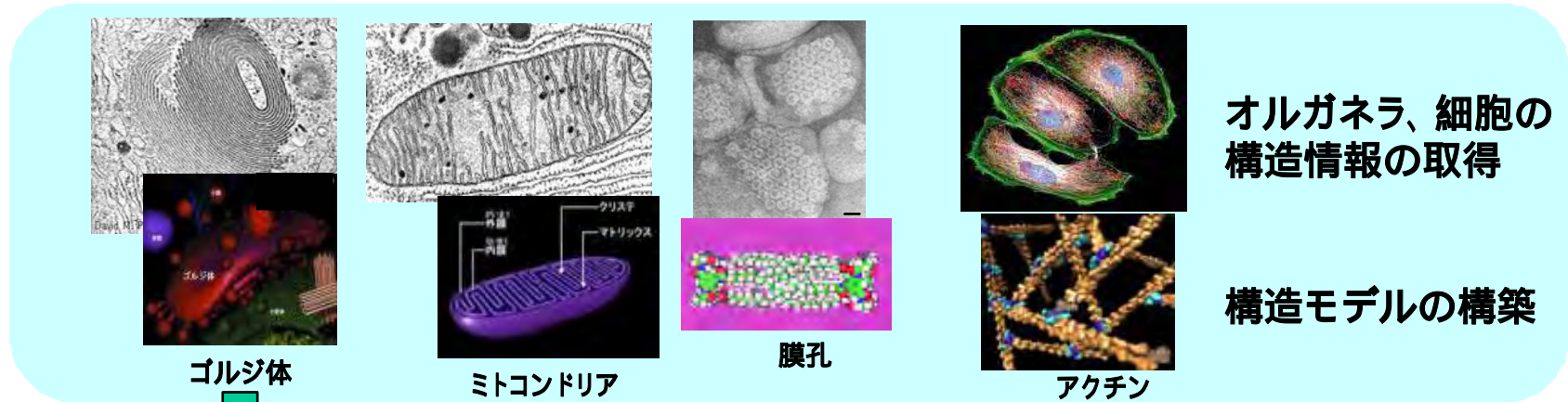


(2) 細胞スケールに関する研究

- 研究開発の内容: 細胞を1つの空間と見なし、その中を均質な物として、生命現象を解明するシミュレーションを実現してきたのに対して、各種シミュレーションを統合するための統合プラットフォームの開発と共に、場を有する細胞モデルを構築する。細胞モデルは、理化学研究所にて開発を進めているライブセルモデルを元に各種分化細胞のモデルを構築する為の基盤ツール(CELL-CAD)を開発する。また、各種測定法により得られる細胞の構造、物質の量・移動の情報を基に細胞モデルを構築する。
- 各種細胞内小器官等の局所の精密構造情報、詳細機能情報などを理研グループに提供する。一方支援研究グループはそれぞれの特性を生かしてCELL-CADシステムを用いた「分化細胞モデル」の応用開発研究を進める。細胞内のエネルギー・酸素代謝のシミュレーションを基に、細胞内の場を考慮したシミュレーションに拡張すると共に、細胞内の物質の存在状況をモデル化する。また、肝細胞を対象に細胞集団を対象とした「小葉シミュレーション」の実現を目指し、臓器内の細胞の位置や極性による代謝特性の違いを勘案した細胞集団シミュレーションの構築を進める。構造生物学情報に基づき細胞膜を介した水・イオンの移動の分子動力学シミュレーション研究を推進し、得られた情報を基にCELL-CADシステムの構築に必要な細胞膜機能の実装を行う。アクアポリンやKチャンネルに細胞内空間で結合している種々のタンパク質の機能を勘案したシミュレーション構築を支援する。また細胞内カルシウムの移動シミュレーション、活動電位や筋収縮のシミュレーションを対象に、細胞内の場を考慮したシミュレーションに拡張する。さらに、複数の細胞が集合した状態での電位分布、収縮について研究を進める。インスリン分泌細胞である細胞を対象にしたシミュレーションを基に、場を考慮したシミュレーションへの拡張を図り、細胞内の分泌小胞の移動、開口分泌についてのシミュレーションを実現する。さらに、複数の細胞への拡張により、薬剤反応についてのシミュレーションの実現を目指す。生化学的要素と流体下の分子機能応答も勘案した血小板凝集シミュレーションを構築し、CELL-CADシステムを応用し、単一血小板の刺激応答による血小板の構造変化、膜上に表出される接着分子などのタンパク機能変化への拡張を行い、得られた情報を勘案して、血栓形成シミュレーションの精緻化を進める。細胞内に生じる力学反応を再現する、アクチンの重合・脱重合のシミュレーションを拡張して、細胞内の場を考慮したシミュレーションの実現を目指す。
- 研究開発の優位性: 細胞スケールでのシミュレーション研究では、基となるシミュレーションでは独自に開発され個々の研究は世界的に評価された物で、その優位性は明らかである。細胞を1つの袋と見なしており、細胞内を均質な物としてとらえている。本研究は、各シミュレーションに場の概念を付加し、細胞内外の濃度分布、反応の場を考慮したシミュレーションに拡張することにより、実際の細胞を反映した不均一な細胞シミュレーションを実現する点に独創性がある。開発中のVCADデータは、工業の分野においてCAD(設計)、CAM(製造)等と同じデータでシームレスに実現することに成功している。既に構造解析、流体解析、鋳造解析と同じVCADデータで解析することに成功している。このVCADデータで記載された、生きている細胞の情報であるライブセルモデルを用いることにより、様々なシミュレーションを同じモデルで実現することを目指している。また、このことより、異なるシミュレーションを統合して異なる事象のシミュレーションを連結して行うことが見込める。このような細胞の統合シミュレーションはこれまでに全く実現されていない。また、本提案は細胞内に限定する物ではなく、複数の細胞に拡張することにより数10細胞の組織レベルへの応用が、細胞内の場の分割数を細かくすれば、分子レベルへの展開も可能である。さらに、場を考慮しないシミュレーションでも、複雑な生命現象に対応するために、大規模な計算コストが必要となっており、パソコンレベルで計算することは困難である。これに加えて、場を考慮したシミュレーションでは、その場毎に、従来のシミュレーションを行う必要がある。一例として、細胞を20nmの分解能で記載した場合、必要な場の数は10億ボクセルであり、これまでの10億倍の計算コストが必要である。さらに、複数のシミュレーションを連結することを考慮すると、膨大な量の計算を処理する仕組みが必要である。VCADデータは並列処理が容易な構造となっている。これまでに、量子化学計算と分子動力学計算においては、国内で独創的で優れた方法論、ソフトウェアが蓄積されてきている。それらの蓄積を最大限生かし、それらを基盤とした新たな方法論、ソフトウェアの開発を目指す。

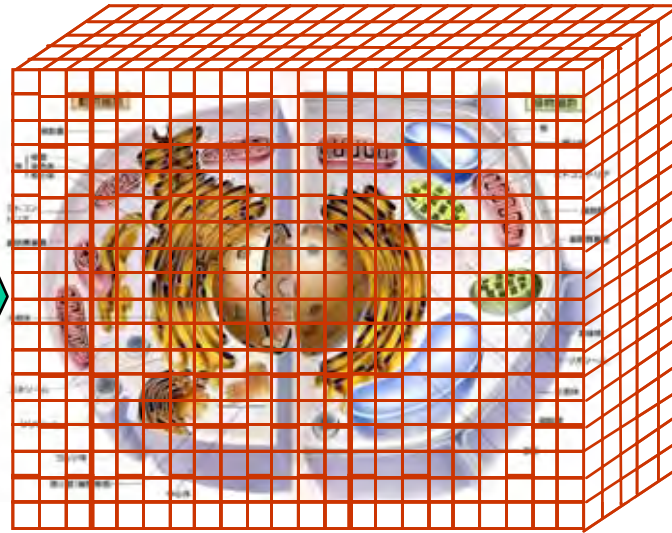
細胞の統一表現空間: Live Cell Model



オルガネラ、細胞の
構造情報の取得

構造モデルの構築

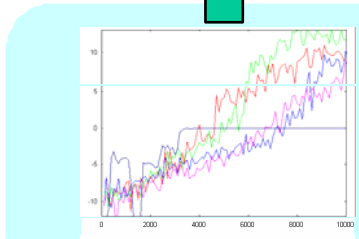
細胞情報の収集
細胞に関する既知の
科学情報の数値化
及び網羅的定量
データの収集と
統一形式による記述



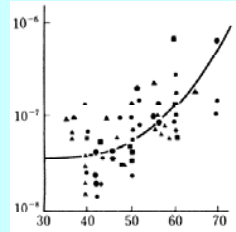
数値細胞モデル

Live Cell Model
癌化細胞: 理化学研究所
生きている細胞の統合表現

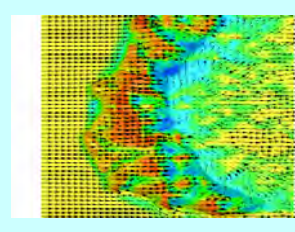
- ・細胞生物学の統合理解のための情報基盤ツール
- ・生命現象の数値モデル
- ・オルガネラシミュレーション
- ・細胞シミュレーション



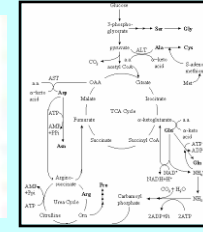
物質の移動速度



拡散係数



オルガネラ速度ベクトル



代謝経路

生物学研究者からの
物質の移動、輸送、
化学合成の数値化

(3) 臓器全身スケールに関する研究

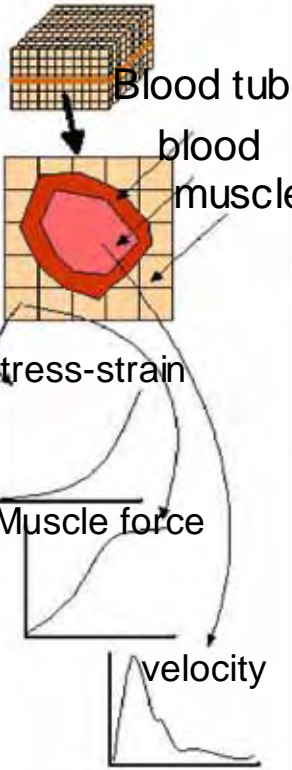
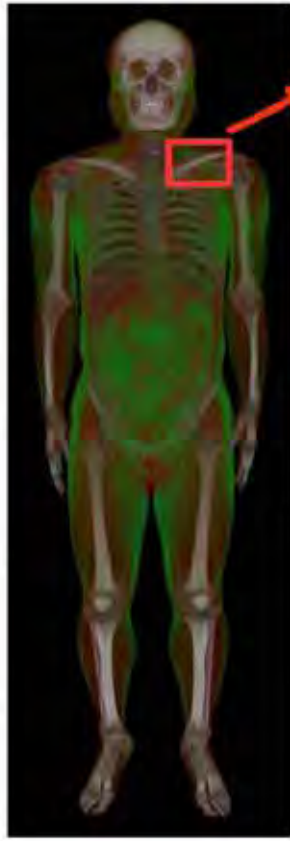
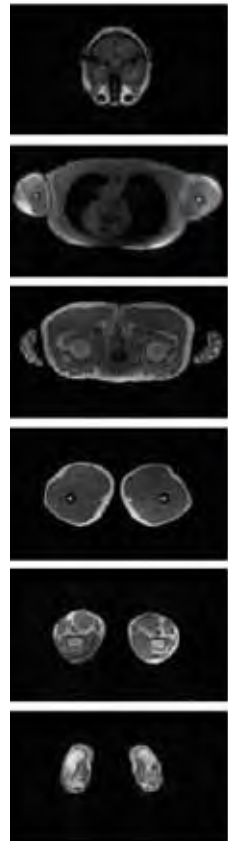
- 研究開発の内容: 筋骨格、種々の臓器、循環器系、呼吸器系、神経系など、全て備えた人体モデルを開発する。個々のコンポーネントを同時に網羅的に開発するのは資金的にも期間的にも実現不可能であるので、全体のモデル化技術開発と、日本人の死因で大きな比重を占める癌の治療と、循環器系疾患に関連するモデル開発の三つに重点を置く。人体モデルはCT、MRI、超音波画像装置を使い、0.3mm程度の高分解能で全身をモデル化して構築する。この際、階層的に分解能が上がるモデル化(既開発のV-CAD人体モデル)を行うことで、興味のある現象や臓器に着目した場合に必要な解像度が得られるものとする。このモデルに既存の構造流体連成解析、超音波伝搬解析の解析モジュールを改良して適用することで、循環器系シミュレーションや超音波を使って癌を焼くHIFU(High Intensity Focused Ultrasound Therapy System)、重イオン粒子線を使った癌治療で問題となる姿勢を変化させたとき癌の体内位置の正確な推定等が可能となる。力を発揮する筋肉のモデル化は心臓のモデルで実績のある筋繊維からのマルチスケールのモデル化を行う。循環器系のシミュレーションでは、この心臓モデル、構造流体連成モデル、微小循環における血球モデル、血栓モデル、DDS(Drug Delivery System)用マイクロカプセルモデルなどを構築し、疾患の発生原因、進行状況の診断、治療法の開発、医療機器の開発を目指す。
- 研究開発の優位性: 臓器全身スケールに関しては、従来、精密なシミュレーションモデルは循環器、呼吸器、筋骨格モデル、神経系モデル、など、個別に取り組みられてきた。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た。一方で、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。今回提案する研究開発では、これらの個別に開発されたシミュレーションモデルを、理研で開発中のV-CAD人体モデルを元に、各種シミュレーションが統一的に取り扱えるようにすることに特徴がある。具体的には心臓のモデルで行われている筋繊維に基づくマイクロモデルから心筋をモデル化する手法を元に、他の筋肉や他の臓器にも拡張することで力学的マルチスケール臓器モデルを作成、オイラー法による構造解析と組み合わせることで、血管と他の臓器、筋肉、骨なども連成した統一的力学シミュレーションを可能とする。これにより、血管狭窄、血栓形成など日本人の死因の上位にある血流に関連した疾患の治療や診断、手術方法の検討に応用するとともに、重イオン粒子を使った癌の放射線治療時に問題となる姿勢変化時の臓器の移動を予測が可能となり、人体の運動に関してはハリバタや補助具の開発にも貢献できると予想している。また、超音波伝搬のモデルを開発し、HIFUによる癌治療につなげる。

臓器全身スケールに関する開発

Medical images

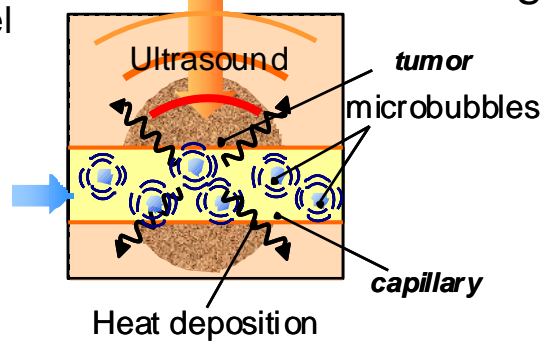
Whole body

Local precise model



Multi physics

Whole body voxel model



Surface model



Cerebral artery model



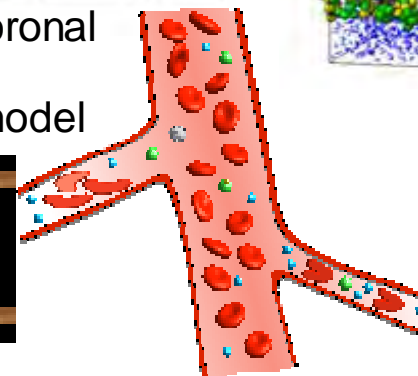
Eyeball model



Leg model

coronal

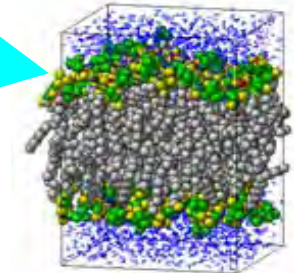
Blood flow model



Heart model



Membrane model



(4) データ解析融合に関する研究

研究開発の内容: データ解析のための統計モデルやシミュレーションモデルなど、生命体に関する様々なモデルが研究されてきているが、現状では、問題の大規模化・複雑化、及び生産されるデータに十分に対応できていない。本研究では、ペタスケール計算の能力を用いて、こうしたモデルに、データの情報を動的かつ適切に取り込むためのデータ同化技術を開発することにより、モデル及びデータ、それぞれ単独では得られない有用な情報を抽出することが可能なデータ駆動型の大規模データ解析及びシミュレーション技術を開発することを目標とする。これにより、ペタスケールデータ解析とシミュレーションの融合に基づく、個人差を考慮した投薬量・最適投与プロセスなどの開発、タンパク質構造や大規模遺伝子ネットワーク推定による創薬ターゲット・毒性関与パスウェイ探索の技術が成果として期待される。シミュレーションモデルと現実データとの乖離を埋める技術として、地球物理の分野で発展してきたデータ同化とよばれる枠組みを用いた研究を進める。また、個々のサブテーマに出現する並列化問題に対してはアーキテクチャとアルゴリズムの観点から、効率的並列化の手法を研究する。

研究開発の優位性: 生物に関しては方程式のはっきりと分かった領域と未知の領域が存在する。分子スケールと全身スケールはそれぞれ支配方程式が分かっているが、細胞スケールでは未知のものが多い。データ解析融合チームはこの方程式が未知であるが、膨大なデータからなんらかの方法で生物で起こっている現象に迫ろうというものである。具体的には、飛躍的に増大しているゲノムや遺伝子発現データをペタスケールで解析する応用技術と、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を図るモデル構築技術にある。これらは、ペタスケールの計算能力があって初めて実現できるものであり、今後の生命科学研究において極めて重要な技術となる。その優位性は、データ同化と呼ばれる枠組みにあり、モデル及びデータ、それぞれ単独では得られない、有用な情報を解析することができる。

データ解析融合の概観

超高次元大規模ヘテロデータ解析技術と生体生命シミュレーションの融合

実験データの飛躍的増大

- ・超高次元化: 遺伝子からエクソンレベルへ
- ・極めてヘテロ: 配列, 構造, ダイナミクス, ...
- ・不観測性: 情報の欠損・欠如

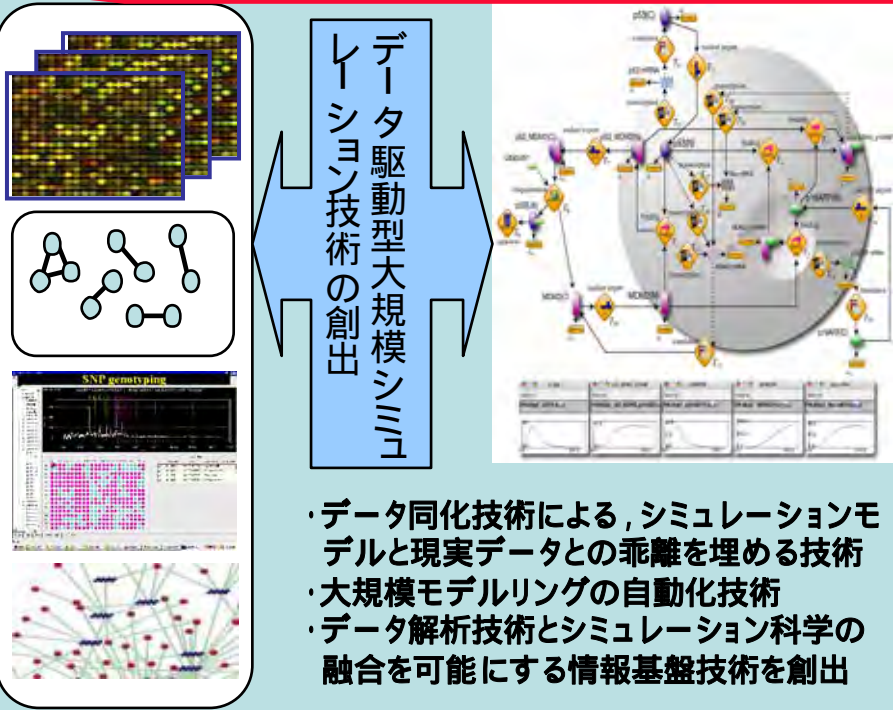
ペタスケール
データ解析技術

機能のモデル化
技術

京速コンピューティング

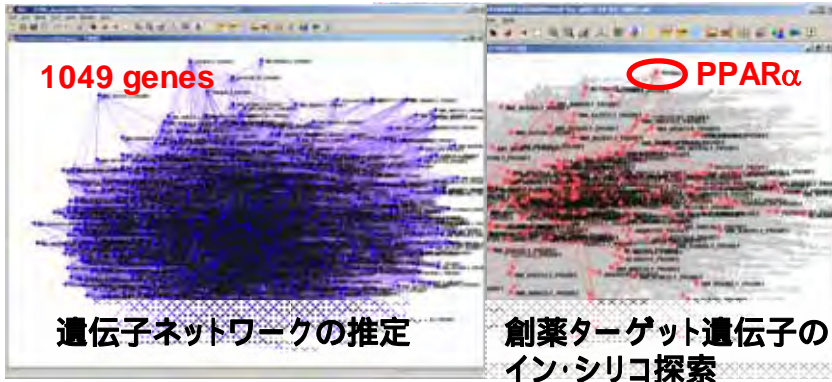
期待される成果

- ・ペタスケールデータ解析による個人差を考慮した投薬量・最適投与プロセスなどの開発
- ・ 10^4 スケール遺伝子ネットワーク推定による創薬ターゲット・毒性関与パスウェイ探索法の開発



データ駆動型大規模シミュレーション技術の創出

- ・データ同化技術による, シミュレーションモデルと現実データとの乖離を埋める技術
- ・大規模モデルリングの自動化技術
- ・データ解析技術とシミュレーション科学の融合を可能にする情報基盤技術を創出



(年次計画)

テーマおよびサブ テーマ	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度
1分子スケールに関する研究	既存ソフトの改良によって、反応と分子運動との共役、薬剤設計。基質結合による構造変化、分子間相互作用、フォールディング等	既存ソフトの改良による薬剤設計・酵素反応、基質結合による構造変化・分子間相互作用、新モデリング法の開発等	既存ソフトの改良による薬剤設計・酵素反応、基質結合による構造変化、分子間相互作用、ロジモデリング法の継続開発等	新規ソフトウェアの開発による高速な方法論の開発、超巨大系・ウイルス丸ごとシミュレーション等。	新規ソフトウェアの開発によるより高速な方法論の開発、超分子複合体・ウイルス丸ごとシミュレーション等	シミュレーションプログラムの改良とテスト	開発された最先端・高性能汎用スーパーコンピュータ上での実行テスト・改良
(2)細胞スケールに関する研究	場（細胞分画の代謝情報、細胞膜を介した水・電解質移動等）を考慮した統合シミュレーションに向けたフォーマットの検討	場を考慮したシミュレーションに向けたフォーマットの開発シミュレータの拡張	細胞CADに関する研究 分化細胞（赤血球細胞等）シミュレータの開発	オルガネラ追加モデルの構築、複数シミュレーション連携、疾患時のシミュレーション開発	複数シミュレーション連携の研究 多細胞モデル、オルガネラ追、肝細胞1細胞シミュレーション等	複数シミュレーション連携に関する研究 改良と高速化、	統合プラットフォームの開発、開発された最先端・高性能汎用スーパーコンピュータ上での実行テスト・改良
(3)臓器全身スケールに関する研究	全身ボクセルデータ作成の高度化。生体内超音波伝播、超音波-マイクロバブル、心臓完全体シミュレータ、心臓全体完全シミュレータ等の研究に着手。	神経・筋・骨格系動態、神経・筋・骨格系動態シミュレーション、姿勢変更時の臓器位置検出シミュレータ等の改良	生体内超音波伝播シミュレータ、超音波-マイクロバブルシミュレータ、超音波診断・治療シミュレータ開発着手	リアルタイム診断・治療システム支援・メソスケール血流循環、全呼吸器系シミュレータ等開発着手	リアルタイム診断・治療システム支援シミュレータ全循環器系の開始、系の接合を開始	リアルタイム診断・治療システム支援シミュレータ等の高度化開発、各系のシミュレータ連結	開発された最先端・高性能汎用スーパーコンピュータ上での実行テスト・改良
(4)データ解析融合に関する研究	既存ソフトの改良により、疾患や薬物反応性などの個人表現型と配列情報を関連、データ同化技術で数十次元モデルの推定技術開発	ペタ級対応のため継続した改良開発、数百次元モデルに対応できるように改良	データ同化技術により、数千次元モデルの自動構築技術開発、ペタスケールデータ解析とモデル構築技術等開発	技術改良により、数万次元モデルへの適用、創薬・毒性関与パスウェイの探索応用技術開発	モデルの自動構築技術継続改良	シミュレーションプログラムの改良とテスト	開発された最先端・高性能汎用スーパーコンピュータ上での実行テスト・改良