

BioSupercomputing Newsletter

2016.3 Vol.14

CONTENTS

Open Up SPECIAL TALK 座談会

生命科学の新たな時代を切り拓いた 計算生命科学

柳田 敏雄 / 木寺 紹紀 / 江口 至洋 理化学研究所 ————— 2

4 課題の5年間の取り組みと成果

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

杉田 有治 理化学研究所 ————— 6

課題2 創薬応用シミュレーション

藤谷 秀章 東京大学先端科学技術研究センター ————— 6

課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

高木 周 東京大学大学院工学系研究科 ————— 7

課題4 大規模生命データ解析

宮野 悟 東京大学医科学研究所 ————— 7

ZOOM IN SCLS研究開発に迫る

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

実験で見えない分子の形を計算で見る

—ヒストンテールの構造探索—

池部 仁善 日本原子力研究開発機構 ————— 8

課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

パーキンソン病の症状再現に向けた神経系

—筋骨格系の統合シミュレーション

山村 直人 東京大学 ————— 9

課題4 大規模生命データ解析

がんゲノムビッグデータのスーパーコンピュータ解析から

生命科学・医療へ

井元 清哉 東京大学 ————— 10

SCLS Gotcha!

“第2回「京」が切り拓くライフサイエンス最前線!” 記者勉強会 — 11

—スパコン「京」がひらく科学と社会—

Supercomputational Life Science 2015 ————— 11

NEXT STAGE・ポスト「京」重点課題へのチャレンジ

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

サブ課題A ポスト「京」でのMD高速化とアルゴリズム深化

杉田 有治 理化学研究所 ————— 12

サブ課題B 次世代創薬計算技術の開発

池口 満徳 横浜市立大学 ————— 13

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

サブ課題B データ同化生体シミュレーションによる

個別化医療支援

和田 成生 大阪大学 ————— 14

サブ課題C 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの

融合による基礎医学と臨床医学の架橋

久田 俊明 (株) UT-Heart研究所 ————— 15



www.scls.riken.jp/





HPCI戦略プログラム 分野1 特別座談会

「予測する生命科学・医療および創薬基盤」の5年間を振り返る

生命科学の新たな時代を切り拓いた 計算生命科学

「京」を中核とする日本の高性能計算基盤（HPCI）を活用して、生命科学分野で世界最高水準の研究成果を達成することを目指し、2011年度から本格実施となった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」（略称SCLS）が2015年度末に終了する。計算生命科学によって、生命現象の予測・制御の可能性を探り、その成果を医療・創薬に結び付けるという目的に向けて研究を実施するなかで、どのような成果が得られ、今後の計算生命科学の発展に向けてどのような展望が得られたのか。プロジェクト推進に尽力してきた柳田敏雄氏、木寺詔紀氏、江口至洋氏にお話いただいた。

計算科学なんて役に立つの？

— SCLSが動き出した当初、どのようなお気持ちでしたか。

柳田（敬称略、以下同） 突然に統括責任者に任命されて、「なぜ計測をやってきた私が統括責任者なのか、計算機のプロでもないのに」と戸惑う気持ちもありました。確か、最初の挨拶のときに、「計算科学なんて、生命科学にあまり役にたたへんのちゃう？」といったしまったような気がします（笑）。

木寺 そうでした（笑）。

柳田 それまでの生命科学自体が、中身がよく分からなくても成果を上げるこ

とができており、「ややこしいプロセスなんて知らなくてもええやん」という感じだったからだと思うんです。でも、それではもうだめだということは、もちろん生命科学者の実感として広がっていて、「じゃあ、どうしたらいいの」という状況だったわけです。遺伝子解析などの計測技術はどんどん進んで、データを取れば分かるかと思ったら複雑になるばかり。「これは、やっぱり計算せなあかんのちゃうか」という機運になって、少しずつ理解を示すようになったと思います。しかし実際にやってみたら、全然パワーが足りな

い。それでも「京」を使い、みなさんが努力して下さったおかげで、「あ、『京』を使ったら、質の違うサイエンスが生まれるやん」という感じで、統括責任者も心変わりをして、「これは推進せなあかん」という気持ちに至ったという次第です。計算科学の人たちが頑張ってくれたおかげですね。

木寺 柳田先生の最初の一言は、すごく印象に残っています。確かその挨拶の後に、「若い研究者のやる気を削ぐようなことをいわないでください」とお話しした記憶があります（笑）。そうクギをさしたくなるほど柳田先生の一言

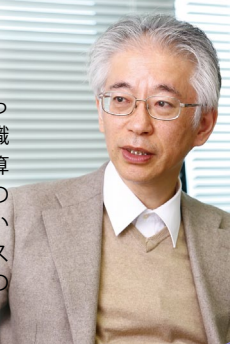
理化学研究所
HPCI計算生命科学推進プログラム
統括責任者
柳田 敏雄

計算生命科学はまだ生まれたばかりの分野です。成熟させていくためには、中心となる拠点とアウトリーチをしっかりと続けていくことが必要です。そして何よりこの分野を育てていこうとする研究者たちの思いが大切です。



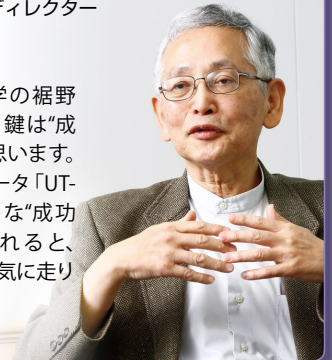
理化学研究所
HPCI計算生命科学推進プログラム
副プログラムディレクター
木寺 詔紀
(横浜市立大学)

計算規模の拡大によって、より多くの専門知識が要求されるような計算機ではなく、より多くの生命学者にとって使いやすいインターフェイスを用意することも今後の課題です。



理化学研究所
HPCI計算生命科学推進プログラム
副プログラムディレクター
江口 至洋

計算生命科学の裾野を広げていく鍵は“成功体験”だと思います。心臓シミュレータ「UT-Heart」のような“成功体験”が生まれると、その分野は一気に走り出します。



にはインパクトがありました。というのも、まさに図星だったからです。要するに、本当に生命科学に貢献するような結果を、当時、計算科学は出すことができていませんでした。SCLSの前に「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 (ISLiM)」がありましたが、そこで私たちが何をやってきたかという、基本はソフトウェア開発です。その成果はこのプロジェクトの基盤になっていますが、そのころはソフトウェアをつくただけで、まだ「京」は使わせてもらえませんでしたから、生命学者が納得するような成果を出すことはできませんでした。また、何をターゲットに選んで、どういう計算をして、どういう結果が欲しいかという問題意識も、それほどはっきりしていませんでした。いってみれば、「汎用性のあるソフトウェアをつくりました。どうです、すごいでしょ」というのが、ISLiMの結果でした。それが分かっていたから、柳田先生にズバリといわれたら困るという思いがありました。ただ、実際に「京」を使い始めると、「ここまでできるのか」という気持ちで、ターゲットや何を見るべきかも明確になり、そのための研究体制も整ってきました。「京」を使ってどのように計算をすればよいのか分かってくるにつれて、研究者もある程度経験を積み、自信が持てるようになり、「もう、柳田先生も怖くない。どうだ」という気分になってきた、それ

がちょうどプロジェクトが半ばを迎えたころです。ようやくスーパーコンピュータを活用したライフサイエンスのイメージがつかめてきましたし、少しずつ結果も出始めてきてきました。その後は、それまで以上に勢いが出て研究が進んだ、そんな5年間だったと思います。

柳田 そういう意味では、最初の挨拶は作戦成功だった (笑)。

木寺 成功どころか、とにかくいちばん強いインパクトは、その最初の挨拶と、中間段階でのいろいろな組織改編、要するに計算科学の外の生命学者らとどう組むのかという点を強調されたところでした。それによって、初めてスムーズに動き出したといってもいいと思います。それまでは、計算科学の殻に閉じこもるというほどではないにしても、実際にプロダクトを出さずとも、優れたソフトウェアをつくって、それがうまく動けば何か分かった気がする、そんなところがありました。それが大きく変わりました。

柳田 いや、私はもっとマイルドに、「計算機もとても楽しいけれど、それを応用して生命科学のメカニズムを生命学者と一緒に理解したら、もっと楽しいよ」といったんです (笑)。そうすることによって、これまでと質の違うサイエンスが生まれたわけです。

江口 プロジェクトを始めるときに柳田先生がいておられましたが、他の分野と違い、まだ生命科学の分野では計

算機はマイナーな人しかやっていなくて、人数的にも質的にもマイナーな分野。「そこで何を考えたらええの」って。それはまさに真実で、もしかしたら今も同じかもしれません。そんな状況のなかで、何をしていけばいいのか。いちばん重要なのは、「京」を使って研究開発されている先生方と、大学の研究や民間企業での研究の現場をつなぐことではないかと思っています。そして、大学や産業界の方々が、「もしかすると使えるかもしれない」、「薬がくれるかもしれない」、「医療現場で役立つかもしれない」と近づいてきて、実際にやっている様子を目にして「自分もやってみようか」と考えるようになればいいと思って進めてきました。それが私のスタートラインでした。そして、具体的につながったのが、藤谷先生が開発された「MP-CAFE」を利用するプロジェクトでした。当初、木寺先生に相談したら、「誰もが使いやすいのは『MP-CAFE』ではないですか。他は専門的すぎて、一般の人はなかなか入りにくいですから」といわれました。そこで、「MP-CAFE」をベースに産業界の方々を組織しようということになりました。最初は製薬企業2社でしたが、現在は参加する企業が20社を超えています。恐らく大学の研究者との間でも、そういった“つなぐ”ということがいちばん重要で、それがアウトリーチ活動の肝だろうと思っています。

それぞれに優れた成果を達成した4課題

— SCLSの4つの課題は、この5年間でどのような成果を達成してきたでしょうか。

木寺 4課題それぞれに、少しずつ違った意味の成果が出ています。ISLiMでは、まずはソフトウェア開発が必要だといいいながら、実際に要求されたのは、生命科学にとって意味のある成果でした。当時求められた最も大きな課題は、生命科学における階層接続でした。生命には、分子から細胞・臓器・全身という空間的に小さなものから大きなもの、さらに時間的に短いものからゆっくりした現象が、非常に幅広いスケールで存在しています。それぞれがどうかみ合わさっているのかを詳細に理解できるようにすることが要求されました。「京」がまだ使えない状況で、「そんなことでできません」というのが私の正直な気持ちでしたが、とにかく頑張るしかありませんでした。それでも、SCLSが始まって、初めて「京」レベルで計算ができるようになり、まだ始まったばかりでしたが、生命の階層を接続する道が開けてきました。例えば課題1の分子レベルの研究では、たくさんのタンパク質、生体分子を入れた細胞スケールの生命現象を扱うことに取り組み、細胞内でのタンパク質などの振る舞いがあるがままに再現する最初の細胞モデルになり得るかもしれない、その入り口に立ったともいえるシミュレーションができてようとしています。

より大きなスケールで階層接続に挑戦しているのが課題3です。ここでは、本当に奇跡としかいいようがないレベルで、分子スケールから心臓という臓器までをつなぐことに成功し、心臓シミュレータ「UT-Heart」が開発さ

れました。実に驚くべき成果だと思います。もちろん、課題1のレベルで分子を扱ったら、「京」の計算能力でもとても追いつきませんが、そのエッセンスを取り込んだ上で、その上位の心筋細胞の振る舞いを表現するモデルづくりに成功し、非常に精緻な心臓全体のモデルができました。そればかりでなく、課題3では脳・神経・筋肉・骨などをつなぐという、よりチャレンジングな課題に取り組み、全身のモデルをつくり上げ、今まさに動かしつつあるというところまでできました。課題3では、小さなスケールから大きなスケールまで、いろいろな種類のアルゴリズムでつくったシミュレータで階層を接続するというだけでなく、まさに階層を統合したシミュレーションを実現していると思います。ISLiMの課題であった階層接続に対する答えが、「京」を活用することにより、十分に出てきたわけです。これにより、ようやくいろいろな生命科学の問題に応えるための準備が整いつつあります。

最初に柳田先生からお話がありましたが、これまでの生命科学では、実はこうした階層接続をはじめ、いろいろなところで無理矢理つないでいた部分がありました。ジェノタイプ（遺伝子型）とフェノタイプ（表現型）もその1つです。しかし、「実はジェノタイプって、もっと複雑ですよ」というところに着目し、とにかく全部調べて、その関係を見ましようと、膨大な量のデータ解析を「京」を活用した大規模計算で展開したのが課題4です。そして、この大規模な生命データ解析によって、初めて本当の意味でジェノタイプとフェノタイプを結びつけ、その複雑なシステムを明らかにすることができ

始めています。単にデータ解析のレベルが大きくなっただけではありません。フェノタイプは、言い換えれば臨床現場から上がってくる疾病の情報であり、ジェノタイプは、その疾患を持っている人たちの情報です。それらを結びつけることで、疾患を理解できるかもしれないということ、現場の医師の信頼を勝ち取りながら体制をつくり、本当の意味でジェノタイプとフェノタイプの接続を可能にしようとしています。これが何よりもすごいところです。実際に医療の現場で次世代シーケンサーによって得られた情報が、本当に有用な情報として活かされる、そのベースを築いたことは高く評価できると思います。

「スパコンを使って何をするのか？結果を出しなさい」というストレートな社会的要請に応えるために参加していただいたのが、藤谷秀章先生を中心とした課題2です。「『京』があれば、薬が開発できますか？」といわれて「やってみましょう」と答えられたことに、最初は驚きました。「大丈夫ですか」という思いでした。ところが、最終的には、ちゃんと前臨床までたどりつく成果を、抗体も含めて3つほど生み出してくださいました。もちろん、いろいろなサポートがあって実現したのだとは思いますが、「京」を使えば、限られた時間のなかでこれだけのことができるということを見事に実証された。これはすごいことです。また、その最大効率を追求する姿勢は、この戦略分野にとって大きな刺激になったと思います。私たちも含め、プロジェクトに参加する研究者にとって、大いに学ぶところがありました。

計算科学が生命科学を主導する

柳田 何よりも強調しておきたいのは、「京」の計算パワーがあったからこそ、これだけの成果が生まれたということです。「もっと計算性能が低いマシンでも、それなりの時間をかければ達成できたのでは」という人もいますが、そうではありません。どの課題も、明

らかに「京」の計算パワーがなければできないことにチャレンジしてきました。最初にいったように、計算科学が生命科学の質を変えつつあるということを示してくれました。そこが大事だと思います。

木寺 例えば階層接続を考えたら、本当

は無限大の計算量が欲しいんです。ところが計算量は限られています。研究者は、いつもそのなかで何ができるかを考えるわけです。上限があって、計算の仕方が決まります。しかし、「京」ができたことによって、「ここまで使えるなら、こんな幅広い可能性が追求

できます」というように、計算の自由度が広がりました。そこに意味があると私は考えています。今後さらに先へ進めば、もっと大きなチャレンジが生まれるはずですよ。そのためのプロトタイプ、お手本を「京」がつくったといえるのではないのでしょうか。

江口 まさに生命科学そのものの見方を、この4つの研究グループは変えつつあるという思いを抱いています。近年、計測技術は驚くほど進歩し、大量のデータが一気に出てくるようになりました。それにより、得られたデータの一部に注目して現象を理解しようとする今までの生命科学とは違う、例えば課題4のように大量のデータのなかでトータルに現象を語らせようとする手法が求められるようになっていま

す。それを「京」が可能にしました。今後も、これまでやりたくてもできなかった新しい研究スタイルが、どんどん出てくると思っています。

柳田 まだまだ生命科学の研究者のなかには、計算機を自分たちがやった実験結果や仮説を説明してくれる道具として認識している人が少なからずいます。しかし、計算科学は生命科学のお手伝いをしているわけではありません。計算科学が新しい生命科学を切り拓いていくのだということを知っていただきたい。データ駆動型の生命科学を主導していく立場にあるということです。そ



のためには、最先端のソフトウェアを理解できるポテンシャルを持った人に生命科学をやってもらい、「京」をどんどん使って、新しいデータ駆動型の生命科学を開拓していただきたいと思います。もはや計算科学は、生命科学の一部であるということです。

生命科学者が計算機を使いこなす時代へ

— この5年間の成果は、今後、どのように継承されていくのでしょうか。

木寺 今回の「京」による研究とその成果は、今後さらに計算資源が大きくなる方向に進んだときの新たな芽になると思います。研究のやり方、つまりどのように大量の情報を持ち込んで、それをどう操作して、どのような結果を得るかについて、確かなお手本ができ上がりました。これを活かして、今後、さらに多くに研究者がこの分野に参入してくれることを期待したいですね。

柳田 「京」でできたことは、それで十分というわけではなく、さらに100倍の計算パワーを持つ計算機ができれば、さらに階層をつなぐ計算がしたくなるし、もっとジェネラルな問題を解きたくなくなるという話になるでしょうね。例えば、体全体のシステムのなかで心臓の機能をどうとらえるか、メンタルな状態とどのようにカップルしているのかといったことも含まれるかもしれません。私は、大学で生理学教室の教授をしていましたが、実は医学にとっていちばん大事なのは生理学です。例えば、メンタルな状態が免疫反応をどうコントロールしているのかといった、体丸ごとの生理的状态を知りたいわけです。これについても、やがて計算生命科学が新たな道を拓いてくれるのではないかと確信しています。それ

によって、生命科学も医学も大きく変わっていくでしょう。

江口 生命科学を変えようとしているのは、計測と計算機だと思います。ただ、計算機が100倍大きくなっても、計測が今のままだったら、精度の高い計算はできません。計算科学に対応して計測技術も進化させていかなければいけないはずですよ。

柳田 おっしゃるとおりです。今の計測は、複雑なものをそのまま計測しているわけではありません。仮説のもとで、見たい現象にフォーカスして、単純化して、それを計測しています。いってみれば、99%のデータを捨てているわけですよ。仮説に合ったデータしか残しませんから。でも、体丸ごとでどんなパラメーターを計測しても、計算機のなかで評価してもらえらるなら、多分、計測屋さんは今の100倍ぐらいのデータを出してくれるでしょう。また、そういうシステムができたなら、計測屋さんがそれに合わせて必要なデータを測って、コンピュータに入れて次の計算に役立てることも可能になります。計算と計測でターゲットを絞って、薬を入れたらどう変わるかを詳しく調べることが可能です。計測も変わるし、何より生命科学の質が変わりますよね。パラダイムシフトを起こすことができるわけです。

木寺 実際のデータをモデルに取り込むことによってシミュレーションの精度を高めるといったデータ同化は、多分、生命科学分野でこれからより強くキーワードとして認識されるだろうと思っています。そのためにも、生命科学のフロントの部分では、やはり研究者が計算機を使わないといけない時代になってきています。つまり、計算生命科学という分野を立ち上げる必要はないわけです。生命科学のなかに組み込まれていけばいい。むしろ、その方が理想的であると考えています。

江口 計算機とかソフトウェアというものが、これまでの試験管や試薬と同じようなものになりつつあるということです。生命科学の研究室のなかで、計算機が当たり前のように存在する。そうなったら、もう計算生命科学という言葉はなくなってしまいますね。

木寺 「スーパーコンピュータを使わないと、もう、これからはやっていけません」と話す現場の先生方が現れたのは、今回のプロジェクトが初めてかもしれません。さらに今後、そうした芽が育ってほしいですね。

柳田 生命科学者が計算機を試験管と同じように使いこなす時代は、きっと来ると思いますよ。

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

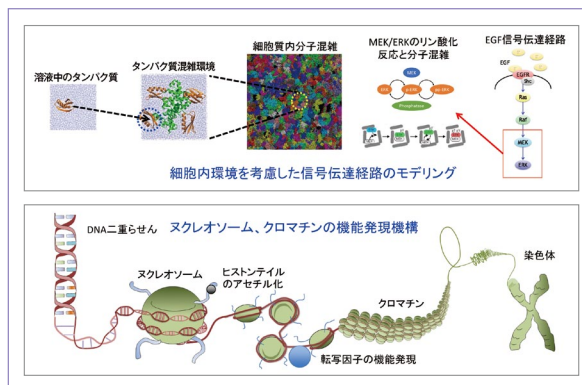
理化学研究所 杉田 有治



分子動力学シミュレーションはタンパク質や核酸などの生体高分子の分子運動（ダイナミクス）と機能構造の関係を明らかにする手法として良く使われている。従来の計算が水中あるいは脂質二重膜中でのシミュレーションに限定されていたのに対して、この課題では現実的な細胞環境中での分子ダイナミクス（細胞内分子ダイナミクス）を調べることを目的とした。研究期間の初期には具体的な計算対象がいまいであるという批判をうけ研究内容を精査した結果、「細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング」と「ヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構」という2つの研究テーマに集約した。この課題で本質的な役割を果たしたのは「マルチスケールシミュレーション」という研究手法である。QM/MM（量子力学/分子力学）、全原子分子動力学、粗視化分子動力学、一分子粒度計算の専門家が参加し、

異なる解像度の分子モデルを用いることで分子から細胞スケールに至る生命現象を解析することに成功した。特に前者のテーマにおいては、バクテリア細胞質の全原子分子動力学計算、EGF信号伝達経路の一分子粒度計算、細胞環境を考慮したQM/MM計算など世界に例のない大規模シミュレーションが「京」を用いて行われた。また、後者では多数のレプリカを用いたヌクレオソームの自由エネルギー計算、SAXS (Small Angle X-ray Scattering) と分子動力学の連携 (MD/SAXSやCGMD/SAXS) によるトリヌクレオソームのモデリング、粗視化分子動力学による大規模なクロマチンモデリングなどに成功した。ようやくここに来て当初目的とした「細胞内分子

ダイナミクス」研究の形が見えてきたので、今後さらに実験研究者とのタイトな共同研究を行いながら研究を続けていきたいと考えている。



図：「細胞内環境を考慮した信号伝達経路のモデリング」と「ヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構」

課題2 創薬応用シミュレーション

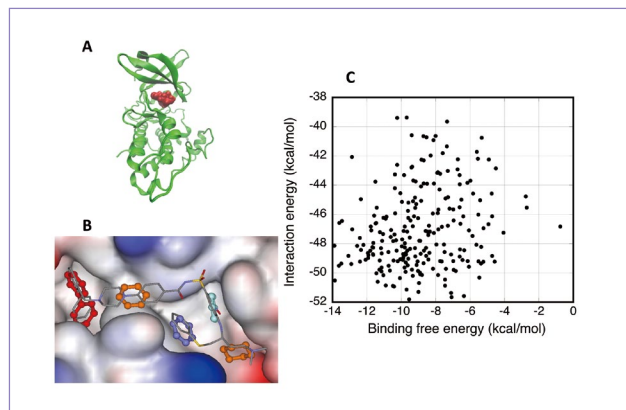
東京大学先端科学技術研究センター 藤谷 秀章



生命の営みを突き詰めると生体内での原子・分子の反応や動的振る舞いに帰着するが、その運動は量子力学や統計熱力学などの物理法則に支配されている。水分子、低分子化合物、タンパク質、核酸などの生体分子の常温での物理的相互作用は分子力場で上手く記述されるが、我々は先進的な量子分子軌道計算を駆使して、これらの分子を統一的に扱う高精度なFUJI 分子力場を開発した。数値シミュレーションの結果は実験データと定量的に比較検証される必要があるが、タンパク質と薬候補化合物との結合自由エネルギーを非平衡統計力学のJarzynski 等式を用いて導出するMP-CAFE 法を開発して、薬開発の中で頻繁に測定される解離定数との定量的比較を可能にした。この方法で使用する分子動力学プログラムGROMACS の開発者のストックホ

ルム大学Lindahl 教授と「京」に最適化したSIMD 計算カーネル^{*}を開発してコンパイラだけで最適化した場合の二倍高速な計算を実現した。標的タンパク質は大学、IT 企業、製薬企業の三者で検討して決めて、フラグメント法による新規化合物の設計はIT 企業が、「京」による結合自由エネルギー計算を大学が、計算で活性が予測された化合物の合成とウェット実験は製薬企業が行なった。プロジェクトで取り上げたがん治療の為の標的タンパク質に対して薬としての必要条件を満たした凡そ300 個の化合物に対して結合自由エネルギー計算を行った。この中から新

薬として可能性がある化合物に対して動物実験が現在進行中である。



図：癌標的タンパク質と薬(A)、フラグメント法によるde novo 設計(B)、「京」でのMP-CAFE 計算(C)

^{*}ベクトル処理機能を用いてアセンブラレベルで高速化した分子動力学計算プログラム

課題3 予測医療に向けた 階層統合シミュレーション

東京大学大学院工学系研究科 高木 周

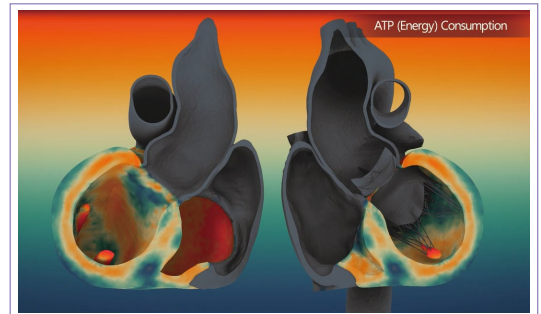


本課題では、従来の研究では行われなかったレベルで、様々な細胞の集合体としての組織・器官の機能を階層統合シミュレーションにより再現し、病態の予測さらには治療に役立てることを目指した。例えば、脳神経-筋骨格系に関しては、世界最大級の細胞数の脳神経系シミュレーションに成功したNESTと、筋繊維の集合体として筋肉全体の振る舞いを再現するマルチスケール骨格筋シミュレータHi-MUSCLEさらには全身筋骨格シミュレータK-Bodyを統合し、パーキンソン病における振戦・固縮の違い、さらには姿勢保持障害を再現することを目指して研究を進めてきた。現在までの成果として、猿を用いた動物実験でも観測されているドーパミンの欠損から生じる大脳基底核での β バンド(15Hz程度)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、脊髄から筋繊維へと

伝わり、手の震えに繋がることをシミュレートした。(本紙Zoom in P.9 参照)

循環器系のシミュレーションに関しては、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の成果が著しい。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。得られた成果により作成された動画は、CGの分野で権威ある国際学会SIGGRAPH (2015)において、BEST VISUALIZATION OR SIMULATION賞に選ばれた。現時点で、この動画のYouTube英語版(図)の視聴者数は25万件を超え、日本より世界で有名な心臓シミュレーションとなっている。また、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。血栓症のシミュレーションについては、本プロジェクトを介して、シミュレーションとフローチャンバー実験の統合的解析による、薬効評価の新たな解析法を提案し、抗血小板薬の働きに対する新たな知見が得られている。



図：YouTubeで25万回以上視聴されているUT-Heartの動画より

課題4 大規模生命データ解析

東京大学医科学研究所 宮野 悟



「京」は医学・生命科学を新次元に導いた。

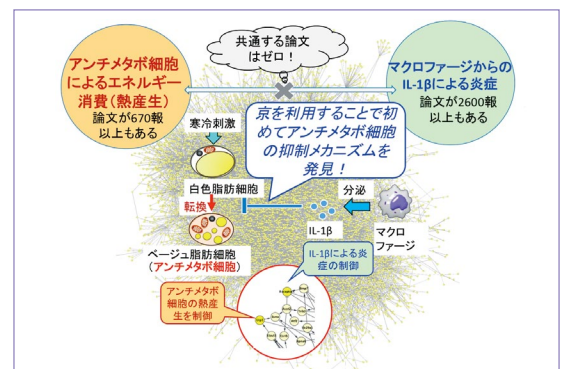
がんはウイルス感染が原因となっていることもある。ヒトT細胞白血病ウイルス1型は、日本が主要な流行地域だ。乳児期に感染し数十年を経て成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)という極めて悪性度の高い血液がんを発症する。世界最大規模のATL症例(400例以上)を用いて、大規模オミクスデータ解析を行い、ATLの遺伝子異常の全容を解明するとともに新規治療薬剤の開発に向けた標的を発見した(Nature Genetics 2015)。また、大腸がんが時空間で進化し多様性を獲得し、肝臓に転移する全貌を大規模データ解析で明らかにし、シミュレーションも実施した(PLoS Genetics 2016)。個々人に対する抗がん剤の効果予測では、600以上の様々ながんの遺伝子発現データと100以上の薬剤に対する感受性・耐性データから、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)。

赤ちゃんの体はとても熱い。これは褐色脂肪細胞が熱産生をしているためだが、大人ではその細胞は消える。一方、4℃の実験室で飼ったマウスは、脂肪細胞が褐色細胞とは異なるベージュ色のアンチメタボ細胞に変身し、骨格筋の100倍の熱を産生することが知られている。大規模遺伝子ネットワーク解析により、IL-1 β 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、アンチメタボ細胞への変身の分子メカニズムの全容を解明した(図)(Cytokine 2016)。

類似配列を超並列化・高速計算するGHOST-MPを開発し、ヒト糞便メタゲノム解析が10分以

内に可能になり、免疫研究者と共同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劇的に進んでいる。『「京」でワクチン』が強く期待されている。



図：「京」を使って初めて可能となる規模のネットワーク解析によりアンチメタボ細胞への変身のメカニズムを解明



実験で見えない分子の形を計算で見る ーヒストンテールの構造探索ー

日本原子力研究開発機構 分子シミュレーション研究グループ 池部 仁善



私たち生物は生命を維持するために、体内で様々な化学反応（代謝）を行っています。代謝は、DNAに記録されている遺伝情報を元に合成（発現）された転写関連タンパク質によって行われます。生物はこれらのタンパク質を必要な時に、必要な分だけ発現することで、代謝を厳密に制御しています。この遺伝子発現の制御メカニズムの異常は、癌や遺伝子疾患などの発症の要因になります。私たちはこのメカニズムを解明するため、コンピュータ上でタンパク質の構造変化を追跡する分子動力学（MD）シミュレーションを用いて研究を行っています。

ヒトの細胞の中では、DNAはヒストンタンパク質に巻きついたヌクレオソーム、さらに多数のヌクレオソームが集まったクロマチンと呼ばれる構造を作っています。凝集したクロマチン構造が形成されている時は、転写関連タンパク質はDNAに接触して遺伝情報を読むことができないため、発現を行うことができません。一方、ヒストンの末端部分（ヒストンテール）にアセチル基が付加（アセチル化）されると、クロマチン凝集が緩み、遺伝子の発現が活性化されます（図1）。この遺伝子発現のオン、オフのスイッチの仕組みを理解するには、アセチル化によってヒストンテールの構造がどのように変化するかを調べる必要があります。しかしヒストンテールは、天然変性状態と呼ばれる多数の構造をとるため、結晶構造解析やNMRなどの実験的な方法で分子構造を詳細に調べることができません。また、プラスの電荷を持ったヒストンテールは、マイナスの電荷を持ったDNAに電気的な力で強く張り付いてしまうため、従来のMDシミュレーション手法ではヒストンテールのとりうる様々な構造を十分に調べることができませんでした。

私たちは、スーパーコンピュータ「京」のプロジェクトにおいて新たなMDシミュレーション手法、ALSD法を開発しました。この手法は、ヒストンテールの電荷をシミュレーション中に変化させることによって、DNAへの張り付きを解消し、様々なヒストンテールの構造を調べることを可能

にしました。その結果、アセチル化はヒストンテールをコンパクトな構造にすることで、ヒストンに巻きついたDNAを解けやすくしてクロマチンの構造変化を促進すること（図2）や、アセチル基が転写関連タンパク質を誘導するための目印として積極的にヌクレオソームの表面に露出することなど、従来の実験やシミュレーション計算で解明することのできなかったヒストンテールの詳細な姿を、スーパーコンピュータの計算パワーを用いて初めて明らかにしました。今後はさらなる遺伝子発現メカニズムの解明に取り組み、ALSD法を用いた創薬開発などの応用に向けて研究を展開していく予定です。

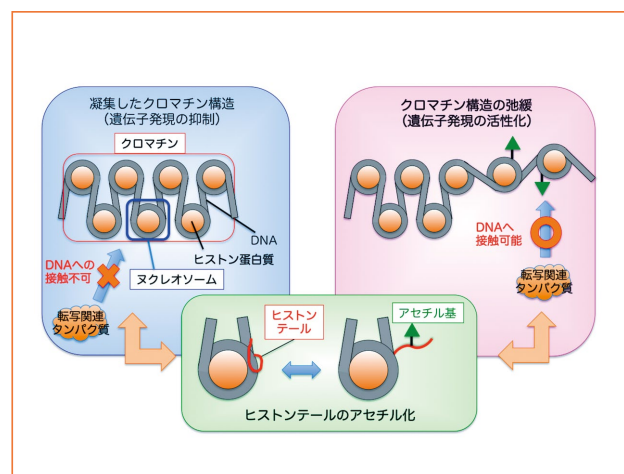


図1：遺伝子の発現はヒストンテールのアセチル化によっておもに活性化される。

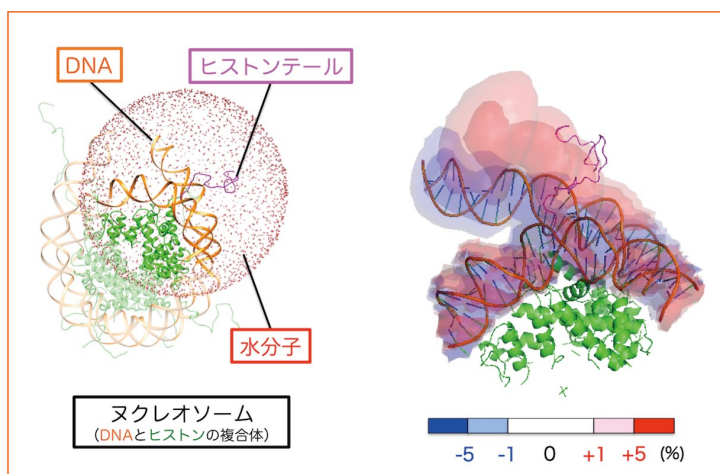
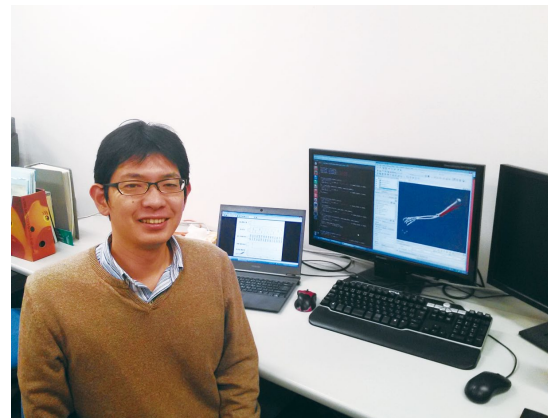


図2：左：ヒストンテール周辺の原子モデル。右：アセチル化によるDNAの空間分布の変化率。赤色はアセチル化されていない時と比較してDNAが出現しやすくなる領域、青色は出現しにくくなる領域を示す。



パーキンソン病の症状再現に向けた神経系－筋骨格系の統合シミュレーション

東京大学 大学院工学系研究科 山村 直人



私たちが意識的に身体を動かそうとする場合、脳で作られた運動指令は運動皮質から神経線維を伝って脊髄へと送られます。脊髄において、その運動指令は筋肉や皮膚などからのフィードバック情報とともに統合・調整され、筋肉につながる運動ニューロンへと伝えられます。運動ニューロンが活動すると筋肉を構成する筋線維が収縮し、最終的に、関節運動として動きが生じます。

この脳神経系から筋骨格系への流れの中で何らかの不具合が生じると、運動機能に障害が現れることがあります。パーキンソン病は、運動の調節を司る脳の脳基底核の神経細胞が正常に働かなくなり、ドーパミンと呼ばれる神経伝達物質が減少することが原因の一つと考えられている脳神経疾患です。パーキンソン病患者には、安静時のふるえ（振戦）、筋のこわばり（筋固縮）、動作緩慢、姿勢反射障害など、様々な運動症状が現れますが、その発生メカニズムは解明されていません。そこで私たちのプロジェクトでは、コンピュータ・シミュレーションを用いて、このような脳神経疾患の運動機能障害の予測やその発生メカニズムの解明およびその治療支援を目指し

た、ヒト全身の神経－筋－骨格系の統合シミュレータを開発しています。

統合シミュレータは、沖縄科学技術大学院大学の銅谷グループ、東京大学の中村研究室・高木研究室がそれぞれ開発した、脳神経系シミュレータ、脳からの運動指令と筋肉からのフィードバック情報をもとに、運動ニューロンの活動を計算する脊髄神経系シミュレータ、運動ニューロンの活動から筋骨格系の運動を計算する筋骨格系運動シミュレータを統合し、全身の筋骨格系に拡張したシミュレータです（図1）。

図2はパーキンソン病状態の脳神経モデルとヒト上腕の筋骨格モデルによる統合シミュレーションの一例です。それぞれ、脳の運動皮質・視床・脳基底核、脊髄の運動ニューロンの神経活動と肘関節の関節角を時系列で表しています。各神経細胞の上側は上腕二頭筋、下側は上腕三頭筋に投射する神経細胞です。脳基底核では、健常者では現れないパーキンソン病特有の異常な神経細胞の活動が再現されています。また、視床の神経細胞では、上腕二頭筋と上腕三頭筋において、パーキン

ソン病患者のふるえの周波数と同程度（4 - 6Hz）の交互の神経活動が再現されています。脳神経系シミュレータからの出力は、運動皮質の錐体路細胞の活動として脊髄へ送られ、脊髄神経系シミュレータで運動ニューロンの活動が計算されます。筋骨格系シミュレータでは、運動ニューロンの活動から収縮力が計算され、肘関節にふるえのような運動が発生しています。

統合シミュレータの開発により、脳神経系の活動から筋骨格系の運動まで、一連の人体運動のシミュレーションが可能になりました。今後は本シミュレータを用いて、パーキンソン病患者のふるえや筋のこわばりなどの運動症状の再現とその発生メカニズムの解明、将来的には治療法の開発を目指して研究を進めていきます。

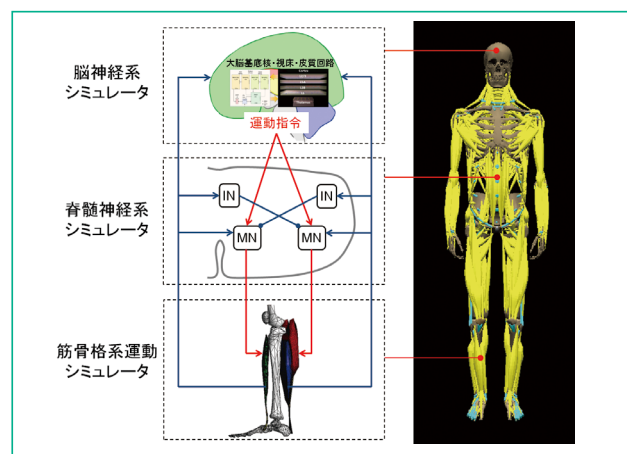


図1：全身筋骨格－神経系統合シミュレータ。
MNIは運動ニューロン、INIは介在ニューロンを表す。

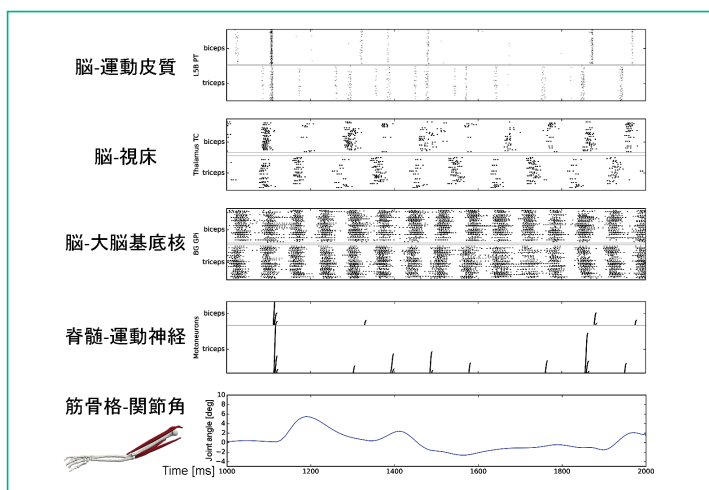
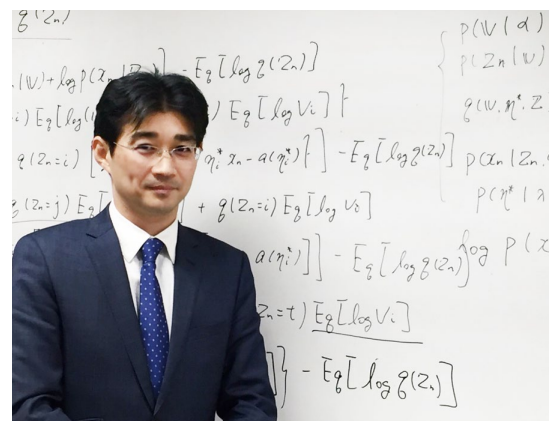


図2：パーキンソン病状態の脳神経系－脊髄神経系－筋骨格系統合シミュレーション。
黒点は神経細胞の活動を表す。



がんゲノムビッグデータのスーパーコンピュータ解析から 生命科学・医療へ

東京大学 医科学研究所 ヘルスインテリジェンスセンター 井元 清哉



私たちは、がんゲノムに関するデータをスーパーコンピュータにより解析し、がんのシステム異常を見出し、そこから薬効や副作用を予測し新しい治療法や予防法に繋げることを目標に研究を行っています。遺伝子は、その産物であるタンパク質のリン酸化やタンパク質間相互作用、他の遺伝子への発現制御等によって複雑な情報伝達ネットワークを形成しています。このシステムにより、必要なタンパク質が生成され私たちの生命は保たれています。一方、がんは、ゲノムに生じたさまざまな後天的変異が蓄積することで発症する病気であると言われます。生じた変異により、ある遺伝子からは異常タンパクが生成され、働かなくなること Alternatively、活性が異常に高くなったり、時には、新たな機能を獲得したりすることもあります。この遺伝子の「故障」は、先程の遺伝子のネットワークに影響を与え、システムが制御不能の状況に陥った

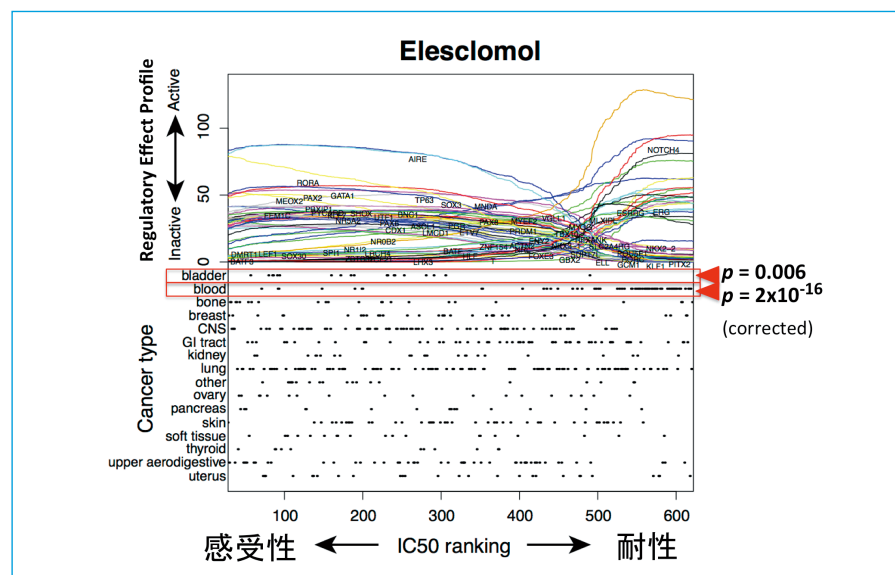
状況が「がん」であると考えることが出来るでしょう。

次世代シーケンサーというブレイクスルーにより、全DNA配列を決定する費用は、ムーアの法則を上回るスピードで下がり続け、今では1000ドルとなりました。また、この技術は、それぞれの遺伝子が生成しているメッセンジャー RNAの量も計測できるものです。個人のゲノム情報・ゲノム関連情報が手軽に手に入る時代が来たのです。しかしながら、ヒトのゲノム情報やRNAの情報は膨大です。全ゲノムのデータは、今の計測機器だと200GB程度の容量となります。そのため、データ解析には、スーパーコンピュータの計算能力が必要不可欠となります。

一言に「がん」といっても、がん細胞のゲノムの変異はさまざまです。それは、個々人でも異なりますし、同一患者のがん組織でも、ゲノムの壊れ方の異なるがん細胞集団が複数存在します。また、ど

の変異が高悪性度か、薬剤耐性であるのかという「がんの特徴」を決定しているかということは、今まさに研究が進んでいるような状況です。

私たちは、NetworkProfiler という新しいデータ解析技術を統計学の理論を用いて確立しました。この方法は、がん細胞の薬剤耐性などの特徴を決定している遺伝子ネットワークの違いをそれぞれの遺伝子の生成するRNA量を計測したデータ（RNA発現データ）から発見することが出来ます。この技術を用いて、約100種類の抗がん剤それぞれの効果に関連する遺伝子ネットワークを600以上のがん細胞株のデータを用いて抽出しました。この計算は、スーパーコンピュータ「京」を用いて初めて可能となったものです。現在は、この遺伝子ネットワークの情報を次世代シーケンサーからの膨大なゲノム変異のデータと合わせて統合的な解析を進め、個々の細胞に対する抗がん剤の効き目をより精度高く予測することのできるデータ解析技術を開発しているところです。この解析の結果は、ゲノム情報に基づく個別化医療へと繋がっていきます。



図：抗がん剤Elesclomolに対する感受性(横軸)と転写因子活性予測値(上パネル縦軸)。例えば AIRE は、Elesclomol に対して感受性の高いがん細胞株では強く被制御遺伝子をコントロールしているが、耐性がん細胞株においては影響度が小さいということがわかる。下のパネルはがん種による偏り。bladder は若干感受性に偏り、blood は耐性に偏っているが他のがん種では有意な偏りは見られない。がん種を超えたElesclomol 耐性感受性の機構が表れていることが期待される。



“第2回「京」が切り拓くライフサイエンス最前線!” 記者勉強会

理化学研究所 HPCI計算生命科学推進プログラム
企画調整グループ

2015年9月30日(水) プレス関係者の方を対象に、“第2回「京」が切り拓くライフサイエンス最前線!” 記者勉強会を開催しました。広くプレス関係者の方々に、世界最先端のスーパーコンピュータと生命科学が協調して生み出される研究の成果と、そこから広がる新たな研究の夢をお伝えすることを目的としたこの勉強会では、理研東京連絡事務所と理研計算科学研究機構(TV会議中継)にて、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」(SCLS)の研究課題代表者4名およびポスト「京」重点課題の課題代表者2名が講演を行いました。

6名の講演者自身の将来構想や夢を交えながら、SCLSからは「予測医療に向けた階

層統合シミュレーション」、「細胞内環境でのタンパク質や核酸の分子ダイナミクスの解析」、「スーパーコンピュータで薬作りを革新」、「大規模生命データ解析」の4つのテーマで研究目的、「京」でなければ達成できなかった成果、今後の産業分野への応用や展開について、そして「京」の後継といわれるポスト「京」のプロジェクトにおいては、「個別化・予防医療のための統合計算生命科学」、「ポスト「京」による創薬イノベーション」と題して、今後生命科学にどのような画期的成果をもたらすのかについて発表しました。

実施後のアンケートでは、印象の強かった内容として、がんのシステム異常の多様性を解明する研究、ATLの大規模解析の結果、脳神経系と筋骨格系等が挙げら

れ、研究全般にわたり幅広く関心が寄せられたことが窺えました。東京会場と神戸会場を併せて多くのプレス関係者の皆さまにご参加いただきました。ありがとうございました。発表者の要旨と公開可能な発表資料はSCLSホームページ(<http://www.scls.riken.jp/information/material.html>)からご覧になれます。



東京会場の様子

ースパコン「京」がひらく科学と社会ー Supercomputational Life Science 2015

理化学研究所 HPCI計算生命科学推進プログラム
企画調整グループ

SCLSは2016年3月にプロジェクトの完了を迎えます。その最終成果を発表するシンポジウム『ースパコン「京」がひらく科学と社会ー Supercomputational Life Science 2015 (SCLS2015)』を2015年10月20日(火)、21日(水)に東京大学浅野キャンパスの武田先端知ビルにて開催しました。二日間のシンポジウムには、教育機関、研究機関、企業、政府関係者、一般の方など143名の方にお越しいただきました。

一日目の国際ワークショップでは、海外の研究機関から4名、SCLSからは4名の研

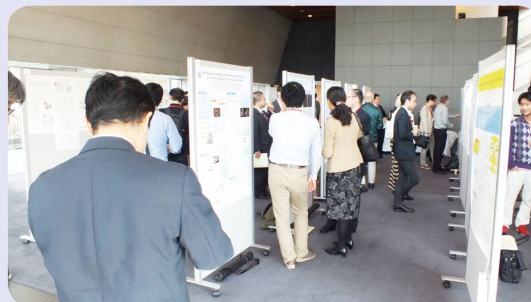
究者らが講演を行い、最先端で行われている計算生命科学の研究が紹介されました。二日目の成果報告会では、15名のSCLS研究者により、スーパーコンピュータ「京」を活用し取り組んできた、分子動力学計算を用いた細胞内分子ダイナミクスの解析、高精度結合自由エネルギー計算による創薬候補化合物の結合予測、階層統合シミュレーション、がんのシステム異常の網羅的解析などの最新の研究成果が報告され、会場から多くの反響がありました。ポスターセッションには29名が参加し、シンポジウムに

訪れた参加者と活発に議論や情報交換が行われました。

「5年前には考えられない勢いで各種の成果が上がってきていることを実感した」「ここで開発されてきたソフトウェアやアプローチのいくつかは、十分に世界を先導できるものであると思われる」などのコメントも寄せられ、生命科学の発展にさらに重要な役割を担っていく計算生命科学の未来を考えるための場を設けることができました。この場を借りて、発表者および参加者のみなさまに感謝申し上げます。



会場の様子



ポスターセッションの様子

NEXT STAGE

文部科学省が推進するフラッグシップ2020プロジェクト(スーパーコンピュータ「京」の後継機となるポスト「京」開発プロジェクト)

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

サブ課題A

ポスト「京」でのMD高速化とアルゴリズム深化

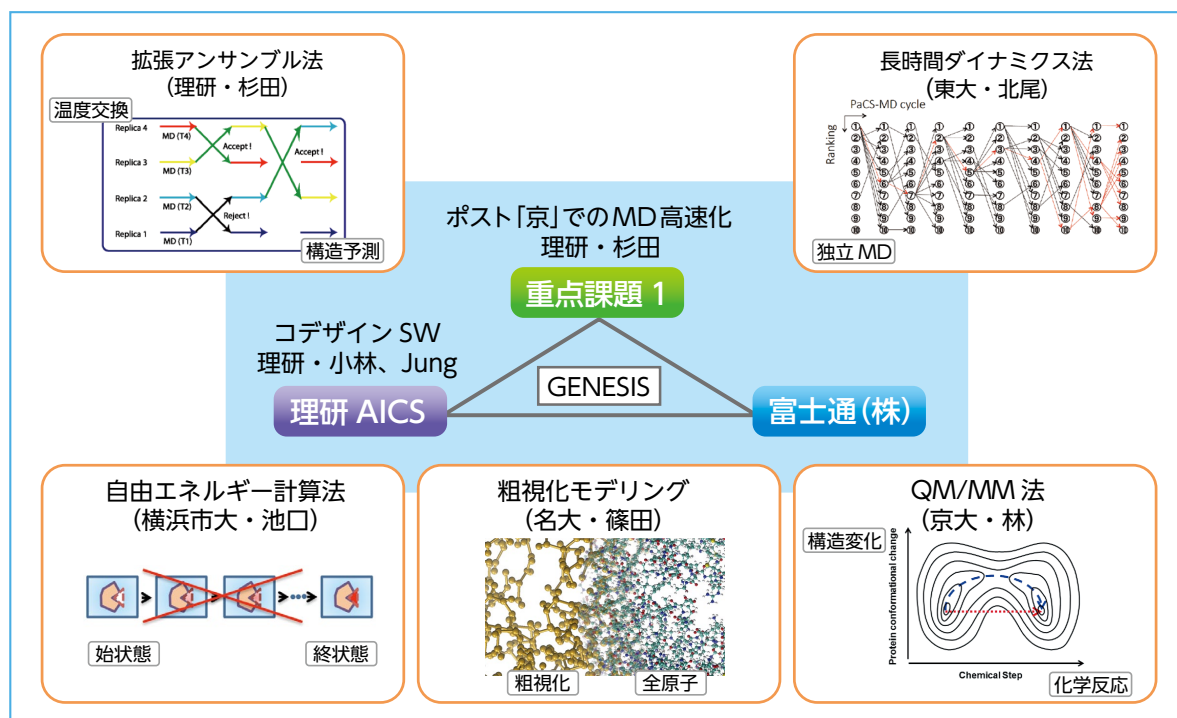
重点課題1
サブ課題A 責任者
杉田 有治
理化学研究所



本課題では、ポスト「京」における分子動力学シミュレーションを最大の効率で実行するために必要な高度化とアルゴリズム開発を行います。創薬応用のためには様々な問題規模の分子動力学シミュレーションが必要となります。数万原子から十萬原子程度の小規模な系でのタンパク質・リガンド結合状態の予測シミュレーション、百万原子以内の膜タンパク質やタンパク質複合体のダイナミクスに加えて、ウィルスや細胞環境を考慮した生体系などでは一千万原子を超える大規模な系を長時間計算しなければなりません。ポスト「京」でこれらの問題を扱うためには、ハードウェア設計とソフトウェア設計の両面

から強調して設計作業をすすめ、全体としての計算効率を最適化する手法、すなわち、コデザインが行われています。私たちは理研を中心に開発した分子動力学ソフトウェアGENESISに関するコデザインを、重点課題1、理研計算科学研究機構、富士通株式会社に連携して行っています。小・中規模な系に対してはパラメータやリガンドを変えたシミュレーションをポスト「京」において多数同時に実行できるように、大規模な系に対してはポスト「京」の全ノードを用いて複雑で大規模な計算限界に挑戦できるようにしたいと考えています。高度化されたGENESISに、重点課題1で開発された新しい創薬応用分子動力学

アルゴリズムを導入することによって、ポスト「京」を用いて分子動力学計算や創薬応用に必要な自由エネルギー解析を簡便に、そして高速に実現可能にしていきます。また、開発したソフトウェアや計算手法がポスト「京」の稼働と同時に一般ユーザーでも利用できるように公開し、利用を促進します。



サブ課題A「ポスト「京」でのMD高度化とアルゴリズム深化」では、コデザインにより分子動力学プログラムGENESISをポスト「京」に向けて高度化するとともに、先進的なMDアルゴリズムを順次導入していく。

における、重点課題1と2のサブ課題リーダー4名に活動進捗を聞きました。

サブ課題B

次世代創薬計算技術の開発

重点課題1
サブ課題B 責任者
池口 満徳

横浜市立大学 生命医科学研究科

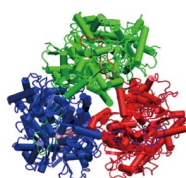


ポスト「京」で設定された9つの重点課題の1つである「生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤」がこれから本格的に走りだそうとしています。私は、その中で、サブ課題B「次世代創薬計算技術の開発」の責任者を担当させていただくことになりました。このサブ課題Bは、サブ課題Aで開発するポスト「京」に最適化された分子シミュレーションソフトウェアやアルゴリズムを高度に活用し、サブ課題Cで開発する計算創薬統合システムに繋げることを目指して、これまでの計算能力では難しかった創薬計算や構造生物学計算に果敢に挑戦しようとする課題です。具体的には、まず、創薬標的タンパク質の運動や構造変化に着目した動的分子機能制御を目標としました。これまでの計算創薬では、「鍵と鍵穴」モデルにのっとり、標的となるタンパク質の構造は堅く動かないものとして扱う計算方法がしばしば用いられています。しかし、実は、タンパ

ク質の構造はとても柔らかく、医薬品等低分子の結合などに際して構造変化もよく起こします。本課題では、ポスト「京」の持つ膨大な計算能力を活かして、標的タンパク質の運動や構造変化の様子まで捉え、それを制御することを目指しています。次の課題は、タンパク質間相互作用や核酸-タンパク質間相互作用の制御です。最近では、抗体医薬など、タンパク質自体を医薬品とするバイオ医薬品も作られています。そのようなタンパク質や核酸は、低分子化合物と比較して格段に複雑であり、しかも、その立体構造は柔軟なので、それら分子間の相互作用を詳細に計算するには、ポスト「京」を活かした大規模計算を行わねばなりません。さらには、ウイルスクャプシド全体計算や、複数の生体超分子が複雑に絡み合った環境である細胞環境を標的とした計算も課題としています。これらの対象は、実に超巨大系で、世界をリードするスパコンで

初めて計算可能となるような前人未達のチャレンジングなテーマです。このように、計算だけでも魅力的な研究課題ですが、実験系計測と連携を密にすることで研究価値は増加します。本課題では、最先端の構造生物学実験施設であるSPring8やNMR施設と連携しながら研究を進めていくことを計画しています。以上のように、ポスト「京」を活用して、今までにないような創薬計算が実現できればと期待しています。

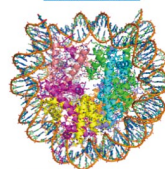
動的分子機能制御
横浜市大・池口



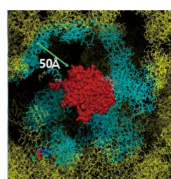
タンパク質間相互作用
東大・藤谷



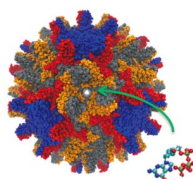
核酸・タンパク質
相互作用・核内標的
原研・河野



細胞内環境標的
理研・杉田



ウイルス標的
名大・篠田



サブ課題B「次世代創薬計算技術の開発」の対象の概要。動的分子機能制御、タンパク質間相互作用制御、核酸-タンパク質相互作用制御、核内環境標的、細胞内環境標的、ウイルス標的の各テーマからなる。



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

サブ課題B

データ同化生体シミュレーションによる 個別化医療支援

重点課題2
サブ課題B 責任者
和田 成生

大阪大学 大学院基礎工学研究科



MRIやX線CT、超音波エコーなど、非侵襲的に生体内の観察を可能にする計測技術の発展は、医療に大きな進歩をもたらしてきました。一方、計算科学の発展により、生体分子や細胞から組織、臓器、個体に至る様々な階層での力学現象の解析が可能となり、生物学や生命科学と物理学との距離が近づきつつあります。こうした物理的側面からの生体現象の理解を医療に応用することが生体工学の役割の一つであります。エビデンスを重視する医療では計測に重点が置かれ、医療現場では数理モデルを使った工学的解析手法が十分に活用されていないのが現状です。計測機器が進歩して得られる情報量が增大するほど、また、対象となる現象が複雑になるほど、高度な診断や治療には、観察される生体現象そのものの理解と膨大な計測結果の分析が要求されますが、それを支援する医療工学技術はまだ確立していません。

本サブ課題では、ポスト「京」を活用した大規模生体物理シミュレーションと、様々な形式で提供される生体計測データを同化・融合させることにより、実測データを重視する医療に受け入れられる計算機シミュレータを開発し、患者個別の生体情報に基づいた個別化医療支援の基盤技術を確立することを目指しています。ポスト「京」でしか実現できない大規模シミュレータとしては、脳神経活動と脳循環を結びつける全脳循環代謝シミュレータを開発します。データ同化生体シミュレーションで得られる物理情報を医療に提供することにより、生体機能を正しく定量的に評価してデータ

ベース化し、健康長寿社会を支える高度な診断や治療、予防・予測を実現するための計算科学に立脚した新しい医療工学技術の創成を目指します。

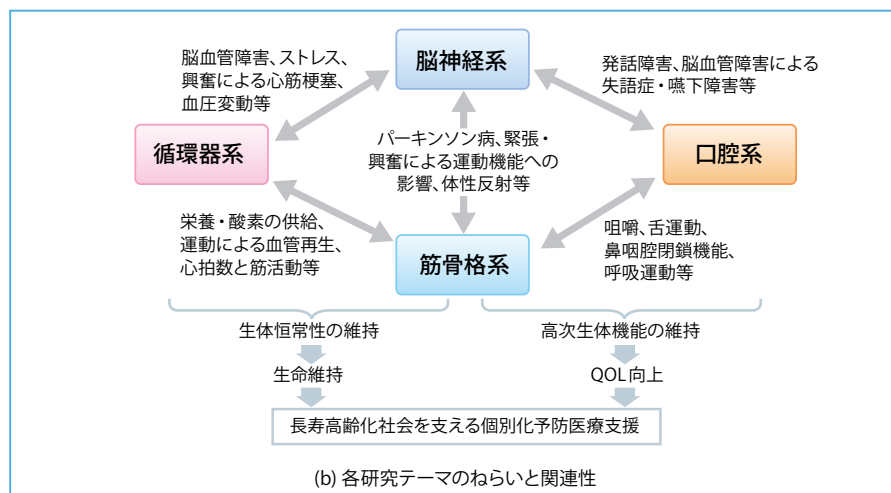
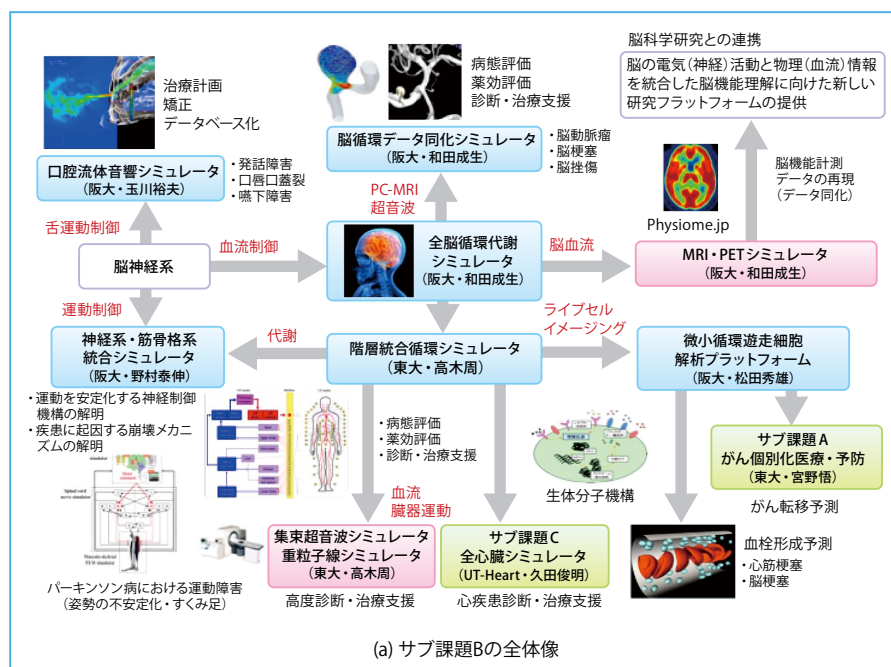


図1 サブ課題Bでは、「京」で開発してきたシミュレーション技術を継承し、生命維持機能の中核となる血液循環系と、高齢化社会におけるQOLの維持に欠かせない身体運動機能を担う神経-筋骨格系および発話機能を担う口腔系に対し、患者個別の生体情報に基づいた生体物理シミュレータを開発します。

サブ課題C

心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋

重点課題2
サブ課題C 責任者
久田 俊明
(株)UT-Heart研究所



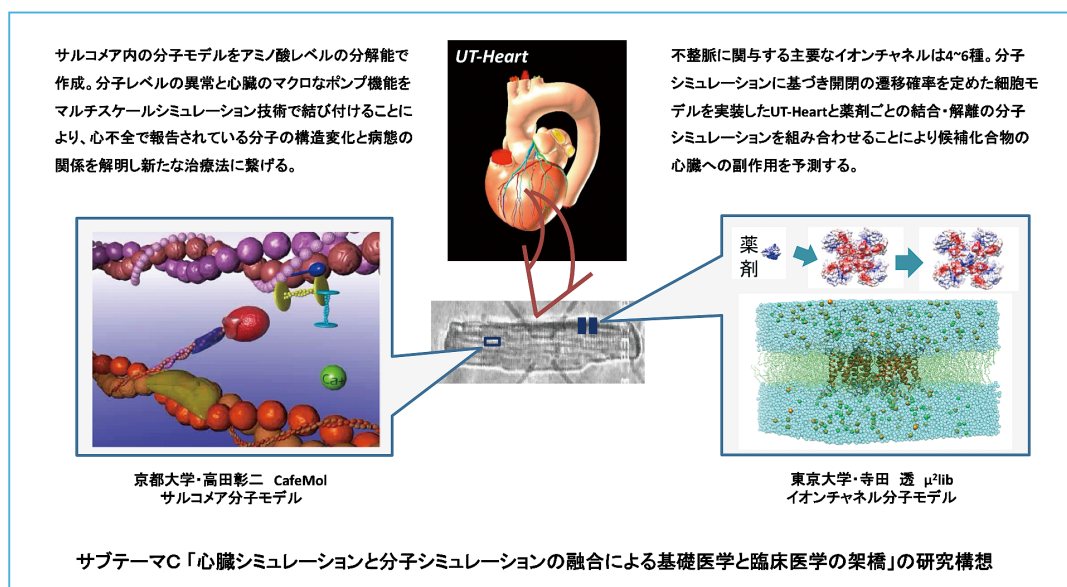
「京」からポスト「京」へ移行しつつある現在、「計算機の進歩を予測した上での研究計画立案の重要性とそれを実現する技術開発の必要性」はさらに増えています。既成概念にとらわれない発想と腰をすえた学術的深化が求められています。

私たちが今後10年程の間にポスト「京」プロジェクトで達成しようとしていることを簡単にご紹介したいと思います。研究の理念は、サブテーマの課題「心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋」に込められています。「京」を用いたこれまでのUT-Heartの開発では、サルコメアを構成するミクロな収縮タンパクからマクロな心臓の拍動までを繋ぐマルチスケールシミュレーション技術を完成しました。ここではアーム部がばねで表されたミオシンのヘッドにATPが結合し加水分解することによってアクチンフィラメントとの間に確率的な首振り運

動を行う数理モデルが統計力学の法則に基づき定義され、各クロスブリッジの発生力ひいてはサルコメアの収縮力が計算されています。ポスト「京」においてはこれを更に発展させ、粗視化した分子シミュレーションモデルから構成されるサルコメアモデルを開発し心臓モデルと連成させます。これにより、例えばマクロレベルで観察・測定される負荷がどのように分子レベルに伝達され細胞内信号伝達系を活性化するか、その結果どのような病態が引き起こされるかに関するメカニズム解明に切り込むことができると考えられます。さらに収縮タンパクの運動を調節するカルシウムイオンを含む各種イオン電流の細胞への出入りを制御するイオンチャネルについても分子モデルから構築し、薬剤との結合・解離のシミュレーションを行うことで、薬剤が心臓にもたらす不整脈リスクを評価します。これにより心臓へ副作用を及ぼす候補化合

物を迅速にスクリーニングすることが可能となり、創薬の過程を効率化します。本研究は重点課題1とのコラボレーションにより行われます。

私たちは「京」の出現、そしてポスト「京」への発展という歴史の節目に立ち会う幸運に恵まれました。しかし時間はあっという間に過ぎ去ります。私たちは10年後に再び繰り返されるであろう議論を建設的なものにするだけの成果を挙げる責務を負っています。志を高く持ち力を集中することで計算科学の歴史に新たなマイルストーンを築きたいと考えています。



● レポートの詳細は右記URLをご覧ください。

<http://www.scls.riken.jp/newsletter/Vol.14/nextstage02.html>



RIKEN 2016-013