

計算科学の世界



K computer

京がつくる時代

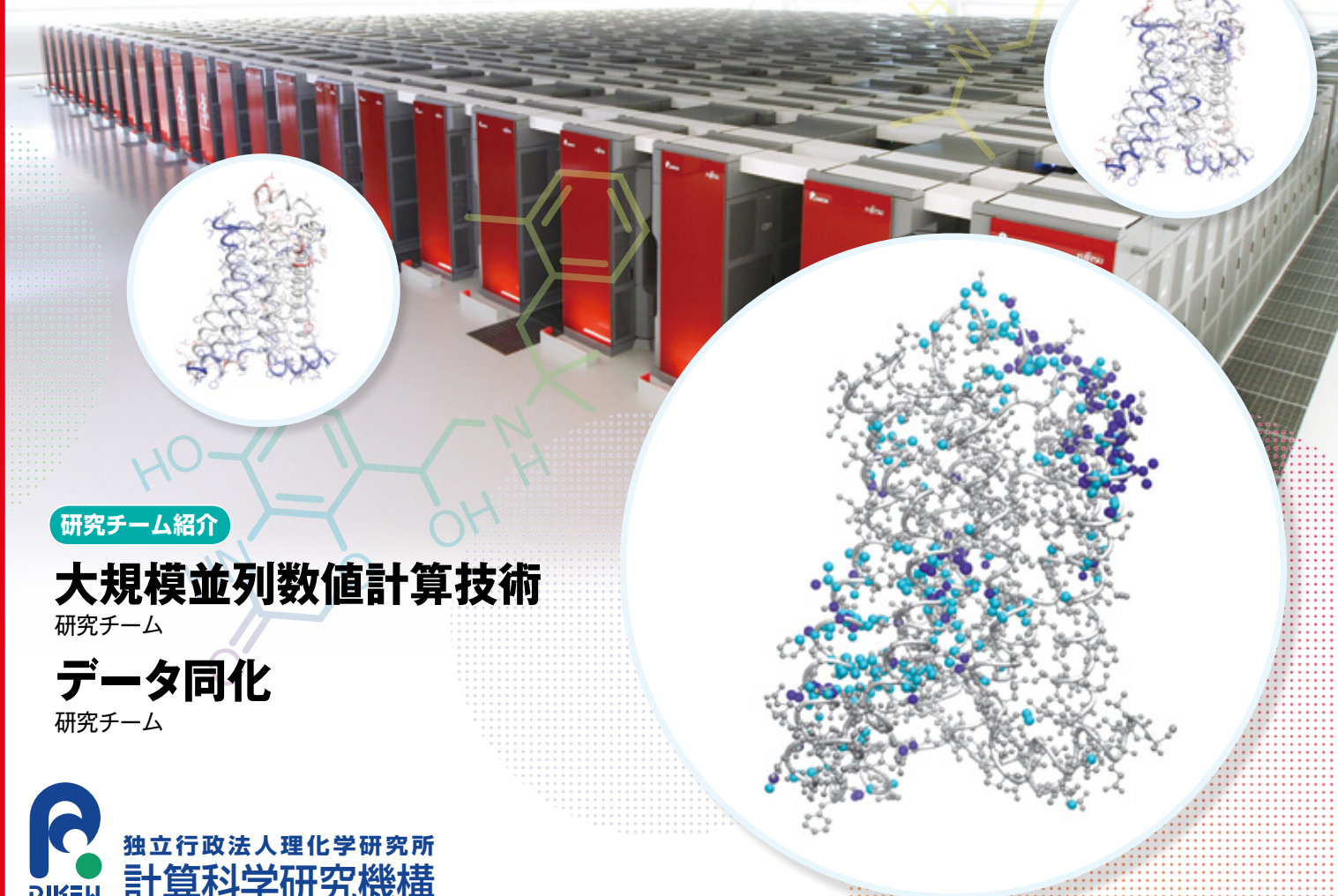
K computer Newsletter
November 2013

No. 7

Interview

創薬に計算科学を徹底利用

「京」のシミュレーションで薬の開発プロセスを合理化



研究チーム紹介

大規模並列数値計算技術

研究チーム

データ同化

研究チーム



RIKEN

独立行政法人理化学研究所
計算科学研究機構

Since 1917

化合物によるアドレナリン受容体の構造変化の解析

interview



創薬に計算科

「京」のシミュレーションで薬の開発プロセス

近年、画期的な新薬が生まれにくくなったといわれます。その背景には、これまでの創薬手法では薬をつくりにくい病気が対象として残り、一方で新薬の開発費が巨額化していることがあります。そこで、シミュレーションを利用して開発効率を高めようと、さまざまな研究が行われています。中でも、製薬メーカーとしていち早く「京」を積極的に利用しているのが大日本住友製薬です。同社では「京」をどのように使っているのでしょうか？野口さんに聞きました。

複雑な創薬プロセスが新薬開発の障害に

01

薬の開発は、病気を引き起こす分子（おもにタンパク質）を突き止めることから始まります（**図1上**）。このターゲット分子に結合して、悪い働きを抑える化合物が薬の候補となります。しかし、候補化合物を見つけ、絞り込むにはたくさんの実験が必要です。さらに、候補が絞り込まれたあとは、動物で薬効と安全性を確かめる前臨床試験、ヒトでの臨床試験も行わなければなりません。

この複雑なプロセスが製薬業界には重荷となっています。「新薬の開発には1000億円もの投資が必要です。しかも、研究・開発に着手した中で、成功するものは数十分の1から100分の1とわずかなため、投資に見合う成果を出すことがどんどん難しくなっています」と、野口さんは説明します。

「この状況を打破するには、『薬を生み出す力』を高めなければなりません。そのための取り組みの1つとして、私は、コンピュータを使った創薬が非常に有効だと考えています」と野口さん。その言葉通り、「京」の共用が始まった

2012年9月から、大日本住友製薬は2件の課題について「京」で計算を行っています*1。

候補化合物の探索に「京」での計算を活かす

02

「1件は有償利用で成果は非公開です。ですから、どんな薬を開発しているかはお話できないのですが、ターゲットとなるタンパク質と候補化合物の結合の強さを『分子動力学シミュレーション』（「スパコンのことは」参照）という方法で計算しています。結合が強ければ薬理活性（薬としての働き）も強いと期待されるので、**結合の強さの計算によって候補化合物を効率よく見つけることができます**」と、野口さんは「京」の利用内容を説明します。

これまでも、タンパク質と候補化合物が結合するかどうかの計算は行われてきました（**図2左**）。コンピュータの中にタンパク質の立体的な形を再現しておき、そのポケット（鍵穴）に候補化合物（鍵）がぴったり入るかどうかを調べるのです。ただし、この方法では、タンパク質は形が固定されたまま、周囲に何もない仮想的な環境に置かれており、体内ではタンパク質の周

大日本住友製薬株式会社
ゲノム科学研究所 所長

野口 毅

Tsuyoshi Noguchi

学を徹底利用

スを合理化

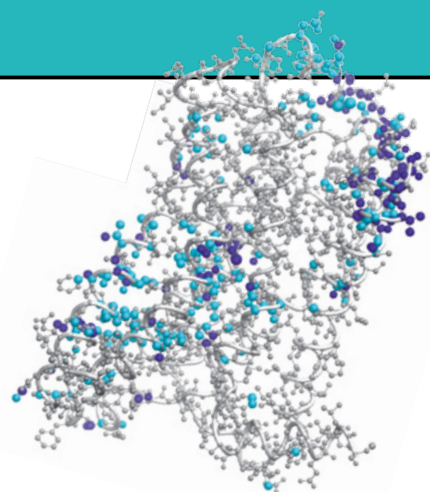
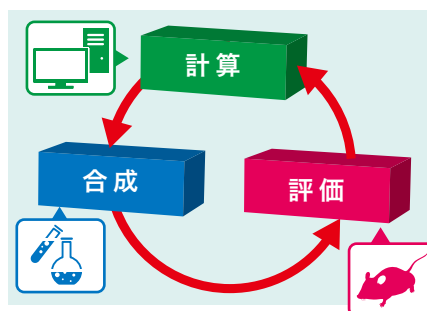
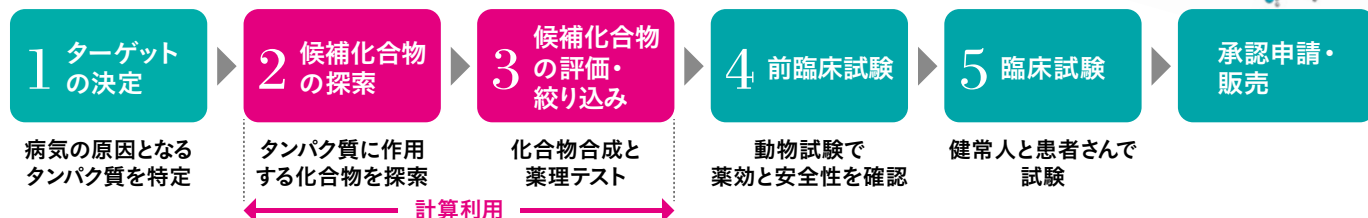
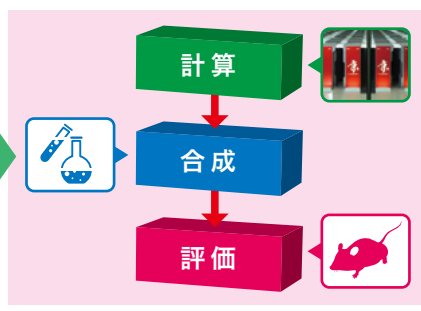


図1 創薬プロセス(上)と、化合物探索に利用される「計算」の位置づけの変化



従来の計算利用

計算で化合物がタンパク質と結合するかどうかはわかるが、結合の強さがわからないので、実際に合成してみて、細胞やマウスで薬理活性を調べることを繰り返す必要がある。



これからの計算利用

化合物がタンパク質と結合するときの強さまで計算できるので、薬理活性の高い化合物をコンピュータの中で絞り込むことができ、合成して薬理活性を調べる必要がなくなる。「これ」という化合物がわかったら、合成して薬理活性を確かめる。

りを取り囲んでいる水分子や脂質分子(細胞膜の構成成分)が考えに入っていない。このため、タンパク質と候補化合物が結合するかどうかはわかるのですが、結合の強さまではわかりませんでした。

これに対し、分子動力学シミュレーションを使うと、生体内と同じ環境で、タンパク質が刻々と形を変えながら候補化合物と結合するようすを再現できます(図2右)。そして、このシミュレーションから、結合の強さを精度よく求めることができます。このシミュレーションは計算量が膨大で、従来のコンピュータでは実行不可能なため、同社では早くから、独自にソフトウェアを開発している名古屋大学の岡崎進教授*2との共同研究を行い、「京」での計算をめざしてきました。

そこまで精力的に取り組む理由を野

口さんはこう説明します。「これまでの計算では結合の強さがわからなかったため、候補化合物を実際に合成し、薬理活性を測ってみては、候補化合物の構造を手直しするというプロセスを繰り返していました(図1下左)。し

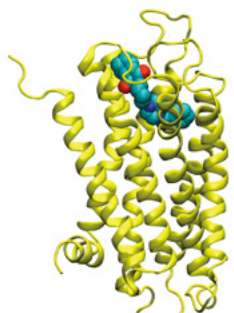
かし、結合の強さが計算によって精度よくわかれば、この繰り返しは不要になり、『これ』という化合物を合成するだけですむようになります(図1下右)。「京」での計算は、すでに当社の創薬プロセスに組み込まれているのです。

効果も副作用もシミュレーションで予測

もう1件は無償利用で、これまでに得られた成果はすでに公開されています。こちらは、候補化合物の探索から一歩進めて、化合物による作用の仕方の違いや、副作用の可能性までを、シミュレーションで明らかにすることをめざしています。

図2 構造に基づく化合物設計と動きを考慮した化合物設計

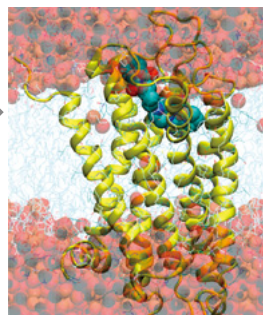
図のタンパク質と化合物はイメージ例



構造に基づく化合物設計(鍵と鍵穴モデル)

何も無いところにタンパク質の立体構造をつくっておき、ポケット(鍵穴)に候補化合物(鍵)が結合するかどうかを計算して、ぴったり合うものを選ぶ。

- 熱による動きを再現する
- 水分子や脂質分子を考えに入れる

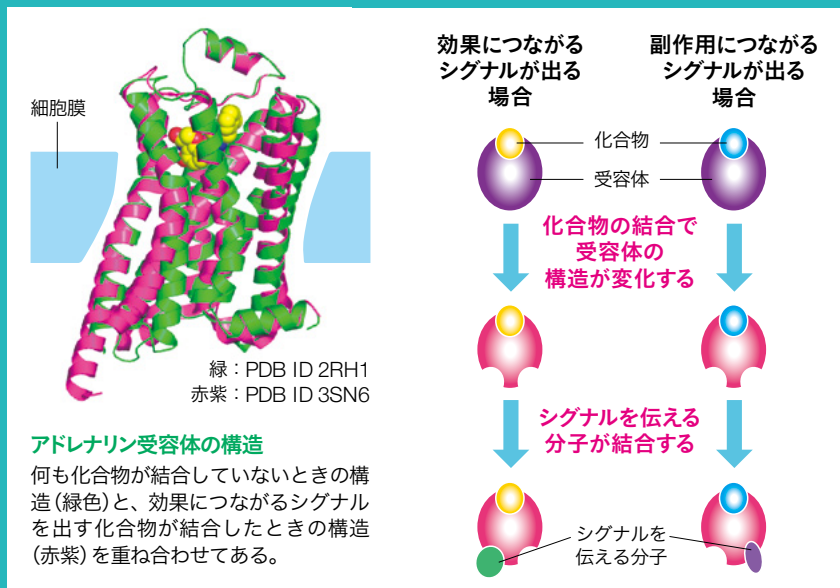


動きを考慮した化合物設計(分子動力学シミュレーション)

ニュートン力学に基づいて、すべての原子の運動をコマ送りのように計算する。1コマの時間は1フェムト秒程度で、数万~数十万原子を数十ナノ~1マイクロ秒にわたって動かす*3。

* 動画はweb版で見られます

図3 アドレナリン受容体の構造と、シグナルの出方の違い



この課題では、アドレナリン受容体というタンパク質をモデルとしています(図3)。この受容体は細胞の表面にあって、ポケットに化合物が入ると構造が変わり、細胞の中に複数のシグナルを伝える働きをします。しかし、化合物の種類によって、ポケットに入ったときの受容体の構造の変化の仕方は異なり、ある1つのシグナルだけを伝えるものもあります。そこで、効果につながるシグナルだけを伝え、副作用につながるシグナルを伝えない、そんな化合物を計算で見つけようというのが、このプロジェクトです。

「これまででは、何十万、何百万という化合物の作用を実際に確認して、こうした化合物を探していました。しかし、化合物が結合したあと、受容体の構造がどう変わるかをシミュレーションすれば、実験をしなくても、このような違いを予測でき、目的のシグナルだけを伝える化合物を論理的に選び出せるのです」と、野口さんは力強く語ります。このシミュレーションでは、数マイクロ秒*3にわたってタンパク質の動きを追いかけます。結合の強さをみるときは数十ナノ秒ですから、その数百倍も長い時間です。

徹底的に コンピュータを使う 創薬へ 04

2件の課題からは、**これまで実験や経験に支えられてきた薬の候補化合物の探索を、シミュレーションで行える時代がいよいよやってきたことがわか**

ります。しかし、野口さんはもっと大きな志を抱いています。「京」で予測した薬理活性のデータと、病気の患者さんの臨床データやゲノムデータ、人工多能性幹細胞(iPS細胞)からつくった病気の細胞のデータなどを、「細胞」という場で統合して、ある化合物を与えたときに細胞がどのような反応を示すかを、すべてコンピュータの中で予測したいというのです。

「これは夢ではなく、大まかなものは5年後、実用レベルで10年後には実現できると考えています」と野口さんは自信を見せます。計算科学とさまざまなデータに支えられる創薬。製薬業界はこれから大きな転換点に向かうことになりそうです。

- *1:「京」の計算資源のうち約5%が産業利用枠となっており、公募によって利用されている。産業利用の選定課題は、成果を公開する無償利用と非公開の有償利用を合わせて25件。
- *2: 分子動力学シミュレーションソフトModylasを開発。HPCI戦略プログラム「分野2 新物質・エネルギー創成」のメンバーでもある。
- *3: マイクロは10の-6乗、ナノは-9乗、フェムトは-15乗。

野口さんはこんな人

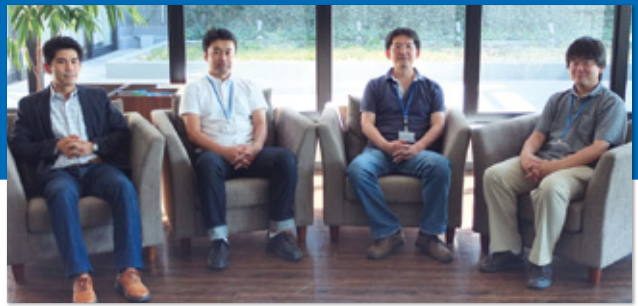


野口さんは入社後19年間、薬理部門の研究者でした。薬理とは、薬の候補化合物を細胞や動物に与えて、薬としての働きを示すか、毒性はないかを調べることで、創薬の鍵となる仕事です。ところが8年前、本社の経営企画・戦略部門に異動となり、会社の成長戦略を立てたり、企業買収を進めたりする仕事に携わりました。

そのとき、アメリカのベンチャー企業(ポストン・バイオメディカル・インク)の買収にかかわった経験は強烈だったそうです。野口さんは、「臨床の医師が最先端の研究者として創薬を進め、ビジネスも自分で考える。投資家から見て魅力ある成果を出し続けなければ生き残れないので、常に新しいことにチャレンジし、かつ、その見き

わめの判断もほんとうに速いのです」と驚き、日本のこれまでの創薬のやり方にこだわってはいは、とても太刀打ちできないことを実感しました。

この春、先端創薬技術の開発をミッションとするゲノム科学研究所の所長になったとき、野口さんは、今までにないアプローチにどんどん挑戦しようと心に決めていたそうです。そして、その戦略の柱の1つが、創薬にコンピュータを徹底的に使うことだったのです。「日本の製薬産業の発展のために、そして今まで不可能だった患者さんの治療を可能とする画期的な新薬を生み出すために、「京」を使った創薬のイノベーションは、ちょっとやってみようというのではなく、やりきる覚悟が必要」と熱く語ってくれました。



今村俊幸チームリーダー(右から2人目)とチームのメンバー

大規模並列数値計算技術 研究チーム

Large-scale Parallel Numerical Computing Technology Research Team

医療や防災、ものづくり、新たな科学的発見などのために、スーパーコンピュータを使った大規模なシミュレーションが広く利用されています。このようなシミュレーションを行うには、多くの場合、連立一次方程式や固有値問題などの方程式

固有値計算 $Ax = \lambda x$
 $Ax = \lambda Bx$

連立一次方程式 $Ax = b$

非線形連立方程式 $F(x) = 0$

シミュレーションを行うには、さまざまな方程式を解く必要がある

を解く必要があります。

方程式を解く計算の手順(アルゴリズム)にはさまざまなものがあります。アルゴリズムの選び方により、解を求めるのに必要な計算の回数や、得られる解の正確さ(精度)が大きく変化します。また、アルゴリズムには「京」の能力を活かせるものとそうでないものがあります。後者の場合には「京」の毎秒1京回という計算能力のほんの一部しか活用できず、せっかく「京」を使ってもシミュレーションに必要な時間を短くすることができません。

一般にシミュレーションの規模が大きくなるほど、方程式を解くのに必要な計算回数は増大し、解を精度よく求めることは難しくなります。このため、「京」を使用するような大規模なシミュレーションでは、方程式を解くのにどのよう

なアルゴリズムを使用するかが重要になります。

そこで当研究チームでは、いろいろな分野の研究者が効率よく正確なシミュレーションを行えるようにするため、さまざまな方程式について、高速・高精度に解くのに適したアルゴリズムを選定し、「ライブラリ」と呼ばれる形のソフトウェアとして整備しています。また、「京」でより高速・高精度に方程式を解くための新たなアルゴリズムの研究開発も同時に行っています。

将来のスーパーコンピュータにおいても、方程式の求解アルゴリズムがシミュレーションのための重要な要素となることはまちがいきません。将来に通じる、方程式の求解アルゴリズムとライブラリの基盤技術を確立することが当研究チームの目標です。

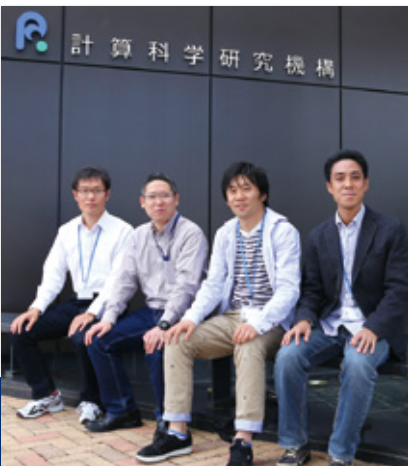
(廣田 悠輔)

データ同化研究チーム

Data Assimilation Research Team

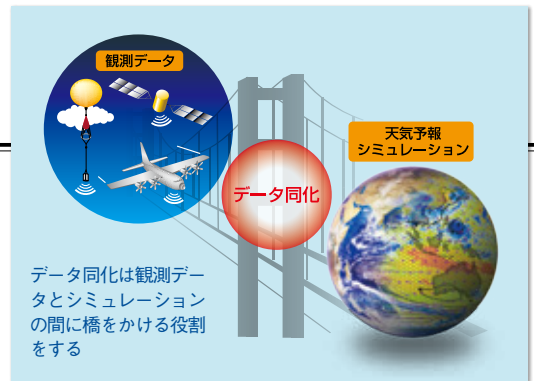
現実世界をコンピュータの中に再現するには、シミュレーションのためのプログラムと、実際の測定データが必要になります。例えば、みなさんが毎日テレビなどで目にして天気予報は、気象庁が観測をもとにスーパーコンピュータでシミュレーションを行った結果に基づいています。

三好建正チームリーダー(左から2人目)とチームのメンバー



「観測をもとに」という部分は意外に難しいことです。というのも、観測には誤差がつきもので、シミュレーションもさまざまな理由で完璧ではないからです。そこで、天気予報では一定時間ごとにシミュレーション結果と観測データの情報を最適に組み合わせて、誤差が小さい「真実」に近い状態を推定します。これが、データ同化です。

天気予報の場合、シミュレーションの誤差は、毎日、場所ごとに変動します。例えば、台風が発生して日本に近づいてくると、台風の進路が定まるまでは天気予報がコロコロ変わったりします。つまり、シミュレーションに大きな誤差(不確実性)があります。この誤差の変動を正しく見積もることができれば、シミュレーションが信頼できる部分はそれを信



じて、信頼できない部分は観測データを有効に取り込んで、より正確な予測を行うことができるのです。

私たちは「アンサンブルカルマンフィルタ」というデータ同化手法を使っています。これは、少しずつ異なるシミュレーションを一度にたくさん行い、そのばらつきをもとに予報の誤差を計算する方法です。私たちのチームは「京」を用いて、最新の手法で天気予報の精度を高めることをはじめとして、さまざまなシミュレーションと実測の融合を実現したいと思っています。

(大塚 成徳)

スパコンのこぼれ

分子動力学シミュレーション

私 たちの体の中では、無数のタンパク質が働いています。タンパク質をつくっている何万個もの原子は止まっているわけではなく、いつも少しずつ位置を変えています。タンパク質の周りには水分子や脂質分子もいつも少しずつ動いています。

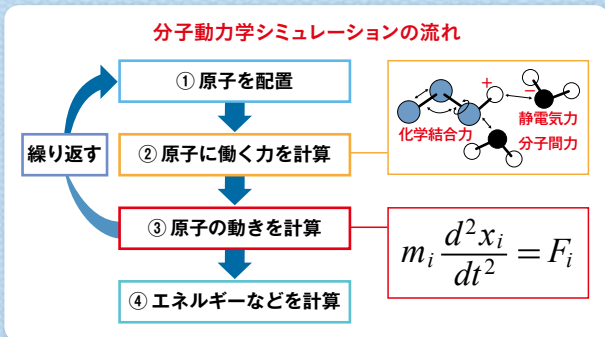
こうした原子・分子の動きをコンピュータの中で再現するために使われるのが「分子動力学シミュレーション」です。この手法では、まず、観測データなどをもとに原子の最初の配置を決めます(①)。そして、1個の原子に他の原子から及ぶ力を計算します(②)。原子どうしの間に働く力には、原子が分子をつくるときの化学結合の力、原子がプラスやマイナスの電気を帯びていることによる静電気力、分子どうしの間に働く力などがあります。これらをすべて合計します。

次に、その力を受けた原子がどのように運動するかをニュートンの運動方程式に基づいて計算します(③)。これにより、

最初の配置から一定の時間が経ったあとに、原子の配置がどう変わったかがわかります。この配置を新たな出発点として、また②と③の計算を行います。非常に短い時間の刻みでこれを繰り返すと、原子が徐々に動いていくようすを再現できるというわけです。

この手法では、タンパク質と薬の候補化合物が結合するようすを再現できるほか、氷がとけて水になるようすなども再現できます。動きを再現したあとの解析により、エネルギー(結合の場合は「結合の強さ」にあたる)などの値を求めることもできます(④)。

ただし、分子動力学シミュレーションでは、何万個もの原子の1個1個について同時に②と③の計算を行う必要があります。また、時間の刻みは1フェムト秒(フェムトは10の-15乗)程度が普通なので、数十ナノ秒(ナノは10の-9乗)の現象を再現するだけでも、数千万回の計算が必要です。このため、「京」の計算能力が期待されているのです。



「柱のない計算機室」

「京」の本体が置かれている計算機室には柱が1本もありません。なぜ、柱がないのでしょうか。柱がなくても大丈夫なのでしょうか。

計算機室に柱がないのは、計算機を自由に配置できるようにするためです。「京」のような超並列型スパコンでは、とてもたくさんのCPUをつなげて性能を向上させています。ですからCPUどうし間の通信にかかる時間も計算速度に大きく影響します。通信用のケーブルはなるべく短く、なるべく同じ長さにしたほうがいいのです。もし柱があると、そこに計算機を置かず、柱を迂回するためにケーブルを長くする必要も出てきます。これでは、計算性能が落ちてしまいます。

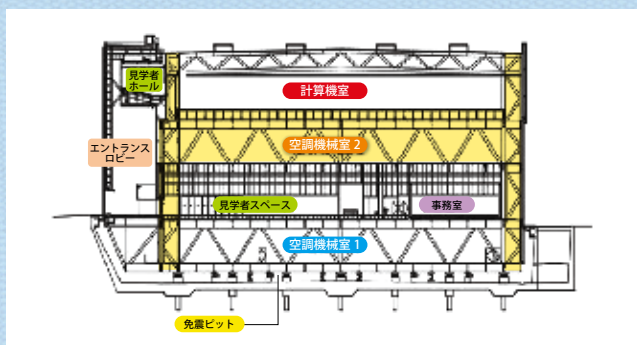
そこで、計算機室は「柱なし」でつくすることにしました。しかし、計算機室は3000㎡と、日本最大級の体育館なみの広さです。しかも、計算機室は3階にありま

積層ゴム免震装置



す。これだけ広い空間を柱なしでつくるためには、さまざまな技術の投入が必要でした。

その1つは「免震構造」です。柱は、地震で建物がひねられて壊れるのを防ぐ働きをします。柱なしでも地震に耐えられるようにするには、建物のゆれを小さくする必要があります。そこで、計算機棟は免震構造でつくりました。建物全体は49個もの積層ゴム免震装置で支えられており、2種類の制震装置(鉛ダンパーとU型鋼製ダンパー、各28個)も設置されて



計算機棟の断面図。黄色の部分はトラス橋と同じ構造をとっている

います。もう1つは、「橋梁技術」です。計算機室の床はトラス橋(三角形の橋)と同じ構造で支えられています。幅50m、長さ60mの計算機室の

床が橋の渡る部分、見学者ホールとその反対側の壁がそれぞれ橋のたもとにあたります。「京」の設置されている計算機室は、計算科学の未来へと渡る「橋」なのかもしれませんね。

計算科学の世界

京がつくる時代

No. 7
November 2013

発行日 平成25年11月29日
編集発行 独立行政法人理化学研究所 計算科学研究機構 広報国際室
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町7-1-26
TEL: 078-940-5555 (大代表) FAX: 078-304-4964
E-mail: aics-koho@riken.jp

「京」のもっと詳しい情報はこちら! ▶ <http://www.aics.riken.jp>
ホームページ版「計算科学の世界」はこちら ▶ <http://www.aics.riken.jp/newsletter/>

