

BioSupercomputing Newsletter

Vol.3

2010.12



生命体統合シミュレーション サマースクール
2010の参加者 (本文、10, 11ページ参照)

CONTENTS

● SPECIAL INTERVIEW	○さまざま最先端研究基盤を統合して活かすためにもスーパーコンピュータの果たす役割は大きい 持田製薬株式会社 医薬開発本部 専任主事 東北大学 客員教授 西島 和三	2-3
	○超音波治療の推進および治療機器開発に欠かせない生体の音響的シミュレーション研究 東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻 特任研究員 佐々木 明	4-5
● 研究報告	○QM/MD/CGMのマルチスケール分子シミュレーションの実現 (分子スケールWG) 大阪大学蛋白質研究所 米澤康滋/山中秀介/下山紘充/山崎秀樹/中村春木 理化学研究所 次世代計算科学研究開発プログラム 福田育夫	6
	○細胞レベルの精緻な代謝モデルを用いた肝臓シミュレータの開発と実証に向けて (細胞スケールWG) 慶應義塾大学医学部 谷内江 綾子	7
	○MEGADOCKIによる網羅的タンパク質間相互作用予測 (データ解析融合WG) 東京工業大学大学院情報理工学研究所 秋山 泰/松崎 由理/内古閑 伸之/大上 雅史	8
	○昆虫嗅覚系全脳シミュレーション (脳神経系WG) 東京大学先端科学技術研究センター 加沢 知毅	9
● 報告	○生命体統合シミュレーションサマースクール2010を開催 理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 石峯 康浩 (臓器全身スケールWG) 東京大学医学部研究所 島村 徹平 (データ解析WG) 理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 須永 泰弘 (細胞スケールWG) 京都大学大学院情報学研究所 本田 直樹 (脳神経系WG) 理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 舩本 現 (開発・高度化T) 理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 松永 康佑 (分子スケールWG)	10
	○生命体統合シミュレーション・サマースクール2010へ参加して 東京大学大学院理学系研究科博士課程1年 齊藤 健	11
● 参画機関map / イベント情報 / トピックス		12

さまざまな最先端研究基盤を統合して 活かすためにもスーパーコンピュータ の果たす役割は大きい



持田製薬株式会社 医薬開発本部 専任主事
東北大学 客員教授

西島 和三

■ 新薬の開発成功率はわずか2万5千分の1

—— 製薬業界の研究開発を推進する立場から、西島さんはさまざまな最先端の研究基盤に関わっておられますね。

● 西島 (敬称略) 最初は、SPring-8でした。日本製薬工業協会専用ビームライン (BL) の共同利用を行うために、製薬協の蛋白質構造解析コンソーシアムを22社 (現在は合併等により19社) で立ち上げました。日本の製薬会社は、どこも世界から見れば中堅クラスです。そうした会社が、世界トップレベルの公的施設に1社で専用BLを建設するというのは、なかなか難しい。そこで業界としてコンソーシアムをつくり、みんなで利用していこうとしたわけです。さらにその後は、多くの創薬産業が理化学研究所 (横浜研究所) のNMR (核磁気共鳴) 施設、東海村J-PARC (大強度陽子加速器施設)、高エネルギー加速器研究機構 (つくば市) の放射光施設PFも同様に使うようになり、国際宇宙ステーションの実験モジュール「きぼう」にも、すでにコンソーシアム加盟企業8社が宇宙にサンプルを送っています。そしていよいよ京速コンピュータ「京」、さらには再び播磨科学公園都市 (兵庫県) に戻ってXFEL (X線自由電子レーザー) が、第4期科学技術基本計画で推進され、私たちもオールジャパン体制で創薬に向けて利用していく取り組みを進めていくことになると思います。

—— 製薬業界にとって、こうした最先端研究基盤の積極的な活用が、重要な意味を持つわけですね。

● 西島 ええ、その通りです。製薬協の最新データを見ると、2004年から2008年の5年間で、日本で創薬をめざしてつくられた合成 (抽出) 化合物はおよそ61万種ありました。そのなかから承認された新薬がいくつあるかということ、わずか24個です。5年間でたったそれだけです。確率は25,482分の1。まさに奇跡的にたどり着いたといってもよいほどの確率です。その新薬にかかる研究開発費用はどれくらいかということ、新薬1つに約700億円です。日本の製薬会社のなかで、最初から最後まで単独で開発を行える会社は10社に満たないと思います。開発費を確保することが難しいため、途中から他社と共同開発にするケースも多くなっています。多少利益が減っても、薬として世に出すことが第一ですからね。この開発費用のうちの約7割が、臨床試験以降にかかっています。非臨床試験までの経費は約3割、つまり私たちが最先端研究基盤を活用して探索的な創薬をめざしていくための予算は、全体の3割しかない。当然、社内外での発言力も臨床試験に関わる部門の方が強くなります。しかし、私は企業努力が十分に反映可能なのは臨床試験にいたるまで、つまり創薬の上流部分だと考えています。たとえば、タンパク質の構造解析をしたり、スクリーニングテストを行ったりして、新しい化合物を見つけ出す、こうした源泉探してもいべき部分が、とても重要なのです。ところが、重要ではあるけれど、上流の流れは弱くて、やがて大海に流れ込むことを頭に描きながら研究開発をやっているの、志は高いし、元気もあるけれど、お金は限られており、途中で流れが枯れてしまう可能性も少なくありません。それでも、開発候補化合物の探索効率化などを進めながら、取り組んでいく必要があります。そのために最先端研究基盤の積極的な活用が求められるわけです。

■ 薬の貢献度が低い疾病の克服に向けて

—— 新薬をつくり出すための方法は、日々変化しているのでしょうか。

● 西島 我が国では、ちょうど製薬協の蛋白質構造解析コンソーシアムを立ち上げたころから、大きく変わってきました。それまでの創薬というのは、まず病気の症状があって、それからその原因を探すわけですが、実は標的はあくまでも推定です。でも、病気と関連があるだろうということで、多くの化合物や天然物などでいわゆるランダムスクリーニングをやっていたのです。そうやって、新薬を探索していました。新しい創薬では何が違うかということ、まず薬の標的である受容体や酵素が推定ではなく、構造・機能解析によってはっきりさせることができるようになって、合理的に新薬の探索ができるという点です。また、ゲノム情報などをもとにタンパク質の発現を調整させて、それが病気に絡んでいるか、薬の標的かどうか検証することができるようになり、合理的に病気を治すための薬をデザインすることが可能になったのです。さらに、分子イメージングなどの利用によって、薬の生体内での動きや治療効果を確認することもできます。まさに対症的な創薬から、根本治療をめざす合理的な創薬の時代が変わってきたといえます。そして、そのためには、最先端研究基盤の統合による合理的な創薬の実践が欠かせません。

—— そうした合理的な創薬の実践は、今後、どのような病気に向けて進められるのでしょうか。

● 西島 さまざまな疾患に対する治療満足度とその治療に対する薬剤の貢献度についてまとめたデータがあります (図1)。これを見ると、すでに手術や薬によって非常によく治せる疾患と、反対に治りにくくよい薬もないという疾患がはっきり表れています。高血圧症、高脂血症、消化性潰瘍、結核などは、すでによい薬が出揃っていることが分かります。一方で、認知症、糖尿病の合併症、さらには各種の癌などについては、薬はいろいろあるものの、満足度は非常に低いことが見えています。なぜかということ、たとえば認知症は進行をおさえるのが精一杯で、今のところ治すことはできません。糖尿病も一度発症したらずっと治療を続けていかなければいけません。つまり、治せないわけですから、当然、薬も本質的に貢献していないということになります。したがって、今後の合理的な創薬の実践は、こうした薬の貢献度が低い疾病の克服に向けて行われていくことになります。

—— 文部科学省の分子イメージング研究戦略推進プログラム (第2期プログラム) でも、難治癌、認知症の2分野に取り組んでいくことが示されましたね。

● 西島 癌や認知症に特化したいちばんの理由もそこにあるのです。言い換えれば、これらの疾患では、薬の標的部位がはっきりしないわけです。これを克服するためには、従来の方法ではなく、まさに最先端研究基盤の統合による創薬実践が必要です。たとえばそれは、脳科学の躍進や脳と神経系の理解の深化と統合であり、スーパーコンピュータの活用による神経・脳細胞シミュレーションの進展であり、診断や創薬などへ

の分子イメージングの貢献であるわけです。医者も患者も困っているし、製薬会社も困っているこの分野に、最先端研究基盤を投入していくことは、国民の誰もが望むことであると思います。そして、京速コンピュータ「京」の活躍の場も、まさにここにあるとよいか。これからの科学技術をけん引するとか、世界ナンバーワンであるとか、そんなことよりも、大切なのは国民の目線です。あなたやあなたのご家族が検査を受けたときに、たとえば、これまでのコンピュータだと精密な画像処理、膨大なデータ処理・比較等によって診断結果が出るまでに2週間かかる。しかし、京速コンピュータを使えば30分で結果が分かるかもしれません。不安な気持ちで2週間待つのと、その場ですぐに分かるのとどちらを選びますかと聞かれたら、誰でも早く結果が出る方がよいと思うはず。そのためにお金を使うのであれば、国民の理解も得られると、私は思います。また、認知症のような脳科学では、血圧を下げたり、体内に入ってきた細菌を殺すといったレベルとは創薬プロセスの次元が違います。認知の問題ですから、実験動物を使ってすべて試せるものでもなく、かといって、人間の脳を開けて薬を試すということも簡単ではありません。そうすると、スーパーコンピュータを活用してシミュレーションをやるしかないという局面もあるわけです。極端な事例ですが、あなたの頭を開けてもいいですか、それともスーパーコンピュータを使いますかといわれたら、答えは決まっていますよね（笑）。認知症のように、シミュレーションをやらざるを得ない分野が、実際にあるわけです。

■ 次世代を切り拓くための人材育成が重要

——スーパーコンピュータという高度な計算資源が、製薬業界が進めていく合理的創薬の実践にとっても必要であるということですか。

●西島 たとえばSPring-8を使えば、データ量はそれまで自社で行っていたX線解析に比べて10倍、20倍というようにどんどん増えていきます。精密になればなるほど、画像がきれいになるほど、データ量は増えて減ることはありません。そのとき、自社のコンピュータをバージョンアップしていくか、国の研究機関が所有しているスーパーコンピュータを利用したり、あるいはスーパーコンピュータを使える大学と連携していくか、そうした選択も当然考えていくことになると思います。

——製薬業界にとって、スーパーコンピュータ利用の可能性としては、大量のデータを処理するため、そして先ほどお話に出たシミュレーション、この2点が大きいということですね。

●西島 もちろんタンパク質の構造もそうですし、ドラッグデザイン、病態モデルもそうですが、シミュレーションはこれからますます重要になってきます。特に先ほどお話した認知症はじめ、糖尿病の合併症、癌の一部のような、治療の満足度、薬の貢献度が低い疾患についてはシミュ

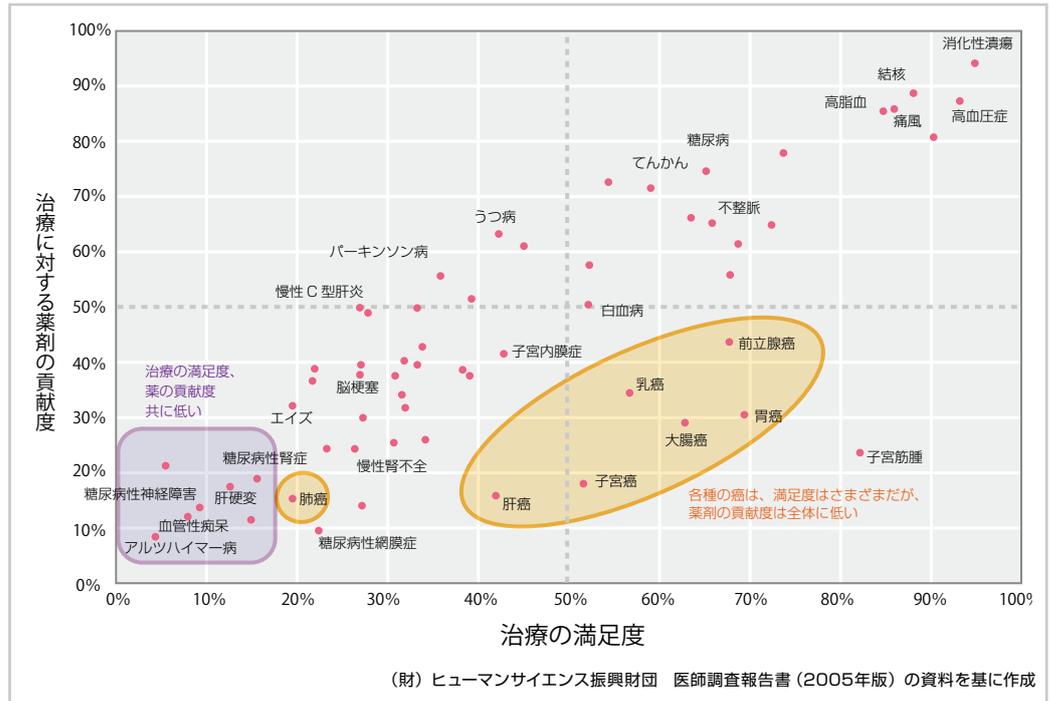


図1：さまざまな疾患に対する治療満足度と薬剤の貢献度

レーションによる研究が重要になると思います。また、これからは処理速度も大切です。できることなら最速のものを使いたいという思いは、産・学・官共通です。さらに可能であれば、他の最先端研究基盤とスーパーコンピュータが統合されて、あらゆるものがひとつにまとまって利用できる環境整備が重要です。ユーザーがスーパーコンピュータを意識しないで利用しつつある、そんな使い方ができれば、もっとよいと思います。たとえばSPring-8でデータが取れたら、直ちに京速コンピュータで構造・機能解析が行われ、バーチャルスクリーニングも実施できる、そんな環境が整えば素晴らしいですね。というのも、これからの時代の創薬というのは、個々の最先端研究基盤だけではできません。全てを統合させて、オールジャパンで取り組んでいくことが必要です。そのなかで、今後、いちばん重要な部分にスーパーコンピュータが絡んでくることは間違いありません。最先端研究のデータはどれも精密ですから、それを活かすためにはスーパーコンピュータの高い処理性能が必要なのです。

——最後に京速コンピュータ完成後の運用などについて、ご意見がありましたらうかがわせてください。

●西島 これまでさまざまな最先端研究基盤とその運用を見てきて、強く感じるのは人材育成についてです。日本の施設には、その施設を発展させていくための余裕が足りないように感じます。施設そのものをつくっていくのは得意ですが、運用が開始されてから、それをよりよく発展・展開させていく予算がつかないのです。そのため、そこでの人材育成がうまく行われていません。施設というのは、それを最低限維持させていくだけでなく、発展的な将来を考えるための余裕が必要だと思うのです。具体的にいうと、次世代のために、もっと若い人たちを育てる工夫がほしいのです。たとえば、研究課題の採択のときに、優秀なものだけを選ぶのではなく、20代、30代の若手研究者の枠をつくるなどで、次の時代を開拓していく人たちを育成することを考えてほしいですね。今回の京速コンピュータに関していえば、この次の次世代コンピュータは、恐らく同じ発想の延長線上では難しいと思います。新たなブレイクスルーが必要です。それを実現するのは、20代、30代の若い研究者、技術者であるに違いありません。そうした人材をどうやって育てていくか、そこをしっかりと考えていただきたいですね。

超音波治療の推進および 治療機器開発に欠かせない 生体の音響的シミュレーション研究



東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻
特任研究員

佐々木 明

■ 日本発のHIFU治療を推進するために

— 佐々木さんは、つい最近まで産業界におられたんですね。

● 佐々木（敬称略） 長年、日立メディコという会社で超音波診断装置の設計開発に従事してきました。1980年代後半に登場したデジタル超音波診断装置は、1990年代半ば以降急速に発展し、より多くの情報を臨床診断の現場に提供できるようになり、その性能向上とともに適用範囲も大幅に広がりました。そして、5年ほど前には、世界的な動きとして、超音波が診断だけでなく治療に活用されるようになり、日本でもやっていかなければいけないということで、超音波治療システムの開発に携わってきました。そして、2010年3月に会社を定年退職し、6月からこちらに参りまして、超音波を使ったHIFU（ハイフ：強力集束超音波 High Intensity Focused Ultrasound）治療システムの開発に取り組んでいます。これまでの企業での経験を活かして、「産」と「学」とのインターフェイス的な役割を果たすことが、私の仕事と思っています。

— HIFU治療システムとはどのようなものですか。

● 佐々木 HIFUは、超音波を体内の1点に集め、その集束した部分だけを高温にすることによって治療を行うもので、「高密度焦点式超音波治療法」とも呼ばれています。たとえば、現在の癌治療には薬剤を用いる治療や手術がありますが、どちらも大きな苦痛やストレスが伴います。しかし、HIFUは体を切る必要もありませんし、抗癌剤のような苦痛もありません。午前中に治療を受ければ、午後には帰宅できます。また、放射線治療は1回しかできませんが、HIFU治療は何度でも繰り返し治療が可能であるといった長所もあります。また、現在研究が進められているのが、超音波を使ったDDS（Drug Delivery System）型治療です。これは、血管を通して、薬剤を内包したミセルを癌などの部位に集めて、その粒子を微弱な超音波で破壊させて局所治療を行うというものです。このように、HIFU治療システムには、大きな可能性が広がっています。ところが、現在日本の企業は、研究を進めているものの、その実用化や製品化には消極的です。

— なぜ日本のメーカーは消極的なのですか。

● 佐々木 安全性の確保という問題が一番のネックになっています。メーカーとしては、治療が失敗した時の責任問題を考えると、なかなか踏み切れないという事情があります。薬の場合はリスク・アンド・ベネフィットで、相応の効果が得られればよいというところがありますが、治療の場合は失敗が許されず、どうしても責任問題や補償の問題が生じますからね。もうひとつは、市場の問題です。超音波診断装置は多くの医療機関に広がり、市場性がよいのですが、治療となると、どうしても市場が限られてしまいますし、価格も高くなってしまいます。さらに、治療機器は必ず臨床評価をしなければなりません。その治験にかかる費用・期間・人手の問題を考えると、メーカーにとって非常に採算性の悪いものになってしまうわけです。ところが、世界の動きを見ると、すでに2002年頃にはイスラエルの企業が開発し、2004年にはFDA認可され販売され始めました。米国ではGE社が扱っています。フィリップス社も2011年

に販売を予定していますし、シーメンス社も試作機を開発中で、2011年から治験を行う予定です。さらに、HIFU治療という分野を確立するため、欧米では、すでに2006年にFocused Ultrasound Surgery Foundationを設立し、研究開発を活発化させてきました。世界のビッグ3が、診断から治療にシフトして製品化を進めているのに、このまま日本が着手しなければ、海外の企業に100%市場を押さえられてしまう可能性があります。何とかして日本発のHIFU治療を推進していかなくてはならないということで、日本でもコンソーシアムを立ち上げることになりました。今後、日本のHIFU治療システムが生き残っていくためには、日本が世界に勝てる戦略の仕組みを構築していくことが重要です。もはや国内の1メーカーが勝てばよいという時代ではありません。そのために、オールジャパンで取り組んでいこうというわけです。

■ 「産」と「学」の橋渡しが私に与えられた仕事

— 日本発のHIFU治療システムを開発していくためのいちばんの問題は何ですか。

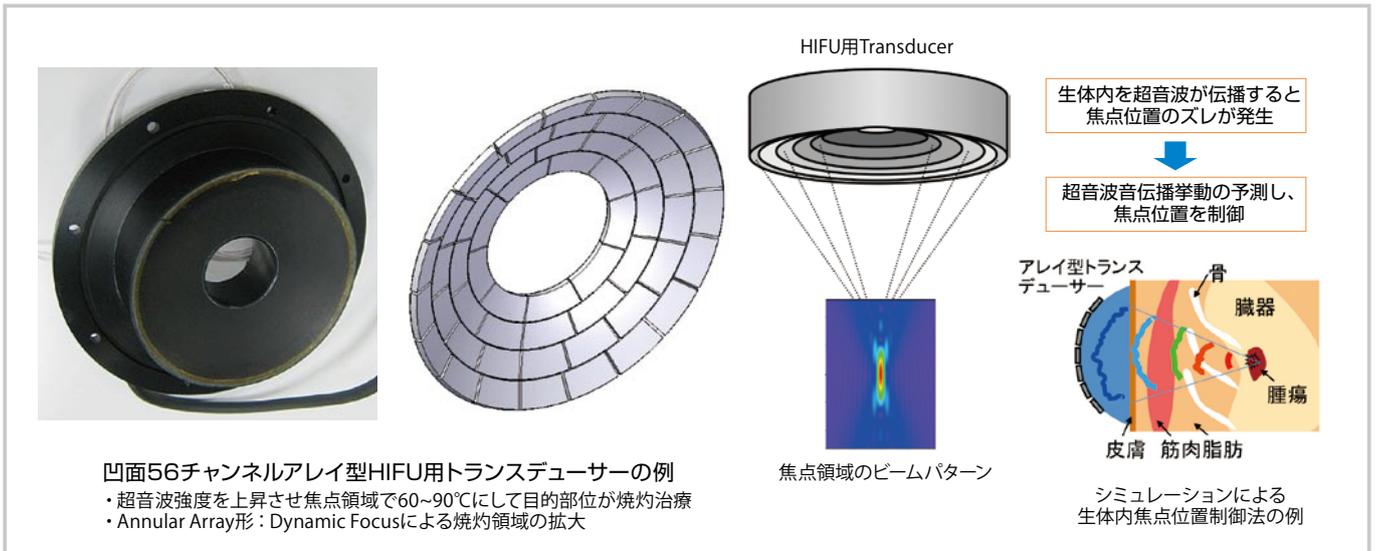
● 佐々木 何よりも治療の安全性を重視していかなければなりません。HIFU治療は、体の内部の目的とする部位だけを直接治療する方法です。確実な治療を行うためには、正確な画像診断とナビゲーション、そして生体シミュレーションが重要な鍵を握っています。まず、治療計画をしっかりと立てるためにも、CT、MRI、US（超音波診断装置）、RI（核医学診断装置）を駆使してしっかりと手術前画像診断を行わなければなりません。術中もリアルタイムで観察を行い、的確な誘導ナビゲーションを行うことが求められます。そして、直接体を開く手術と違い、このHIFU治療は、すべて画像でしか見ることができません。治療の効果判定も画像で行います。そのため、治療のプロセスを見ていくためにも、どうしても必要なのが生体シミュレーションです。

— HIFU治療そのものに、安全性を確立するための課題がまだ残されているということでしょうか。

● 佐々木 超音波は、音響インピーダンス（密度×音速）によって屈折・反射がおきるという特性があります。光と同じように、媒質の違うところに入ると曲がってしまうのです。したがって、生体内の脂肪、筋肉、臓器による屈折や音速の変化は、超音波のビーム特性や焦点位置のずれに影響を与えます。また、骨などでは超音波の吸収による熱変化が生じ、血流の多い部位では熱拡散も生じます。さらに、心臓のような臓器の動き、腸内ガスのような気泡の存在など、超音波は体内でさまざまな影響を受けて位相の乱れや音響的な乱れが起きます。とても一筋縄ではいきません。これらの影響を避けるためにも、治療計画では障害物を正確に計測し、最適化制御を行うことが必須です。そのためには、事前に生体の音響的な特性をしっかりとシミュレーションしておく必要があります。

— こうした生体シミュレーションの成果とともに、HIFU治療の設計が進められていくわけですね。

● 佐々木 そのひとつが超音波を発生させるトランスデューサーを含め



た超音波ビームの最適化設計です。超音波が正確に目的の部位で焦点を結ぶように照射するためには、体表の皮膚、筋肉、脂肪、臓器を透過していく過程が重要になります。さらに大きな障害となる腸内のガスや骨を避ける手段も必要です。複数の素子で構成されるトランスデューサーには、事前に骨や気泡が存在する場所への照射を避けるように各素子ごとに制限を加えたり、遅延時間差を与えることで屈折補正などの方法で、目的部位に正確に照射する手法が研究されています。また、焼灼部位の温度上昇を予測し、照射位置を連続的に変えながら照射し、治療時間を短縮する方法も検討されています。従来のHIFU治療では、照射した後に熱を冷ます時間が必要で、治療時間が2~4時間かかりましたが、これを連続移動焼灼によって大幅に短縮化しようという試みです。こうしたHIFU焼灼の最適化設計や治療時間短縮のためのマルチ焼灼最適化設計の確立、副作用の最小化にも、シミュレーションが重要な役割を果たします。

— さまざまな課題を克服してHIFU治療システムを確立していくためには、やはり生体のシミュレーションが重要であるということですか。

●佐々木 ナビゲーションとシミュレーションがしっかりと確立すれば、HIFU治療の安全性は高まっていきます。その上で実験を行うことで、安心して治療が行えるところまで持っていきたいということです。ヨーロッパでは、すでに頭蓋骨内の脳腫瘍などの治療をしようというところまで研究が進んでいます。頭蓋骨の屈折率を計算して、超音波を脳内の1点

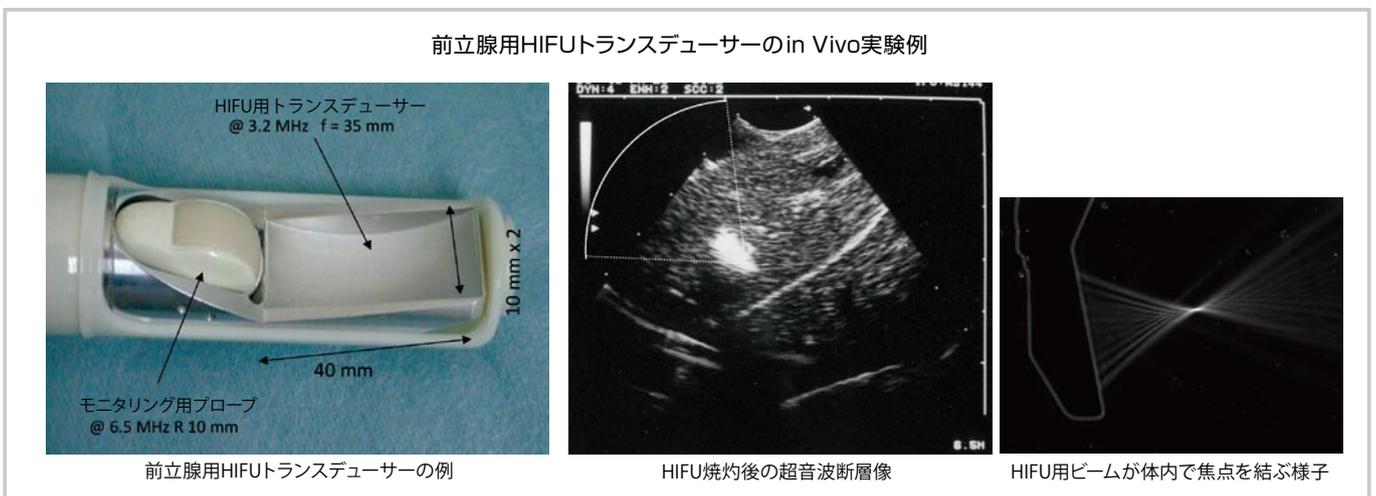
に合わせようというわけです。脳を開けずに治療ができるというのはすごいことですね。発想は素晴らしい。実現させるのはなかなか難しいと思いますが、こうした研究では本当にシミュレーションが重要になってきます。

— こうしたHIFU治療の技術開発を推進していく上で、京速コンピュータのような計算資源が大きく貢献していくとお考えですか。

●佐々木 ぜひとも必要ですし、期待しています。すでに臓器全身スケール研究開発チームでも、超音波集束シミュレータの開発が実際に行われていますし、これを利用しない手はありませんよね（笑）。先ほどもお話したとおり、この治療は画像でしか見ることができませんから、プロセスを見ていくにはシミュレーションが必要です。研究そのものが、シミュレーションなしにはできないといってもよいと思います。

— シミュレーション研究の進展によって、HIFU治療の安全性が高まっていけば、日本のメーカーもHIFU治療システムの開発や製品化に動く可能性も……。

●佐々木 あると思います。世界的な動向を見れば、もはややるしかない状況に来ていることは間違いないわけですからね。そのために、どれだけ安全性が確立されているかを「学」の方で詰めていけば、「産」も動き出すはずですし、それを実現させるのが、私の使命でもあると考えています。



QM/MD/CGMのマルチスケール分子シミュレーションの実現

大阪大学蛋白質研究所

(上から) 米澤康滋、山中秀介、下山紘充、山崎秀樹、中村春木
理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム
福田育夫



私たちのグループは、蛋白質や核酸が生体内でその機能を果たす仕組みを、分子シミュレーションを使って、分子、原子、電子にわたるマルチレベルで解明しようとしています。現実の生命体分子は室温で熱的に揺らぐ動作をしていて、その揺らぎが分子の機能に大きな影響を与えています。私たちの目的は、その熱揺らぎをシミュレーションしつつ、電子状態まで含めて、生命体分子の働く仕組みをできるだけリアルに解明することにあります。

その実現のために、私たちは個別に開発されてきた量子化学計算 (QM) /分子動力学計算 (MD) を連成させた (QM/MD) マルチスケールシミュレーションプログラム *Platypus* (PLATform for dYnamic Protein Unified Simulation) を開発しています。電子状態を計算する量子化学は、酵素機能をシミュレーションで取り扱う時に必須の計算手法であり、ここではHartree-Fock (HF) 法、密度汎関数法 (DFT)、CASSCF、CISによる計算が可能です。分子動力学法は、分子が熱的に揺らぐ姿を再現するシミュレーション方法です。*Platypus*はオリジナルなコードによって超並列を実現するプログラムの総体ですが、これまでの開発によってHF、DFTの演算とも8192並列までの加速性能を発揮しており、特に1000~2000並列程度までは良いスケラビリティを示しています。*Platypus*では、これらに加えて独自に開発した粗視化モデル (CGM) によるMD計算も搭載し、QM/MD/CGMのマルチスケールの分子シミュレーションが実施できます。さらに私たちは分子動力学との連携を取りながらQM/MD計算による効率良いサンプリングを行うアルゴリズムも開発しています。

*Platypus*の応用例の一つとして、生体内で様々な生命活動のシグナル分子制御に関係しているプロリン残基シストランス異性化反応機構の研究を紹介します。水中でのプロリンを含む小さなペプチドの研究 (文献1) では、シス状態とトランス状態の間にある遷移状態が従

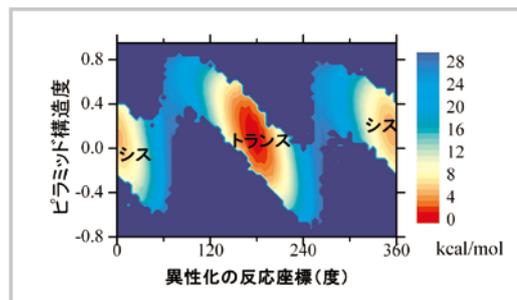


図1: QM/MDマルチスケールシミュレーションで解明された、プロリン残基を含むペプチドの異性化自由エネルギー地形。シスとトランス状態の間に揺らぎの大きな遷移状態が認められる。

来知られているピラミッド型以外に逆ピラミッド型を成し、かつこの二つの型の間で揺らいでいることを初めて示しました (図1)。またプロリン残基のシストランス異性化を促進するPin1異性化酵素の研究からは、酵素活性部位にプロリンを含むペプチドが結合することで生じるひずみが遷移状態のエネルギーを安定化して異性化を促進する機構を捉えることに成功しています。

分子動力学シミュレーションでは、主に分子間で化学結合によらない原子間の長距離力の計算時間が大部分を占めています。この部分を並列化することで計算時間を大幅に短縮することが可能となります。Ewald法が最も良く用いられている一般的な方法ですが、このEwald法は非常に大きな系の並列化には向いていないことが知られています。そこで私たちは、最近Wolfらによって開発された長距離力ポテンシャルを改良し、矛盾無くかつ安定なシミュレーションができるようにしたポテンシャルを用いるForce Switching-Wolf法 (FSw-Wolf法) を開発し、Ewald法の代わりとして利用する研究を進めています。FSw-Wolf法はEwald法に匹敵する精度の力の計算を実現できることを、私たちは、融解ナトリウム塩 (文献2、図2) と水中の短いペプチドのシミュレーションで示すことに成功しています。FSw-Wolf法は非常に簡便なアルゴリズムであるとともに比較的短距離の原子間の力のみを考慮するだけなので、大規模な並列化分子動力学シミュレーションに大変良く適している方法で、他のアルゴリズムと併用することで高速な超並列計算を実現できるカギとなる方法であると考えています。

文献1. Yonezawa Y., Nakata K., Sakakura, K, Takada T., Nakamura H., *J. Am. Chem. Soc.* 131 (12), 4535-4540, 2009.

文献2. Fukuda I., Yonezawa Y., Nakamura H., *J. Phys. Soc. Jpn.* 77 (11), 114301, 2008.

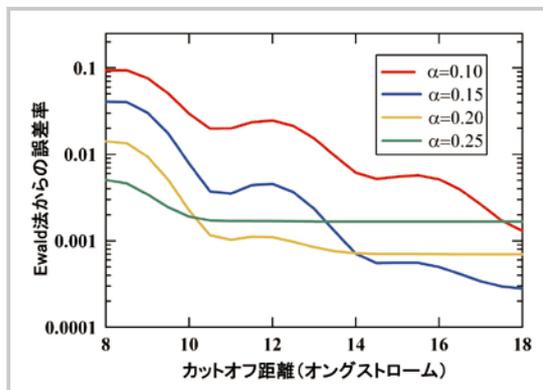


図2: FSw-Wolf法とEwald法のエネルギー誤差を、FSw-Wolf法の cutoff 距離とパラメータ α の関数としてプロットした。FSw-Wolf法がEwald法に大変近いエネルギーを再現できることを示している。

細胞レベルの精緻な代謝モデルを用いた肝臓シミュレータの開発と実証に向けて



慶應義塾大学医学部
谷内江 綾子

肝臓の大部分を占める肝実質細胞（肝細胞）は、生体で起こる代謝反応のほぼ全てを包含する非常に広範で複雑な代謝経路を持ち、生体内のあらゆる低分子の調節において重要な役割を果たしています。その機能の切り替えを効率的に行っているのが、類洞血流の上流（門脈）側と下流（中心静脈）側で酵素の発現量が異なる、部位特異性を利用した代謝の区画化であると考えられています。しかし、肝細胞内では、多くの代謝機能は互いに深く関連しており、状況によって速度や制御機構が巧みに切り替わる肝代謝を包括的に理解するのは非常に難しく、多くの現象が状況証拠からの類推に留まっています。このような場合、シミュレーションによる動的特性の解析は非常に大きな力を持ちます。

そこで、文献検索による反応速度論情報に基づいて、約500個の定義物質、約250反応数に及び、これまでに類を見ない大規模な代謝シミュレーションモデルをE-Cellシミュレーションソフトウェア^{注釈1}上に組み上げました。このモデルでは、ミトコンドリアと細胞質で起こる代謝を同時に計算することができ（細胞内での代謝区画化の考慮）、酵素量を変えて門脈型、中心静脈型の特性を持たせうたうで、ギャップ結合を介した両細胞の低分子交換の影響をシミュレーションすることができます（細胞間での代謝区画化の考慮）。更に、Riken Cell Simulator (RICS)^{注釈2}を用いることで、代謝特性の異なる肝細胞が互いに連結して機能している状態を再現しました（図1）。

門脈型と中心静脈型の代謝特性を持つ2つの肝細胞が連結している場合と、門脈型のみ、中心静脈型のみの場合を設定して低酸素、低血糖状態のシミュレーションを行いました。その結果、特性の異なる細胞同士

がカップリングすることで、これらの刺激に対する代謝物の変動、ATPエネルギーの低下が小さく抑えられ、臓器全体の代謝のロバストネスが向上していることが予測されました。

この結果は、肝代謝がheterogeneityを利用してどのように最適化されているかを理解する一助になるだけでなく、肝硬変による細胞間物質交換の障害における代謝不全の理解にも役立つと考えています。また、大腸がんの肝転移によって、転移病巣はもちろんのこと、その周辺の肝細胞においても代謝が大きく変動していることが当研究室の実験から明らかになってきました。我々の肝臓代謝シミュレーションモデルは、こういった病態モデルの再現と考察、手術中の肝虚血耐性や肝切除時の予備能の予測に応用することができます。

一方で、細胞の代謝が臓器、生体全体に与える影響、そのなかでも特に病態を考える際には、組織の構造を壊さずに代謝の状態を観察する実験系が必須になってきます。

そこで、我々の教室では、メタボローム解析と質量顕微鏡^{注釈3}を組み合わせる事で、数ミリメートル間隔の領域を1ピクセルとする「代謝の可視化」の実験技術の開発を進めています(Hattori K *et al.*, *Antioxid Redox Signal.* 13(8):1157-67 (2010))。現在、本手法の改良が急ピッチで進んでおり、アミノ酸を含むより多くの代謝物をより高解像度で計測できるようになってきました。この技術により、門脈型と中心静脈型の肝細胞における代謝の差異を、*vivo*での形状を維持したまま計測、定量することが可能になります（図2）。

今後は、組織の三次元構造をそのままに代謝を定量、観察し、その結果や物質変動の意味を空間や位置を考慮した精緻な細胞シミュレーション（スパコンによる大規模な計算）によって解き明かす研究が重要になると考えています。

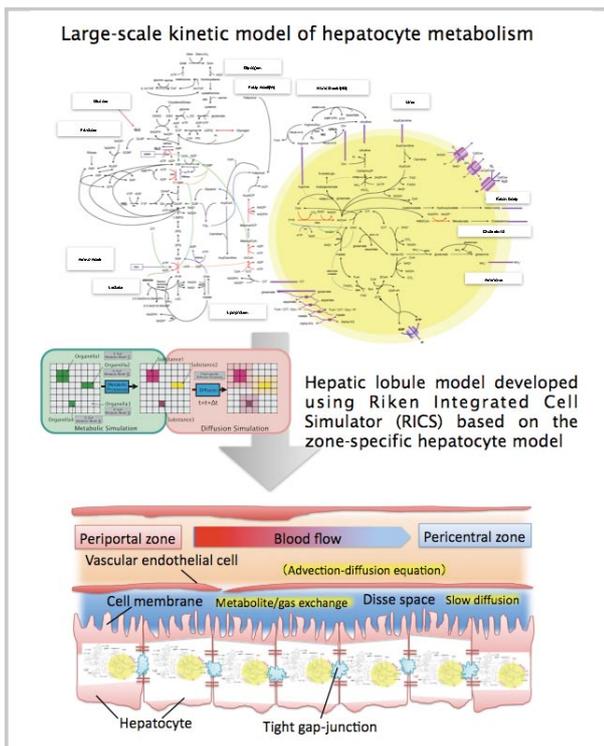


図1: 精緻な肝細胞代謝モデルから肝臓シミュレータへの拡張

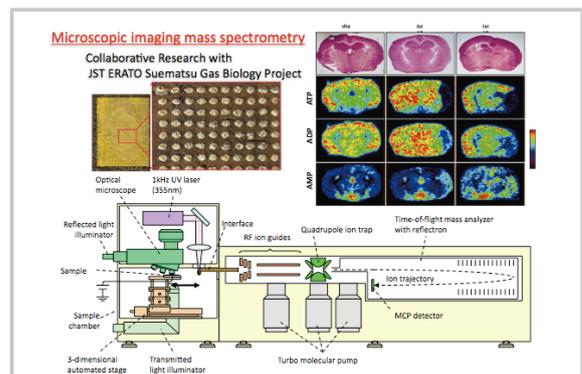


図2: 質量顕微鏡とメタボローム解析を用いた代謝物濃度の可視化

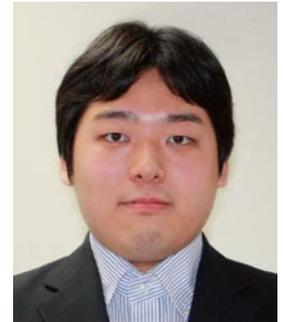
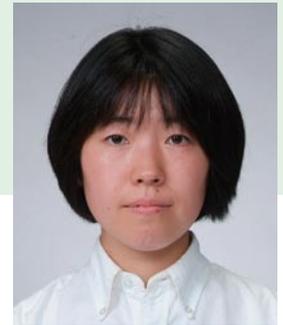
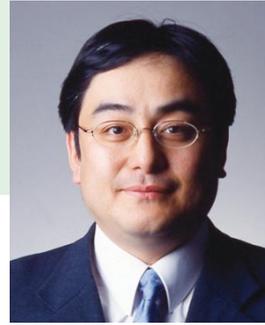
データ解析融合WG

MEGADOCKによる網羅的タンパク質間相互作用予測



東京工業大学大学院情報理工学研究所

(左上から) 秋山 泰、松崎 由理、内古閑 伸之、大上 雅史



我々はバイオインフォマティクスと並列処理の手法により、システム生物学の重要な課題の一つであるタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction : PPI) の予測に取り組んでいます (図1)。従来は計算機に期待される役割は、既知の1対1のタンパク質間相互作用について結合の姿勢と強度の詳細な検討を行うことでした。しかし我々は大規模並列計算を前提としたPPI予測システム「MEGADOCK」を開発し、大量のタンパク質群から網羅的にPPIの候補ペアを予測することを初めて可能としました。実験との協調により、今後新たなPPIの発見に寄与することが期待されます。

MEGADOCKは、各タンパク質の立体構造情報を利用し、剛体モデルによるドッキング計算から得る種々の評価値に基づき、相互作用の有無を予測するシステムです。この計算ではタンパク質の構造変化は考慮せず、主に分子表面の形状相補性に基づく高速な評価を行います。形状相補性の項と静電的相互作用の項を用いて分子構造をボクセル空間上に表現するrPSCスコアを考案しました。従来のツールZDOCKでは三つの作用を三つの複素数で計算するのに対し、rPSCでは形状相補性を実数部で表現し、静電的相互作用を虚数部に導入することで、二つの作用を一つの複素数で計算します。スコアの積和計算に要する三次元高速フーリエ変換 (FFT) の回数が減り、単一CPUの実行でもZDOCKと同等の精度で約4倍の計算速度向上を実現しました。

MEGADOCKはMPIライブラリで並列化されています。あるプロセッサが複数のレセプタータンパク質と複数のリガンドタンパク質を担当するとき、担当するリガンドから一つを順に取り出し、指定された角度刻みごとにFFT化し、最内ループとして全ての担当するレセプターと比較します。既知タンパク質について予めFFT化した

ライブラリを作成し、ディスクから読み出して積和計算を行う機能も実装し、さらに最大3倍程度の高速化が達成できました。負荷分散を工夫すれば、数百プロセッサ以上でも効率的な実行が可能です。

MEGADOCKの性能評価として、まず当分野で用いるベンチマークの44組のタンパク質複合体を対象に、 $44 \times 44 = 1,936$ 通りの組合せのPPI予測を行いました。予測構造 (赤) と天然構造 (緑) がよく一致し (図2上)、PPI候補対の予測では図2下の対角線上の暖色が示すように、多くの正しい複合体が予測され、類似研究と同等以上の予測精度 (F値=0.415) が得られました。システム生物学への実応用としては、細菌走化性系のシグナル伝達パスウェイ (89×89=7,921)、肺ガンと関連するヒトEGFRシグナル伝達系 (497×497=247,009) のPPI予測を実施しました。1,000×1,000 (メガ) 級の計算が日常的に実施できることが我々の目標です。

参考文献

- [1] Matsuzaki Y., Matsuzaki Y., Sato T. and Akiyama Y., *J Bioinform Comput Biol*, 7:991-1012 (2009).
- [2] 大上, 松崎, 松崎, 佐藤, 秋山, 情報処理学会論文誌 数理モデル化と応用 (TOM), 3(3):91-106 (2010).

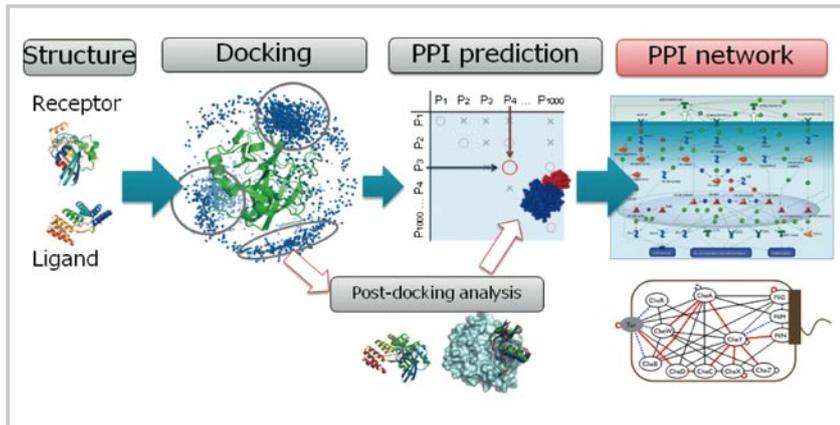


図1 : PPI予測に基づくタンパク質間相互作用ネットワーク推定

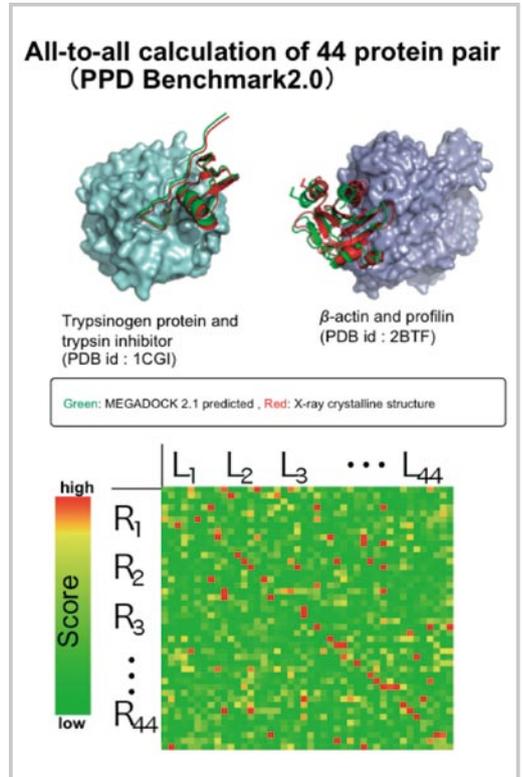


図2 : PPI予測結果 (44×44 ベンチマーク)

昆虫嗅覚系全脳シミュレーション



東京大学先端科学技術研究センター
加沢 知毅

神経細胞（ニューロン）は情報をスパイク列の形で表現して次に伝える能力を持ち、活動に応じて入出力を変化させるために、知能の礎となっているとされています。系統発生的にヒドラ以上のほぼすべての動物にニューロンは存在し、種によらずその性質はほぼ共通しています。一方、神経回路の規模においては、人間の脳のニューロン数は 10^{11-12} 個、昆虫は 10^{5-6} 個、線虫では302と種によりかなり差があります。昆虫は蜜をもつ花を匂いで識別し、その匂いを学習します。また、視覚や嗅覚といった複数感覚情報の統合を脳で行うことが確認されており、わたしたちが知能と定義する活動の多くを昆虫は行っています。これは個体レベルの知能を調べようとする場合、昆虫はその起源に近い重要な位置にあることを示しています。このような立場から、わたしたちは自然が進化で創り上げた知能を理解するために、昆虫の脳、特に雄カイコガの匂い源探索行動をモデルとして、その全過程をシミュレーションすることを目標にしています。わたしたちはカイコガの脳の分析を遺伝子レベル、単一ニューロン、神経回路、行動レベルとさまざまな階層から、分子遺伝学、電気生理学、イメージング、免疫組織学、行動学など多様なアプロー

チから行っており、多くのデータの蓄積があります。なかでも脳を作るニューロンに関しては、1600個以上から詳細な3次元構造や神経活動を計測しデータベース化しています。このデータベースは個々のニューロンの情報を登録したのものとしては世界最大クラスです。これらのデータから雄カイコガの脳内で匂い情報が処理される経路は大域的にはわかっています。

昆虫はニューロン数が少ない割に、高度な知的行動が取れるわけですから、一つのニューロンが大きな役割を果たしていると推測されます。従って、昆虫の大規模神経回路のシミュレーションを行うにあたって、わたしたちは一つのニューロンをマルチコンパートメントモデルを用いて詳しくシミュレーションしています（図1）。ニューロンは細長い樹状突起をのびた構造なので、共焦点顕微鏡画像から3次元的に撮影したニューロン形態をシリンダーのつながりとして記述します。等価回路的には一つのシリンダーは細胞外への抵抗、起電力・容量をもち、別のシリンダーとも抵抗でつながっています。入力部は化学シナプスで、神経伝達物質の到着をうけて、5-20ms程度のシナプス後電位が起こります。これがシリンダー中を伝わり、電位依存性 Na^+ チャネルのポジティブフィードバックと電位依存性 K^+ チャネルによる抑制により1-2msの幅をもつスパイク発火を引き起こします（図1C）。このように構成されたニューロンを脳内座標にマップして、結合させることで、神経回路シミュレーションが実現できます（図2）。

今説明した匂い認識から匂い源探索パターンの生成までには、概算で一万個の脳内のニューロンが関与しています。一つのニューロンを100コンパートメント程度に分けてシミュレーションした場合、ベタフロップスの性能だとリアルタイムでこれらの全体の計算をする能力があると見積もれます。感覚入力から行動出力に至る神経回路のリアルタイムなシミュレーションを行うことができれば、神経回路の一部の入力や出力を計算により置換して脳神経系の情報処理をエンハンスしたり、利用できる可能性が大きく拓けます。また、損傷した脳に対して最小の変更で情報処理機能を回復させるようなニューロリハビリテーションなどの医療につながる設計論を生み出すことが期待されます。

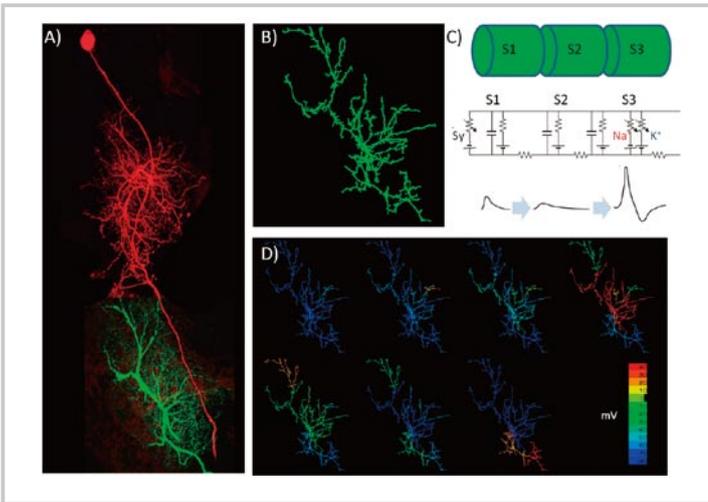


図1：細胞形態抽出によるマルチコンパートメントモデルによるシミュレーション
A) GII 下降性神経とCv1 運動神経の二重染色像 B) 形態抽出されたCv1 運動神経 C) マルチコンパートメントモデルと等価回路 D) Cv1 運動神経の単一神経シミュレーション

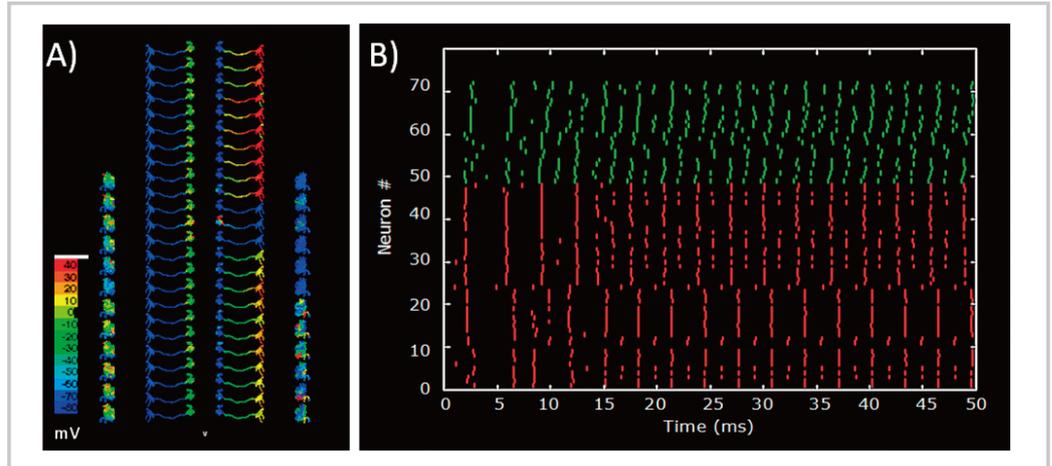


図2：Oカイコガ前運動中枢の神経回路シミュレーション
A) 局所介在神経（外側）と両側性神経（内側）の膜電位の空間分布例 B) 局所介在神経（緑）両側性神経（赤）のスパイク発火時刻の分

生命体統合シミュレーション サマースクール2010を開催

理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 石峯 康浩 (臓器全身スケールWG)

東京大学医科学研究所 島村 徹平 (データ解析WG)

理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 須永 泰弘 (細胞スケールWG)

京都大学大学院情報学研究所 本田 直樹 (脳神経系WG)

理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 舛本 現 (開発・高度化T)

理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム 松永 康佑 (分子スケールWG)
(五十音順)

2010年7月5日から7日の3日間、神奈川県葉山町にある湘南国際センターにおいて「生命体統合シミュレーション サマースクール2010」が開催されました。このサマースクールは、次世代生命体統合シミュレーションのプロジェクトに参加する若手研究員が中心に企画・運営を行ったものです。同プロジェクトに参加するポスドクや関連分野の大学院生など総勢57人が参加し、生命科学関連の数値シミュレーションや大規模データ解析に関する講演発表や意見交換を行いました。ここでは、参加者からいただいたアンケートの回答や、参加した大学院生全員に提出していただいた報告書の内容を織り交ぜながら、サマースクールの概要を報告します。

サマースクールは、基本的に講演方式で進められました。最初に「基調講演」として、次世代計算科学研究開発プログラムの茅幸二ディレクターに、一流の研究者として持ち続けるべき研究への姿勢や気概などに関する持論を交えながら、ディレクター自身が携わってきた研究の概要を説明していただきました。その後、足掛け3日間にわたり、次世代生命体統合シミュレーション研究推進グループに所属する6チームそれぞれを代表して、計14人の方に最新の研究成果を紹介していただきました(講演者・講演タイトルの詳細は、p11表)。また、2日目の午後には、総合討論の時間を設け、次世代計算科学研究開発プログラムの姫野龍太郎副ディレクターにプロジェクトの進捗状況や今後の見通しなどに関する最新情報を提供していただいた後、参加者全員でスパコンの有効利用に関する方策などについて、質疑応答や意見交換などが繰り広げられました。懇親会やポスターセッションなど、個別に情報交換する時間も多めに設定しました。同様の目的で2日目の昼食休みを少し長めに設定したところ、情報交換にとどまらず、屋外でサッカーを楽しむなど、参加者同士の自主的な交流も行われました。

アンケートの集計結果によると、講演者・講演内容に関しては概ね好評で「様々な階層(一分子から組織レベル)の研究テーマが行われていると実感できた」「内からの視点では思いもつかない質問一例えば自分達としては当然のものとして受け入れている理論に対して疑問を呈したもののなどもあり、外からの視点について知ることができた」「ペタコンの計画が、どのようなプロジェクトで進んでいるのか、どのような人々が関わっているのか、ペタコンを使って何をすることができるのか、使用するあたりどこに問題点があるかを知ることができた」「一つのファクターを理解するためのシミュレーションを行うにしても計算量が大規模になるので、次世代スパコンの存在意義が大

きいことが分かった」などの感想をいただきました。さらには「ある種の最適化問題を扱っているという点において多くの研究者の間に共通点があるということが分かった」「テーマだけでなく扱う手法のレベルでも各チーム間でクロスする部分があり、積極的に連携を図ることによってさらに素晴らしい研究が生み出されるのではないかと期待を持った」など、今後の連携による研究の発展に言及する感想も出されました。

また、今後の要望として「生物学分野のビッグネームの先生や、企業の研究開発部門でシミュレーションをしている方の招待講演を加えてほしい」という意見や、「大学院生レベルの方が担当する勉強会的な発表があってもよいのでは」という意見がありました。さらには、「他分野のコードを実際に見ながら議論してみたい」「宿泊した部屋ごとに分かれるなどのチーム方式でサイエンティフィックなコンテストなどをやってみたら面白かったのでは」となどというユニークな意見もありました。

事務局として反省すべきだと感じた最も大きな点は、大学院生が参加しているということへの配慮を促す意見を、複数いただいたことです。一部の大学院生からは「身分や領域の垣根を全く感じなかったところが本当に素晴らしいと思った」「堅すぎず、緩すぎず、サマースクールの名にふさわしい素晴らしい会だった」「全く違ったバックグラウンド、アプローチ、経験、年齢など、普段接している人とは違った人達から様々な話を聞き、今後の研究生活に向けてよい転機になった」などの声をいただいた一方で「いわゆる偉い人やポスドクでないと質問できないような雰囲気を感じた」「ポスドクばかりの中に学生一人だとしてどうしても萎縮してしまう」といった感想も聞かれました。中には「プロジェクトの予算や評価の話は、純粋にサイエンスを追求したいと思っている学生にとっては良くない意味で刺激的であった」という感想もありました。アンケートの回答として「一人ひとりの自己紹介をすればよかった」との声もあったように、サマースクールの初めに、オリエンテーリング的な時間を設定して、お互いの精神的な距離を縮め、共通の課題に取り組むための雰囲気作りをすることで、さらに有意義な交流ができるのではないかと感じました。

以上のような今回の経験を基に、来年以降、さらに充実したサマースクールが開催できることを期待しています。



生命体統合シミュレーション・サマースクール2010へ参加して



東京大学大学院理学系研究科博士課程1年
齊藤 健

私は、脳神経系研究開発チームの一員である東京大学の黒田真也教授の研究室に所属し、細胞内シグナル伝達経路に関して、数理モデル（特に時系列統計モデル）を用いて解析しています。今回、研究室の先輩からこのサマースクールの紹介をしてもらったことがきっかけで、自身の研究テーマに関係があるけれども日常の研究生活のみではなかなか交流できない異分野の方たちと交流したいと思い、参加させていただきました。

もともとSiGNやLiSDASなど、遺伝子発現に関する時系列データを用いて遺伝子ネットワークの構造を推定するデータ解析融合研究開発チームの研究に興味がありました。というのも、私自身、シグナル伝達経路を数理モデル化するとき、モデルを使って説明することの意義を考えることに四苦八苦しており、その点に関する考え方を聞きたかったからです。実際にサマースクールで講演を聞いてみると、多くの研究者の方が、モデル化することによって医療応用に繋がりたいと話されていたのが印象的でした。また、同じような方向性を持つ研究をしている方のお話を聞くことができ、非常に貴重な体験となりました。

他の講演に関しても、脳・臓器から分子まで広い階層にまたがるテーマを扱っているため、参加する前は自分自身が内容についていけるかどうか不安に思う点がありましたが、実際には、専門外の人が理解できるように説明されており、自分の専門分野から遠いチームの人の話も最後まで興味を持って聞くことができました。特に、研究発表の話題が、研究のモチベーションや、どうしてその研究にスーパーコンピュータが必要なのかを中心に丁寧な説明されていた点が良かったと思います。なぜなら、参加する前には「どうして生物の解析にスーパーコンピュータが必要なのか」という疑問を持っていたのですが、その疑問を払拭することができたからです。

特に、生命体基盤ソフトウェア開発・高度化チームの研究発表は、予想以上に印象に残りました。現在私が用いている数理モデルでは、それほど計算機性能を必要としないため、並列計算による計算の高速化にはあまり関心がなかったのですが、このサマースクールでチューニングの方法論などを聞くことができ、これをきっかけに真面目に勉強する気持ちが強くなりました。将来的には、数千におよぶ細胞内の分子の挙動を一つのモデルで統合して記述したいと考えており、今後このサマースクールで学んだ知識を活かしていきたいと考えています。

今後、来年・再来年と開かれるであろうサマースクールに期待することは、学生の積極的な参加です。今回のサマースクールに参加した学生は私を含め、計8人しかいませんでした。事業仕分けで話題に上っている「スパコンプロジェクト」のことを知らない学生はいないと思いますが、実際スーパーコンピュータを使う研究テーマとしてどういうプロジェクトが走っているのか、しっかり理解している学生は少ないように思えます。国家プロジェクトとしての科学研究の位置づけを知るためにも、より多くの学生がこのような場に参加することは大変意義深いことであると思いました。

最後になりましたが、このサマースクールでは、研究紹介のみならず、サッカーなどのレクリエーションや夜の交流会等の企画がふんだんに用意されており、参加者同士が本音で議論・交流することができていたように思えます。サマースクールの運営事務局の方々に厚く御礼申し上げます。

■生命体統合シミュレーション サマースクール 2010 プログラム

【1日目】7月5日（月）

開会あいさつ

茅 幸二（次世代生命体統合シミュレーションソフトウェア研究開発 プログラムディレクター）
「趣旨説明ならびに基調講演」

玉田 嘉紀（東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 特任助教）
「非線形回帰によるベイジアンネットワークを用いた遺伝子発現データからの遺伝子ネットワーク推定とその並列アルゴリズム」

三沢 計治（理化学研究所 次世代計算科学 データ解析チーム 研究員）
「ParaHaplo ～並列化によりゲノムワイドハプロタイプ関連解析を高速実行するためのプログラムパッケージ～」

松崎 由理（東京工業大学大学院 情報理工学研究所 産学官連携研究員）
「立体構造に基づくタンパク質間相互作用ネットワーク推定システムの開発」

吉田 亮（統計数理研究所 助教）
「LiSDAS: Life Science Data Assimilation Systems」

懇親会

ポスターセッション

【2日目】7月6日（火）

五十嵐 潤（理化学研究所 次世代計算科学 脳神経チーム 特別研究員）
「リアリスティックな神経回路網モデルの基礎と大規模計算について」

本田 直樹（京都大学 情報学研究所 研究員）
「細胞骨格系に依存した細胞形態変化のシミュレーション」

笠口 友隆（横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科 博士研究員）
「実験手法に対するMDからのアプローチ」

山根 努（横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科 特任助教）
「多剤排出トランスポーター AcrB」

宮下 尚之（理化学研究所 次世代計算科学 分子チーム 研究員）
「分子動力学法を応用したサンプリング法
—Replica exchange interface (REIN) の開発—」

大野 洋介（理化学研究所 次世代計算科学 高度化チーム 上級研究員）
「ハードウェアとチューニング」

小山 洋（理化学研究所 次世代計算科学 高度化チーム 上級研究員）
「僕がHPC（High Performance Computing）が嫌いな理由」

総合討論

ポスターセッション

【3日目】7月7日（水）

須永 泰弘（理化学研究所 次世代計算科学 細胞チーム 研究員）
「オルガネラを考慮した細胞内生化学反応シミュレーター」

七澤 洋平（東海大学医学部 循環器内科 研究員）
「細胞と臓器スケールを繋ぐ止血血栓シミュレータの開発」

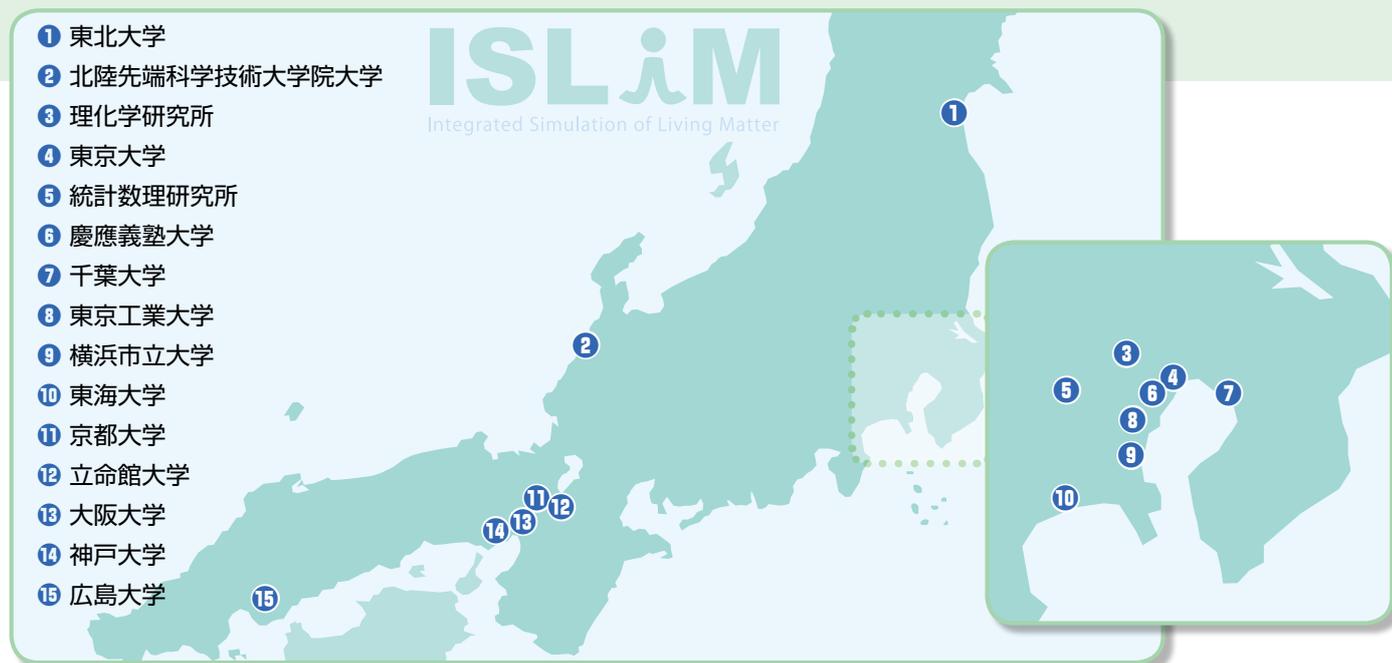
杉山 和靖（東京大学大学院 工学系研究科 特任准教授）
「固定メッシュ法に基づく流体構造連成解析手法の開発」

杉原 崇憲（理化学研究所 次世代計算科学 高度化チーム 研究員）
「次世代計算機の適用に向けた性能測定」

閉会のあいさつ

解 散

ISLiM参画機関map



イベント情報

■ 第3回バイオスーパーコンピューティング・シンポジウム

- 開催日時：平成23年2月21日（月）、22日（火）（懇親会：21日（月）夜）
 - 開催場所：理化学研究所計算科学研究機構（神戸市）
- ※プログラム及び参加登録については詳細決まり次第Webページでご案内します。

トピックス

■ 京速^{けいそく}コンピュータ「京」^{けい}の設置が始まりました。

7月に次世代スーパーコンピュータの愛称が「京」に決まりました。理化学研究所では、今後は次世代スーパーコンピュータを“京速コンピュータ「京」”と呼びます。その京の最初の8台の筐体が9月29日（水）に設置されました（右写真）。この8台の筐体での計算速度は、理論ピーク性能でおよそ98.3TFlops（テラフロップス）です。完成時には800台以上の筐体が、計算機室に並ぶことになります。

京は、全体の約0.5%が整備された状態で、11月に発表されたスーパーコンピュータのTop500ランキングで、169位にランクインしました。

