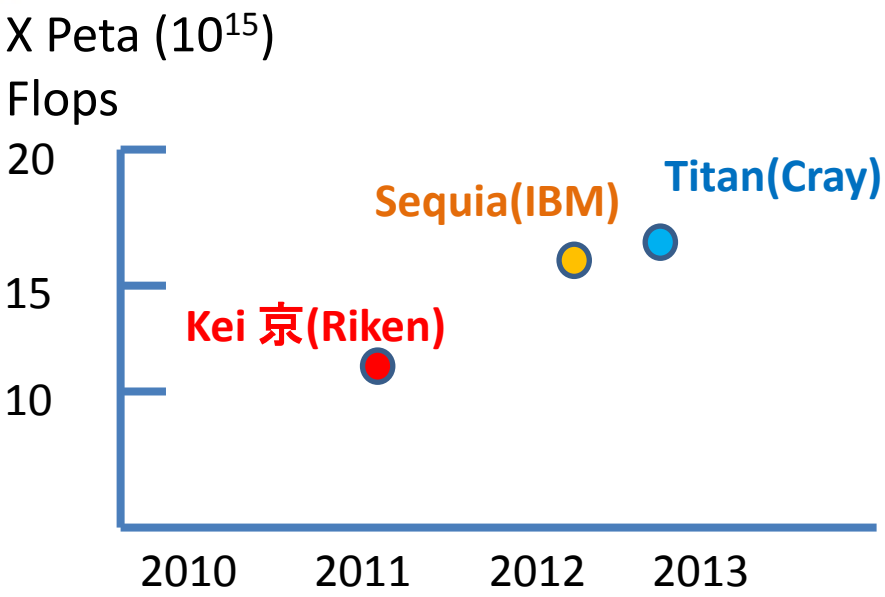
Strategic Programs for Innovative Research

Computational Life Science and Application in Drug Discovery and Medical Development

RIKEN



Kei 京(Riken)

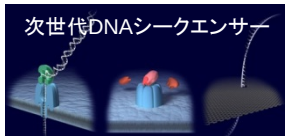
HPCI
(High performance of computer infra)
project

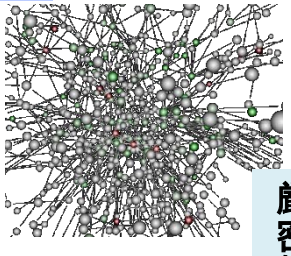
生命科学のパラダイムシフト

分子生物学

パラダイムシフト

生命動態システム科学



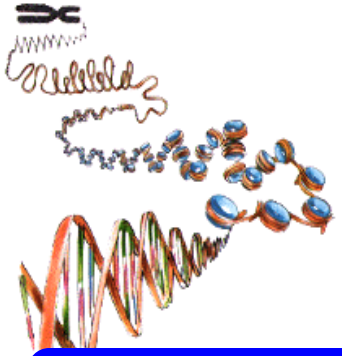


厳密解析

網羅的アプローチ

組合わせ爆発

階層性を持つ複雑動システム



遺伝子操作

生命の原理

“複雑動システムを制御するしくみ”

システム操作
細胞操作

要素の解析
（要素還元的）

動システムの解析
構成論的解析

細胞状態（発生分化、病態など）の予測操作

イノベーション

1細胞診断治療

創薬　　病態予測治療

再生医療　　工学応用

要素反応を対象にした分子ターゲッティングによる操作

●運輸経済指数（5月の貨物輸送）＜1＞

項目		単位	25年5月	前年同月比
自動車	特積み	千トン	5,138	104.3
	一般	〃	―	104.6
宅配貨物	取扱個数	千個	273,725	102.9
普通倉庫	入庫高	千トン	2,294	95.3
	月末残高	〃	4,708	99.6

（注）特積みトラックは大手24社、一般トラックは約1,100社、宅配貨物は17社、倉庫は大手21社。

購読料
半年 21,000円
1年 40,320円
2年 72,000円
3年 99,750円
（消費税込み）

おかげさまで 65ねん

輸送経済
THE YUSO-KEIZAI

第3056号 昭和24年4月23日（第三種郵便物認可）

10/8
平成25年（2013）
（毎週火曜日発行）

発行所 輸送経済新聞社 ©
本社 ☎03（3206）0711代
編集部 ☎03（3206）0713代
営業部 ☎03（3206）0717代
中部支社 ☎052（451）7101代
関西支社 ☎06（6449）5021代
URL:http://www.yuso.co.jp
E-mail:yk@yuso.co.jp
発行者 小平 亨

生物に宿る〝驚異の〟物流機能

物流業界発展のヒント

物資減、過当競争と厳しい環境下にある物流業界がこの先も発展するには何が必要か。細胞の仕組みを三十年間研究し、「細胞内ロジスティクス」を提唱する阪大大学院教授の吉森保氏が挙げるヒントは「協力すること」。全ての生物は「細胞内で高度なロジスティクスを駆使し、細胞内の各所が協力し合うことで、環境変化に適応し生き延びてきた」という。細胞の不思議から、業界が生き抜くすべを読み解く。（丸山 隆彦）

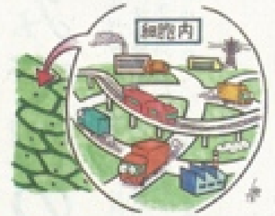
イラスト・松沢 秀和

大阪大学大学院教授 吉森 保氏に聞く

「細胞内ロジスティクス」を提唱する

吉森 保氏（よしもり・たもつ） 昭和33年9月3日生まれ、55歳。大阪府出身。56年阪大理学部生物学科卒、61年阪大大学院医学研究科博士課程中退（医学博士）、平成14年国立遺伝学研究所教授。現在、阪大大学院生命機能研究科・医学系研究科教授。編著に『メンブレントラフィックの奔流―分子から細胞、そして個体へ―』（共立出版）、『オートファジー：生命をささえる細胞の自己分解システム』（化学同人）、他論文多数。平成25年度文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）を受賞。

生き抜くため協力を！



―「細胞内ロジスティクス」とは。

吉森 造語です。私が考えた。「輸送」という言葉だと、A地点からB地点にモノが動くという意味合いだが、「ロジスティクス」（＝3面「ことば 教えて！」を参照）には、マネジメントの概念がある。細胞内にも物資輸送があり、私はこの領域で三十年研究を続けてきた。

―鍵は「マネジメント」。

吉森 細胞は生物の基本単位。そして細胞内で行われる物質の受け渡しの仕方いかんで、人は病気にもなる。病気の解明には、運ぶ物質の量の調整や不良品の見分けをどのように行っているか、明らかにすることが重要。細胞内にトラックや鉄道に当たる輸送手段が存在することや、その動力源が、研究を通じて分かってきた。

細胞内に工場やトラックが

―細胞内にトラック？

吉森 細胞はマイクロメートル（百万分の一㍍）単位の極小世界。内部では数千もの多様なタンパク質や脂質がつくられ、各所に輸送され、最後は消費（分解）される。そこには、人間社会のように工場、発電所、ゴミ処理場などがある。レールのようなものが張り巡らされ、トラックを載せて行き交っている。

―すごい。

吉森 一方で、運ぶ物質の量の調節や不良品の見分けをどうしているのか、さらには、それをどうマネジメントしているのか。その研究はこれからの課題。

―細胞内での「物の動き」は分かってきたが、「輸送情報のやり取り」は今後解明していくと。

物流は社会に不可欠

吉森 むしろ、細胞の仕組みを解明するポイントは輸送情報を示すプロセスにある。どのように細胞内、あるいは細胞の外側と情報のやり取りを調整しているのか。

全体調整機能は「神様」の業

―どんな情報のやり取りが？

吉森 一番複雑なのが人間の細胞。配送センターのようなものも存在して、工場でつくった物資をいったんそこに運んで梱包し、方面別に仕分けして配送している。この時、物資の種類に合わせて、行き先と量、タイミングなどが厳密に決められている。となれば、的を射た表現は「ロジスティクス」しかあり得な

東日本大震災被災者の方々へ心よりお見舞い申し上

今週の紙面

Press man: How is transportation of vesicles in cell controlled?
Prof. Yoshimori: No idea. If I had to answer, it would be done **by God.**

輸送システム全体の制御

神

人間

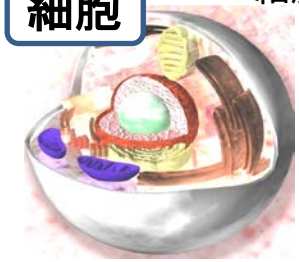
個々の輸送
（要素過程）

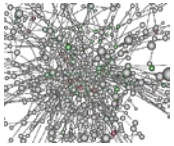
複雑動システムのゆらぎ制御、細胞操作（脳、情報科学との融合）

細胞は細胞の研究だけでは理解できない？

1ピコワット **細胞** | **脳** 1ワット | **情報ネットワーク**

原子
ネットワーク





遺伝子発現
ネットワーク

膨大な組み合わせ

超大自由度（組み合わせ爆発）

⇩

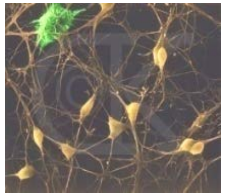
自発ゆらぎで小自由度（状態、アトラクター）への自律的落とし込み

状態（アトラクター）間のゆらぎ探索

状況にマッチした状態（アトラクター）の選択

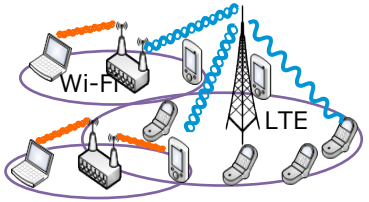
状態（アトラクター）の決定

生物の原理（*ゆらぎ制御*）



複雑動
ネットワーク

140億の神経細胞結合の組み合わせ（ほぼ無限大）



複雑化により10年後には
原子力発電機10基以上必要

厳密制御の破綻

活動パターンから状態、意図のデコーディングとそのゆらぎ観測に成功！

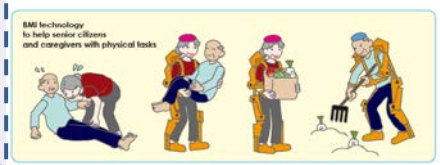
生物の原理
（*ゆらぎ制御*）の応用

$$\frac{d}{dt}x = f(x)\cdot activity + \eta$$

状態　系　状態の良さ　ゆらぎ

ゆらぎ方程式

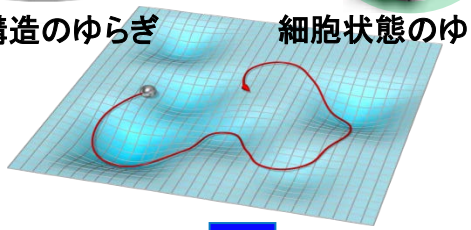
脳のゆらぎを制御してアトラクターの選択を操作 ➡運動など機能障害のリハビリに成功



電力消費千分の1、
故障、変動に10倍以上頑強
（シミュレーションで検証
企業とテストベッドで
実用試験へ）

分子構造のゆらぎ

細胞状態のゆらぎ



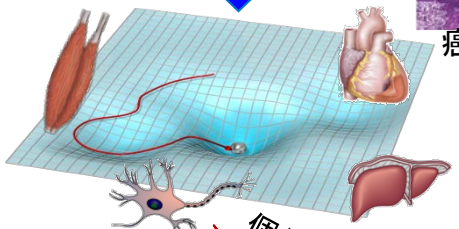
環境に応じた
細胞シグナリング、
細胞運命の決定

成長 分化、発生

異常

薬剤
耐性菌

癌

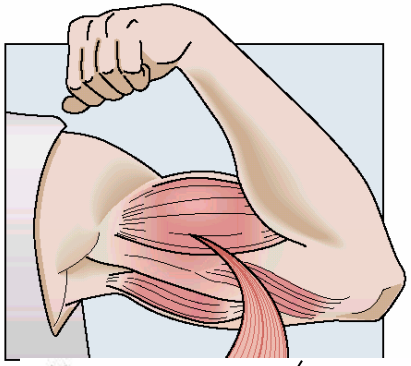


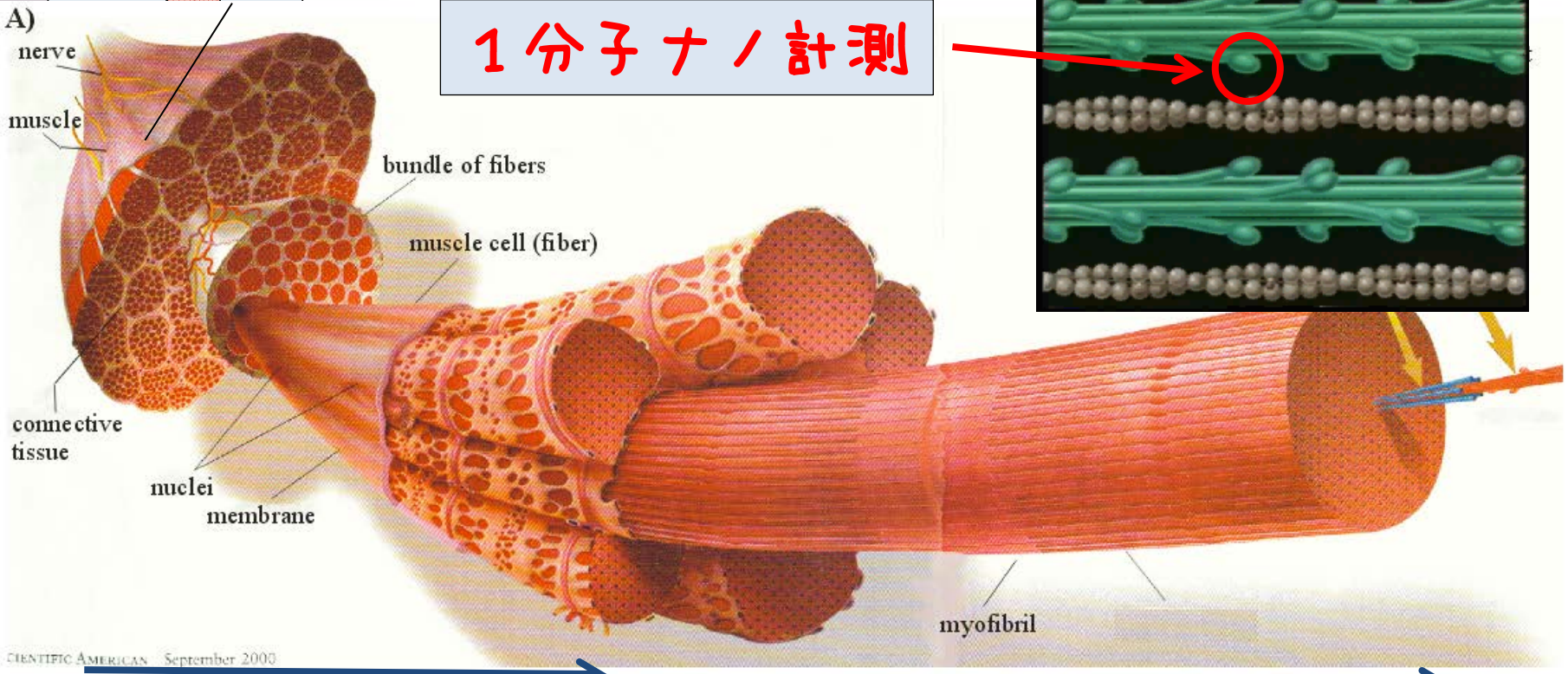
個体操作

QBiC

脳情報通信融合研究
センター

筋肉で働く
分子モーターのしくみ





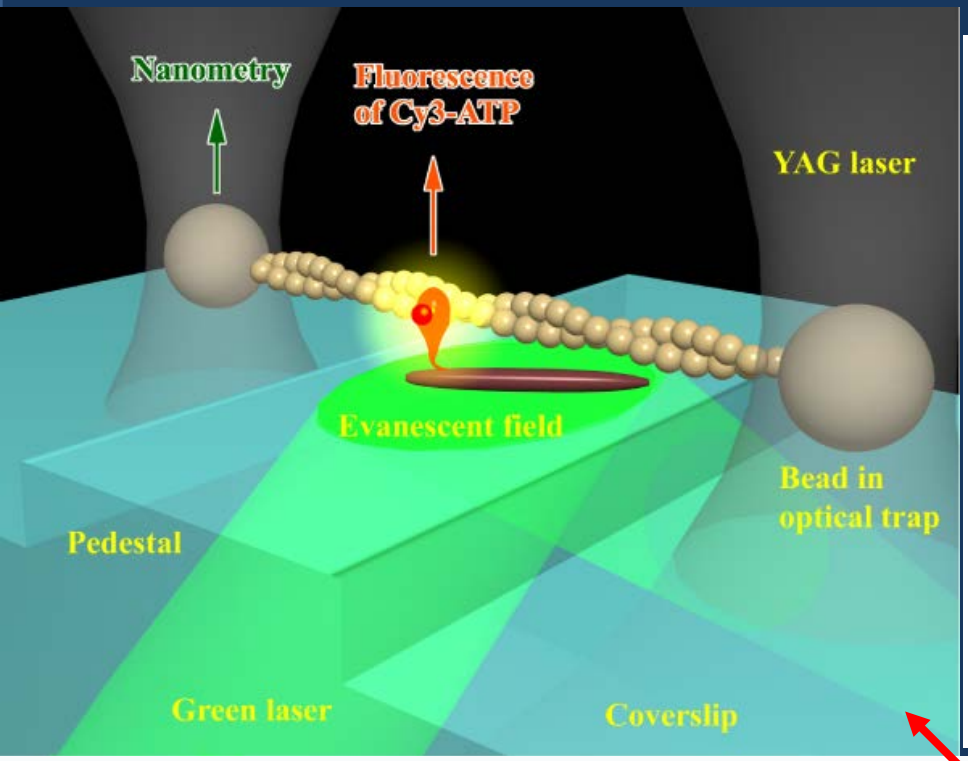
１分子ナノ計測

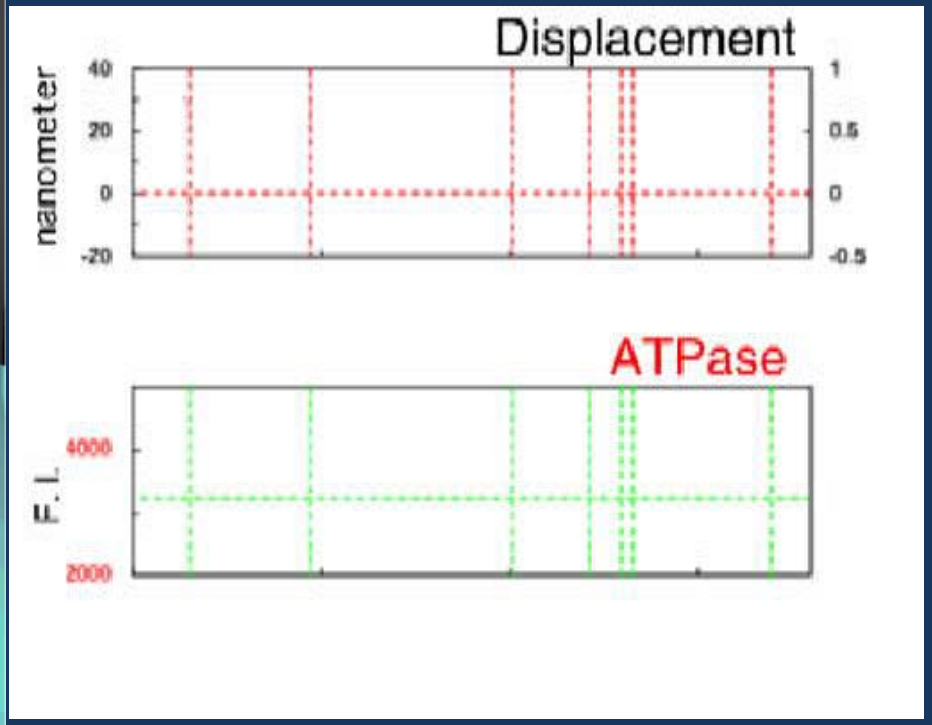
組織（センチ）

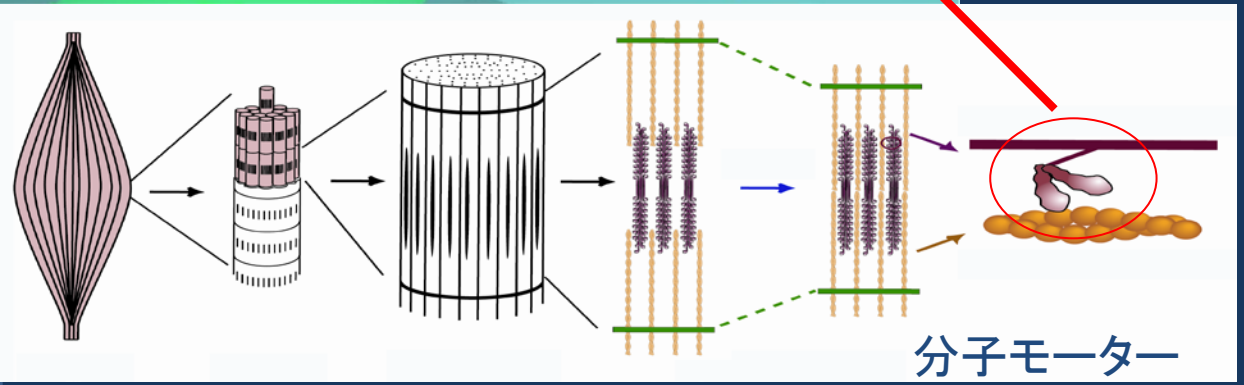
細胞（ミクロン）

分子（ナノ）
10億分の1m

Simultaneous observation of single ATP turnovers and mechanical steps



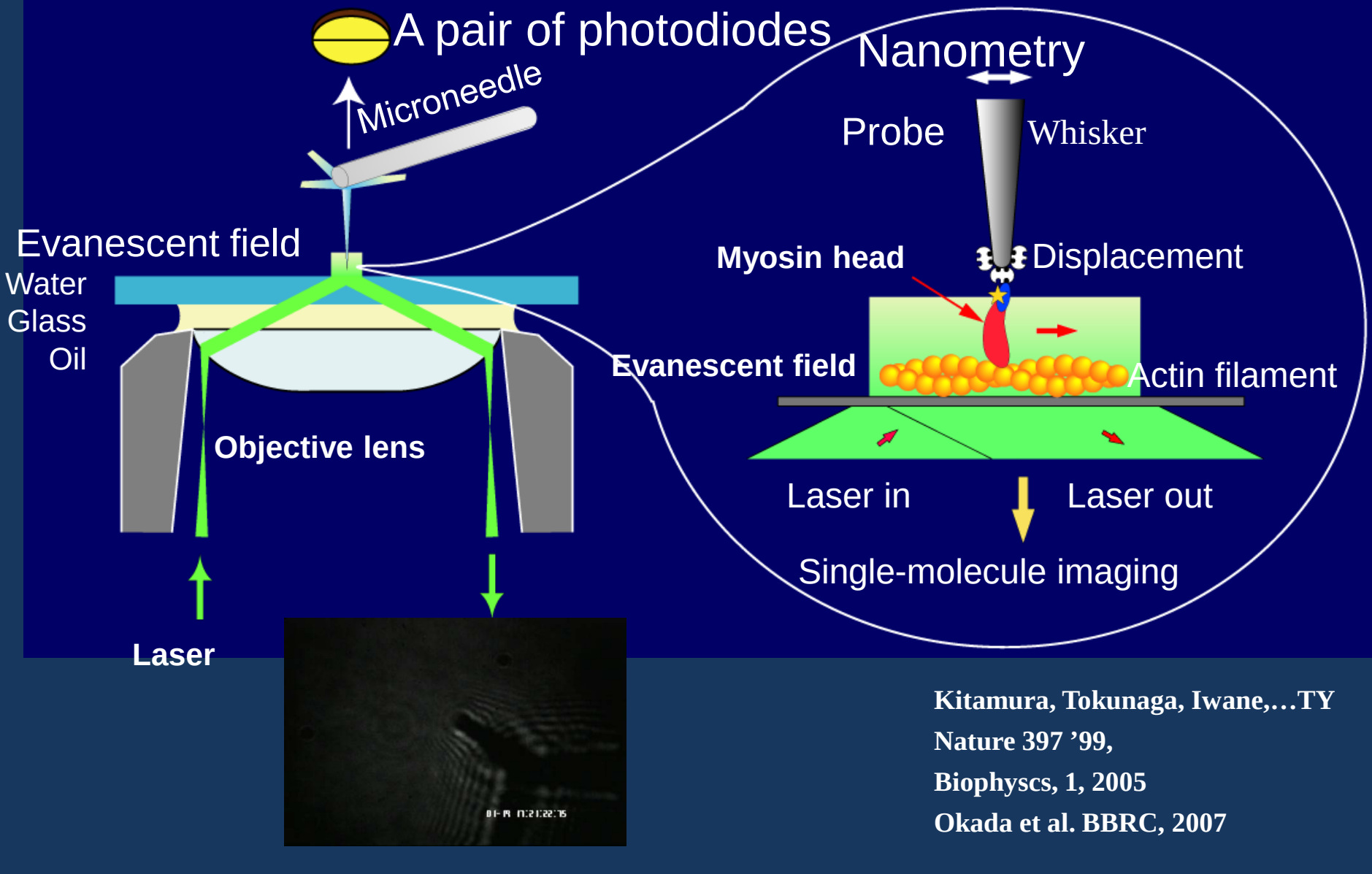




Too rapid to be observed by optical trap nanometry

Ishijima, et al. Cell 92 (1998)

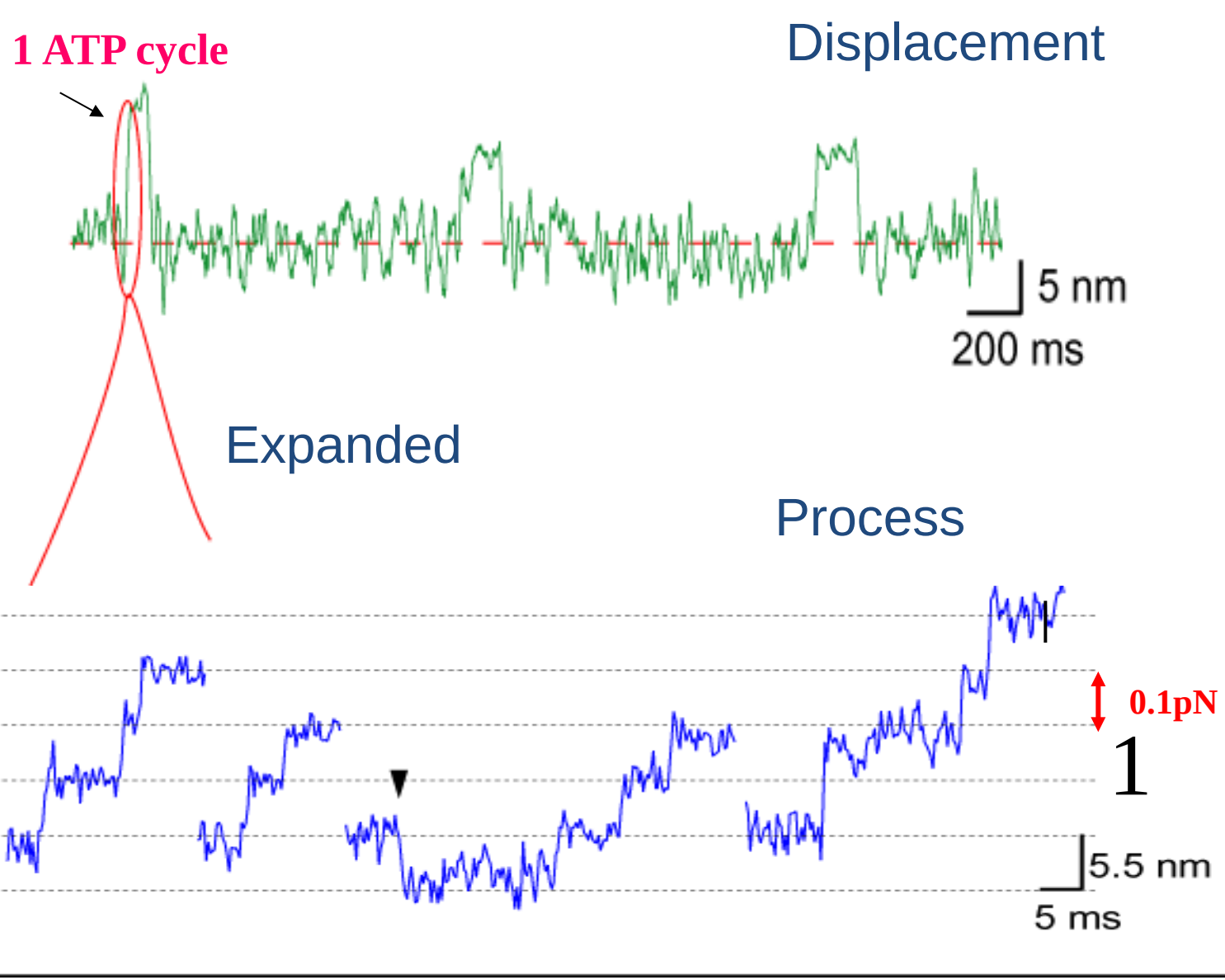
Detection of substeps by scanning nanometry



Images of single myosin heads

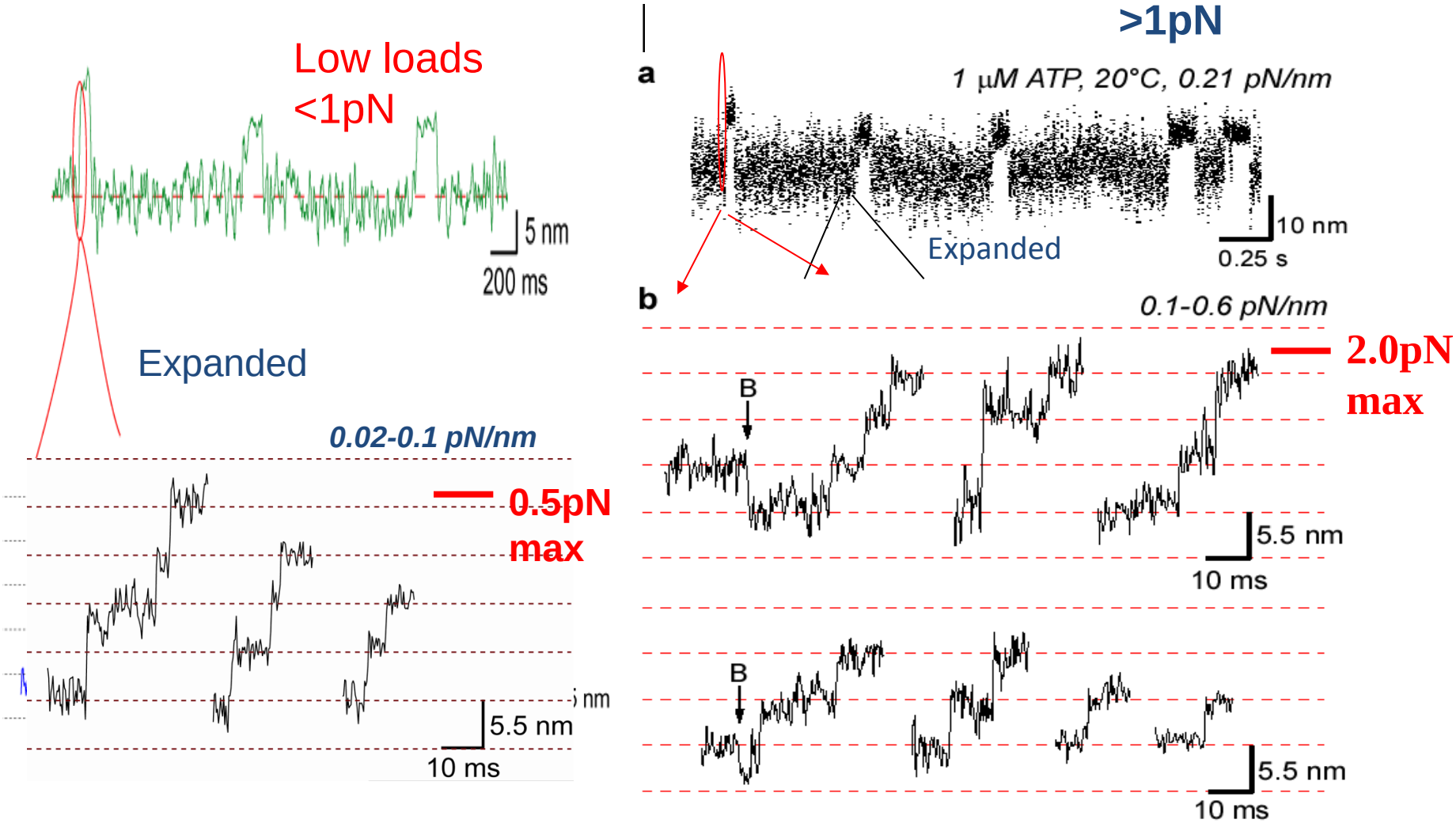
Kitamura, Tokunaga, Iwane,…TY
Nature 397 ’99,
Biophyscs, 1, 2005
Okada et al. BBRC, 2007

Substeps in raising phases of displacements



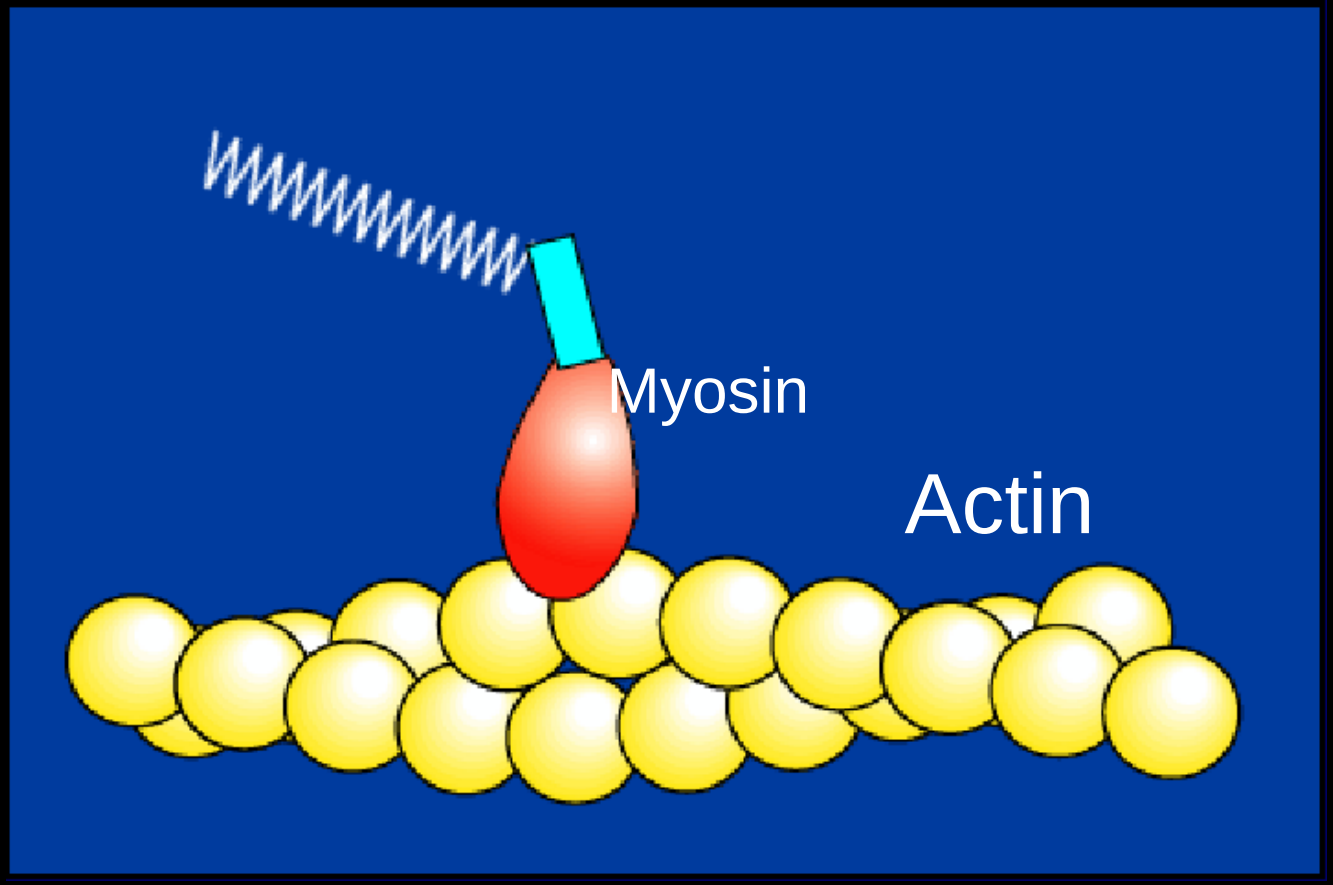
Load dependence of substeps

Kitamura, Tokunaga, Iwane…TY, Biophysics 1 (2005)



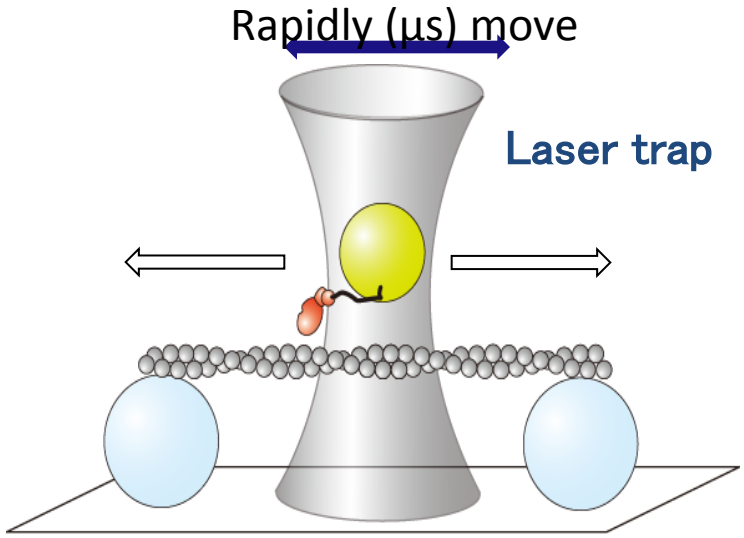
The stepsize (5.5nm) is unchanged but the dwell time increases and the number of backward steps increases .

ミオシンのブラウンステップ

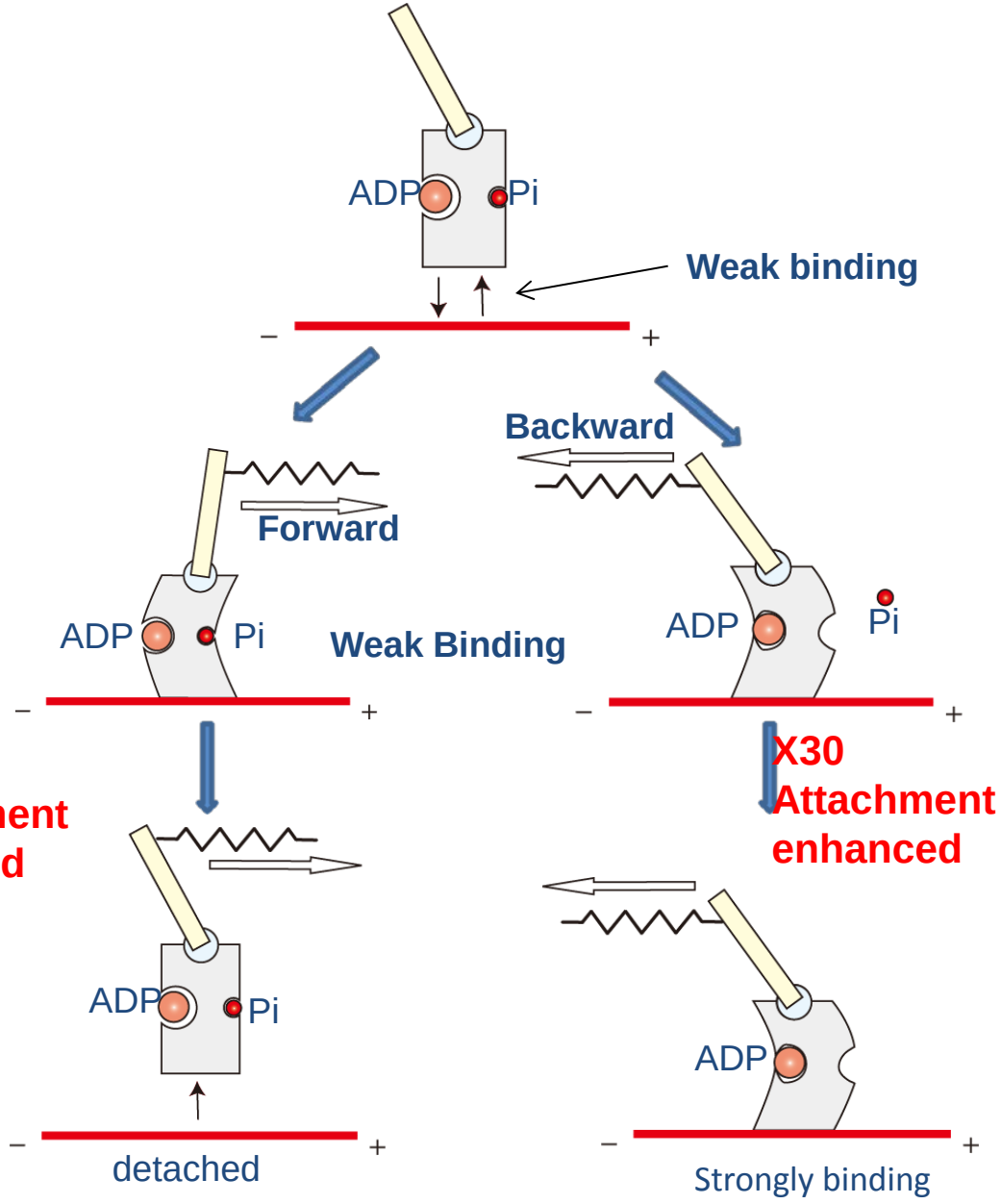


Kitamura, Tokunaga, Iwane, et al
Nature 397 ’99,
Biophyscs, 1, 2006

ミオシンはストレインセンサーで一方向を選択



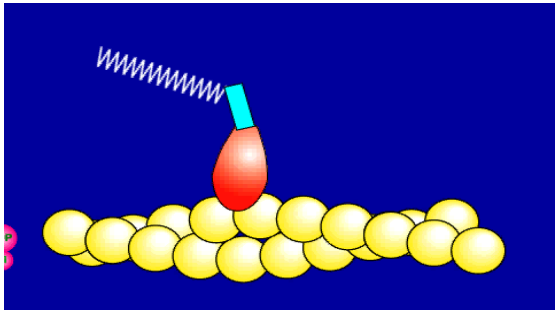
Myosin has a strain sensor

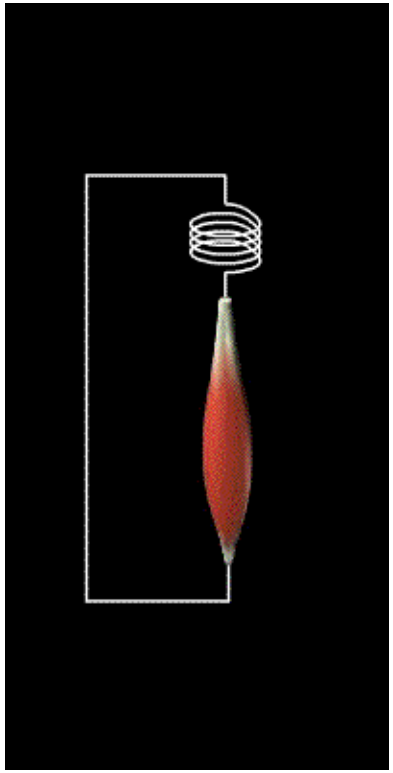


Iwaki et al. Nature Chem. Biol. 2009
Nishikawa et al. Cell 2010

分子から筋肉へ

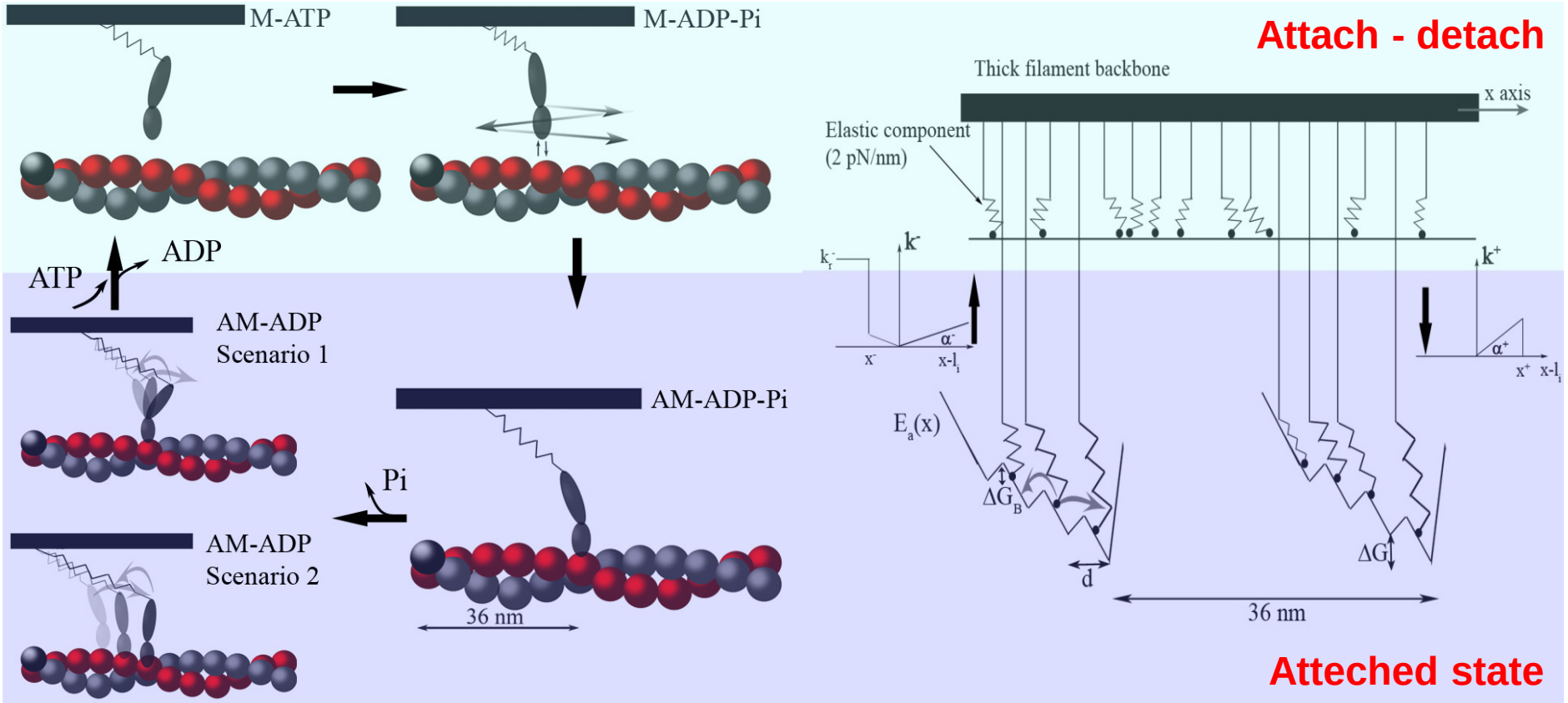
モデル、計算機シミュレーション





ブラウンステップとストレインセンサーをベースにしたモデル

‘57 Model

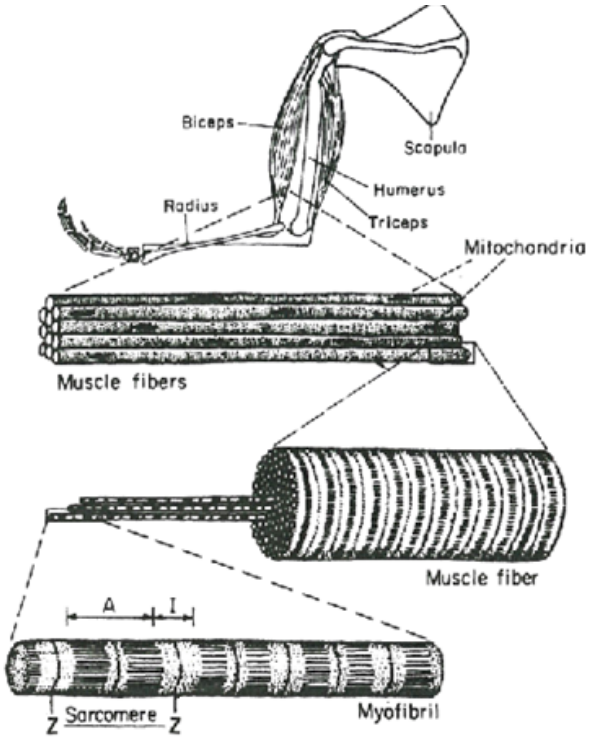


‘71 Model

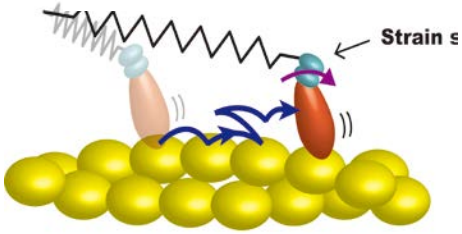
$$\eta_x \dot{x}_i = -\omega_i(t) E_a'(x_i) - E_e'(x_i, l_i) + \sqrt{\eta_x k_B \theta} \Gamma(t)$$

Marcucci L, Yanagida T. PLoS One. 2012;7(7):e40042. doi:
Marcucci L. & Yanagida T. Phys. Rev. E. 2013

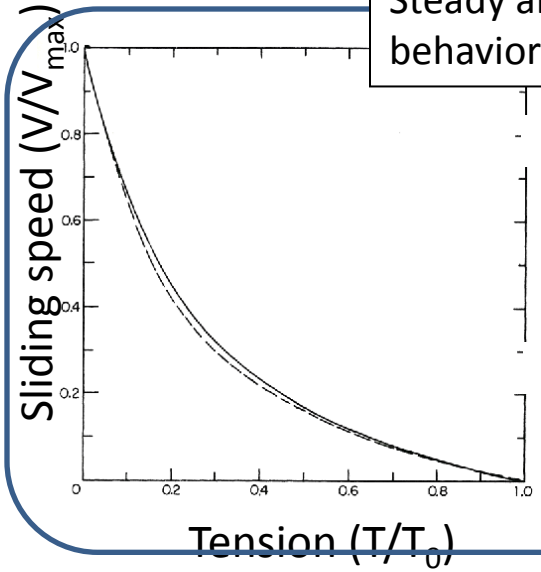
Adaptive force generation of muscle is explained by Brownian (stochastic) steps

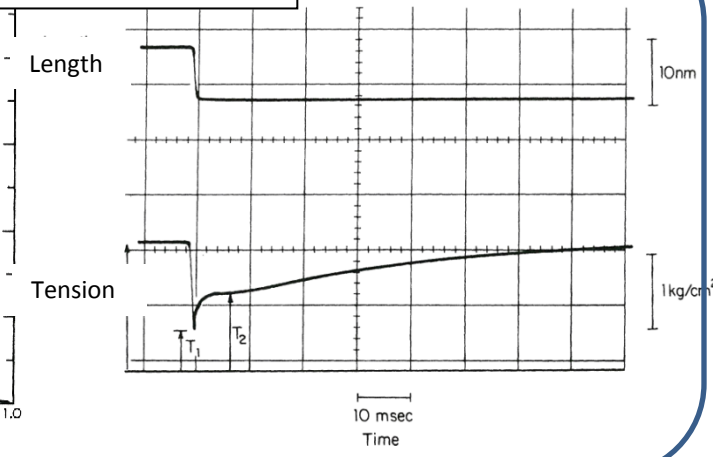


Brownian steps

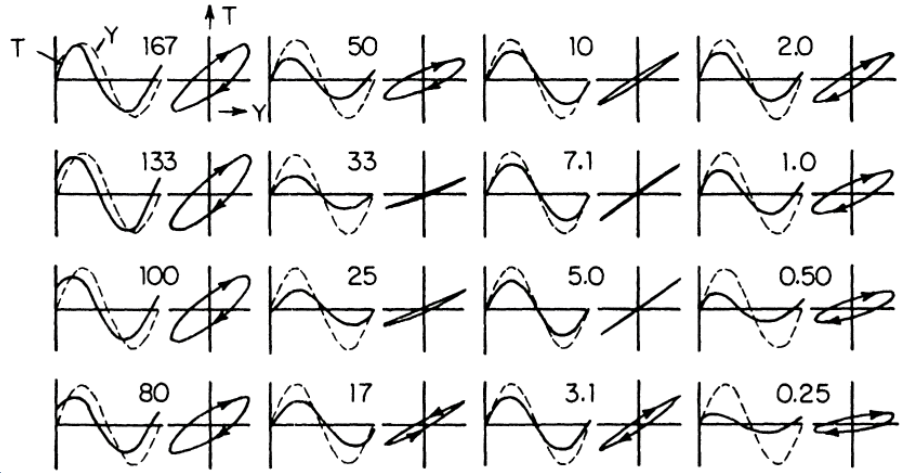


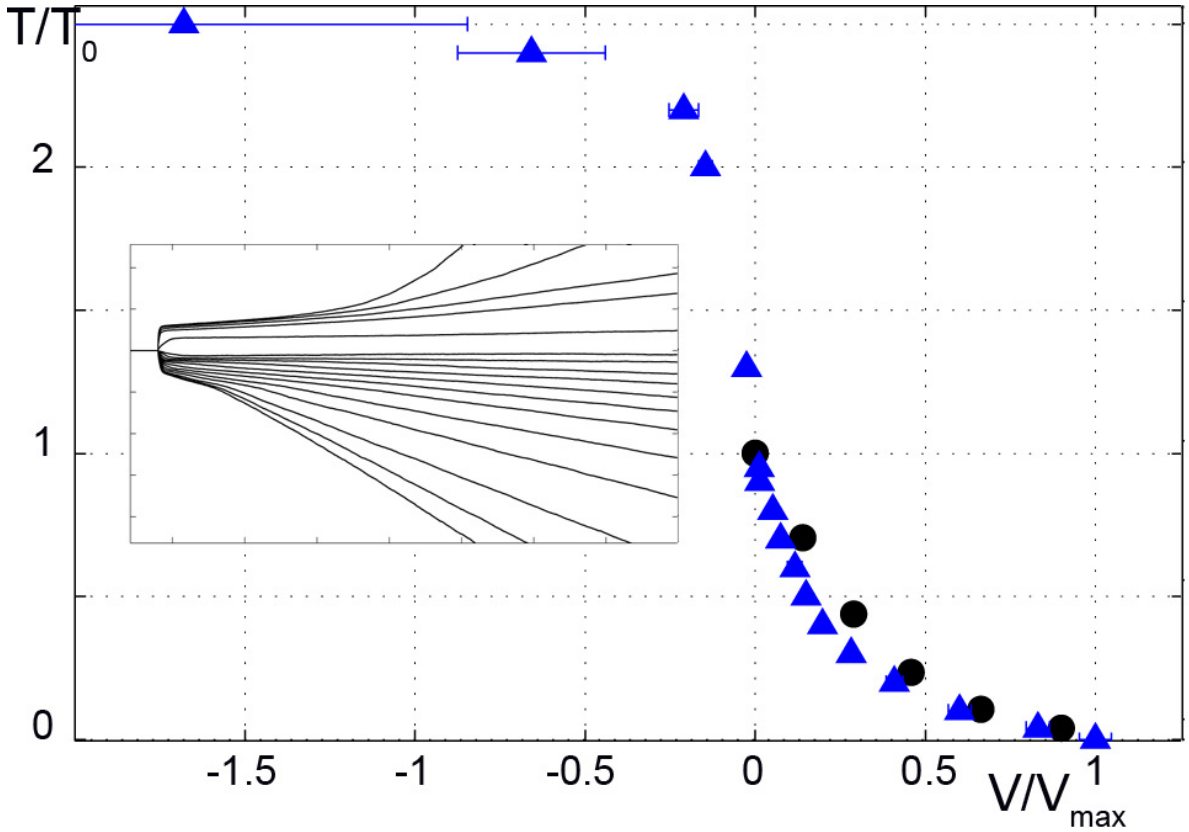
Steady and transient behaviors



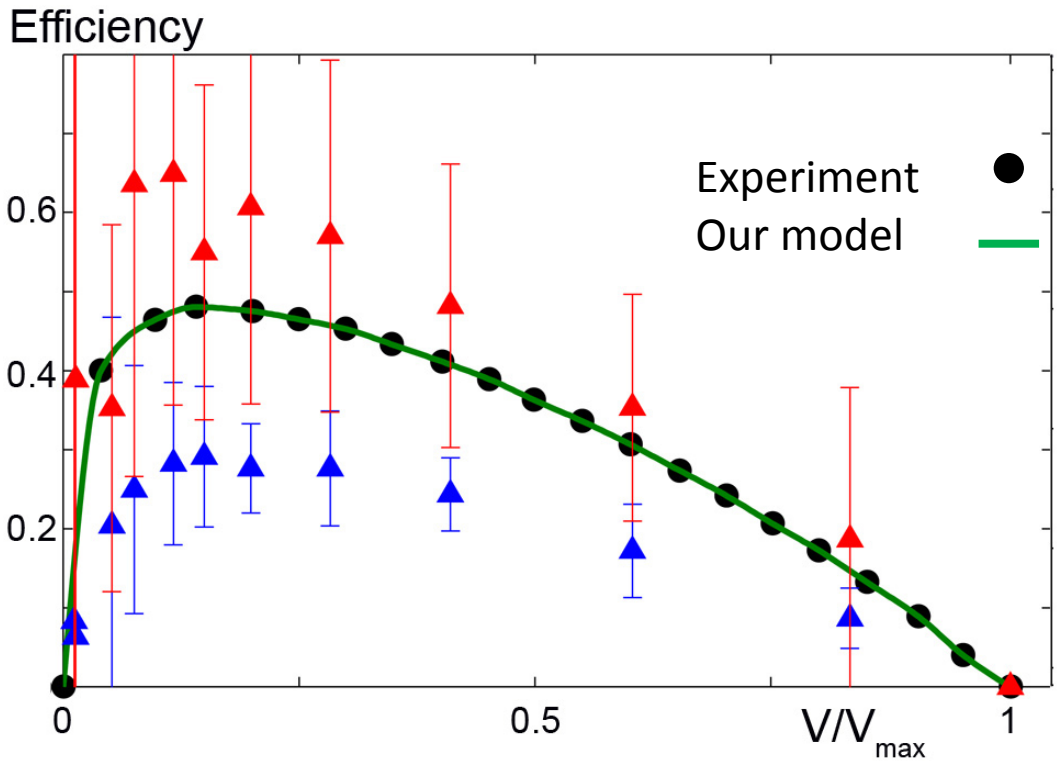


Oscillatory behavior

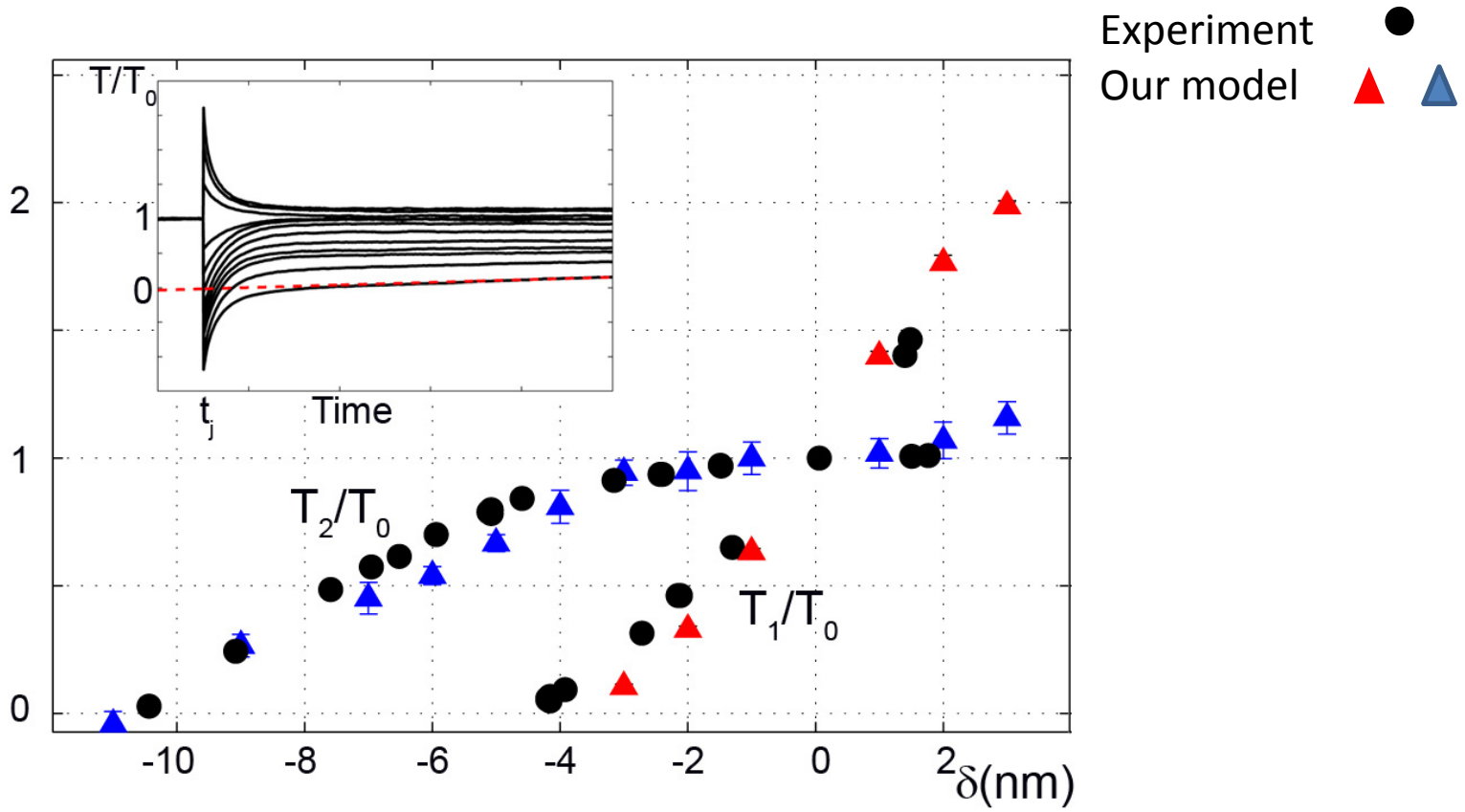




Velocity of contraction at different external loads. Applied tension is reduced or increased with respect to isometric tension at a given time. Simulated Tension vs. Time traces are shown in the insert. Tensions are normalized to the isometric tension, T_0. For different tensions, velocities are calculated from the linear portion of the shortening traces and normalized to the maximum velocity. The simulated velocities vs. tensions (blue triangles) are compared with experimental data (black dots) from [Piazzesi G, Lombardi V (1996) J Muscle Res Cell Motil 17]. In the concentric region ($T < T_0$), the simulations fit the experimental data well even if the velocity is underestimated in the central part. Experimental data for the eccentric region ($T > T_0$) are not shown, but a qualitative correspondence can be observed with a plateau region at high tensions.



Predicted efficiency at different velocities. Simulation of the efficiency of contraction, as predicted by the model compared to experimental data (circles from [Barclay CJ (1998) J Muscle Res Cell Motil 19], green line). Efficiency is computed as tension times velocity divided by the chemical energy consumed (triangles) and following the method described in [Sekimoto K (1997) Journal of The Physical Society of Japan 66] (squares).



Fast tension recovery. Simulations and experimental data for a small and fast length step applied to a muscle fiber in isometric contraction. The simulated tensions after the imposed step, T_1 (red triangles), and after actomyosin re-equilibration, T_2 (blue triangles), are shown and compared to the experimental results (circles; data from [Piazzesi G, Lucii L, Lombardi V (2002) J Physiol 545]). All tensions are normalized with respect to isometric tension T_0. Simulated Tension vs. Time traces are shown in the insert, T_2 is estimated by the tangent method.

A.F. Huxley Proposal

The biological molecular machine (myosin) does not overcome but rather use Brownian motions (thermal noise), of which stochastic nature allows adaptive operation of complex and dynamic system (muscle) without strict external control (self-organized system, SOS).

A.F. Huxley died on 30 May, 2012

分子から心臓の運動をシミュレーション

Continuum model

FEM (Finite Element Method)

Time step size : 2.5ms

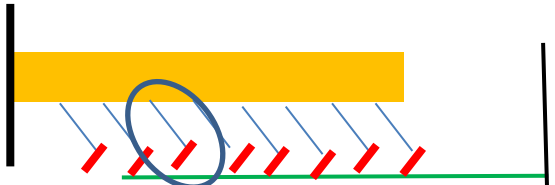
UT heart

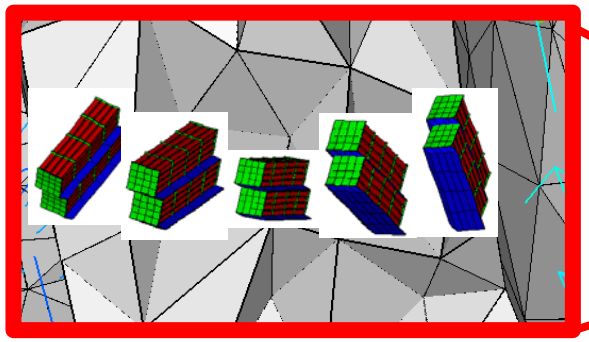
Fluid-Structure interaction

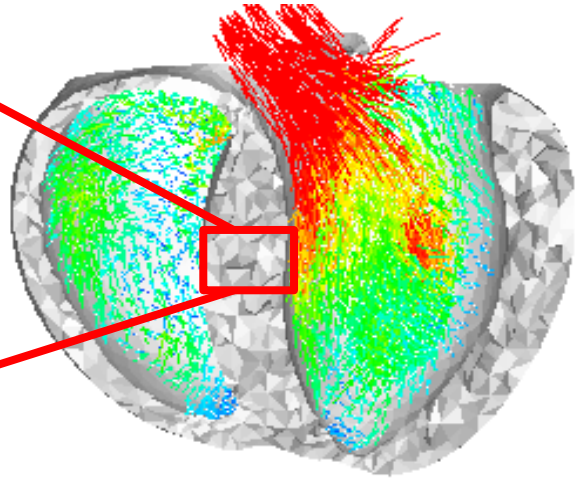
FEM analysis

分子の集合

筋肉細胞の束

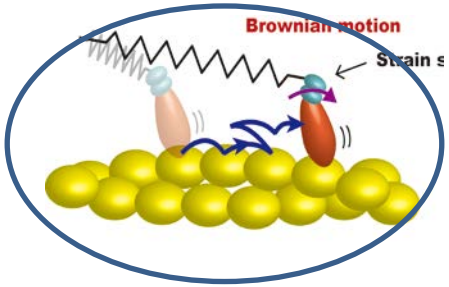






超大規模計算

心臓



1兆　x100万　個

分子モーター

分子モーター

UT heart

HPCI project

Hierarchical integrated simulation for predictive medicine Group

Multi-scale, multi-physics cardiac simulation Team

(Tokyo Univ. Grad. of Frontier Sciences)

Toshiaki Hisada

Seiryo Sugiura

Jun-ichi Okada

Takumi Washio

Akihito Takahashi

Three scale analysis : Sarcomere – Cell - Heart

UT heart

Stochastic sarcomere model

MC (Monte Carlo Method)

Time step size : 5μs

32 sarcomere samples to each myofibril element

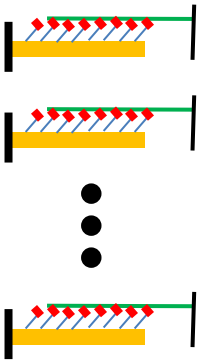
Continuum model

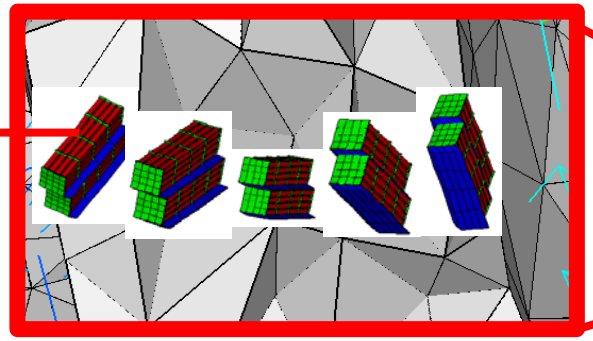
FEM (Finite Element Method)

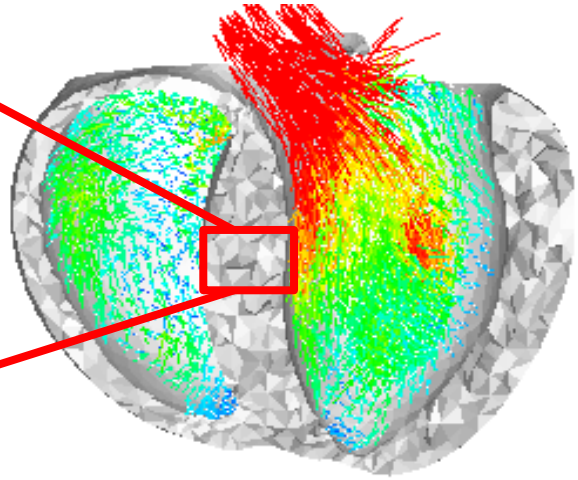
Time step size : 2.5ms

A cell complex FEM model to each element

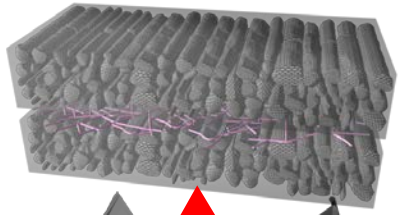
Fluid-Structure interaction FEM analysis

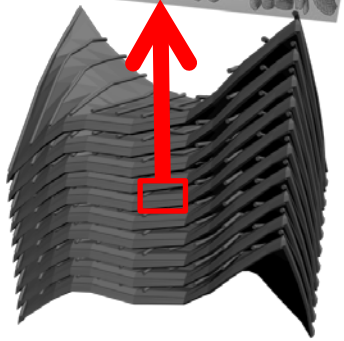






Equation for propagation of cellar excitation





fiber and laminar structure

- MC and FEM is coupled by imposing the consistency of the mechanical energy.
- Cell and Heart models are coupled by homogenization method.

Stochastic activities of the myosin model

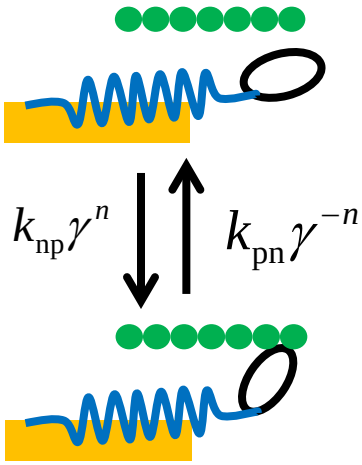
UT heart

Cooperativity with neighboring myosins

No binding state

γ=80 is adopted

Binding state

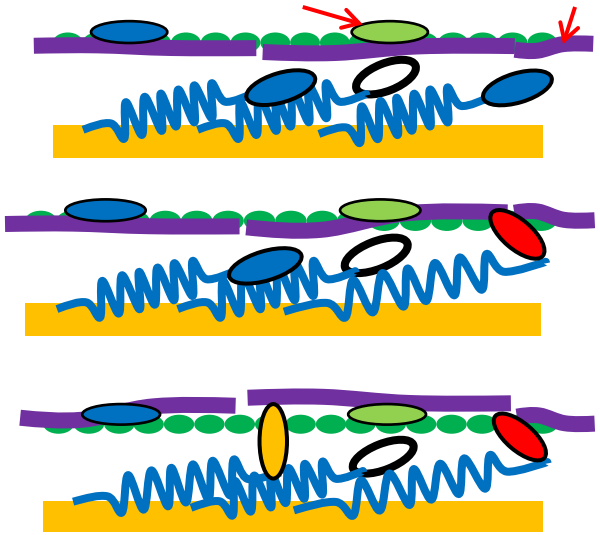


troponin tropomyosin

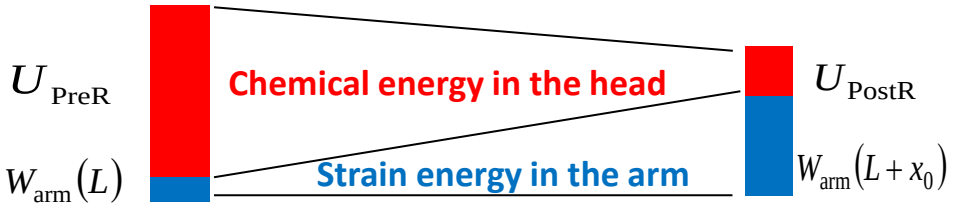
$n=0$

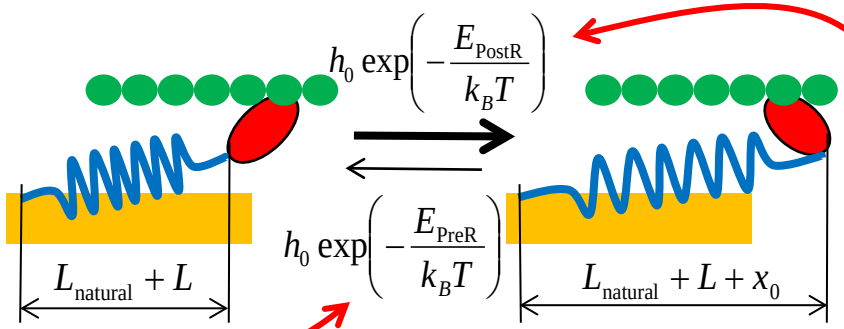
$n=1$

$n=2$



Transition in power stroke (one step)





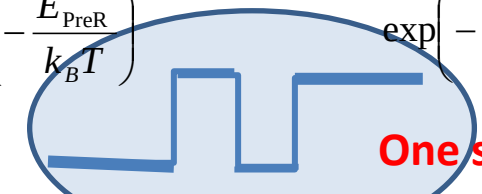
Energy

(chemical energy in head + stain energy in arm)

$$E_{PreR} = U_{PreR} + W_{arm}(L) \qquad E_{PostR} = U_{PostR} + W_{arm}(L+x_0)$$

Boltzmann factor

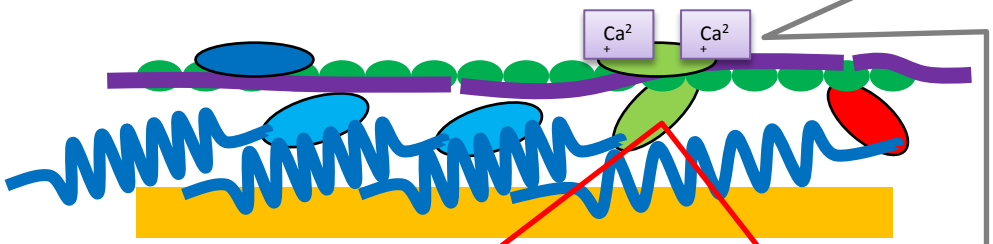
$$\exp\left(-\frac{E_{PreR}}{k_B T}\right) \qquad \exp\left(-\frac{E_{PostR}}{k_B T}\right)$$

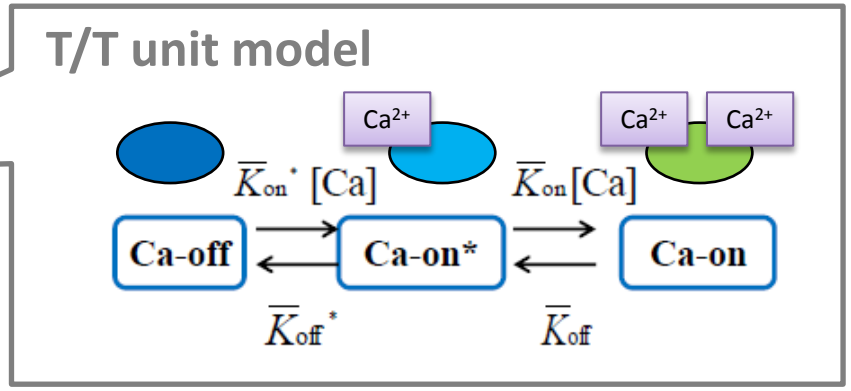


One step

Sarcomere Model

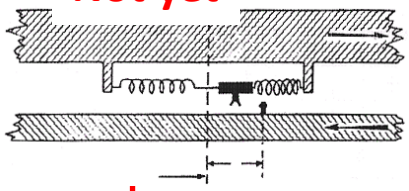
UT heart





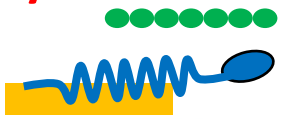
Two-stage stroke myosin model

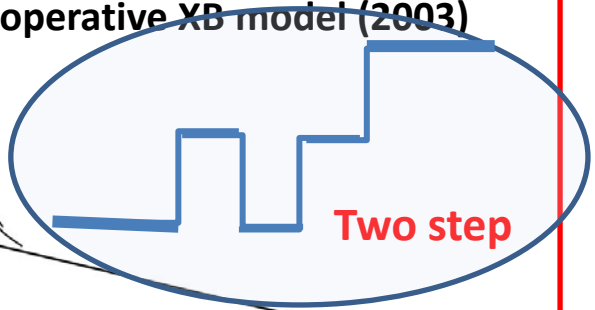
Based on the Huxley & Simons 1971 Model with the Rice cooperative XB model (2003)



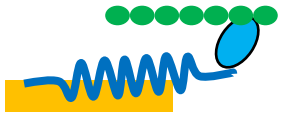
Not yet

No binding

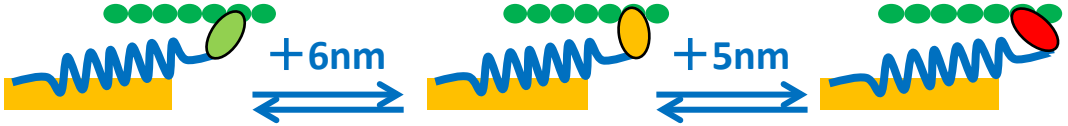




Weak binding



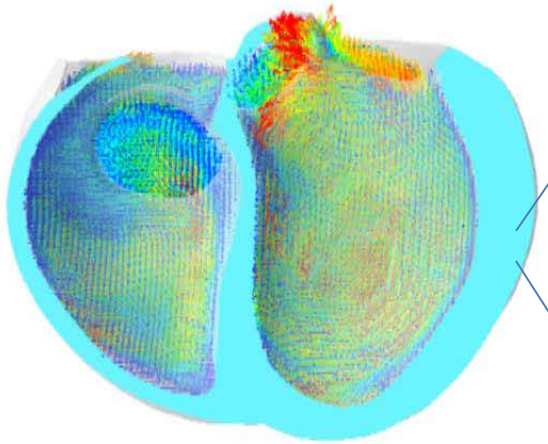
Strong binding



Effects of Two-stage stroke

UT heart

Two-stage stroke model

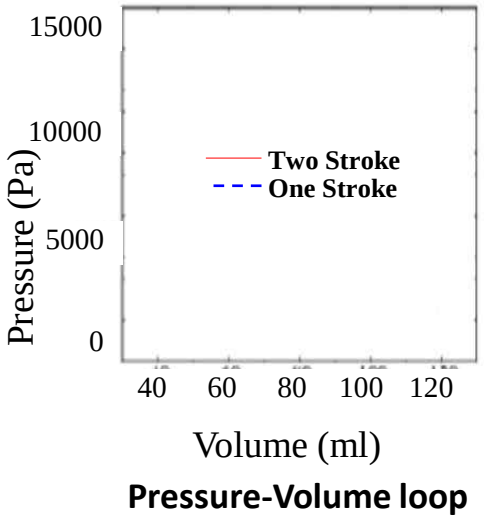


Ejection

68.7ml ⇒78.3ml

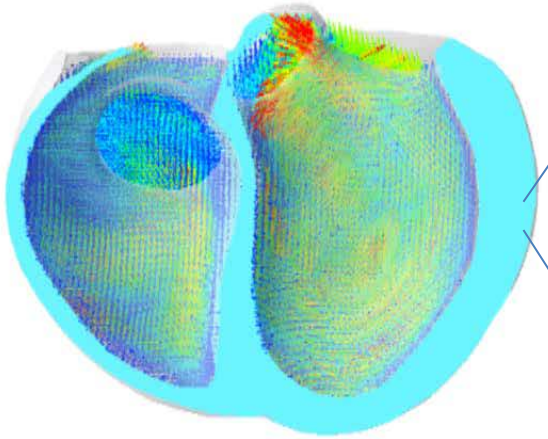
Efficiency

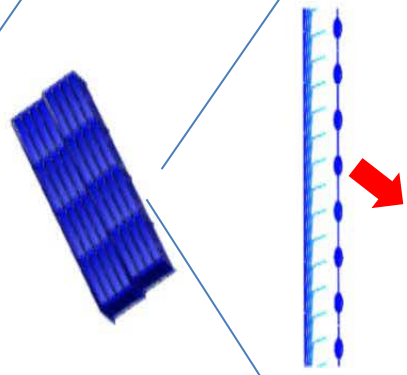
25.5 % ⇒28.3%

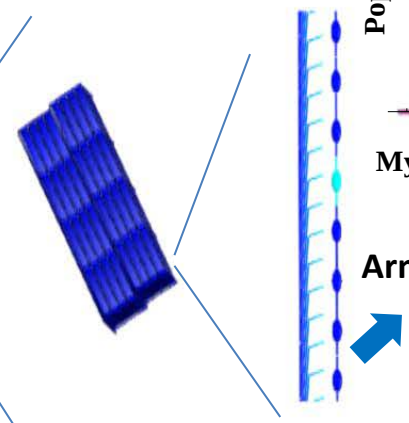


Pressure-Volume loop

One-stage stroke model



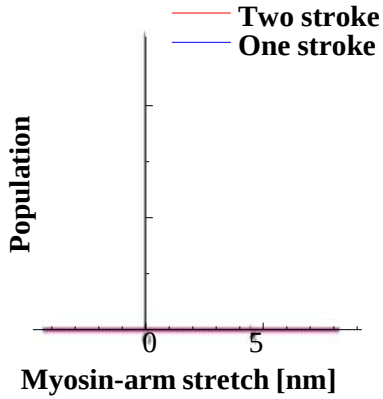




Cell complex at Endo

Sarcomere

More intensive and sustainable distribution



Arm stretch distribution

決定論的オン･オフモデル

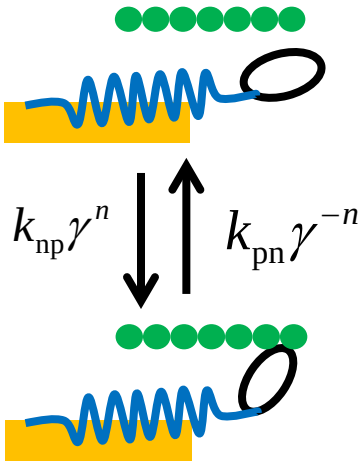
UT heart

Cooperativity with neighboring myosins

No binding state

γ=80 is adopted

Binding state

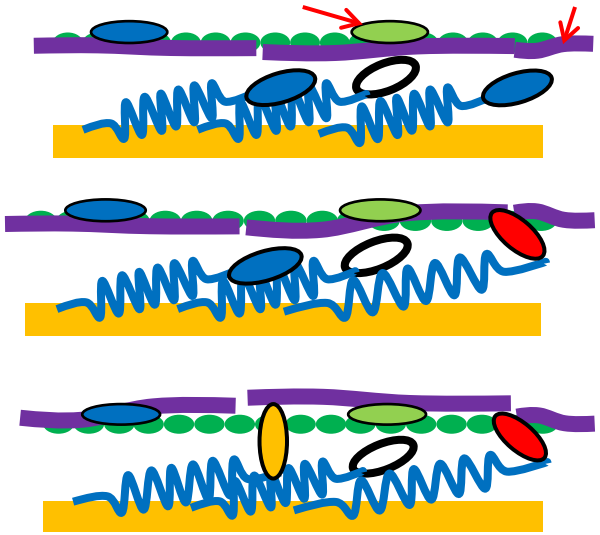


troponin tropomyosin

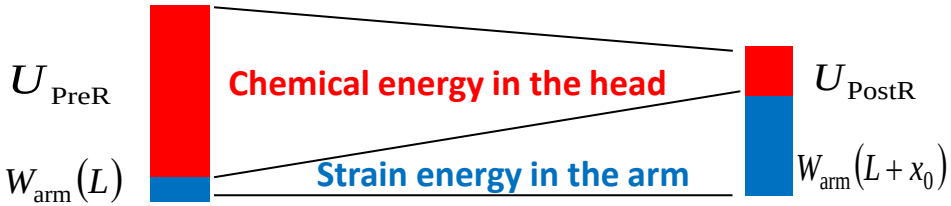
$n=0$

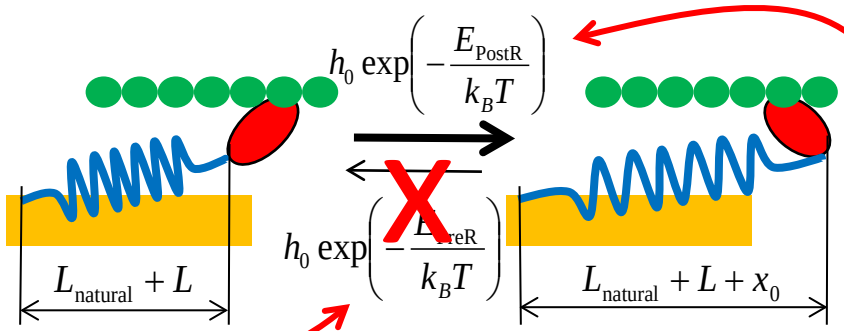
$n=1$

$n=2$



Transition in power stroke (one step)





Energy

(chemical energy in head + stain energy in arm)

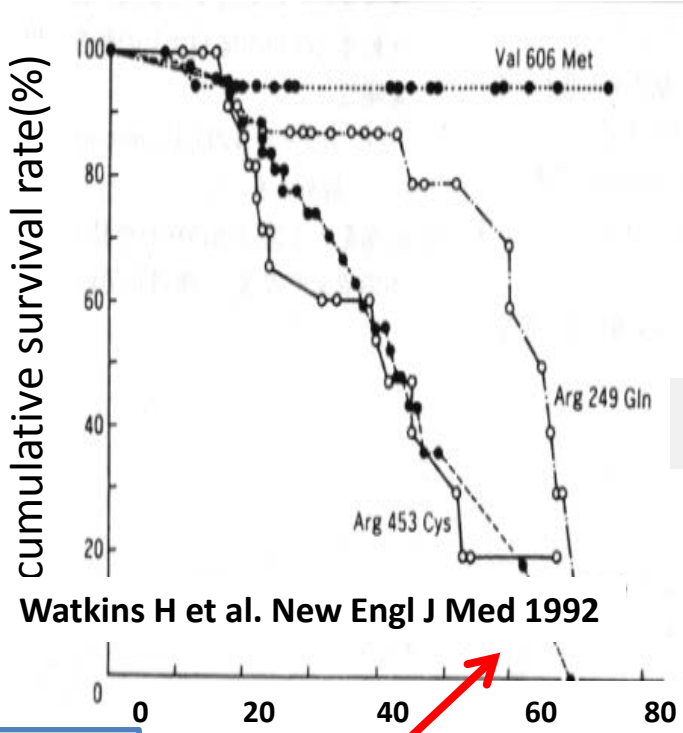
$E_{PreR} = U_{PreR} + W_{arm}(L)$ $E_{PostR} = U_{PostR} + W_{arm}(L+x_0)$

Boltzmann factor

$\exp\left(-\frac{E_{PreR}}{k_BT}\right)$ $\exp\left(-\frac{E_{PostR}}{k_BT}\right)$

Conventional deterministic XB

生物物理と臨床のブリッジ



Watkins H et al. New Engl J Med 1992

Unkown mechanizm connecting the micro and macro scales

↓

No efficient treatment

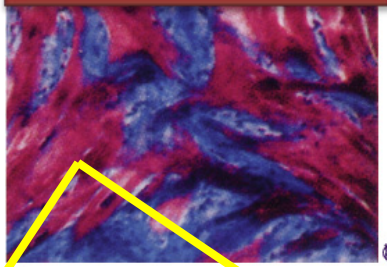
Unknown Cardiomegaly

Braunwald's Heart Disease 7th ed. Elsevier Saunders

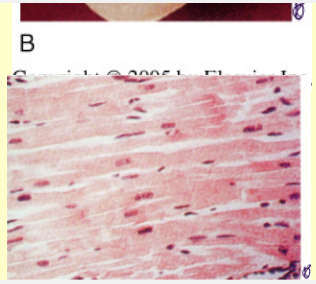
Normal

Braunwald's Heart Disease 7th ed. Elsevier Saunders

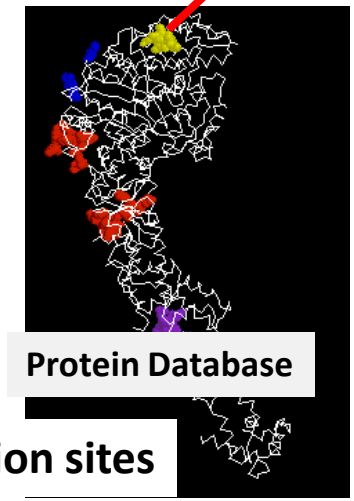
Tangled structure



Braunwald's Heart Disease 7th ed. Elsevier Saunders

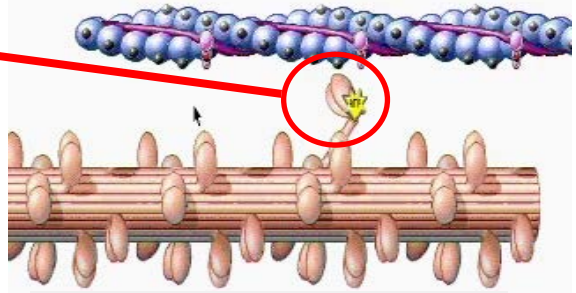


Braunwald's Heart Disease 7th ed. Elsevier Saunders



Protein Database

Mutation sites



A.D.A.M Interactive physiology

Abnormalities of myosin (Sarcomere disorder)