



# 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3月9日

国立研究開発法人 理化学研究所

柳田 敏雄

# 1. 戦略分野概要 (1) 背景と位置付け

## 戦略分野1

「予測する生命科学・医療および創薬基盤」  
「京」により多階層複雑系を接続し計算生命科学を確立する

### 大目標

最先端スーパーコンピュータを活用した  
生命科学のパラダイムシフトと医療・創薬への応用

#### 実験計測技術の発展



細胞内分子ダイナミクス計測



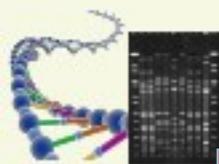
タンパク質構造解析



次世代シーケンサー

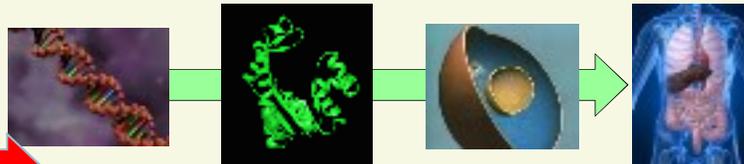


#### 分子生物学



#### 要素の解析

#### 新しい生命科学



生物を、要素を統合し、階層を接続したシステムとして理解

多階層複雑系・ビッグデータ

動態システム = 計算モデル

### High Performance Computing



#### 医療・創薬応用

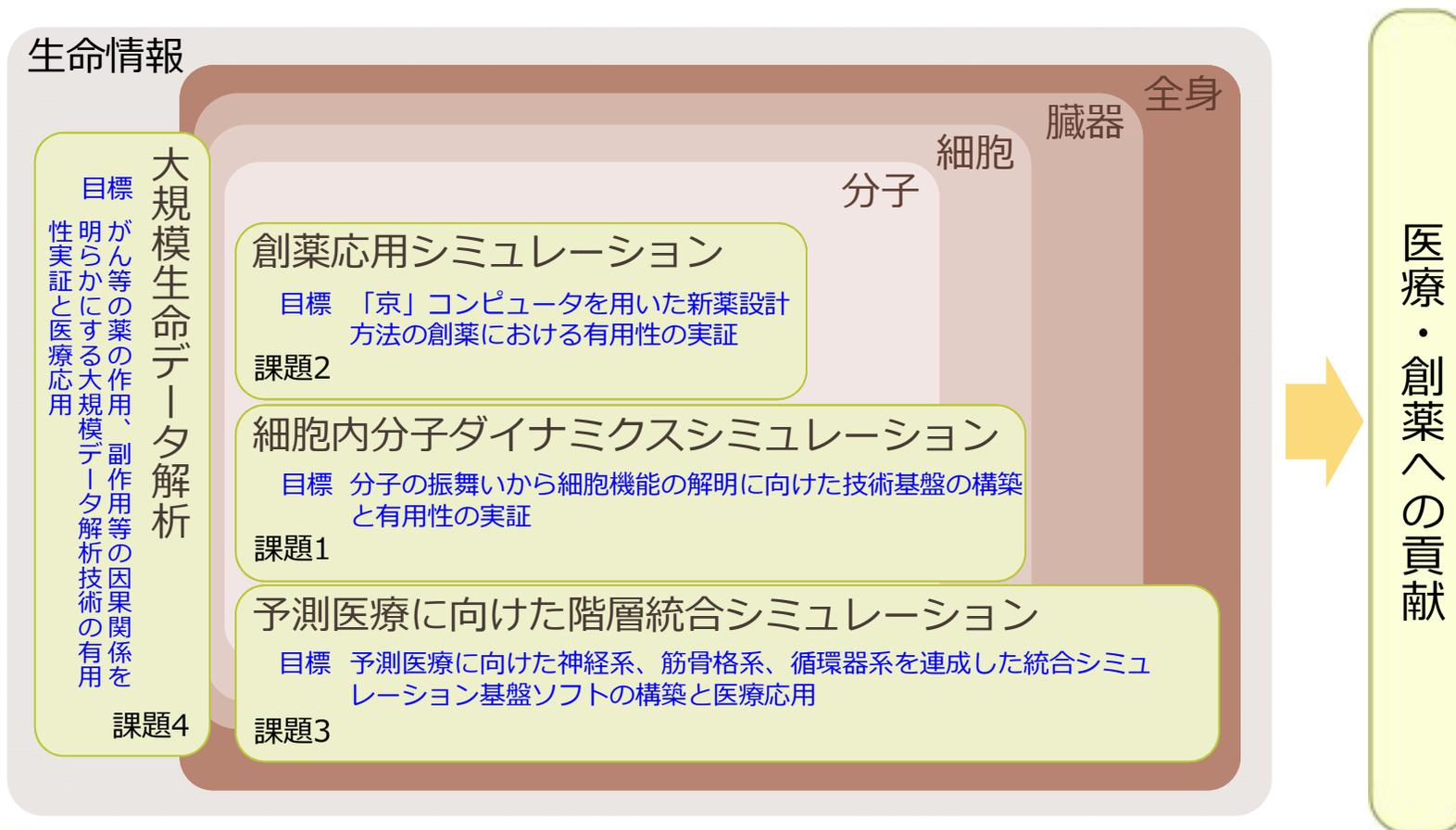


# 1. 戦略分野概要 (2) 研究開発課題と目標

## 戦略目標

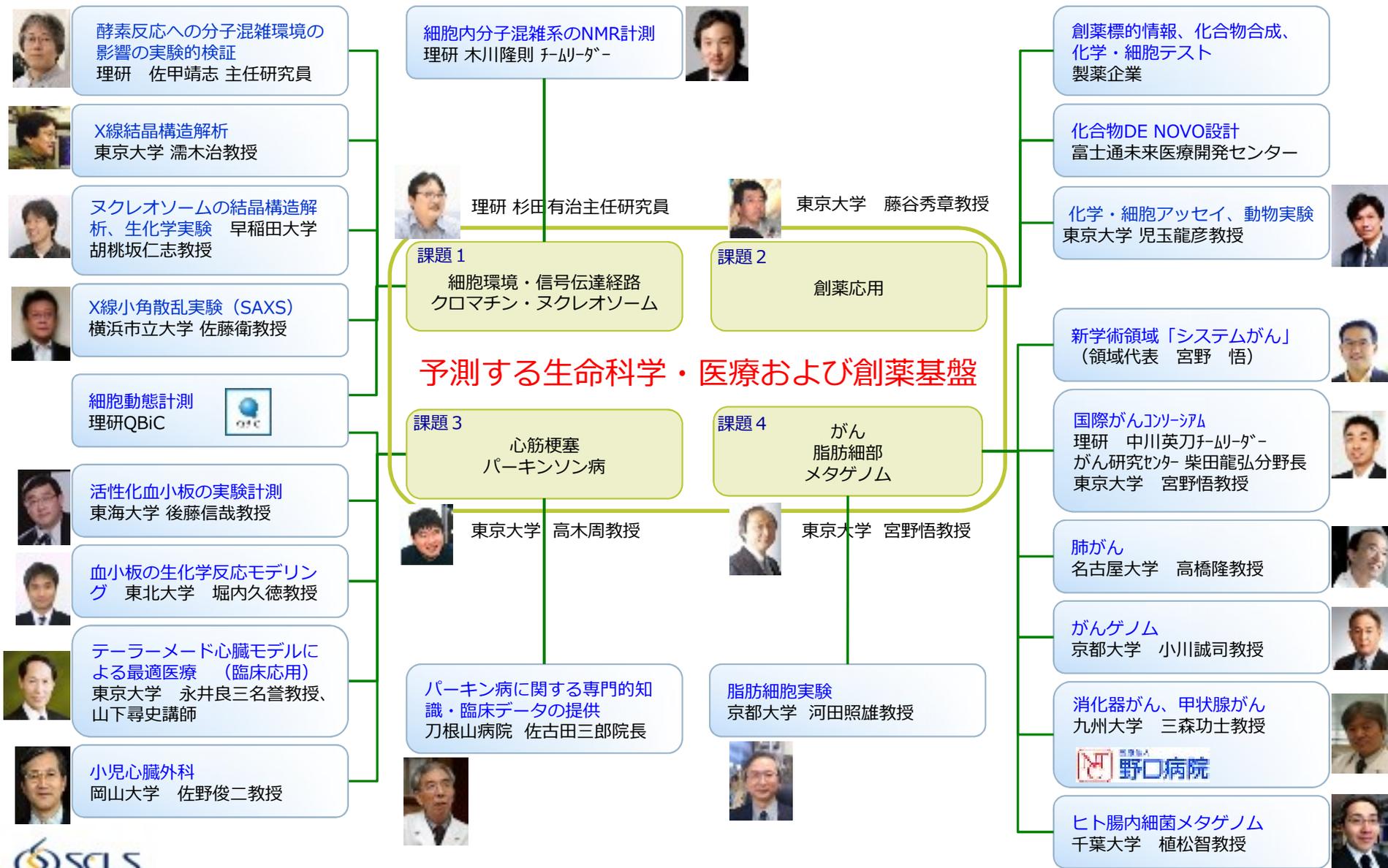
大規模シミュレーション・高度なデータ解析に基づく生命現象の理解と予測、およびそれを通じた薬剤・医療のデザインの実現

「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



# 分野 1

## 1. 戦略分野概要 (3) 実験、医療・創薬との連携



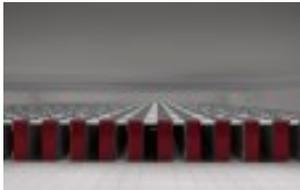
# 1. 戦略分野概要

## (4) 計算科学推進体制の構築

「京」の高度な活用体制の構築と  
幅広い層（研究者から一般社会まで）へのアウトリーチと教育の実施

### I. 計算機資源の 効率的なマネジメント

研究者（戦略分野1）の  
計算資源の効率的利用



### II. 「京」 HPCI利用の 研究支援

研究者（計算生命科学）への  
「京」とHPCIの利用支援

### III. 人材育成

HPCIを積極的に活用しうる人材の養成  
社会人、大学院生への  
計算生命科学の教育

将来、計算生命科学を担う人材の育成  
高校生、大学生  
生命科学と「京」の授業



### IV. 人的ネットワークの 形成

計算生命科学のコミュニティ形成  
研究者（生命科学、大学、企業）  
全国拠点でのシンポジウム

生命学者によるHPCIの活用を促進  
研究者（生命科学、大学、企業）  
SCLS計算機によるHPCIへの導入



戦略プログラム  
分野1

### VI. 分野を超えた 取組の推進

HPCI、他分野との連携

### V. 研究成果の普及

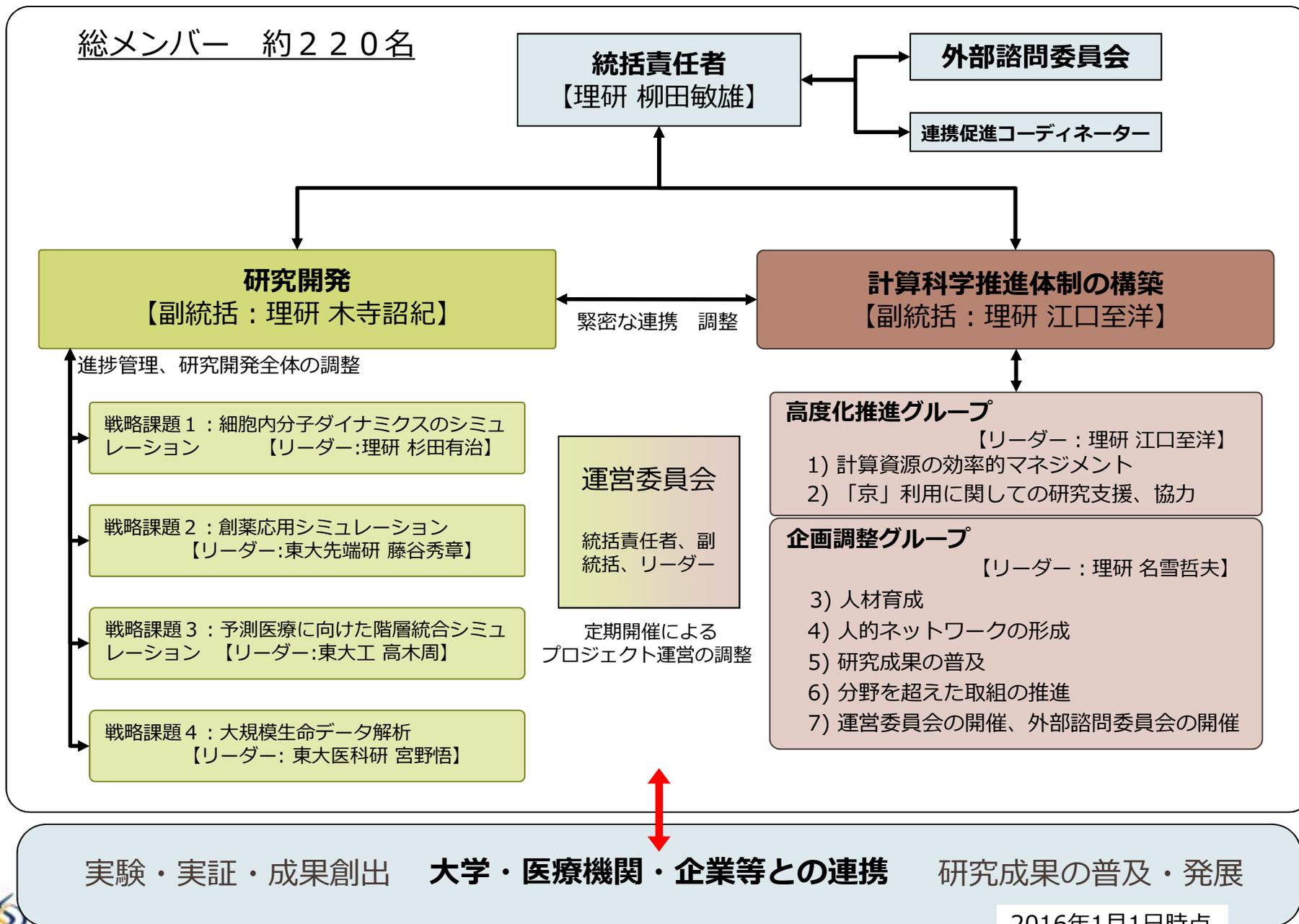
一般社会への広報活動  
理解の促進

産業界、医療機関との連携  
産業、医療での成果活用

研究者への情報発信  
生命科学での成果活用



## 2. 研究開発体制



### 3. 研究開発成果、成果の利活用、独創性・優位性

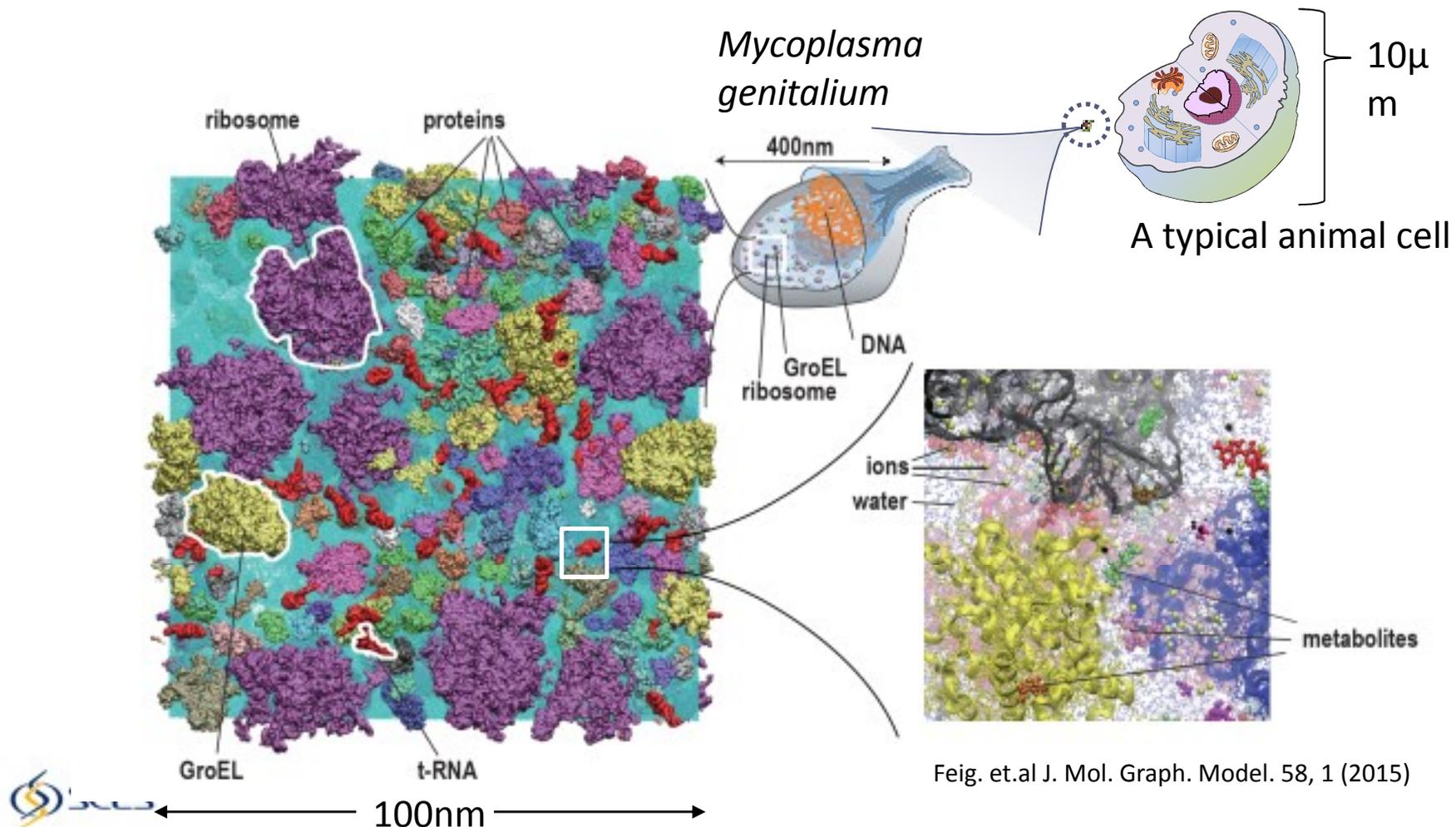
「独創性・優位性」に関しては青字で記述

「成果の利活用」に関しては赤字で記述

# 課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

## ① 細胞環境を考慮した信号伝達経路のモデリング (理研 杉田)

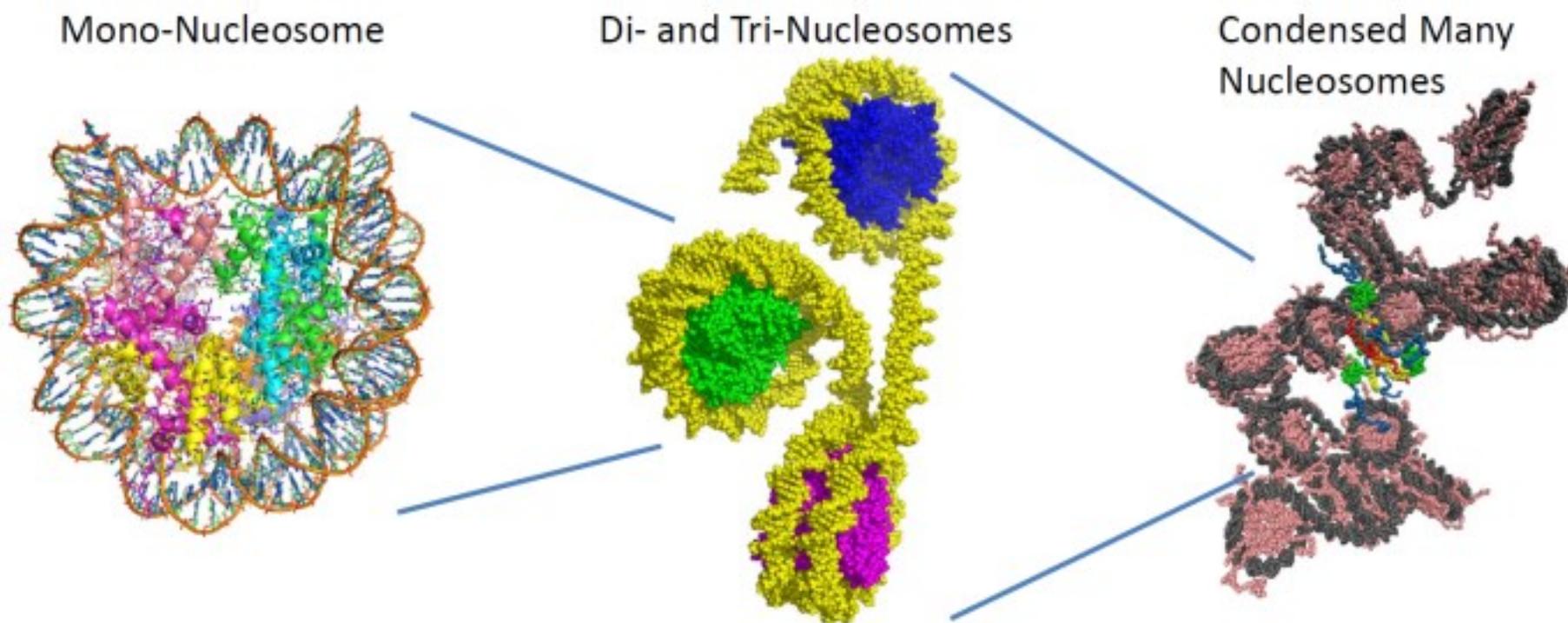
細胞環境の重要な要素の一つである分子混雑に注目し、分子混雑環境が蛋白質のダイナミクス、安定性、水和、分子認識などに与える影響を明らかにすることを目的にして、マイコプラズマの細胞質が含む生体分子によって構成される**世界最大級の1億原子系の全原子分子動力学シミュレーションを実施した**。計算には、自主開発した高度に並列化された**分子動力学プログラムGENESIS**を用いた。はじめて細胞内の分子拡散を含めた**原子レベルの細胞質ダイナミクスの実像を理解する道が拓かれた**。



# 課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

## ② ヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構 (JAEA 河野、横浜市大 池口、京都大 高田)

遺伝情報の読み出し（転写）を制御するDNAとヒストンタンパク質からなる巨大複合体クロマチンの構造とダイナミクスを階層ごとに、粗視化分子モデルと全原子分子モデルとを用いたマルチスケールシミュレーションを実施した。計算には、自主開発した高度に並列化された分子動力学プログラムSCUBA、MARBLE、粗視化モデル計算プログラムCafeMolを用いた。対応する実験、X線結晶構造解析、溶液X線小角散乱、電子顕微鏡など、との整合的な計算結果を得て、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。



# 課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

② ヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構 (JAEA 河野、横浜市大 池口、京都大 高田)

動画「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」

YouTubeで公開 (2016/2/11から現在までの視聴数18,000)

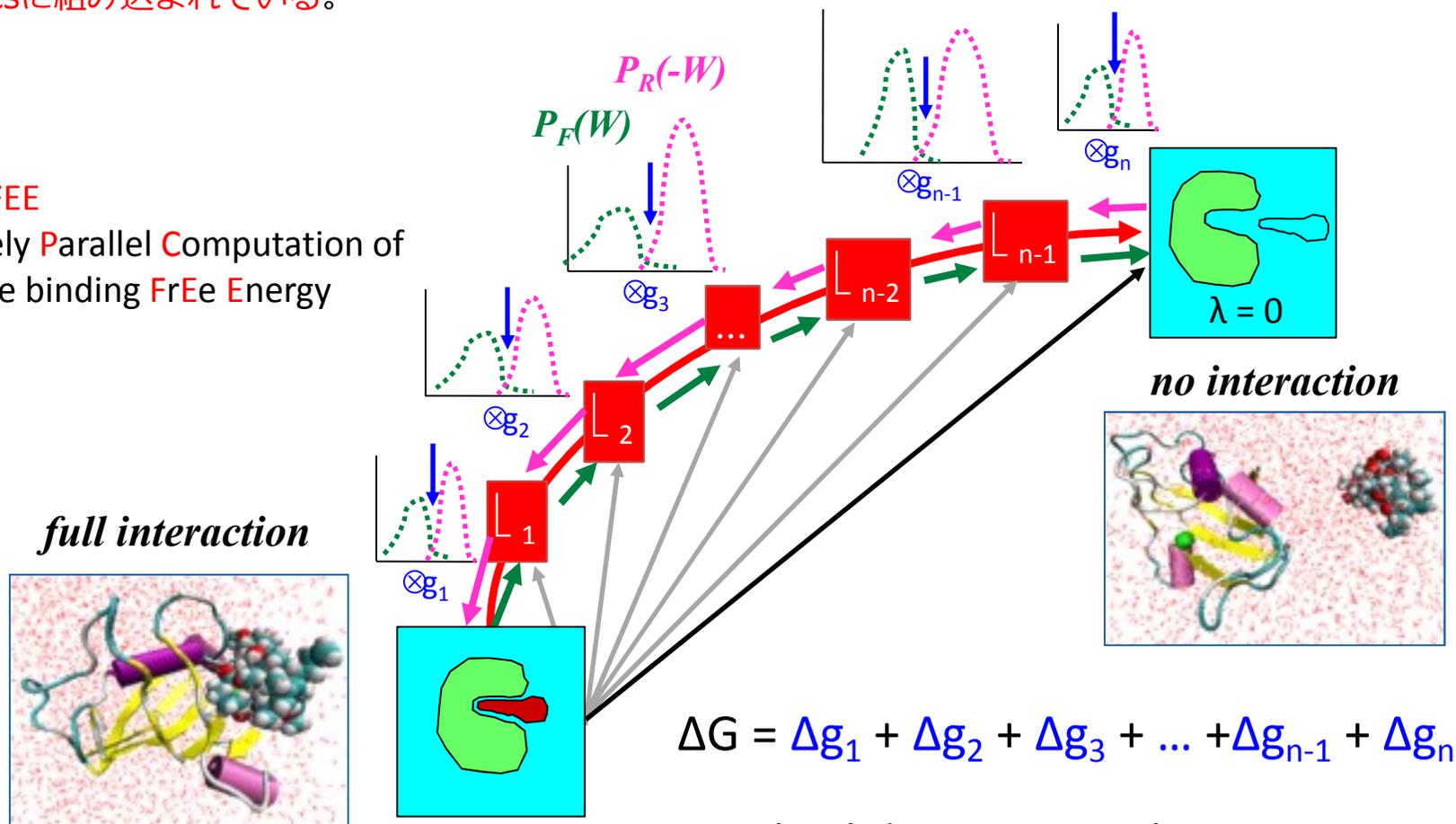


## 課題2：創薬応用シミュレーション（東大 藤谷）

疾患の原因となるタンパク質と薬剤候補化合物の結合強度を1kcal/molの誤差という高精度で評価することによって、最適な薬剤候補を選択する。この高精度評価を「京」によって高速に、従って数多くの化合物に対して行うことによって、創薬のプロセスを大幅に加速することができた。計算は、独自開発をしたMP-CAFEという安定して高精度の自由エネルギー計算を実施し得るプロトコルによって行った。これはまた分子動力学プログラムGromacsに組み込まれている。

MP-CAFE

Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy

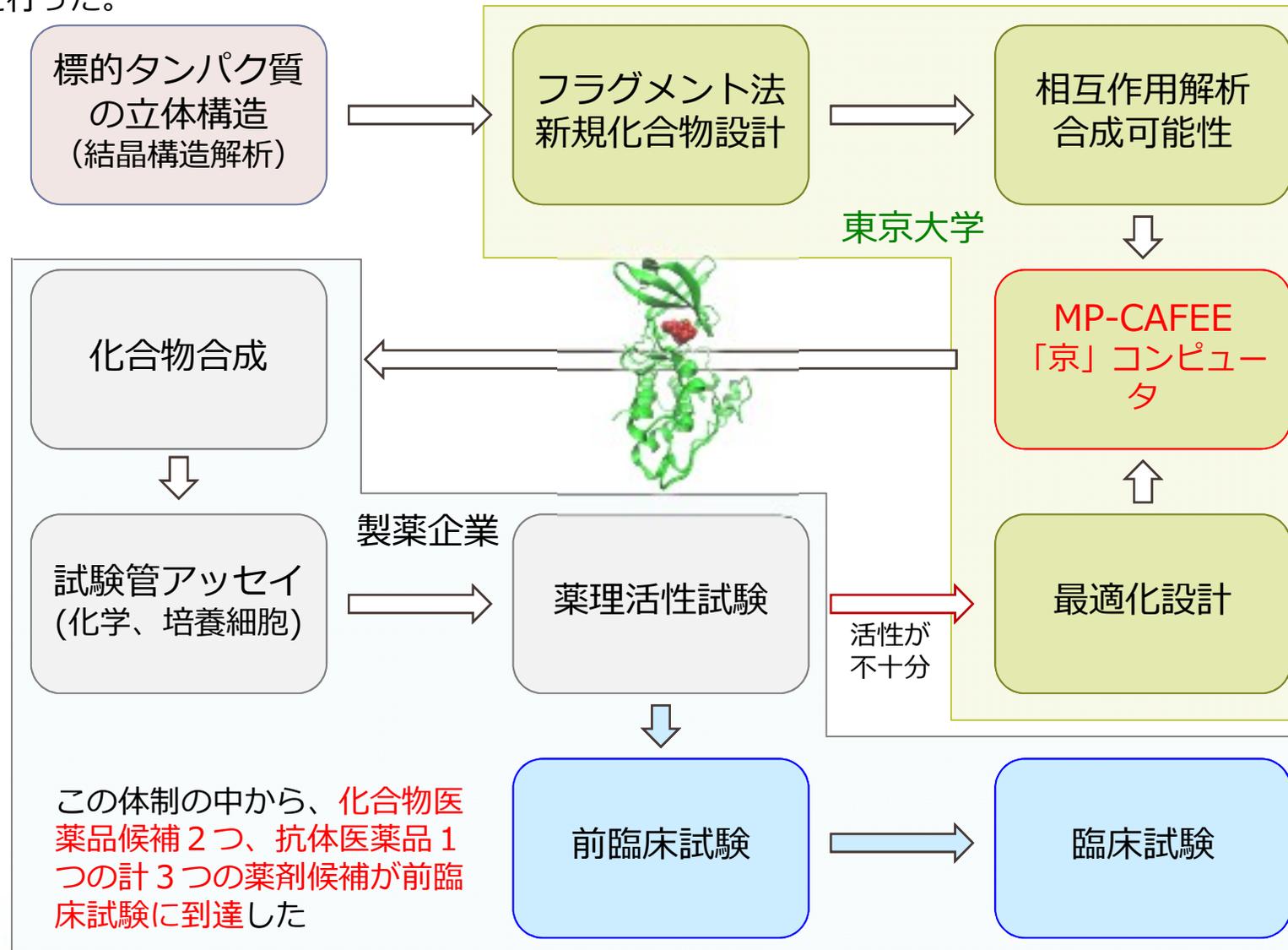


$$\Delta G = \Delta g_1 + \Delta g_2 + \Delta g_3 + \dots + \Delta g_{n-1} + \Delta g_n$$

$$32 \text{ lambda} \times 12 \text{ samples} = 384$$

## 課題2：創薬応用シミュレーション（東大 藤谷）

実際の創薬の過程のなかで「京」を用いた計算を行うためには、製薬会社との共同研究体制が必須である。課題2では、下記のように製薬会社との緊密な協力体制のもと創薬プロセスの中心に「京」を据えた体制を構築し、研究開発を行った。

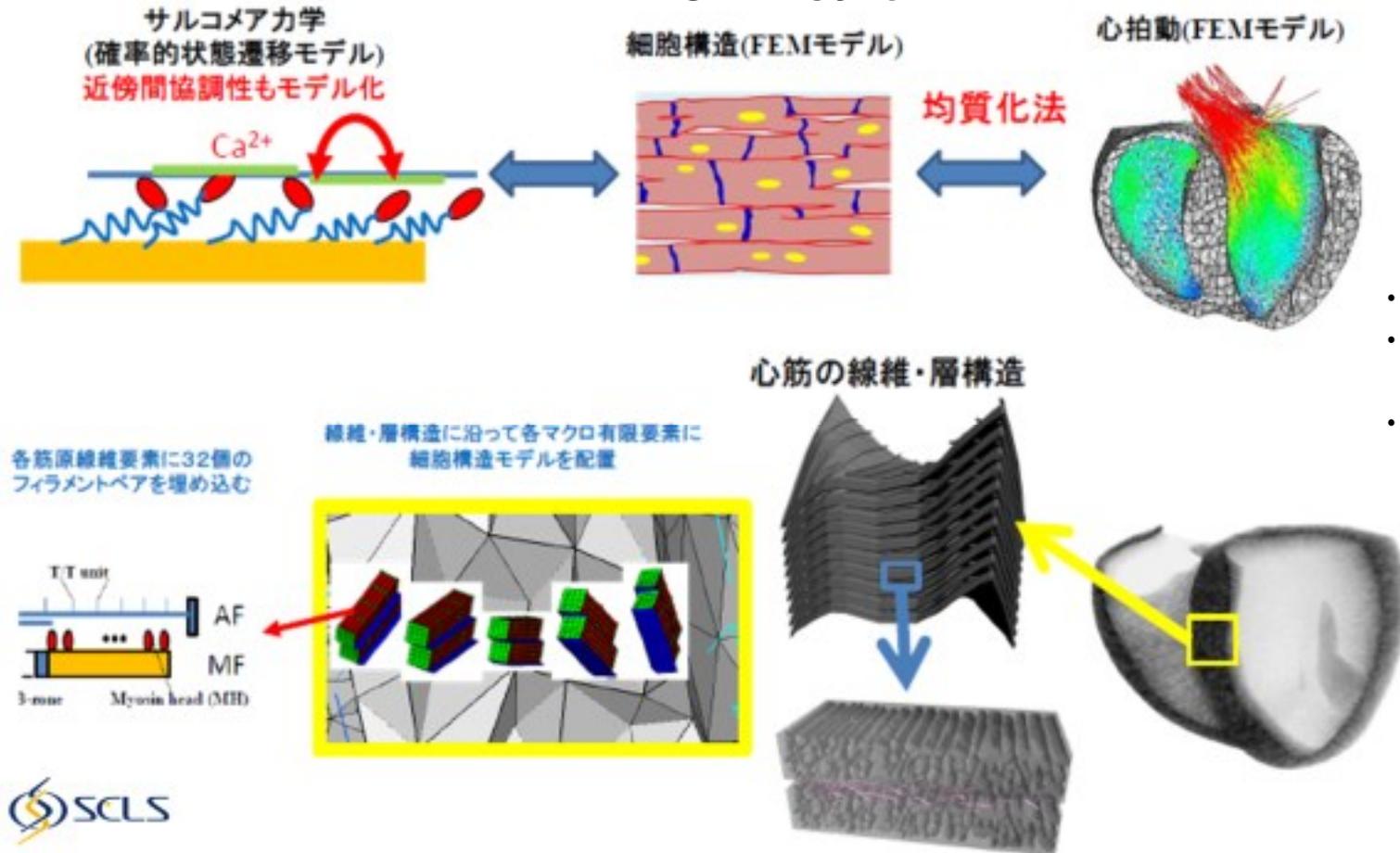


# 課題3：予測医療に向けた階層統合シミュレーション

## 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 (UT-Heart研 久田)

心臓シミュレータUT-Heartは生命の階層を越えて、分子レベル、細胞レベル、さらに臓器レベルとの接続を可能にする方法を開発した。その応用は、分子レベルの変異がもたらす**肥大型心筋症のシミュレーション**、心臓の形質異常を持つ小児先天性心疾患に対する**手術の術後予測のシミュレーション**、薬剤の**心毒性の予測シミュレーション**等に及び、**臨床現場での利用に向け、薬事承認を目指して研究を行っている。**

### UT-Heart

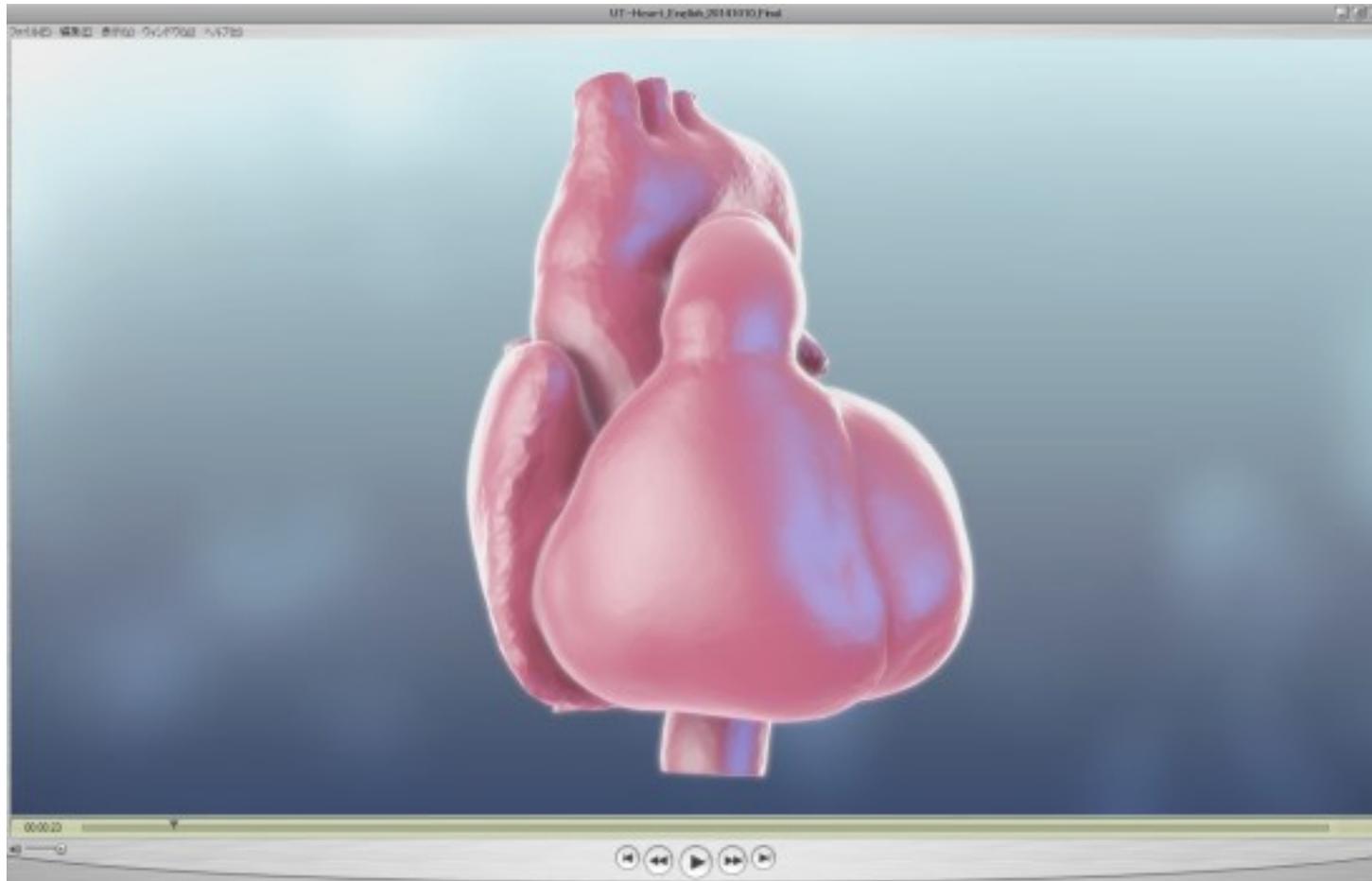


- 肥大型心筋症の再現
- 小児先天性心疾患手術の術後予測
- 薬剤の心毒性の予測シミュレーション等

# 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 (UT-Heart研 久田)

動画をYouTubeで公開 (2014/7/10から現在までの視聴数28万以上)

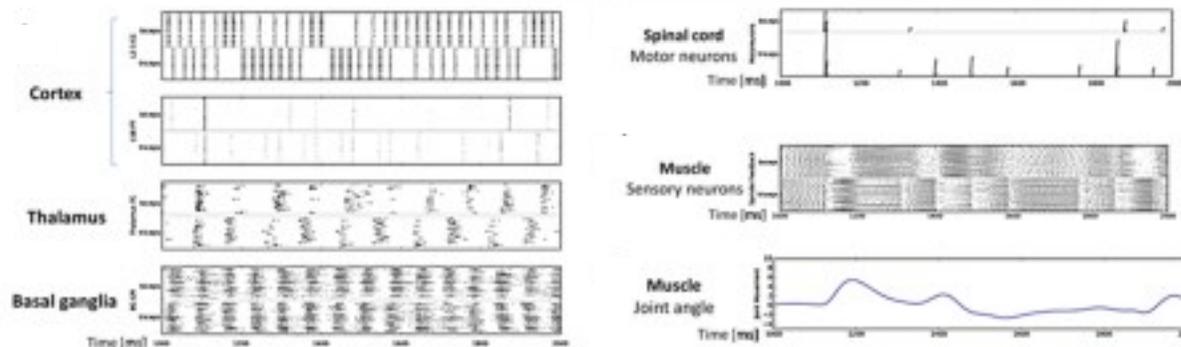
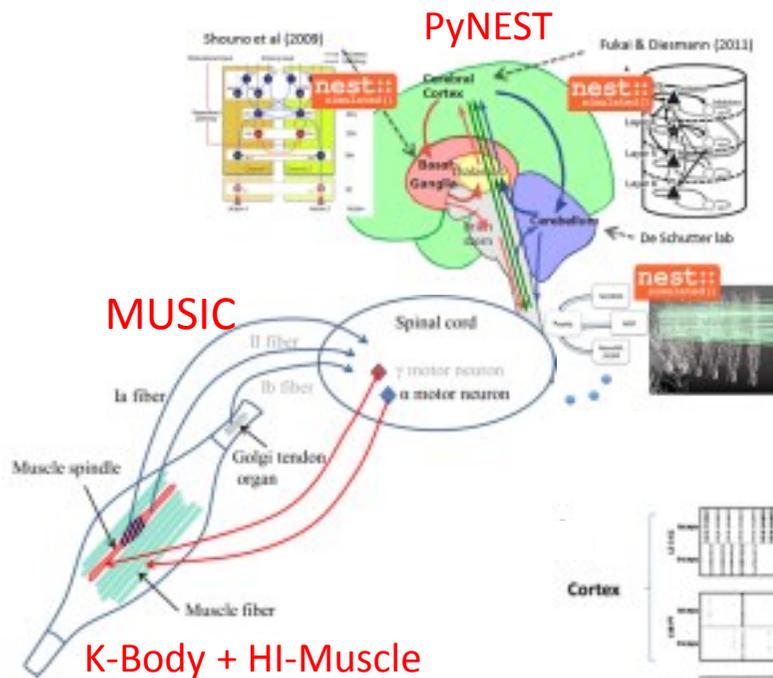


SIGGRAPH 2015 Computer Animation Festival  
"BEST VISUALIZATION OR SIMULATION"

# 課題3：予測医療に向けた階層統合シミュレーション

## ② 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 (東大 高木、東大 中村、OIST 銅谷、阪大 野村)

パーキンソン病は、大脳基底核におけるドーパミン欠損により、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る。その病態の再現のために、**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の振る舞いを再現する**Hi-MUSCLE**、全身筋骨格シミュレータ**K-Body**を、**Music**によって統合して行った。ドーパミンの不足から生じる大脳基底核での約15ヘルツの振動を再現することに成功し、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を起こすことを見出した**。

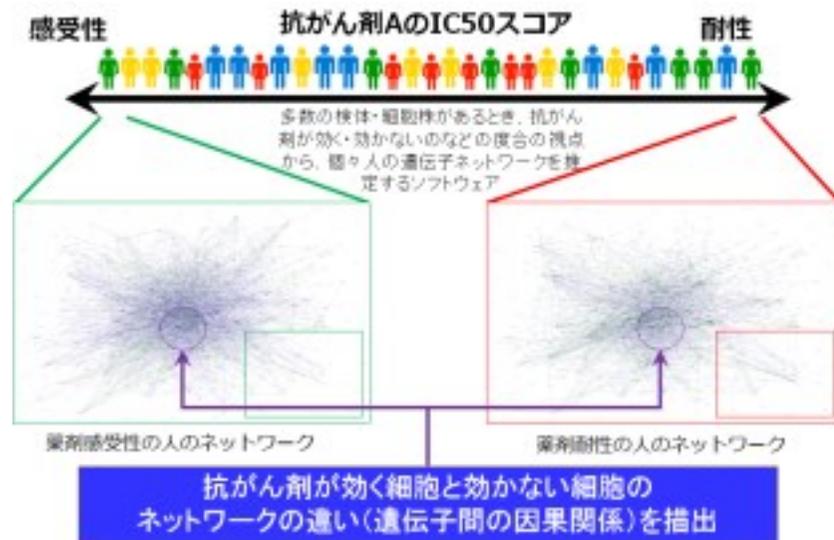


約15Hzの振動

# 課題4：大規模生命データ解析

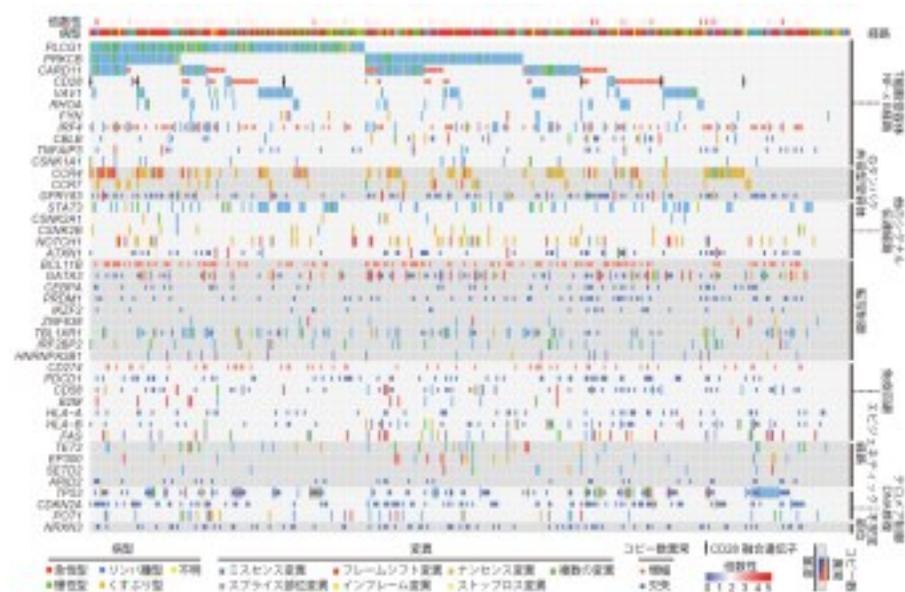
## ①大規模データ解析によるがんのシステム異常の網羅的解析とその応用 (東大 宮野)

遺伝子発現プロファイルデータから  
抗がん剤の感受性・耐性の予測



約 600 がん細胞株に対して約 100 の抗がん剤を投与したときの遺伝子発現プロファイルデータから遺伝子ネットワーク解析を（それぞれが1万3千以上の遺伝子からなる；SIGN-L1）抗がん剤の感受性・耐性を表すIC50(がん細胞、化合物)でソートすることで、個人ごとの遺伝子発現プロファイルデータから最適な抗がん剤を予測することができる

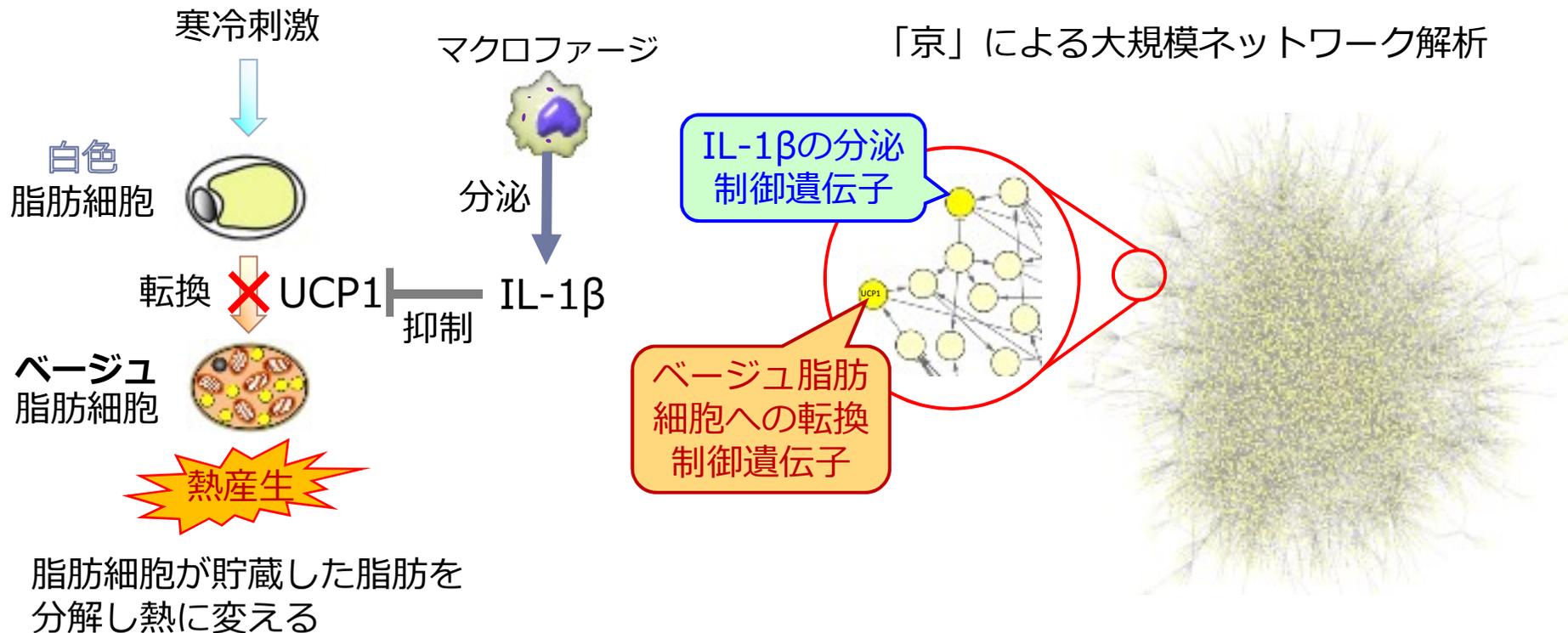
成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)における遺伝子異常の全体像の解明



# 課題4：大規模生命データ解析

## 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 (阪大 松田)

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」を使って解析 (BENIGN)。ネットワーク解析により、マクロファージが分泌する生理活性物質IL-1 $\beta$ 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初めて発見。



アンチメタボへの期待が膨らむ

## 4. 目標達成状況（研究開発）

課題名	研究開発目標	目標達成状況
課題 1 細胞内分子ダイナミクスシミュレーション	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	「○着実に達成」 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 創薬応用シミュレーション	「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	「○着実に達成」 計算創薬による前臨床試験への到達（3例）
課題 3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション	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	「◎大幅に達成」 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。 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。
課題 4 大規模生命データ解析	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	「◎大幅に達成」 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。

※研究計画等は（参考 1）参照

## I. 計算機資源の効率的マネジメント

### （1）戦略的な資源配分の実施

- ・年次での計画：研究開発計画に基づき重点課題を選定し、傾斜的な資源配分を行った
- ・月次での修正：進捗状況を把握し、適宜、適切に資源の再配分を行った

SCLS計算機システム  
(10.1 TF)



## II. 「京」およびHPCI利用に際しての研究支援

計13回、104名参加。  
(計算機の性能上定員10名)

- （1）アプリ（10本）の高度化支援を実施した
- （2）「京」互換SCLS計算機システムを活用し、アプリ普及のための利用者講習会を開催した

## III. 人材育成

### （1）社会人、大学院生を対象にHPCIを積極的に活用しうる人材を育成

- ・産総研CRBC：セミナーの実施と、そのコンテンツのe-ラーニング化を行った
- ・阪大基礎工：大学院生向け計算生命科学の講義を実施した

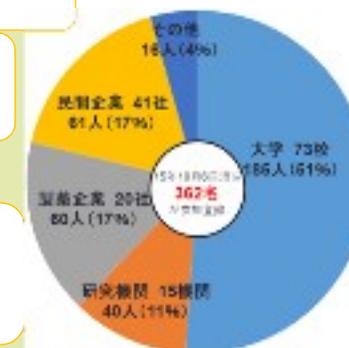
民間企業、大学研究機関から  
延べ約3,776名が受講

11-14年度の単位取得者50名。  
今後も継続して実施

### （2）将来、計算生命科学を担う人材の育成

- ①遠隔インタラクティブ講義（神戸大と連携、年15回）
- ②高校生を対象とした科学イベントへの出展や、高校教員と高校生への出張授業

362名が参加（2015年度）  
【全国73大学、民間企業61社】  
今後も継続して実施



『生物の分野で物理や化学、数学の知識も使われており、運動方程式も使うことを知り驚いた。』  
(高校生の意見から)

『計算生命科学の塩基配列の教材やアミノ酸の模型による構造を知る教材などなるほど納得でき生徒への実践をしたいと思えます。』  
(高校生物学の教員の意見から)

11回,7,465名以上が参加

9回,延べ475名が受講

## IV. 人的ネットワークの形成

## (1) 生命科学者による「京」互換SCLS計算機システム利用研究を公募

「蛋白質複合体の相互作用予測に基づく薬剤候補分子のスクリーニング手法の構築」（国研）

「一本鎖核酸の塩基スタッキングの安定性」（大学）

「血栓症バイオメカニクスの大規模計算機シミュレーション」（大学）

「分子動力学計算を用いたアロステリック部位の探索」（民間企業）など

25件、利用者数122名（内、民間企業参加者は33名）

研究参加者の民間企業と大学で各1機関が「京」利用に進んだ

UT-Heartビデオは、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



## V. 研究成果の普及

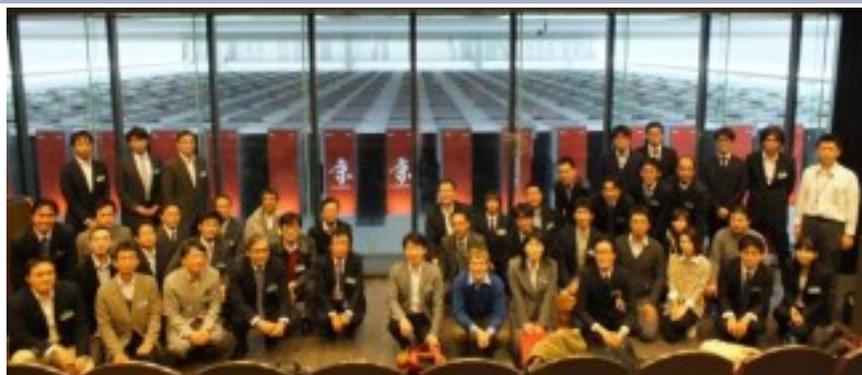
(1) 多様な広報活動（HP、ニュースレター、記者・メディア向け勉強会、ビデオ作製など）

(2) 産業界による「京」利用の促進を図るため2つのコンソーシアムの設立を支援

- ・「新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築」（代表：京大奥野恭史）
- ・「HPCIを活用したFMO創薬プラットフォームの構築」（代表：日大福沢薫）

FMO創薬コンソーシアム（「京」があったからこそ可能に）  
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  
製薬企業研究者の「京」利用が促進される。

KBDDコンソーシアム（「京」があったからこそ可能に）  
計算創薬で世界的にも類のない日本初コンソーシアムの実現  
2014年度は製薬企業23社、IT企業2社が参加



KBDDコンソーシアムの参加者

## 6. 目標達成状況（推進体制構築）

課題名	研究開発目標	目標達成状況
I. 計算機資源の効率的 マネージメント	戦略分野1において「京」の計算資源を効率的に配分し、最大の研究成果を得る	「○着実に達成」： 年次計画を適切に立てるとともに、月ごとの利用状況を把握し、資源配分を柔軟に最適化してきた。
II. 「京」およびHPCI 利用に際しての研究支援	ソフトウェアの「京」でのチューニングを支援するとともに、広く計算生命科学者がHPCIに参画するための支援を行う	「○着実に達成」： 戦略分野1の研究者が開発したソフトウェアの高度化支援を適切に行った。また、戦略分野1として「京」互換機を導入し、広く生命科学者がHPCIおよび「京」に参画するための支援を適切に行った。
III. 人材育成	計算生命科学と「京」の理解を促進し、HPCIを積極的に活用しうる人材を育成する	「○着実に達成」： 産業技術総合研究所や大阪大学、神戸大学と連携し、人材育成を進めてきた。また、将来を担う人材育成にも取り組んできた。
IV. 人的ネットワークの 形成	広く計算生命科学のコミュニティ形成を図り、多くの生命科学研究者のHPCIへの参画を図る	「○着実に達成」： 「京」互換機での研究課題を公募し、産官学からの利用者に参加頂いたとともに、利用支援を着実にを行った。
V. 研究成果の普及	広く国民に戦略分野1の研究内容の理解をして頂くとともに、研究成果を活用して頂く場を作る	「○着実に達成」： 多様な広報活動を継続的に行ってきた。製薬企業等、計算生命科学を必要とする民間企業が「京」を利用する道を作り上げた。
VI. 分野を超えた取組の 推進	計算科学研究機構や他の戦略機関等と連携し、「京」の効率的活用と、国民的理解を図る	「○着実に達成」： 計算科学研究機構、RIST、戦略5分野が連携して、「京」の効率的活用方策を検討実行してきた。また、連携して国民向けシンポジウムを実施するとともに国際的なシンポジウムでの広報活動を行った。

課題1：細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

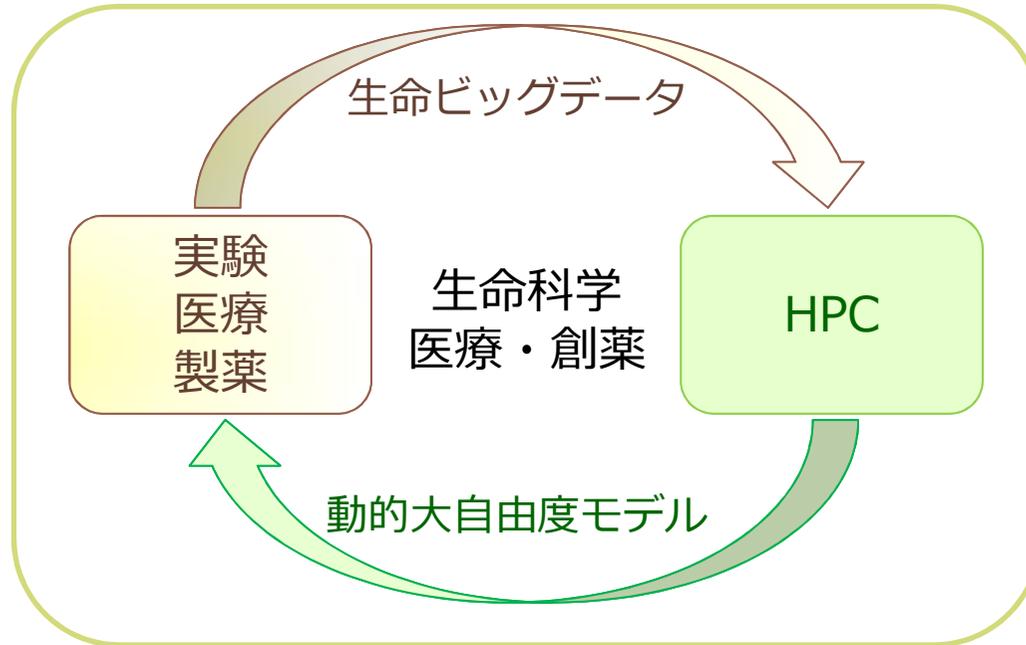
課題2：創薬応用シミュレーション

戦略分野 1 予測する生命科学・創薬および医療基盤の構築

課題3：予測医療に向けた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

創薬



医療

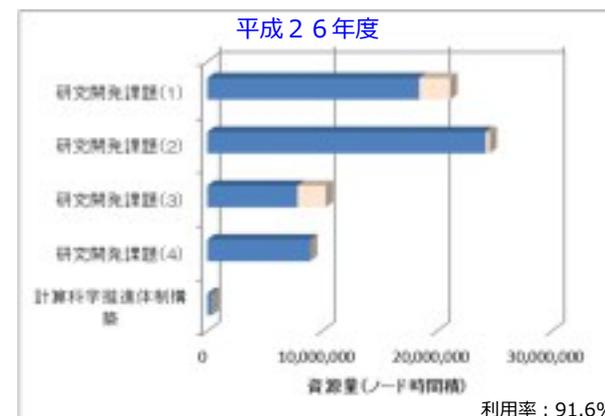
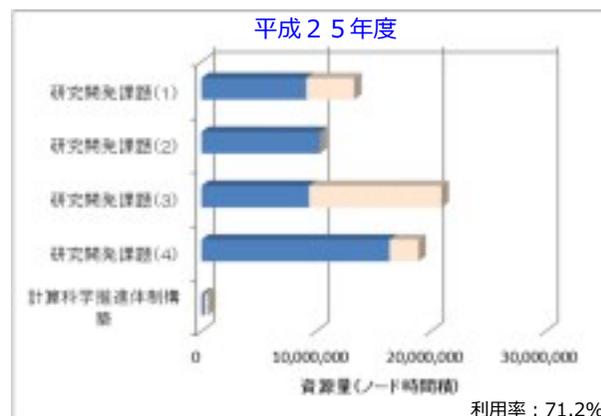
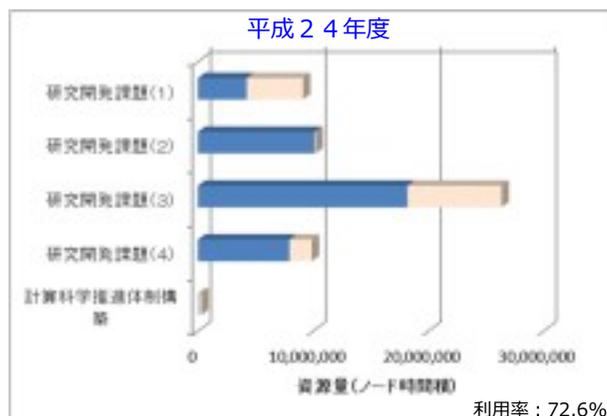


重点課題1：生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築

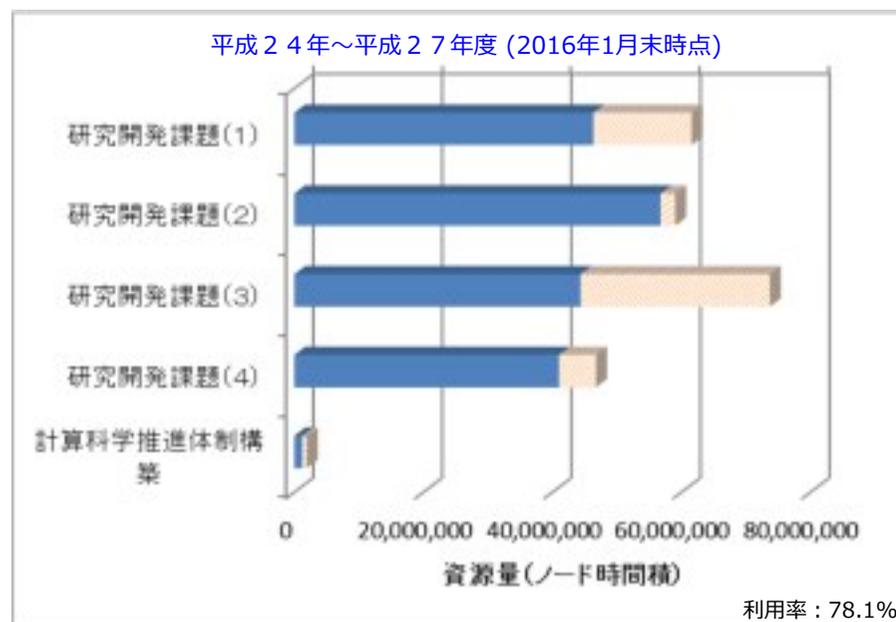
ポスト「京」重点課題  
健康長寿社会の実現

重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

# 8. 「京」の利用状況



(注) 平成 24 年供用開始前の以下の実績を含む  
 研究開発課題(2)：利用量3,217,352NH(割当3,217,352NH)  
 研究開発課題(3)：利用量5,332,112NH(割当6,755,371NH)



課題 3 については、中間評価及び外部諮問委員会の指摘に基づき、階層統合のための実験での検証、パラメータの決定等をより精密に行い、モデル化を行った、そのため、平成 25 年度は大規模計算の利用率が低くなっている。  
 また、平成 27 年度は、1 月末時点で 3 0 0 万ノード時間以上のJOBを既に投入し、実行待ちの状態となっている。

## 9. 予算の推移（1）（研究開発）

## 研究開発課題

（単位：千円）

項目	平成23年度	平成24年度	平成24年度 (補正)	平成25年度	平成26年度	平成27年度	備考 (主な用途)
戦略課題1： 細胞内分子ダイナミクスの シミュレーション	60,000	60,000	5,159	80,000	82,000	注) 67,500	・人件費 ・旅費・交通費 ・設備備品 ・消耗品 等
戦略課題2： 創薬応用シミュレーション	65,000	65,000	2,849	57,000	48,000	43,200	・人件費 ・旅費・交通費 ・設備備品 ・消耗品 等
戦略課題3： 予測医療に向けた階層統合 シミュレーション	65,000	65,000	3,410	83,000	88,000	91,690	・人件費 ・旅費・交通費 ・設備備品 ・消耗品 等
戦略課題4： 大規模生命データ解析	81,000	81,000	3,366	80,000	67,000	54,300	・人件費 ・旅費・交通費 ・設備備品 ・消耗品 等
小計	271,000	271,000	14,784	300,000	285,000	256,690	

平成27年度 研究開発 参加者 90名（うち研究者（雇用）28名、補助者9名）

注）課題1と課題3の連携分を含む

## 9. 予算の推移-2 (体制構築)

## 計算科学推進体制の構築

(単位：千円)

項目	平成23年度	平成24年度	平成24年度 (補正)	平成25年度	平成26年度	平成27年度	備考 (主な使途)
計算資源の効率的マネジメント/「京」利用に際しての研究支援協力	88,000	124,436	21,275	75,945	59,824	27,374	・京互換スパコン運用 ・アプリ高度化支援 ・専従者人件費等
人材育成	46,597	46,200	-	46,636	32,940	31,416	・人材育成プログラム実施 ・講習会実施 等
人的ネットワークの形成	5,000	2,349	-	6,872	3,981	5,029	・シンポジウム開催 等
研究成果の普及	400	3,952	24,941	11,020	10,164	10,430	・パンフレット作成 ・ニュースレター作成 ・ホームページ整備 等
分野を超えた取組の推進 プロジェクトの総合的推進	82,531	45,592	-	53,200	50,000	66,971	・人件費、旅費・交通費 ・運営委員会の開催 ・その他 共通経費
小計	222,529	222,530	46,216	193,674	156,910	141,220	-
総計	493,529	493,530	61,000	493,674	441,910	397,910	-

(参考1)

# 研究開発計画と研究開発目標

# 研究開発計画と研究開発目標

	前半 (H23～H25上期)	後半 (H25下期～H27)	研究開発目標
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	<b>生命科学の発展と医療・創薬に役立つ技術</b>  「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	
中間評価での見直し	中間評価までの実施状況	中間評価による見直し	
	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 (11から9に削減) <sup>注)</sup> ★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。	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
	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	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
	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)	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
	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	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

注) 分野マネージャーの指導の下、平成25年度より実施。

	前半 (H23～H25上期)	後半 (H25上期～H27)	研究開発目標	
当初計画	I. 計算機資源の効率的なマネジメント	成果に向けた戦略的資源配分(年次計画、月次調整)の実施	「京」の高度な活用体制の構築と研究者から一般社会までの情報発信と教育体制の構築	
	II. 「京」、HPCI利用に際しての研究支援	「京」活用支援、ソフトウェア高度化支援の実施 HPCI環境を効果的に利用する計算環境の整備運用		
	III. 人材育成	HPCIを積極的に活用する人材の養成(セミナー等開催) 将来、計算生命科学を担う人材の育成(大学、高校の講義)	継続化	HPCIによる画期的な成果を創出できる環境整備の提供、研究支援がなされている。
	IV. 人的ネットワークの形成	コミュニティの形成と連携の促進 (連携シンポジウム、SCLS計算機システムによる導入)		戦略1に関連する研究者(医療・製薬関連企業を含む)によるHPCIの利用が進んでいる。
	V. 研究成果の普及	研究者への情報発信。一般社会への広報活動。 産業界との連携の促進		
	VI. 分野を超えた取組の推進	AICS、戦略5分野との研究会、共同での広報活動の実施 グランドチャレンジとの連携、成果の活用		
中間評価での見直し	中間評価までの実施状況		大学院、及び研究機関にて継続しうる教育プログラムが設置され、大学生、大学院生、社会人を対象とした人材育成がなされている。	
	○戦略的な資源配分の実施 (重点課題選定と年次、月次での調整)	★当初計画に加えて以下を実施		
	○アプリ(10本)の高度化支援 ○SCLS計算機システムの整備・運用	人的ネットワークの形成をさらに促進	HPCIを中心とした計算生命科学のネットワークが形成されている。	
	○社会人、大学生への教育プログラムの実施 ○大学、高校での講義	研究成果を普及する仕組みの構築。 (ポータルサイトの構築。講習会を実施)	成果が医療・創薬の分野で理解され、活用/実用に向けた取り組みが進んでいる。	
	○全国の拠点連携シンポジウムの開催 ○SCLS計算機システムの利用公募の実施			
	○産業界との連携 (分野1ソフトによる企業の「京」利用) ○広報活動(HP,パンフ,記者勉強会)		HPCIの環境が有効に活用できる仕組みが出来上がり、各科学技術分野が連携し、実験科学、理論科学そして計算科学が鼎立しうる環境の構築が進んでいる。	
	○AICS、戦略5分野との広報、教育活動 ○グランドチャレンジ・ソフトの活用と普及			



(参考2)  
指摘事項への主な対応

### 3. 中間評価等指摘事項への主な対応(1) 成果創出に向けた集中化

サブ課題の集約と目標の明確化

中間評価での見直し

見直し後のサブ課題構成

<p>課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション</p>	
<p>サブ課題数: 3 → 2 研究分担PI数: 9 → 7</p>	<p>(1) 細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング (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</p>
<p>課題2 創薬応用シミュレーション</p>	<p>サブ課題数: 2 → 1 研究分担PI数: 2 → 1 (1) 創薬応用シミュレーション</p>
<p>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>(1) 心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション</p>
<p>サブ課題数: 3 → 3 研究分担PI数: 6 → 7 医療との連携強化 (医療関係者の追加)</p>	<p>(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 (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</p>
<p>課題4 大規模生命データ解析</p>	<p>(1) 大規模データ解析による<b>がんのシステム異常</b>の網羅的解析とその応用</p>
<p>サブ課題数: 3 → 3 研究分担PI数: 5 → 3 解析対象の明確化</p>	<p>(2) 大規模生体分子ネットワーク解析による<b>脂肪細胞組織の刺激応答</b>の網羅的解析とその応用</p>
	<p>(3) 次世代シーケンサデータ解析のための情報処理システムの開発、<b>メタゲノム解析</b>への応用</p>

### 3. 中間評価等指摘事項への主な対応(3) 広報、成果普及、企業連携の強化

- 成果のわかりやすい提示
  - 記者への成果説明会の開催(2015年9月30日,マスコミ11社が参加)
    - 週刊東洋経済2015年12月21日号『ポスト「京」で世界一へ』で心臓シミュレーション、脂肪細胞の分化メカニズムの紹介。
  - ビデオによるシミュレーション成果の紹介
    - 「心臓シミュレーション」⇒全世界27万人以上が視聴
- 成果普及、企業連携
  - 公開サイトによるソフトウェアの提供
  - 講習会等によるソフトウェア利用支援
  - 2つの企業コンソーシアムへの「京」、HPCI活用支援

(参考3)  
中間評価指摘事項への対応

**指摘事項** 実験データも活用して予測の正しさを確認しつつ、高精度かつより忠実なシミュレーションを実現することを期待する。

**対応案**

実験系研究者等との連携をさらに進め、シミュレーション結果の検証を行っていく

**課題1:**

細胞内混雑、信号伝達、クロマチン・ヌクレオソームの研究では、それぞれ実験研究者との密接な連携のもと研究を進め、計算と実験の双方向の研究のありかたをさぐる。

**課題2:**

製薬企業との密接な連携で創薬研究をすすめることで、複数のリード化合物を創製し、前臨床試験にまですすめたい。

**課題3:**

心臓シミュレーションではすでに臨床応用にむけて進めており、血栓シミュレーションでは実験情報を取り込む体制を課題内に作り、パーキンソン病シミュレーションでは臨床データの取り込む体制を作り、医療応用をめざす。

**課題4:**

がん研究では臨床からのゲノム解析データに基づき研究を行い、脂肪細胞研究では実験との密接な連携で行っている。



## フォローアップ状況

**実験、臨床、製薬企業との連携**

実験、臨床研究者との連携が、プロジェクトの体制として定着し、着実にその成果をあげることができた。

課題1：クロマチン・ヌクレオソーム研究における連携、細胞内混雑、信号伝達におけるNMR、一分子計測等での連携などで着実に成果をあげた。

課題2：製薬企業との密接な連携により、数例について前臨床試験に進むことができた。

課題3：心臓シミュレーションでは先天性心疾患外科手術のシミュレーション解析、肥大型心筋症に対する新たな治療法の解析など着実に成果を重ねている。脳神経－筋骨格連成系では、臨床研究による患者の観測データの再現が可能となり始めた。

課題4：がん研究での臨床からのがんゲノムデータによる連携、脂肪細胞研究での実験家との連携によって、新たなメカニズムを解明するなどの成果をあげることができた。

**指摘事項** 統括責任者等の更なるリーダーシップの下に、分野内の連携はもちろんのこと、必要に応じて分野を越えた連携や他の研究開発プロジェクトの活用も図りながら、本質的に新しい現象の解明や真に革新的な技術開発等を通じて、戦略目標の達成や社会的・科学的課題の解決に資する、「京」や本プログラムならではの成果を創出していく必要がある。その際、「京」でなければ成し得ない成果はどの部分か、どこまで超並列化を進めるとどの様な成果が期待できるのか、という視点をこれまで以上に強く意識する必要がある。

## 対応案

計算科学を駆使し、遺伝子、分子、細胞から臓器、全身まで包括的な技術開発を実施し、発展させる

実験研究者等との連携



量子化学、全原子モデル、粗視化モデル、一分子粒度、という超高並列計算を用いたマルチスケールな取り組みによって、分子レベルから細胞機能理解をめざす。

超高精度結合自由エネルギー計算の方法を用いて、多数の薬剤候補を検証することで、創薬研究を加速する。

多様な動作原理、多階層のシミュレータを連成することで、臓器、全身レベルのシミュレーションを「京」の計算資源を生かすことで実現し、医療応用につなげる。

生命ビッグデータの膨大な情報から生命システムを同定することで疾病の理解につなげ、個々人の医療に貢献する。

## フォローアップ状況

## 生命階層を超える試み

生命科学における最大の課題は、生命現象における階層を越えた理解、予測、操作であり、「京」レベルの大規模な計算資源を要求する。課題2の創薬と課題4のデータ解析は、分子レベルから疾病などの巨視的現象を扱おうとするものであるが、そのほかの課題でも以下の取り組みを実施した。

## 課題1

細胞内混雑: マイコプラズマを模した1億原子系でのシミュレーションで原子レベルから細胞レベルへの接続を試み、新たな知見を得ることに成功した。

クロマチン: マルチスケールモデルを用いて、全原子シミュレーションでヌクレオソームを、粗視化モデルで多数ヌクレオソームを扱い、構造と転写因子との相互作用のシミュレーションを行い、原子モデルをクロマチンの高次構造レベルに接続し、新たな学術上の成果をあげつつある。

## 課題3

心臓: 分子レベルのモデルに基づいた心臓シミュレーターにおいて、サルコメア動力学モデルの高度化、線維構造のリモデリング機構の組み込みなどによりさらなる精緻化に成功した。

脳神経-筋骨格: 脳から筋骨格、全身を接続したモデルが完成し、パーキンソン病の解明に向けた統合シミュレーションが進められている。

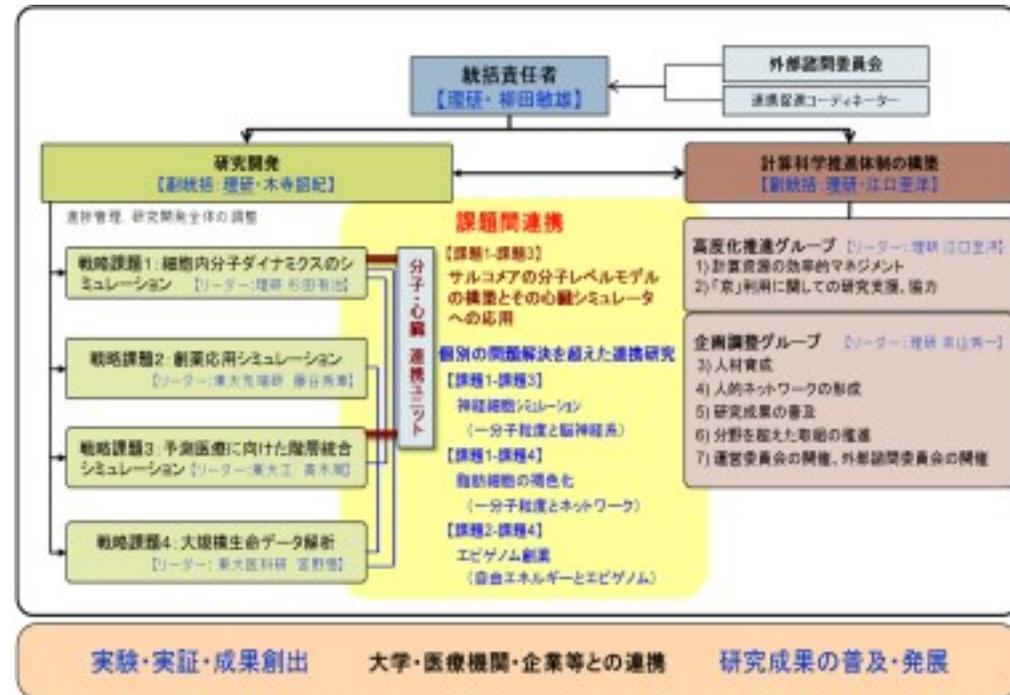
**指摘事項** 研究内容の社会的意義を勘案しつつ、研究者の研究活動と広報活動の両立に、引き続き留意する必要がある。

得られた成果の情報発信については、社会に分かりやすく伝えることはもちろんのこと、時には社会の期待や研究者の士気を高めるための大きな目標を示しながら、「京」や本プログラムが社会の「役に立つ」、「役に立った」という国民の実感が得られるようにしていく必要がある。その際、特に、国民の生命・健康や安全・安心に直結する分野については、反動を生みかねない過剰な期待を防ぐため、現在「京」を用いて到達可能な成果とその限界も正確に社会に伝える必要がある。

**対応案** 個別の問題解決を超えた研究の発展と医療現場への慎重な情報発信

研究活動において、課題間を超えた問題解決を図るべく、少人数の関係者による議論をする場をもうけ、対話を重ねることで、新たな研究方向を探り、解決すべき問題点を明らかにするなどの活動を開始した。課題1と課題3では、連携によってサルコメアの分子レベルモデルの構築とその心臓シミュレータへの応用を目的として、新たな研究者の雇用による連携ユニットを来年度に設置し、研究を開始する。

広報活動においては、研究者と推進体制の構築グループが協力し、生命科学の研究者に対して関連学会でのシンポジウム等の開催、広く国民に対しては記者勉強会の開催等の広報活動を行っている。特に、医療及び創薬における現場との連携を密に進めており、現場の意見を踏まえつつ、慎重な情報発信を行っている。



## フォローアップ状況

課題間を超えた問題解決を図るべく、少人数の関係者による議論をする場を設定し、以下の議論を行った。

課題1-課題3: 神経細胞シミュレーション

(一分子粒度シミュレーションと脳神経系シミュレーション)

課題1-課題4: 脂肪細胞の褐色化

(一分子粒度シミュレーションとネットワーク解析)

課題2-課題4: エピゲノム創薬(自由エネルギー計算と網羅的エピゲノム解析)

特に課題1と課題3の連携によるサルコメアの分子レベルモデルの構築とその心臓シミュレータへの応用では、心臓の拍動時のATP消費をより正確に見積もるためのモデル構築を行うなど、一定の成果を上げるに至ることができた。

広報活動は、研究活動を進めている研究者(含む医療従事者)や製薬企業の研究者等の意見を踏まえつつ進めてきた。

特に、基礎研究の成果から医療現場や創薬現場での利活用に至る道は長く、各現場からの意見を十分に踏まえることが今後も必須と考えている。

## 指摘事項

「京」を用いて予測された結果、あるいは、理解された結果を実証するため、実験系研究者との連携を図りつつ、結果の検証作業も強化していく必要がある。

## 指摘事項

大学・研究機関のスーパーコンピュータ、さらには民間のクラウドサービス等のコンピュータの性能が向上していることも認識し、「京」や本プログラムならではのインパクトのある成果を迅速に創出する観点に立って、本プログラムに割り当てられた「京」の計算資源をこれまで以上に重点的に配分するとともに、「京」以外の計算資源の更なる有効活用を図る必要がある。

## 対応案

- 実験系研究者等との連携をさらに進める
- 重点課題、加速枠等の制度を念頭に、年度途中で柔軟に再配分できるよう当初の資源配分を設定し、毎月運営委員会を開催して「京」の利用状況、研究の進捗状況を確認し、運営委員会で再配分を決定する。
- 準備計算等に関しては積極的に「京」以外の計算資源を活用する。
- 今年度は、課題2と課題4で、大幅なサブテーマの整理、集約化を行い、研究内容の集中化を図った。来年度はさらに、課題1でのテーマの集中化を図る。
- 計算法としては十分に実績のあるものを、目的としての標的はチャレンジングなものを選定し、実験との連携による検証可能な体制を取ることによって、計算資源の有効活用を図る。
- プロジェクト完了を見据え、各課題で達成すべきことを完遂していくこと、さらに、プロジェクト終了後の展開を見据えることが大切であると考え。課題内部での優先順位付けは、研究の進捗を見ながら、最終年度に達成できることを最大化するよう調整してゆく。

## フォローアップ状況

## ・実験系研究者との連携

(1)進捗状況の評価「実験、臨床、製薬企業との連携」に記したように、多くの実験、臨床情報に基づき、さらにそこへのフィードバックを行う共同研究体制を構築した。

## ・「京」や本プログラムならではのインパクトのある成果

(2)必要性「生命階層を超える試み」に記載した試みから多くのインパクトのある、健康の問題に直接つながり得る成果を上げることが出来た。

## ・計算資源の重点的配分

重点課題、加速枠の制度を利用しつつ、毎月の運営委員会での決定に基づいて年度途中で資源を効果的に再配分し、機動的に研究を推進することができた。

## ・「京」以外の計算資源の有効活用

各所属機関の計算資源などを準備研究、分割可能な計算内容などで有効に活用されてきた。

**指摘事項** 分野によっては企業参加の状況は限定的であることから、実用化と応用へ向けた展開のために企業との更なる連携を深める必要があるが、その際、企業のHPC利用を促進する観点から、「京」や本プログラムが企業活動をどの様に効率化したのか、あるいは今後効率化するのかを定量的に評価し、トップマネジメント層等に示していくことを心がけるべきである。

**対応案**

1. 課題2「創薬応用シミュレーション」では新規候補化合物の設計から標的タンパク質との結合自由エネルギーの計算、新規候補化合物の合成と計算結果の実験による評価まで、製薬企業やIT企業と密に連携して行っている。この成果は製薬企業およびIT企業のトップマネジメント層に適宜伝えられている。
2. 製薬企業が「今後、戦略分野1の成果を企業内において活用していく道筋」を作る為、NPO法人バイオグリッドセンター関西と連携し、京での産業利用枠でのプロジェクトを立ち上げた。2013年度の立ち上げ時にはIT企業2社と製薬企業2社の参加を得て、提案書の作成を行った。提案書の提出時には製薬企業7社の参画を得、2013年末には11社に拡大した。さらに、2014年度への提案では製薬企業16社の参画を得ており、製薬企業の「京」への大きな期待が表れている。この研究は、NPO法人の一員である京都大学奥野教授の尽力なくしては進まなかった。参画者はここで得られた成果を各製薬企業に持ち帰り、いかに企業内の研究開発ラインに組み込んでいくかの検討もなされている。  
 今後は、戦略分野1の研究成果の普及の一環としても、NPO法人バイオグリッドセンター関西と連携し、参画する製薬企業の拡大と、当該活動の永続化を図っていく。

## フォローアップ状況

推進体制の構築では2つの創薬コンソーシアムの立ち上げとその研究支援を推進した。一つは「京」の産業利用枠で研究開発を進めている「新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築」であり、参加製薬企業数は2013年度の11社から、2014年度には23社にまで拡大し、日本において新薬開発を行っているほとんどの企業を巻き込んだ活動となってきた。

また2015年度から新たに同じく「京」の産業利用枠で「HPCI を活用したFMO創薬プラットフォームの構築」が同じく製薬企業のコンソーシアムを形成して推進されることが決まった。研究指導者である神戸大学田中先生、日本大学の福澤先生らの努力により、製薬企業の要望を深く踏まえる体制が構築されてきており、現時点での参加製薬企業数は11社である。

これら2つの研究に参加されている製薬企業の研究者らはその研究成果を評価し、その結果を社内で展開しており、上層部へボトムアップ方式で研究成果の評価結果が上がっていくものと考えている。