

# BioSupercomputing Newsletter

2015.3 Vol.12

## CONTENTS

Open Up SPECIAL TALK 座談会

### 「京」の高度な計算性能を活かした 大規模シミュレーションで細胞内環境における 生体分子機能の再現をめざす

石田 恒 日本原子力研究開発機構/優 乙石 理化学研究所/神谷基司 京都大学  
金田 亮 京都大学/岩本一成 理化学研究所/小甲裕一 横浜市立大学

2

### SCLS Eyes S-cruise ソフトウェア開発の現場から 血小板の活性化反応に着目し 血栓の形成・成長プロセスを再現

島本 憲夫 東京大学大学院

6

ZOOM IN SCLS研究開発に迫る

課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

### QM/MM方法で探る細胞内混雑環境での化学反応

神谷 基司 京都大学大学院

8

課題3 予測医療に向けた階層統合シミュレーション

### 血栓形成の初期過程における血小板凝集の マルチスケールシミュレーション

塩崎 聖治 東海大学

9

課題4 大規模生命データ解析

### がんの進化シミュレーションによる 腫瘍内不均一性生成原理の探索

新井田 厚司 東京大学

10

SCLS Gotcha!

遠隔インタラクティブ講義「計算生命科学の基礎」

11

HPCI活用のための高度化推進

11



## 課題1 細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション

# 「京」の高度な計算性能を活かした 大規模シミュレーションで 細胞内環境における生体分子機能の 再現をめざす

## 分子レベルのシミュレーションから細胞機能に迫り 生命現象の理解と予測につなげたい

「京」の登場によって、これまで計算性能の限界から困難とされていた、実際の細胞内の環境に近い条件下で生体分子の振る舞いを再現する道筋が開かれようとしている。課題1「細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション」(代表：理化学研究所・杉田有治主任研究員)は、分子レベルの計算から、生命現象の理解・予測に向けた「細胞まるごとシミュレーション」の実現をめざす。今回は、そのための要となる細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション研究に取り組む6名の研究者に話を聞いた。

### 緩やかな連携のもと、それぞれの課題にチャレンジ

●みなさんは、現在、課題1でどのような研究に取り組んでおられるのですか。

優 杉田チームは、「京」を用いた大規模な分子動力学計算によって、細胞環境中における生体分子の振る舞いをコンピュータ上に再現することをめざしています。そのなかで、私たちはマイコプラズマというバクテリアをターゲットに、その代謝ネットワークに関わるほぼ全てのタンパク質や代謝物が、現実の細胞内に近い濃度で共存する細胞環境モデルを、原子レベルで作成しました。現在はそのモデルを用いて、全原子分子動力学

シミュレーションを実行しています。細胞内は生体分子が非常に混み合っていて、たくさんのタンパク質や低分子、イオンなどが、満員電車のごった返しています。そうした混雑環境でタンパク質や低分子がどのようなダイナミクスや相互作用を示しているかは、生物学的にも重要な問いですが、実験的に測定が難しく、よく分かっていません。それを解明するのが目標です。

岩本 私たちのチームがやっているのは、細胞内環境を考慮した細胞内のシグナル伝達経路のモデリングとシミュレーションです。細胞は、環境の変化に対し

て適切に応答しています。その応答はシグナル伝達と呼ばれ、その経路は、細胞内の多くのタンパク質同士の化学反応による一連の反応ネットワークです。こうしたシグナル伝達経路は細胞内に数多く存在しています。そのなかでもよく知られているのが、上皮成長因子 (EGF) シグナル伝達経路です。これは、外部からEGFタンパク質の刺激を受けて情報を細胞内に伝達し、細胞の成長や分裂、分化を促す役割を持っています。今、私たちはこの経路のネットワークに関する細胞シミュレーションに取り組んでいます。細胞シミュレーションは、コンピュータ



## 石田 恒

日本原子力研究開発機構  
量子ビーム応用研究センター  
分子シミュレーション研究グループ  
研究副主幹

座談会に参加して、生命現象を扱うスケールの幅広さと階層をつなぐマルチスケールシミュレーションの重要性をあらためて実感しました。同時に、シミュレーション分野の多様な発展を強く感じました。



## 優 乙石

理化学研究所 杉田理論分子科学研究室  
研究員

座談会に参加したメンバー全員が、課題の解明に向けて情熱と使命感を持って研究に取り組んでいることを強く感じました。今後は得られたデータをお互いに有効活用し合いながら、マルチスケールで生命現象の解明に取り組むことが大切だと思います。

## 神谷 基司

京都大学大学院 理学研究科化学専攻  
特定研究員

私が行っている計算は、どちらかという系の大さを控えめにせざるを得ない部分があるので、座談会に参加した方々が「京」で行っている大規模計算に憧れのような気持ちを抱きました。また、実験の方々との協力の大切さについての話に大いに共感しました。



## 金田 亮

京都大学 理学研究科 生物物理学教室  
理論生物物理学分科 特定研究員

みなさんの話を聞いて、自分の研究が他の方々の研究と密接に関連していることを再認識しました。協力関係を深めることによって、他のスケールで得られた知見やデータを活かし、お互いにより効率的に研究が進められるのではないのでしょうか。



## 岩本 一成

理化学研究所 生命システム研究センター  
特別研究員

「京」を有効に活用するためには、並列化に関する知識や、計算機自体の特性をしっかりと把握することが重要であると実感しています。また一方で、今は実験系との連携も大切になっており、実験系の研究者に参加してもらうなどの方策も必要かもしれません。



## 小甲 裕一

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科  
生命医科学専攻 生命情報科学研究室  
博士研究員

座談会に参加された方々の話を聞いて、現在行われている大規模シミュレーションのなかでの自分の研究の位置づけが分かってきました。また、「京」の計算性能を最大限に有効活用していくことを考えると、巨大な系を対象としたシミュレーション研究がますます重要になると実感しました。



上で仮想的に細胞をシミュレーションする方法ですが、私たちの手法の大きな特徴は、「京」の高度な計算性能を活用して、細胞の形や構造物をすべて入れ込み、細胞内のタンパク質の1分子ごとのランダムな動き・衝突・ゆらぎなどをすべて表

現している点です。

**神谷** 細胞内のシグナル伝達は、主に複数のリン酸化酵素のリン酸化反応によって行われます。リン酸化酵素の反応活性は、細胞内のシグナル伝達のカギとなる化学的な過程であり、細胞環境内での反

応活性の分子機構を明らかにすることは、細胞内シグナル伝達の理解と制御に向けた分子論的な基盤を構築する上で重要です。私たちのチームは、そのためにシグナル伝達経路上のリン酸化酵素の反応性解析に関する研究開発を行っています

す。優さんが話されたように、細胞内は非常に混み合った環境です。私たちは、そうした混み合った環境のなかで、どんな化学反応がおきているのか、それは普通の水のなかでおきる反応とどう違うのかを明らかにするために、量子化学計算(QM)と分子力場計算(MM)を結合したQM/MM法を用いて解析を行っています。

**金田** 私たちの研究チームが開発した粗視化分子動力学シミュレーター(CafeMol)を使い、シグナル伝達経路の代表的モデルの1つであるMAPK系のリン酸化カスケード(反応の連鎖)に焦点を当てた研究を行っています。シグナル伝達については岩本さん、神谷さんも話されましたが、哺乳類のMAPK系カスケードでは、外からの刺激を契機に上流のタンパク質MEK1(MAPKK)が、下流のタンパク質ERK2(MAPK)をリン酸化することで活性化し、信号が最終的に核内まで伝達されます。しかし、リン酸化の分子スケールでの動的機構については、未だにその詳細は明らかになっていません。そこで私たちは、すでに構造が分かっているMEKとERKの単体構造を基に、MEK-ERKの複合体構造やその形成ダイナミクスを明らかにしようとしています。さらにもう1つのターゲットは、リン酸化した後に核内に移ったERKタンパクについてです。クロマチン構造が高濃度に存在して

いる核内混み合い環境において、ERKタンパクがどのように挙動するのか、そのダイナミクスを粗視化シミュレーションで明らかにしたいと考えています。

**石田** 私たちが扱っているのはヌクレオソームです。ヒトを含む真核生物のDNAは、ヒストンと呼ばれるタンパク質の芯にDNAが巻きついたヌクレオソームという基本構造を持ち、それがいくつも並んで染色体を形成し、核内にコンパクトに収納されています。このヌクレオソームは、遺伝子制御と深く関わっていて、転写や複製、修復といったDNAの代謝に関係して構造が変化したり、位置を変えたりすることが知られています。このヌクレオソームの運動メカニズムや構造の安定性などを明らかにするため、ヌクレオソームを構成する一般的なカノニカルヒストンと変異体のそれぞれの系について、DNAがどれくらいヒストンに巻きついたり、ほどけたりしているのかを、全原子モデルで計算しています。分かりやすく言うと、DNAをゆっくりと引き剥がすようなシミュレーションを行い、その際の構造分布、専門的な言葉では自由エネルギープロファイルと言いますが、引き剥がれたDNAの自由エネルギーが高いか低いかといったことを「京」を使って計算しています。ヌクレオソームの成分が変わると、剥がれやすさはどのように

違ってくるのか、そうしたところまで全原子レベルで見ていこうとしています。

**小甲** 石田さんが説明されたように、核内DNAはヒストンタンパク質にDNAが巻きついたヌクレオソーム構造を持ち、複数のヌクレオソームが凝集した構造をとっています。私たちの研究室では、この核内DNA結合タンパク質の機能ダイナミクスについて、実験系と連携しながら、分子シミュレーションを用いた研究に取り組んでいます。そのなかで私たちは、粗視化MD-SAXS法のプログラム開発を行ってきました。SAXS(X線小角散乱法)は、溶液中のタンパク質にX線を照射し、その散乱パターンから分子の概形を測定する手法で、ゆらぎを含むタンパク質の構造を見ることができます。一方、MD(分子動力学)シミュレーションは、運動方程式を解くことによって、タンパク質などの生体高分子の挙動を全原子レベルで予測することができます。ただ、ヌクレオソームのような巨大分子の場合は、全原子MDシミュレーションでは計算時間がかかり過ぎるため、1つのアミノ酸を1つの粒子に置き換えた粗視化(CG)MDを用いて構造を予測し、その結果から理論的にSAXSの散乱パターンを計算します。計算結果とSAXSの実験データを比較・検討して、一致すればシミュレーション結果は妥当であると判断できるわけです。

## 夢を持ちながら研究に取り組む

### ●「京」を使った感想はいかがですか。

**石田** 約50万原子からなるヌクレオソームを引き剥がす全原子のシミュレーションで、4,800ノードを使う大きな計算をやっています。計算では、のべ約5,000万原子の振る舞いをシミュレーションしています。やはり「京」でなければこういったシミュレーションは不可能ですし、今までできなかった最先端の計算をやっていることを実感しています。現在、解析中ですが、超大規模系シミュレーションで精度の高い解析をするために必要なことも分かってきました。

**優** マイコプラズマという最も小さなバクテリアでも、代謝ネットワークに関わるタンパク質を現実的な数密度比で全部入れようとすると、最低でも総数は1,500個ほどになってしまいます。通常の実験室レベルでは、大きなタンパク質が1~数個のシミュレーションが一般的ですから、やはり「京」がなければできない研究だと思えます。実際に使用した感想という意味では、ジョブが混んでいるということもありますが、最適なノード数を割り出すのに、少し試行錯誤が必要でした。あまり大きいノード数を確保してし

まうと、待ち時間が非常に長くなったり、逆にあまり小さいノード数では、ジョブはテンポよく入るけれど、その分可能なシミュレーション時間が短くなってしまいます。いちばんバランスのよいノード数を見つけるのに、最初は苦労しました。

**神谷** やはり大きなシステムを扱うためには、「京」は魅力的です。MDについては、優さんのグループでも使われている分子動力学シミュレーター「GENESIS」を私たちが使っています。非常に効率がよく、助かっています。大規模系のMDを高速に流せるというのは、やはり大事な

ことです。QM/MMの方は、流れるようになったものの、インプットがとても複雑になったこともあり、失敗が多いことが課題になっています。また何度もジョブの投入を繰り返さなければいけないため、そのための待ち時間が長いのが辛いところです。

**金田** 核内混み合い環境におけるERKタンパクのダイナミクスを調査する際、私たちは20ヌクレオソームからなるクロマチン構造を系に含めて計算をしています。これは「CafeMol」による粗視化シミュレーションとしては非常に大きな系なので、大規模な計算を効率的かつシステムチックに進める上で、「京」の活用は非常に役立っているという印象を持っています。

**岩本** 私もみなさんと同じで、大きな系を細かい解像度で見ることができなのが、「京」の魅力だと思います。私は細胞全体を扱っています。理想としては、格子サイズをタンパク質1分子の大きさ、5ナノメートルくらいにしたいのですが、一般の研究室にあるようなPCクラスターではメモリが足りません。その点、「京」なら全く問題なく進められます。

**小甲** 私の場合、粗視化シミュレーションなので、計算する系そのものはそれほど大きくないのですが、さまざまな条件を検討するため、1個のヌクレオソームに対して90条件でシミュレーションを行っています。また、粗視化シミュレーションであっても、1回だけでは構造空間を十分に探索することができず、同じ計算を100回くらい繰り返しています。そのためにも、「京」を使うことが非常に重要と感じています。

### ●今後、どのような研究をやっていきたいとお考えですか。

**石田** 私はこれまでに、100万原子を超

えるような生体超高分子系のシミュレーション研究を行ってきました。「京」のような高い計算性能を持つ計算機が開発されて、シミュレーションの精度もかつてに比べて飛躍的に向上しています。そうしたなかで、私はシミュレーション手法に関心を持ちながら、粗視化のよいところと全原子のよいところを上手く結び付けるといった研究をしたいと思っています。また、シミュレーション研究は、最終的には創薬などに結び付けることが課題になるかと思いますが、個人的にはより基盤的な研究をしっかりやっていきたいと考えています。

**優** 私は逆に、医療や創薬の方面に展開していきたいですね。現在取り組んでいる研究は基礎科学的な側面が強いのですが、もちろんそれを大事にしつつも、将来的には、細胞の環境を考慮した創薬プロセスの開発に寄与できればと思っています。今のコンピュータ創薬は、主にタンパク質と薬剤の親和性を見ているのですが、そこに細胞内環境の影響を付加したいのです。例えば細胞内の水は、純水とは粘性や誘電率も違っており、ターゲットと薬剤の結合親和性にも大きな影響を与えていると思っています。こうした知見を集めて、細胞環境の標準モデルができれば、より現実的な創薬プロセスにつながるのではないのでしょうか。

**神谷** 自分の“根っこ”は化学なので、生命科学分野でもその基盤になっている化学反応をきちんと扱っていききたいという気持ちがあります。そうした方向性をめざしながら、創薬などで社会に貢献できればと考えています。

**金田** 私は「CafeMol」の特徴を活かし、より大きな系の振る舞いを粗視化シミュレーションによって再現していきたいと思っています。将来的には「CafeMol」で細胞まるごとシミュレーションも可能に

なると考えています。タンパク質のモデルだけでなく、DNAや脂質のモデルを用いて、「京」のような高い性能の計算機を長時間走らせれば、細胞をまるごと計算することができるはずで。現在の私のメインターゲットはシグナル伝達に関わるタンパク質ですが、今後は、それ以外のDNAや脂質を含む系の研究についても貢献していきたいと考えています。

**岩本** 一言で言うと、私も細胞まるごとシミュレーションを実現させたいと思っています。ただ、私は粗視化シミュレーションではなく、細胞がさまざまな外界からの刺激に応答するために持っている多くのシグナル伝達や代謝といった機能を、全部入れ込んだ細胞まるごとシミュレーションを実現させたいと考えています。2年ほど前に米国の研究グループがマイコプラズマの反応系を全てシミュレーションしたという論文が出ました。大腸菌などでもまるごとシミュレーションの研究が進められています。自分もそちらの方向に進んでいきたいですね。

**小甲** 実験分野の分子生物学者たちと共同研究を行うこともあり、自分たちのシミュレーションによる予測が、実際に実験で正しかったことが分かると、とても嬉しかったりするわけです。そのようなことから、これからも実験の方々との共同研究を大切にしていきたいと考えています。実験を行う分子生物学者たちにとっても、シミュレーションによる知見は非常に有用だと思います。シミュレーションによって実験計画をサポートしていけるような研究もやっていきたいと思っています。



対談後、若い研究者や学生からの質疑応答やフリートークが行われました。詳細は下記URLでご覧いただけます。



## After SPECIAL TALK

●この座談会のロングバージョンは 右記URLでご覧いただけます

<http://www.scls.riken.jp/newsletter/vol.12/openup.html>

# 血小板の活性化反応に着目し 血栓の形成・成長プロセスを 再現

## マルチスケール血栓シミュレータ「EX-THROM」

東京大学大学院工学系研究科 特任研究員 島本 憲夫



課題3「予測医療に向けた階層統合シミュレーション」(代表:東京大学大学院工学系研究科・高木周教授)は、循環器系、筋・骨格系、脳・神経系のシミュレーションを統合し、心臓疾患や運動機能障害などの複雑な発症過程を解明し、最適な個別化医療の支援をめざす。その一環として開発されているのが、マルチスケール血栓シミュレータ「EX-THROM」だ。グランドチャレンジプログラム「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」(~2013年3月)で開発された「ZZ-THROM」(血栓の初期段階を再現)を拡張し、血栓の成長プロセスを再現することを目的としている。その内容や開発取り組みについて話を聞いた。

### 血栓成長でのADP刺激に着目

— 実際に、血栓はどのように形成されるのですか。

**島本** 血栓形成のメカニズムは、血管の損傷に対する防御機能である止血での血液凝固の仕組みと基本的に同じです。血液凝固システムは、生命を維持していくための重要な働きですが、一方で成長した血栓が血液の流れを阻害し、血管をふさいで虚血・梗塞をおこすことがあります。それが血栓症です。血栓の形成で重要な役割を果たすのが、血小板です。何らかのダメージによって血管壁が傷つくと、損傷部位に付着したフォンヴィレブランド因子(vWF)と血小板上のタンパク質GPIIb $\alpha$ が結合し、血小板が血管壁面に粘着します。活性化した血小板上のタンパク質GPIIb/IIIaがvWFやフィブリノーゲンとの結合を介して、次々に他の血小板同士で付着して、血小板が凝集した「血小板血栓」ができます。さらに12種類の血液凝固因子による多段の反応が連鎖して血液凝固が進行していきます。その過程の中で、フィブリン網という網目状の構造が形成され、そこに赤血球などの血球細胞が捕獲されるなどして、血栓はどんどん成長して、安定化した「フィブリン血栓」が形成されていきます。

— 島本さんが開発を進めているEX-THROMとは、どのようなアプリケーションソフトウェアですか。

**島本** グランドチャレンジプログラムで、新しい流体構造連成手法(ZZ-EFSI)に基づく血栓症の初期過程のマルチスケールシミュレータ(ZZ-THROM)が開発され、傷ついた血管壁に血小板が粘着する過程が再現されました。その機能を拡張するかたちで、現在、私たちは粘着した血小板が活性化し、血栓が形成される過程を再現するマルチスケール血栓シミュレータEX-THROMの開発に取り組んでいます。血栓の形成には、数多くの物質がさまざまな段階で複合的に関わっていて、そのプロセスについてはまだ分からない部分もたくさんあります。血栓シミュレータの開発では、細かい反応まで取り込んでいくことが必要ですが、まずはターゲットを絞り込んで、特徴的な血小板の動作を再現するようなフレームをつくり、その上で緻密化を進めていきたいと考えています。

— フレームをつくる上で、重要なターゲットは何ですか。

**島本** 血小板の凝集が進む過程では、血小板表面にある受容体に結合して、血小

板を刺激して活性化を促す、惹起物質が重要な働きをします。その中の一つに、アデノシン二リン酸(ADP)があります。ADPの濃度に応じて、血小板の凝集が進展したり、あるいは凝集が解離していくことが実験から知られています。活性化した血小板からは、濃染顆粒に含まれたADPが放出され、活性化を増幅させるような連鎖反応「ADPポジティブフィードバック機構」が起こります。そこで、私たちは、血小板凝集の過程で非常に重要な役割を果たしているADP刺激による血小板活性化に着目し、そのモデル化を進めています。具体的には、ADPの受容体であるP2Y<sub>12</sub>やP2Y<sub>1</sub>にADPが結合し、活性化反応によって誘発されるGPIIb/IIIaの活性化やADPを放出する動作を再現しています。このモデルを用いて、ADPやvWFやフィブリノーゲンが移流拡散して濃度変化する環境のもとで、血小板表面のP2Y<sub>12</sub>やGPIIb/IIIaの活性化が、時間とともにどのように変化していくかも見たいこうとしています。もちろん、ADP刺激だけで全てがおきるわけではありません。いろいろな物質が複合的に関与するので、それらの効果も加えながら、モデルのさらなる機能拡充を図っていきたいと考えています。

## 血栓治療薬の評価にもつなげていきたい

— モデル化を進める上で大切なことは何ですか。

**島本** 大切なのは、実際に起きている事象の特徴がうまく再現されるかどうかです。関わっている物質がたくさんあるといっても、ただ闇雲に取り込んでしまうと、そこで何が起きているのか分からなくなってしまいます。この点については、血栓症の専門家である東海大学医学部の後藤信哉教授らのご指導をいただいています。ADP刺激と併せて、トロンビン、セロトニン、トロンボキサンA2などの反応も考慮に入れて、実験との整合性がとれるようなモデル作りを進めています。

— モデルを用いて血栓治療薬の評価を行うことも、研究のねらいの1つと聞いています。

**島本** 現在は、ADP受容体のP2Y12をブ

ロックして結合を阻害するクロピドグレルと、血小板同士の結合の役目を果たすGPIIb/IIIaの阻害薬について見ています。

— 「京」を使った成果は、すでに出ているのですか。

**島本** 現在はまだ試験的に計算を行っている段階で、実際に「京」を使って結果を出していくのはこれから先になります。ZZ-THROMで開発された、赤血球を含んだ血流計算と連動する形で、血小板が活性化していく過程の計算を進めて行くこととなります。

— モデルづくりで、最も苦労されたのはどこですか。

**島本** 私はもともと工学系の出身ですので、まずは医学的な知識の理解に苦労しました。また、血栓形成のメカニズムに関しては、まだよく分かっていない部分も多

いので、どのようにモデルの緻密化を進めていくかも難題です。今は、医療の専門家である後藤教授らのチームの実験で得られた知見とフィッティングできるように、常にフィードバックをかけながら、モデルの改善を進めていくことを心掛けています。

— これからの展望をお聞かせください。

**島本** 今は凝集から凝固のステップに入った段階ですが、凝固についても検討を進めているところです。目標は、とにかく血栓の形成過程をうまく再現すること。そして、血栓治療薬の評価にもつなげていきたいと考えています。例えば、血栓形成のどの段階でどれだけ投薬すれば高い治療効果が得られるのかをシミュレーションで明らかにすることができれば、血栓療法への貢献につながるのではないかと考えています。

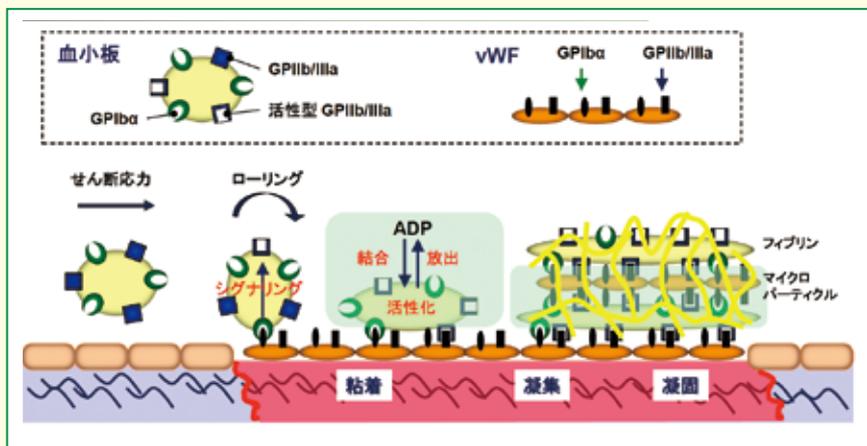


図1：血栓形成のメカニズム。傷ついた血管内皮下のコラーゲンに付着したフォンヴィレブランド因子(vWF)と血小板上のタンパク質GPIbが結合して血小板が粘着。刺激によるシグナル伝達で血小板が活性化してADPなどが放出され、さらなる血小板活性化が引き起こされ、凝集・凝固へと進行する。

池田・丸山編『血小板生物学』(メディカルレビュー社)より改変

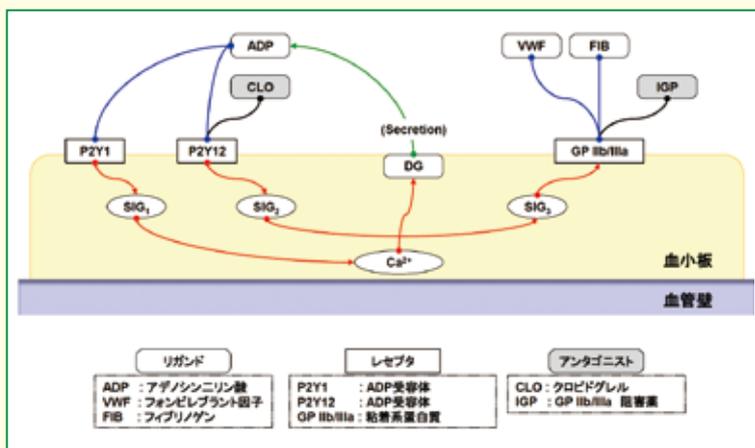


図2：血小板活性化の反応モデル。

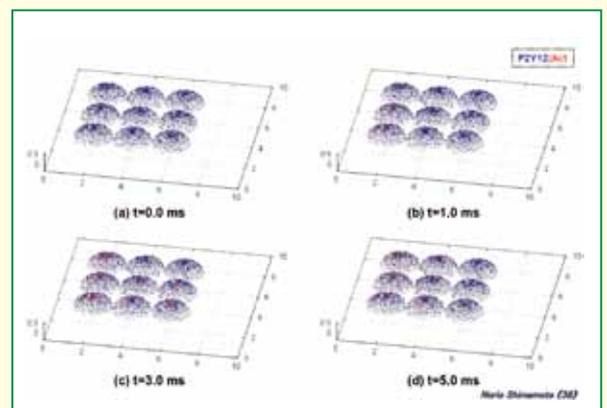


図3：P2Y12活性化の計算結果例。ADPが移流拡散していく時間経過のなかで、血小板表面のP2Y12がADPと結合して非活性状態(黄色)から活性状態(赤色)に変化していく過程を示している。



# QM/MM方法で探る細胞内混雑環境での化学反応

京都大学大学院 理学研究科 化学専攻 理論化学研究室 神谷 基司

生物の体内では、種々の化学反応が絶えず起こっています。生命現象を理解し、さらにその先をめざす上で、そのような化学反応の理解は欠かせないものです。私たちの用いるQM/MM法(量子化学と古典物理学を組み合わせることで、複雑な系での化学反応を高精度に取り扱う方法)はまさに生体系のような複雑な環境における化学反応を理解する上で、非常に大事な方法です。2013年のKarplus、Levitt、Warshel博士らによるノーベル化学賞の受賞はまさにこのQM/MM法の開発を讃えるものであることから、その重要性や今後への期待が感じられます。

さて、このQM/MM法は化学反応を扱う上で優れた方法ではありますが、非常に高い計算能力を必要とするという問題があります。近年発達したコンピュータによって、図1に示すようなタンパク質が一人ぼっちで水に浮かんでいる状況は取り扱えるようになってきていますが、実際の生体内での化学反応を取り扱う上では、まだまだ不十分です。例えば、図2

に示すように、実際の生物の細胞内は他のタンパク質などによって非常に込み入っていて、図1に示すような理想的過ぎる環境とはだいぶ異なりますが、これまでのQM/MM計算では、そのような混雑した細胞環境は全く考慮されていません。また、生物にとって温度はとても大事で繊細な要素であって、本来タンパク質自身も熱ゆらぎによってふらふらとしているはずですが、そのような影響も、実は適切に取り扱うことはできていませんでした。しかし、「京」をはじめとした大規模な計算機によって、図2に示すような環境でのQM/MM計算も可能となり、温度についても近年私たちの研究室で開発された方法(QM/MM RWFE SCF法)などである程度は効率的に取り扱えるようになってきました。図2で示すような、非常に複雑な環境によってものごとがどのように変わるのかについては、正直なところまだ全然と言ってよいほど分からないですし、想像することすら容易ではありませんが、ひとまず、はそれを調べることが



できるようにはなってきました。

今、私たちはRas/GAP複合体という系においてGTP(グアノシン三リン酸; 生物内で機能調整によく用いられている)がGDP(グアノシン二リン酸)に分解する反応を、図2で示したような環境で取り扱っています。このRasとGAPというタンパク質は、ガン化とも関連があるタンパク質でもあって、私たちの生命にも深く関わっています。まだまだ計算は始まったばかりで分からないことだらけですが、より現実的な環境(温度や周囲の混雑)がどのような働きをしているのか、またそれによってものごとがどれほど影響を受けるのか、そのようなことが少しずつ分ってくるようになるでしょう。

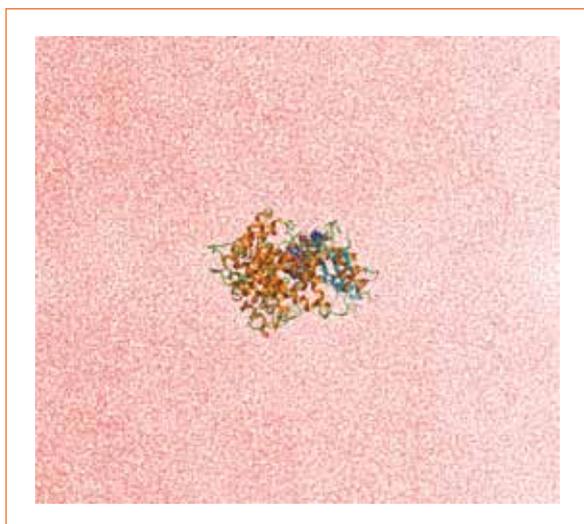


図1：理想的な水中に浮かんだタンパク質 (Ras/GAP複合体) (赤い点は水分子)

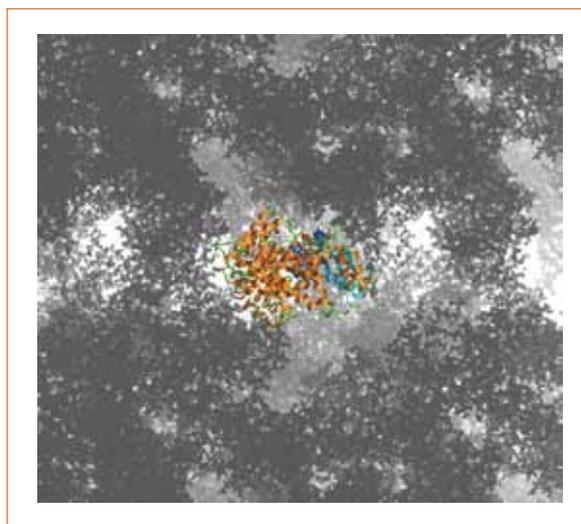
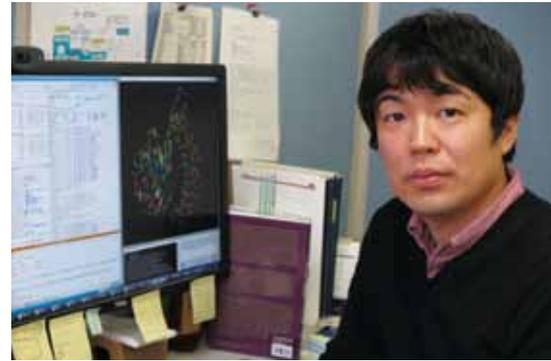


図2：模式的細胞環境にあるRas/GAP複合体 (水分子は省略。灰は別のタンパク質)



# 血栓形成の初期過程における血小板凝集のマルチスケールシミュレーション

東海大学 医学部医学科循環器内科学 塩崎 聖治



ケガなどによって血管が損傷した際、血管の損傷部位に血小板が凝集して、止血を行います。動脈硬化などによって血管の内壁が損傷した際にも血小板は凝集し、血管内に血栓を形成します。この血栓によって引き起こされる血栓症、即ち心筋梗塞や脳梗塞は、日本人の死因の4分の1を占める重要な循環器系疾患です。血小板は、その表面に存在するタンパク質glycoprotein Iba (GPIba)と血管内壁の損傷部に付着しているタンパク質 von Willebrand因子(VWF)との相互作用によって血管内に凝集します。この2つのタンパク質の結合は血小板の接着面に数十個程度形成され、血小板を接着しています。また、より大きなスケールで見ると、血小板の接着には、血液中の赤血球の力学的作用が重要な役割を果たしています。

図1に示しているのは、分子動力学法によって得られたGPIbaとVWFの結合部の構造です。分子動力学法とは、タンパク質分子および水分子を構成する全原子について、ニュートンの運動方程式を解くことによって、各原子の時々刻々の位置

を決定するという方法です。この方法を用いることによって、タンパク質間に働く力、および計算系のポテンシャルエネルギーを求めることができ、一対のタンパク質結合について、その結合形成、切断の反応速度をモデル化することが可能となります。図2に血小板表面の格子モデルを示します。ここでは血小板表面の膜タンパク質の挙動について、モンテカルロ法と呼ばれる統計的な手法を用いて解析を行い、時々刻々のタンパク質結合数および接着力を求めています。血小板表面積の約5分の1に相当する一辺1.5 $\mu\text{m}$ の計算領域中には4,000個のGPIbaが存在し、3,600カ所のVWFとの結合サイトが配置されています。図2の各ドットが1つのGPIba分子を表しています。GPIbaは血小板表面を拡散しているとし、VWFは血管壁に固定されており、VWFと結合を形成しているGPIbaについては、拡散せず、膜上を移動しないとしました。また、VWF近くのGPIbaはある結合速度でVWFとの結合を形成し、結合はある切断速度で切断されるとしました。なお、これ

らの速度としては、分子動力学法からモデル化したモデルを使用することが可能です。ここで求めたタンパク質結合の数及び接着力を有限差分法によるオイラー型流体-超弾性体連成手法に導入することで、赤血球の存在下で血小板が血管壁に吸着する現象を再現することが可能となります<sup>[1]</sup>。

このように、タンパク質スケールから血流スケールまでを繋ぐマルチスケールシミュレーションを行い、血栓形成のメカニズムの解明や、将来的には抗血小板薬の創薬、予測・個別化医療に役立つモデルの構築をめざして研究を進めています。

参考文献:

[1] BioSupercomputing Newsletter, Vol. 7, p. 7.

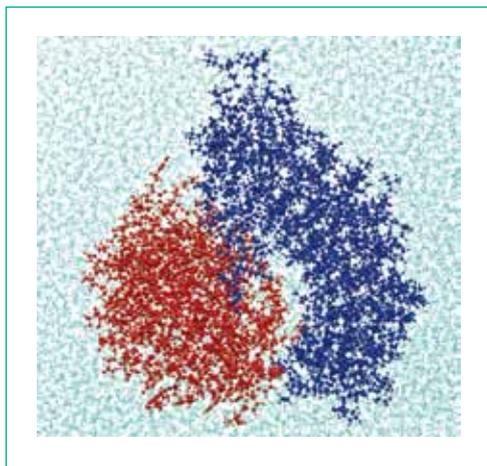


図1：血小板膜タンパク質GPIbaのN末端（青）とVWF A1ドメイン（赤）結合部の構造。

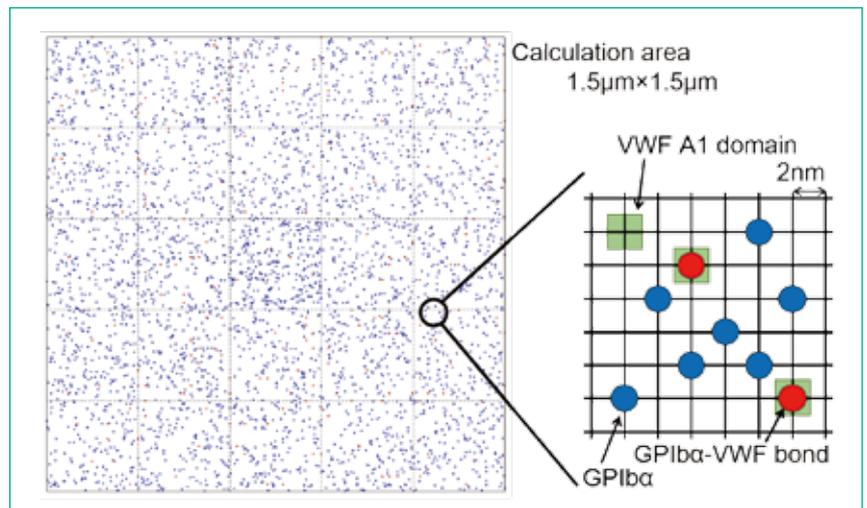


図2：血小板表面格子モデル。赤い点は結合しているGPIba、青い点は結合していないGPIbaで血小板表面を移動する。



# がんの進化シミュレーションによる腫瘍内不均一性生成原理の探索

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 新井田 厚司



がんは、遺伝子変異することで細胞が異常増殖することによって生み出されます。患者さんごとにがんの原因となる遺伝子変異は異なることが知られていますが、さらに一人の患者さんのがんの中にも異なる組み合わせの遺伝子変異を持つ細胞集団が存在することが明らかになっています。この現象は腫瘍内不均一性と呼ばれ、がんの治療抵抗性の一因であると考えられています。例えば、一腫瘍内に多数の治療が効く細胞(A)と少数の治療が効かない細胞(B)が存在する場合、治療を始めるとAが減少することにより腫瘍は一時的に小さくなりますが、やがてBが増殖することにより、がんは再発に至ります。このように腫瘍内不均一性を生み出す原理の解明は、臨床的にも重要な問題です。

私たちは、はじめに九州大学病院別府病院との連携研究により、大腸がんの腫瘍内不均一性を調べました。1つの大腸がんの複数の部位からDNAをサンプリングして、次世代シーケンサーを用いてゲノム解析を行った結果、各部位に共通する遺伝子変異が認められる一方で、各部

位に固有な遺伝子変異が存在し、高い不均一性を生み出していることが明らかになりました。

次に、私たちはこのような腫瘍内不均一性を生み出す原理を解明するために、がんの進化シミュレーションモデル、Branching evolutionary Process (BEP) Modelを構築しました。細胞の中の複数個の遺伝子にランダムに変異を入れながら増殖させていくと、増殖速度を増加させるドライバー変異を蓄積する細胞が選択され、増殖能力の高い細胞集団に進化します。このような進化過程で、条件によっては異なる変異を有する細胞集団に分岐し、不均一性を獲得します。

私たちは「京」を利用して、さまざまな異なる条件でがんの進化シミュレーションを行うことにより、高い不均一性が生み出される条件の網羅的探索を行いました。その結果、高い遺伝子変異率、がん幹細胞の存在を仮定すると、上記の大腸がんの実験結果に見られるような、高い不均一性を有する遺伝子変異パターンが再現できることを見いだし

ました。さらに私たちのシミュレーション結果から、ドライバー遺伝子は全てのがん細胞に共有されている一方で、不均一性を生み出している変異の大部分は、細胞の増殖速度に影響を与えない中立変異であることが示唆されました。

以上、本研究により腫瘍内不均一性を生み出している進化原理の一端が、大腸がんのゲノム解析と「京」を用いたがんの進化シミュレーションにより明らかになりました。今後、本研究に基づいて、がんの治療抵抗性を克服するための治療戦略の確立を試みる予定です。

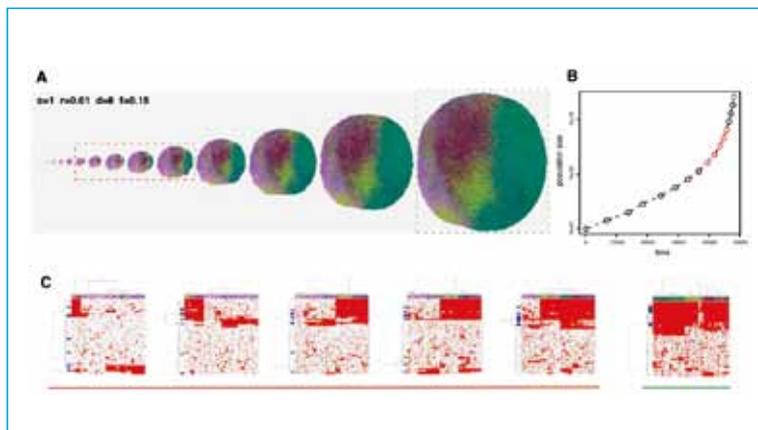


図1：がんの進化のシミュレーションの可視化。(A) 成長するがん (B) 増殖曲線 (C) 遺伝子変異パターン。

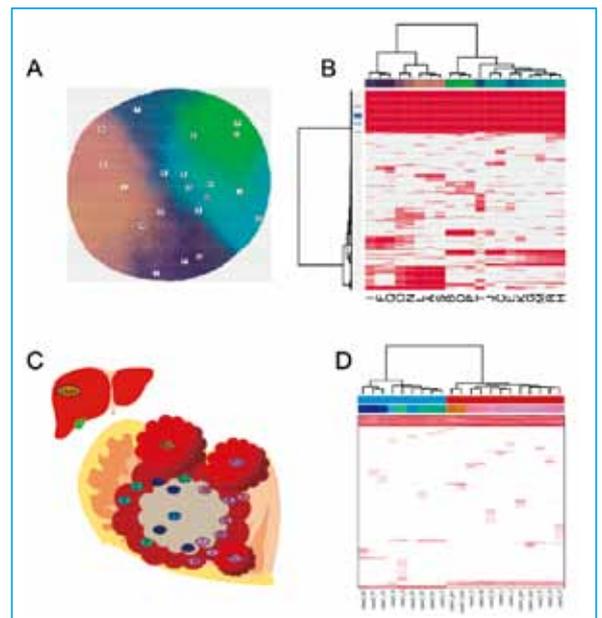


図2：がんの進化シミュレーション(A,B)を呼び大腸がんのゲノム解析(C,D)で得られた不均一性の高い遺伝子変異パターン。





遠隔インタラクティブ講義

## 「計算生命科学の基礎」

生命科学と理工学の接点から社会の応用まで

主催：神戸大学 計算科学教育センター  
共催：理化学研究所 HPCI計算生命科学推進プログラム

生物学、医学・薬学、農学などの生命科学は20世紀後半に飛躍的な発展を遂げ、21世紀は「生命科学の時代」とも言われ、物理、化学の基礎的な理論と共に、世界的に蓄積されている膨大な生命科学データベースを基盤に研究を進めることが求められています。さらに理学、工学の基礎的な理論を生命科学に生かしていく場がますます求められています。

そこでSCLSでは、生命科学と理工学の接点をなす計算生命科学の研究を進めていくための基礎講座として神戸大学計算科学教育センターと連携し、学生、大学院生、社会人を対象とした連続講座を2014年10月より公開しています。

講義は生命科学と理工学の接点から社会への応用まで「ゲノムから見る生命科学」、「タンパク質からみる生命科学」、「医療・創薬における計算生命科学」の3編15回で構成

されており自分のパソコンから気軽に参加することができます。

毎回、大学・企業・各分野で活躍している講師陣が、計算生命科学の概要からデータマイニングの技術や遺伝子発現データベースの紹介、タンパク質の分子動力学シミュレーションの計算手順や解析法、さらに医療や創薬の現場での計算生命科学の研究の現状や将来像について紹介します。

参加登録している聴講生は全国の大学・大学院生や企業の研究者ら約260名です。今後は、聴講生らによる計算生命科学コミュニティを形成し、スーパーコンピュータの聖地・神戸が「計算生命科学の情報発信基地」となり計算生命科学がさらに発展していくものと確信しています。

2014年度の講義は2015年2月3日(火)で終了となりますが、2015年度も開講を予定しております。どうぞご期待ください。



## HPCI活用のための高度化推進

理化学研究所 HPCI計算生命科学推進プログラム  
高度化推進グループ

SCLSの代表機関である理化学研究所 HPCI計算生命科学推進プログラムの高度化推進グループは、神戸市のポートアイランド内に開設された理化学研究所計算科学研究機構に本拠地を置き、各研究課題の円滑な実施を側面から支援するための業務を担当しています。その内容を要約すると、(1) 計算機資源の効率的なマネジメント、(2) 「京」利用に関する研究支援と協力、の2点にまとめられます。(1)については、課題を直接担当する研究者や関連する医療・製薬企業などの関係者が「京」を中心としたHPCIシステムの能力を十全に活かして利用できるよう、これらを補完する目的でSCLS計算機システムと呼ばれる独自の計算機環境を整備・運用しています。その運用方針は運営委員会を設けて検討の上、決定されます。

この環境には利用者の利便性を考慮して公開ソフトも移植されており、多くのユーザーに利用されています。主に「京」での実行に向けた準備作業や、実行後の後処理等に利用されています。(2)については、学会・研究会への参加やインターネット上の各種公開情報を通じて「京」の利用において必要となる高度な並列化技法やプログラミングテクニックといったノウハウの開拓と蓄積に努めると共に、課題担当者を対象にそれらの適用を行い、細胞内シグナル伝達プログラムの並列性能向上などに役立ててきました。また、研究成果の一般への普及を図るため、開発され

たプログラムの利用講習会を適宜実施しています。それ以外にも、HPCI環境を使いこなせる高度な知識と技能をもった人材を養成するため、計算科学研究機構、他の戦略分野、登録機関/HPCI運用事務局等の分野外の組織とも連携し、各種の講習会やセミナーなども開催しています。



mu2lib講習会の様子

## 「マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart」映像公開のお知らせ

スーパーコンピュータ「京」で再現された心臓「マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart」を音楽や効果音などを加え、カメラワークなどのテクニックをふんだんに用いてわかりやすく解説した映像を制作しました。

物理的、生理的に本物の心臓と同じ動きをする人間の心臓をコンピュータ上に再現し、医療現場での応用を目指しています。「京」で血液の流れや血圧、心電図を計算して治療法の詳細な検討や治療後の状態を正確に予測し、心臓の外科手術を仮想的に行うことで最適な手術法を検討することが可能になります。

心臓の拍動や、筋繊維の収縮、サルコメアのミオシン分子の動きをわかりやすく表現し、専門家だけでなく非専門家の方にも伝わる映像になっております。HPCI戦略プログラム 分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」(SCLS)のWebページで配信していますので、ぜひご覧ください。

●公開日：日本語版 平成26年7月11日、英語版10月20日



## SCLS研究紹介パンフレット発行

SCLSでは「細胞内分子ダイナミクスのシミュレーション」、「創薬応用シミュレーション」、「予測医療に向けた階層統合シミュレーション」、「大規模生命データ解析」の4つの研究課題を設定しています。研究紹介パンフレットでは研究活動に取り組む研究者とその研究内容を紹介し、計算生命科学の魅力をお伝えしています。



## Bio Japan 2014 World Business Forum

平成26年10月15日(水)～17日(金)にパシフィコ横浜にてBio Japan 2014が開催されました。SCLSは、昨年度に引き続き理研ブースでパネルを出展し、創薬応用シミュレーションの研究成果や活動概要について紹介をしました。

## 理研一般公開(神戸：計算科学研究機構)

平成26年10月25日(土) 計算科学研究機構・一般公開の「科学の広場」では、「京」を利用している5つの研究機関がさまざまな展示を行いました。SCLSは、全身、臓器、組織、細胞、分子という生物の階層システムについてスパコンの中で再現し、働かせることによって研究を進めています。会場では研究紹介のパネル展示や私たちの体の階層システムについて小さなお子様から大人まで楽しみながら理解できるようにとイラストで紹介したパーパークラフトの体験を行いました。

「科学の広場」以外にも「京」の見学や施設ツアー、研究紹介のミニ講演会もあり、2,500名の方に来場いただきました。



## Information

### 並列配列相同性検索プログラム

### 「GHOST-MP」講習会とSCLS計算機システム(京互換機)を用いた実習を開催

- 日時：2015年3月20日(金) 13:00-16:30
- 場所：産業技術総合研究所 臨海副都心センター 別館8階
- 定員：10名

GHOST-MPIは、高速な配列相同性検索を行うGHOSTXアルゴリズムを、分散メモリシステム向けに並列化したソフトウェアです。次世代シーケンサー等で得られた大量の短い塩基配列またはアミノ酸配列を入力し、アミノ酸配列データベースに対する相同性検索を短時間で実行でき、メタゲノム解析などの用途に適します。講習会では、GHOST-MPのしくみと利用方法を説明し、GHOST-MPを用いたメタゲノムデータ解析の実習を行います。お問い合わせは、scls-mado@riken.jpまで。



文部科学省高性能汎用計算機高度利用事業  
HPCI戦略プログラム 分野1

予測する生命科学・医療  
および創薬基盤

Supercomputational Life Science

HPCI戦略プログラムは、スーパーコンピュータ「京」を中心としたHPCI (High Performance Computing Infrastructure) を最大限に活用することによって、戦略的に取り組むべき5つの研究分野において画期的な成果を産み出し、計算科学技術の飛躍的な発展を目指す文部科学省のプログラムです。「予測する生命科学・医療および創薬基盤」は、理化学研究所を代表機関として、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を目指して研究を実施しています。