

文部科学省  
最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用プロジェクト

# 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 - ライフサイエンス分野のグランドチャレンジ -

## 説明資料

平成18年8月  
理化学研究所

# 1. 目的

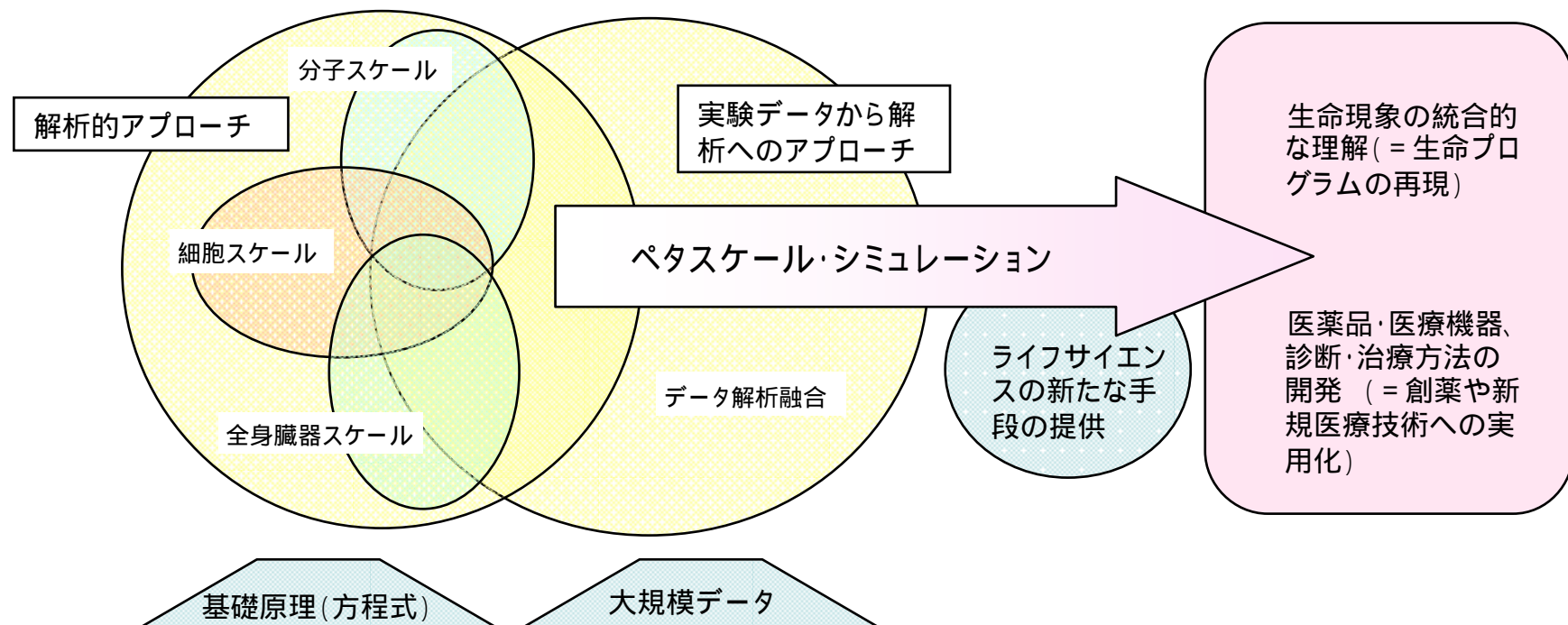
ペタスケールのシミュレーション技術によって、  
ライフサイエンスの諸課題解決にブレークスルーを  
もたらす新たな手段を提供し、

- ・ **生命現象の統合的な理解**  
( = 生命プログラムの再現 )
- ・ **医薬品・医療機器、診断・治療方法の開発**  
( = 創薬や新規医療技術への実用化 )

を目指す。

## 2. 研究開発の概要と達成目標

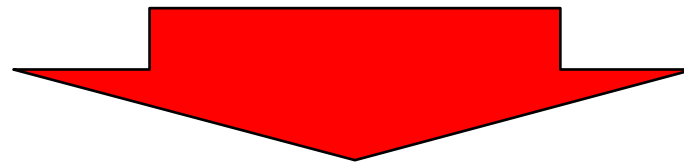
基礎方程式に基づく解析的アプローチと、大量の実験データから未知の法則に迫る実験データから解析へのアプローチにより、異なるスケールの研究と実験データを統合的かつ有機的に結びつけ、ペタスケールという桁違いの性能を持つスーパーコンピュータの性能をフルに発揮し、生体で起こる種々の現象を理解し医療に貢献するためのソフトウェアを開発する。



## 2. 研究開発の概要と達成目標(1)

### (1) 分子スケールシミュレーション

量子化学、分子動力学、粗視化モデルの3階層を統合した生体分子のシミュレーション技術を開発



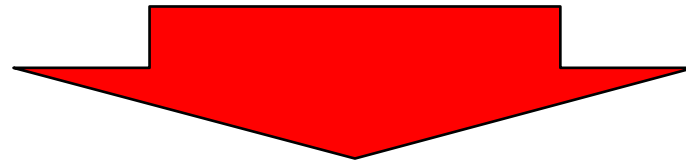
- 生物機能の解明、新規薬剤開発のための「巨大生体分子複合体シミュレーション」の開発

## 2. 研究開発の概要と達成目標(2)

### (2) 細胞スケールシミュレーションの開発

細胞モデルの精緻化、

細胞集団シミュレーション技術の開発等

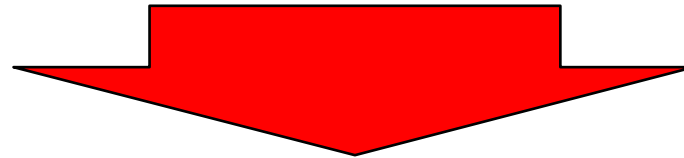


- 新規薬剤開発のための「薬剤反応シミュレーション」
- 脳梗塞等の予防及び治療に資する「血栓形成シミュレーション」

## 2. 研究開発の概要と達成目標(3)

### (3) 臓器全身スケールシミュレーション

筋骨格、種々の臓器、循環器系、神経系等を備えた人体モデル化技術の開発

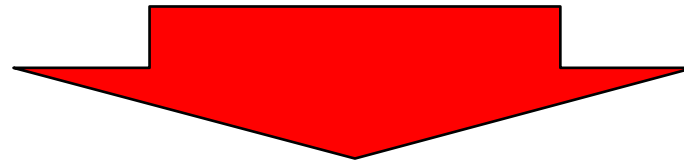


- リハビリや補助具開発のための人体運動シミュレーション
- 超音波伝搬シミュレーションによるHIFU (High Intensity Focused Ultrasonic)癌治療
- 重粒子線による癌治療のための姿勢変化に伴う臓器移動予測
- 脳動脈瘤、心臓冠状動脈や頸動脈の狭窄、深部大静脈血栓症などの疾患の治療、診断支援等

## 2. 研究開発の概要と達成目標(4)

### (4) データ解析融合

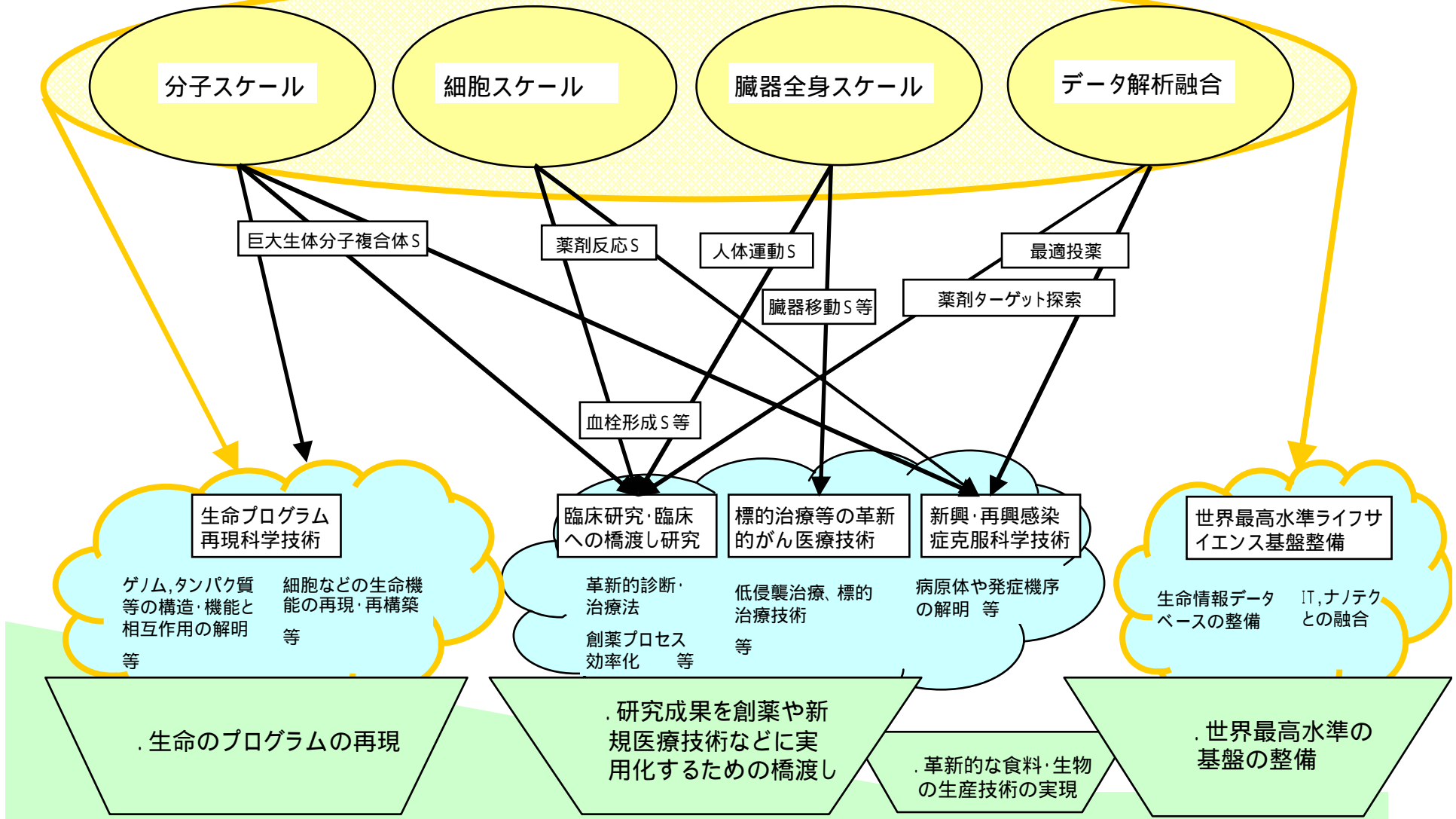
大量のゲノムや遺伝子発現データの解析技術とデータ同化によるデータとシミュレーションモデルの融合技術の開発



- 個人差を考慮した投薬量・最適投与プロセス
- 創薬ターゲット・毒性関与パスウェイ探索法

グランドチャレンジアプリケーション開発とライフサイエンスの戦略的重点課題の関係  
 - 「生命のプログラムの再現」と「創薬や新規医療技術への実用化」 -

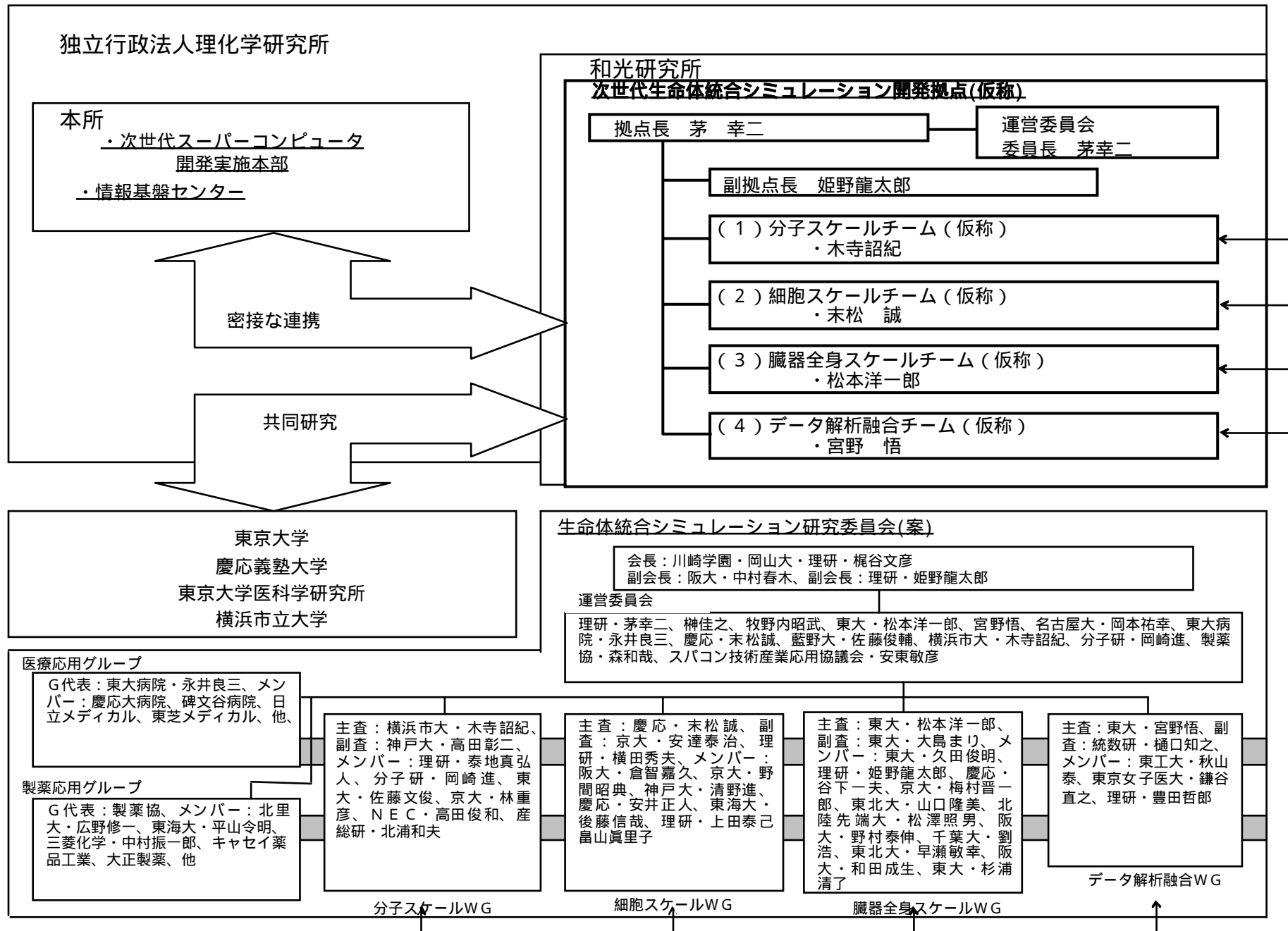
次世代生命体統合シミュレーション





### 3 . 研究開発体制

理化学研究所に「分子スケール」、「細胞スケール」、「臓器全身スケール」及び「データ解析融合」に係る4チームを置き、各チーム内でのマルチフィジックス、マルチスケールのアプリケーション・ソフトウェアの開発を実施するとともに、各チーム間でのさらに範囲の広いマルチスケールも目指す連携開発体制をとる。ソフトウェアの開発環境については理研内の情報基盤センターによるサポートを受け、RSCC(Riken Super Combined Cluster)の2048CPUを使った高並列化や高速化、ベクトル・スカラー・専用計算機を同時に使う連成計算等の開発を行う。開発を進めるに当たっては実験や計測、および既存のソフトウェアを使った研究を進めている大学等との共同研究を活用して研究の拡充等を図る。また、理研内部の次世代スーパーコンピュータ開発実施本部・開発グループの一部の研究者が兼務することで、ハードウェアやライブラリー等の開発などで双方に円滑な情報交換をはかり、それぞれの開発を効果的に進める。(次頁図参照)



## 4 . 国内外の研究開発の現状

- 量子化学、分子動力学の研究は、これまでに国内で高いレベルでの研究開発が行われてきた。しかしながら、それら技術のライフサイエンスへの応用は、質的に高い成果をそれぞれ生んできたものの、それらを担う研究者数の少なさと十分な生物学の実験研究者との協同体制がなかったため、かなり限定的なスケールに止まり、欧米の研究と比して量的な研究規模に大きな差がついている。また、粗視化モデルは、もともと対称性の低い生体系での粗視化の困難さのため、その方向の研究についても限定的な拡がりをもつのみであった。
- ライフサイエンス分野での量子化学、分子動力学、粗視化モデルの研究は、これまでに国内でそれぞれの分野で独立に行われてきた。この研究開発のもとでは、それらを統合的な見地からマルチスケールシミュレーションを目指して改良を加える試みは、国内外で初めてとなる。
- 細胞シミュレーションにおいて、我が国は世界を牽引していると言っても過言ではない。特に代謝物情報を勘案した細胞シミュレーションの開発や網羅的代謝解析技術による新規代謝経路の同定などの領域ではわが国の研究は先導的役割を担っている。しかし、米国では近年この分野に力を入れており、莫大な資金が投入されている。本提案に類似した研究としては、NRCAM(the National Resource for Cell Analysis and Modeling)によるVirtual Cellがあげられる。
- 世界的には、人全体の生理学的な機能を含むシミュレーションを開発しようというフィジオームプロジェクトが進められており、EUやアメリカ、ニュージーランドで予備的な開発が行われている。EUでは製薬企業や医療機器メーカーを巻き込んだ大きなプロジェクトとして計画されている。
- 日本では、これに比類する統一的研究開発としては、理研で生体力学シミュレーション研究プロジェクト、文部科学省のリーディング・プロジェクトである細胞・生体機能シミュレーションがあるだけで、他には個々別々の循環器、呼吸器、筋骨格モデル、神経系モデルの開発として取り組まれてきた。その中でも循環器系シミュレーションモデルが日本では多くの研究者に注目され、ここでも心臓、脳動脈、微小循環、血栓モデルなどが開発されてきた。一方、理研で進められている人体のボクセルモデル開発のようにCT、MRIなどの医療画像を元にセグメンテーションされた高精細のモデル作成も行われている。個別要素を見ると日本の研究レベルは非常に高いが、個々バラバラで、統一的な取り扱いができず、医療応用や機器開発の点で大きな問題となっている。

## 5. 本研究開発の意義等

- 従来個々のシミュレーションの研究開発はバラバラに進められてきた結果、互いに関連する現象の理解が深まらず、波及効果も低いままであった。この研究開発では、個々バラバラであったデータ解析や異なるスケールの研究を、同時に統合的有機的に進めることに最大の意義がある。個々のレベルでのアプリケーションプログラムの改良・開発ではなく、レベル間のプログラム同士の結合により、新しい発展性をもつ応用分野が開かれ、具体的なプログラムの制作により療治療診断分野や創薬分野へ応用する。
- 日本で現在活躍する関係分野の研究者を集め、実験系の研究者や興味を持つ研究者、産業界にいる技術者も自由に集まることのできる開かれた研究会と、実際にソフトウェアを開発するタスクフォースである開発チームとをそれぞれ組織することで、国内の最も優れた研究者の研究を反映しつつ、計画的かつ効果的にソフトウェア開発を進めることとしている。また、ソフトウェア開発において高速化並列化の専門家のいる理研の情報基盤センターが支援し、次世代スーパーコンピュータが実際に使えるようになるまでは情報基盤センターの持つRSCC(Riken Super Combined Cluster)の2048CPUを使って開発を行う。さらに、次世代スーパーコンピュータ開発を進める研究者がこの研究開発に兼務し参加することで、次世代スパコンのハードウェアやライブラリーなどの開発へのフィードバックや、最新の設計情報に基づく高速化を開発の初期から取り込むことができる。
- 加えて、今回の研究開発で最も重要で、かつ、世界中の研究者が求めている、レベル間をつなぐモデル化のため、シミュレーションの研究者だけでなく、理研・播磨研究所・横浜研究所・神戸研究所で培ってきた種々の実験的研究も含め、日本中の研究者を結集して対応する環境と体制を構築することとしている。
- オールジャパン体制で基盤開発研究から応用研究のための支援組織を構築することにより、計画当初の数年で基盤ソフト構築を達成し、肝臓疾患、脳血栓症、心臓疾患(不整脈、虚血性心疾患)、糖尿病などに対する機序の解明と治療のための技術を開発する予定。抗血小板薬、抗糖尿病薬の差別化、血管内インターベンションの設計最適化などを達成してきた有力な研究チームによる支援体制を構築することによって、出口の明確な細胞シミュレーション研究を推進する。これらのグループは細胞機能の個人差を血液試料を用いたin vitro実験で評価可能な系を有しているため、連携研究による精緻なシミュレーションを開発することより、オーダーメイド医療の実現にも貢献することが可能である。

# 6. 研究開発の内容と優位性

## (1) 分子スケールに関する研究

- 研究開発の内容: 環境としての水分子、脂質分子を含んだ数万原子系における電子状態を高速に計算できる量子化学計算ソフトウェアを開発し、酵素における化学反応、エネルギー代謝系の電子移動、プロトン移動、さらには化学反応で駆動されるモータータンパク質の大規模運動などの機序に迫る。電荷移動を含む、より精密な力場のもとで薬剤設計をすることを可能にする。
- 現実の生体系は、長距離の相関を含む協同的運動を特徴とする熱ゆらぎの中にあり、そのような熱ゆらぎと反応系の共役こそが生物機能の最も重要なエッセンスである。そのような系を扱うためには、ポテンシャルエネルギー曲面に代えて、自由エネルギー曲面上の反応経路を同定し、さらに巨大な系の電子状態の時間発展を記述する必要がある。そのために、分子動力学計算との連携をとりながらQM/MM計算による効率よいサンプリングを行うアルゴリズムを開発し、巨大系の電子状態の時間発展を記述するためのより効率的な方法論の開発を行う。
- 生体高分子を水中もしくは細胞膜中の生理条件を満たす環境に配置した原子レベルのモデルを構築し、基質分子との相互作用などによる摂動を加えることで、その応答として起こる過程を分子動力学計算によりシミュレートすることによって、そのタンパク質の分子機能を解明する。
- 既存の分子動力学計算用ソフトウェアの高度並列化により、現状として可能な比較的小さなタンパク質の短時間シミュレーションを、巨大超分子複合体系の $\mu$ 秒オーダーの応答過程のシミュレーションにまで拡張する。さらに、複数の生体高分子が解離状態から複合体形成をする過程(数10万原子系の10 $\mu$ 秒オーダー)、タンパク質が変性状態から生状態に巻き戻るフォールディング過程(数万原子系の100 $\mu$ 秒オーダー)などを課題として取り組むことで、生物学的に重要な系についての問題を解明する。
- 量子化学、粗視化モデルと接続してマルチスケールを実現するため、力場の精密化、長時間現象への外挿などの方法論を構築する。それらの成果をもとに、新たな薬剤開発につながる精密ホモロジーモデリング法、薬剤-タンパク質相互作用、誘導適合の研究を行う。
- 原子レベルでは取り扱い得ない巨大・長時間の細胞生物学的問題をメソスコピックなレベルの分子モデルで扱うことで、時間・空間の情報を持たない細胞生物学の手法に新たな情報をもたらすことを目的とする。
- 分子動力学計算における様々な生物学的課題について、原子レベルのモデルでは実施不可能な巨大システムのシミュレーションを行うために、粗視化モデルを構築する。フォールディングに関しては、既存の粗視化モデルによるシミュレーションソフトウェア(SimFold)の改善で対応可能である。またその延長線上として、モータータンパク質の大域的運動、タンパク質、脂質、核酸をも含んだウイルスの自己組織化、宿主への感染などのウイルス丸ごと規模のシミュレーションを実現するとともに、高度好熱菌などの原子生命体のシミュレーションにより、生命現象の解明に挑む。
- 研究開発の優位性: 分子スケールの研究において、近年、1遺伝子=1生物機能という生物学の枠組みが崩れ、多数の生体分子が時間・空間に特異的にその役割を果たすという描像が一般的になるにつれ、分子という実体に基礎を置く生物学を確立することの必要性が増大してきた。そのような認識のもと、近年の計算科学の成果を基礎にして、次世代スーパーコンピュータという巨大計算機資源を最大限に生かし、計算機中に生体分子を構築してシミュレーションを行うことで、その要請に答えようとする研究である。ここで上げた、量子化学、分子動力学、粗視化モデルの3項目は、分子レベルで考え得るマルチスケールのすべての階層を網羅し、これら3階層が協同した研究こそが、タンパク質に関わる生物機能を解明する最も強力な体制であり、また新規薬剤設計に大きな寄与をすることができるものと期待される。