取得者数 10 名/年			
		全国の高校を対象としたアウトリーチ活動（講義など）2 回/年			
		海外との連携			
(4) 人的ネットワークの形成		シンポジウム、学会発表 5 回/年			
		全国の研究者から SCLS 計算機の利用研究課題の公募と利用拡大			
(5) 研究成果の普及		ホームページ運営・管理			
		研究者向けプログラム紹介冊子の発行(1 回/年)/Newsletter の発刊(2 回/年)			
		一般向けプログラム紹介冊子の発行 (1 回/年)			
		製薬企業の研究者、技術者および医療機関従事者を対象としたシンポジウムの開催 (2 回/年)			
		製薬企業や医療機関との共同研究およびソフトウェア（研究成果）の普及			
(6) 分野を超えた取組の推進		HPCI 戦略プログラム合同研究会 (2 回/年)			
		他の戦略分野との共同研究等の実施			

②研究開発目標及び研究開発計画の変更理由と対応

変更する事項	変更理由	対応	変更時期
「1）研究開発課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション」に関する目標の変更	平成25年度以降、テーマを集約し、「(3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送」の成果を平成24年度まででとりまとめ、その成果、資源を活用し、他の課題を強化することとした。	「③膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送」を削除。	平成25年4月
「1）研究開発課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション」に関する計画の変更	上記、目標の変更のため	当初計画の以下の計画を平成24年度までとする。 (3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送 (3-1) 膜輸送体の分子動力学シミュレーション(杉田有治[理研]、石谷隆一郎[東大]) (3-2) 新規膜輸送タンパク質(池口満徳[横浜市大]) (3-3) QM/MM 自由エネルギー計算(林重彦[京大]) 以下の課題を平成25年度から追加し、強化する。 (1-3) 反応自由エネルギー解析(林重彦[京大]) (2-3) 核内DNA結合蛋白質(池口満徳[横浜市大]) (2-4) 転写調節因子(石谷隆一郎[東大])	平成25年4月
「1）研究開発課題1：細胞内分子ダイナミクスの	「2-4) 転写調節因子」平成25年度を以て一定の成果	(2-4) 転写調節因子(石谷隆一郎[東大])の平成	平成26年4月

シミュレーション」に関する計画の変更	が得られたため、とりまとめることとなった。	26年度以降の計画の削除。	
「2）研究開発課題2：創薬応用シミュレーション」に関する目標の変更	平成25年度以降、テーマを集約し、「(2) 柔らかい標的たんぱく質に対する薬剤探索手法の開発」の成果を平成24年度まででとりまとめ、その成果および資源を活用し、他の課題を強化することとした。	「3D-RISMに基づいたフラグメント探索方法を確立して、柔らかい標的部位を持つタンパク質の動的分子ドッキング方法を開発する。」を削除し、「創薬応用シミュレーション」の目標をより具体的なものとした。	平成25年4月
「2）研究開発課題2：創薬応用シミュレーション」に関する計画の変更	上記、目標の変更のため。	当初計画の以下の計画を平成24年度までとする。 (2) 柔らかい標的たんぱく質に対する薬剤探索手法の開発（沖本憲明[理研]） なお、平成25年度以降、上記の研究者は業務協力者として「(1) 創薬応用シミュレーション」の目標達成に協力することとなった。	平成25年4月
「3）研究開発課題3：予測医療に向けた階層統合シミュレーション」に関する目標の変更	階層を超えるために実験との連携を強化し、十分な検証を行うようにとの外部諮問委員会の指摘に対応するため。	実験との連携を強化して、目標をより明確化するため、以下の表現を修正した。 「また、運動機能障害については、・・・最適な処方を予測する」から 「また、運動機能障害については、・・・最適な処方を予測していくためのツールを開発する」に修正。	平成25年12月

<p>「3）研究開発課題3：予測医療に向けた階層統合シミュレーション」に関する計画の変更</p>	<p>「（1）心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション」に関して、当初、凝固プロセスのモデリングも研究対象としており、構築されたモデルを用いて UT-Heart の冠循環系への導入を検討していた。しかし、研究初期の段階で、実験とシミュレーション結果を相補的・統合的に用いることにより、抗血小板薬の薬効を精緻に評価できる新たな方法を考案し、従来知見からは簡単には説明できないデータの取得に成功した。また、中間評価においても実験との連携による体制強化と成果の具体化が求められ、「抗血小板薬の薬効評価に向けたシミュレーション」の方向に研究を集中させた。</p>	<p>研究項目を集約と修正。 （修正前） 「血栓形成2次凝集プロセス モデリング&シミュレーション」、「血液凝固のモデリング」、「凝固プロセスのシミュレーション」、「冠循環モデルとの連成手法開発」、「UT-Heart との連成による心筋梗塞シミュレーション」 （修正後） 「フローチャンバー実験と同寸法での血小板粘着シミュレーションの実施と現象の解明」、「抗血小板薬の薬効評価に向けたシミュレーション」</p>	<p>平成25年 12月</p>
<p>「4）研究開発課題4：大規模生命データ解析」に関する目標の変更</p>	<p>平成25年度以降テーマを集約し、より医療・創薬に資する成果目標とするため。</p>	<p>目標の中で「生物多様性の理解」の記述を改め、「がん、生活習慣病など」に集中した目標設定に改めた。</p>	<p>平成25年 4月</p>
<p>「4）研究開発課題4：大規模生命データ解析」に関する計画の変更</p>	<p>上記、目標の変更のため。</p>	<p>1. 研究開発項目を以下のように改めた。 【平成24年度まで】 (1) 大規模ゲノムデータ解析 (2) 大規模生命ネットワーク解析 (3) 次世代シーケンサーデータの大規模・超高速解析の基盤構築 【平成25年度から】 (1) 大規模データ解析</p>	<p>平成25年 4月</p>

		<p>によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用</p> <p>(2) 大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用</p> <p>(3) 次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発、エピゲノム、がんゲノム解析への応用</p> <p>2. テーマと資源の集中</p> <p>【平成24年度までのテーマ】</p> <p>「メタゲノム・比較ゲノム解析の研究」(五條堀孝[遺伝研])</p> <p>「RNA 相互作用予測技術の開発と転写物の網羅的情報解析」(浅井潔[産総研])</p> <p>【平成25年度から予定していたテーマのとりやめ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「個人のゲノムとオミックス量的形質を用いた関連解析と医療介入の予測、及びがんゲノム解析」(角田達彦[理研]) ・「生体分子ネットワークの時空間モデリング および予測のための生命体データ同化技術の開発」(樋口知之[統計研]) <p>なお、平成25年度以降、上記の研究者は業務協力者として「(1) 大規</p>	
--	--	---	--

		模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用」の目標達成に協力することとなった。	
「4）研究開発課題4：大規模生命データ解析」に関する計画の変更	中間評価を踏まえ、実験との連携の強化を行い、よりよい成果を上げるため、具体的な対象を変更した。	研究計画において以下を変更を行った。 (3) 次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発とメタゲノム解析への応用	平成26年 4月
「Ⅱ. 計算科学技術推進体制構築 6)分野を超えた取組の推進」に関する目標の修正。	HPCI 戦略プログラム合同研究会の終了に伴う修正。	HPCI 戦略プログラム合同研究会と開催回数の削除。	平成26年 4月

<参考>

・ 事業開始当初の研究開発目標

1) 研究開発課題 1: 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

① 原子粒度分子シミュレーションと分子粒度細胞シミュレーションを段階的に接続する粗視化モデルを開発し、細胞環境のタンパク質ダイナミクス、安定性、水和、分子認識に与える影響を明らかにすること。すなわち、In cell NMR が実現したように、In vivo の環境で始めて実現する生命現象を計算機中でも再現し、分子生物学者に必要な情報を提供できること、

② ヌクレオソームを構成するヒストンタンパク質の化学修飾、ヒストン変異体や DNA の化学修飾による遺伝子制御を理解するために、自由エネルギー計算法による定量的な解析を行い、修飾や変異の影響を定量的に予測可能にすること。これにより構造とダイナミクスの新しい観点から、エピジェネティクスを理解、予測していくこと。

③ 膜タンパク質の構造多型を接続できるマルチスケール分子動力学法を開発し、計算と実験の両面から「輸送反応サイクルまるごと」のモデリングを実現すること。これにより、疾患と関係するアミノ酸変異の影響、阻害剤によるダイナミクス変化などを予測可能にし、膜タンパク質をターゲットとする創薬デザインの実現に貢献すること。

2) 研究開発課題 2: 創薬応用シミュレーション

新しい治療医薬品が待望されている複数の標的タンパク質について、それらに十分な強度で結合する薬候補化合物を設計して、その設計技術の有用性を実験データと比較して検証する。また 3D-RISM に基づいたフラグメント探索方法を確立して、柔軟な標的部位を持つタンパク質の動的分子ドッキング方法を開発する。

3) 研究開発課題 3: 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

神経系を介して筋骨格系と循環器系のシミュレータを接合することにより、幅広い疾患に展開できる統合シミュレータの基盤ソフトの構築を目指す。

本研究課題の範囲内では、心臓部分については、心筋細胞内のサルコメアレベルの分子運動から心臓全体までの3階層統合を達成し、狭心症、心筋梗塞、肥大型心筋症、微小血管障害による心機能異常など、様々な疾患に対して分子生物学の知見と巨視的な病態を結びつけた階層統合シミュレーションを実施し、疾患メカニズムの解明、治療法の検討などを行うためのツール開発を行う。

また、運動機能障害については、パーキンソン病のような、脳神経系のモデルが困難な系に対して、神経細胞レベルからの物質輸送・シグナル伝達の影響を考慮した脳神経系を伴う全身統合シミュレーションを実施することにより、そのメカニズムの解明と治療法の検討を行ない、例えば、従来だと、ドーパミンが足りないから注ぎ足す、過活動になるから電気刺激で抑える、といった定性的思考による対症療法を行ってきた系に対して、個々の患者の症状や運動テストのデータから、神経回路の各要素の変性の進行度を多次元のパラメータとして推定して、それをもとに投薬と電気刺激のコンビネーションなど最適な処方予測する。

以上により開発されたシミュレータは個々の疾患の事例を介して、循環器系、脳神経系、筋骨格系の階層統合を目指すものであり、短期的には臨床応用、長期的には生命そのものの理解につながるような階層統合シミュレータを作り上げていく。

4) 研究開発課題 4: 大規模生命データ解析

(1) 比較ゲノム・メタゲノム解析・かんゲノム解析により、系統樹の再構築による進化の解明、新規微生物及びその新規遺伝子の発見、がんの個性の解明などに貢献し、がんなどの病気や生物多様性を理解するための生命科学を再構築する。

(2) 生体内分子、化合物、環境因子などが織りなす病態・生命プログラム及びその多様性を捉える技術を開発・応用することで、薬効・副作用予測、毒性の原因の推定、薬剤耐性遺伝子や創薬ターゲット探索などにブレークスルーを喚起する。

(3) 個別化医療の基礎となる診断技術、オーダーメイド投薬、予後予測などの技術を開発する。

・ 事業開始当初の研究開発計画

1) 研究開発課題 1: 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング					
(1-1) 細胞内分子混雑 【杉田有治(理研)】		分子混雑環境での水和変化	分子混雑のモデリングと、リン酸化反応		
(1-2) 信号伝達経路全体モデリング【高橋恒一(理研)】		「京」への最適化と並列化	細胞環境を含む信号伝達経路全体		
(1-3) リン酸化複合体 【高田彰二(京大)】			ERK・MEK 複合体構造	分子混雑の影響	
(1-4) シミュレーション解析法 【太田元規(名大)】		シミュレーション解析法の開発			
(2) 核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構					
(2-1) ヌクレオソーム 【河野秀俊(原子力機構)】		結合自由エネルギー解析	ヌクレオソームのダイナミクスと機能解析		
(2-2) クロマチン 【高田彰二(京大)】			クロマチンのモデリング	DNA 情報検索	
(3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送					
(3-1) 膜輸送体の分子動力学シミュレーション 【杉田有治(理研)】 【石谷隆一郎(東大)】		膜タンパク質ダイナミクス			
(3-2) 新規膜輸送タンパク質【池口満徳(横市大)】			新規膜輸送タンパク質		
(3-3) QM/MM 自由エネルギー計算 【林重彦(京大)】			QM/MM 自由エネルギー計算		

(注)テーマを集約し、赤字部分「(3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送」の成果を平成24年度まででとりまとめ、平成25年度その成果および資源を他の研究開発項目の目標達成のため、活用することとした。

2) 研究開発課題 2:創薬応用シミュレーション

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 創薬応用シミュレーション 【藤谷秀章(東大)】					
(1-1) MP-CAFEЕ の高効率化		移植	ハイブリッド並列 専用アセンブラーコード	超大規模計算	
(1-2) AMBER 高速化		ハイブリッド並列			
(1-3) 新薬設計標的			エピゲノム創薬		
			水溶性タンパク質(kinase、protease など)		
			膜タンパク質(GPCR など)		
(2) 柔らかい標的たんぱく質に対する薬剤探索手法の開発 【沖本憲明(理研)】			薬剤探索手法の開発	薬剤探索手法の検証と展開	

(注)テーマを集約し、赤字部分「(2)柔らかい標的たんぱく質に対する薬剤探索手法の開発」の成果を平成24年度まででとりまとめ、平成25年度その成果および資源を他の研究開発項目の目標達成のため、活用することとした。

4) 研究開発課題 4: 大規模生命データ解析

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 大規模ゲノムデータ解析 【五條堀孝(遺伝研)】		メタゲノム・比較ゲノム解析の研究			
【角田達彦(理研)】	[ゲノム・チャレンジ (がんゲノム)]		個人のゲノムとオミクス量的形質を用いた関連解析と医療介入の予測、及びがんゲノム解析		
(2) 大規模生命ネットワーク解析 【宮野悟(東大)】	[ゲノム・チャレンジ (遺伝子ネットワーク)]		大規模生体分子ネットワーク解析とシミュレーションによる薬効と副作用・毒性予測とそのシステム的原因の探索		
【松田秀雄(阪大)】		大規模な生体分子ネットワークの解析技術の開発			
【浅井潔(産総研)】		RNA 相互作用予測技術の開発と転写物の網羅的情報解析			
【樋口知之(統計研)】	[ゲノム・チャレンジ (データ同化)]		生体分子ネットワークの時空間モデリングおよび予測のための生命体データ同化技術の開発		
(3) 次世代シーケンサーデータの 大規模・超高速解析の基盤 構築 【秋山泰(東工大)】		次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発			

・中間評価時の研究開発計画

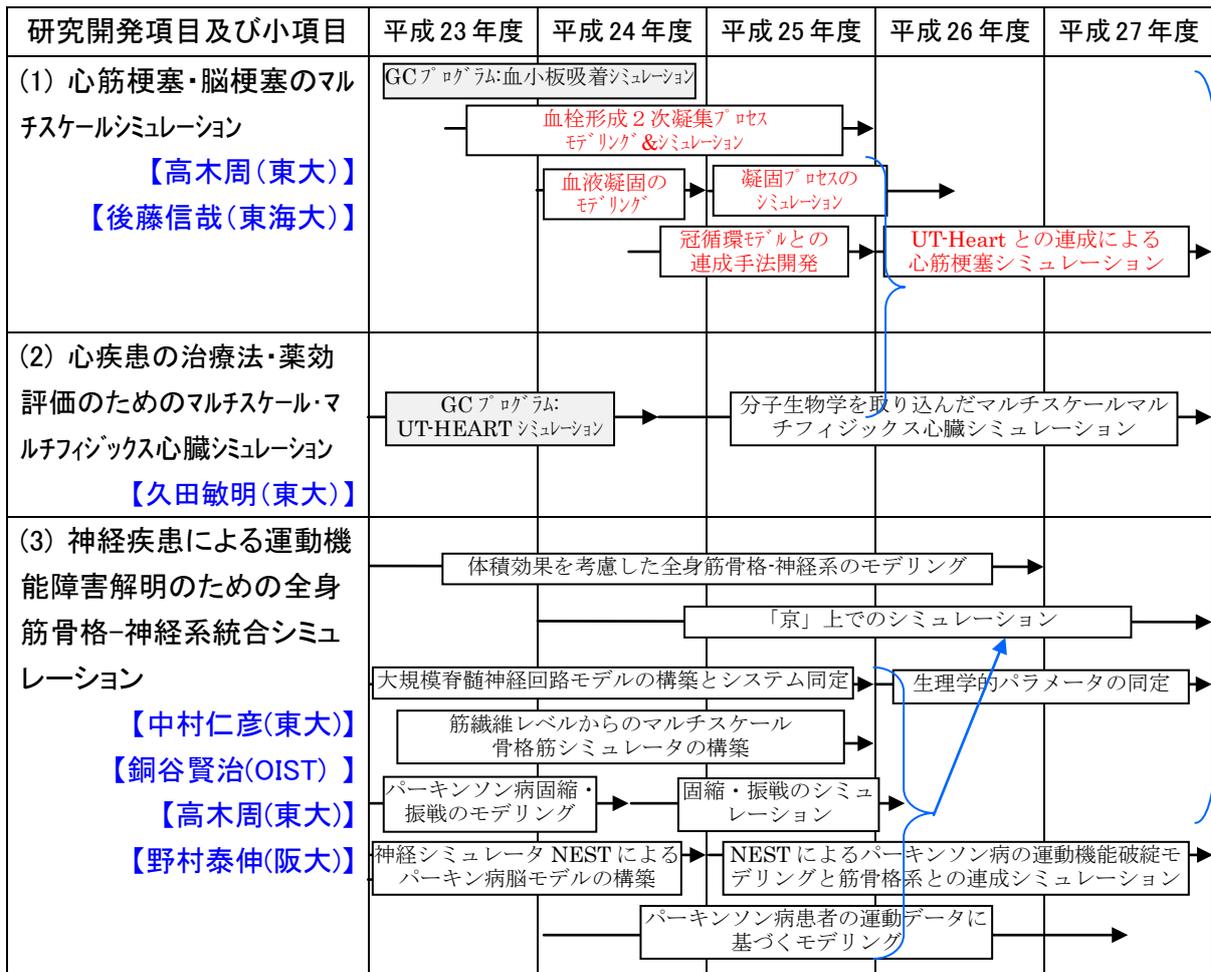
I. 研究開発課題

1) 研究開発課題 1: 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング					
(1-1) 細胞内分子混雑 【杉田有治(理研)】 【太田元規(名大)】		分子混雑環境での水和変化	分子混雑のモデリングと、リン酸化反応		
(1-2) 信号伝達経路全体モデリング【高橋恒一(理研)】		「京」への最適化と並列化	細胞環境を含む信号伝達経路全体		
(1-3) 反応自由エネルギー解析【林重彦(京大)】			QM/MMの京での高度化		細胞内リン酸化
(1-4) リン酸化複合体 【高田彰二(京大)】			ERK・MEK複合体構造	分子混雑の影響	
(1-5) シミュレーション解析法 【太田元規(名大)】		シミュレーション解析法の開発			
(2) 核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構					
(2-1) ヌクレオソーム 【河野秀俊(原子力機構)】		結合自由エネルギー解析	ヌクレオソームのダイナミクスと機能解析		
(2-2) クロマチン 【高田彰二(京大)】			クロマチンのモデリング	DNA情報検索	
(2-3) 核内DNA結合蛋白質 【池口満徳(横市大)】			プログラム高度化	MD/SAXSのシミュレーション	
(2-4) 転写調節因子 【石谷隆一郎(東大)】			転写因子の機能解析		
(3) 膜タンパク質による細胞膜を隔てた物質輸送					
(3-1) 膜輸送体の分子動力学シミュレーション 【杉田有治(理研)】 【石谷隆一郎(東大)】		膜タンパク質ダイナミクス			

※「(2-4) 転写調節因子」を平成25年度までとし成果を取りまとめ。

3) 研究開発課題 3: 予測医療に向けた階層統合シミュレーション



(注)「(1) 心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション」に関して、当初、凝固プロセスのモデリングも研究対象としており、構築されたモデルを用いて UT-Heart の冠循環系への導入を検討していた。しかし、研究初期の段階で、実験とシミュレーション結果を相補的・統合的に用いることにより、抗血小板薬の薬効を精緻に評価できる新たな方法を考案し、従来の知見からは簡単には説明できないデータの取得に成功した。また、中間評価においても実験との連携による体制強化と成果の具体化が求められ、「抗血小板薬の薬効評価に向けたシミュレーション」の方向に研究を集中させた。

4) 研究開発課題 4: 大規模生命データ解析

研究開発項目 及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	研究開発項目 及び小項目	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 大規模ゲノムデータ解析		がん最尤法系統樹プログラム開発 【五條堀孝(遺伝研)】	(1) 大規模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用		大規模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用 【宮野悟(東大)】	
(2) 大規模生命ネットワーク解析		シードネットワークソフトウェアの開発、及び脂肪細胞分化ネットワーク 【松田秀雄(阪大)】	(2) 大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用		大規模生体分子ネットワーク解析による脂肪細胞組織の刺激応答の網羅的解析とその応用 【松田秀雄(阪大)】	
(3) 次世代シーケンサーデータの大規模・超高速解析の基盤構築		網羅的 RNA 相互作用予測 【浅井潔(産総研)】	(3) 次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発、エピゲノム、がんゲノム解析への応用		次世代シーケンサーデータ解析のための情報処理システムの開発、 エピゲノム、がんゲノム 解析への応用 【秋山泰(東工大)】	

II. 計算科学技術推進体制構築

研究開発項目及び小項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
(1) 計算資源の効率的な マネジメント					
(1-1)「京」の効率的・効果 的な資源配分			→ アプリケーションの進捗に合わせた効率的な資源配分 →		
(1-2) 計算機環境の整備、 運用支援	→ ストレージの導入 →		→ SCLS 計算機システムの運用 (人的ネットワークの形成、および「ラット・チャレンジ・ライフ」 も含めた研究成果の普及の基幹マシとしていく) →		
(2) 「京」および HPCI 利用に 際しての研究支援					
(2-1) 「京」の高度化支援		→ アプリケーションの大規模並列、大規模データへのサポート等 →			
(2-2) 利用者育成支援		→ 講習会、開発者会議等を年 2 回程度開催 →			
(3) 人材育成		→ 大学および研究機関での受講者数 100 名/年、単位取得者数 10 名/年 →			
		→ 全国の高校を対象としたアウトリーチ活動（講義など）2 回/年 →			
			→ 海外との連携 →		
(4) 人的ネットワークの形 成		→ シンポジウム、学会発表 5 回/年 →			
			→ 全国の研究者から SCLS 計算機の 利用研究課題の公募と利用拡大 →		
(5) 研究成果の普及		→ ホームページ運営・管理 →			
		→ 研究者向けプログラム紹介冊子の発行(1 回/年)/Newsletter の発刊(2 回/年) →			
		→ 一般向けプログラム紹介冊子の発行 (1 回/年) →			
		→ 製薬企業の研究者、技術者および医療機関従事者を対象とした シンポジウムの開催 (2 回/年) →			
			→ 製薬企業や医療機関との共同研究および ソフトウェア (研究成果) の普及 →		
(6) 分野を超えた取組の推 進		→ HPCI 戦略プログラム合同研究会 (2 回/年) →			
		→ 他の戦略分野との共同研究等の実施 →			

③目標達成状況(平成 28 年 2 月 1 日時点)

I. 研究開発

研究開発項目	達成状況
(1) 課題 1:細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション	<p>「〇着実に達成」</p> <p>「京」以外では不可能な世界最大級の1億原子を含むバクテリア細胞質内分子混雑の全原子分子動力学に成功し、細胞内の分子混雑環境が蛋白質のダイナミクス、安定性、水和、分子認識などに与える影響などについて原子レベルでの解明につながる知見を得た。ヌクレオソーム、クロマチンの自由エネルギー計算もレプリカを並列化して初めて実現した超大規模計算であり、転写制御という重要な細胞機能に関する多くの知見を得た。</p> <p>また、粗視化分子モデルや一分子粒度モデルを併用することで、計算の規模ではなく、研究対象の規模の拡大と長時間の振る舞いのシミュレーションに成功した。さらに、実験とシミュレーションを組み合わせるために、MD/SAXS法を提案し、X線溶液散乱プロファイルを利用することで溶液中のヌクレオソームの構造を正確に予測した。</p> <p>以上をまとめると、京を用いた分子動力学計算の大規模化と自由エネルギー計算による定量的な評価、全原子と粗視化モデルの利点を組み合わせたマルチスケールシミュレーション、さらに実験と計算のタイトな連携を実現し、生体分子シミュレーションの可能性を大きく広げる結果となった。</p>
(2) 課題 2:創薬応用シミュレーション	<p>「〇着実に達成」</p> <p>標的タンパク質と薬候補化合物の安定構造を分子動力学計算で求めた後に、「京」上でMP-CAFEE法を用いて1kcal/molの精度で結合自由エネルギーを計算する事が可能となり、ガン治療標的キナーゼで薬理活性が高い化合物を発見することができた。さらにバイオ医薬品(抗体医薬品)の設計も行い、どちらも前臨床試験を実施中である。</p> <p>疾患治療標的タンパク質に結合する薬候補化合物をフラグメント最適化法で設計し、分子動力学計算で標的タンパク質との結合構造の安定性を調べて、「京」上でMP-CAFEE法を用いて結合自由エネルギーを計算した。この計算データから新薬として市場価値がありそうな新規化合物を選択して合成を行いウェット実験でその薬理活性を測定した。その結果、計算値と実験値の誤差が1kcal/mol以内に収まる事を確認すると共に、ガン治療標的キナーゼで薬理活性が高い化合物を発見した。平成26年10月より連携する製薬企業でこの化合物に対する動物実験を進めている。</p> <p>バイオ医薬品ではマウス抗体のヒト型化と結合力を増強する為のアミノ酸置換を設計し、平成26年末より先端研で動物実験を進めている。この様に二つの創薬標的の薬設計で分子動力学計算の有用性を示した。また応用面だけではなく、抗原に抗体が結合する時にCDRループが大きな構造変化を起こすメカニズムや、抗原抗体反応で測定されるエントロピーとエンタルピーの変化の起源を突き止めて、どの様な要素が抗原と抗体の結合強度に影響しているかを明らかにした。</p>

<p>(3) 課題 3: 予測医療に向けた階層統合シミュレーション</p>	<p>「◎大幅に達成」</p> <p>マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart は、分子から細胞、心臓全体までの3階層統合シミュレーションに世界で初めて成功し、現在、臨床データを用いた病態予測の段階に進んでいる。また、脳神経系シミュレータと筋骨格系のシミュレータと統合し、全身の脳神経-筋骨格系統合モデルを構築。パーキンソン病で見られる脳波の振動の再現することに成功している。</p> <p>マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart は、サルコメアレベルから心筋細胞、心臓全体までの3階層統合シミュレーションに世界で初めて成功し、計算科学の分野に大きなインパクトを与えた。このシミュレータはすでに臨床データを用いた病態予測の段階に入っており、小児先天性心疾患の手術後の予測が精度よく行えることなどが臨床結果との比較で示されている。</p> <p>脳神経系シミュレータ NEST は、「京」上で 17 億 3,000 万個の神経細胞、10 兆 4,000 億個のシナプス結合を有する世界最大の神経ネットワークシミュレーションに成功。この NEST を筋骨格系のシミュレータと統合し、全身の脳神経-筋骨格系統合モデルを構築。パーキンソン病の脳モデルが振戦や固縮などの病態を引き起こすかどうかシミュレーションを実施し、パーキンソン病サルの実験で観測されている脳波の振動(15 ヘルツ: β バンド)を再現することに成功。そのシグナルが視床で約半分の周波数になり、大脳皮質、脊髄から筋線維へと伝わり、パーキンソン病特有の手の震え(振戦)に繋がることを発見した。</p>
<p>(4) 課題 4: 大規模生命データ解析</p>	<p>「◎大幅に達成」</p> <p>主ながん腫について多数のがん試料の薬剤に対する感受性・耐性データ等から、全遺伝子ネットワーク解析を実施し、個々人に対する感受性予測とバイオマーカー同定法を構築した。426 例の成人 T 細胞白血病・リンパ腫症例(ATL)データを網羅的に解析し、ATL のシステム異常の全貌を明らかにし、新規治療薬の開発に向けた標的を発見した。ヒトメタゲノム解析により、海外渡航歴がなくコレラ毒素 B ワクチン摂取歴もないが、コレラ毒素 B 抗体をもつ人の謎を解明した。大規模遺伝子ネットワーク解析により、マウスの白色脂肪細胞がアンチメタボ細胞へ変身する分子メカニズムの全容を解明した。</p> <p>サンガー研究所の Genomics of Drug Sensitivity in Cancer データは、主ながん腫について 700 以上のがん試料の遺伝子発現データと 138 の薬剤に対するそれぞれのがん試料の感受性・耐性を表す IC50 データを提供している。このデータから6万以上の全遺伝子を対象とした世界最大規模の遺伝子ネットワーク解析を実施し、世界最高精度の個別化抗がん剤投薬基盤を構築した(PLoS One 2014,2015)。ATL は西日本の風土病ともいわれ、これを過去最大規模で解析し(426 試料、内 48 試料は全ゲノム解析を実施)、ATL のゲノム、RNA、エピゲノム、ウイルス挿入等のシステム異常の</p>

	<p>全容が世界で初めて明らかになり、T 細胞受容体/NF-κB 経路の異常 (90%)や新規治療薬剤の開発に向けた標的を発見した(Nature Genetics 2015)。ヒト糞便メタゲノムの全ゲノム解析が 10 分以内に可能になったことで、コレラに対する交差抗原を誘導出来る常在菌の同定が急速に進み、これまで原因不明であったコレラ毒素 B 抗体をもつ人の謎を解明した(通常の 16s 解析では解明不可能)(論文準備中)。さらに、vivo 及び vitro データで、1 万遺伝子規模の遺伝子ネットワーク解析を実施し、IL-1β という炎症に関与する生理活性物質と熱産生のメカニズムが初めてつながり、白色脂肪細胞がアンチメタボ細胞へ変身する分子メカニズムの全容を解明した(Cytokine 2016)。</p>
--	--

II. 計算科学推進体制の構築

研究開発項目	達成状況
(1) 計算資源の効率的なマネジメント	<p>「〇着実に達成」</p> <p>適切なマネジメント体制を構築し、年度毎の重点化、月次での進捗管理等により、全期間を通じて計算資源を有効に活用し、「京」を最大限に活用した成果につなげることができた。</p> <p>また、「京」互換のSCLS計算機システムを整備することにより、大学や製薬関連企業等の研究者のHPCI環境への導入を実施した。</p>
(2) 「京」および HPCI 利用に際しての研究支援	<p>「〇着実に達成」</p> <p>計算科学研究機構や RIST が開催する運用懇談会やユーザブリーフィング等の会合に参加し、「京」を利用するための高度な並列プログラミング技法やノウハウを得るとともに、分野の研究者から運用に関する要望を伝えるなど積極的な意見交換を行った。また、「京」ヘルプデスクと連携し、分野の研究者が開発または使用するソフトウェアについて、「京」の性能を引き出して高い処理性能を発揮するよう高度化の支援を行った。</p> <p>さらに、高度な HPCI 環境を使いこなす人材を創出する一環として、SCLS 計算機システムを使用した開発ソフトウェアの講習会を開催した。分野外の研究機関、教育機関、民間企業を対象とし、13 回の開催で 105 名の参加者を得た。</p>
(3) 人材育成	<p>「〇着実に達成」</p> <p>大阪大学大学院における連続的教育プログラムの実施、全国の大学で生命科学を専攻する学生の講義協力、産総研と連携したセミナー・講習会の開催、神戸大学計算科学教育センターと連携した遠隔インタラクティブ講義により、生命科学分野において高度な計算生命科学技術環境を使いこなせる人材の育成を行ってきた。</p> <p>特に、神戸大学計算科学教育センターと連携した「計算生命科学の基礎」(連続 15 回)は多くの研究者の協力を得て標準的な計算生命科学のカリキュラムに資するものとなった。大学、研究機関、企業</p>

	<p>における学生から社会人まで幅広い層が受講し、現場での実践に役立つや、最新の生命ビッグデータ関連についての状況がよく分かったなど好評をいただいている。</p>
(4) 人的ネットワークの形成	<p>「〇着実に達成」</p> <p>日本分子生物学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、バイオインフォマティクス学会、情報計算科学生物学会や全国の大学などの様々な生命科学のコミュニティに対してセミナーやシンポジウムで講演し計算生命科学のコミュニティ形成と連携の推進を図った。</p> <p>専門家でない一般の方へも各地で開催される自然科学系イベントへの出展活動を通して積極的に情報発信を行った。</p> <p>HPCI の活用については全国の大学、企業の研究者、技術者を対象に SCLS 計算機システムの利用公募を実施し、さらに利用者に対しては講習会実施や計算機利用の情報提供、意見交換などの手厚い支援を行った。これらの利用を経て一部の利用者が「京」の利用を始めている事例もある。</p>
(5) 研究成果の普及	<p>「〇着実に達成」</p> <p>国内外の研究者、産業界、国民やマスメディアから、SCLS の研究開発への理解を幅広く得るための活動として、ホームページ、パンフレット、ニューズレターにて研究成果の紹介、および情報発信を行った。特にホームページでは ISLIM および SCLS において「京」で開発されたソフトウェアを公開するとともに、技術面での利用支援を行い、生命科学研究者や医療、創薬系産業界(含む医療機関)の研究者、技術者への活用を図った。</p> <p>広報媒体やイベントを通じた情報発信や普及活動を行うことで、研究成果に対する社会的な価値の理解を促進した。シンポジウム、セミナー、展示等の開催活動における情報発信を行うツールとして、研究紹介コンテンツや可視化コンテンツを制作した。可視化コンテンツ「UT-Heart」映像は、26 万人以上の視聴回数を記録し全世界で大きな反響を得た。</p>
(6) 分野を超えた取組の推進	<p>「〇着実に達成」</p> <p>連携推進会議で総合的な情報交換を行うことにより、効率的に講習会等の開催を実施した。</p> <p>また、計算科学研究機構、他の戦略分野等と協力し、「京」コンピュータシンポジウムを 2010 年から毎年開催するなど、研究成果の普及を効果的に実施した。</p>

(注) 上記の目標達成におけるプロジェクトの推進に関する内容は、「⑥研究開発成果 II-7 プロジェクトの総合的推進」に記載した。

④中間評価等指摘事項への対応

1) 中間評価指摘事項への対応

別添1、別添2 参照

2) 行政事業レビュー（平成27年6月16日）

・成果指標の達成度合が不明瞭なため、個々の研究開発目標の評価・分析において工夫すべき

中間評価を踏まえ、実験・医療との連携を強化し、「京」で達成すべき研究開発目標の明確化・具体化を図り、その目標を以下のように達成してきた。

- ・課題1：世界最大規模の細胞内分子混雑シミュレーションの実現。
遺伝子発現のメカニズムに迫るヌクレオソームのシミュレーションの実現。
- ・課題2：計算創薬による前臨床試験への到達（3例）。
- ・課題3：医療現場での活用に向けた心臓シミュレーションの連携の強化。
パーキンソン病の解明に向けた脳神経系-筋骨格系シミュレーションの統合。
- ・課題4：臨床ゲノムデータに基づいた大規模生命データ解析による病因の同定。
- ・課題間の連携：生命の理解に向けたHPCを利用した階層接続を強化するため、課題1の分子レベル知見を基にしたモデルにより、課題3の心臓シミュレーションの強化を図り、その成果を挙げた。

・国民に対し、コストパフォーマンスを含めた事業成果についてわかりやすく表示すること

今までに明らかにされていなかった疾病の原因や病態の解明が「京」によって可能となりつつあるということ、マスメディア等を用いてより効果的に公表するよう努めた。

・シンポジウム「Supercomputing Life Science 2015」の開催

2015年10月20-21日、海外の著名な研究者を招聘した国際ワークショップとプロジェクトの全PIによる成果報告会、若手研究者によるポスターセッションを開催し、プロジェクトの成果について詳細な報告と内外の研究者との意見交換を行った。

・記者勉強会（マスメディアへの成果説明会）の開催

2015年9月30日に実施した記者勉強会にはマスコミ11社の参加があり、週刊東洋経済2015年12月21日号『ポスト「京」で世界一へ』の記事ではUT-Heartと脂肪細胞の分化メカニズムの解明について紹介された。ちなみに週刊東洋経済の発行部数は約98,000（日本雑誌協会調べ）である。

・シミュレーション結果のビデオ公開

「京」でのシミュレーション結果をビデオ化し、高校生から研究者、一般市民に対してビデオ公開を行ってきた。ネット上での公開により、2016年1月時点で、英語版では250,000回、日本語版では26,000回の視聴数を記録している。

・官と民の適切な役割分担により、民の活力を活用すべき

研究成果を産業界に積極的に公開するとともに、企業による「京」を始めとするHPCIの利用を支援するなど、企業の参加を促進してきた。具体的には以下のような企業コンソーシアムの

活動に繋がっている。

- ・『新薬開発を加速する「京」 インシリコ創薬基盤の構築』を目指した KBDD コンソーシアムの設立に協力し、「京」利用の技術支援を行ってきた。2014 年度には製薬企業 23 社、IT 企業 2 社の参加を得ており、日本の新薬研究開発型企業のほとんどの参加を得た。参加企業はコンソーシアムの研究成果の社内活用だけでなく、独自にも「京」利用を進めている。
- ・「フラグメント分子軌道 (FMO) 法の創薬への活用」を目指した FMO 創薬コンソーシアムの設立に協力し、「京」での利用支援を行っている。製薬企業 9 社、IT 企業 1 社が「京」を利用したプロジェクトに参加し、研究成果の共有を図っている。

これら 2 つのコンソーシアムは、製薬企業が連携して創薬の初期段階の研究を促進する試みであり、「京」が開発され、産業界への利用の窓が開かれたからこそ誕生した共同研究プロジェクトである。

・ポスト「京」に向け、これまでの課題分析、官民の役割分担、成果を見えるようにして、次の事業展開につなげるべき

ポスト「京」に向け、レビュー等の指摘を踏まえながら、戦略分野で得られた成果を最大限に活用いただくべく、ソフトウェアおよび産業界、医療機関との連携体制の継承と発展が図られるよう関係者が協力して取り組んでいる。

3) 行政事業レビュー (平成 27 年 11 月 12 日)

スーパーコンピュータ「京」の開発・整備に 1,000 億円を超える国費が投入されていることに鑑み、投入予算に見合った成果が得られているか、成果を基礎研究面での科学的な成果と、実用的成果とに分けて、国民に分かりやすく説明すべきである。

「行政事業レビュー (平成 27 年 6 月 16 日)」に記載した通り、今までに明らかにされていなかった疾病の原因や病態の解明が「京」によって可能となりつつあるということを、マスメディア等を用いてより効果的に公表するよう努めてきた。さらに今後、今までの成果に関するニューズレターの発行や科学的な成果に関する論文発表などを進め、それらを通じて成果の分かり易い説明を行っていく。

⑤研究開発成果(平成 28 年 2 月 1 日時点)

I-1 研究開発課題 1: 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

本研究課題では主に基礎科学として科学的な成果を追求してきた。しかし、「京」の利活用のために(スクラッチから)開発したシミュレーションソフトウェアが複数あるため、これらの利用は実用的な観点からするとアカデミアのみならず、将来的には創薬など産業界へも大きな貢献と言える。実際、ポスト京の利活用に向けた重点課題では理研と戦略分野で開発した分子動力学ソフトウェア GENESIS の創薬応用計算に向けた利用がコーデザインを通して進められている。このソフトウェア開発と「京」の計算資源がなければ不可能である大規模計算を通して、HPC が生命科学においても重要な役割を果たすことを示した。また、この課題では、課題内の理論研究者が異なるモデルを持ち寄り、2つのサブ課題に集中して密接に議論を交わしながら研究を行った。さらにそれぞれの課題で実験研究者と共同研究を行い、大規模シミュレーション結果を検証した。

I-1-1 細胞環境を考慮した信号伝達経路のモデリング

[統括: 杉田有治(理化学研究所)]

(I-1) 細胞質内分子混雑環境の全原子分子動力学【杉田 有治(理化学研究所)】

細胞内環境は70%が水で占められており、残りの30%をタンパク質やRNAなどの生体高分子や各種の代謝物などの低分子化合物が占めている。この分子混み合い環境におけるタンパク質などの動態はこれまで十分に理解されていなかったが、近年、In-cell NMRなどの実験によって新しい知見が得られつつある。我々は、1170万原子および1億原子を含む巨大な分子混雑系(図10aと図10b)を構築し、「京」を用いた大規模分子動力学計算を行うことによりこの問題に取り組んだ。この分子混雑系は、プロテオーム解析等でタンパク質の濃度等が明らかになっているバクテリア細胞 (*Mycoplasma Genitalium*) の細胞質環境をモデル化したものであり、個々のタンパク質等は共同研究者のMichael Feig (Michigan State University) がHomology Modelingで構築した。水や代謝物も含む全原子分子動力学計算は、理研で開発中の分子・細胞シミュレータGENESISを用いて行った。GENESISは並列性に優れたソフトウェアとして論文発表を行い、また計算機構からフリーソフトウェアとして公開している。その際、理研からプレスリリースを行った。図10cと図10dに京でのGENESISの並列性能を示した。この結果は海外の研究者にも大きなインパクトを与え、理研で開発した並列化アルゴリズムが世界的なソフトウェア(CHARMMなど)に逆輸入される可能性が高い(Private communication)。

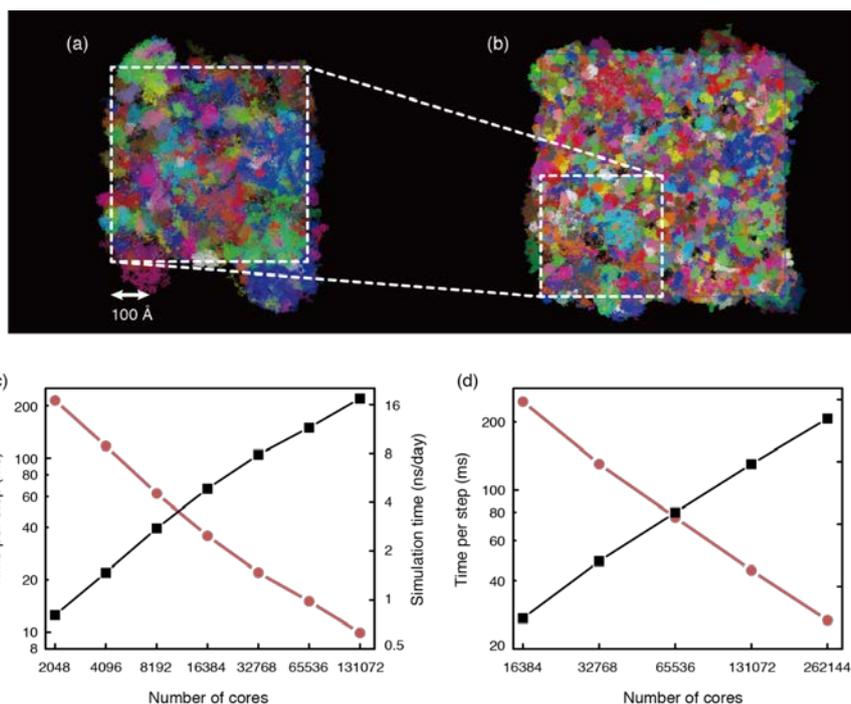


図 10 細胞質内の分子混雑環境のモデル(1170 万原子、1 億原子を含む)と「京」での並列化パフォーマンス

2 年間の「京」を用いた計算によって、1000 万原子系については 130ns のプロダクションを実施し、1 億原子系については 20ns のプロダクションが終了した。

得られたトラジェクトリから、タンパク質や RNA の立体構造安定性、並進や回転拡散に関するパラメータを記述、タンパク質と代謝物の相互作用、タンパク質間相互作用の解析を行った。最も大きな知見は、従来用いられてきた球状の分子混雑物では得られない様々な相互作用に起因する影響が全原子分子力学シミュレーションによってはっきりと見えてきたことである。例えば、PGK というタンパク質の酵素活性は分子混雑中の方が希薄溶液中よりも高くなることが実験的に知られている。今回の分子混雑系に含まれる PGK の構造を調べたところ、希薄溶液中の構造と比較して 2 つある活性部位間の距離が短くコンパクトな構造を取っていることがわかった。興味深いのはこの変化が濃厚な塩溶液中でも見られたことである。そこで、タンパク質構造とイオンの分布、分子混雑系における代謝物の分布を調べたところ、活性部位近傍にいずれもマイナスの電荷を持つイオンや代謝物の一部が凝集していたことが明らかになった。このようにエントロピー変化に起因する排除体積効果のみならず、複数の分子のかかわる詳細な分子間相互作用が細胞内環境でのタンパク質の構造・機能・ダイナミクスの解析に必要である可能性が示唆された。これらは今後の実験と計算のさらなる連携研究を行う高いモチベーションとなり、細胞まるごとモデリングに向けたはじめの一歩を踏み出したと言える。

<論文>

Jaewoon Jung, Takaharu Mori, Chigusa Kobayashi, Yasuhiro Matsunaga, Takao Yoda, Michael Feig, and Yuji Sugita, "GENESIS: a hybrid-parallel and multi-scale molecular dynamics simulator with enhanced sampling algorithms for biomolecular and cellular simulations", *WIREs computational molecular science*, 5, 310-323 (2015). (IF=11.885)

(1-2) 細胞環境下での信号伝達経路のモデリング基盤整備およびコード開発【高橋 恒一(理化学研究所)】

細胞内信号伝達経路全体のモデリングを実現するために、最も粗視化したモデル（一分子粒度）を用いた計算を行った。一分子粒度とはいえ細胞丸ごとのスケールで、細胞表面の受容体が信号分子を感知してから核内で転写因子が遺伝子の発現のスイッチを入れるまでの一連の反応の計算を連成させた例は世界的に例がなく、画期的な結果である。この課題では

Spatioocyte

という反応拡散シミュレーションソフトウェアを開発し、MPIとOpenMPを利用したハイブリッド並列を実現することで、最終的には82944 ノード（663,552 コア）までの高並列化を達成した（図 11 図A）。また、pSpatioocyteにおいては細胞内構造物等を再現するコンパートメント機能を含み、図 11 に示したように共焦点レーザー顕微鏡で得られた画像からの情報を取り込むことができる。

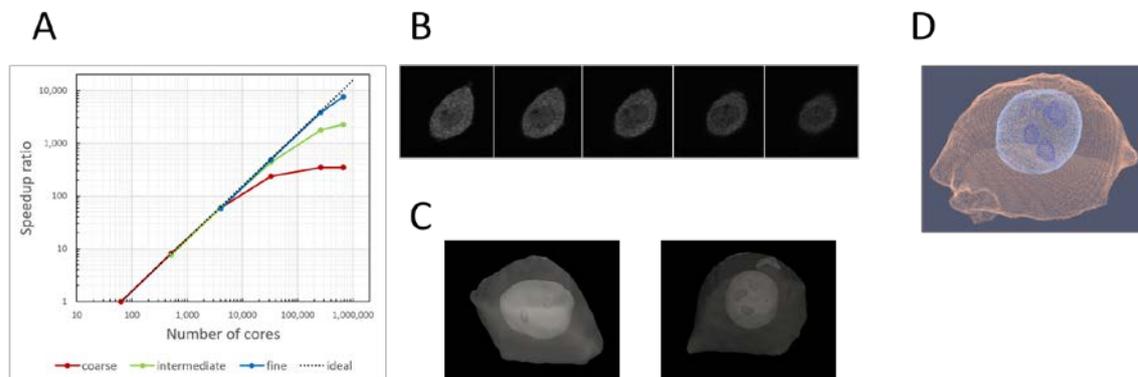


図 11 「京」での並列化パフォーマンスと細胞形状の再構成

- A) 京でのストロングスケールリングの結果
- B) 共焦点レーザー顕微鏡により観察した PC12 細胞の 3 次元スライス画像
- C) 3 次元スライス画像から再構成した細胞形状および細胞核の構造
- D) pSpatioocyte 上で再現された細胞形状および細胞核

EGF 信号伝達経路をサブ課題における統一的なターゲットとして設定し、高橋らは細胞内環境（特に分子混雑）・細胞間のタンパク質量の違い等がその経路の応答におよぼす影響を検証した。シミュレーション結果は、分子混雑が詳細な反応過程にも大きな影響をおよぼしていること示唆した。また、異なる EGF 濃度における核内 ERK 応答のばらつきを実験とシミュレーションで比較した。EGF 高濃度条件の方が、低濃度条件よりも分布の幅が狭くなっており、ばらつきが抑制されていることが分かった。同条件でのシミュレーションは、実験と非常によく似た分布を示しており、核内 ERK 応答のばらつきがよく再現できた。そして、各 EGF 濃度における核内 ERK タンパク質の分布が、パスウェイのどのタンパク質のばらつきに起因するかを調査した。その結果、EGF 低濃度条件においては、複数のタンパク質のばらつき（EGFR, Ras, Raf, MEK）により、核内 ERK 応答のばらつきが生み出されていることが分かった。一方、EGF 高濃度条件では、ERK タンパク質のみのばらつきにより、核内 ERK タンパク質のばらつきが生み出されていることが分かった。

<論文>

Shindo Y*, Iwamoto K, Mouri K, Hibino K, Tomita M, Kosako H, Sako Y, and Takahashi, K*, “Conversion of graded phosphorylation into switch-like nuclear translocation via autoregulatory mechanisms in ERK signaling”, *Nature Communications*, 2016, doi: 10.1038/ncomms10485

(1-3) 信号伝達経路上のリン酸化酵素の反応性解析【林 重彦(京都大学)】

EGF信号伝達経路では複数の酵素がリン酸化反応を触媒することにより下流の酵素を次々に活性化していく。したがってこの信号伝達機構を最も詳細に解析するためには、酵素反応をシミュレーションする理論基盤が必要である。そのために、活性部位の電子状態を露わに量子力学・量子化学で取り扱い、それ以外の多数の自由度を古典力学に基づく分子力場を用いて近似するQM/MM法を用いて解析した。林らは量子化学と古典分子力場の計算を分離することで、巨大な分子システムにも適用可能なQM/MM自由エネルギー法を開発しており、本研究課題ではこの手法を適用した。QM/MM自由エネルギー法のQM/MM部分は、GAMESSを使用しているが、これまでの「京」における使用においては、GAMESSのデータサーバが1ノード内のコアの半分を使用しているため、演算の効率が低かった。そこで、通常の使用で用いる密度汎関数法による計算の場合に、データサーバを使用しないようにすることにより、すべてのコアを演算に使用することを可能にし、計算効率の2倍の向上を達成した。1,000コアを超えても非常に良い並列化効率が得られている。

科学的な成果としては、EGF反応経路上のリン酸化酵素であるMEK1に対して、分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、ATPase活性に対するリン酸化の影響を解析した。リン酸化を受けたMEK1-PPでは、Arg227のグアニジニウム基が、すぐ前のS218及びS222に付加したリン酸基に配位することにより、ATPの γ リン酸基周辺を大きく開け、ATP加水分解が可能な構造となることを明らかにした。さらに、MEK-ERK複合体のモデルとして、信号伝達経路上の上流にあるGAP-Ras複合体のGTP加水分解反応に関する研究を行った。酵素反応の反応遷移状態生成において、細胞内における混雑環境効果が酵素活性に重要となる可能性がある。そこで、BSA混雑環境下での反応始状態の自由エネルギー構造最適化を、QM/MM自由エネルギー法を用いて行った(図12)

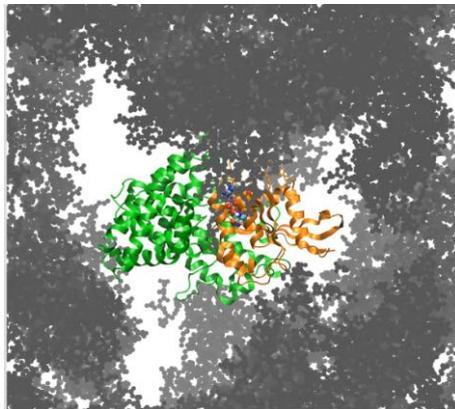


図 12 BSA 分子混雑下での Ras-GAP 複合体の QM/MM 自由エネルギー計算

(1-4) 粗視化分子モデルを用いた信号伝達経路上のリン酸化複合体のモデリング

【高田 彰二(京都大学)】

EGFシグナル伝達経路におけるMAPKカスケードでの分子機構に迫る為に、(実験的手法では未だに明らかにされていない)MEK1(MAPKK)とERK2(MAPK)の複合体の構造予測を行った。複合体の立体構造予測を全原子分子動力学で実行することは困難であるため、高田らが開発してきた粗視化シミュレーションプログラム: CafeMolを適用し、MEK-ERKドッキングの粗視化シミュレーションを行った。

さらに、タンパク質ドッキングソフトウェア ZDOCK によりサンプリングされた MEK-ERK 複合体構造(3000 サンプル)から、KYG-PROTEIN法を用いたスコアリングにより有力構造を抽出した。

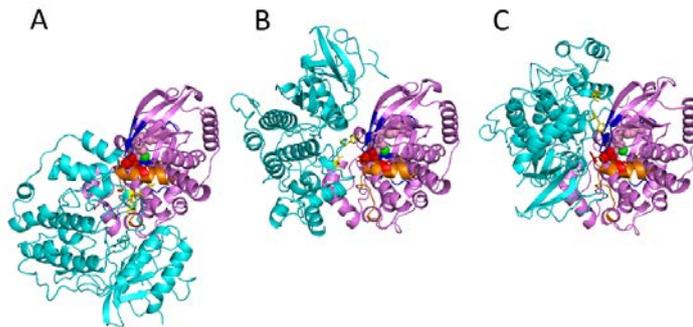


図 13 得られた MEK-ERK 複合体のモデル構造(3つの有力候補)

ここで得られた3つの有力構造を図13に示す。このうちの2つの構造は杉田グループ Wang 博士による全く独立な方法（ドッキングソフトウェアによるモデル構築と MMPB/SA 法による自由エネルギー評価）によって得られたモデルとよく一致していた。しかし、これらのモデルでは MEK と ERK の不活性化状態を用いて複合体の構造予測を行っていることが問題であり、全原子分子動力学シミュレーションによる ERK 活性構造モデルの予測を行い、予測構造の改良が可能となった。

理研 QBiC の木川らは実験的に MEK と ERK の複合体の立体構造を溶液 NMR を用いて解析し、高田や杉田らの予測構造との比較を試みた。しかし、戦略分野の活動期間にはタンパク質発現量の問題で複合体の構造情報を実験的に得ることはできなかった。この課題は引き続き推進し、複合体予測構造モデルを実験的に評価するとともに、林らによる QM/MM 自由エネルギー計算による酵素反応機構解析を行う計画である。

I-1-2 核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構

(2-1) ヌクレオソーム 【河野 秀俊(日本原子力研究開発機構)】

近年、ヌクレオソームを構成するカノニカルヒストンとその変異体の違い、ヒストンの修飾及び DNA の修飾が遺伝子発現制御や細胞分化などにおいて重要な役割を果たしていることがわかってきた（エピジェネティクス）。そこで、これらの修飾や変異体とヌクレオソームポジション変化の関係を明らかにすることにより、遺伝子発現制御や細胞分化の分子メカニズムの一端を明らかにする。特に、ヒストン変異体を含むヌクレオソームについて、巻き付いている DNA がほどける過程の自由エネルギープロファイル計算を行った。そのために、Adaptively biased 分子動力学法と Umbrella Sampling を組み合わせた効率の良い構造探索手法を原子力機構で開発している SCUBA に組み込み、「京」に最適化を行った。実際の計算ではターゲットとなるヌクレオソームの系に関する 100 個のコピー（レプリカ）を発生させて同時に、分子動力学計算を同時実行する。これにより 4000 ノード以上の並列化が必要となる大規模計算となったため、「京」以外の計算リソースでは実行することが不可能であった。ヒストン組成の違いがヌクレオソーム DNA の解離にどのような違いをもたらすか調べるために、カノニカル H3 ヒストンとそのヴァリエント CENP-A（染色体の均一な分配に重要でセントロメアに局在）をそれぞれもつヌクレオソームについて、DNA 解離の自由エネルギープロファイル計算を行っている。結果、H3 と CENP-A では、乖離の自由エネルギーに大きな差が見られ、また、その要因もアミノ酸残基レベル（原子レベル）で特定された。さらに、エピジェネティクスの観点から、DNA メチル化がヌクレオソームの立体構造に与える影響や、ヒストンテールに含まれるリジン残基のアセチル化の影響を調べた。ヒストンテールの重要性は従来から知られていたが、テールは天然変性状態と呼ばれる特定の構造を取らない状態で存在するため、従来の計算方法や実験的に構造情報を得ることが困難であ

った。そこで、adaptive lambda square dynamics 法という構造サンプリングを効率的に行える計算方法を考案し、256 レプリカの並列計算を実施し、定量的にアセチル化の影響を調べた。結果、アセチル化することでヒストンテールはヌクレオソームに巻きついている DNA が剥がれやすくなり、テールはヘリックス構造を取る傾向がより高まることが明らかになった。本研究で得られた知見はエピジェネティクスの理解と予測に役立つものであり、この課題は新学術領域（動的クロマチン構造と機能：胡桃坂仁志（早稲田大学））と連携し、X 線及び中性子溶液散乱解析を行っている実験グループ（京都大学、杉山正明）と密接な情報交換を行ってきた。

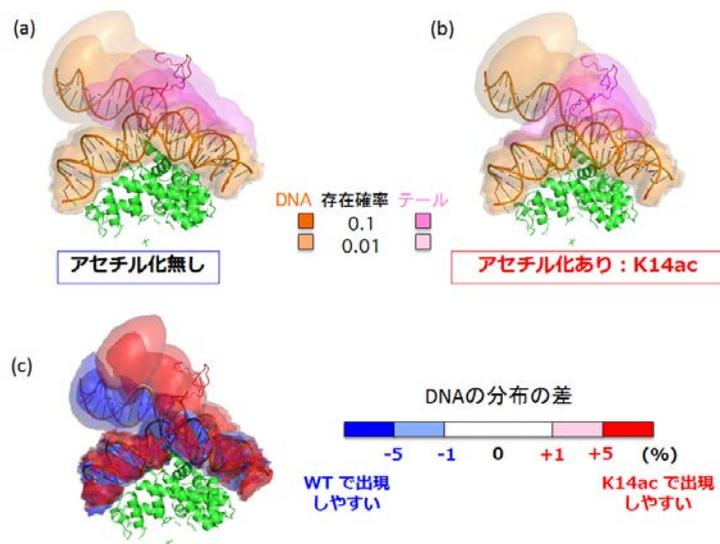


図 14 テールと DNA の空間分布。

(a) アセチル化無し (b) アセチル化あり (c) アセチル化の有無による DNA の空間分布の差

<論文>

Ikebe, J., S. Sakuraba, and H. Kono. H3 histone tail conformation within the nucleosome and the impact of K14 acetylation studied using enhanced samp PLoS Comp. Biol. (minor revision)

Ikebe, J., S. Sakuraba, and H. Kono. Adaptive lambda square dynamics simulation: an efficient conformational sampling method for biomolecules. Journal of Computational Chemistry 35:39-50 (2014)

(2-2) クロマチンの動的モデリング 【高田 彰二(京都大学)】

クロマチン構造のモデルとしてまず、CafeMolを用いた粗視化分子シミュレーションによって、ヌクレオソーム 1, 2, 3 量体の構造を明らかにした (図 15)。特に、合成されたヌクレオソーム 3 量体について、X線溶液散乱データと粗視化分子シミュレーションの結果を定量的に比較し、極めて良い一致を得た。この手法は横浜市大の池口らによって開発されたMD/SAXS法（後述）をCafeMolなど粗視化シミュレーションと組み合わせるために共同で開発された。

セントロメアは、動原体が結合するサイトを作るクロマチンの特別な領域であり、そのことによって染色体の分離を可能にしている。これまでにその構造はほとんど明らかになっていなかった。我々は、セントロメア特異的なヌクレオソーム 3 量体 H3-CA-H3 の構造を求めた。これから、たくさんの H3 ヌクレオソーム多量体のなかに CA ヌクレオソームを 1 分子だけ含めた構造のモデルを作成すると、

CAのある場所でクロマチンファイバーが折れた。これは、セントロメアが動原体マシナリーの結合サイトを与える足場になる可能性のある構造であり、CAヌクレオソームの機能が示唆された。

ヒストンアセチル化は、代表的なエピジェネティック制御である。本研究では、ヌクレオソーム1, 2, 3量体からなる系を例にとって、様々なヒストンテールアセチル化が、その構造をどのように変えるのかをCafeMolを用いて研究した。H4テールアセチル化の影響がもっとも大きく、トリヌクレオソームをより広がった構造に変化させた。他のヒストンのアセチル化は、それよりは小さな影響であった。また、クロマチン構造と転写因子動態の連関を理解するために、核内に移行したERK2蛋白質の核内混み合い環境における拡散運動をCafeMolを用いて調査した。核内混み合い環境を実現する為に、20ヌクレオソームからなるクロマチン構造を系に含めて計算を行った小型の転写因子HMGB1の場合、0.5 mMヌクレオソーム環境下でも、遅いながらも拡散可能であり、拡散係数は溶液中の約4割程度になった。また、HMGB1と同程度の非転写因子であるERKの場合、0.1 mM, 0.5 mMと徐々に拡散係数は減少するものの、0.5 mMヌクレオソームでも溶液中の6割以上の拡散係数であった。

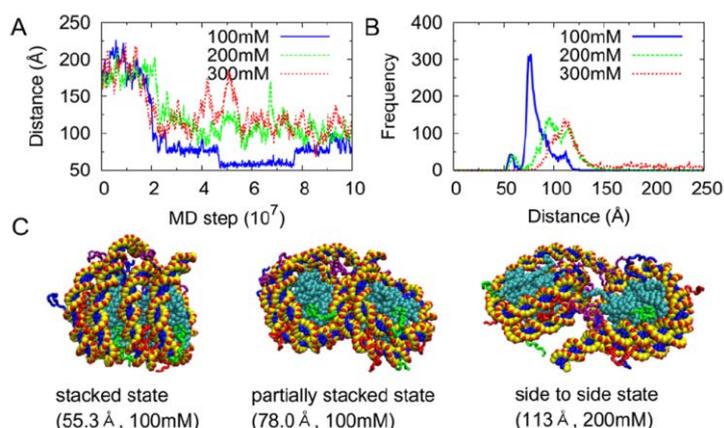


図 15 ヌクレオソーム 2 量体の分子シミュレーション

塩濃度依存的に、2つのヌクレオソームが様々なドッキングできる(Takada et al Acc. Chem. Res 2015)

<論文>

Shoji Takada, Ryo Kanada, Cheng Tan, Tsuyoshi Terakawa, Wenfei Li, and Hiroo Kenzaki, **Modeling Structural Dynamics of Biomolecular Complexes by Coarse-Grained Molecular Simulations**, *Accounts of Chemical Research*, **48**: 3026-3035 (2015).(IF=22.3)

(2-3) 核内 DNA 結合タンパク質の機能ダイナミクス研究 【池口 満徳(横浜市立大学)】

ヌクレオソームに代表される核内DNA結合タンパク質複合体の構造やダイナミクスが遺伝子の発現や維持に深く関わっていることが明らかになってきた。本研究では、そのような核内DNA結合タンパク質の機能ダイナミクスのあり方を、実験系と連携しつつ、分子シミュレーションを用いて調査した。分子シミュレーションと実験を密に連携させるために、粗視化分子動力学シミュレーション(MD)法とX線小角散乱(SAXS)実験法を組み合わせる粗視化MD-SAXS法の開発を行った。この粗視化MD-SAXS法のソフトウェアは、「京」において高並列のMPI並列計算が実行できるようにした。この計算では、DNAとタンパク質の相互作用と粗視化モデルにおけるイオン濃度の2つがパラメタになり、その組み合わせは膨大になる。実際、90個のパラメタの組み合わせについてそれぞれを1

00回繰り返し、3つのヒストンバリエントに関する計算を行ったため、合計で27000個のシミュレーションが必要となった。これは Capacity 計算ではあるが、「京」なしでは実現が困難出会った課題である。

この手法をもちいて、様々なヒストンバリエントを含んだヌクレオソームの粗視化 MD-SAXS 研究を行った。核内 DNA 結合タンパク質のうち、ヒストンバリエントの種類異なる様々なモノヌクレオソームに着目して粗視化 MD-SAXS 解析を行った。SAXS (X線小角散乱) については、横浜市大の佐藤衛教授のグループと連携し、粗視化 MD は高田らが開発した CafeMol を用いた。ヌクレオソームに含まれるヒストンバリエントの違いにより、遺伝子発現制御に変化が生じることが報告されており、ヒストンバリエントによるヌクレオソームの構造変化は、エピジェネティクスの観点から重要である。粗視化 MD-SAXS の結果、カノニカルヌクレオソームは、メジャーな状態として、溶液中で両方の DNA 末端がコアドメインに巻き付いた状態をとり、また、マイナーな状態として、片方の DNA 末端がコアドメインから離れた状態をとっていることが分かった (図 16)。

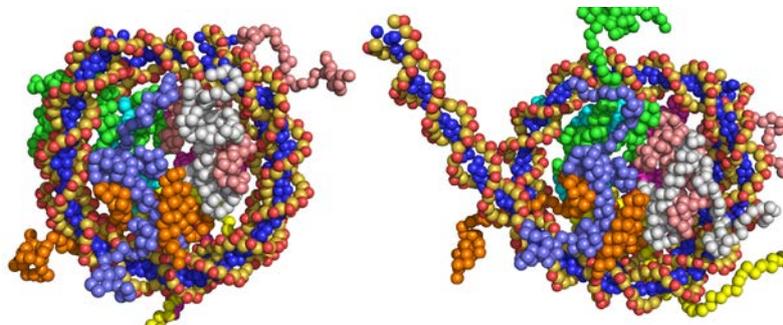


図 16 粗視化 MD-SAXS 法によるカノニカルヌクレオソームの構造
左がメジャーな状態、右がマイナーな状態

I-2 研究開発課題 2:創薬応用シミュレーション

I-2-1 創薬応用シミュレーション

(1) 超並列結合自由エネルギー計算(MP-CAFEE)法の高効率化

超並列結合自由エネルギー計算法 MP-CAFEE では、欧州の研究者が中心となって開発されている分子動力学プログラム GROMACS を動力学コアとして使用している。GROMACS はインテルや AMD の CPU チップ、IBM の PowerPC チップに対する SIMD intrinsic accelerated kernel を持っており、各 CPU の演算能力を高効率で使用して高速な分子動力学計算を実現している。この機能を開発したスウェーデン王立科学技術研究所の Lindahl と共同して、SPARC64-HPC-ACE アーキテクチャを持った CPU に対する SIMD intrinsic accelerated kernel を開発した。「京」と富士通の FX10 がこのアーキテクチャを持っており、どちらのコンピュータでも変更なく SIMD intrinsic accelerated kernel が動作する事を確認した。また C 言語で書かれた kernel コードをコンパイラだけで最適化した場合と比較して、どちらのコンピュータでも 2 倍の高速化が実現出来た事を確認した。このコードを平成 25 年 5 月に GROMACS の正式リリース版に入れて一般に公開すると同時にプレスリリースを行った。

(2) 結合自由エネルギー計算法の精度

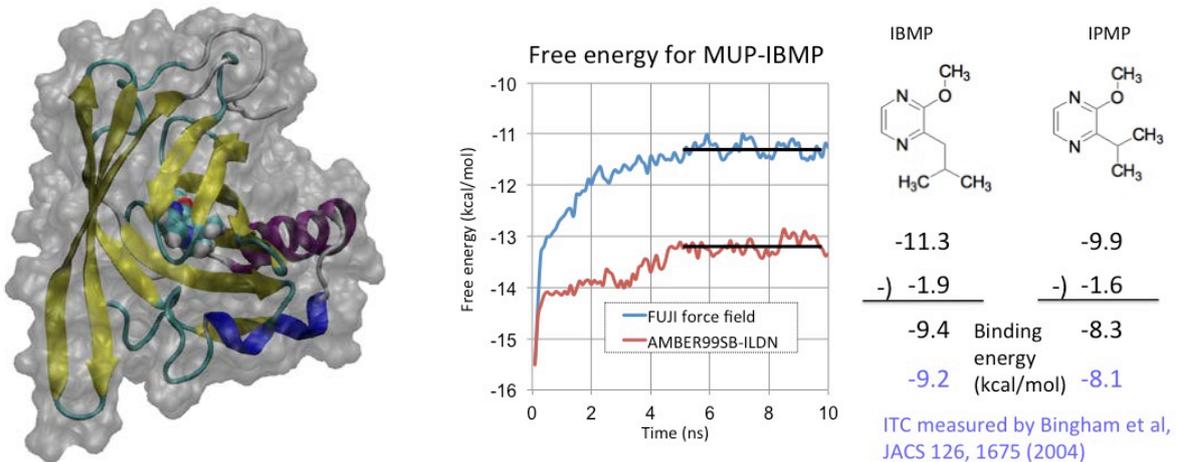


図 17 MUP の結合構造と二種類の化合物に対する結合自由エネルギー計算結果

MP-CAFEE 法で求めた結合自由エネルギーの計算精度を確かめるためにタンパク質の内側に化合物の結合部位を持つ Major Urinary Protein (MUP) に対して結合自由エネルギーを MP-CAFEE 法で計算した。二種類の化合物 (IBMP と IPMP) について、複合体の自由エネルギーから水和エネルギーを引いた結合自由エネルギーは、IBMP が -9.4 kcal/mol で IPMP が -8.3 kcal/mol となり Bingham らによって ITC で測られた結合自由エネルギーと良い一致を示している。この計算ではタンパク質の力場として我々が独自に開発した FUJI 力場を使用しているが、タンパク質の力場を D. E. Shaw グループが開発した AMBER99SB-ILDN で計算を行うと、およそ 2 kcal/mol ほど実験値より強い結合自由エネルギーが得られる。これは FUJI 力場が高精度なタンパク質主鎖の力場パラメータをもっているのに対して、従来の AMBER 力場はタンパク質が実際より硬くなったためである。タンパク質主鎖の角度分布に関する最近の分光実験と種々の力場による計算結果を比較して、FUJI 力場が最も測定分布に合致する事が明らかになっている。

(3) 水溶性タンパク質に対する薬設計(ガン治療標的キナーゼ)

製薬企業と富士通と連携して実際の疾患治療標的タンパク質に対する薬設計を進めた。三者の役割分担は富士通が独自ソフトを使ったフラグメント法での新規化合物設計、東大が「京」を使ったMP-CAFEE法による結合自由エネルギー計算、製薬企業が標的タンパク質の選定と新規化合物合成と化学・細胞アッセイである。

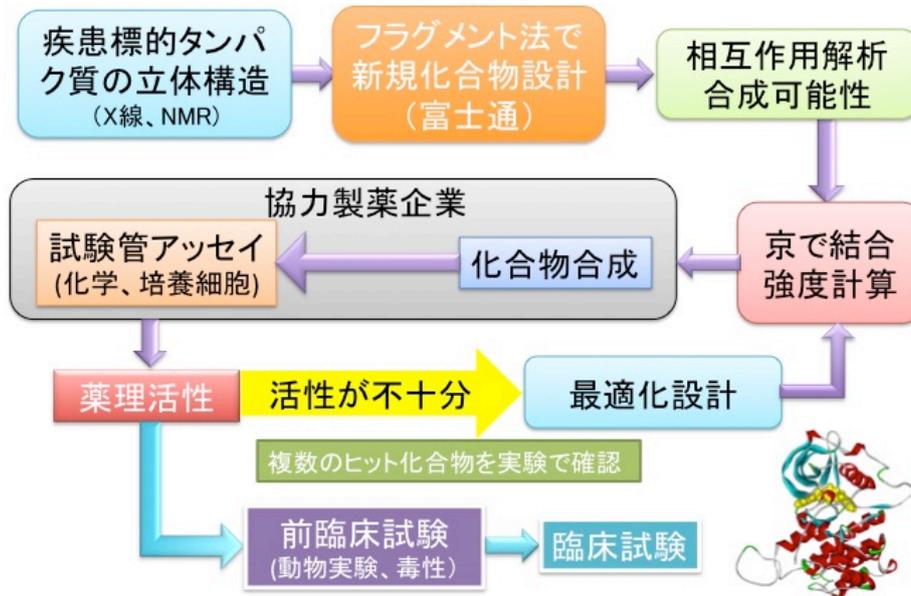


図 18 低分子薬の開発フロー

標的タンパク質を選定するにあたり、「京」で数百の低分子化合物に対するMP-CAFEE計算が実行可能なタンパク質サイズである300から500個のアミノ酸残基を持つタンパク質から標的を選定する事にした。まだ薬が発見されていない標的で、将来的には開発費が回収できて利益がでる市場規模が望まれるガン治療標的の水溶性タンパク質であるキナーゼから選定する事になった。X線結晶構造が沢山解かれている有名なキナーゼに対しては、既に実用化されている薬が存在しており、今回の開発対象からは除外された。少なくとも一個はX線結晶構造が解かれていてガン治療の標的になる可能性があるキナーゼの中から標的を選定した。

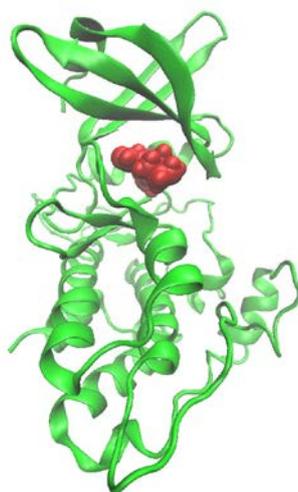


図 19 ガン治療標的タンパク質(キナーゼ)

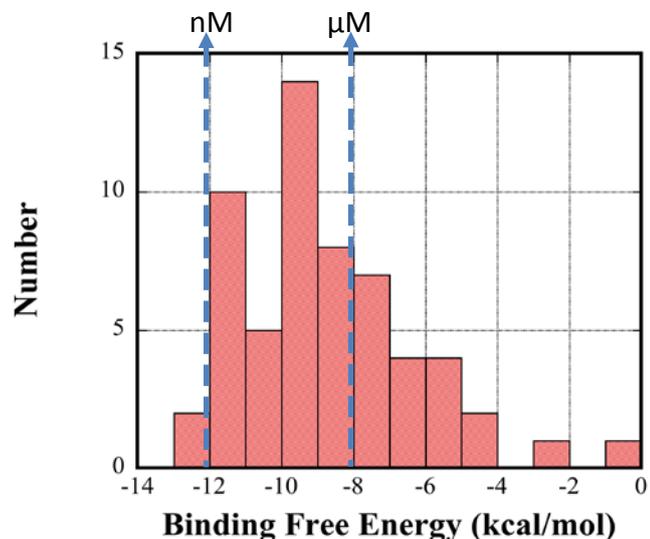


図 20 「京」で最初のMP-CAFEE計算結果

先の開発フローに基づいて疾患標的タンパク質の X 線結晶構造をベースに最適化フラグメント法で化合物を設計し、「京」で結合自由エネルギーを MP-CAFEE 法を使って最初に求めた 58 化合物の結果である。MP-CAFEE 計算の前にタンパク質と低分子化合物を結合した系を、水の中で平衡化する為に 50 ナノ秒の分子動力学 (MD) 計算を実行した。この計算結果から製薬企業の研究者が 4 個の化合物を選んで化合物を合成し、細胞アッセイでその薬理活性を調べた処、凡そ二ヶ月後にウェット実験の結果が出て、全く活性が見られなかった事が報告された。この false positive の原因は X 線結晶構造を初期構造とした 50 ナノ秒の平衡化 MD 計算では十分に水和したタンパク質構造が得られない事に起因する。10 倍の 500 ナノ秒の平衡化 MD を行うと右図のように結合した化合物の奥にも水分子が入り込み結合自由エネルギーも実験値に良く合うようになった。

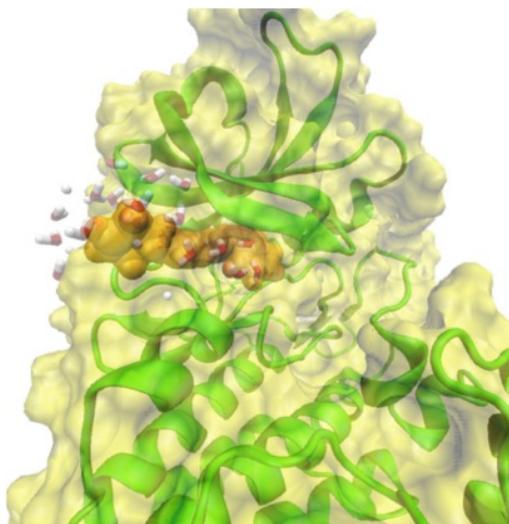


図 21 キナーゼと低分子化合物

この様な false positive に注意を払いながら、このキナーゼに対して 269 個の新規設計化合物の結合自由エネルギーを「京」で求めて、それとキナーゼと低分子化合物の相互作用エネルギー (E_{int}) を比較した。右図が示す様に両者の間では全く相関は見られない。ドッキング・シミュレーションや分子軌道計算を用いた従来の計算創薬では、結合自由エネルギーを高精度に求める事は全く行われておらず、相互作用エネルギー (E_{int}) で設計化合物の良し悪しを議論する方法が取られている。右図は E_{int} だけを用いた従来法では薬活性が全く予測できない事を如実に示している。高精度結合自由エネルギー計算法を考案してからの五・六年間で MP-CAFEE 法で計算したタンパク質と化合物のペア数は 50 個にもなっていないのに、「京」を使う事により二ヶ月で数百ペアの計算が可能になり、ウェット実験と連携して先の開発フローの最適化設計ループを実用的な時間で回す事が可能になった。

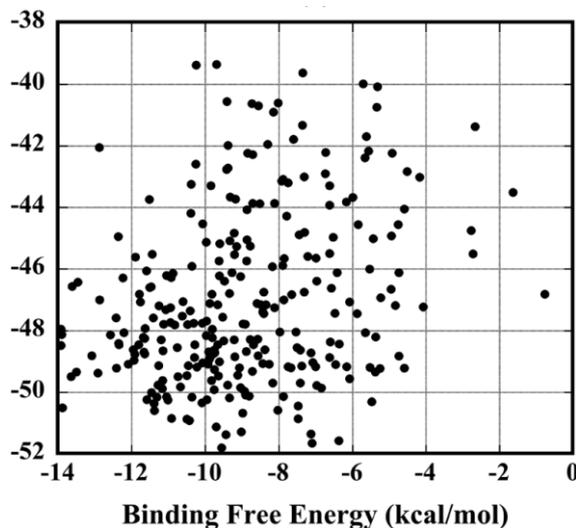


図 22 結合自由エネルギーとの相関図

本課題で連携して頂いた製薬企業と協議して創薬標的タンパク質を選定したが、複数企業との協議から二種類のガン治療標的キナーゼが標的に選定された。担当する製薬企業が異なるので Intellectual Property (IP) が混ざらない様に、阻害薬をフラグメント法で設計する人と MP-CAFEE 計算を行う人を標的タンパク質ごとに割り当てて、独立プロジェクトとして厳格に進める体制を整えた。一つのガン治療標的キナーゼではフラグメント法による設計、MP-CAFEE 計算、ウェット実験からのフィードバックなどが順調に進んだが、動物実験から標的キナーゼを阻害すると重篤な副作用が現れるなど、標的キナーゼの機能が明らかになるに従い、このキナーゼは創薬標的と

しては不適格である事が明確になった。この為、平成 26 年 4 月にこの標的に関するプロジェクトの中止を決定した。もう一つのガン治療標的キナーゼでは、タンパク質と化合物の共結晶構造を得るのが極めて難しく、プロジェクトで進めた X 線構造解析でも、既知の一化合物との共結晶構造しか得られなかった。この為、新規設計化合物との結合構造を推定するのに多くの計算時間を要した。このガン治療標的キナーゼに対しては前臨床試験に進む基準をクリアする新規化合物が複数個得られて、平成 26 年 8 月に富士通、製薬企業、東大の三者でプレスリリースを行った。複数個の候補化合物に優先順位をつけて製薬企業内で動物実験を進めている。

(4) エピゲノム創薬と膜タンパク質

epigenetics と呼ばれる遺伝子機能の選択的な活性化・不活性化の機構とガンなど疾患との関わりが明らかになり新たな創薬アプローチとして期待されている。東大先端研では白血病などで増えているヒストン 4 の 20 番目のリジンをメチル化する PR-SET7 酵素に対する阻害薬の開発を進めて来た。PR-SET7 は極めて柔らかいタンパク質で結合する化合物により立体構造が変化するので、分子動力学で構造変化を調べながら薬を設計してリード化合物を取得した。

GPCR は 7 回膜貫通型のタンパク質で約 3 割の薬が GPCR を標的としている。GPCR 創薬に結合自由エネルギー計算による定量的な評価法を導入する為に従来の力場の精度を調べた。脂質の力場の違いにより脂質二重膜に埋め込まれている GPCR の構造がどの様な影響を受けるかを精密に調べた。GPCR のヘリクス 3 と 6 の間の ionic lock が受容体の活性・不活性のスイッチになっていると信じられているが、脂質力場の違いでこの ionic lock の開閉が大きく左右される事が明らかになった。信頼性の高い脂質モデルを構築する事が GPCR の計算創薬にとって極めて重要である。

(5) バイオ医薬品の開発

epiregulin は大腸ガン、乳ガン、卵巣ガン、前立腺ガンの四類のガン細胞表面に特異的に発現する一回膜貫通型タンパク質でガン治療の標的タンパク質である。我々はマウスで得られた epiregulin 抗体 (9E5) をヒト型化し、抗体先端部の Fv を繋ぎ合わせ single chain 化した scFv を作成して平成 26 年末から動物実験へと進んでいる。この様にバイオ医薬品としての開発は順調に進んでいるが、epiregulin と 9E5 が結合する過程を一つの抗原抗体反応として捉えた時に多くの基本的な疑問が生じている。結合定数を SPR (Surface Plasmon Resonance) 法と ITC (Isothermal Titration Calorimetry) 法の二つの方法で測定すると、通常の抗原抗体反応では二つの値はほぼ一致するのに、epiregulin と 9E5 の反応では一桁ほど異なる値を示す。右図は 9E5 の X 線構造で、上がアポ構造で、下が epiregulin と結合している時の構造である。驚くべき事に抗原認識で最も重要な重鎖の CDR3 にある 103 番の proline (P103) のペプチド結合がアポ状態では cis であり、結合状態で trans になっている。proline の cis-trans 構造変化は生体反応の速度を制御するタイマーとして使われており、その反応時間は数時間から数日に及ぶ事がある。

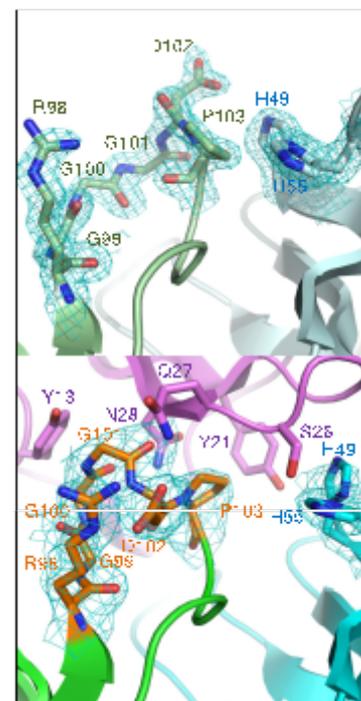


図 23 9E5 の CDR3 近辺の構造

この様な cis-trans の変化が抗原抗体反応においてどのような役割を担っているかを明らかにする為に、「京」でアポ構造の 9E5 と epiregulin の結合過程を調べる大規模シミュレーションを実行した。その膨大な計算データを解析してシミュレーション結果の意味する処を明らかにすると、抗原抗体反応を鍵と鍵穴で説明していた従来モデルとは大きく異なった病像が浮かび上がって来るとともに、ITC と SPR の測定結果の不一致の理由が判明した。現在、この結果をアカデミック論文としてめている。

I-3 研究開発課題3：予測医療に向けた階層統合シミュレーション

I-3-1 心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション

【高木 周（東京大学）、後藤 信哉（東海大学）】

(1) 緒言

本研究では、心筋梗塞・脳梗塞の最終段階である血栓症を再現するため、多数の赤血球や血小板の変形流動構造に関する血流解析を実施しながら、血小板の動脈硬化層への粘着から始まる血栓の生成・成長プロセスを再現し、抗血小板薬のモデリングを行うことを目指し研究を進めてきた。

(2) 血小板粘着のマルチスケールモデリング

血栓症は、心筋梗塞・脳梗塞を引き起こす重要な循環器系疾患である。動脈硬化巣において血管内皮細胞の損傷を受けた部位に血小板が粘着、集積するところから始まり、血小板の凝集さらには血栓の成長、血液の凝固へと進展し、血管閉塞に至るのが血栓症であり、その結果が心筋梗塞や脳梗塞などになって現れる

血管内皮細胞が機能的、器質的に損傷を受け von Willebrand 因子が血流に曝露されると、糖タンパク glycoprotein Iba (GPIba) を発現している血小板細胞が流体条件にて受動的に接着する。接着した血小板に作動する力と、スケールの異なる各種の力の解析計算手法を図 24 に示す。分子スケールのミクロな現象と流体力学レベルのマクロな現象の相互作用の結果、細胞スケールの血小板の粘着・脱離が決定される。血栓の形成過程は、このように様々な時空間スケールの現象が複雑に影響しあいながら進行する典型的なマルチスケール問題である。さらに、疾病の発症には多数の血小板細胞が関与するため、スケール間を橋渡しする大規模な連成解析と大規模並列計算が必要となる。

本研究では、血管壁上のVWF分子と、血小板表面のGPIba分子の間のタンパク質分子間の相互作用をモンテカルロ法で計算しながら、有限差分法に基づくオイラー型流体構造連成計算手法と連成させるマルチスケール血小板粘着シミュレーションを実施した。すなわち、血流中を流れる多数の赤血球や血小板などの血球細胞については、流れ場と相互作用して変形しながら流れていく状態を流体構造連成問題として詳細に解きながら、タンパク質分子間相互作用を取り入れたシミュレーションを実施した。さらに、膜表面のGPIba分子と血管壁のVWF分子の結合部位について、分子間相互作用力を分子動力学シミュレーションにより詳細に解析した。また、「京」クラスのコンピュータを用いたシミュレーションにより知見を得るための新しいフローチャンバー実験法を提案し、抗血小板薬として使用されているADP受容体P2Y₁2 の阻害薬、日本以外の欧米諸国にて使用されているGPIIb-IIIaの阻害薬に関して、新しい知見を得ることに成功した。その結果について以下に説明する。

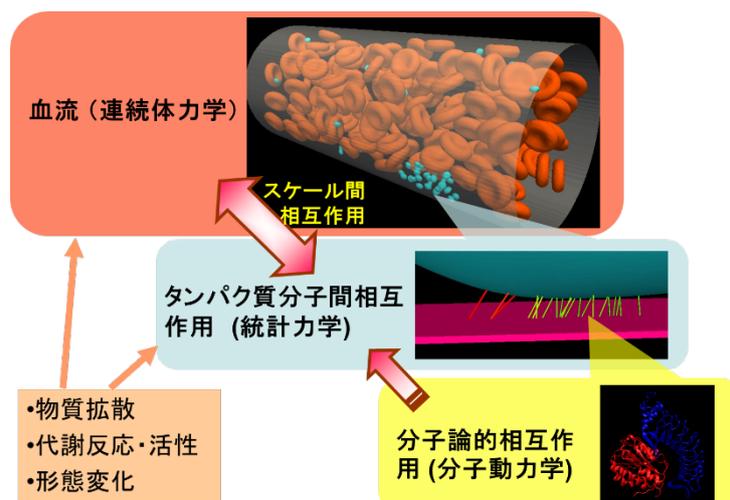


図 24 血小板粘着プロセスのマルチスケール性とモデリング

(3) 血小板粘着の大規模数値シミュレーション

本研究では、実際のフローチャンバーと同寸法の系で大規模数値シミュレーションを実施し、VWFの吸着している壁面への血小板粘着の様子を再現した。図 25 に計算結果の一例を示す。この計算例は、赤血球の体積率を表すヘマトクリット値が 20%の条件で、実際のフローチャンバー実験に対応する 100 ミクロンの高さを持つチャンネルの中に約 100 万個の赤血球が含まれている計算になっている。図手前側の壁面に VWF 分子が埋め込まれた系になっており、手前側壁面の青色の部分に GP1b- α と VWF のタンパク質分子が結合しているサイトになっている。

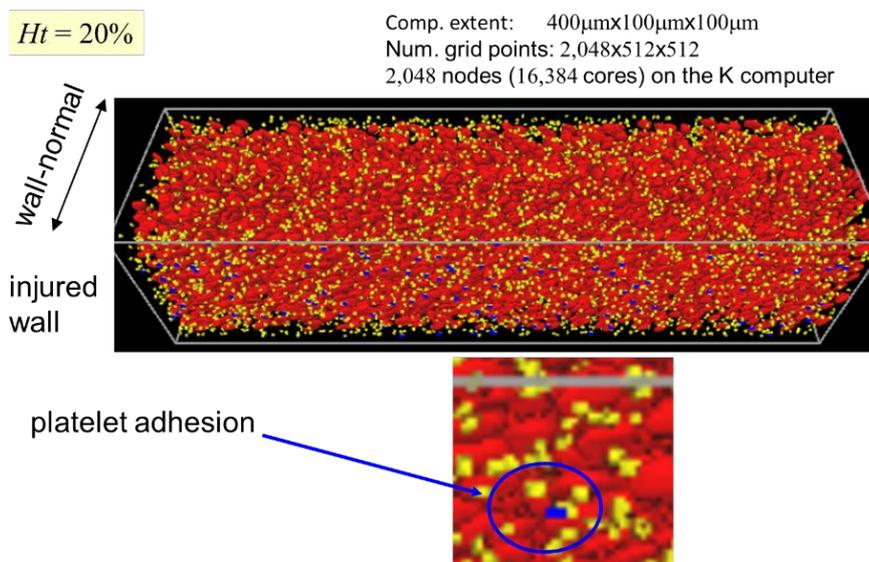


図 25 実際のフローチャンバー実験と同寸法での大規模シミュレーション

図 26 にフローチャンバー実験とシミュレーション結果の比較を示す。ヘマトクリット値の上昇すなわち、赤血球数の増加とともに血小板粘着数が大幅に増加している実証実験結果をシミュレーションによって捉えることに成功した。シミュレーション結果より、赤血球のもたらし壁面垂直方向の速度変動が極めて重要な役割をしていることが示された。

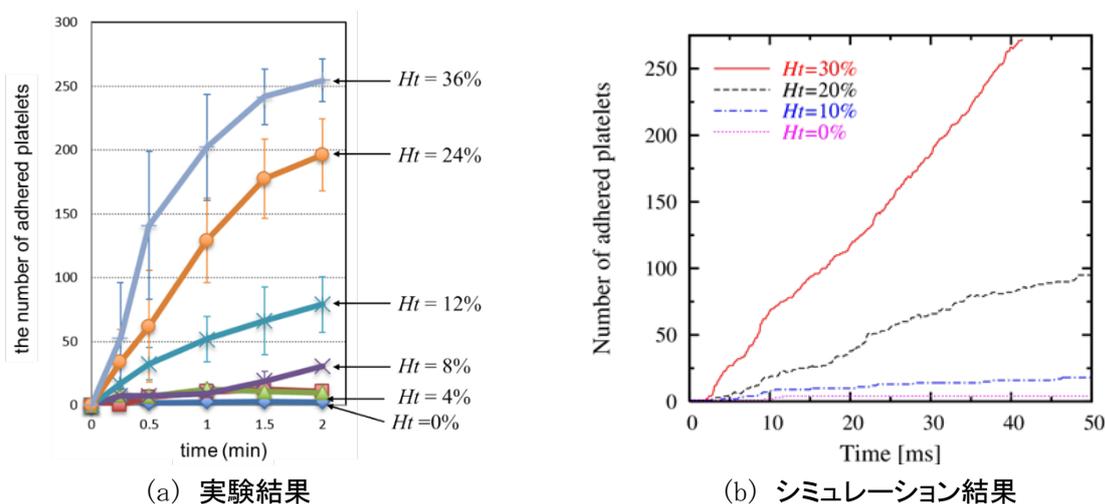


図 26 フローチャンバー実験における粘着血小板数のヘマトクリット値依存性 (実験結果とシミュレーション結果の比較)

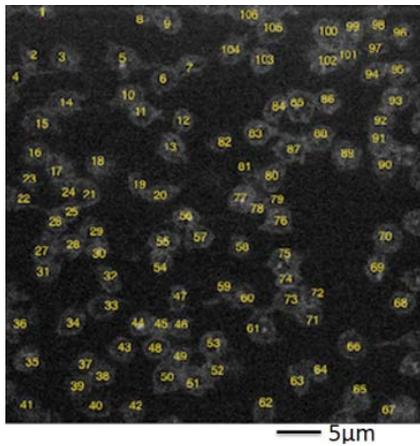
(4) 抗血小板薬の薬効メカニズム解明に向けたシミュレーション

抗血小板薬として実際に利用されているクロピドグレルは、血小板表面にあるADP受容体P2Y₁₂を阻害することにより薬効を示すことが知られている。本研究では、この効果を詳細に評価するために、シミュレーションモデル構築用の新しい実験系の提案を行ない、従来とは異なる方法で評価を行った。実験では、GPIIb/IIIa阻害の下でVWFコーティングされた壁面に粘着する多数の血小板を用意した。(図 27 (a))様々な条件で血流を灌流し、血小板の剥離数を計測し、灌流液中の薬物が血小板粘着力に与える影響を評価した(図 27 (b))。実験結果より、GPIIb/IIIaの受容体機能が阻害された状態の血液に対して、ADP添加のもとで血小板粘着が増加すること。強まった粘着力はP2Y₁₂の阻害薬によって再び弱まることが示された。本実験データよりP2Y₁₂阻害薬は、GP1b α とVWFの結合に基づく血小板の接着に影響を与えている可能性が示唆され、従来のモデルでは考慮されていないGP1b- α とVWF結合に対する抗血小板薬の影響をモデルに組み込むことの重要性が示された。

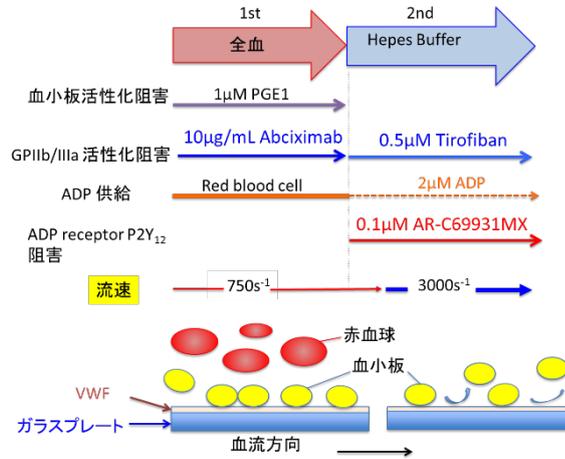
(5) GP1b α N末端とVWF A1ドメインの相互作用の分子動力学シミュレーション

血小板表面のGPIb α とvon Willebrand因子(VWF)の結合部位であるGPIb α のN末端とVWFのA1ドメインの相互作用に関する分子動力学解析を実施した。もともとVWFとGPIb α の結合は不安定なので安定構造予測が従来の方法ではできなかった。安定結合する変異体を用いた他グループの結晶構造からwild typeの高次構造を予測した。水分子を配置して水溶構造を予測した。構成論的に予測したwild typeの構造と、mutantの血漿構造は近似した(RMSD<2Å)。VWFとGPI α の結合による力を見積もるため、アンブレラサンプリング法によりpotential of mean force(PMF)を図 28のように算出した。計算結果より力の概算をすると、両分子の結合により惹起される力が数十pNのオーダーであることを予

測した。同時に施行した原子間力顕微鏡による予測と大きな差異はなかった。本法の応用により活性化血小板における活性化構造を呈した GPIIb/IIIa と VWF、フィブリノーゲンの結合力を見積もるための基盤モデルの構築へと繋げることができる。

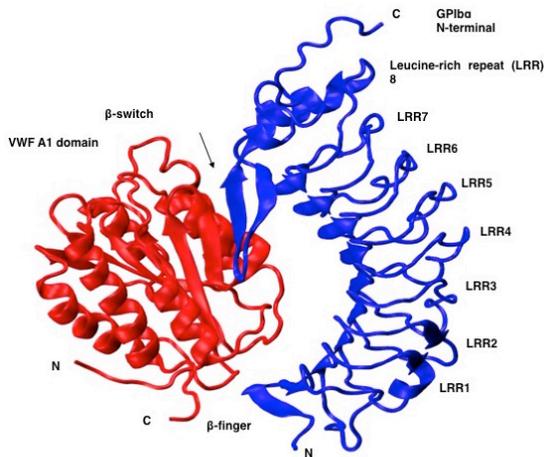


(a) 血小板剥離実験の初期条件

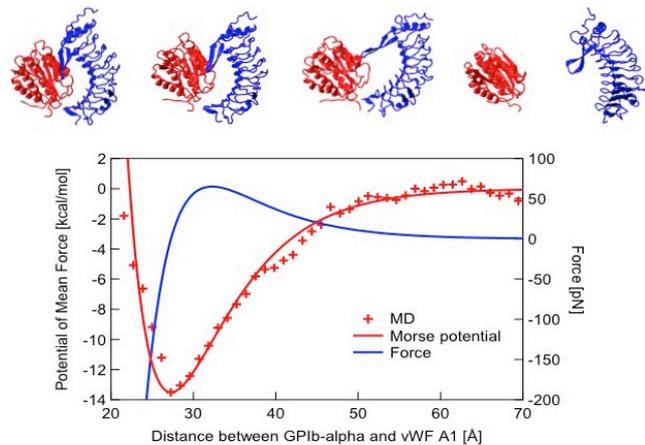


(b) シミュレーション側から提案された実験方法

図 27 フローチャンバーを用いた血小板剥離実験のデータ



(a) 結合サイトの分子構造



(b) Potential of Mean Force のモデリング

図 28 GPIIb α N末端と VWF A1 ドメインの分子動力学解析

I-3-2 心疾患の治療法・薬効評価のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション【久田 俊明 (UT-HEART 研究所)】

(1)モンテカルロ法に基づくサルコメアモデルの開発

心筋を単に能動的に収縮するゴムのような連続体として現象論的な方程式で記述した場合、一見医療画像と似通った心臓シミュレーションが出来たとしても、そこから得られるものは少ない。心筋の収縮は、細胞を構成する基本単位であるサルコメアと呼ばれる微小な収縮機構が根底にあり、そのメカニズムを反映したモデル化を行うことが基礎医学、臨床医学の両者にとって必要不可欠である。本研究では、サルコメアを一つの代表的方程式で表すことを放棄し、サルコメア内の一つひとつのミオシン分子先端(ミオシンヘッド)が確率的な首振り運動をすることによってアーム部のばねを伸展し収縮力を発生するモンテカルロ法に基づく力学モデルを独自に開発した。これにより以下の諸点を特徴とする実装が可能となった。①ミオシンヘッドとアクチンフィラメントの間の結合・解離の遷移率が近傍の分子の状態の影響を受けて変化する協調性 (Cooperativity) の導入、②ミオシンヘッドの首振り確率を、ヘッドに蓄えられる内部エネルギーとアームの歪みエネルギーから定められる Boltzmann 因子を基に決定 (ATP 加水分解エネルギーがアームの歪みエネルギーに変換されるエネルギー変換過程を統計力学的に矛盾のない形で表現)、③マクロスケールからの影響を合理的にミオシンヘッドの首振り運動に反映。以上は計算機パワーを必要とするモデル化であるが、「京」により順調に開発が進められた。世界で唯一のサルコメア数理モデルとしてポスト「京」において更に発展を目指している。

(2)3レベルマルチスケールシミュレーション手法の開発 (SIAM MMS, 2013)

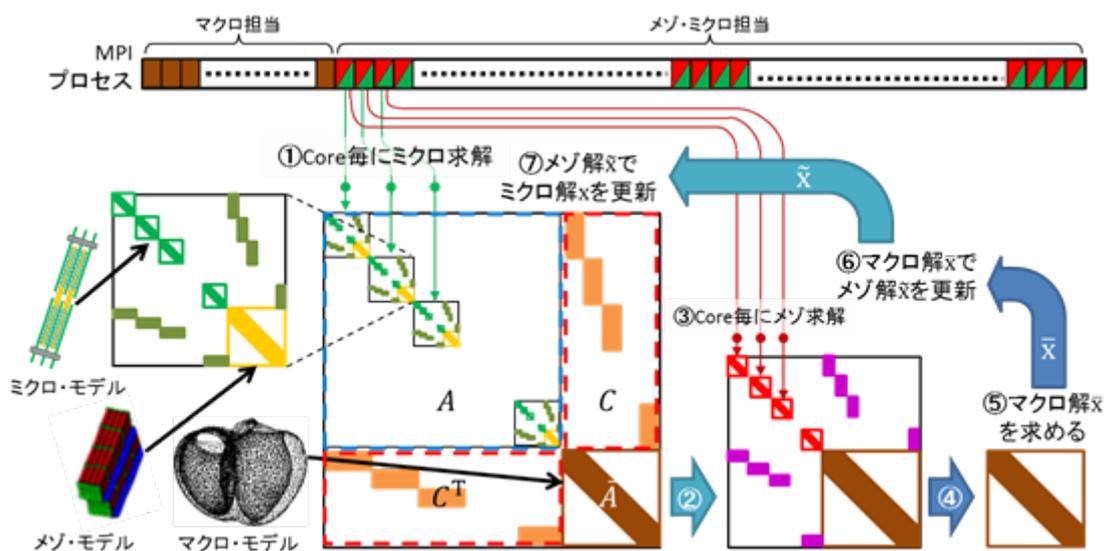


図 29 3レベルマルチスケール解析手法

マイクロレベルの物理量の空間平均がマクロレベルの変数になるという概念を活用すると、マイクロ変数同士は直接連成せずマクロ変数を通じてのみ間接的に連成をすることになる。これから図 29 に示されるような特徴的なパターンを有する係数行列の連成方程式が得られ、マイクロモデルに関わる計算の主要部を超並列計算機で分散処理することが可能となる。また時間尺度の違いは、マイクロの仕事の時間積分をマクロの仕事と一致させることで克服した。更にメゾレベルも導入して3レベルに亘る現象をシームレスに接続するマルチスケールシミュレーション手法を世界で初めて開発した。以上によ

り、サルコメアモデル、細胞モデル、臓器モデルの3階層連成計算をフルノードに近い構成の「京」で行い、約17時間連続稼働させ1心拍半の心臓シミュレーションを実現し、生理学的にも妥当な結果を得た。

(3) 小児先天性心疾患の外科手術予後予測シミュレーション

小児先天性心疾患は多様性に富み、術後の循環動態や心臓への負荷を予測することは成人の心臓手術に較べて難しい。前項1で開発したサルコメアモデルに基づくテーラーメイド心臓シミュレーションにより、先ず術前の状態を再現した後、想定される複数の術式を計算機上で再現し最適なものを選択することが出来るようになった。図30に術前の子供の心臓に関する血流及びATP消費のシミュレーション結果を示す。ATP消費は心臓への負荷を計る有効な指標となる。岡山大学病院心臓血管外科・佐野俊二教授の3症例につき検証し良い一致を見た。また長期予後予測に欠かせないリモデリングを導入するための準備として心筋線維分布最適化の理論を完成した(IJNBE, 2016)。現在、薬事承認を目指して研究継続中である。

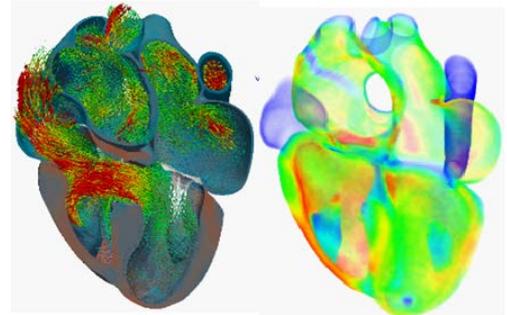


図 30 小児心臓の血流とATP消費

(4) 心毒性解析のための心電図データベース構築の有効性に関する検討

創薬における成功率を高めるため、当研究チームではパッチクランプ実験とUT-Heartを組み合わせたハイブリッド評価系を開発し、不整脈発生のリスクが従来のどの方法より良好に予測できることを12種類の薬剤を用いて実証した(Science Advances, 2015)。しかし「京」のパワーを使えば、予め各種イオンチャネルの阻害率の網羅的組合せに対してシミュレーションを行い、例えば図31に示すようなデータベースを準備することが可能となる。製薬企業は候補化合物の各チャネル阻害率を実験等から推定するだけで、本データベースから不整脈発生領域への距離(安全率)と現在のガイドラインで求められているQT延長の程度を直ちに知ることが出来る。また複数のイオンチャネルの相乗効果や心電図指標との関係も明らかになるなど学術的価値も高い。

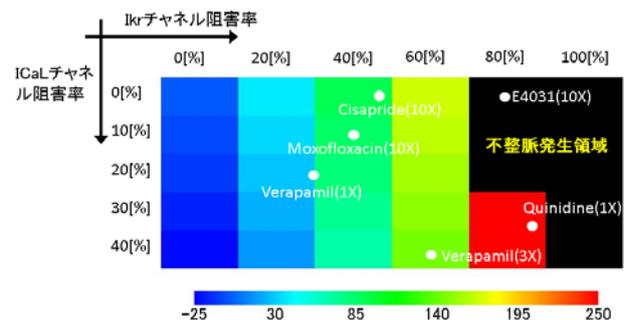


図 31 心電図データベースの一例

チャネル阻害率に対するQT延長[色表示]と不整脈発生の関係。プロットは幾つかの具体的薬剤の位置を示す。

I-3-3 神経疾患による運動機能障害解明のための全身筋骨格-神経系統合シミュレーション【高木 周（東京大学）、中村 仁彦（東京大学）、銅谷 賢治（沖縄科学技術大学院大学）、野村 泰伸（大阪大学）】

(1) 緒言

本研究テーマでは、具体的な疾患としてパーキンソン病を取り上げ、疾患を再現するモデル構築を行った。パーキンソン病は手足のふるえ（振戦）、筋固縮、動作緩慢、歩行障害などの運動障害を示す神経変性疾患の一つであり、大脳基底核におけるドーパミンの不足によりその症状が現れることは知られているが、様々な異なる症状がどのようなメカニズムで生じているかについては明らかになっていない。本研究では、図 32 に示すように世界最大級の細胞数の脳神経系シミュレーションに成功した NEST と、筋線維の集合体として筋肉全体の振る舞いを再現するマルチスケール骨格筋シミュレータ Hi-MUSCLE さらに全身筋骨格シミュレータ K-Body を統合し、パーキンソン病における振戦・固縮の違い、さらには姿勢保持障害を再現することを目指して研究を進めてきた。現在までの成果として、猿を用いた動物実験でも観測されているドーパミンの不足から生じる大脳基底核での約 15Hz の β バンドの振動を再現することに成功し、そのシグナルが視床で周波数は半分に変え、大脳皮質、脊髄から筋線維へと伝わり、パーキンソン病特有の手の震えに繋がることをシミュレートした。

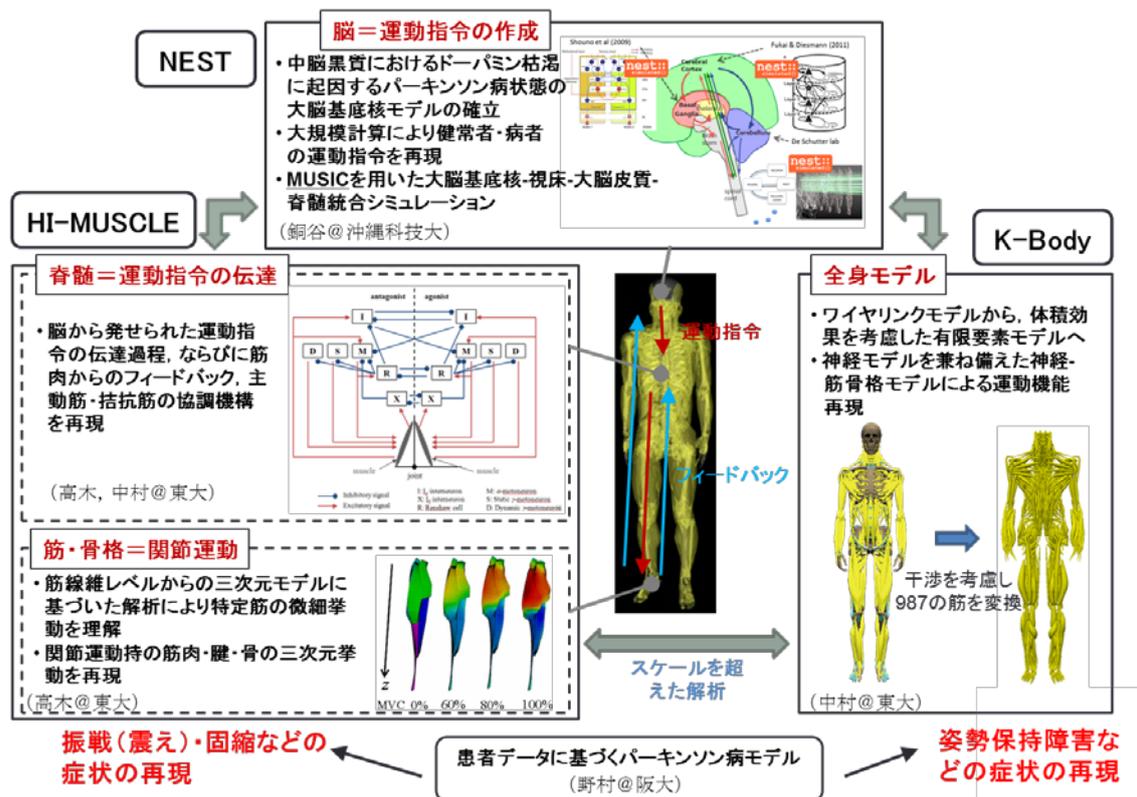


図 32 パーキンソン病の解析に向けた階層統合シミュレーション

(2) 筋骨格-神経系統合シミュレータ

ヒトの随意運動では、脳で生成された運動指令は大脳皮質から錐体路を通り脊髄へと送られる。脊髄において、運動指令は筋紡錘などの感覚受容器からのフィードバック情報と統合・調整され、脊髄前角の運動神経へと伝達される。骨格筋筋線維は運動神経に支配されており、運動神経の活動により筋線維は収縮し、最終的に、関節運動が生じることになる。本研究で開発してきた筋骨格-神経系統合シミュレータは、これら一連のダイナミクスの再現を目的とし、脳神経系シミュレータ、脊髄神経系シミュレータおよび筋骨格系運動シミュレータを統合し、ヒト全身の筋骨格系へ拡張したものである。

脳神経系シミュレータは大脳基底核モデルおよび視床-皮質ネットワークモデルから構成される。大脳基底核モデルでは、300万以上の神経細胞からなる線条体、視床下核、淡蒼球外節および淡蒼球内節の神経ネットワークモデルを構築した。神経細胞モデルはコンダクタンスベースモデル [1] を用いた。視床-皮質ネットワークモデルでは、4種の神経細胞からなる視床と18種6層の一次運動野から構成され、18万の神経細胞からなるモデルを構築した。神経細胞の数、空間配置および神経細胞同士接続は実験データ [2,3] に基づいて設定した。神経細胞モデルには積分発火型ニューロンモデル [4] を用いた。脳神経シミュレータで作成された運動指令は最終的に、一次運動野第5層の錐体路細胞の発火情報として、脊髄神経系シミュレータに送られる。

脊髄神経系シミュレータとして、一次運動野の錐体細胞および骨格筋の筋紡錘につながる感覚神経 (Ia 神経線維) の発火情報を受け、それらを統合・調整し、骨格筋筋線維につながる運動神経の活動 (発火) を計算する神経シミュレータを開発した。運動神経のモデルには積分発火型ニューロンモデル [3] を用いた。運動神経は運動の強さによって動員される神経細胞の数は変化する。ここでは、運動神経モデルの静電容量を変化させることで、運動神経の活動の閾値を再現した。また、脊髄神経ネットワークの反射回路を考慮するため、感覚神経からのフィードバック情報を、主動筋への興奮性の入力および拮抗筋への抑制性の入力として与えるネットワークモデルを導入した。感覚神経の情報は脳神経シミュレータへもフィードバックされ、脳神経内でも同様の反射回路を構成する。これら脳神経系および脊髄神経系シミュレータの神経ネットワークの発火シミュレーションはオープンソース・ソフトウェア NEST (<http://www.nest-initiative.org>) を用いて行った。

筋骨格系シミュレータとして、剛体リンク系で表される骨格モデルと3次元有限要素メッシュで表される弾性体の骨格筋モデルを連成した、筋骨格系運動シミュレータを開発した。骨格筋モデルにおいて、運動神経つながる筋線維は、運動神経の発火にしたがい収縮して力を発揮する。ここでは、筋収縮力のモデルに Hill-type モデル [5] を用いた。本モデルでは、運動の強さは筋活動度として、運動神経の発火情報と関連したモデル [6] で与えられる。また、骨格筋には筋自身が引き伸ばされたことを感知するセンサーとして筋紡錘がある。筋紡錘は筋線維の長さ変化を感知し、その情報は感覚神経を通して脊髄に発火シグナルとして伝達される。ここでは、感覚神経の発火頻度モデルに、筋紡錘のひずみ速度で記述されるモデル [7] を用いた。

これらシミュレータの統合では、シミュレータ間で神経細胞の発火情報を伝達する必要がある。ここでは、各シミュレータ間の発火情報の受け渡しに、MUSIC ライブラリ (<http://software.incf.org/software/music>) を用いた。図 33 に、肘関節モデルにおける脳神経系 - 脊髄神経系 - 筋骨格系統合シミュレーションの接続図を示す。