

# RICS-K: 細胞シミュレーション統合プラットフォーム 概要

独立行政法人 理化学研究所  
情報基盤センター  
HPCI計算生命科学推進プログラム  
須永 泰弘



2013/7/30

RICS-K講習会  
All Rights Reserved, Copyright 2013 Riken, Japan.

1

## RICS-Kとは？



細胞シミュレーション統合プラットフォーム

Real Image based Cell Simulator for K computer

細胞内の生化学反応、濃度勾配による物質の拡散、膜機能(チャンネル、ポンプ、受容体)を連成して、細胞の複雑な構造と場を考慮したシミュレーションが可能なシステム

・顕微鏡で観察不可能な物質の移動や変化を計算して可視化することが可能(計算顕微鏡)

→ 計算結果と顕微鏡の観察画像を直接比較可能

・「京」コンピュータなどの並列計算機で高速に行うことが可能

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

2

## 本日の講義内容



1. RICS-Kの概要(30分)
2. RICS-K プリシステムを使用した計算準備(1時間)  
(質問および休憩:30分)
3. RICS-Kによる計算と計算結果の可視化方法(1時間)

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

3

## RICS-Kの概要



### ① ダウンロード方法

2013/7/30

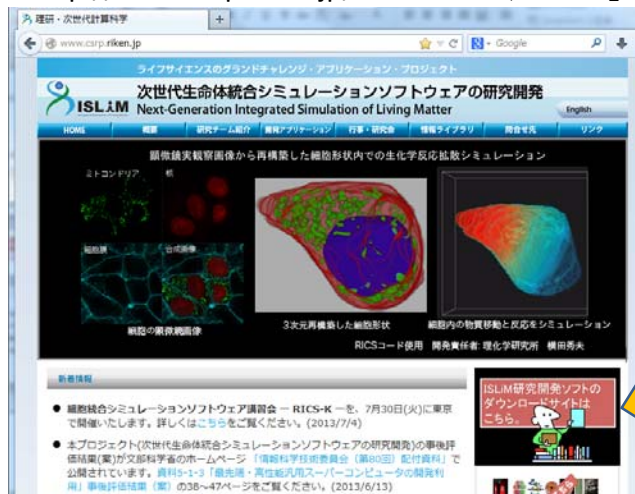
RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

4

## ダウンロード方法



<http://www.csrp.riken.jp/> または、「ISLiM」で検索



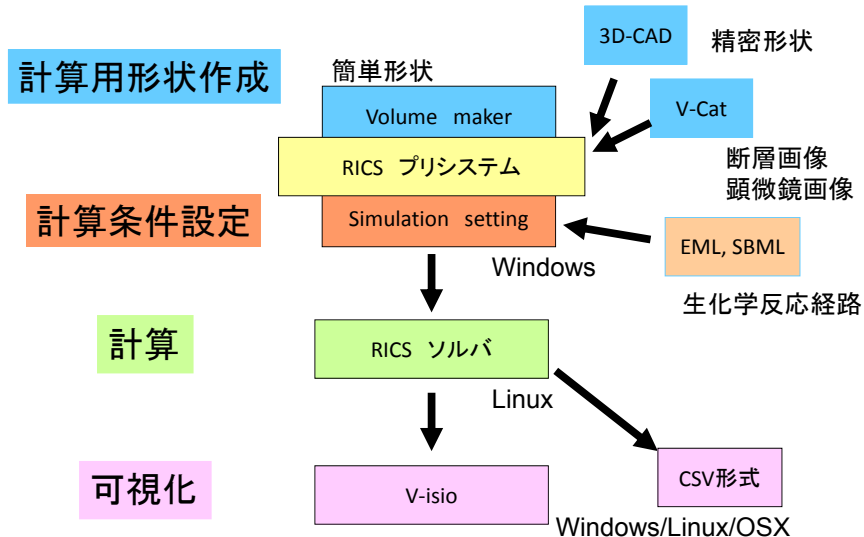
GPL-3で公開  
しています。

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

5

## RICSシステムの全体構成図



2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013  
Riken, Japan.

6

## RICSが必要とする他のソフト



**形状作成:** RICS-Pre、もしくはV-Xgen(理研VCAD)  
**顕微鏡画像のボクセル化:** V-CAT1.5 (理研VCAD)

**ソルバ:** V-SPHERE (理研VCAD)

E-Cell 3.2.2 (慶應義塾大学、理研)  
Gsl-1.13以上 (GNU)  
Boost 1.42.1 (boost:E-CELLが要求)

**可視化:** V-Isio (理研VCAD)

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

7

## VCADシステム研究プログラム



<http://vcad-hpsv.riken.jp/> または、「VCAD」で検索



ユーザー登録をすれば  
どなたでもダウンロード  
できます。

VCAD(=ポリュームCAD)とは、従来のCADと異なり、ものの内部の構造や欠陥などの情報まで扱うことを意図した、ものづくり支援の統合ソフトウェアシステムです。

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

8

# RICSで使用するVCADソフト



## V-Cat (Version 1.5)

顕微鏡連続画像やX線CT、MRIにより取得された物体の三次元イメージデータ(から領域を抽出し、VCADモデル用データ(VOBJ)を生成するツール。

## V-Xgen (Version 3.1.3)

入力となる形状データ(STL, VOBJ形式)を読み込み、形状をボクセルに近似し、ボクセルデータをファイルに出力するツール。

## V-SPHERE(Version 1.8.6)

V-Sphereは、非定常物理シミュレーションプログラムの効率化開発支援ミドルウェア。入出力、データ形状変換、並列化ライブラリ、XMLパーサー機能、データクラス、制御のひな形などを開発者に提供し、プログラム開発を効率化する。

## V-Isio (Version 2.3.1)

熱流体解析結果の可視化ツール。  
V-Sphereを使用して開発された各種熱流体ソルバーの出力フォーマットに対応。

# RICS-Kの概要



## ② 計算手法

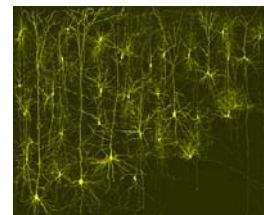
# 細胞



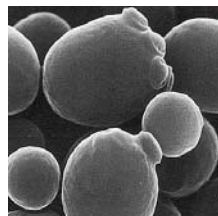
大腸菌



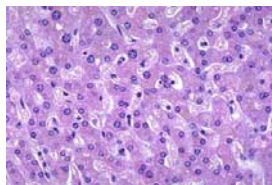
赤血球



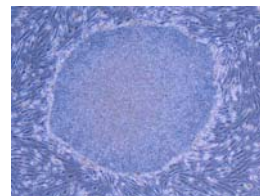
神経細胞



酵母

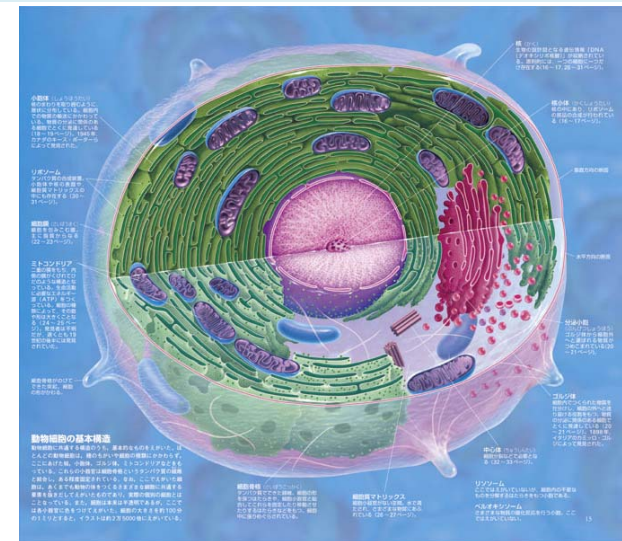


肝臓細胞

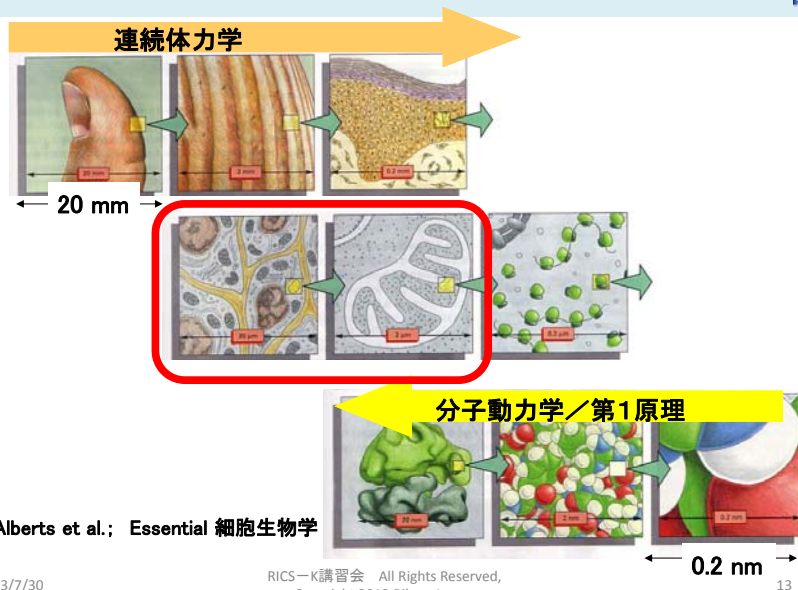


ips細胞

# 細胞内のコンパートメント(オルガネラ)



## アプローチ



Bruce Alberts et al.; Essential 細胞生物学

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

13

## 汎用細胞シミュレーションソフトの例



### Previous Works

- E-cell
- Dizzy
- COPASI
- Matlab
- VCELL
- SBW/SBML
- Cell Illustrator
- A-Cell
- M-Cell

様々なソフトが存在するが、細胞内の複雑な構造を考慮して計算可能なシステムはほとんどない。

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

14

## 細胞シミュレーション統合プラットフォーム (RICS)



細胞内の生化学反応、細胞内物質及び細胞小器官の空間・位置情報を取り入れた、新しい細胞内反応拡散連成分散並列シミュレーションシステム

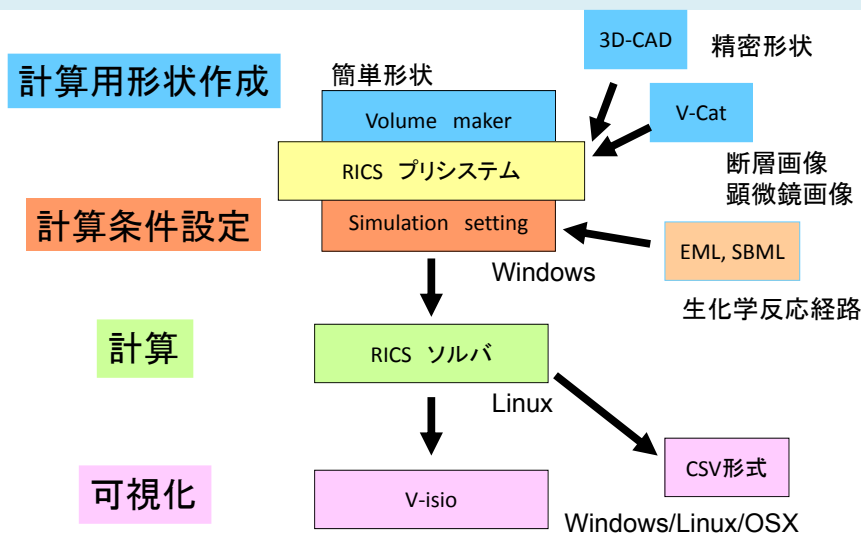
- 膜の選択的物質透過の表現が可能
- 細胞内の場(オルガネラなど)を考慮可能
- 細胞内の物質移動の表現が可能
- 血流を考慮した複数細胞の細胞反応シミュレーションが可能
- 膜電位伝播のシミュレーションが可能

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

15

## RICSシステムの全体構成図



2013/7/30

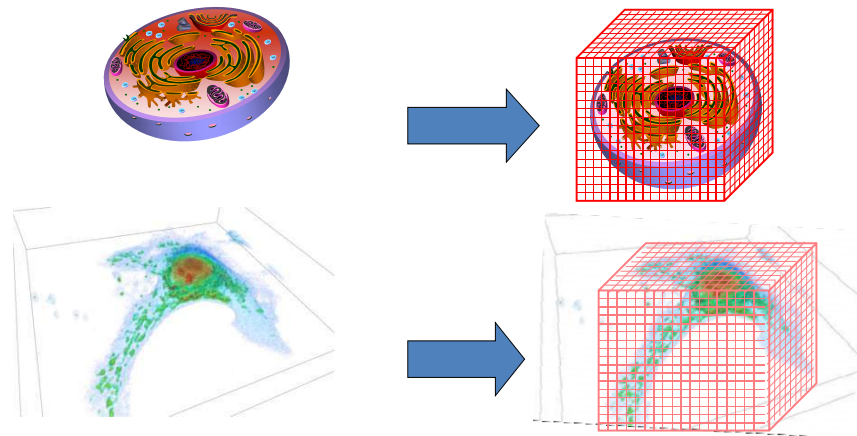
RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013  
Riken, Japan.

16

# 細胞のシミュレーションモデル構築



設計データからのシミュレーションモデル: 単純形状、想像モデル  
 実測データからのシミュレーションモデル: 顕微鏡画像、直接検証モデル



2013/7/30

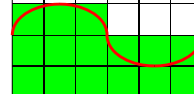
RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013 Riken, Japan.

17

# 直交格子系での形状表現

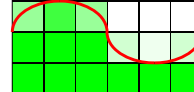


ボクセル(近似レベル0)



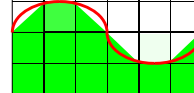
RICSソルバ

VOF(近似レベル1)



ボクセル内の体積率 → 媒質の体積と物質濃度の算出  
 → 拡散・生化学反応の計算

VOF+AOF(近似レベル2)



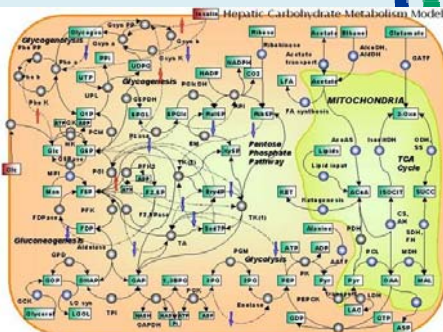
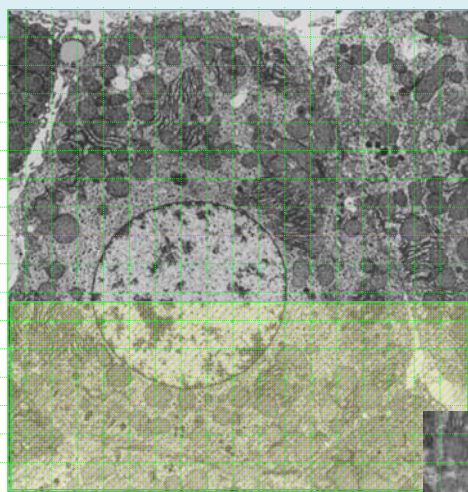
膜の面積率 → 媒質の表面積の算出  
 → 物質の膜透過量の計算 (チャンネル・ポンプ)  
 ・膜付近の生化学反応の計算 (受容体・膜酵素)

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013 Riken, Japan.

18

# 細胞内をボクセルに分割



現状のE-cellによる肝細胞代謝モデル  
 ||  
 培養細胞のシミュレーション



肝細胞の透過型電子顕微鏡像

100nm分解能の肝細胞像

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013 Riken, Japan.

19

# RICSシステムの全体構成図



計算用形状作成

単純形状

Volume maker

3D-CAD 精密形状

V-Cat

RICS プリシステム

断層画像  
顕微鏡画像

計算条件設定

Simulation setting

EML, SBML

生化学反応経路

計算

RICS ソルバ

可視化

V-iso

CSV形式

Windows/Linux/OSX

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013 Riken, Japan.

20



基礎方程式：物質ごとに記述

$$\frac{\partial \phi_{l,m,n}}{\partial t} = \text{拡散による増減} + \text{反応による増減} + \text{膜機能による増減}$$

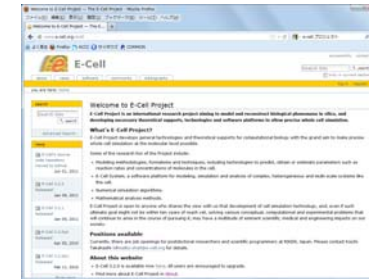
+ 移流による増減 (+膜電位伝播による増減)

↑  
ボクセルごとの物質量的変化

反応はEMLもしくはSBMLのどちらかで記述する。  
他の条件はRICS用のXMLとして記述する。



- 慶應義塾大学を中心に開発
- 現在の安定版はVersion 3.2.2
- 以下のサイトからダウンロード可能  
<http://www.e-cell.org/ecell>



## E-Cell IDE



- E-Cellの統合開発環境

E-Cellのモデル作成から計算までをGUI上で実行可能

[http://www.e-cell.org/ide/E-ell\\_IDE\\_installer32\\_20100304.exe](http://www.e-cell.org/ide/E-ell_IDE_installer32_20100304.exe)

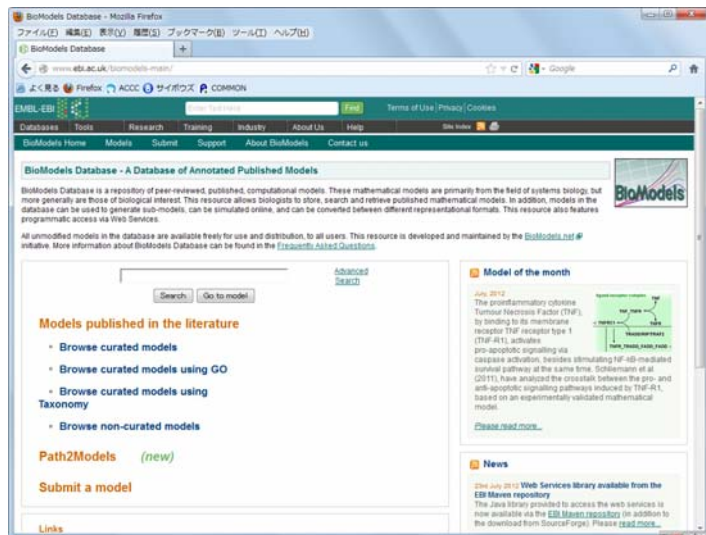
日本語版のマニュアルもあります。

WindowsXP, Vista, 7の環境で動作します。

## SBML(<http://sbml.org>)



# BioModels:反応系のデータベース

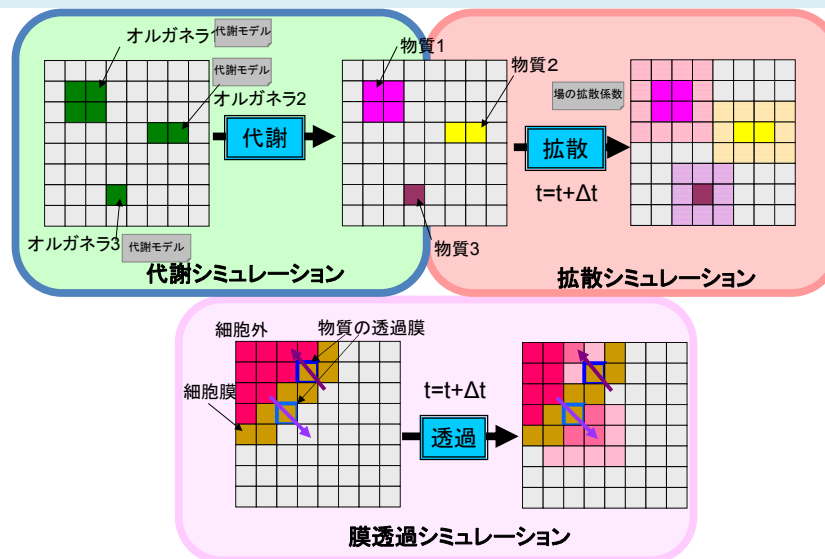


2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

25

# 実際の計算の模式図

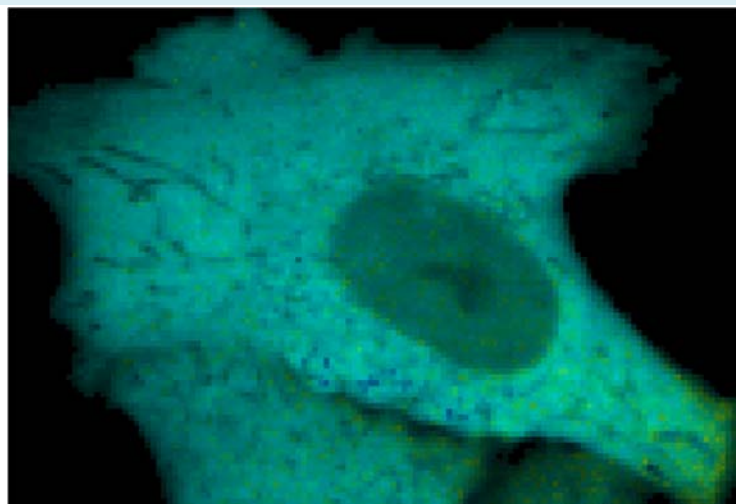


2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved, Copyright 2013  
Riken, Japan.

26

# 細胞内Ca<sup>2+</sup>の変化 (HeLa 細胞)



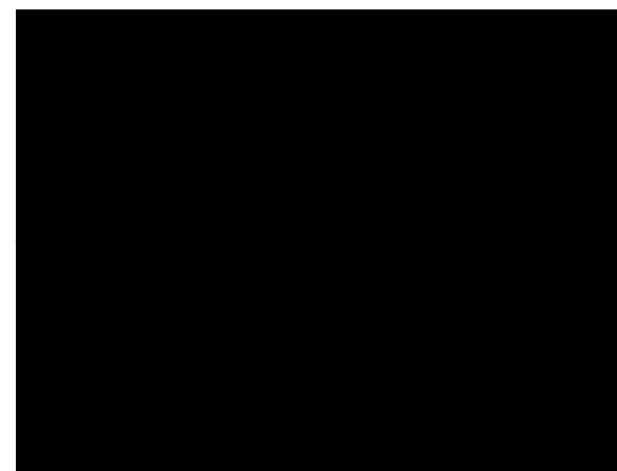
T. Nagai et al. PNAS, 2004

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

27

# HepG2細胞顕微鏡画像



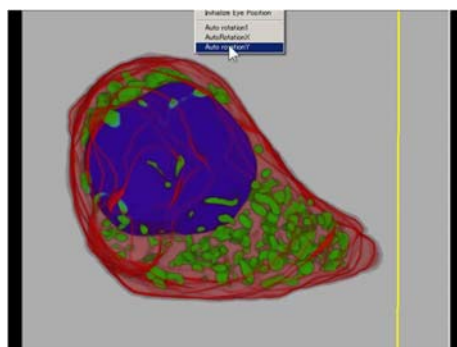
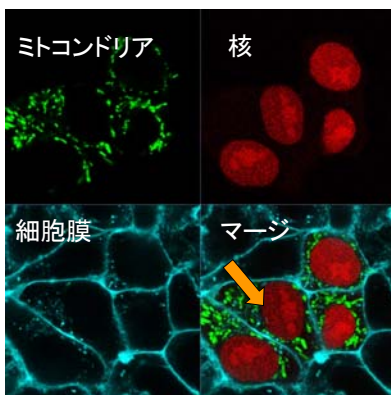
赤:核  
青:ミトコンドリア  
緑:細胞膜

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

28

# RICS用の計算用形状データ



3次元再構築した細胞形状

共焦点レーザー顕微鏡画像

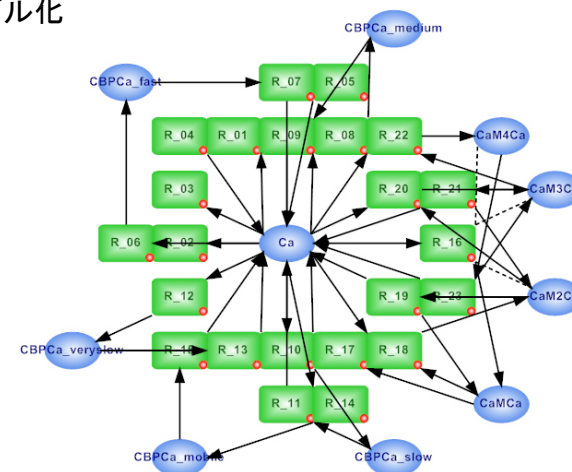
# HepG2の形状で反応と拡散を計算



Ca<sup>2+</sup>の反応をモデル化

反応: 24反応  
物質数: 10個

E-Cell IDEで作成

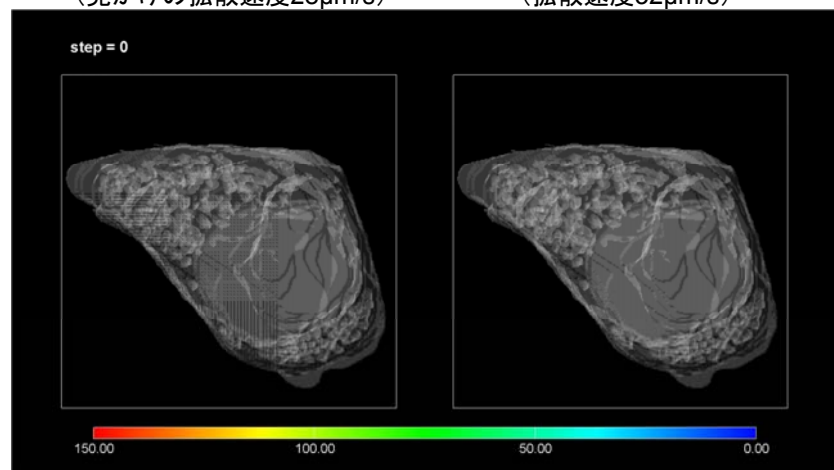


# 実測肝細胞 (HepG2) でのCa<sup>2+</sup>動態シミュレーション

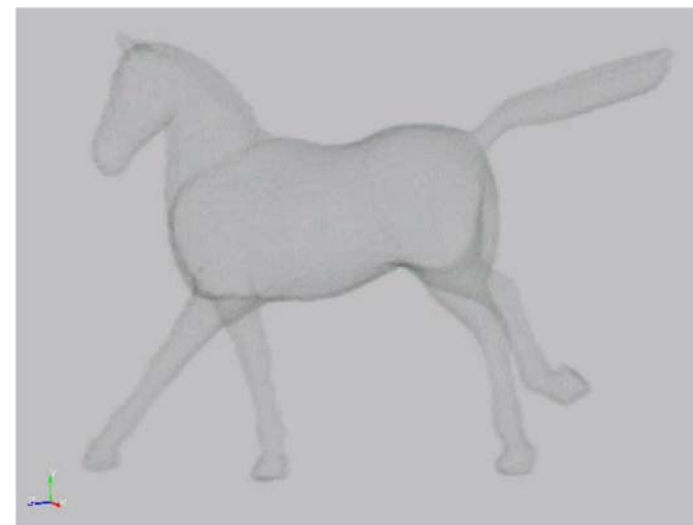


拡散+代謝  
(見かけの拡散速度28μm/s)

拡散のみ  
(拡散速度32μm/s)



# CAD形状でも計算可能

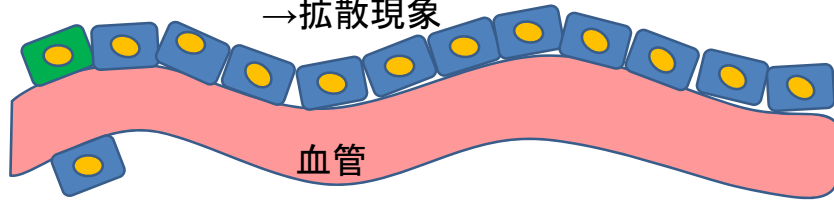




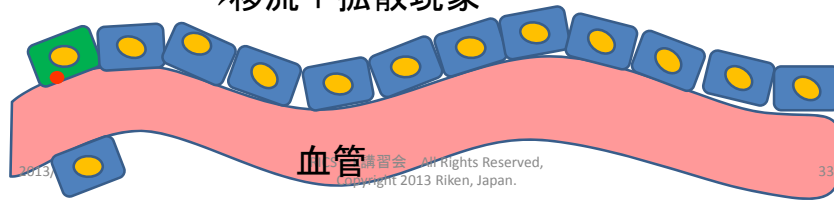
# 流体解析との連携(RICSの移流拡散実装) 細胞・血管間の物質移動



- ① 血管を介さない系:細胞内拡散、ギャップジャンクション  
→拡散現象



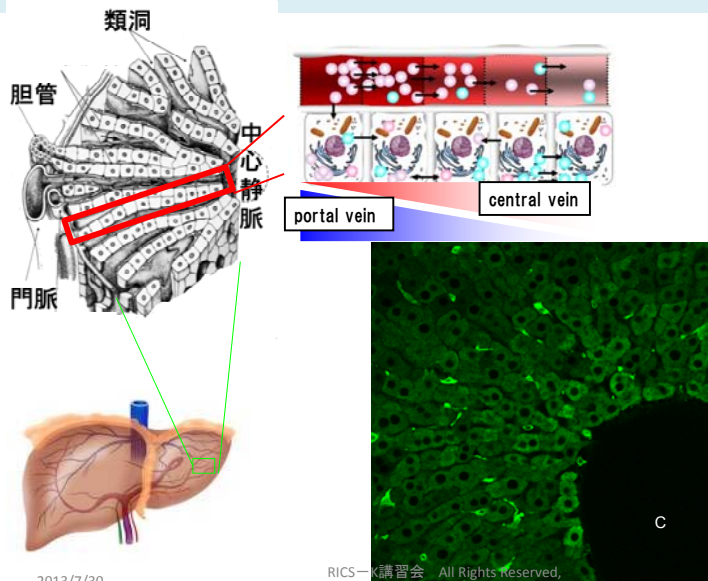
- ② 血管を介する系:血流+細胞内拡散+GJ  
→移流+拡散現象



# 肝臓から肝小葉、そして肝細胞



# 肝臓細胞と肝小葉の類洞のシミュレーション

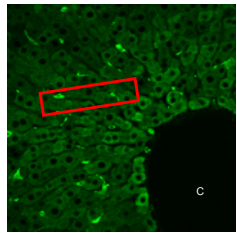


# 肝小葉での血流の可視化

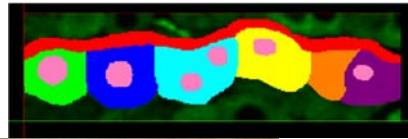
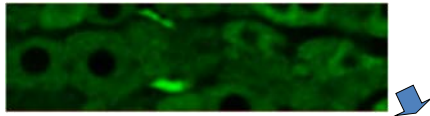


提供: 慶應義塾大学末松研究室

# 肝細胞索 実形状モデル



共焦点レーザー顕微鏡画像



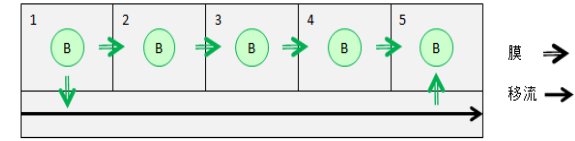
白色光観察顕微鏡画像



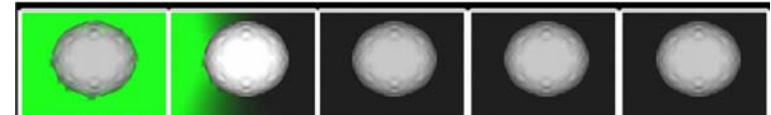
RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

37

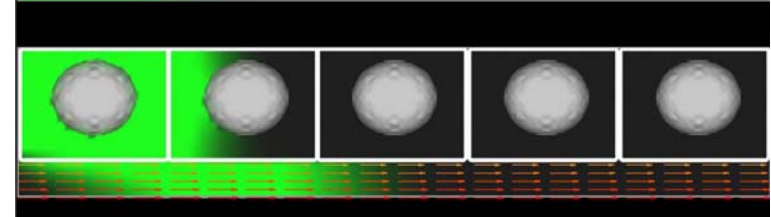
# 移流・拡散連成解析



移流無し  
(血流無し)



移流有り  
(血流有り)

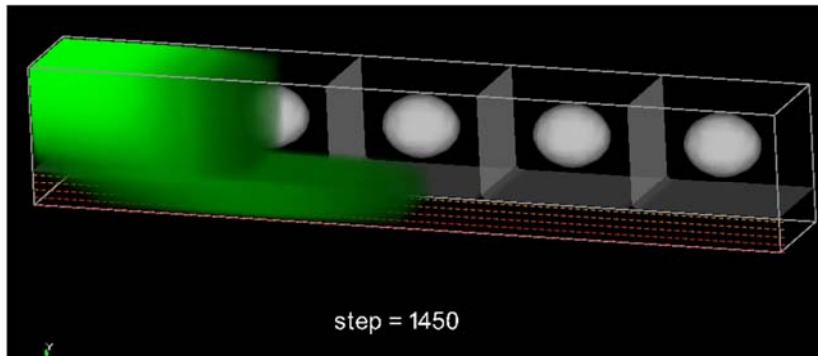
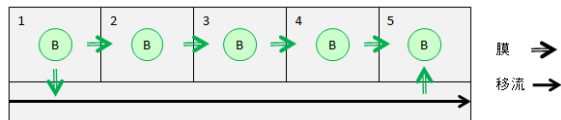


2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

38

# 移流・拡散連成解析



step = 1450

2013/7/30

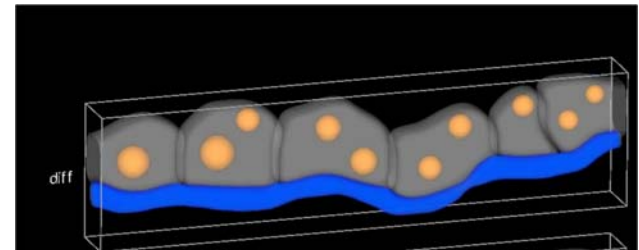
RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

39

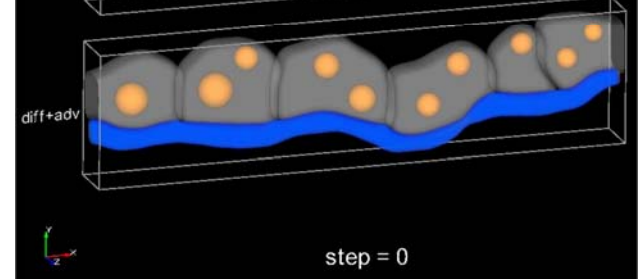
# 肝小葉でのシミュレーション



拡散のみ



拡散+移流



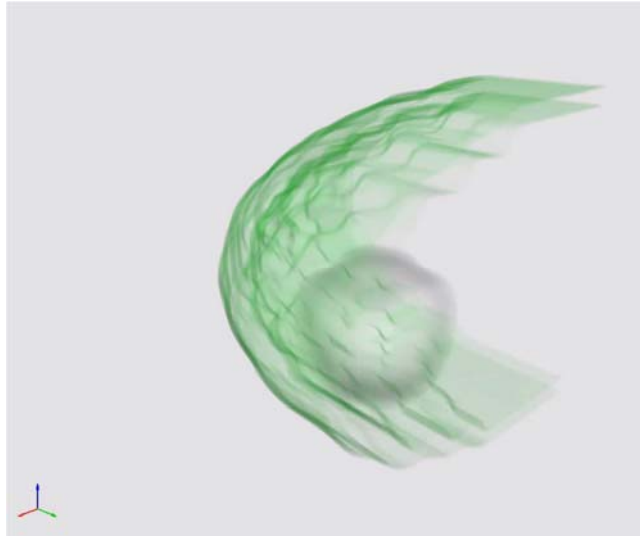
step = 0

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

40

# 血小板濃染顆粒からのADP放出



2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

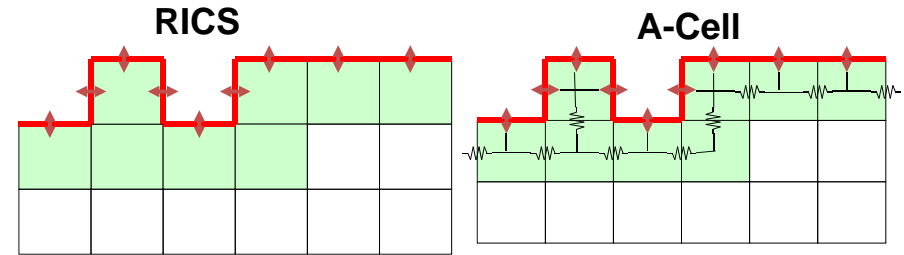
41

# 膜電位機能開発



## 膜電位の取り扱い

Hodgkin-Huxley方程式を膜が存在するボクセルで計算する。  
膜電位を拡散する物質として表現する。(並列化計算を容易にするため)



膜電位を拡散する物質として表現する。

膜電位は回路モデルを通じて他のボクセルに伝播する。

基礎式 
$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot C \nabla V + H$$

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

42

# 神経細胞での膜電位伝播



## RICSへのHodgkin-Huxley実装

$$\frac{dm}{dt} = m_{\infty}(1-m) - \beta_m m$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h$$

$$m_{\infty} = 0.1 \frac{25 - v}{\exp(\frac{25-v}{10}) + 1}$$

$$\beta_m = 4 \exp(\frac{v}{35})$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{10 - v}{\exp(\frac{10-v}{10}) + 1}$$

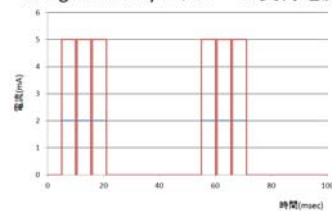
$$\beta_n = 0.125 \exp(\frac{v}{50})$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(\frac{v}{20})$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp(\frac{30-v}{10}) + 1}$$

- Cm : キャパシタンス
- v : 膜電位
- g<sub>k</sub> : Kイオンの電流
- g<sub>na</sub> : Naイオンの電流
- g<sub>l</sub> : Clイオンの電流
- V<sub>na</sub> : Naイオンの平衡電位
- V<sub>kl</sub> : Kイオンの平衡電位
- V<sub>cl</sub> : Clイオンの平衡電位
- m, n, h : 活性化パラメータ
- I<sub>app</sub> : 刺激電流

## Hodgkin-Huxleyモデルへの負荷電流



上式で求まる $\alpha, \beta$ を、基礎式のHodgkin-Huxley項として時間発展する。

2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

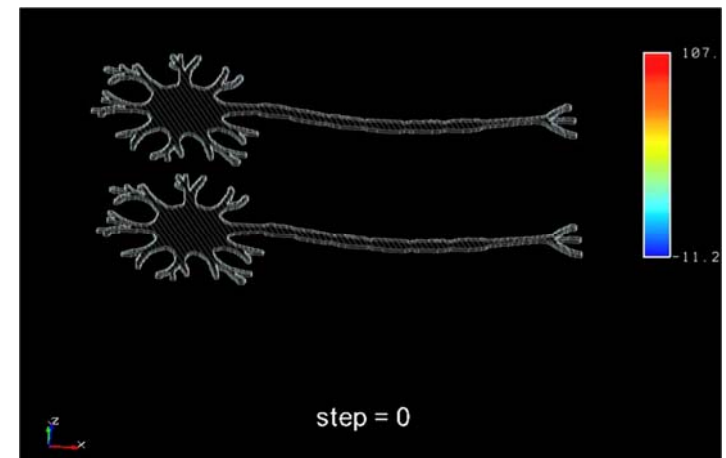
43

# 神経細胞での膜電位伝播 (RICSの結果)



弱い刺激

強い刺激

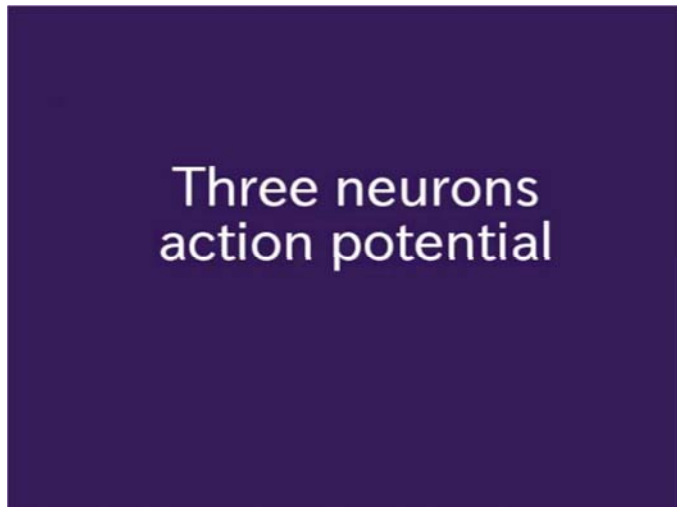


step = 0

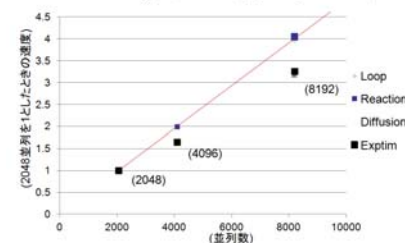
2013/7/30

RICS-K講習会 All Rights Reserved,  
Copyright 2013 Riken, Japan.

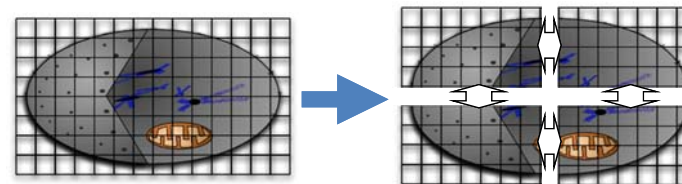
44



Strongスケール(赤血球:RICC)



計算条件 物質数:71 Δt:0.0005(秒) 計算Step数:50 Steps  
反応数:83 Stepper:FixedODE 160 x 160 x 160 (= 409万)Voxels



## RICSのChange Log

最新版は6.1.1(2013年6月26日)

- Version1.0: プロトタイプ(拡散+代謝)
- Version2.0: 膜の概念を追加
- Version3.0: ボクセル間疑似物質移動機能を追加  
拡散、時間発展の精度向上
- Version4.0: 膜電位の概念を追加
- Version5.0: E-Cell3.2に対応  
移流機能追加(中心差分)
- Version5.2.2: 「京」に対応
- Version6.0: SBMLを使った代謝計算に対応
- Version6.1: 移流ソルバにWENO(5次精度)を追加
- Version6.1.1: SCLSのFX-10に対応

## 移流の精度について

血中における薬物応答など、物質濃度が0から変化する場合、2次中心差分では物質の振動が大きく、発散してしまうことがある。そのため、5次のWENO法もユーザーが選択して計算を可能とした。

WENO

2次中心差分

