

# 「生命科学における高性能計算」

平成23年1月17日  
独立行政法人理化学研究所  
柳田 敏雄

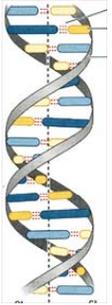
大規模シミュレーション・高度なデータ解析  
に基づく生命現象の理解と予測、およびそ  
れを通じた薬剤・医療のデザインの実現

ライフサイエンスのパラダイムシフトが必要



次世代スーパーコンピュータが必須

# ライフサイエンスのパラダイムシフト

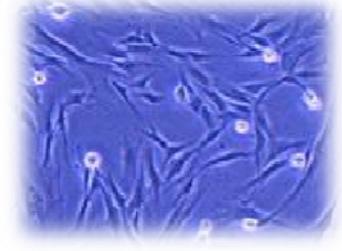
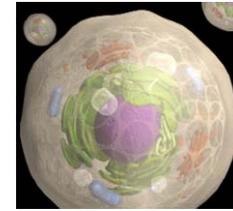


分子生物学

遺伝子とその産物を自在に操る

ヒトゲノム解明  
遺伝子治療  
先天性疾患  
遺伝子改変動物

要素分析  
が中心  
(還元論的アプローチ)



生命動態システム科学

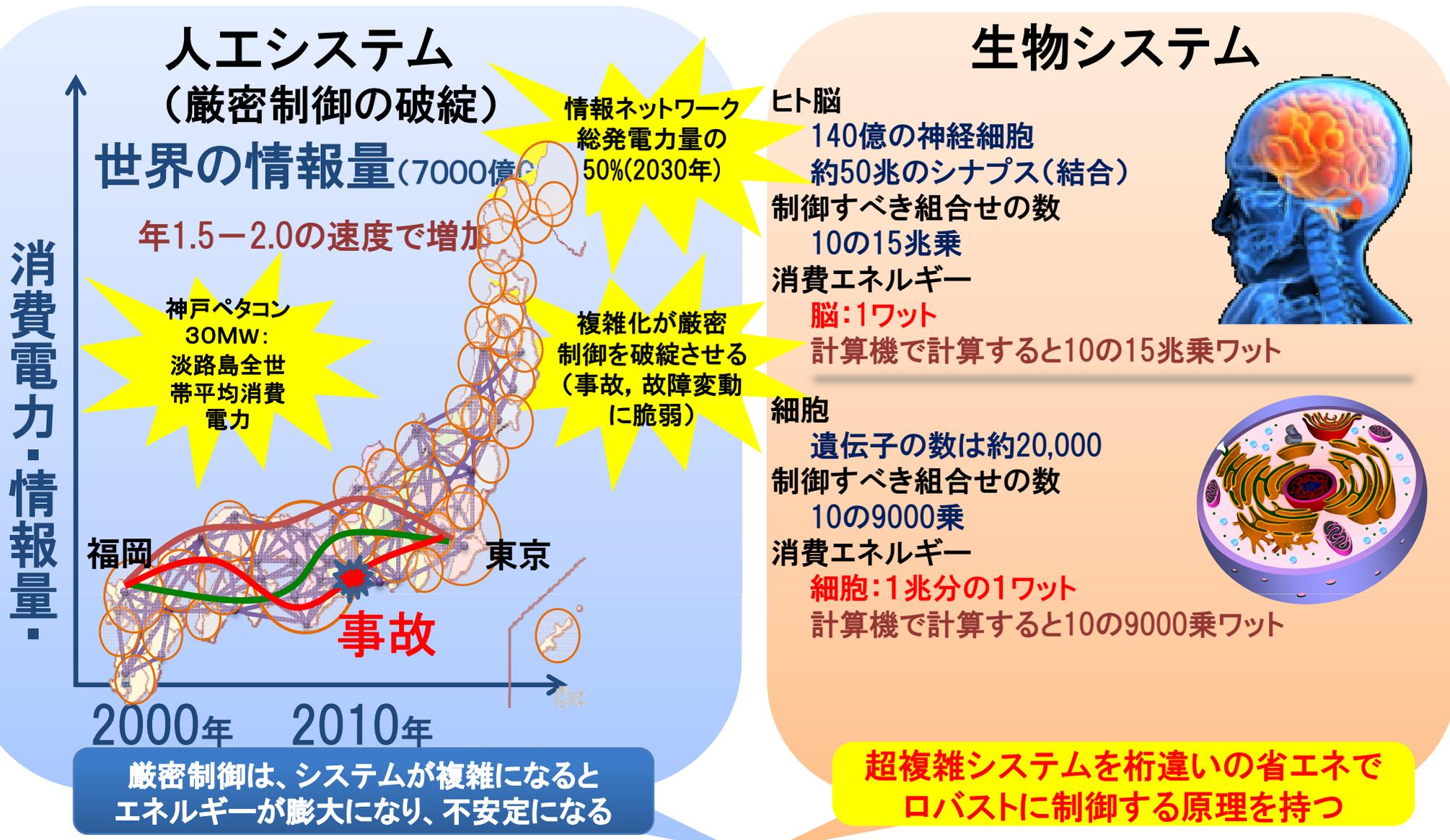
細胞を自在に操る

生命機能の理解  
予測と操作  
創薬、医療などへの  
社会貢献

システム動態の解析と  
再構成をカップル  
(構成論的アプローチ)

# 生命機能を理解する新概念が必要

## 人工システムのアナロジーは使えない



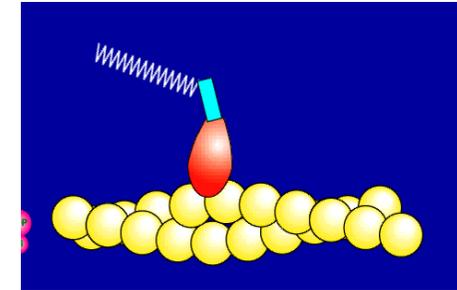
## 人工システムと根本的に異なる原理

# 生命はゆらぎ(ノイズ)を利用している

生物はノイズを遮断せず利用する

ふらふらとゆらいで、自ら  
とるべき良い状態を探索する

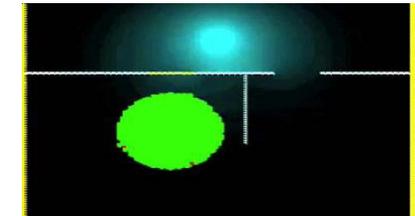
ええ加減にやればエネルギーも少なく  
安定に超複雑なものを制御できる



筋肉の状況に合わせて  
ゆらぎを選択し、運動を変調する



人工システム  
高エネルギーを消費し  
ノイズを遮断して  
厳密に制御



予想もしないような状況変化  
にゆらぎを使って応答

ポテンシャル  $U(x)$

$x$  状態変数

系の状態  
状態が良いと  
感じる度合い  
気分がよい

ゆらぎ探索

選択

良い状態  
気分、整合性  
(アトラクター)

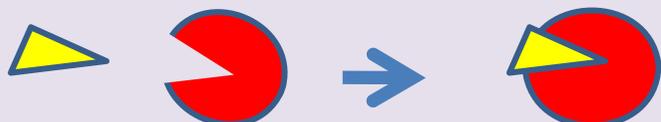


柔軟な視覚認知

# 何を測り何を計算するか？

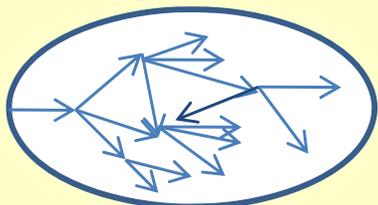
## これまでの計算

### (1) 蛋白質分子ダイナミクス



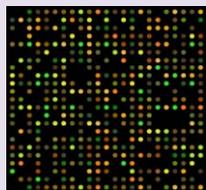
鍵と鍵穴様式

### (2) 細胞情報ネットワーク



平均化した一様な細胞内環境

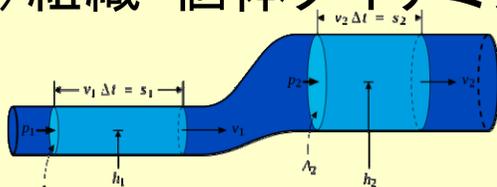
### (3) 遺伝子ネットワーク



DNAチップ

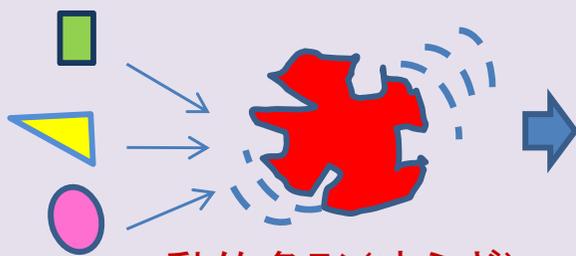
細胞集団の平均ゲノム情報

### (4) 組織・個体ダイナミクス



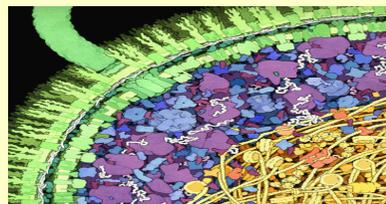
流体・弾性体と仮定

## 生体の実態を考慮した計算

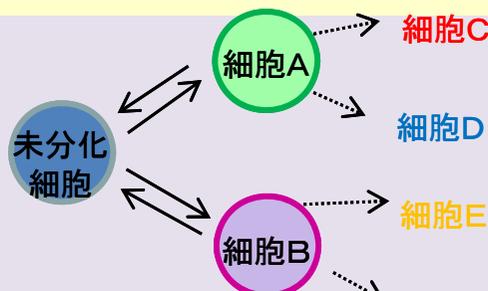


動的多形(ゆらぎ)

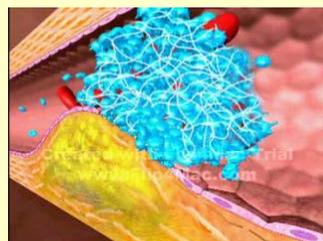
状況に  
依存した  
応答



細胞内はヘテロな充密環境



細胞は個性(ゆらぎ)を持つ



血栓形成

細胞の情報を考慮

## 最先端計測



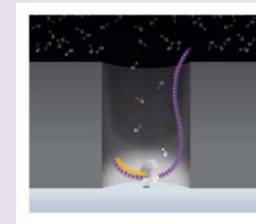
1分子イメージング



In vivo NMR



XFEL



次世代超高速1分子  
DNAシーケンス

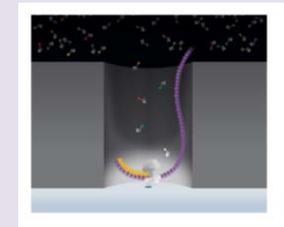
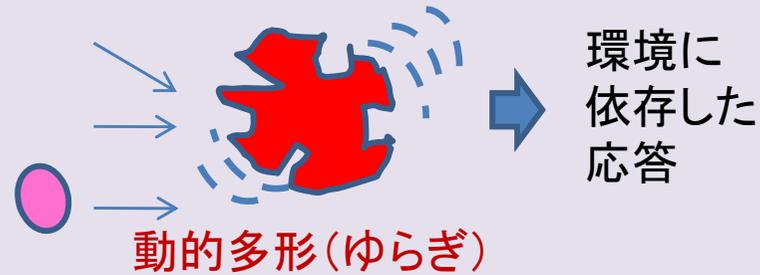


MRIなど in vivo  
イメージング

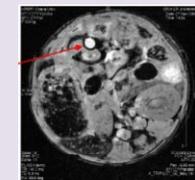
# 大規模計算と最先端計測技術の融合

生体の実態を考慮した計算

最先端計測

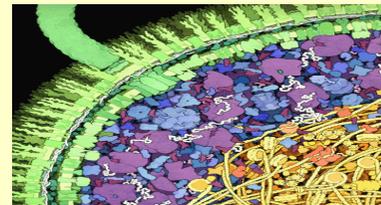


次世代超高速1分子DNAシーケンス

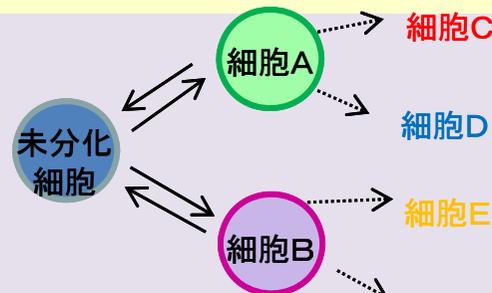


MRIなど in vivo イメージング

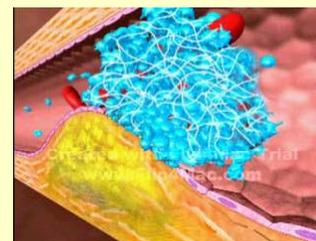
大規模計算  
と  
最先端計測



細胞内はヘテロな充密環境



細胞は個性を持つ



血栓形成

細胞の情報进行考慮

# 5年間で目指す重点課題

生命システムが実際に「働いている場」を計算機上で再現

## 1. 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

～細胞環境における分子および細胞スケールシミュレーション

## 2. 創薬応用シミュレーション

～革新的な薬の活性予測シミュレーション

## 3. 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

～循環器系および筋骨格系・神経系の階層統合シミュレーション

## 4. 大規模生命データ解析

～生命プログラムとその多様性の理解

# 課題1. 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

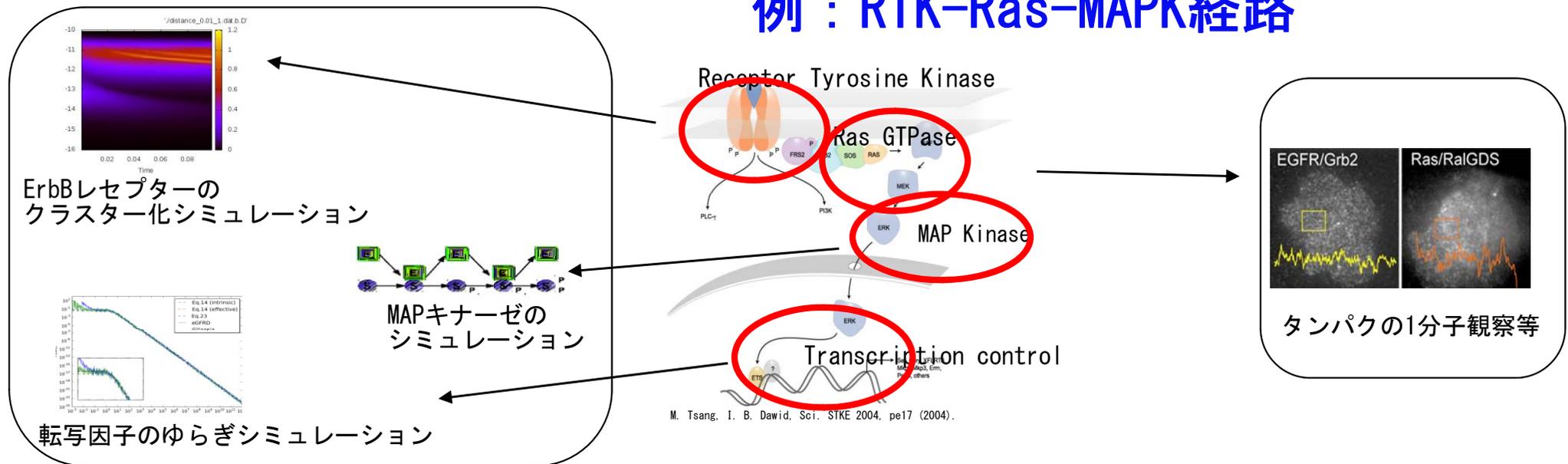
## A. 細胞内信号伝達経路のモデリング

目的: 細胞内信号伝達経路の時空間アーキテクチャ(設計原理)を、「1分子粒度計算」と「1分子観察実験」の組み合わせで明らかにする

信号伝達経路: 細胞の分化・増殖・癌化などに関わる細胞の情報処理機構

複雑な真核細胞の信号伝達経路を、1分子粒度計算を用い、1分子観察実験と連携して解析する。

### 例: RTK-Ras-MAPK経路



1分子粒度計算

連携

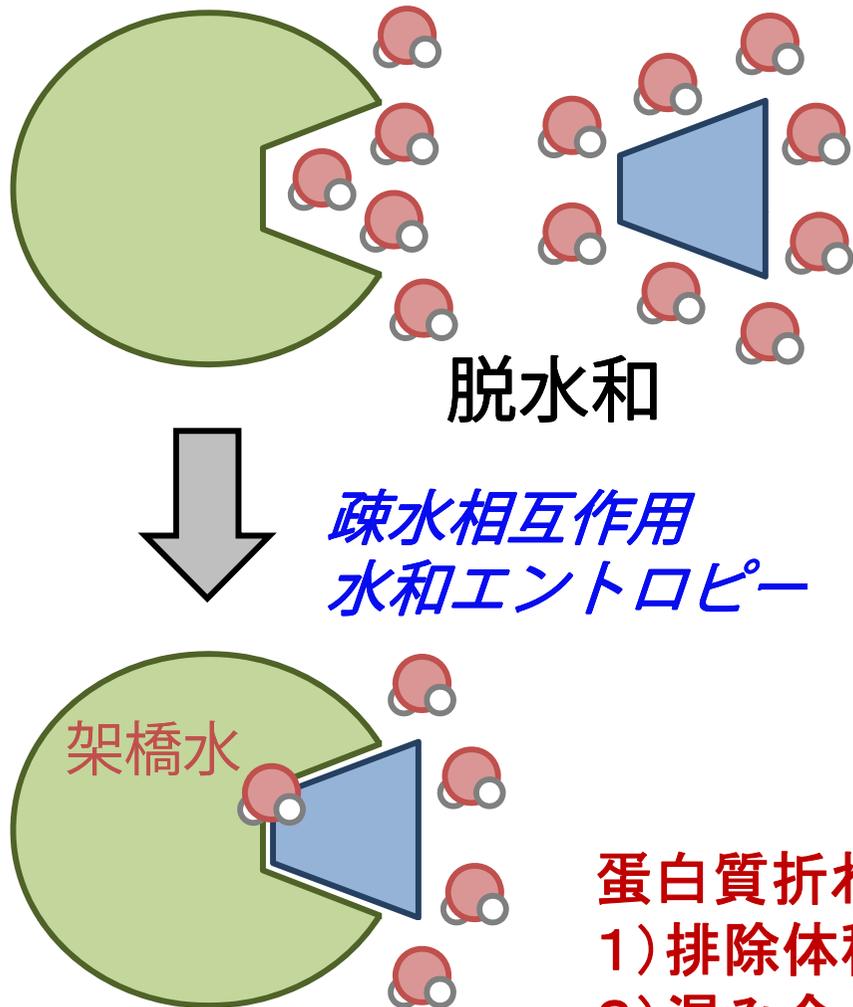
1分子観察実験



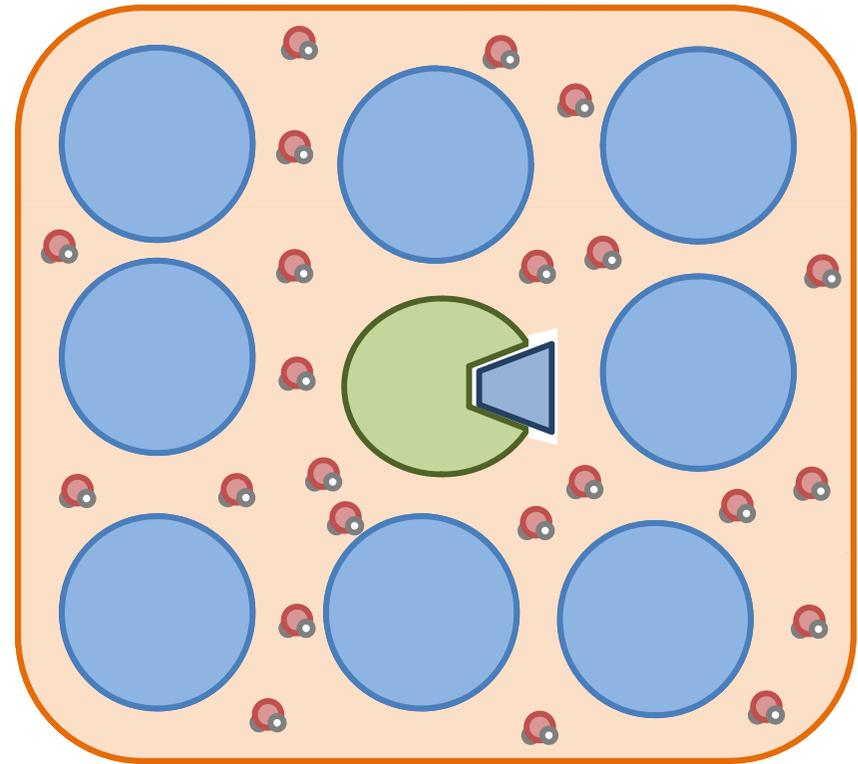
# 課題1. 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

## C. 細胞質中の分子混雑環境での生体分子の機能と構造

水和の影響 (in water)



混み合った環境での水和



蛋白質折れ畳み、基質結合等への分子混み合いの影響

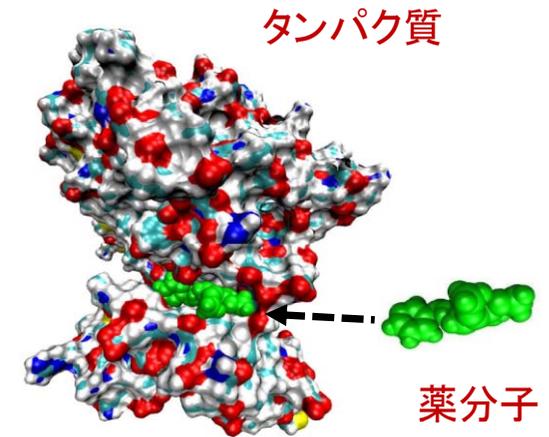
- 1) 排除体積効果
- 2) 混み合った環境での水和自由エネルギーの見積もり

# 課題2. 創薬応用シミュレーション

## 計算機創薬支援の課題

- ・創薬ターゲット発見
- ・薬効・副作用・毒性の予測
- ・新診断技術の開発

→ オーダーメイド投薬へ



## 薬の活性予測(結合親和性)の課題

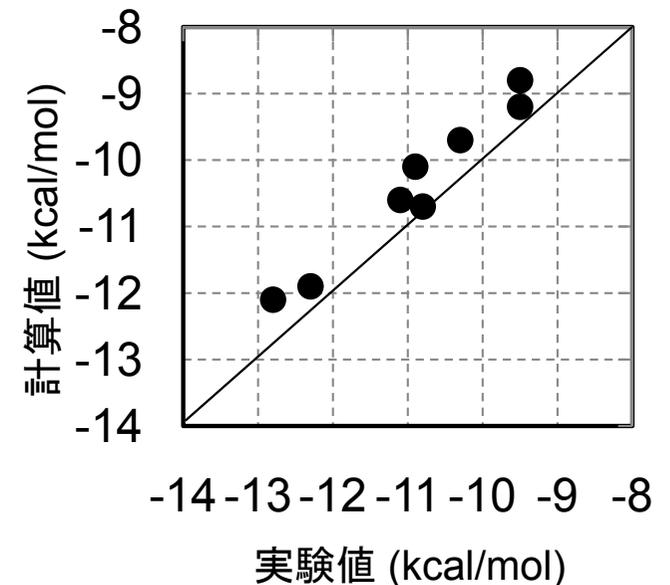
1. 未知化合物の探索と設計
2. 標的タンパク質との親和性予測
3. タンパク質の立体構造変化
4. 真電荷を持った化合物の扱い



創薬プロセスの革新

- ・超並列計算能力をフル活用
- ・最新の計算アルゴリズム

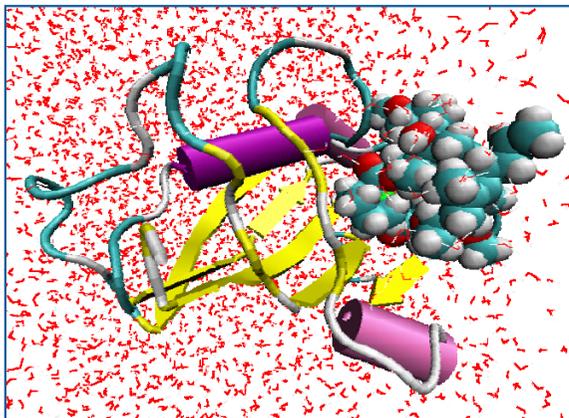
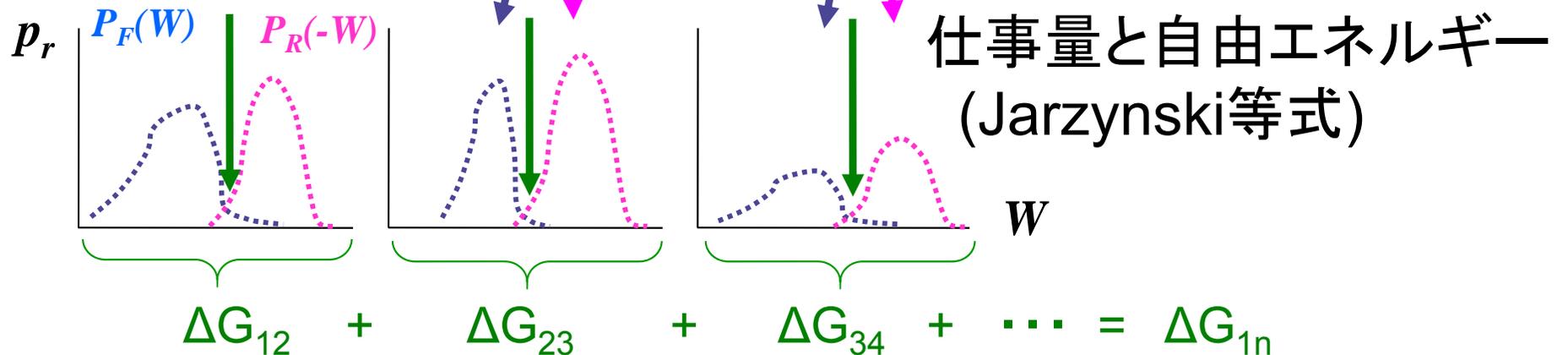
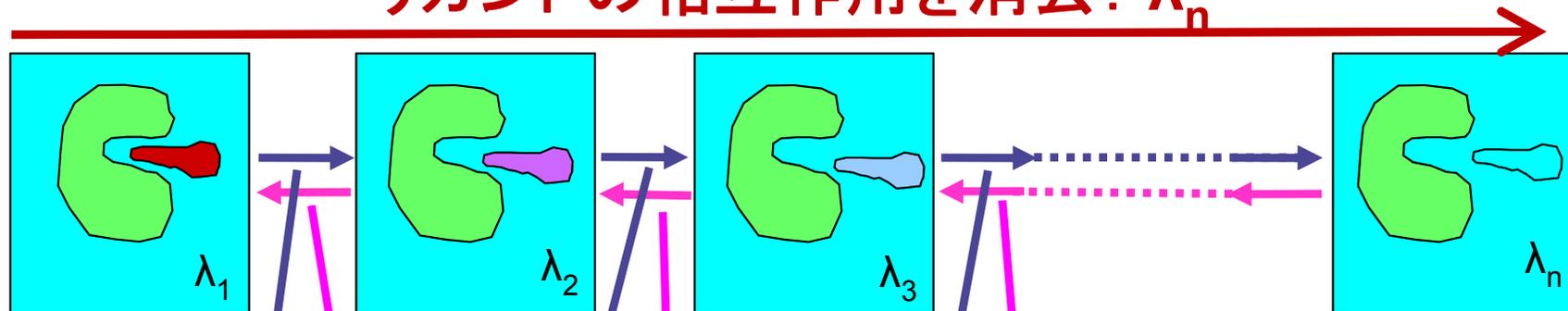
化合物の親和性計算  
(例: FK506アナログ)



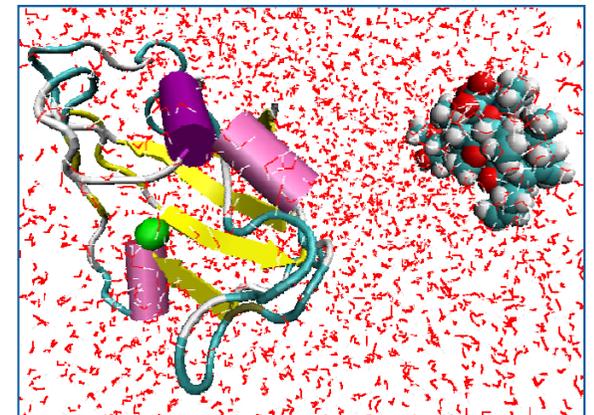
# 課題2. 創薬応用シミュレーション

## A. 超並列の結合自由エネルギー計算による親和性の定量化

リガンドの相互作用を消去:  $\lambda_n$



数千個の分子動力学で位相空間積分

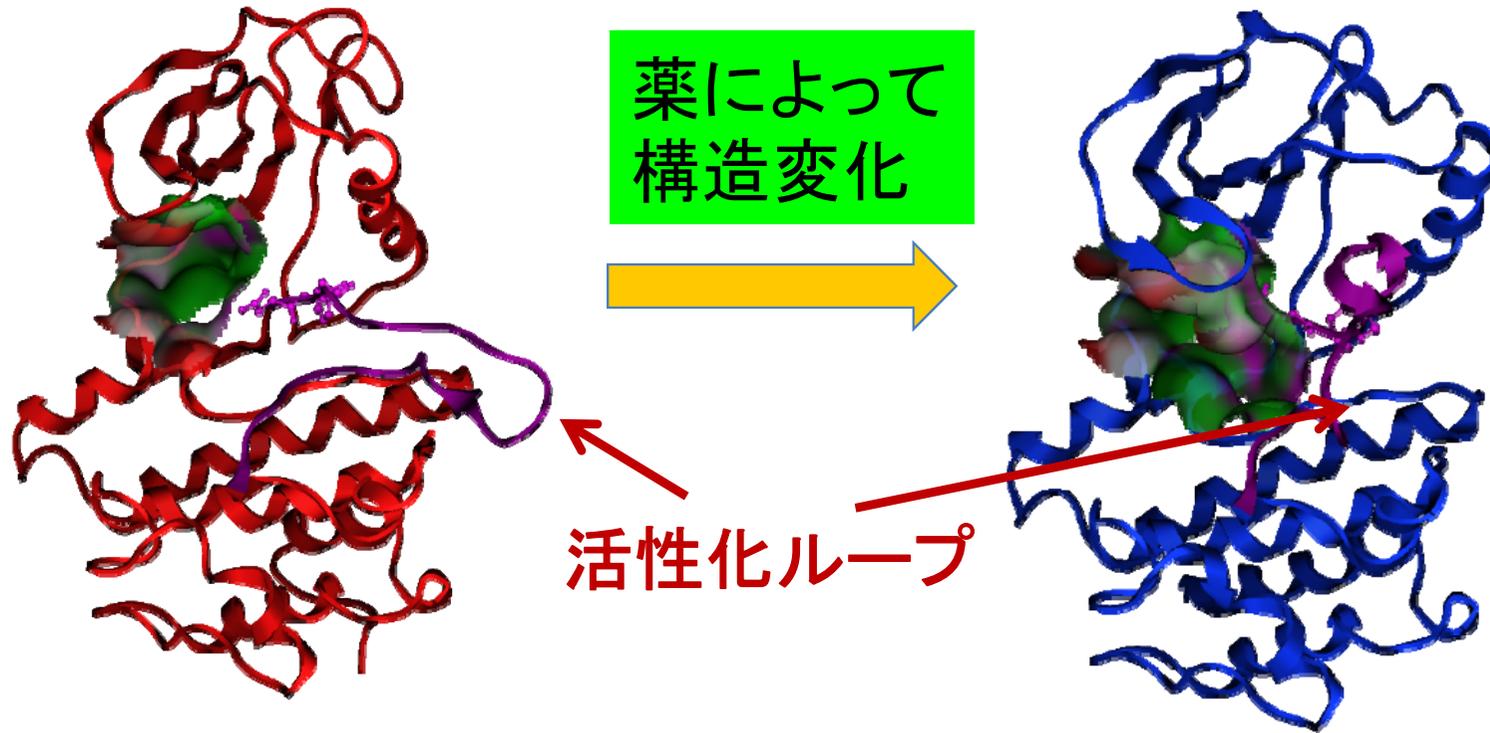


# 課題2. 創薬応用シミュレーション

## B. 動的構造多型予測による創薬

**活性状態**: 選択性が低い

**不活性状態**: 有望な創薬標的



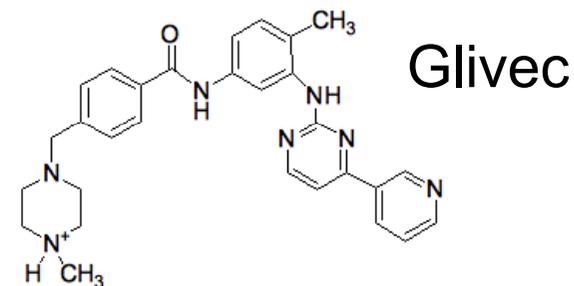
□ 高い選択性を有する

副作用の少ない薬剤設計が可能

□ 薬剤結合部位が活性状態から

大きく構造変化

**慢性骨髄性白血病の例**



# 課題3. 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

## ～循環器系および筋骨格系・神経系の階層統合シミュレーション

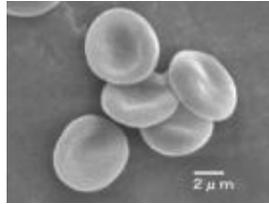
細胞

臓器

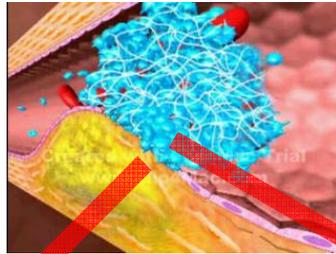
全身

### A. 血栓症シミュレーション

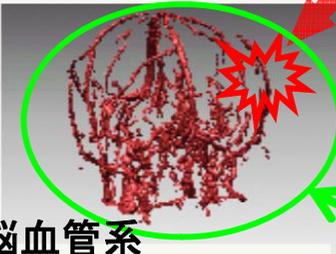
血小板・血球凝集の直接数値計算



動脈硬化と血栓形成の粗視化計算による血管閉塞予測

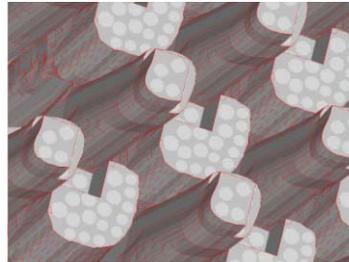


脳梗塞

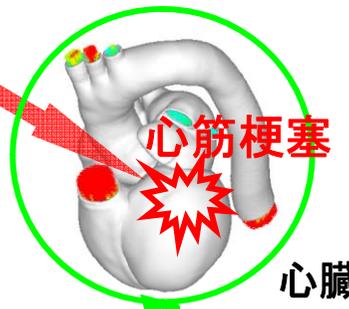


人体データに基づく脳梗塞・心筋梗塞予測シミュレーション

### B. 心臓シミュレーション



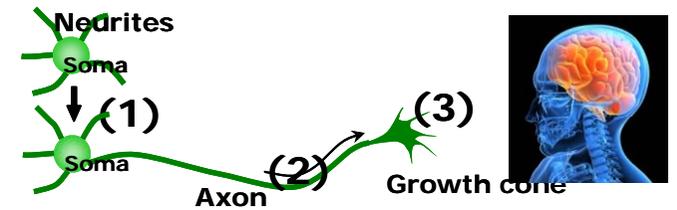
細胞粗視化モデルを用いた様々な心疾患と薬効評価シミュレーション



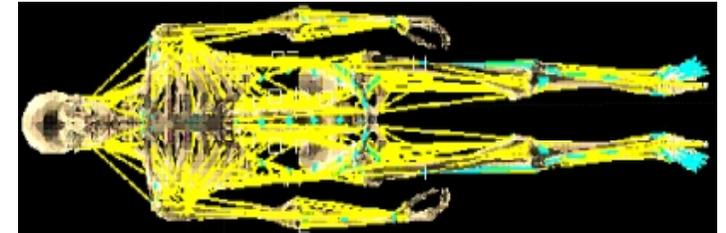
心筋梗塞

心臓

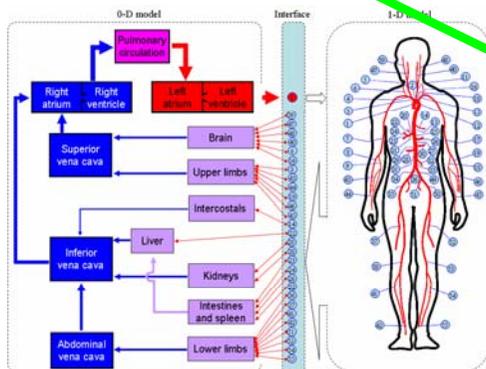
### C. 筋骨格系-神経系統合モデル



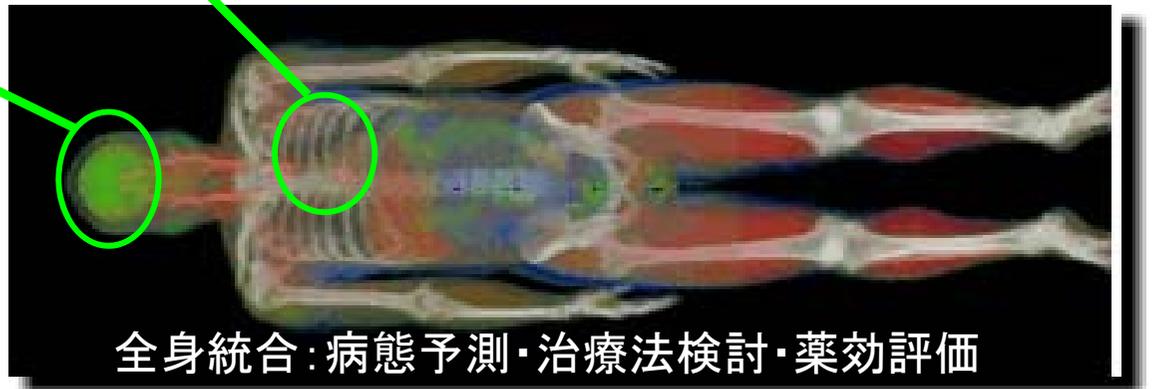
脳神経系の多階層シミュレーション



全身筋骨格-神経系統合モデルによる神経疾患から運動機能障害予測・治療法検討のシミュレーション



全身血管網シミュレータ(循環器系統合)



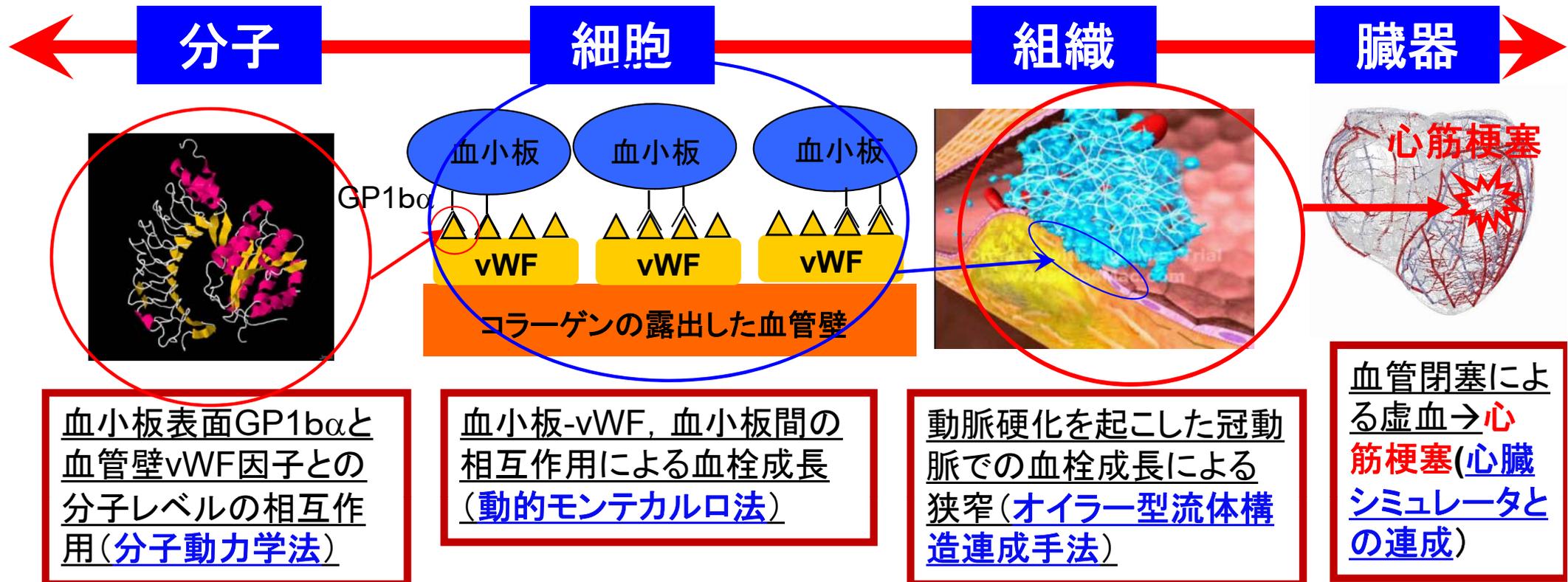
全身統合: 病態予測・治療法検討・薬効評価

# 課題3. 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

## A. 血栓症シミュレータ + B. 心臓シミュレータ ⇒ 心筋梗塞のシミュレーション

心筋梗塞のメカニズム：動脈硬化巣における血栓の成長と血管閉塞

血小板-血管壁の分子レベル相互作用から血栓成長，さらには血流から心臓・全身循環器系までを連成することによる心筋梗塞のシナリオの再現と薬効の評価。



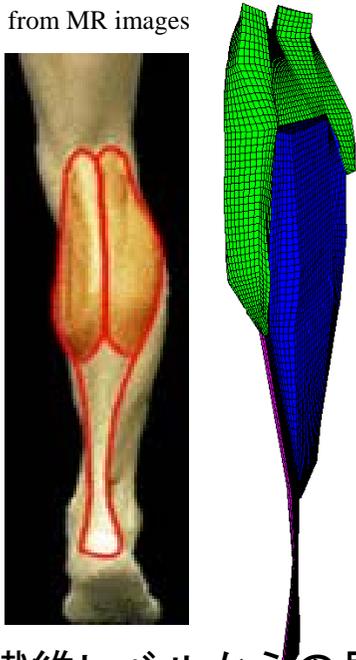
# 課題3. 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

## C. 筋骨格-神経系統統合シミュレーション

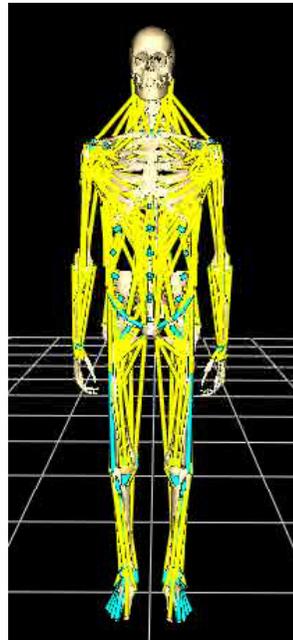
{筋細胞レベルから積み上げた局所3次元骨格筋モデル} + {世界一精細なヒト筋骨格系全身モデル} + {神経細胞レベルからの物質輸送・シグナル伝達モデリング} + {人間の行動予測モデル}

対象とする事象：運動機能障害をもたらす神経疾患，予測型リハビリテーション支援，衝突時の衝撃予測，個人および群集の行動予測など。

from MR images

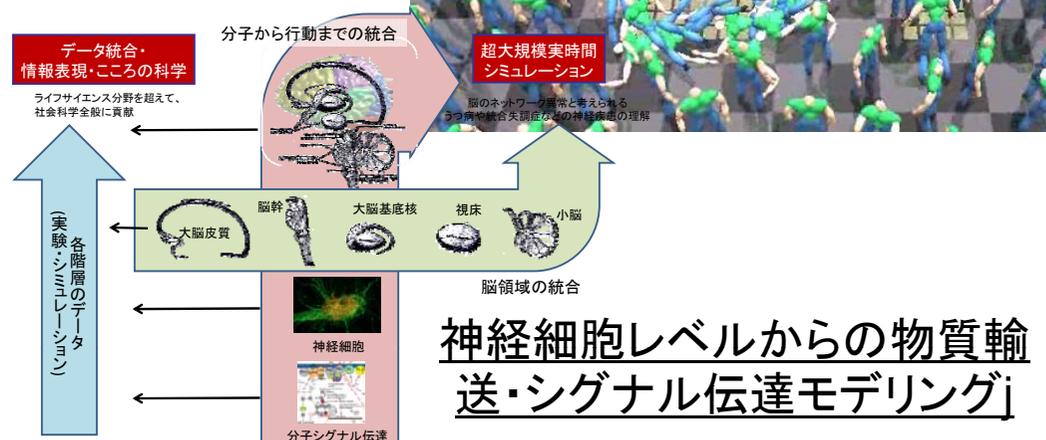
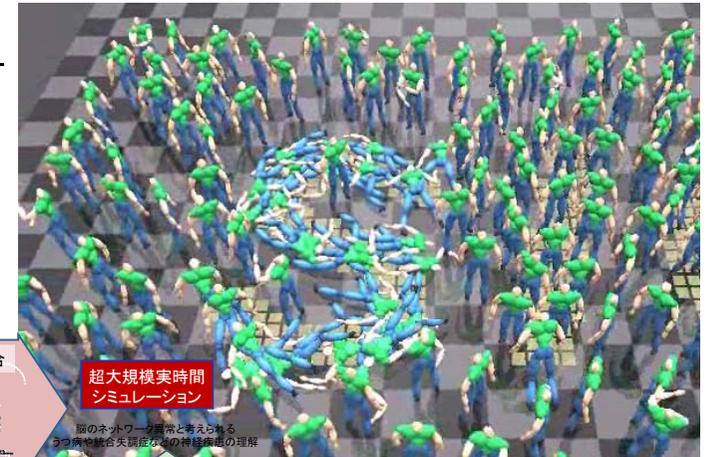


筋繊維レベルからの局所筋骨格シミュレーション



世界一精細な全身筋骨格モデル

群集におけるヒト同士の相互作用のシミュレーション(パニック状態のシミュレーションなど)



# 課題4：大規模生命データ解析

## 目標と期待される成果、波及効果

### 目標

ゲノムを基軸とした大規模生命データ解析による生命プログラムとその多様性の理解



がんや細胞の個性を生命システムとして描出

- 薬効・副作用予測
- 毒性の原因の推定

予測能力をもった生体内分子ネットワークモデルで病態・生命システムを御す

- 新しい診断技術
- 創薬ターゲット発見

病気や生物多様性を理解するための生命科学の再構築

- オーダーメイド投薬
- 予後予測

- ゲノムで環境を解析
- ゲノム情報の産業利用

# 課題4：大規模生命データ解析

## 背景と10年後の世界

### 大規模データ解析で生命科学にパラダイムシフトが起こる

Before 2010

2020

モデル生物・ゲノム地図  
少数サンプル・限られた生命データ

パーソナルゲノム時代  
生命データの精緻化・大規模化

要素還元論的な生命システム・  
病気の理解、及び遺伝子と病  
気の統計的関連付け  
ゲノム革命の第1フェーズ



生体内分子や環境が織りなす時間  
軸・空間軸のある病態・生命システ  
ム、及びその多様性の理解  
ゲノムが社会に融合した新社会が登場

50万円・1週間/HiSeq2000 最先端シーケンサー 1万円・1時間/Silicon Sequencer

1000倍の計算

計算科学・イン  
フォマティクス

生命科学

次世代生命科学

ゲノム エピゲノム トランスクリプトーム プロテオーム メタボローム  
最先端生命データ計測技術による生体分子情報の網羅的解析

次世代シーケンサーの有効活用に端を発し、生命科学の再構築と個別化医療が加速

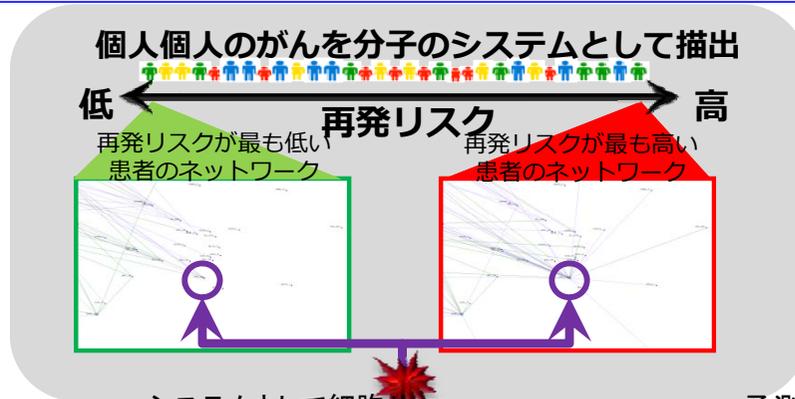
# 課題4: 大規模生命データ解析

# 研究の方法

生命プログラムとその多様性の理解

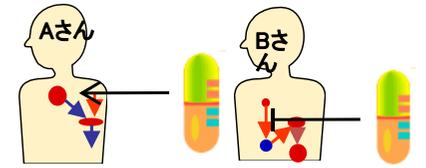


病気や生物多様性を理解するための  
生命科学の再構築



個人個人のがんを分子のシステムとして描出  
再発リスク

システムとして細胞や  
がんの個性を描出



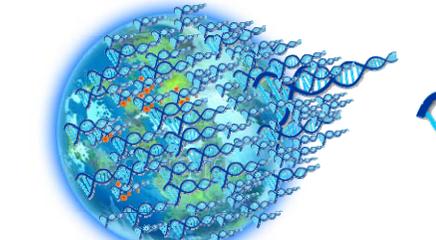
予測能力をもった生体内分子ネットワークモデルで  
病態・生命システムを御す

②ゲノムによる生命プログラムの複雑性・多様性、進化の理解  
・がんゲノム解析  
・比較ゲノム解析  
・メタゲノム解析

③ゲノムを基軸とした生体分子ネットワーク解析の新展開  
・ゲノムとオミックス量的形質を用いた関連解析  
・薬剤応答ネットワーク解析  
・データ同化技術の応用

①「京」に最適化した最先端シーケンサーデータ処理・解析ソフトウェアの整備

De novo Assembly    ChIP-Seq    microRNA-Seq    RNA-Seq    Exome-Seq    Re-sequencing



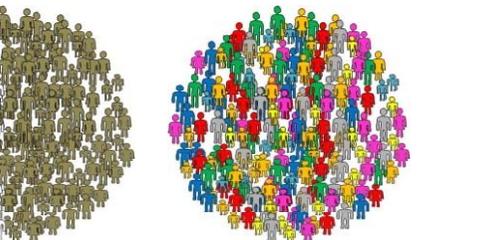
地球規模のゲノム資源



メタゲノム



がんゲノム



パーソナルゲノム

ゲノムの基軸