

令和元年度 文部科学省

ポスト「京」で重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関する

アプリケーション開発・研究開発

令和元年度

「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」

成果報告書

令和2年 5月 29日
国立大学法人東京大学
宮野 悟

本報告書は、文部科学省の科学技術試験研究委託事業による委託業務として、国立大学法人東京大学が実施した令和元年度「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」の成果を取りまとめたものです。

目次

1. 委託業務の題目	1
2. 実施機関（代表機関）	1
3. 委託業務の目的.....	1
4. 令和元年度（報告年度）の実施内容	2
4.1 実施計画.....	2
4.2 実施内容（成果）	4
4.2.1 大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明（サブ課題 A）	4
4.2.2 データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援（サブ課題 B）	15
4.2.3 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋（サブ課題 C）	32
4.2.4 プロジェクトの総合的推進.....	59
4.3 活動（研究会・受賞・書籍等）	65
4.4 実施体制.....	69
別添 1 学会等発表実績	
別添 2 実施計画	

1. 委託業務の題目

「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」

2. 実施機関（代表機関）

代 表 機 関	機関名		国立大学法人東京大学			
	所在地		〒113-8654 東京都文京区本郷七丁目 3 番 1 号			
	課題 責任者	ふりがな 氏 名	みやの さとる 宮野 悟	生年 月 日	西暦 1954 年 12 月 5 日 (65 歳) ※2020 年 4 月 1 日現在	
		所属部署名	医科学研究所		役職	教授
		連絡先	Tel. 03-5449-5615		Fax. 03-5449-5442	
			E-mail: icls-office@hgc.jp, miyano@ims.u-tokyo.ac.jp			
	事務 連絡 担当者	ふりがな 氏 名	まえだ ゆきこ 前田 幸子			
		所属部署名	医科学研究所 研究支援課 外部資金戦略チーム		役職	主任
		連絡先	Tel. 03-5449-5138		Fax. 03-6409-2017	
			E-mail: t-gshikin@ims.u-tokyo.ac.jp			

3. 委託業務の目的

病気は、臓器群の変調という現象として現れるが、その背景には生命の設計図とも呼ばれるゲノムがあり、オミクスと呼ばれるエピゲノム、RNA、タンパク質など多彩な分子が細胞を制御・構成している。また、細胞には環境や加齢により長い時間をかけて変化していく個々人で異なる細胞コンテキストがあり、そのもとで構成されている臓器の状態も多様である。さらに、その繋がりには人智を超えた複雑さを有している。その理解には、画像や生理データなどを含む高精度臨床データとともに環境・生体・時空間的にゲノムから全身を捉える必要がある。現在、ゲノム解析技術の劇的な革新と高精度計測機器の急速な発展は、健康・医療ビッグデータを生み出そうとしており、この傾向は急激に加速している。こうした背景のもと、本研究の目的は、ポスト「京」によって初めて実現できる「情報の技術」と「物理の原理」の融合により、がんをはじめとして全脳・循環・代謝系など、全身の疾患に対して、ビッグデータを活用し、高度の生体階層統合シミュレーションに個体データを同化させる技術、並びに、ライフサイエンスにおいてかつてない大規模なデータ解析技術を開発・応用することにより、また、大規模データに基づくアプローチと並行して、分子細胞レベルの研究と臓器個体レベルの研究を融合させ、ミクロとマクロのメカニクスとを関連させて定量的に捉えたシミュレーションモデルを構築することにより、病態の理解と効果的な治療法の探索を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的とする。

このため、国立大学法人東京大学を中核機関として、分担機関である国立大学法人京都大学、国立大学法人大阪大学、株式会社 UT-Heart 研究所、学校法人自治医科大学と密接に連携し、研究開発を実施する。

4. 令和元年度（報告年度）の実施内容

4.1 実施計画

令和元年度は、本格実施フェーズの4年目であり、平成26～27年度に実施した調査研究・準備研究および平成28～30年度の本格実施フェーズ開発結果に基づき、以下に示す重点課題2に関するサブ課題A～C（1.～3.）について以下の目標を定め、研究開発を実施する。また、プロジェクトの統合的推進4.を行う。

1. 大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明（サブ課題A）

がんはゲノムの変異によって生ずる疾患で、個体別、空間的（腫瘍の場所）、時間的多様性を持っている。がんの起源とその多様性の理解は、がん治療戦略、がんの予防法と超早期発見にイノベーションを起こし、副作用に優しく個人ごとに効き目のよい薬を創出するための戦略上大変重要である。そのため次の如く、(1)定量的な目標を設定し、大規模がんオミクスデータ解析システムの開発、及び(2)がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発を、コデザインを実施して行うことを目標とする

(1) 世界の追随を許さない大規模がんオミクスデータ解析システムの開発

令和元年度は、大規模がんオミクスデータ解析システムのポスト「京」での応用の最終段階であり、日本人乳がん・造血器腫瘍・消化器腫瘍4千例の解析を開始して、1000検体/日への効率化を目指す。方法としては、ポスト「京」への移植を進めつつ、Genomonによって明らかにされる多様な変異がどのようにシステム異常を誘引しているかの手がかりをネットワーク解析の観点から探索し、がんの個性と時間的・空間的多様性の理解にフィードバックする。

(2) がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発

令和元年度は、システムの検証と応用の一環として、実験データとシミュレーションによる理論の検討と検証を実施する。公開データ、及び国際共同研究により理論の改定を行いつつ、その応用としてがんの個別化医療・予防医療へ展開を目指す。

(3) 胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発

令和元年度は、それまでに構築した効率的な検出システムを様々ながん腫に適用することにより、システムのパフォーマンスの検証を実施する。性能を評価する一方、大規模コホートを対象とした運用も開始し、多数試料の統合的なデータに基づく発がんに関わる胚細胞バリエーションの同定システムの検証と運用も開始する。

2. データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援（サブ課題B）

ポスト「京」を活用した大規模生体物理シミュレーションと生体計測データとを様々なレベルで同化・融合させることにより、実測データを重視する医療に受け入れられる計算機シミュレーターを開発し、シミュレーションで得られる物理情報を活用した個別化医療支援の実現を目指す。そのため、令和元年度は次の目標を設定し研究を実施する。

(1) 全脳循環代謝シミュレーターの開発と高度個別化医療支援への応用

全脳循環代謝シミュレーションによる患者個別の脳血流動態の再現と予測することで、人命に関わる虚血性心疾患や脳血管障害の診断や治療の支援を目指す。全脳循環代謝シミュレーターでは、直径 $5\mu\text{m}$ 程度の毛細血管から数 mm の脳動脈までの血管網内の3次元血流動態を再現する。また、循環統合シミュレーターと連立させ、脳梗塞や脳出血が発生した場合の脳全体の血流動態に及ぼす影響を再現することにより、脳機能障害を評価・予測するシステムの構築を目指す。循環統合シミュレーターでは、0D-1Dに簡略化した血管モデルと患者個別の画像データを基にした3次元血管モデルを接続し、大域的に決定される生理的条件下で、心臓や脳で局所的に発生する循環器障害を評価できるようにする。

(2) 脳機能障害に関わる個別化医療支援のための大規模生体シミュレーターの開発

脳機能障害に関わる大規模生体シミュレーターの開発と個別化医療支援への応用を目指す。脳血管障害の治療支援としては、脳動脈瘤のコイル塞栓術を取り上げ、コイル挿入による塞栓の形成過程を再現することで、患者個別の最適なコイル挿入条件を提示する。

脳神経筋骨格系の運動機能障害と口腔系における構音機能障害を取り上げ、患者個別のデータに基づく診断や治療の支援を目指す。

口腔流体音響シミュレーターでは、大規模流体音響シミュレーションにより歯茎摩擦音を再現する。

脳神経系-筋骨格系統合シミュレーターでは、歩行に必要な 20 個の筋と各筋あたり 3000 個の運動、感覚、介在ニューロンをモデルに取り込めるようにし、逆動力学解析により神経ネットワークを同定する。開発するシミュレーターは、パーキンソン病等の中枢神経疾患に起因する運動障害の定量診断および定量的薬効評価を可能にし、先端医療の推進に貢献する。

これらのシミュレーターを用いて、数十例の循環障害、運動機能障害、口腔発話機能障害等の患者個別のデータに基づいたシミュレーションを行い、機能障害を発現するメカニズムの解明にせまるとともに、診断や治療、予防・予測に有効な物理情報の医療への提供を目指す。

3. 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋（サブ課題C）

タンパク機能（遺伝子）の変化が最終的に臓器レベルにどのような変化を及ぼすかを物理的に解明・予測することができれば、その応用は無限に広がる。ポスト「京」のパワーを活かし、本サブ課題では、世界で初めて心臓シミュレーションと分子シミュレーションを融合させた真のマルチスケールシミュレーションを実現する。これにより計算科学の歴史に新たなマイルストーンを築くと共に、現実の医療・創薬にブレークスルーをもたらす。具体的には以下の二つの目標を設定する。

(1) 心不全の解明と治療を目指すマルチスケール心臓シミュレーション

心臓病、特に「心不全」の根本的解明と最適治療を可能とするマルチスケール心臓シミュレーターの開発を目標 1（心不全の解明と治療を目指すマルチスケール心臓シミュレーション）とする。

令和元年度は、ポスト「京」でヒト心臓シミュレーションを行うための統合プログラムを完成させる。また個別疾患心臓モデルと臨床データの整備を行う。具体的には、ポスト「京」で計算対象とする遺伝子発現の変異情報を含むヒト疾患心臓モデルの準備、並びに刺激伝導系障害を伴う心不全及び先天性心疾患についての臨床データに基づく個別心臓モデル（各 10 症例程度）の整備を行う。

(2) 創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発

目標 1 は分子レベルの力学と心臓のポンプ機能の関係に焦点を当てたものであるが、同様の技術を致死性不整脈の病態解明と予防・治療に対して適用することを目標 2（創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発）とする。

令和元年度は、前年度までの成果を統合し、薬剤による不整脈発生を UT-Heart で実現すると共に、仮想臨床試験の為に心臓モデル群を準備する。また、製薬企業（エーザイ株式会社）と協同して候補化合物の選定を終える。

4. プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくため、運営委員会や研究会の開催等を通じて、参画各機関の連携・調整に貢献する。

特に、プロジェクト全体の進捗状況を確認しつつ、必要に応じて調査あるいは外部有識者を招聘する諮問委員会において意見を聞くなど、プロジェクトの推進に資する。またニュースレター（電子版）発行、ホームページ運営、シンポジウム開催、人材育成活動などを通じて研究の進捗を推進し、研究者間連携に努める。プロジェクトで得られた成果については、積極的に公表し、今後の展開に資する。

4.2 実施内容（成果）

課題全体としての進捗は順調であり、一部、予定よりも進んでいるものがある。

4.2.1 大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明（サブ課題 A）

(1) 世界の追従を許さない大規模がんオミクスデータ解析システムの開発

令和元年度は、ポスト「京」で1000検体/日の解析性能を達成した。Genomon及びVirtual Grid Engineに基づくポスト「京」の詳細設計コデザインを進めながら、がん等に関する科学的成果を創出した。

成果としては、ターゲットアプリケーション Genomon を「京」/ポスト「京」上でスムーズに実行するためのグリッドエンジン Virtual Grid Engine (VGE)を開発した。コデザインのプロセスのなかでグリッドエンジンが、がんゲノムの大規模データ解析には不可欠なことが明らかになったためこの VGE を開発した。VGE は非グリッドエンジン環境において、MPI のプロセス空間を疑似的なグリッドエンジン環境としてユーザアプリケーションに提供するミドルウェアである。これにより、「京」を含めた HPCI 計算機群や他のペタフロップス級スーパーコンピュータ上での Genomon 及びデータ解析の柔軟な運用を実現できる。「京」フルノード規模の大規模計算と、京都大学スーパーコンピュータシステムでの動作確認により、性能と移植性について以下に示す満足いく結果を得た。

(1)-1 Virtual Grid Engine の開発

(1)-1.1 概要

重点課題 2 のターゲットアプリケーションである Genomon の「京」/ポスト「京」上での動作のために、Virtual Grid Engine (VGE)の開発を実施した。VGE は非グリッドエンジン環境に置いて、MPI のプロセス空間を疑似的なグリッドエンジン環境としてユーザアプリケーションに提供するミドルウェアである。

ゲノムシーケンスや RNA シーケンスデータの解析ではパイプラインが一般的であり、本体および内部利用の外部ソフトウェア等の更新が頻繁（～10 回/年）なバイオインフォマティクス分野において、ソフトウェアの個別 MPI 化は発見に至るまでの時間的競争という生命科学的優位性の観点から現実的な対応ではない。グリッドエンジンはポスト「京」へ搭載しないことが決定しており、「京」を含めた HPCI 計算機群や他のペタフロップス級スーパーコンピュータ上での柔軟な運用のためには、必要不可欠なソフトウェアである。本年度は昨年度に引き続き大規模解析の実行と、京都大学スーパーコンピュータシステムへの移植を実施した。次節以降で本年度実施内容を順次述べる。

(1)-1.2 大規模解析

「京」コンピュータを用いた大規模解析は昨年度に一部実施した。その際の使用ノード数は 25,055 ノードであり、「京」全系の約 30%程度であった。そこで、本年度はさらに大きなノード数における解析を試みた。

本テストに使用するテストコードおよびインプットデータは基本的に昨年度使用したものと同様である。すなわち、テストコードは次世代シーケンサのデータ解析で最も一般的な Fastq データの分割および BWA によるアラインメントのみで構成されている。入力データはリード長 152bp、ペアードエンドの全ゲノムシーケンスデータ（WGS）14 個、データサイズは合計 4.2TB である。

今回の解析で使用したノード数は 75,167 ノード（全系の約 90%）である。このノード数は昨年度解析に使用したノード数の 3 倍である。ノード数に対するインプットデータは昨年度解析を基準にして、データ総量を増やさずに分割数だけを増やす方針（方針 1）と分割後のデータ量を変えずにデータ総量を増やしてファイル数を増やす方針（方針 2）の 2 パターンが考えられる。方針 1 の方がステージングの観点からはファイルシステムへの負荷が少ないが、残念ながら 1 ディレクトリ当たりのファイル数制限（2,000 ファイル/ディレクトリ程度）を大幅に超えてしまうため採用することが出来ない。そのため、今回は方針 2 を採用した。

方針 2 では昨年度の 3 倍のインプットデータが必要となる。しかし、4.2TB ですでにステージン

グに度々問題が発生した昨年度の実施内容を鑑みるに、12TB 超の大きなデータのステージングは不可能である。そこで、本解析ではステージングは昨年と同じ 4.2TB (WGS データ 14 個) にとどめ、パイプライン実施前にシンボリックリンクにて疑似的に別ファイルコピーを作成し、それを利用することでインプットデータ量を増やした。本解析は約 3 時間で終了し、全解析は正常に終了していた。このことから、VGE が約 75,000 ノードの解析規模に対応できることが確認できた。

(1)-1.3 京都大学スーパーコンピューターシステムへの移植

スーパーコンピューター「京」は令和元年 8 月 30 日にシャットダウンした。以降の計算機資源として、当課題には京都大学学術情報メディアセンターが運用するスーパーコンピューターシステム「Camphor2」(以下、Camphor2) が割り当てられた。Camphor2 は Intel Xeon Phi で構成されたメニーコア型マシンであり、「京」とアーキテクチャが異なる。そのため、Camphor2 に新規に VGE および Genomon を移植し、実行可能かどうかを検証した。

Camphor2 上には 4 種のコンパイラおよび複数の MPI ライブラリが提供されている。不足ツールのインストールとインストール済みライブラリの整合性を考慮し、ここでは Cray コンパイラ、Cray MPICH、および Cray コンパイラ環境で構築済みの Cray Python を利用した。Cray Python にはインストール済みの MPI4PY が存在するため、VGE および Genomon に必要なツール類のインストールのみで環境構築が可能ではある。しかし、実際に環境構築を行うと複数のツール、ソフトウェアがインストールできずに環境構築に失敗した。

原因を調べたところ、大部分が configure に失敗していた。失敗の原因は、GNU 前提機能を利用していたり、Cray コンパイラが提供していない機能を使用していたりなど様々であるが、Cray コンパイラ環境ではビルドできないことが共通していた。これらのツールは独立したソフトウェアであることから、問題のソフトウェア群のビルドを行う時のみ、構築環境を Cray コンパイラから GNU コンパイラへ切り替えることで問題を克服することが出来た。

このようにして構築した VGE および Genomon を利用し、パイプラインのテストを実施した。使用リソースは以下の通りである。

表 4.2.1-1 使用リソース量

プロセス数	31
プロセス当たりのスレッド数	8
ジョブ実行時のプロセスあたりの割当 CPU コア数	8
プロセスあたりの割当メモリ量	8 GB

本条件で解析を実行した結果、36 時間 (2 回のジョブ投入) にて解析を無事完了することが確認できた。実行時間が非常に長くなった要因は、Camphor2 システムの構成と Genomon のリソース利用方法が合わないためである。

Genomon を含むバイオインフォマティクス分野のソフトウェアは、プロセス当たりのメモリ要求量が多い。実際、今回の解析では 8GB を要求している。一方、Camphor2 のシステム構成では、1 コア当たりのデフォルトのメモリ割り当ては 1.355GB である。同システムにおいて我々の指定したメモリ量では要求コア数が少なくてもメモリ要求から多数のコアを指定している状態と同じジョブとみなされる。このため、プロセス数を大きくとることが出来ず、解析規模に対して小さなジョブとして実行せざるを得なかったことが原因である。

(2) がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発

(2)-1 がんの起源と集団内多様性の理解

平成 30 年度までに、がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発とその検証・応用という目標はすでに達成できた。令和元年度は前項のシステムと合わせて科学的成果を継続的に創出した。

令和元年度は大腸の慢性炎症性疾患である潰瘍性大腸炎に着目し、長期間の炎症に暴露された大腸粘膜と、これを背景として発症する大腸がんのゲノム解析を通じて、発がんや腫瘍形成能を抑制変異があることを示した。また、がんの進化モデルに関しては進化シミュレーションモデルに新しい感度分析手法を組み合わせ、腫瘍内不均一が中立進化によって形成されるために必要な条件としての変異率を探索した。

近年、加齢や生活環境によって、すでに見正常に見える組織において、ドライバー遺伝子変異を獲得した細胞による組織の再構築が生じて、発がんに関係していることが明らかになっている。慢性炎症は人類の疾患のなかで多くを占める一方で、がんの主要なリスクとなっている。慢性炎症に罹患した臓器では、長期にわたる組織の破壊と再生によって組織の再構築が起こり、その結果、しばしば重大な臓器不全に陥る。慢性炎症に罹患した組織においては、正常組織とは異なった組織の再構築が生じている可能性が示唆され、発がんリスクの上昇と遺伝子変異の観点から、どのような再構築が生じて発がんに関わるのかについては未だ十分に解明されていない。そこで、大腸の慢性炎症性疾患である潰瘍性大腸炎に着目し、長期間の炎症に暴露された大腸粘膜($n = 1019$)と、これを背景として発症する大腸がん($n = 99$)のゲノム解析を通じて、①～⑤の成果を得た。

- ① 正常な大腸陰窩は年間 0.61 変異/全エクソン領域の速度で変異を蓄積する一方、潰瘍性大腸炎患者では最大でその約 3 倍(年間 1.91 変異/全エクソン領域)の速度となっていた(図 4.2.1-1)。

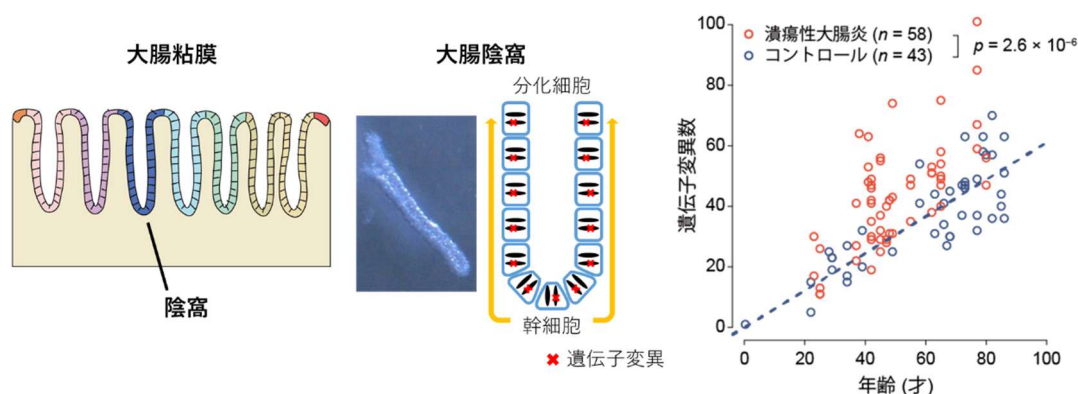


図 4.2.1-1：大腸陰窩における遺伝子変異数

- ② 約 2mm^2 の小さな面積に含まれる大腸の陰窩を接着剤などで固定して一つずつ採取し(図 4.2.1-2 上段)、それぞれの陰窩を全エクソン解析した。得られた遺伝子変異情報から系統樹解析を行ったところ、正常な大腸では、体の成長に伴う大腸のサイズの増大に伴って陰窩は頻繁に分裂してその数を増やす一方で、成人になってからはほとんど分裂していないことが明らかとなった(図 4.2.1-2 中段)。これと対照的に、潰瘍性大腸炎患者では、観察した時点から平均約 3 年前に存在した祖先陰窩が急速に分裂し拡大していたことが判明した(図 4.2.1-2 下段)。

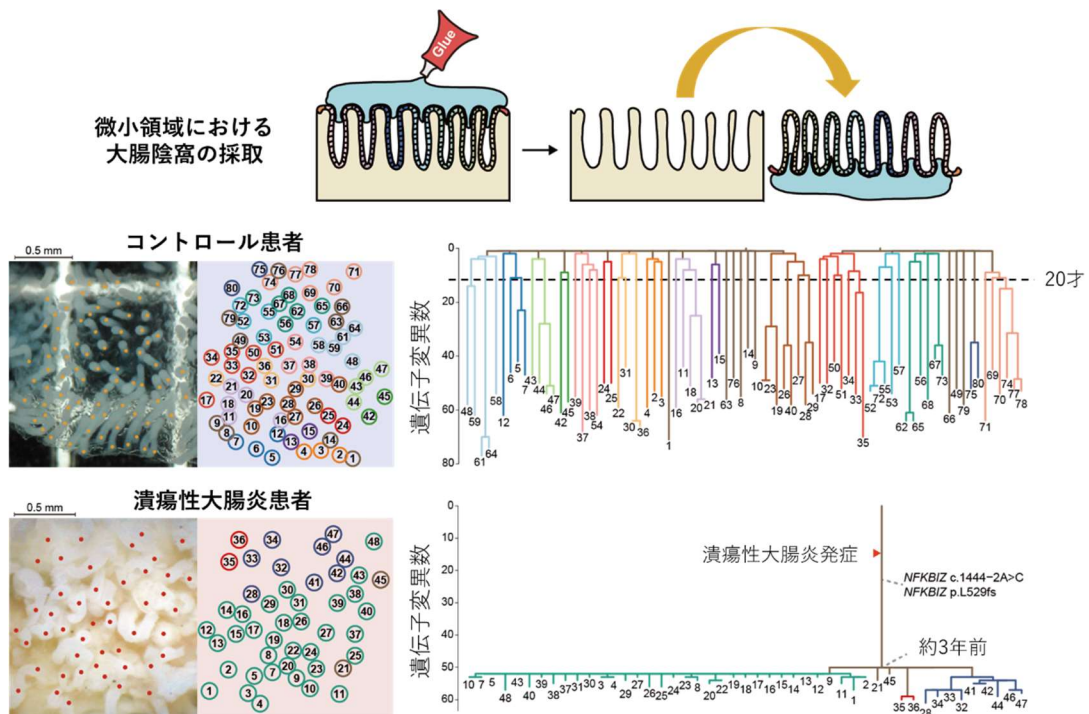


図 4.2.1-2：微小領域における大腸陰窩の分裂・拡大の歴史

潰瘍性大腸炎患者における陰窩の拡大はより広い面積にわたっている可能性を調べるため、大腸全摘出術をうけた患者の直腸から、1cm 間隔で格子状に大腸粘膜を採取し全エクソン解析を行った。その結果、1cm² を超える陰窩の拡大が多数存在することが明らかとなり（図 4.2.1-3）、図 4.2.1-3 左に示した症例では、直腸のほとんどがたった 2 種類の陰窩の集団で置き換わっており、一つの種類の集団が最大で約 19cm² にわたり拡大していた。

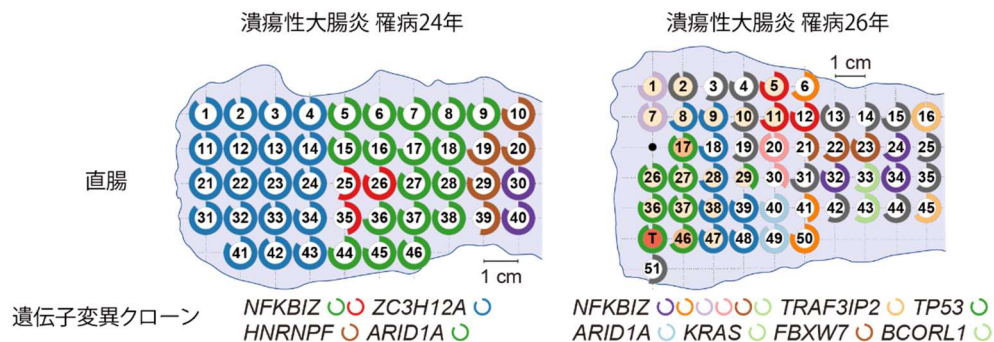
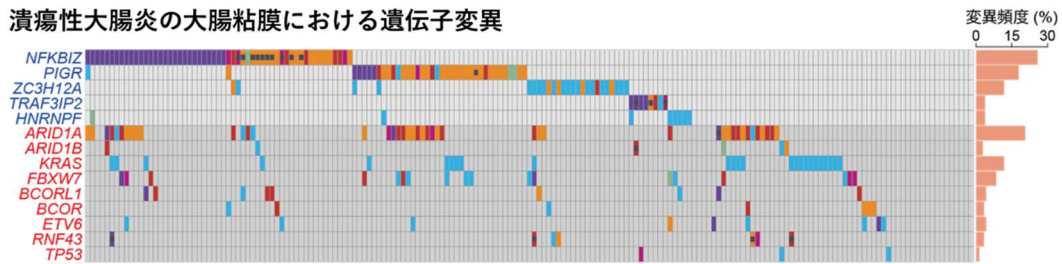


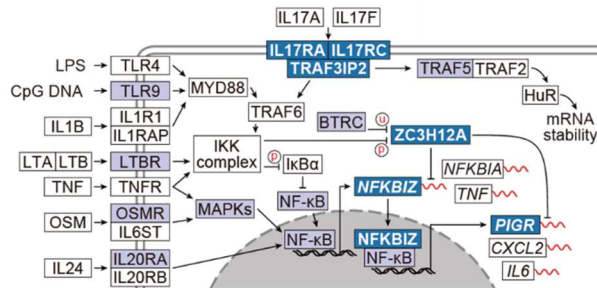
図 4.2.1-3：直腸における遺伝子変異クローンの拡大

- ③ 潰瘍性大腸炎の長期罹患患者の大腸上皮は、大腸がんで認められる遺伝子変異(図 4.2.1-4 上段、赤色)の他に、炎症に関わる IL-17 シグナル経路の遺伝子変異(図 4.2.1-4 上段、青色)を獲得した細胞が増加し、直腸では全体の 50～80%の面積がこれらの遺伝子変異を有する細胞によって置き換わっていた。

潰瘍性大腸炎の大腸粘膜における遺伝子変異



IL-17シグナル経路の遺伝子変異



直腸における変異面積

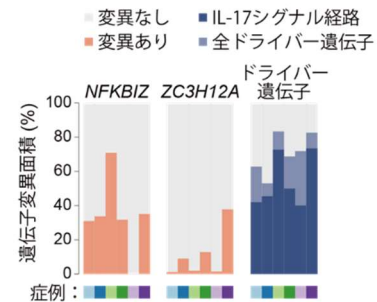
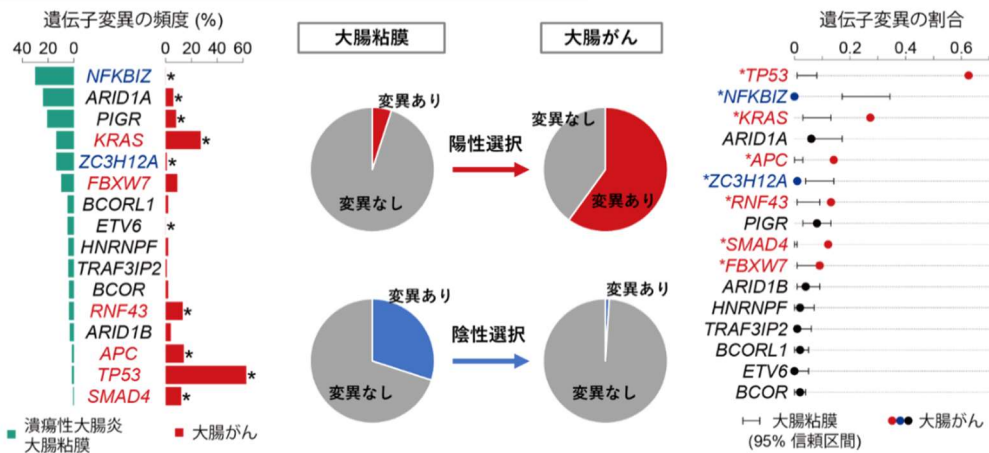


図 4.2.1-4：潰瘍性大腸炎の大腸粘膜において頻繁に変異が観察された遺伝子

- ④ 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜で高頻度に認められる IL-17 シグナル経路の遺伝子のうち、*NFKB1Z*(κB)や *ZC3H12A*(Regnase-1)の変異は大腸がんではほとんど認められないことに着目した。これらのうち、*NFKB1Z* 遺伝子に変異を獲得した上皮細胞は発がんしがたいことを、5 種類の人結腸癌を用いて、*NFKB1Z* 欠損細胞はコントロール細胞に対して増殖が抑制されること、及び炎症発癌モデルである AOM-DSS モデルを用いて、大腸上皮特異的 *Nfkbiz* 欠損マウスでは腫瘍形成能が抑制されることを通して証明した。(図 4.2.1-5)

潰瘍性大腸炎の大腸粘膜とがんにおける遺伝子変異の比較



Nfkbiz 変異マウスにおける腫瘍形成抑制

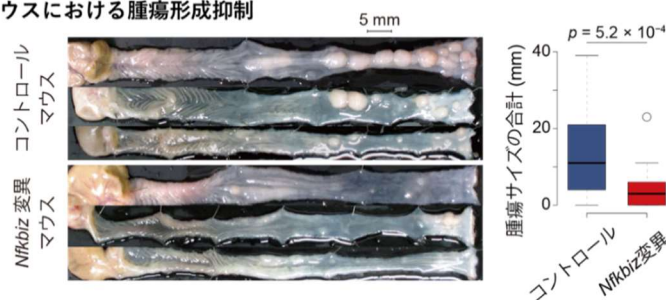


図 4.2.1-5：潰瘍性大腸炎の大腸粘膜と大腸がんの遺伝子変異の比較

- ⑤ 同一細胞でのドライバー変異と網羅的遺伝子発現の系を用いて造血器腫瘍の症例の解析を進めた。一例を図 4.2.1-6 に示すが、本症例では治療経過中に RAS 経路の変異が複数出現したが、それらはすべて独立したクローンであった。うち一つの *NRAS* (G12S) 変異を有するクローン治療後期に急拡大したが、このクローンではヘテロ接合体の欠失により野生型のアリルを失っていた。これらの RAS 経路変異を有するクローンは細胞増殖に関連する遺伝子発現スコアが上昇しており、同時に mTOR 経路の活性化を認めていた。これらのスコアは治療抵抗性を示したクローンで特に上昇していた。本方法ではクローン毎の解析が可能であり、難治性クローンの予測や治療開発に寄与することが期待され、引き続き症例の解析とさらなる系の最適化を進めている。

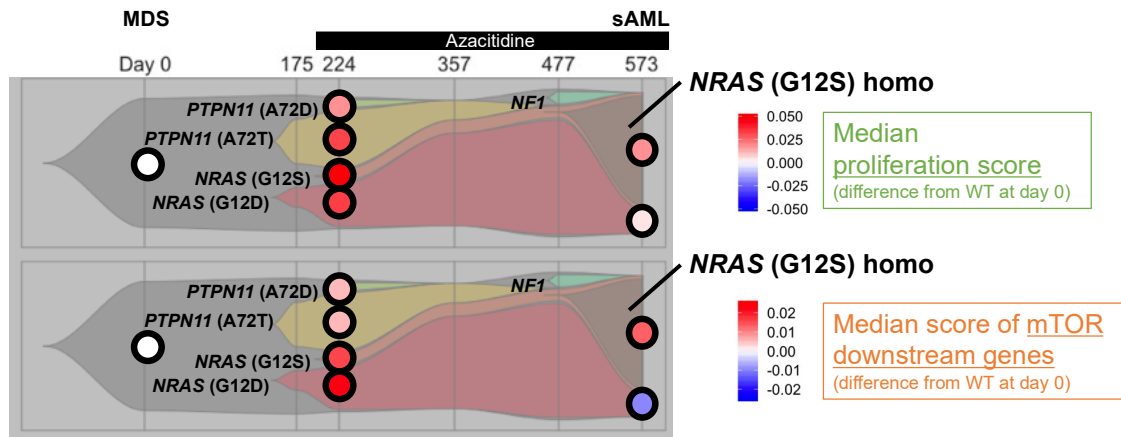


図 4.2.1-6 : 単細胞解析を用いたクローン進展における遺伝子発現の変化

(2)-2 がんの進化モデルの研究：異なる進化ダイナミクスを統一的に記述する新しいがんの進化シミュレーションモデル

(2)-2.1 中立進化によって腫瘍内不均一性が形成される条件の探索

我々はこれまでに、大腸がんのゲノム解析と数理モデリングを組み合わせ、大腸がんの腫瘍内不均一性が無数の中立変異の蓄積によって生み出された、すなわち中立進化によって形成されていることを見出している。またこれまでにスーパーコンピュータを利用した大規模並列計算と対話的可視化を組み合わせたエージェントベースドシミュレーションの感度分析の手法、MASSIVE の開発にも成功している。以上を踏まえて本年度はがんの進化シミュレーションモデルに MASSIVE を適用することにより、中立進化によって腫瘍内不均一性が形成される条件の探索を行なった。

まず初めに、中立変異のみを仮定した以下のようなエージェントベースモデル構築した。

- 各エージェントは腫瘍中の 1 細胞とし単位時間あたり g_0 の確率で細胞分裂を行う。
- シミュレーションは 1 細胞からスタートし集団サイズが P 細胞になるまで行う。
- 一回の細胞分裂で生まれた二つの娘細胞は $n_n \sim \text{Pois}(m_n/2)$ 個の変異を獲得し、各細胞は最大 1000 個の変異まで蓄積できる。
- 各変異は増殖確率に影響は与えない。

このモデルに対し MASSIVE を用いた感度分析行うことで変異率 m_n が 1 を超えてくるとフラクタル様の変異プロファイルを示し、不均一性の指標である Shannon Index が高くなることが明らかになった。このことは m_n が 1 を超えると一細胞分裂あたり一個以上の変異が生み出されることにより、細胞分裂の系譜が中立変異によりトレースされるためと考察される。(図 4.2.1-7)

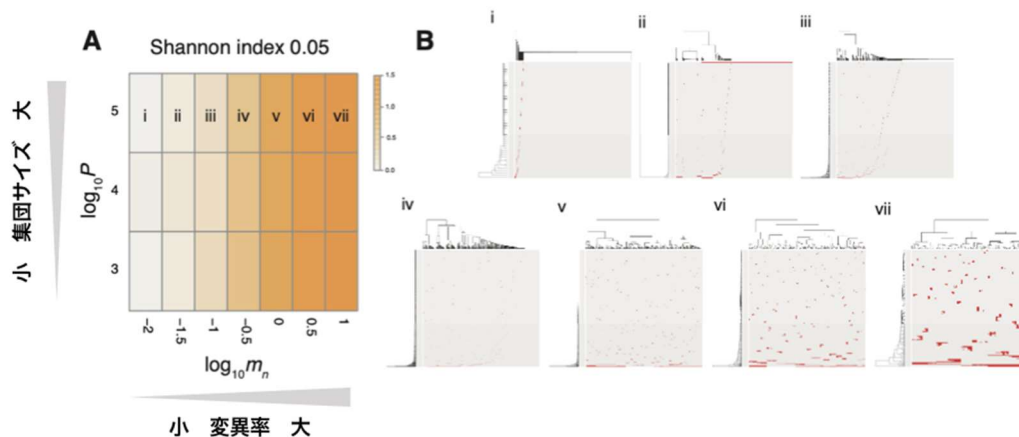


図 4.2.1-7：中立変異モデルの感度分析

- A) 頻度 5%以上の変異によって定義されるクローンの割合から計算した Shannon Index のヒートマップ。
 B) A に示した各パラメータセットでの変異プロファイル。行は変異、列はシミュレートした腫瘍よりランダムサンプリングして得た 1000 細胞を示す。

またこれまでにがん幹細胞の存在が中立進化による腫瘍内不均一性の生成に寄与しているという報告がいくつかの理論研究によってなされている。そこで、本研究でもその機構の詳細を解析するために、上記のモデルに幹細胞の階層構造を加えた以下のモデルを構築した。(図 4.2.1-8)

- 幹細胞は単位時間あたり確率 $g_0 \cdot s$ で対称分裂、確率 $g_0 \cdot (1-s)$ で非対称分裂を行う。
- 非対称分裂は一つの幹細胞と一つの分化細胞を生み出す。
- 分化細胞は単位時間あたり d_0^d の確率で対称分裂により二つの分化細胞を生み出し、確率 d_0^d で死亡する。
- 分化細胞の相対的死亡率を $\delta = \log(d_0^d / g_0)$ で定義する。



図 4.2.1-8：幹細胞の階層性を加えた中立変異モデル

幹細胞の階層構造を加えたモデルの感度分析の結果より、フラクタル様の変異プロファイルを示さない変異率の場合でも、 $\delta \geq 0$ すなわち、分化細胞の死亡率が分裂率以上の場合、対称分裂率 s が少なくなる、すなわち幹細胞の階層構造が強くなるにつれて、フラクタル様の変異プロファイルを示す様になることがわかった。この理由としては以下の議論より、見かけの変異率が上がることによるものと思われる。

$\delta \geq 0$ の場合、分化細胞は増加しないために、腫瘍増殖は幹細胞のみが寄与すると考えられる。単位時間あたり幹細胞は $1+s$ 個生み出されるので、 P 個まで腫瘍が成長するまでに必要な

時間数を x とすると $(1+s)^x = P$ の関係が成り立ち、この式を解くと $x = \log(P)/\log(1+s)$ となる。我々ものモデルでは各細胞は一細胞分裂あたり平均 $m_n/2$ 個の変異を獲得するので、 P 個まで成長した腫瘍内の各細胞は平均で $m_n \log(P)/2\log(1+s)$ 個の変異を持っていることになる。このことから、幹細胞の階層性を持つモデルではそうでないモデルに比べて、 $\log 2/\log(1+2)$ 倍だけ変異が多い、すなわち見かけの変異率が $\log 2/\log(1+2)$ 倍に上がることを意味している。(図 4.2.1-9)

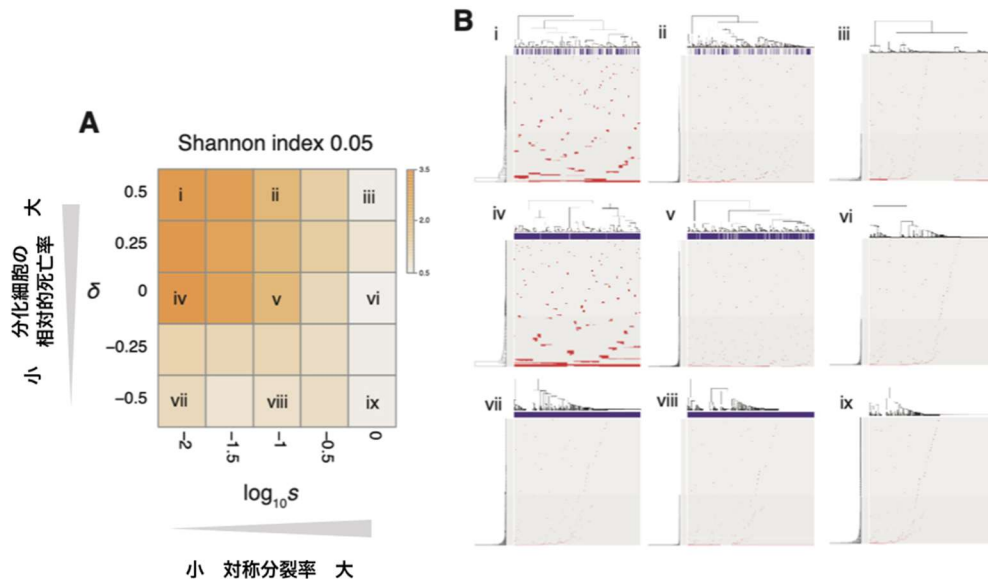


図 4.2.1-9：幹細胞の階層性を加えた中立変異モデルの感度分析 図 1 と同様に示す。

以上の結果より、中立進化による腫瘍内不均一性の生成には一細胞分裂あたり一個以上の変異が生み出す高い変異率、または幹細胞の階層性によって見かけの変異率が同程度まで上昇している必要があることが明らかになった。本研究で行なった MASSIVE 解析の結果はウェブサイト https://www.hgc.jp/~aniida/canevosim/neutral_s/index.html にて公開してある。

(3) 胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発

平成 30 年度までに、発がんに関わる胚細胞バリエーションの効率的な検出システム OverCall よりも高精度な OHVarfinDer の開発と実証を完了した。

令和元年度は多領域シーケンスデータに基づく更に高精度な方法の開発を検討することを目指し、その結果、疾患に関連する胚細胞バリエーションの研究として、系統樹の性質が変異検出精度に及ぼす影響を調べ、シーケンサの種類によって、変異検出精度に差を生じることを確認した。平成 30 年度の成果を確認すると、①実データに基づき、複数領域の腫瘍シーケンスデータ生成シミュレーションを実行するプログラムを作成した。②系統樹の性質を用いて変異検出を行う手法を精緻化した。この成果に基づき令和元年度は実データに基づいたシミュレーションデータを基に、作成した変異検出手法の性能評価を予定し、以下の二つの研究を行った。

(3)-1 作成した手法内の処理で系統樹の性質を利用した部分の評価

結果としては、変異検出の精度の劣化に繋がった。実装しているマルコフ連鎖モンテカルロ法の計算方法や、階層ベイズモデルの設計自体に問題がある可能性があったため、15 通り程新たに、階層ベイズモデルを設計し試したが、いずれの方法も性能改善には繋がらなかった。

そこで、系統樹の性質が、どのように変異検出の精度に影響するのかを詳細に調べた。

調査方法: 検出結果を得る確率分布を設定する。そして、この確率分布に従い、得られた検出結果に対し、系統樹の性質を元に検出結果の改善を試み、最終的な変異検出結果を出力する。この時最終的に出力された、変異検出結果の検出特異度と感度の期待値を評価した。

結果 : 系統樹の性質を利用すると、図 4.2.1-10 にあるように、比較的高い、検出特異度を得る場合があるが（ある条件設定において、検出特異度の期待値は、96% ～100%程度の下界を得た。）、一方で図 4.2.1-11 のように、検出感度はそこまで高くはないことが予想される。（ある条件設定において、検出感度の期待値は 5.0% ～40% 程度の下界を得た。）これは、作成した検出手法の性能評価の結果と概ね一致する結果だった。

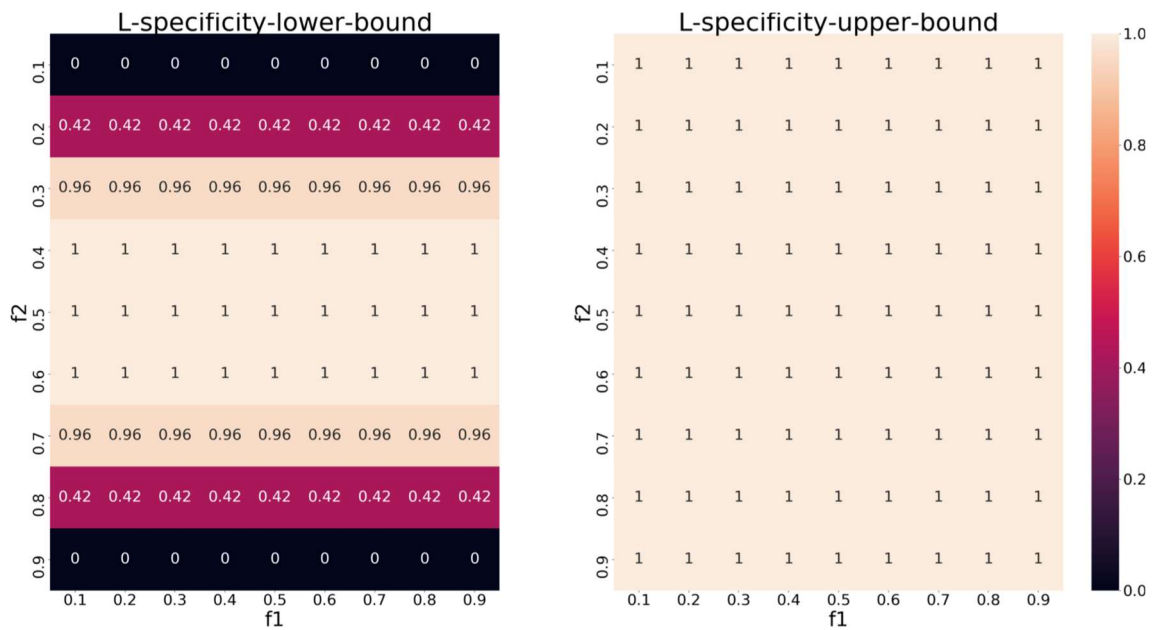


図 4.2.1-10 検出特異度の下界(左)と上界(右)を計算したもの。 f_1 , f_2 は検出結果を得る確率分布に関するパラメータ。実験条件については、がん組織を 20 箇所利用し、系統樹の枝の数を 50 と仮定している。

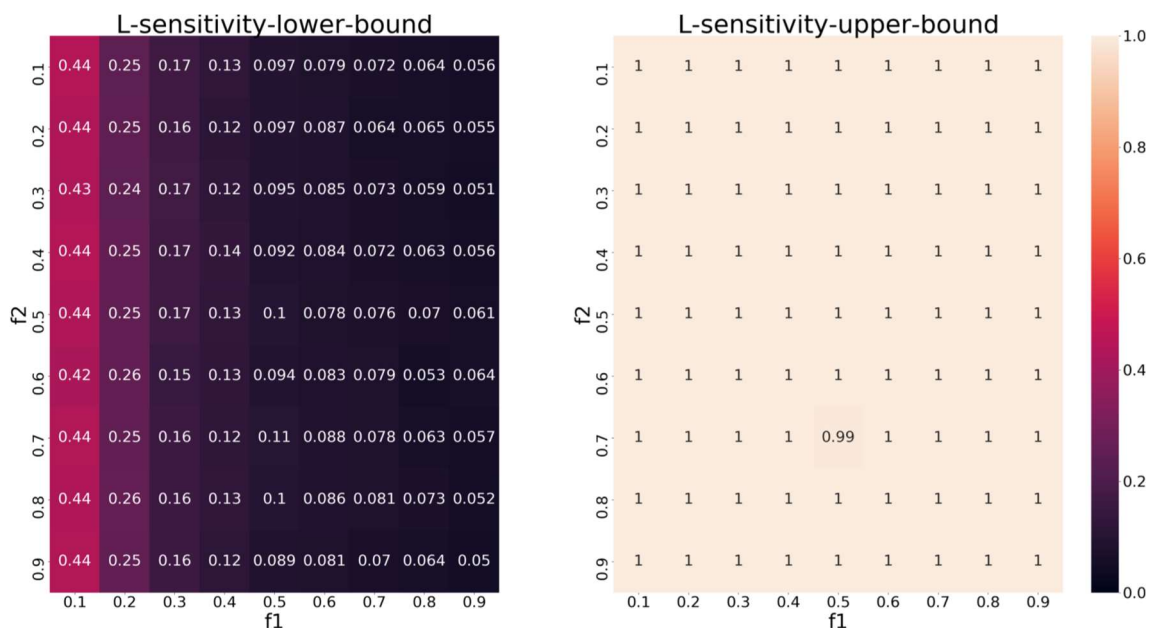


図 4.2.1-11 検出感度の下界(左)と上界(右)を計算したもの。f1, f2 は検出結果を得る確率分布に関するパラメータ。実験条件については、がん組織を 20 箇所利用し、系統樹の枝の数を 50 と仮定している。

今後の課題:結果から、一般に広く使われる、Illumina 社のシーケンサに基づいた変異検出には、系統樹の性質は有益でないことが予想される。その一方で、検出特異度が高いことから、普段変異検出に使われない、Oxford nanopore technologies 社のシーケンサに基づいた変異検出には、系統樹の性質は有益になる場合が期待される。

(3)-2 作成した手法内の処理で系統樹を利用しない部分の評価

結果的には、検出精度の改善に繋がった。この処理部分が、検出精度改善につながる理由を調べた。また、この処理部分だけを抽出し、階層ベイズに基づく変異検出手法を実装した。この処理部分では、変異が複数の主要組織間で共有される性質を利用している。変異の共有に基づく手法自体は、既存手法が存在したが[1]、作成した手法においては、以下の二つの工夫点により、さらなる精度改善ができる事を示すことができた。図 4.2.1-12 は実際に行った性能比較実験の結果を示す。

- 他の変異検出手法の結果を利用できるよう、多手法の Bayes factor に基づき、階層ベイズモデルを設計する。
- 性能劣化が生じる確率を減らすために、検出特異度、変異候補の数を利用する。

作成した手法の工夫点や、階層ベイズモデルの設計に関しては、査読付き国際会議(ISMCO 2019)において口頭発表を行い、会議論文として採択された[2]。

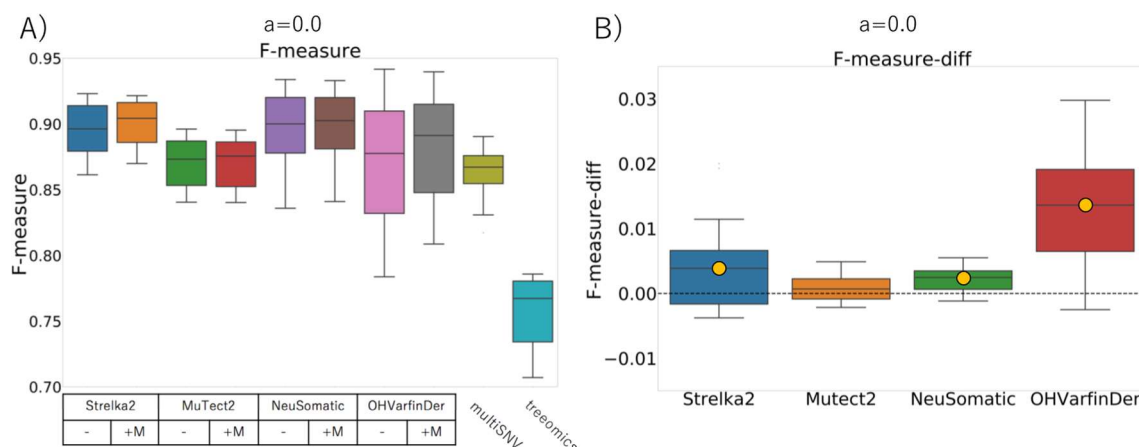


図 4.2.1-12 検出性能の比較を行ったもの。ここでは、性能評価の設定を 24 通り試している(系統樹と細胞の混合比率、元となるシーケンスデータ)。A) 24 通りの F-measure を box plot で表したもの。右二つは既存手法。左は、他の検出手法(がん組織は一つだけ使う検出手法)に提案手法を組み合わせたもの。+M は提案手法を組み合わせた事を示す。B) 他の検出手法に提案手法を組み合わせた場合の 24 通り F-measure の差を box plot で示したもの。オレンジ色の丸は、両側 t-test の P-value が 0.01 以下を示す。

[1] Malvina Josephidou, Andy G. Lynch, and Simon Tavaré, “multiSNV: a probabilistic approach for improving detection of somatic point mutations from multiple related tumour samples”, Nucleic Acids Research, 43(9): e61–e61, 2015.

[2] “Accurate and flexible Bayesian mutation call from multi-regional tumor samples”,
令和元年 1 1 月以降 Proc. the 1st International Symposium on Mathematical and
Computational Oncology (ISMCO), Lecture Notes in Computer Science, Springer-Verlag にて掲
載予定 (受理済み)

4.2.2 データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援（サブ課題 B）

本成果報告書 4-1.実施計画の 2. (1)全脳循環代謝シミュレーターの開発と高度個別化医療支援への応用において、全脳循環代謝シミュレーターの開発に関する成果は

- (1)-1 個別化医療用データに基づく全脳循環モデルの構築
- (1)-2 全脳循環シミュレーターによる 3D 血流解析
- (1)-3 脳微小循環代謝シミュレーターの開発

高度個別化医療支援への応用に関する成果は

- (2)-1 脳動脈瘤に対する血管内治療デバイスの計算力学モデル開発
- (2)-2 左心房内血流解析にむけた 4D-CT 画像からの左房変位場推定方法の検証

に記載した。また、2. (2)脳機能障害に関わる個別化医療支援のための大規模生体シミュレーターの開発に関する成果は、

- (3)-1 微小循環遊走細胞解析プラットフォーム
- (3)-2 ヒト運動機能の神経筋骨格系シミュレーターの開発
- (3)-3 発話・舌運動シミュレーターの開発

に記載する。

(1) 全脳循環代謝シミュレーターの開発と高度個別化医療支援への応用

(1)-1 個別化医療用データに基づく全脳循環モデルの構築

全脳血液循環の数値シミュレーションに向け、前年度より取り組んでいる個別医用画像と血管生成数理アルゴリズムを組み合わせた脳血管モデルの詳細な妥当性検証を行った。脳表血管に関し、実際のヒト脳血管データ(Duvernoy et al., 1981, Brain Res Bull)と比較したところ、血管構造の定性的な一致および血管径分布の定量的な一致が示された。また、経路数を考慮した Diameter-Defined Strahler 数(Kassab et al., 1993, Am J Physiol-HCP)に基づく経路末端からの世代数(n)に対する血管形態(直径(d))、長さ(l)、経路数(N_{elem})の関係を評価したところ、世代数と血管形態は指数関数の関係を持つことを示した。これは、実際の血管経路で観察されている経路のフラクタル性を再現することを意味している。ここで、フィッティングされた指数関数の底に関して、ラットの実測データ(Lapi et al., 2008, J Vasc Res)と比較したところ、両者は近い値をとった。これに関し、いくつかのモデル条件を変更した解析結果を比較しより詳細な分析を行ったところ、血管形態の特徴はヒトやラットにおいて変わらない可能性があることを、モデルを通じて示唆した。これらのヒトを対象とした全脳規模での脳血管経路のモデル構築は世界でも類を見ない先駆的な研究成果であり、国際会議において一早く発表を行い同会議の査読付き英文講演予稿集で成果を公表した(Kitade et al., Proc of CMBE2019, 2019)。これに基づき、全脳規模での脳血管構造が持つ新たな生物学的な知見をモデルベースで示すことにも成功した。これらの研究成果をまとめた論文を国際的評価の高い英文学術誌 PLOS Computational Biology に投稿し、掲載が決定された。

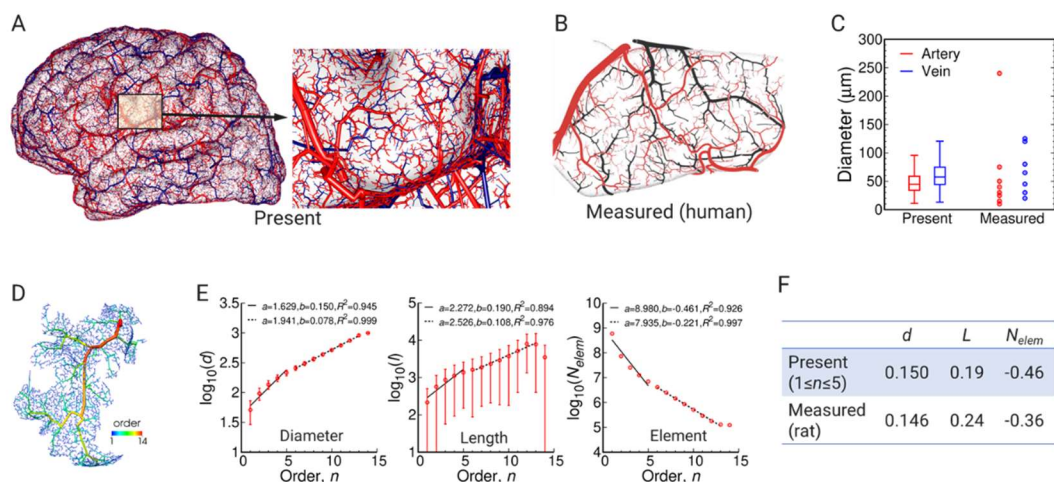


図 4.2.2-1 ヒト大脳を対象とした脳血管モデルにおける脳表血管分布(A-D)と血管経路(E-G)。

A:本提案モデル、B:実験観察結果(Duvernoy et al., 1981, Brain Res Bull)、C:血管径の比較。D:Diameter-Defined Strahler 数(世代数)の例、E:世代数と血管構造(直径 d 、長さ l 、経路数 N_{elem})の関係、F:本モデルとラット実験データ(Lapi et al., 2008, J Vasc Res)のフィッティング指数関数の底の比較。

構築した血管モデルに対し集中定数回路に基づく 0 次元(0D)血流解析を行った。0D 解析では直円管流れ(ハーゲンポアズイユ)に血管分岐部での流量保存・圧力連続条件を適用することで得られる分岐圧力の連立一次方程式が解かれ血流場が求められる。本解析では微小血管網を構築していないため、微小循環による抹消抵抗モデルが必要となる。これに関し 3 種類のモデルを導入した。一つは抹消抵抗を考慮しないモデルであり、脳表層での動脈/静脈の末端血管を直円管で直接つなぐ(Direct-connect model)。残り二つは抹消抵抗を考慮したモデルであり、ターゲットとなる末梢血压降下と抹消流量を定め算出した血管抵抗を考慮し動静脈をつなぐ(PVR model)。この際、ターゲットとする流量に対し血管ユニットを構成するサブ領域の面積を反映したもの(area-dependent)としないもの(constant)の二種類のモデルを考えた。抹消抵抗なしのモデル(Direct connect)とありのモデル(PBF: area-dependent)による圧力分布を比較したところ、抹消抵抗を考慮することで大きく異なる圧力分布が得られた。それぞれのモデルにおける直径と圧力の関係より、抹消抵抗により系全体で高い圧力降下が生じた。圧力分布を血管径で整理すると、実際の脳血压分布に近い傾向となった。各主要大脳動脈における流量を評価したところ、微小循環による抹消抵抗がないモデル(Direct connect)では CA 領域への供給が理想値(Area ideal)から外れるのに対し、末梢血管抵抗を考慮したモデル(Peripheral resistance)は理想分布を良く一致した。なお、面積比を考慮した流量分布を反映した血管抵抗変化の有無ではモデル間に大きな差はなかった。提案モデルによる末梢血压降下は参考値 52-78 mmHg(Espagno, 1969)と良く一致した。これらより、0D 血流解析の妥当性を示すとともに、微小循環での流路抵抗の重要性を示した。これに加え、血管閉塞と血管吻合を考慮した解析など、全脳血流解析による医療・臨床への展開の可能性を示しつつある。これらの内容は、大阪大学博士前期課程 2019 年度修士論文としてまとめられるとともに、現在、学術雑誌への論文投稿に向け準備を進めている。

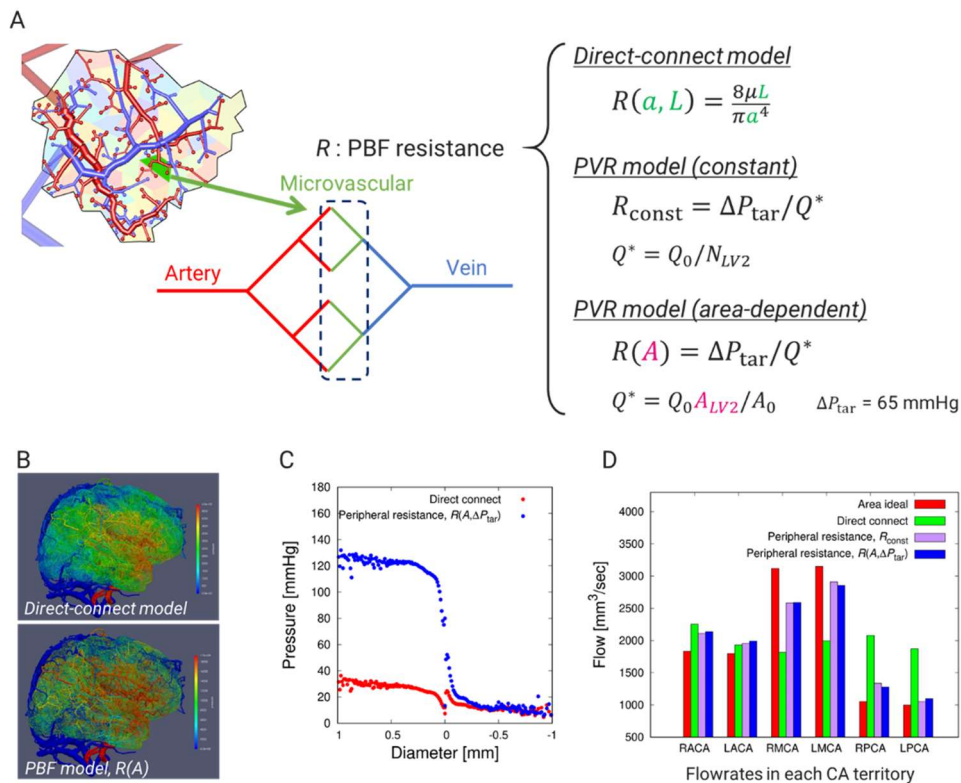


図 4.2.2-2 0D 血流解析の様子。

A: 微小循環における流路抵抗を模擬した 3 つの抹消抵抗モデル(Direct-connect model, PVR models (constant/area-dependent))。B: 2 種類の抹消抵抗モデルを用いた 0D 血流解析における脳全体での圧力分布。C: 各抹消抵抗モデルを用いた血流解析における血管径で整理された圧力分布。D: 主要大脳動脈(CA)における流量分布の抹消抵抗モデル間の比較。ここで、Area ideal は流量ではなく CA の面積比を示す。

(1)-2 全脳循環シミュレーターによる 3D 血流解析

前年度までに格子ボルツマン法と適合サブドメイン法を用いた全脳循環シミュレーターの開発と高速化を行った。今年度は、これまで開発した全脳循環シミュレーターを用い、個別医用画像と数理モデリングを組み合わせた全脳血管網モデル(図 4.2.2-3A)による全脳レベルでの脳血流場の数値再現に成功した。総格子点数約 4 億点を京コンピュータ 20,000MPI ノードに領域分割し(図 4.2.2-3B)、24 時間で実時間 4 秒間の計算を行った。全脳循環血流解析の結果を図 4.2.2-4 に示す。図中の赤、青、黄で示されている流体はそれぞれ椎骨動脈、左頸動脈、右頸静脈から流入した血液を表している。それぞれが異なる経路で脳全体へと循環し、左右の頸静脈へと収束する様子が確認できた。全脳レベルでの血流場の数値再現は世界的にも例がなく、積極的に国際会議で成果の一部を公表している(Ishida et al., J Cereb Blood Flow Metab, 2019)。加えて、この計算は計算工学の分野においても高い評価を得た(第 24 回計算工学講演会グラフィクスアワード優秀賞、特別賞を同時受賞)。

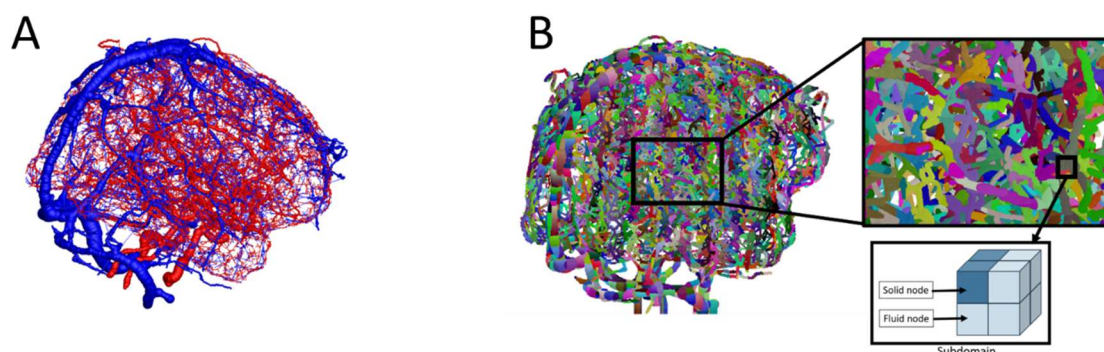


図 4.2.2-3 (A) 脳血管網モデル。赤：動脈血管、青：静脈血管、(B) 脳血管網モデルに対する 20000 MPI ノードの領域分割

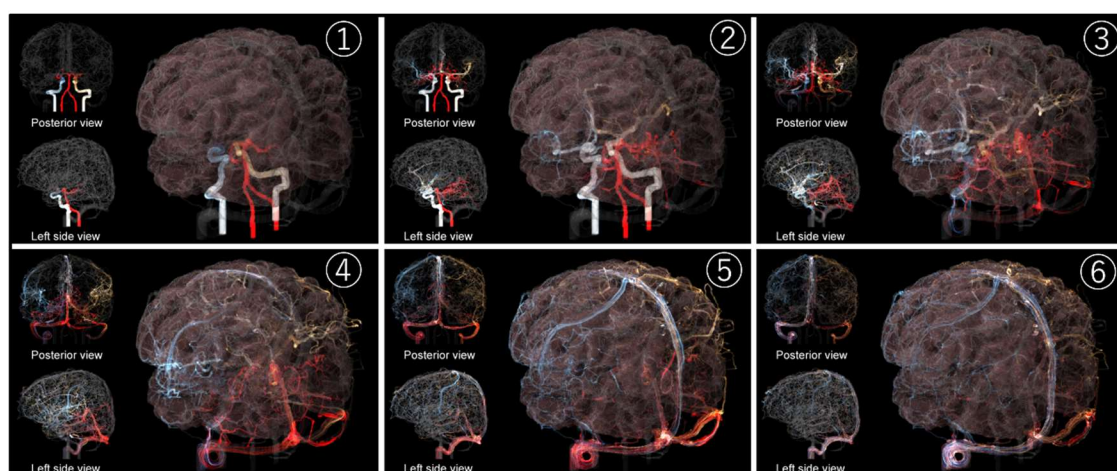


図 4.2.2-4 全脳循環血流解析の結果。赤、青、黄はそれぞれ椎骨動脈、左頸動脈、右頸動脈から流入した血液を表している。

さらに、開発したシミュレーターは、仮想的に血管閉塞・吻合を考慮した解析が可能である。例として全脳血管網モデルの左中大脳動脈を仮想的に閉塞させた脳梗塞モデルによる解析を実施し、脳梗塞前後の血流分布の比較を行った。格子点数は約4億であり、京コンピュータ20,000ノードを用いて24時間の計算を行った。図4.2.2-5に脳梗塞前後における、ある断面の平均血流速度の分布を示す。脳梗塞後では左脳側への血流が減少していることが確認できる。図の左は数値計算で用いた解像度による詳細な分布であり、図の右は平滑化等を施すことで通常の医用画像に近い表現へと処理したものである。このように、医療・臨床への展開に向けた仮想的な医用画像の生成から、脳循環メカニズムの解明を目指した血管一本のスケールでの詳細な解析まで幅広い応用が可能である。

これらの成果は学術誌への論文投稿へ向けて現在準備を進めている。

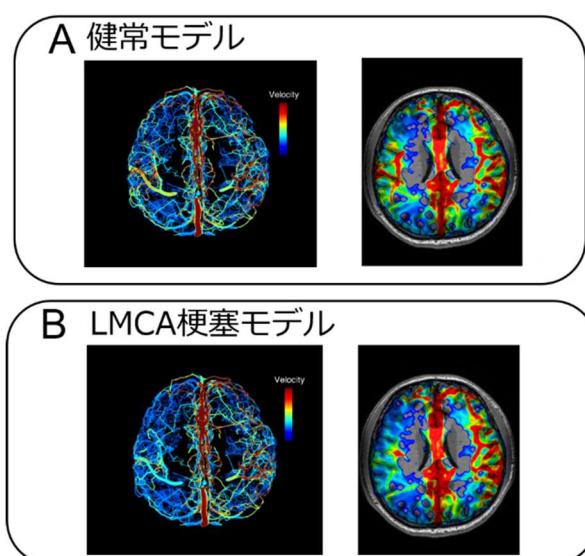


図 4.2.2-5 平均血流速度分布。

左：数値計算で用いた解像度での詳細な分布。右：平滑処理等による医用画像化。

(1)-3 脳微小循環代謝シミュレーターの開発

脳微小循環代謝シミュレーターの開発を目的に、細胞スケールの血球流動と酸素代謝反応を考慮した計算力学モデルの構築とそれを用いた解析を行った。はじめに、個々の血球挙動とマクロな血液のレオロジー特性（特に、ずり流動化）の関係を明らかにすることを目的に、赤血球懸濁液のレオロジー解析を行った(図 4.2.2-6)。この問題では、実験観察技術によって得られている単一赤血球の力学挙動を良く再現できる赤血球モデルを構築し、血球流動を流体と膜の構造連成問題としてモデル化した。数値解析によって得られたずり速度に対する見かけの粘度は、実験結果と良好な一致を示しており、個々の血球の変形とマクロな血液の粘性を対応付けることに成功した[3]。この成果は、工学的に特に重要度が高い成果であることが認められ、カナダのリサーチ会社 Advanced In Engineering 社のウェブサイトで紹介された。

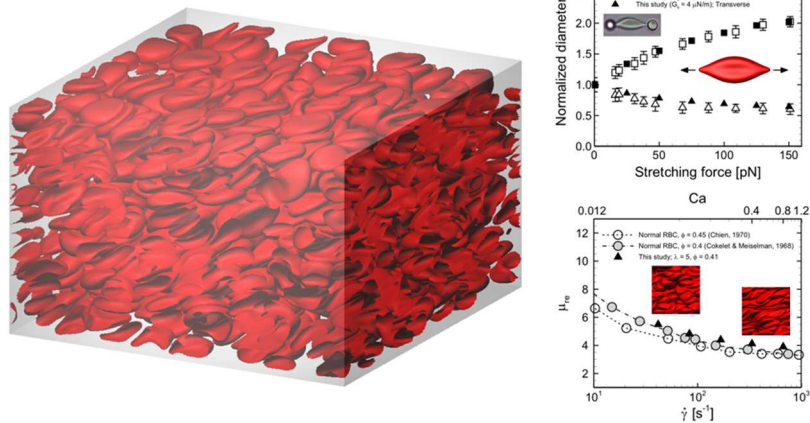


図 4.2.2-6 細胞スケールの血球流動とマクロな血液のレオロジー特性を繋ぐための赤血球懸濁液の数値解析

次に、個々の血球流動と酸素輸送及び組織の酸素代謝反応を考慮した計算力学でモデルの構築を行った。この開発に先駆け、複雑な微小循環ネットワークにおける血球流動解析に成功していることから(図 4.2.2-7(a))、この血球流動モデルに酸素輸送現象の数値モデルを組み合わせることによって、血球流動と酸素輸送を考慮したマルチフィジックスな計算力学モデルを構築した。最終的には、組織への均質な酸素供給が実現できる微小血管ネットワークの最小構造と血球流動の条件を明らかにすることを目標としている。酸素濃度と分圧の関係に基づき、酸素濃度と酸素飽和度の輸送現象を移流拡散問題として数値モデル化し、これらを赤血球内部領域と外部領域(血漿)、そして組織領域の各領域で統一的に解放するための混合化方程式を提案した。構築したモデルによって、微小血管ネットワークにおける血球流動と酸素代謝反応を解析することに成功した(図 4.2.2-7(c))。現在、本研究成果を査読付学術雑誌に投稿するための準備を進めている。この研究に並行して、脳表に存在する貫通血管領域での酸素輸送現象の数値モデル化と解析を進めてきた(図 4.2.2-7(b))。この問題では、より広域における血管構造と酸素代謝反応の関係を明らかにすることを目的としている。上述の血球流動の酸素輸送解析で得られた結果をボトムアップ的に組織スケールの酸素代謝モデルに組み込むことを目指し、現在引き続き解析を進めている。

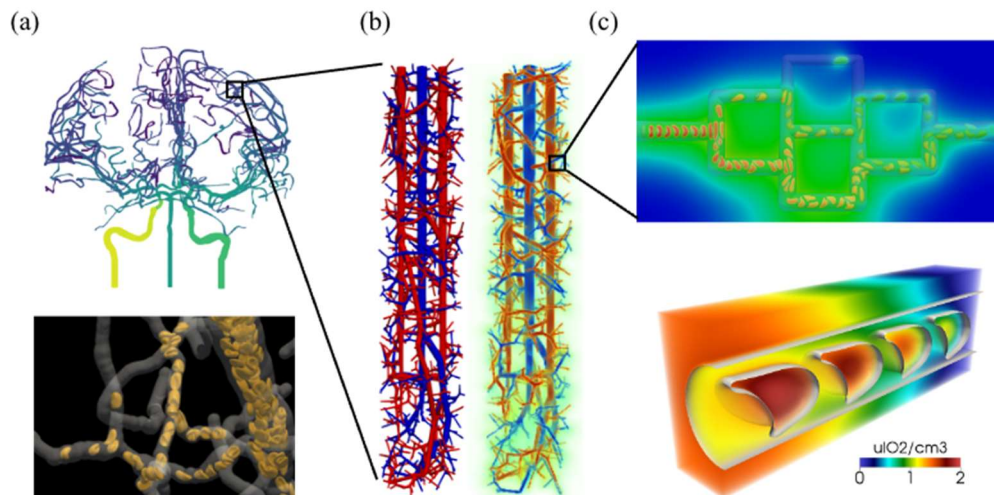


図 4.2.2-7 (a) 3次元全脳循環血流解析と微小循環ネットワークにおける血球流動解析(伊井博士との共同研究)。(b)脳表の貫通動脈領域における酸素拡散現象の数値解析。(c)微小循環ネットワークにおける血球流動と酸素代謝反応の数値解析。

(2) 高度個別化医療支援への応用

(2)-1 脳動脈瘤に対する血管内治療デバイスの計算力学モデル開発

脳動脈瘤への血管内治療の患者別治療支援シミュレーター構築を全体の目的とし、これまでに血管内治療用デバイス留置時の脳動脈瘤内血流の患者別解析のための数値流体計算フレームワーク (Otani et al., *J. Biomech. Eng.*, 2018) および、治療用デバイスの血管内への展開過程における力学挙動を表現可能な計算力学モデルの構築を行ってきた[3、4]。前年度において、脳動脈瘤塞栓用コイルの留置シミュレーターを構築し、瘤内におけるコイルの展開挙動に対する力学的側面からの理解にむけた本シミュレーターの有効性を示した[4]。本年度において、本シミュレーターの適用範囲を拡大し、脳動脈瘤の治療に用いられる編み込みステント (braided stent) の力学モデルの構築を行うとともに、臨床において問題となる編み込みステントの展開不良問題について、力学的見地からの現象理解を試みた[3]。

編み込みステントは複数の金属製ワイヤを編み込んで筒状にした構造物であり、従来のステントと比較し、高密度な網目構造をとる一方で高い柔軟性を持つ。しかしながら、大きく屈曲した血管内への留置時における展開不良の発生が臨床研究にて報告されており、現状この展開不良問題に対する対処は医師の経験や技量に大きく左右される。特に曲率が大きい屈曲血管への留置の際、ステント短軸断面が扁平化し、血管に十分圧着して展開しない **Flattening** 現象が生じることが報告され、临床上の大きな問題となっているが、この発生メカニズムに対する検討はほぼ報告されていない。

今年度において、編み込みステントの計算力学モデルを構築し、上記の **Flattening** 現象のメカニズムについて力学的観点から検討した。まず、前年度までに構築したコイルの力学モデルに基づき、編み込みステントの計算力学モデルを構築した。ステントを構成するワイヤを Kirchhoff's rod 理論に基づく梁としてモデル化し、ワイヤの内力と、複数のワイヤ間に生じる接触力を考慮した運動方程式を解き、ステントの力学挙動を表現した。ステント形状の表現にあたり、径 0.04 mm の円形断面を持つ 24 本のワイヤを編み込んだ筒状構造を構築した。ステントの初期形状は径 5 mm、全長 22.7 mm とし、ワイヤ材料として Co-Cr 合金 (ヤング率 225 GPa、剛性率 95 GPa) を想定した。

ステントの留置シミュレーションにあたり、径 4 mm の屈曲血管内へのステント留置を考え、カテーテル径を 0.7 mm と設定した。血管内へのステント留置手順を図 4.2.2-8 に示す。まず、ステントを直線状のカテーテル内に設置し (図 4.2.2-8 (a))、留置する屈曲血管の曲率と一致するまでカテーテルを準静的に屈曲させた (図 4.2.2-8 (b))。その後、屈曲血管の中心軸にカテーテルの中心軸を固定し、カテーテルを血管の下流側から上流側に沿って段階的に後退させ、屈曲血管内にステントを留置した (図 4.2.2-8 (c))。

計算例として、曲率 0.065 mm^{-1} (Case A) と 0.1 mm^{-1} (Case B) の 2 種類の屈曲血管内へのステント留置シミュレーションを実施した。留置前後のステント形状を図 4.2.2-9 に示す。Case A において、ステントは血管全体を沿うように完全に展開したが、Case B では上流側のステント末端部の断面に **flattening** が見られた。力学的観点からステントの展開後形状の違いを考察するため、ステントに蓄積される弾性エネルギー (曲げ・ねじりエネルギー) について、血管中心軸に沿う曲線座標系における空間分布を調べた (図 4.2.2-10)。Case A について、留置前ではステント全体に曲げエネルギーが蓄積されており、留置後にはほぼ解放された。一方で、Case B では、留置前ではステント全体に曲げエネルギーが蓄積されると同時に、屈曲中心部において相対的に高いねじりエネルギーの蓄積が見られた。留置後においても、ねじりエネルギーは屈曲中心部に留置前と同程度の値で蓄積されたまま解放されず、曲げエネルギーの解放も限定的となった。これらの結果は、屈曲中心部にステントに蓄積されるねじりエネルギーが曲げエネルギーの解放を阻害し、ステントの展開を阻害する **Flattening** 現象を導く可能性を示唆する。

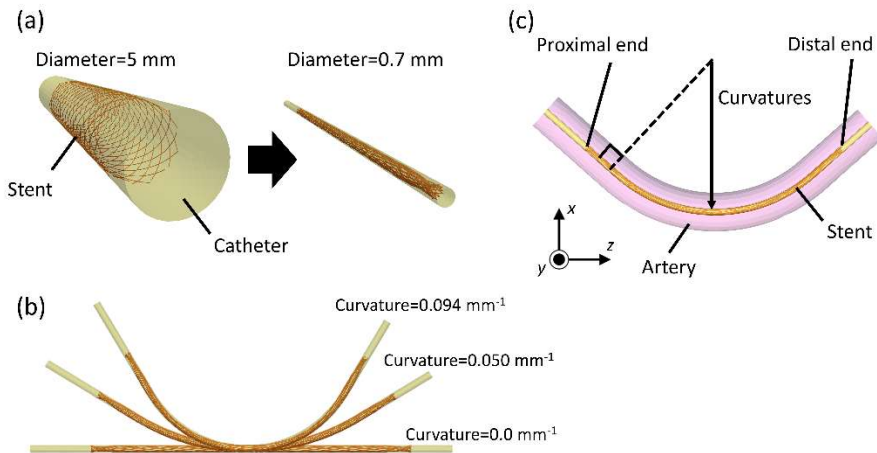


図 4.2.2-8 編み込みステントの血管内への留置手順。ステントを半径方向に圧縮することでカテーテルへ留置し(a)、カテーテルとともに血管の中心軸に沿う位置まで変形させる(b)。その後、下流側から上流側へとカテーテルを逐次的に後退させ、血管へステントを展開する。

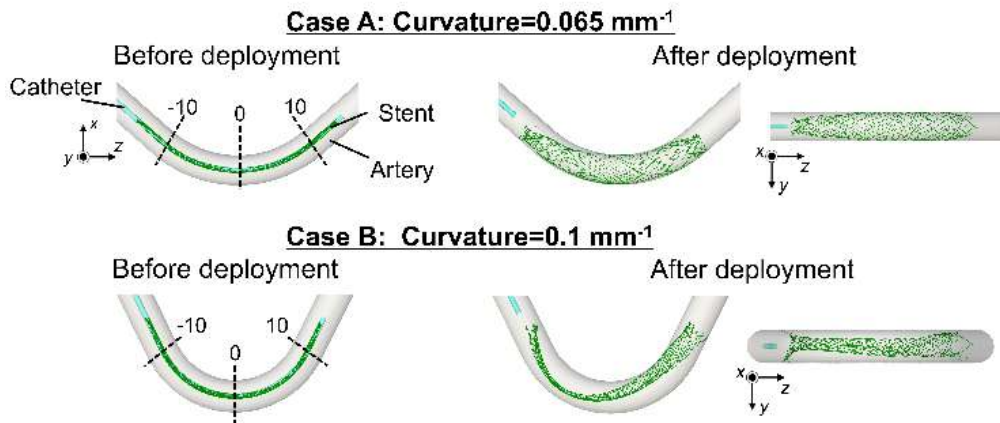


図 4.2.2-9 曲率の異なる 2 ケースの屈曲血管内へのステント留置シミュレーション結果 (Case A、 Case B)。

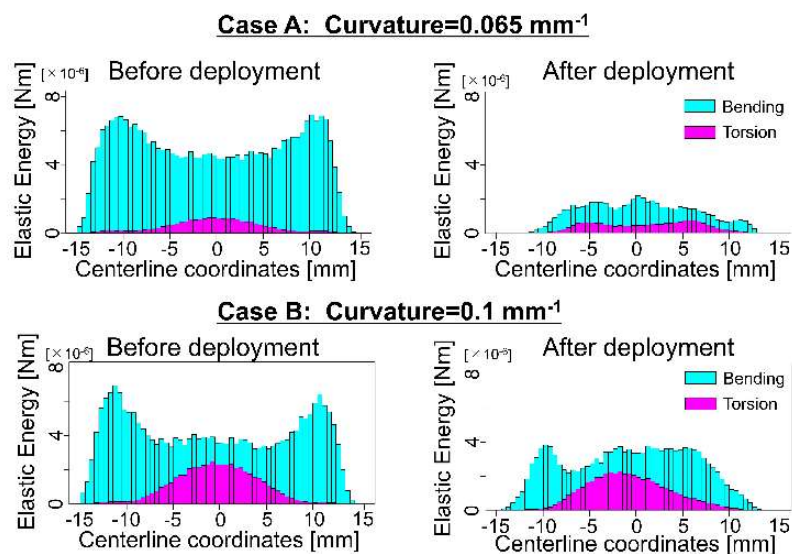


図 4.2.2-10 ステントに蓄積された弾性エネルギー (曲げ・ねじりエネルギー) の血管中心軸上の空間分布。

本研究課題において、脳動脈瘤に対する血管内治療用デバイスの力学的挙動を表現可能な計算力学モデルの開発および、デバイス留置時における瘤内血流動態の高精度解析を行う数値計算フレームワークの開発を達成した。これにより、治療時における臨床用デバイスの適切な選択や使用方法の提案や、留置後の治療手順の推定に対する力学的観点からの検討が可能となった。

(2)-2 左心房内血流解析にむけた 4D-CT 画像からの左房変位場推定方法の検証

本研究では、左心房内血栓症の患者別リスク評価にむけ、患者個々の状態を反映した左心房内血流の数値流体計算手法の構築を目指す。これまで、4D-CT 画像に基づく左心房内血流の患者別解析フレームワークの構築を試み (Otani et al., *Ann. Biomed. Eng.*, 2016)、前年度において、4D-CT 画像からの左心房動態推定の方法論について、適切なパラメータ設定に基づく適用手法の性能評価を実施した[5]。本年度においては、前年度に取得した左心房壁面動態に基づき、左心房内血流の数値流体計算を試み、効率的かつ生理学的に妥当な計算条件の設定について検討した。

左心房内の血流場を壁面運動が規定された流れの移動境界問題として捉え、左心房の壁面運動は 4D-CT 画像から推定した左心房壁面の変位場から設定する。数値流体計算のソルバとして、前年度までに構築した直交格子法ソルバを用いる (大谷ら、日本流体力学会第 32 回数値流体力学シンポジウム、2018)。本ソルバでは、左心房内部の血流領域を直交格子法中に陰関数表示し、非圧縮 N.S. 式と連続の式を有限差分法により解くことで内部血流の速度場と圧力場を得る。直交格子中の血流領域は計測結果に基づき CFD 計算の各時間ステップで更新する。

計算対象とする左心房形状の外観および境界条件を図 4.2.2-11 に示す。計算コストの削減のため、左心室形状は考慮せず、僧帽弁の開放時のみ、僧帽弁輪に円筒形状の流路を設置し、左心室の体積変化に基づく流出流量を境界条件として与える。なお、速度は断面内で均一とする。また、肺静脈についても円筒形状の流路を仮想的に設置し、境界条件が左心房内部の流れ場に与える影響を回避する。各肺静脈の境界には末梢血管抵抗モデルを導入し、各境界断面の圧力 P を $P = P_0 + RQ$ として与える。ここで P_0 は基準圧力、 R は末梢抵抗、 Q は断面内流量を表す。

テストケースとして、Johns Hopkins 大学医学部より提供された心房細動患者の 4D-CT 画像を用いて、左心房壁面動態を考慮した場合と、考慮しない場合 (壁面速度場を常に 0 とした場合) の 2 パターンについて、左心房内血流の数値シミュレーションを実施した。1 心拍における血流速度場のスナップショットを図 4.2.2-12 に示す。左心房壁面の運動を考慮した場合、左心房の拡大により僧帽弁閉鎖時にも左心房全体を旋回する流れ場が常に形成される。これらの傾向は生理学的な左心房内の流れの現状の理解と定性的に良好に一致する。一方で、壁面を固定した場合、左心室の拡張に伴う肺静脈から僧帽弁輪への流れが一時的に形成され、僧帽弁の閉鎖時には左心房全体の血流が停滞する。これらの流れ場の違いは、左心房壁面の運動が、心拍中において常に内部血流の滞留を抑制するように働くことを示しており、血栓形成に関連する左心房内の流れの評価に対する左心房壁運動の重要性を示唆する。

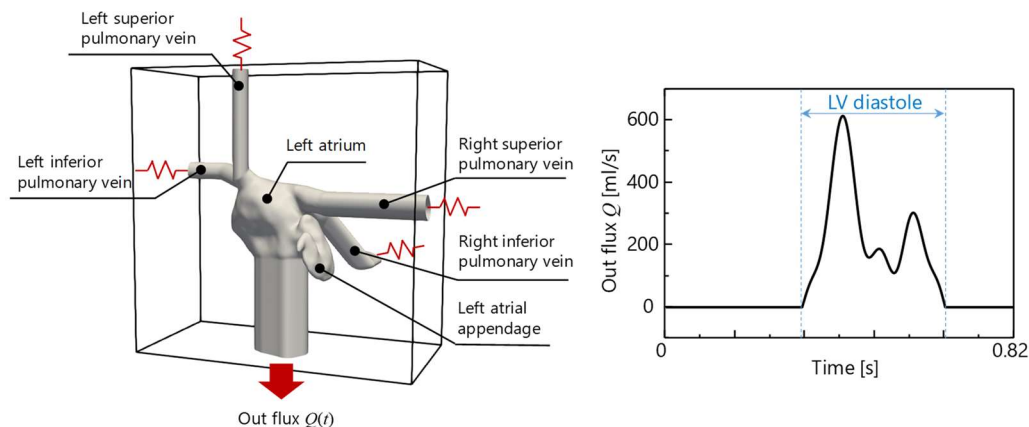


図 4.2.2-11 直交格子中の左心房形状および境界条件 (左) と 1 心拍中における左心室への流出流量 (右)。

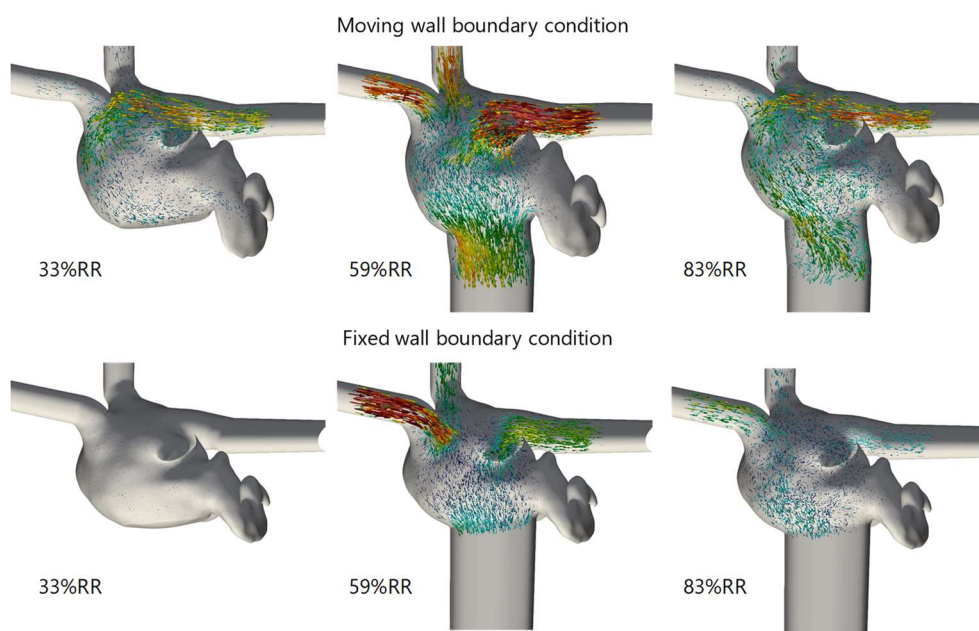


図4.2.2-12 左心房内の血流速度場のスナップショット。壁面運動を考慮した場合(上図)と考慮しなかった場合(下図)の2例を示す。

本課題において、左心房からの壁面動態の推定から血流シミュレーションに至る一連のフレームワークの開発を達成した。今後は患者別リスク予測にむけた社会実装へむけ、大規模症例解析によるビッグデータ解析を試みる。さらに、本モデルの応用により、左心房内の血栓化や、肺癌などによる肺葉切除に伴う左心房内の流れの変化など、臨床上で想定される各状況に応じて数理モデルや境界条件の設定を行い、これらが左心房内の血流場に与える影響について流体力学的視点から検討する。

参考文献

- [3] S. Shiozaki, T. Otani, S. Fujimura, H. Takao, S. Wada, Computational modeling of braided stent deployment for interpreting the mechanism of stent flattening, *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, in revision.
- [4] T. Otani, S. Wada, M. Tanaka, Modeling of endovascular coiling for cerebral aneurysms: effects of friction on coil mechanical behaviors, *International Journal of Mechanical Sciences*, 166(105206), 2020.
- [5] T. Otani, M. Shiga, S. Endo, S. Wada, Performance assessment of displacement-field estimation of the human left atrium from 4D-CT images using coherent point drift algorithm, *Computers in Biology and Medicine*, 114;103454, 2019.

(3) 脳機能障害に関わる個別化医療支援のための大規模生体シミュレーターの開発

(3)-1 微小循環遊走細胞解析プラットフォーム

二光子励起顕微鏡により、微小循環系での細胞の動態を非侵襲で観察することで得られる膨大な時系列画像データを高精度かつ高速に処理するための、大規模ライブセルイメージング解析技術を「京」を使って開発している。令和元年度は、前年度に引き続き、二光子励起顕微鏡を使って、微小環境でのライブイメージングデータを取得し、より高精度の細胞動態解析ツールを開発することで、大脳循環のシミュレーションのデータ同化に必要な計測データを取得することを目指した。具体的には、炎症を誘発する刺激剤の投与（以下、炎症刺激と略す）による血管内での炎症進行の経

過をモデル化した。炎症刺激後の血管内皮の状態変化を、緑色蛍光で標識した白血球（炎症時に血管内皮の細胞に接着・浸潤することが知られている）の動きの変化として観察した。

これまでに取得したライブイメージングデータは、マウス生体内の微小環境中を二光子励起顕微鏡で撮影した経時観察動画であり、毎秒最大 30 フレーム、各フレーム 512×512～2048×12 レーピクセル、24 ビットカラーであり、1 回の観察ごとに 60～2000 フレームの画像を取得している。令和元年度には新たに、次の 2 点について取り組んだ。

- ① 深層マッチング法の精度評価
- ② 複数の炎症状態での白血球の動態の比較解析

①の深層マッチング法は、コンピュータビジョンの分野で開発された動画中の物体の追跡手法であり、深層学習（畳み込みニューラルネットワーク）に着想を得ている。小領域間の畳み込み演算の結果をプーリングによりサブサンプリングしてマッチング結果のマップを階層的に作成する。

既に、二光子励起顕微鏡で観察された生体組織画像での細胞の追跡に深層マッチング法を応用したものを「京」上で実装しているが、同様に経時的に撮影した画像フレーム間で物体の動きを検出するのに代表的な方法であるオプティカルフローに基づく方法との比較を行った。

図 4.2.2-13 に、二光子励起顕微鏡で観察されたマウスの微小血管中において、LPS（リポ多糖）で刺激したときの白血球の動きを、深層マッチング法とオプティカルフロー法により移動ベクトルとして検出した結果を示す。オプティカルフロー法として、OpenCV で実装されている、密なフローを生成できる Gunnar Farneback アルゴリズムを使用した。

図 4.2.2-13 では血流が下から上に流れており、このため白血球は基本的に血流に沿って画像での上方向にのみ移動するはずである。深層マッチング法で検出した移動ベクトルは上方向のみであるのに対して、オプティカルフロー法では下方向の移動ベクトルも検出されてしまっている（図 4.2.2-13(b)の黄色の丸で囲まれた部分）。

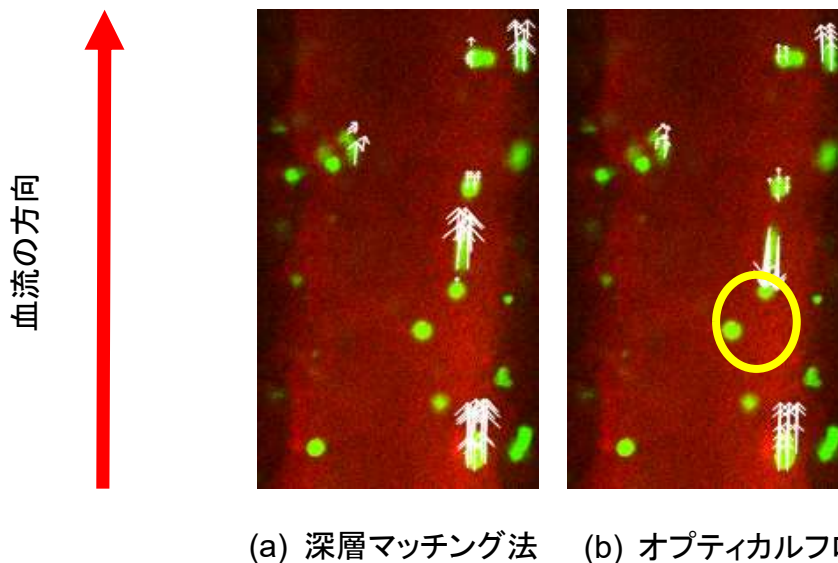


図 4.2.2-13 深層マッチング法とオプティカルフロー法による、マウス微小血管中の白血球の動きの検出結果（画像提供：大阪大学大学院医学系研究科 石井優教授）

これは、オプティカルフロー法では、連続する時刻フレーム間で物体の動きが微小であるという仮定をおいているためと思われる。検出された移動ベクトルの大きさ（矢印の長さ）からわかるように、白血球の移動速度は多様であり、全く動かないものから、非常に大きく動くものまである。白血球は、画像上では互いに似通っているため、ある白血球が次の時刻フレームで大きく動き、別の白血球が元の白血球に近いところまで移動してくると、オプティカルフロー法ではより近くにある白血球を次の時刻のものとして誤認識してしまうことがある。一方で、深層マッチング法は画像全体でサブサンプリングとプーリングを階層的に繰り返して物体間の対応を取るため、連続する時

刻フレームの画像全体で白血球どうしの対応を取るため、オプティカルフロー法のような誤認識は少ないと思われる。

表 4.2.2-1 マウスの微小血管中の白血球の動きの二光子励起顕微鏡で経時観察した画像データからの移動ベクトルの検出数

方法	(a) 検出された移動ベクトルの総数	(b) 検出されたうち上向き以外で検出されたベクトルの数	(a) 中の (b) の割合 (%)
深層マッチング法	30649	500	1.63
オプティカルフロー法	24134	797	3.30

表 4.2.2-1 に 2000 フレーム（フレームレートは 30 フレーム／秒）で移動ベクトルを検出した結果を示す。深層マッチング法の方が移動ベクトルの誤検出の割合が、オプティカルフロー法より小さいことがわかる。

②では、マウスに GMCSF (granulocyte macrophage colony-stimulating Factor)、LPS (lipopolysaccharide)、PMA (phorbol-myristate-acetate)の 3 種類の炎症刺激をかけたときの白血球の動きを二光子励起顕微鏡で計測している（図 4.2.2-14）。なお、この実験ではマウスから取得した白血球をコラーゲン培地に移し、その後に刺激をかけて観察しており、生体内を直接観察しているわけではない。

図 4.2.2-14 からは把握しづらいが、白血球の動きを移動速度や角度変化で解析したところ、GM-CSF が最も速度変化や角度変化が小さく、LPS ではやや大きくなり、PMA では最も大きいことがわかった。現在、これらの刺激をかけたときの細胞での遺伝子発現量を、1 細胞 RNA シーケンシングにより取得しており、炎症刺激ごとの細胞の動態と遺伝子発現量の変化とを関連付ける解析を行っている。

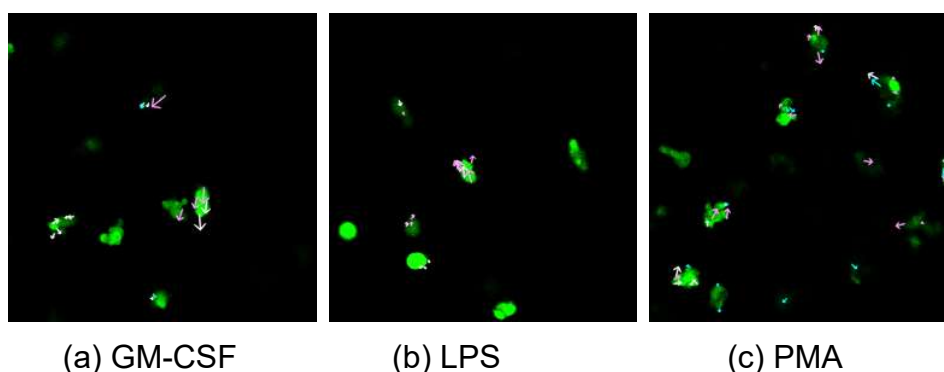


図 4.2.2-14 3 種類の炎症刺激をかけたときの白血球の動き（画像提供：大阪大学大学院医学系研究科 石井優教授）

(3)-2 ヒト運動機能の神経筋骨格系シミュレーターの開発

(3)-2.1 はじめに

本研究テーマでは、ヒト静止立位時の姿勢ゆらぎに着目し、ヒト運動制御メカニズムの解明および神経疾患に起因する運動障害発現メカニズムの解明に資することを目的とした大規模計算ニューロメカニクス研究の基盤プラットフォームとしての神経・筋・骨格系の統合シミュレーターの開発を行った。ヒト静止立位時の姿勢ゆらぎはパーキンソン病や小脳変性症などの運動障害疾患患者に対して、疾患依存的に変化する傾向があり、姿勢ゆらぎの観測は、運動障害疾患の早期発見や早期治療につながる臨床的に重要な知見を与

える。また、ヒトが静止立位時に、どのようにゆらぎながら姿勢を制御しているかは明らかとなっておらず、本プラットフォームを用いることで、ヒトの運動制御メカニズムの理解という神経科学的にも価値のある情報を得ることができる。

本研究では、ミクロな収縮タンパク質の確率的な挙動から、骨格筋の収縮挙動および関節運動というマクロな振舞いを再現するマルチスケール筋骨格系運動シミュレーターを開発し、ヒト静止立位時姿勢ゆらぎの再現を通じて、静止立位姿勢制御に関する従来仮説(定説)とそれを刷新する可能性のある最新仮説に関する検討を行うことでヒトの運動制御メカニズムの解明を目指して研究を進めてきた。重要な成果の一つは、従来から神経生理学の教科書で説明されてきた姿勢制御の仮説では立位姿勢を安定的に保持することはできず、姿勢の状態に応じて適切なタイミングで速やかに筋を弛緩する(制御のスイッチをオフにする)ことを繰り返すことで姿勢を安定化する間欠制御が、立位姿勢の安定化に有効であることが明らかにしたことである。

(3)-2.2 マルチスケール筋骨格系運動シミュレーター

脳からの運動指令が運動ニューロンに伝えられると筋線維は収縮して力を発揮する。骨格筋の収縮力が腱を通して骨に伝えられると、関節運動として身体運動が生じることになる。これら一連の人体運動の流れを再現するために、筋骨格系運動シミュレーターとして、剛体リンク系で表される骨格モデルと3次元有限要素メッシュで表される生体軟組織(腱、骨格筋)モデルおよび3次元有限要素メッシュ内部に設置した1次元筋線維モデルを連成したシミュレーションモデルを開発した[6](図4.2.2-15)。骨格モデルは剛体を仮定し、関節は拘束条件として与えた[7]。生体軟組織モデルは、非圧縮性超弾性体の混合型有限要素法モデルである[8]。1次元筋線維モデルは、筋線維に発生する活動電位およびその伝播を記述する反応拡散モデル[9]、筋小胞体におけるカルシウムイオン流入出のダイナミクスモデル[10]および収縮タンパクのクロスブリッジダイナミクスモデル[11]を連成したモデルである。

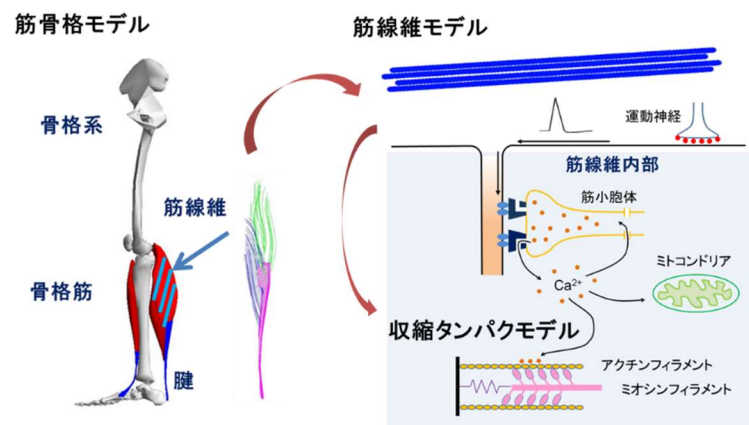


図 4.2.2-15 Multi-scale musculo-skeletal simulator

(3)-2.3 ヒト静止立位時の姿勢ゆらぎのシミュレーション

ヒト静止立位のシミュレーションモデルは、図4.2.2-16に示すように、アキレス腱を含む下腿三頭筋モデルと下肢骨格モデルから構成される。下腿三頭筋は医用画像から作成した有限要素モデルで、筋内には起始と停止を入口、出口とするような筋内のポテンシャル場において、そのストリームラインを1次元筋線維の走行として設定した[12]。ヒラメ筋は3543本、腓腹筋は1414本の1次元筋線維の走行である。各筋線維内には直列に201個のサルコメアモデルが設置され、各サルコメアモデルでは、収縮タンパクの確率的な挙動から収縮力が計算される。骨格は剛体リンクモデルとし、足関節は回転関節として設定した。

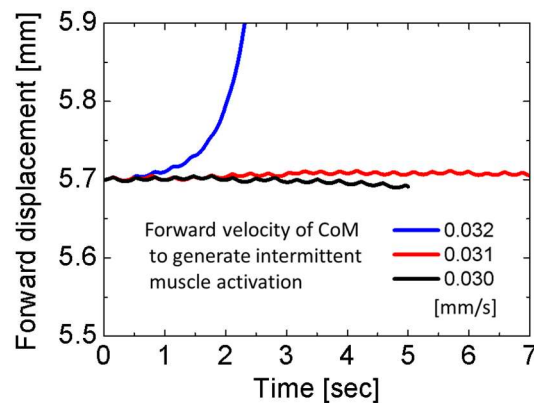


図 4.2.2-17 Forward displacement of CoM during periodic muscle activation

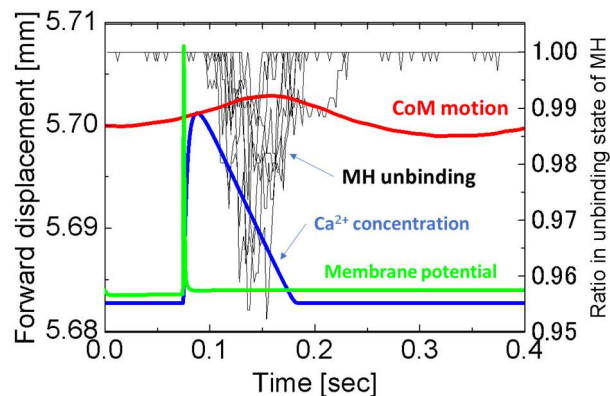


図 4.2.2-18 CoM motion and microscopic muscle behavior of a muscle fiber

(3)-2.4 おわりに

本研究では、ヒト運動制御メカニズムの解明および神経疾患に起因する運動障害発現メカニズムの解明を目指して、神経・筋・骨格系の統合シミュレーターの開発を行い、ミクロな収縮タンパク質の確率的な挙動から、骨格筋の収縮挙動および関節運動というマクロな振舞いを再現するシミュレーションに成功した。ヒトの静止立維持の姿勢ゆらぎの再現を目指して、姿勢保持のシミュレーションを行った結果、従来の姿勢制御の仮説では姿勢を保持することはできず、間欠制御仮説に基づく間欠的な筋収縮が姿勢の保持に有効であることが明らかとなった。さらに、間欠制御による姿勢の安定化には、骨格筋の収縮タンパク質群が有する協同現象的ダイナミクスが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

本開発により、ヒト静止立位姿勢制御のための筋骨格系の運動シミュレーションが可能となり、運動制御メカニズム解明に向けた筋・骨格シミュレーションのプラットフォームが完成した。今後、本シミュレーターによる静止立位や二足歩行を安定に実現する神経・筋・骨格系の統合的メカニズムの解明は、進化の過程におけるヒト二足直立姿勢の獲得メカニズム、日常生活の基盤運動の達成メカニズムの解明、さらには神経疾患、筋疾患、あるいは怪我・外傷に起因する運動障害(姿勢・起立障害)の発生メカニズムの解明、およびそれらの診断・治療法の開発につながると考えられる。さらに、加齢に伴う転倒リスク増大のメカニズムの解明とその回避方策、リハビリテーション手法の開発にとっても重要な役割を果たすことが期待される。

参考文献

- [6] Yamamura et al., IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, pp. 338-341, 2016.
- [7] Hirasawa, Master Thesis, The University of Tokyo, 2014.
- [8] Yamamura et al., J. Biomech. Sci. Eng., 9, 2014.

- [9] Shorten et al., J. Muscle Res. Cell Motil., 28, pp 293–313, 2007.
- [10] Zahalak et al., J. Biomech. Eng., 112, pp. 52-62, 1990.
- [11] Washio et al., Multiscale Model. Simul., 11, pp. 965–999, 2013.
- [12] Choi et al., PLoS ONE, 8(10), e77576, 2013.
- [13] Loram et al., J. Physiol., 556.3, (2004), pp.683–689.
- [14] Asai et al., PLoS ONE, 8(5), (2013), e62956.

(3)-3 発話・舌運動シミュレーターの開発

(3)-3.1 はじめに

がんや心臓病、脳梗塞等は、人間に限らず様々な動物がかかる病気で、生命の危機を生じさせる。そのため、我々人類に限らずあらゆる動物において生存という面で、すぐに取り掛からなければならない課題である。また、人類の文明の持続的発展のためには、人間以外の動物を観察し様々な実験を行い、病気のしくみを知ることで、疾患の克服につなげることが重要である。一方で、言語による会話は、現在までのところ人間だけがもつ機能であり、それが他の動物と人間とを区別するものとなっている。チンパンジーや犬等哺乳類や鳥類は、比較的単純な音を用いたコミュニケーションを行う。しかし、人間以外の動物が用いる音は単純な符号の羅列であり（情報学的には確率過程に分類され）、人間が用いている言語とは異なっている。人間が用いる音は、2つの特徴（階層性と再帰性）を有しており、それによって複雑な文法を用いて、未知の単語を容易に組入れ、言葉として利用することができる。我々が取り組んだ口腔領域は、音を口腔で調整する構音や表情を司り、人間らしく生きるために必須の役割を担っている。

構音の実験は人間を用いてしか出来ないという問題がある。我々は、歯科技工技術を応用することで出来るだけ精緻（精度の高い）なモデルを構築し、物理実験を行うことができる。ただし、生きたモデルを構築することは不可能である。そのため、これまでに既に分かっている理論を（流れや音の伝播を表す）数式で表し、その数式は人間では解けなかったので、計算機を使って近似的に解いた。それによって、まるで生きたモデルを構築したかのような音を、デジタルの世界で実現した。具体的には、同年代成人男子5名が「うすい」と構音したときに口の中の流れや音がどのようなになっているか、をシミュレーションによって再現できるようにした。また、「うすい」と構音したときに、舌の上げ下げを人工的に人間では不可能な速度で行った際に、音はどのように変化するかを調査できる手法を構築した。我々がこのプロジェクトで研究開発した内容は、今後、インターネットを介した SNS や AR など、物理と情報が分離されて使われていく時代において、人間らしく生きるために、人間らしさとは何か？を問う研究として、今後発展していくと考えている。

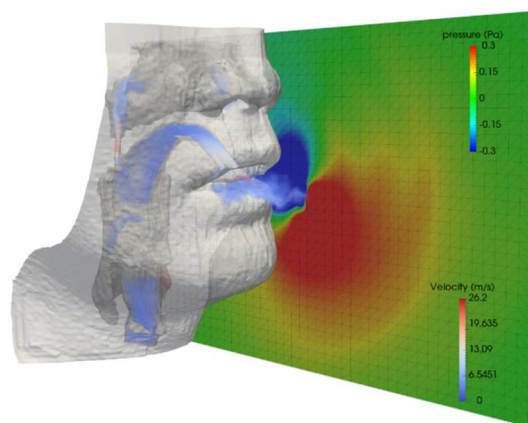


図 4.2.2-19 「す」の一部[s]を構音した際の気流と音の伝播。肺から喉頭、咽頭を通して口腔に空気が流れるが、一部は鼻腔へも漏れている様子を示している。

(3)-3.2 舌の挙上シミュレーション

上記のように、これまで摩擦音の気流及び音源の特性は口腔単純モデルを用いて調べられてきた。我々のグループでは、前年度までに、矩形流路により構築した口腔単純モデルを用いて空力音響シ

ミュレーションを行うことにより、上下前歯の後流で主な空力音源が発生することを明らかにした（図 4.2.2-19）。さらに、/usui/と発音する際の舌先端の上下運動と流量の変化を再現する口腔単純モデルを構築し、流れ場と音場の同時計測を行うことで、/s/発音時の口腔内の空力音制御メカニズムについて調べてきた。しかしこの実験では、流れ場について熱線流速計による 1 点の流速計測のみ行っており、舌の上下運動がどのように口腔内の空力音源を形成しているのかは明らかでなかった。そこで本研究では、口腔単純モデルに対して、埋め込み境界法を用いた空力音響シミュレーションを行うことで、舌の動きが/s/構音時の口腔内の乱流と空力音の発生にどのように関わっているのかを調査した。

口腔単純形状モデルは被験者が/s/を発音する MR 画像を元に構築した。図 4.2.2-20 に口腔モデルの断面図を示す。モデルは、被験者の咽頭、狭窄流路、歯茎、上下前歯、口唇の 5 断面の断面積を矩形流路で再現しており、2 kHz から 15 kHz まで被験者の発音の音響特性を再現することを確認している。/s/発音時の舌位置に移動する計算を実現するためモデルを形成し、解析に用いた。動く物体の中で、流れと音の相互作用を表現するため、3 次元圧縮性 Navier-Stokes 方程式

$$\mathbf{Q}_t + (\mathbf{E} - \mathbf{E}_v)_{x_1} + (\mathbf{F} - \mathbf{F}_v)_{x_2} + (\mathbf{G} - \mathbf{G}_v)_{x_3} = \mathbf{V}, \quad (1)$$

$$\mathbf{V} = -\left(\frac{1}{\phi} - 1\right)\chi \begin{pmatrix} \partial \rho u_i / \partial x_i \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (2)$$

$$\chi = \begin{cases} \min(1, |d/\Delta y|) & (\text{inside object}) \\ 0 & (\text{outside object}) \end{cases} \quad (3)$$

を支配方程式とするシミュレーションを行った。ここで、 $\mathbf{Q}$ は保存量ベクトル、 $\mathbf{E}$ 、 $\mathbf{F}$ 、 $\mathbf{G}$ は非粘性流束ベクトル、 $\mathbf{E}_v$ 、 $\mathbf{F}_v$ 、 $\mathbf{G}_v$ は粘性流束ベクトル、 $\mathbf{V}$ は外力項（Volume Penalization 項）、 ϕ は多孔質媒体の空隙率、 χ はマスク関数である。空隙率は音の反射率が 99%となるよう、 $\phi = 0.25$ とした。マスク関数は流体部では 0、舌運動部を除いた物体領域では 1 とし、舌運動部の物体表面は計算格子間を滑らかに移動させるため、格子点と物体表面の距離 d と格子幅 Δy を用いて定義する。

空間差分は 6 次精度のコンパクトスキーム（境界面では 4 次精度）、時間積分は 3 次精度ルンゲクッタ法を使用する。時間刻み Δt は CFL が 0.4 以下となるよう、 $\Delta t = 4.5 \times 10^{-8}$ とした。また、ラージエディシミュレーションとして 10 次精度のフィルタリングにより、陰的なサブグリッドスケールモデルを用いた。

口腔単純モデルの舌モデル挙上時及び下降時の、狭窄流路から口唇領域にかけての正中矢状面の流速分布及び、第 2 不変量 Q の等値面を可視化した様子を図 4.2.2-21 及び図 4.2.2-22 に示す。舌モデル挙上初期には、狭窄流路内の気流は大きく乱れておらず、舌の上面が口蓋部に到達した際に狭窄が急激に狭くなった際に流速が高くなり、大きく乱れている様子がわかる。これらの結果より、舌モデルの壁面を移動させながら乱流と音の発生をシミュレーションにより表現できることを確認できた。

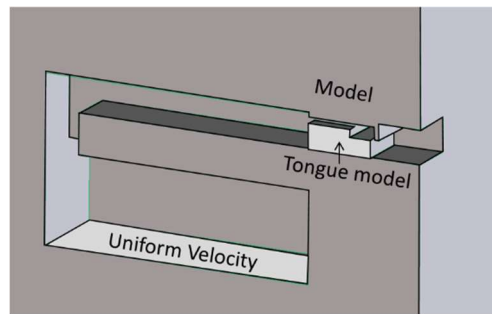
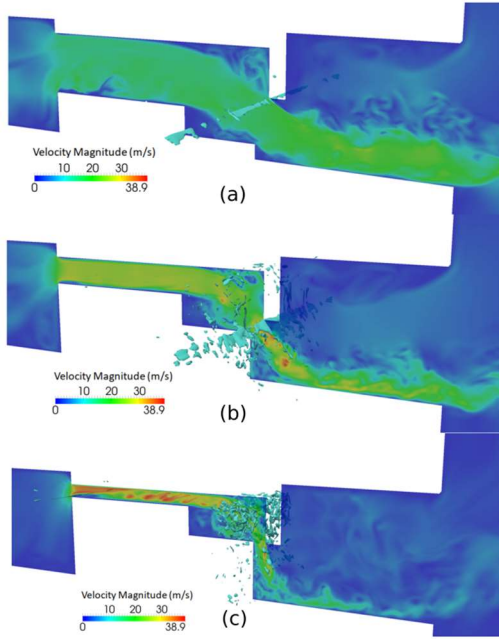
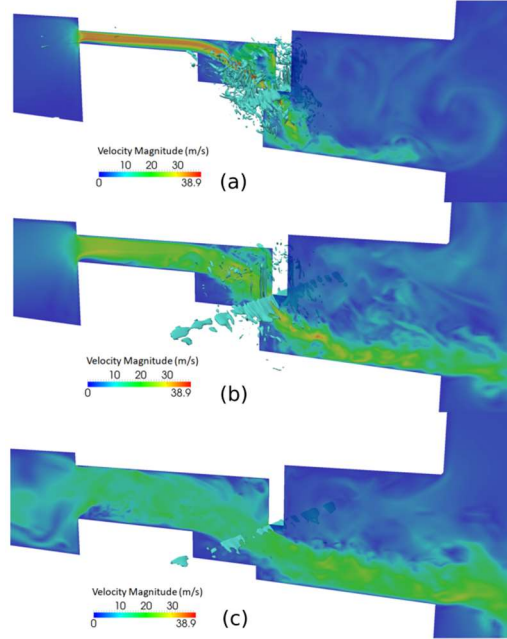


図 4.2.2-20 Simplified model geometry for the simulation.



⊗ 4.2.2-21 Velocity distribution on the mid-sagittal plane of the simplified vocal tract model and iso-surface of Q during tongue ascent (a) $h = 0$ mm, (b) $h = 2.16$ mm, (c) $h = 3$ mm.



⊗ 4.2.2-22 Velocity distribution on the mid-sagittal plane of the simplified vocal tract model and iso-surface of Q during the tongue descent (a) $h = 3$ mm, (b) $h = 1.92$ mm, (c) $h = 0$ mm.

4.2.3 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋(サブ課題 C)

以下では、(1) として目標 1 (心不全の解明と治療を目指すマルチスケール心臓シミュレーション) の研究実施内容を、(2) として目標 2 (創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発) の研究実施内容をまとめる。

(1) 目標 1 (心不全の解明と治療を目指すマルチスケール心臓シミュレーション)

心臓シミュレーターUT-Heart と分子シミュレーターCafeMol (京都大学・高田教授、理研・金田 TL) を融合させることにより、ミクロ・マクロ間の相互作用により病態が進行する心不全の解明と最適治療を可能とするマルチスケール心臓シミュレーションを実現することを目指す。これまでの UT-Heart では、サルコメアを構成するミオシン分子のダイナミクスは、アーム部がばねで表された 1 自由度のミオシンヘッドが、ヌクレオチド状態に依存して確率的に首を振るモンテカルロシミュレーションにより表現されている。このサルコメアモデルにより生理学的に妥当な心拍動、血行動態が再現されただけでなく、心拍動におけるミオシン分子の協調性の役割などにつき重要な知見が得られた[15]。しかしミオシン分子を構成するアミノ酸残基の変異に起因すると言われる肥大型心筋症のような心疾患のメカニズム解明に切り込むためには、より実際の分子構造に立ち入ったシミュレーションモデルの導入が望まれる。

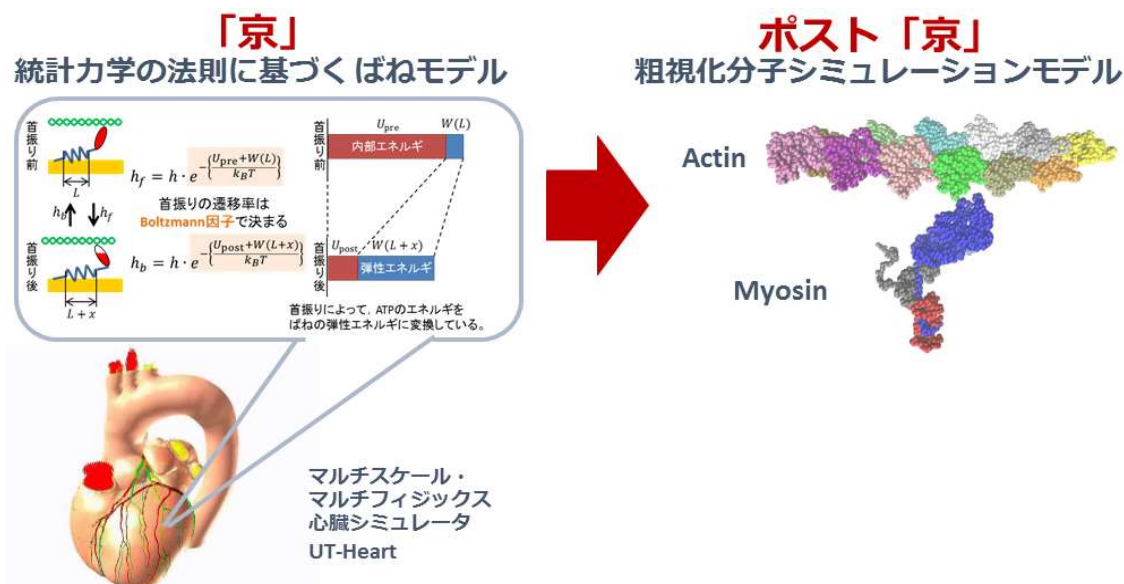
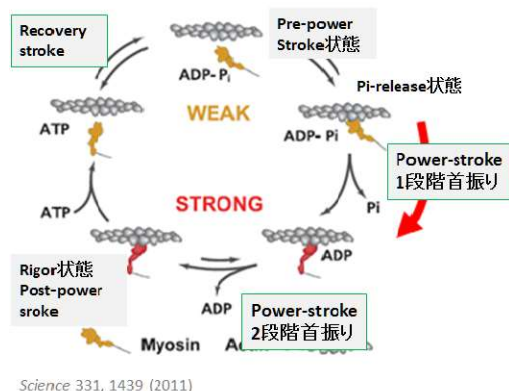


図 4.2.3-1 「京」で用いて来たサルコメアモデルとポスト「京」で開発を目指す新たな分子モデル

そこで図 4.2.3-1 に示されるように、ミオシンやアクチン分子を構成するアミノ酸一つ一つの自由度とタンパクの立体構造を考慮に入れた Ca-粗視化分子モデルに基づく CafeMol[16]を用いた分子動力学シミュレーションと UT-Heart による心臓シミュレーションを連成させることにより、従来と次元を異にする心疾患の解明に挑戦する。

クロスブリッジサイクル (首振り運動サイクル)



Science 331, 1439 (2011)

首振り運動の粗視化MDIには、
構造情報が必須

ヒト心筋のアクチオシンの複合
体構造(情報)は不足

ホモロジーモデリングにより
ヒト心筋のアクチオシン
モデルを構築

図 4.2.3-2 ヒト心筋アクチオシン系のクロスブリッジサイクル

アクチン・ミオシンの ATP 加水分解反応に伴う首振り運動のサイクル、即ちクロスブリッジサイクルは図 4.2.3-2 の様に起こると考えられている。まず始めにミオシンヘッドがアクチンに結合し、Pi を放出する直前の「Pi-release 状態」を出発点とすると、Pi を放出することで第一段階の首振り運動、即ちパワーストロークを生じ「ADP 状態」となる。続いて ADP ヌクレオチドを放出することで第二段階目のパワーストロークが生じる。そしてアクチンとミオシンが最も強く結合する「Rigor 状態」となる。更に ATP が結合することで、アクチンからミオシンが解離して、レバーアームのリカバリーストロークが生じる。更にヘッド内で ATP 加水分解反応が生じて「ADP*Pi 状態」となり、最後に元の状態 Pi-release 状態に戻る。

以上のクロスブリッジサイクルを粗視化シミュレーションで実現する為には、各ヌクレオチド状態におけるアクチオシンの構造情報が必須となる。しかしヒト心筋のアクチオシンの構造情報は不足しているためホモロジーモデリングによりヒト心筋アクチオシンモデルを構築した。ホモロジーモデリングにおける具体的な鋳型構造として、一昨年度までは、クロスブリッジサイクルにおける各化学状態において異なる生物種の鋳型構造を使用したため状態間で力学的、構造的な整合性が保たれていない心配があった。そこで昨年度は、クロスブリッジの全状態において、同一の生物種、同じミオシンファミリーの鋳型構造を適用することで力学的整合性を担保した。具体的には Myosin-VI の生物種: *Sus scrofa* (猪豚) の構造を鋳型にした。各々の化学状態で適用した鋳型構造の PDB-ID は、Pre-Powerstroke 状態 (4ANJ)、Pi-release 状態(4PFO)、ADP 状態(6BNW)、Rigor 状態(6BNV)である。

以上の成果を踏まえ、本年度はミオシンの構造変化のアロステリック機構の解明と ATP 加水分解反応に伴うミオシンの仕事に関するエネルギー的議論を可能とするため、CafeMol粗視化力場の改良を行った。具体的には、化学反応に伴う力場のスイッチについて従来の CafeMol では系全体のエネルギーについて行っていたが、それを局所的ローカルエネルギーにのみ限定した。また、Goコンタクト相互作用を複数の化学状態における準安定構造を活用して単一ポテンシャルに統一させた。

先ず化学反応に伴う力場スイッチの改良については、図 4.2.3-3 の赤枠で示されるように CafeMol のポテンシャルエネルギーのうちの、ローカル相互作用項の内、pseudo ボンドアングル項とダイヘドラルアングル項の 2 項のみとした

$$V_{AICG2} = \sum_i k_b (r_{i,i+1} - r_{i,i+1,0})^2 + \sum_i \varepsilon_{loc2,i} \exp\left(-\frac{(r_{i-1,i+1} - r_{i-1,i+1,0})^2}{2W_{i-1,i+1}^2}\right) + \sum_i \varepsilon_{loc3,i} \exp\left(-\frac{(\phi_i - \phi_{i0})^2}{2W_{\phi,i}^2}\right) \\ + \sum_{i < j-3}^{native\ contact} \varepsilon_{go,ij} \left[\left(\frac{r_{ij,0}}{r_{ij}}\right)^{12} - \left(\frac{r_{ij,0}}{r_{ij}}\right)^{10} \right] + \sum_{i < j-3}^{non-native} \varepsilon_{ev} \left(\frac{d}{r_{ij}}\right)^{12}$$

図 4.2.3-3 CafeMol の AICG ポテンシャルでスイッチする項(赤枠)

更に、ダイヘドラルアングルの指標となる残基*i*と残基*i+3*について、例えばADP状態とPi-release状態の構造を比較すると図4.2.3-4のようになり、モデリング過程で不確定性の生じるフレキシブル領域を除いて顕著な差が見られるのは極めて限定された残基だけ(図中緑色枠内)であることが分かった。また興味深いことに、これらの残基は図4.2.3-5に示されるRelay-helixとSH1-helixに相当し、しかもRelay-helixとSH1-helixは強心薬Omecamtivのミオシン分子への結合部位の主要部分であることが判明した。

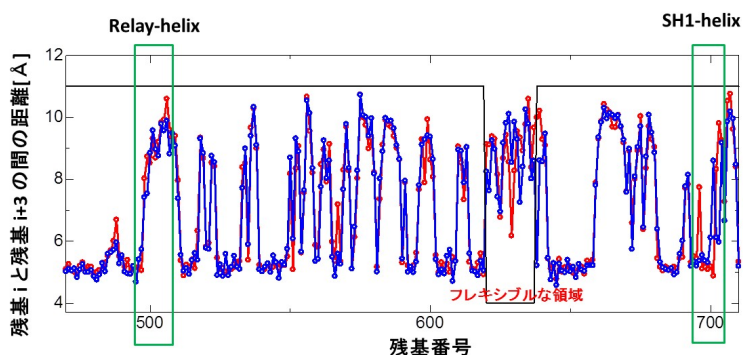


図 4.2.3-4 ADP 状態と Pi-release 状態における残基*i*と*i+3*の距離の比較

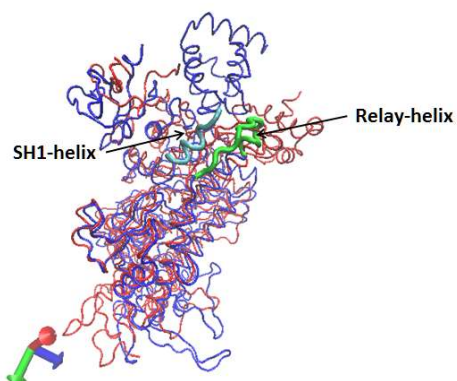


図 4.2.3-5 ADP 状態と Pi-release 状態の構造において差異が見られる箇所

そこでSH1-helixとRelay-helixのローカルエネルギー項のみを切り替えてシミュレーションを行った結果、ADP型への構造変化を成功させ得ることが分かった。更にRelayのみ、SH1のみを切り替えた場合も試した結果、Relayのみでは構造変化は起きないが、SH1のみの場合、構造変化に時間がかかることが分かった(図4.2.3-6)。これらの知見は各ドメインの機能解明に役立つ可能性がある。

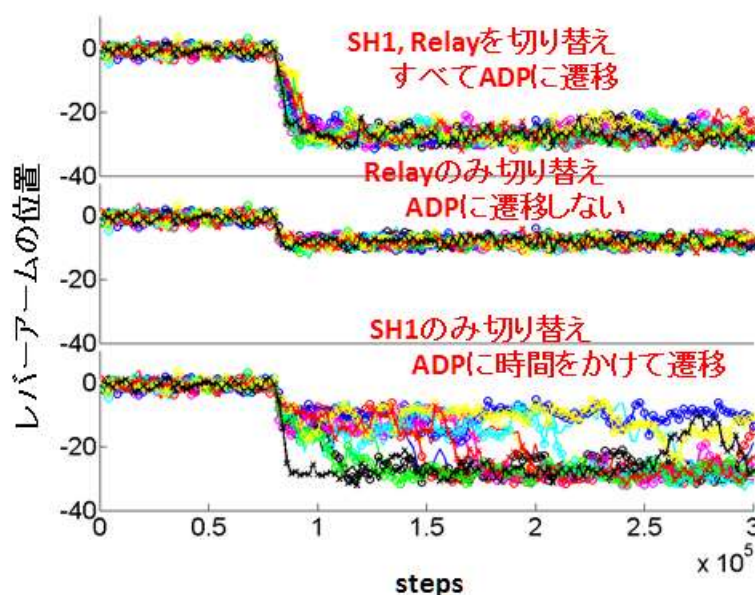


図 4.2.3-6 SH1-helix and/or Relay-helix のスイッチ試験結果

次にGoポテンシャルの統合について説明する。これまでの化学状態遷移のスイッチは全ポテンシャルを遷移先の構造状態のものに切り替えていた。しかし切り替えの始めはATP結合ドメイン近傍のごく限られた部位のみで生じ、後はそれが起点となって構造全体の変化が起きていると考える方が物理的に自然である。そのような発想のもとに、タンパク質の立体的構造を決定する上で導入せざるを得ないGoコンタクトについては、能動的切り替えを行わないで済むかどうかを検討した。図4.2.3-7の青色線はGoコンタクトを表しており、それによって黒色線で表した骨格構造間を結びつけ3次元構造を維持している。GoコンタクトはPi-release構造とADP構造の共通のペアだけでも3000個近くあり、それぞれ固有ペアは1000個程度ある。

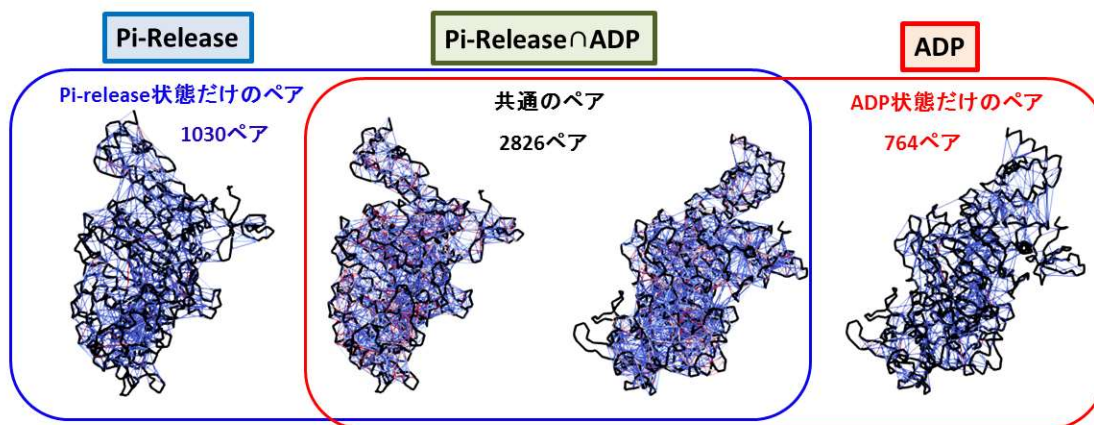


図 4.2.3-7 Pi-release 状態と ADP 状態における Go コンタクトの分類

以上のGoコンタクトのポテンシャルを以下のような方法で統合する。即ち、図4.2.3-7に示される共通のGoコンタクトに対しては、どちらの構造でもエネルギー的に極小になるようにポテンシャルをつなぎ、それぞれの固有のペアに対しては、他方の構造に対して有効に働かないペアだけを選ぶ。そのための準備として図4.2.3-8に示すようにGoポテンシャルをLennard-Jones型からCosine関数型に修正する。これにより遠隔の残基間には相互作用が完全に消滅する。Lennard-Jones型も経験的に作られたものであり、今回の目的に照らしてCosine型に修正することは極く自然である。

$$V_{non-local} = \sum_{i < j-3}^{native\ contact} \varepsilon_{go,ij} \left[\left(\frac{r_{ij,0}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{r_{ij,0}}{r_{ij}} \right)^{10} \right] + \sum_{i < j-3}^{non-native} \varepsilon_{ev} \left(\frac{d}{r_{ij}} \right)^{12}$$

$$G(r_{ij}) = -\frac{1}{2} \sum_{i < j-3}^{native\ contact} \varepsilon_{go,ij} \left[1 + \cos \left(\frac{(r_{ij} - r_{ij,0})\pi}{R_{ij}} \right) \right]$$

図 4.2.3-8 Go ポテンシャルの修正(その 1)

その上で、その各々に、別々のタイプのGoコンタクトを付与する。即ち図4.2.3-9に示すように、Pi-releaseだけのペア及びADPだけのペアについてはsingle-basin型のポテンシャルを付与し、Pi-releaseとADPに共通のペアについては、double-well型のポテンシャルを付与する。

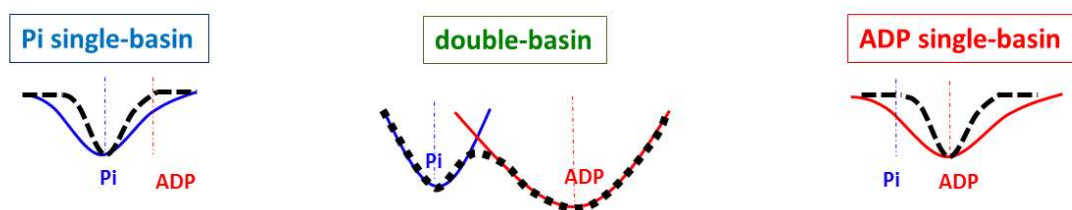


図 4.2.3-9 Go ポテンシャルの修正(その 2)

そして以上の手法を4状態、即ち、Pre-power、Pi-release、ADP、rigorに拡張し、図4.2.3-10に概念的に示されるように、4つの準安定状態を持つ新しいGo-ポテンシャルを構築した。この統合により単一のポテンシャルで加水分解 1 サイクルのシミュレーションが可能となる。

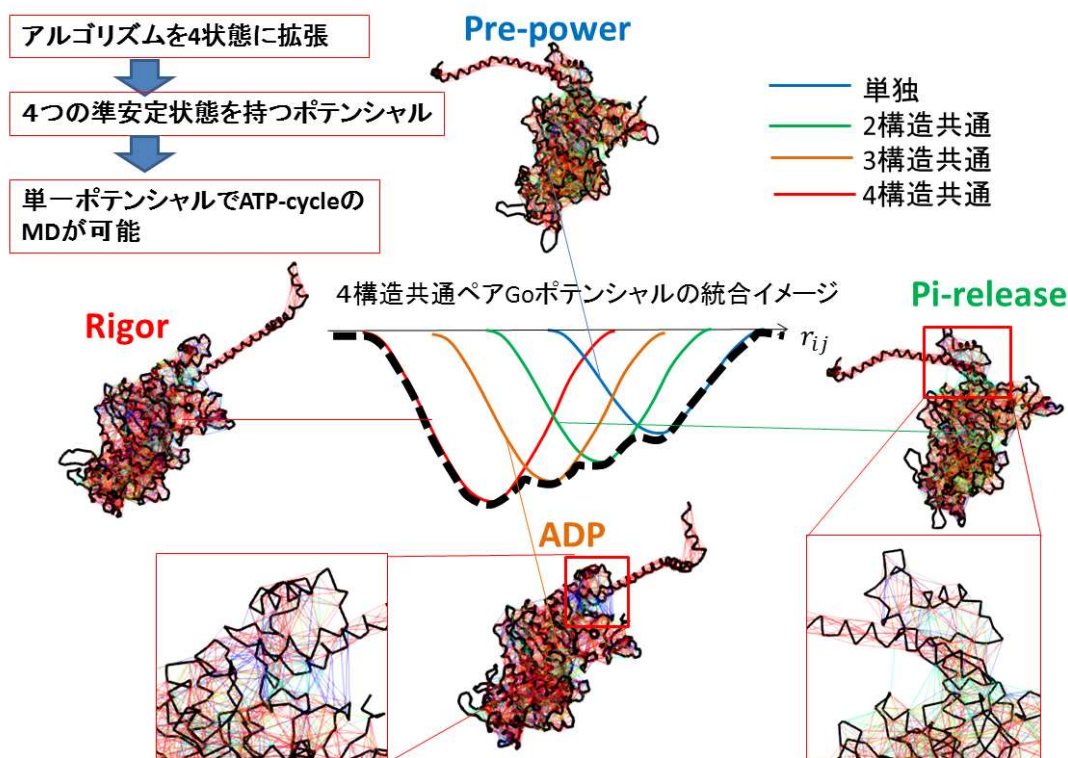


図 4.2.3-10 複数の準安定構造に基づく統一型 Go ポテンシャルへの統合

以上のように改良した粗視化力場(以下、改良型力場と呼ぶ)に基づきPi-release状態からADP状態への遷移シミュレーションを行った結果、従来型力場に比較して構造変化がスムーズに実現できることが分かった。図4.2.3-11はコンバータ(レバーアームとミオシン本体をつなぐ領域)の動きを比較したもので、見易くするためアルファヘリックスと呼ばれる螺旋構造4つを異なる色の円筒で覆っている。カラーの線はどちらか一方の構造のみでみつかったGoコンタクトの中で有効に働いているものを示している。青がPi-release構造でのGoコンタクト、赤がADP構造でのものである。図の上段は改良型力場に基づくシミュレーションを示すが、コンバータとミオシンの本体の間で、青色で示すPi-releaseのGoコンタクトが徐々に消えていき、代わりに赤色で示すADPのGoコンタクトが徐々に増えADP構造に遷移しているこ

とが分かる。一方、図の下段はGoコンタクトも含む総てのポテンシャルを一度に切り替えた場合のシミュレーション結果であるが、切り替えと同時に多くのADP型のGoコンタクトが有効になるもののコンバータの変形は途中で行き詰っていることが分かる。

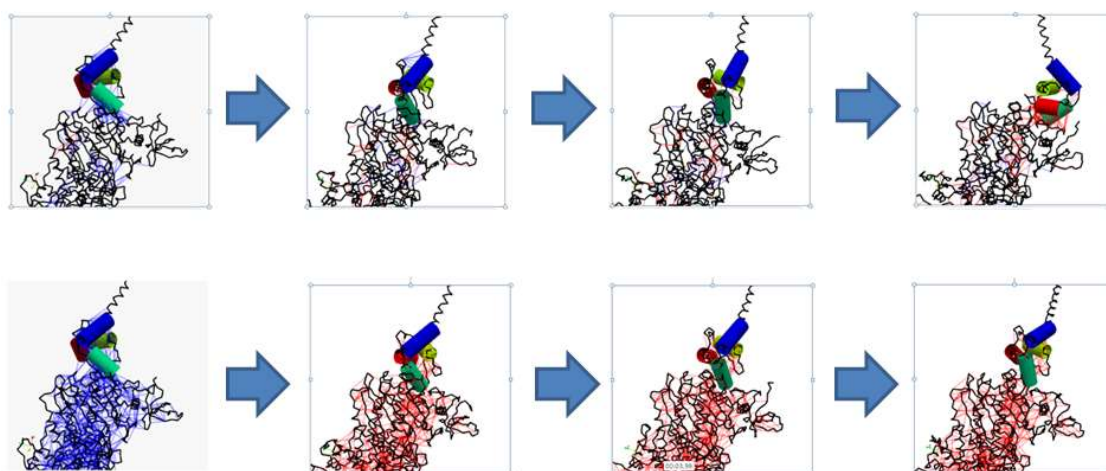


図 4.2.3-11 改良型力場(上段)と従来型力場(下段)によるシミュレーションの比較

更にこの改良型力場に基づきクロスブリッジサイクルのシミュレーションを試みたところ、図4.2.3-12に示されるようにスムーズなサイクルを達成出来た。レバーアームのストロークも100Å程度であり、これは一分子計測実験で観測されている値と矛盾しない。

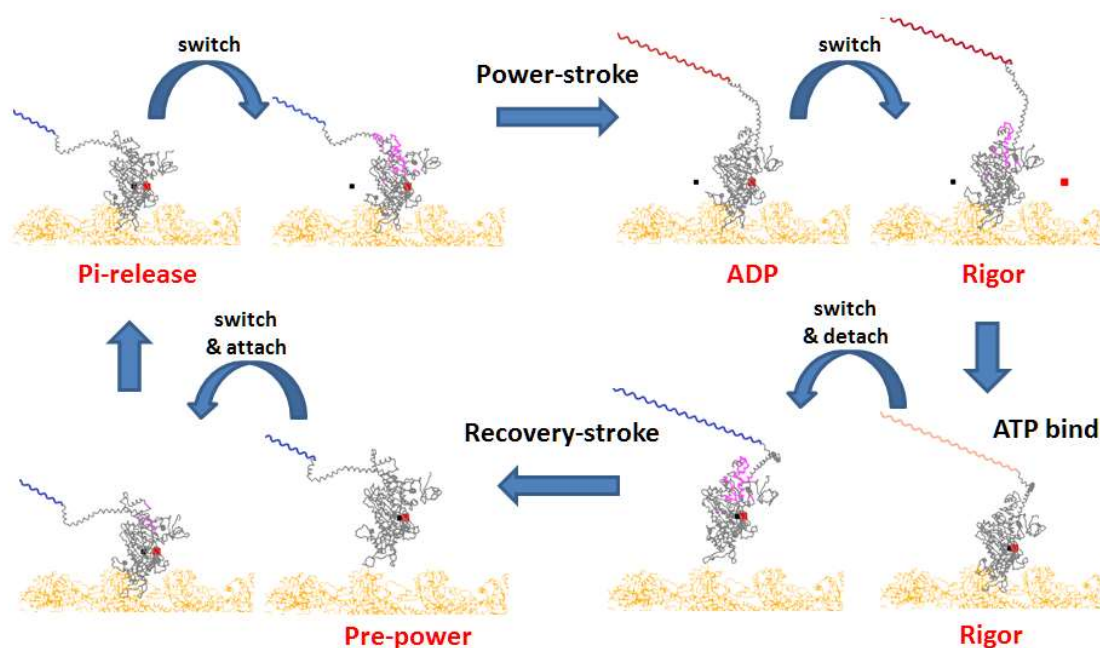


図 4.2.3-12 改良型力場に基づくクロスブリッジサイクルシミュレーション
(ADP を赤点、Pi を黒点として各ヌクレオチド状態を表示)

既述のように、改良型力場に基づくシミュレーションでは、極く一部の残基間の結合角と二面角のポテンシャルの切り替えを行っているが、この力場ポテンシャルのスイッチは化学状態変化に対応するものであり、それによる主鎖の局所エネルギー増分（分子モデルから合

理的に算出可能) は分子モデルに印加された化学エネルギーであると見做すことが出来る。そのメカニズムを探るため、図4.2.3-13にPi-release状態からADP状態に至る遷移(スイッチ前後と構造変化後の3状態)において印加した化学エネルギーと骨格構造の歪エネルギーを可視化した。スイッチにより印加された化学エネルギーが局所的な骨格構造歪エネルギーに移行し、それが大域的な構造変化を引き起こしていることが分かる。詳しく見ると、化学エネルギーの分布とスイッチ直後および構造変化後の骨格構造歪エネルギーの増減の相関は場所に依存している。この相関を調べスイッチの最適化を試みることによりミオシン分子各部特有の構造(α ヘリックス、 β シート、ループ等)の役割や部分構造間の相互作用の意味が明らかになり、何がミオシンレバーアームのパワーストローク、リカバリーストロークを円滑にさせているか、何が障害されると不都合が生じるか等が解明できると期待される。

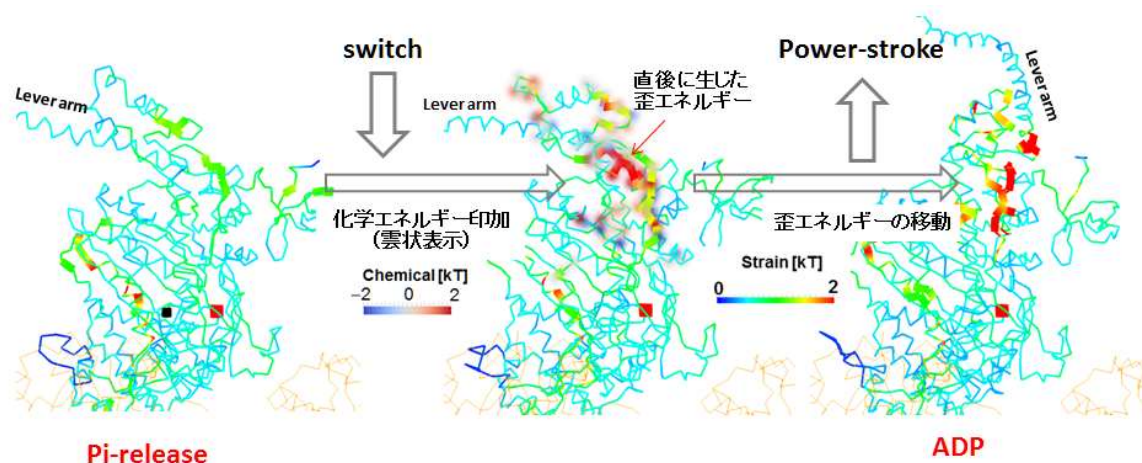


図 4.2.3-13 Pi-release から ADP 状態に至る 3 状態の分析 (化学エネルギー(雲状表示)が一部骨格の歪エネルギーに移行し(赤色線)、構造変化が促される)

最後に、以上のシミュレーションの結果得られたエネルギーの推移を図 4.2.3-14 に示す。但し、レバーアーム先端部にはミオシンフィラメントに至る定数 2.8pN/nm のバネが取り付けられている ($20\text{\AA}$ を抵抗方向に予歪として付与)。同図上段はレバーアーム変位、下段の各線は赤色が化学エネルギー、橙色が周囲溶媒との熱エネルギーバランス (ランダム力による注入と粘性による損失)、青色が主鎖の結合角及び二面角相当のポテンシャルエネルギー、緑色が側鎖等による遠隔相互作用を表す Go ポテンシャル、空色が排除体積ポテンシャル、桃色がアクチンとの相互作用ポテンシャル、そして黒色が接続されたバネになした仕事を表す。本結果をまとめると、同図最下段に赤枠で囲ったように、印加された化学エネルギーが 35kT 、周囲へ放出したエネルギーが 23kT 、バネになした仕事が 12kT となった。ATP 加水分解で発生するエネルギーがヒト筋肉の場合 $27\sim 29\text{kT}$ であると言われていることから、それに近いエネルギー 35kT で効率 $12/35=34\%$ の仕事を行ったことになる。これに対し主鎖全体のポテンシャルを切り替えるとその 10 倍前後、非局所的 Go ポテンシャルまで含めると更に大きい非現実的なエネルギーとなる。以上のような物理的真實に肉薄するエネルギーバランスを実現した粗視化分子シミュレーションは前例がない。

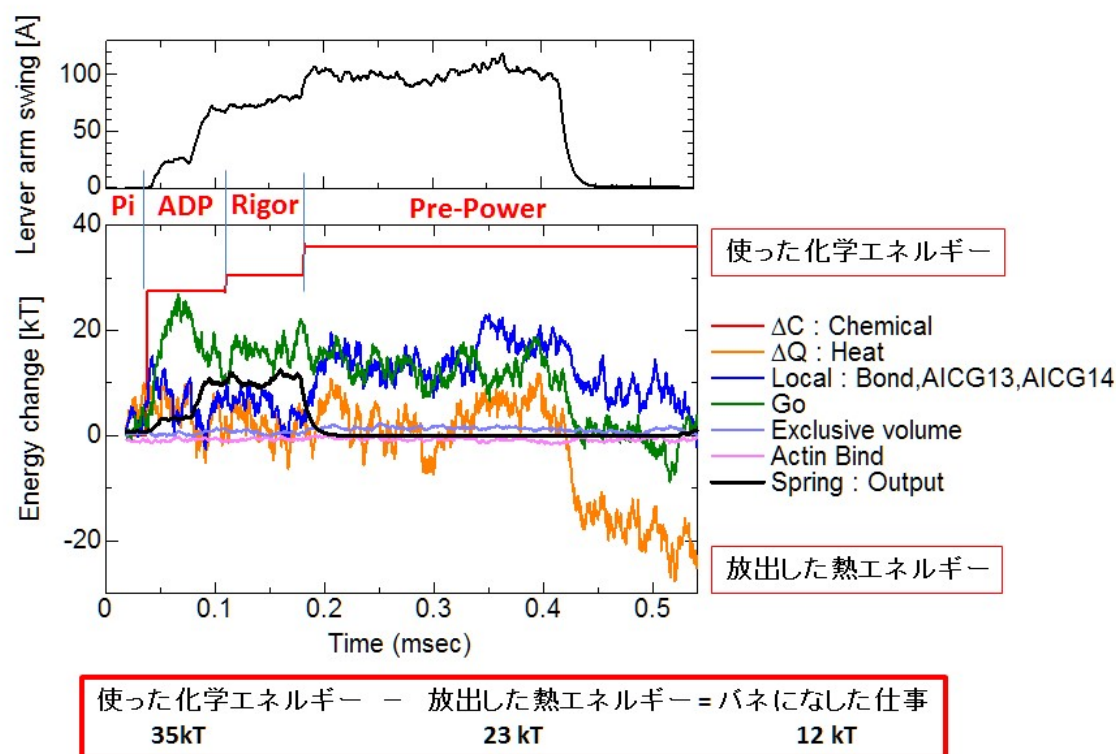
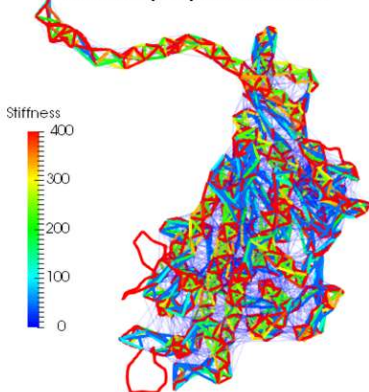


図 4.2.3-14 クロスブリッジサイクルシミュレーションにおけるエネルギー収支

更に本年度の研究開発では、分子動力学部において準陰解法を導入することにより時間刻み幅を100倍大きくとることに成功した。以下では、この準陰解法のアイディアについて説明する。一般に分子動力学では、ボンド結合、ボンド角結合、二面角結合などの強いローカル相互作用の剛性が時間ステップ幅を制約していることが知られている。実際にCafeMolポテンシャルモデルでの各剛性を図示してみると図4.2.3-15左のようになり、剛性が50以上の強い太線で表されたものはすべてこれらアミノ酸配列上3つ以内の距離に収まるローカル相互作用である。一方、細線で表されたアミノ酸配列離れたものどうしのGoコンタクト相互作用のほとんどは剛性が4以下となっている。これをアミノ酸配列の番号に従ってマトリックス表示すると同図右のようになり、ごく細い対角線上の帯の中に大きな剛性が集中していることが分かる。細い帯行列に対しては、逆演算は少ない計算量でできることが知られているので、これら強い相互作用のみを陰的に扱うことにより、小さなオーバーヘッドで大きく時間刻み幅を増やそうというのが本アイディアである。

相互作用の剛性

強い剛性(>=40)は太線で
弱い剛性(<40)は細線で表示



相互作用の剛性を表すマトリックス

大きな剛性(ローカル相互作用)は対角付近に集中
非対角に散らばるGoコンタクト相互作用の剛性は小さい

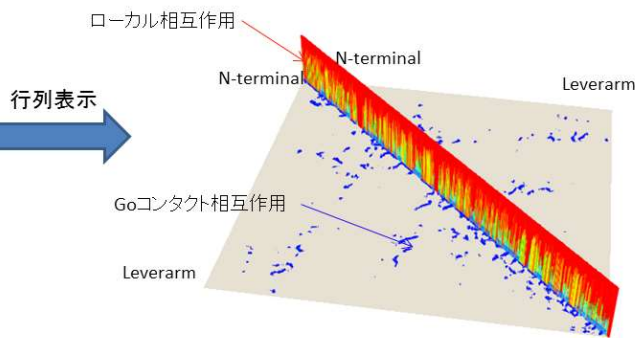


図 4.2.3-15 CafeMol における各相互作用の剛性比較

図4.2.3-16を参照して、通常Langevin方程式の解法では陽解法が適用され、そこでは時刻 t での座標の粒子に時刻 $t+\Delta t$ での力 f を作用して構造変化量 Δu が陽的に計算される。ここで f はランダム力である。計算は単純であるが、時間刻みは剛性係数の最大値に制約される。一方、連続体力学などでは、 Δu が生じた後の時刻 $t+\Delta t$ での構造と時刻 $t+\Delta t$ での力 f を平衡させる陰解法により時間刻みの制約を避けている。本開発で適用した準陰解法ではLocal相互作用の項のみを線形近似して陰的に扱う方法を適用した。これにより、連立一次方程式を解く必要が生じるが、係数行列はバンド幅の小さな行列に過ぎないので以下に述べるように効率的な求解が可能となる。

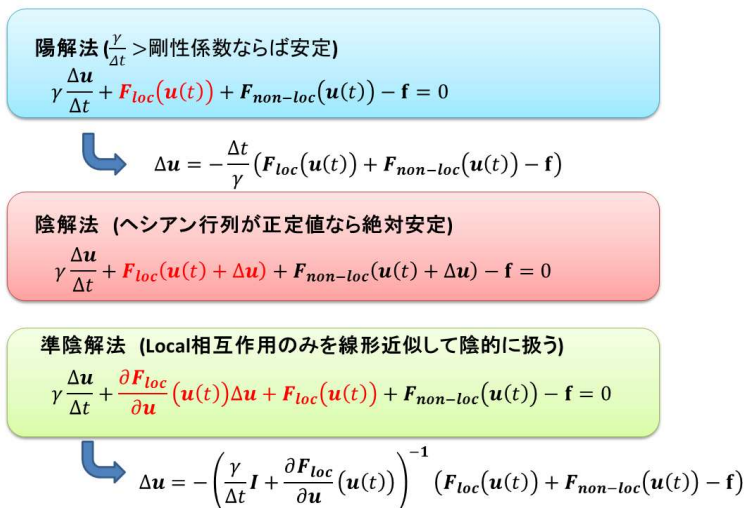


図 4.2.3-16 準陰解法の定式化

この行列のバンド幅は11で変数の総数に比べ非常に小さなものである。並列化に際しては、図4.2.3-17に示すようにオーバーラップ法を適用して近似的に解くことにした。同図上段のグラフは、方程式を1コアで完全に解いた場合と16コアで近似的に解いた場合のレバーアームの運動を比較したものであり、ほぼ同様の運動をしていることが分かる。Intel Xeonプロセッサによるテストでは、このような並列化によって、分子動力学全体に16コアを用いて8倍以上の速度向上率を達成した（同図右下の表参照）。

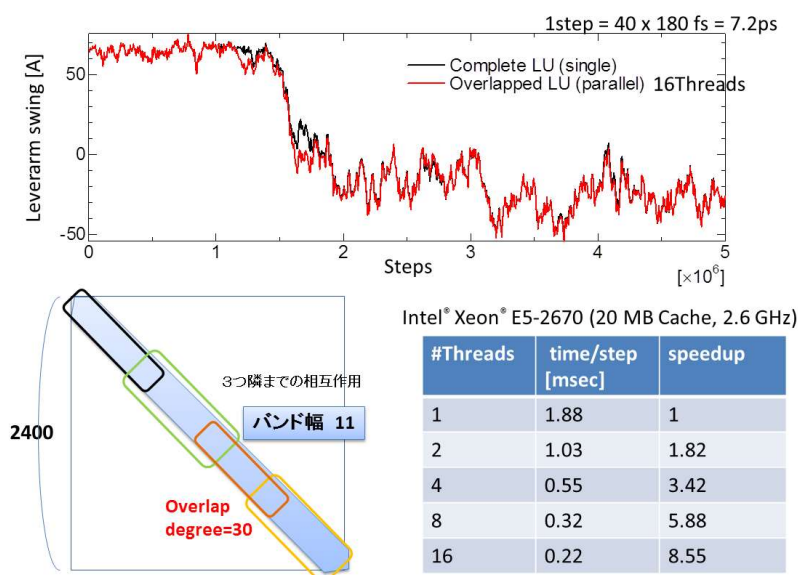


図 4.2.3-17 精度の検証と計算効率

以上の開発成果に基づき、「富岳」での計算時間の予測を「理研シミュレーター (A64Fx-1CMG)」により行った。なお、現在ミオシン分子シミュレーションにおいて、首振り1サイクルは1000万 $=10^7$ ステップ以内で達成できている。一方、ミオシン首振り1秒(心臓1拍)で 平均的に10サイクル程度生じる。従って1秒のシミュレーションには凡そ 10^8 ステップかかる。

先ずミクロ分子モデルについて説明する。

[Case A] 1分子に対しA64Fx-1CMG(Core-Memory-Group) 内の12コアを用いたスレッド並列計算を行った場合、1ステップの計算に [力と剛性行列計算] $51\mu\text{s}$ + [帯行列近似求解] $154\mu\text{s}$ = 合計約 $200\mu\text{s}$ がかかることが分かった。従って、1秒のシミュレーションでは、 $200 \times 10^{-6} \times 10^8 = 20,000\text{s} = 5.6\text{時間}$ がかかる (但し帯行列求解は数値ライブラリを使えば大幅に効率化出来る可能性がある)。なおスケーラビリティは図 4.2.3-18 に示される通り非常に良い (赤プロットは Intel Xeon E5-2670 による比較値)。

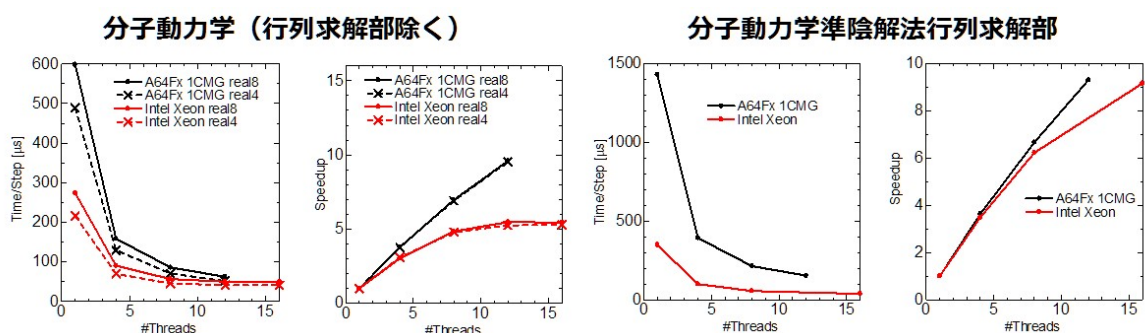


図 4.2.3-18 ミクロ部の「理研シミュレーター」による計算性能計測結果

「富岳」は 48 コア/ノードなので 1 ノードに 4 分子を割り振ることが出来る。また「富岳」は 15 万ノードあるので、全部で 60 万分子を同時に計算できる。従って、マクロ 1 有限要素には 160 個のミオシン分子を埋め込むと、 $600,000 / 160 = 3,750$ 要素の心室モデルが計算できる。

【CaseB】 1 分子に対し A64Fx-1CMG(Core-Memory-Group) 内の 4 コアを用いたスレッド並列計算を行った場合、1 ステップの計算に [力と剛性行列計算] $129 \mu s$ + [帯行列近似求解] $393 \mu s$ = 合計約 $522 \mu s$ がかかることが分かった。従って、1 秒のシミュレーションでは、 $522 \times 10^{-6} \times 10^8 = 52,200 s = 14.5$ 時間 にかかる（但し帯行列求解は数値ライブラリを使えば大幅に効率化出来る可能性がある）。

「富岳」は 48 コア/ノードなので 1 ノードに 12 分子を割り振ることが出来る。「富岳」は 15 万ノードあるので、全部で 180 万分子を同時に計算できる。従って、マクロ 1 有限要素には 160 個のミオシン分子を埋め込むと、 $1,800,000 / 160 = 11,250$ 要素の心室モデルが計算できる。

次にマクロ有限要素モデルについて説明する。

線維およびシート構造を考慮した指数関数型受動構成則と線維方向のアクティブ張力からなる 96 要素の剛性行列の A64Fx-1CMG による計算時間は 47.5ms、したがって 1 要素あたりに換算すると $0.495ms$ かった。また、マクロ行列ベクトル積（1 行当たりの平均非ゼロ成分数を 3 次元有限要素法から生成される非ゼロパターンから 54 と想定）の A64Fx-1CMG12 コアによる演算性能を、自由度 100,000、10,000、2000 について計測した結果、各々 $0.92ms$ (12GFlops)、 $71 \mu s$ (15GFlops)、 $12 \mu s$ (17.5GFlops) を得た。

保守側の仮定として前処理に同様の負荷がかかり、収束までに 10 回を要したとしても反復ソルバーに要する計算時間は各々 $20ms$ 、 $1.5ms$ 、 $240 \mu s$ である。有限要素法では完全な陰解法をとるため各タイムステップでは反復が必要になる。これも保守側に 10 回と仮定すると、各々 $200ms$ 、 $15ms$ 、 $2.4ms$ となる。

ミクロ 10^4 ステップ毎に 1 回マクロと通信を行うと、前述の通りミクロ 1 秒分のシミュレーションに 10^8 ステップかかるので、マクロは $10^8 / 10^4 = 10^4$ ステップ計算を行う必要がある。

従って仮にマクロが前述の CaseB の 11,250 要素としても総自由度数は 100,000 以内に収まるので、最大 100,000 と見做してもマクロの総計算時間は $200ms \times 10^4 \text{ ステップ} = 2000s = 34 \text{ min}$ となり、マクロはミクロに比べ無視できるものとなる。なおスケラビリティは図 4.2.3-19 に示される通り非常に良い（赤プロットは Intel Xeon E5-2670 による比較値）。

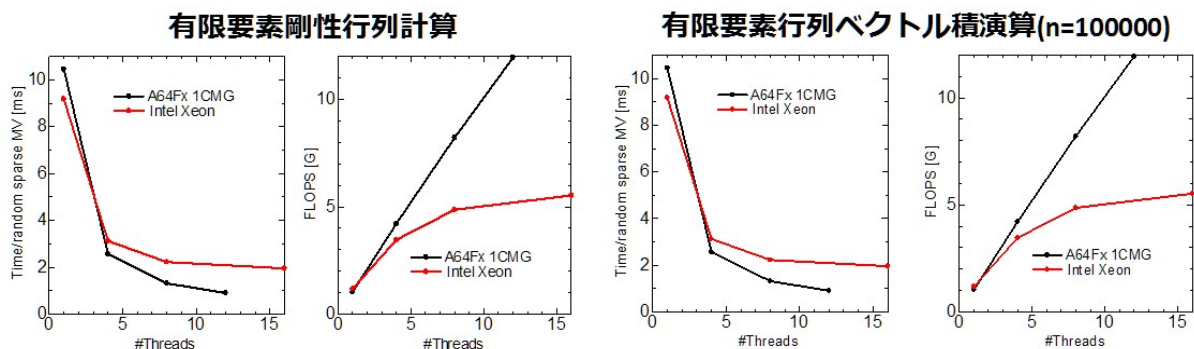


図 4.2.3-19 マクロ部の「理研シミュレーター」による計算性能計測結果

最終的に、以上のように開発した分子動力学シミュレーションプログラムと有限要素シミュレーションプログラムを統合し連成シミュレーションプログラムを完成した。連成解析が必要なのは、図4.2.3-20に示されるフィードバックシステムが存在するからである。なお昨年度は、連成解析における効率化のために多重時間積分法を開発し、分子動力学時間ステップ1000回につき1回のマクロ有限要素の更新で済むようにした。これにより、マクロ計算の計算負荷とマクロ・マイクロ間の通信負荷は時間的にも無視できるほど小さくなっている。また、多重時間積分法の安定性は、分子が出す収縮力のみではなく、剛性もマクロに伝達することにより確保した。

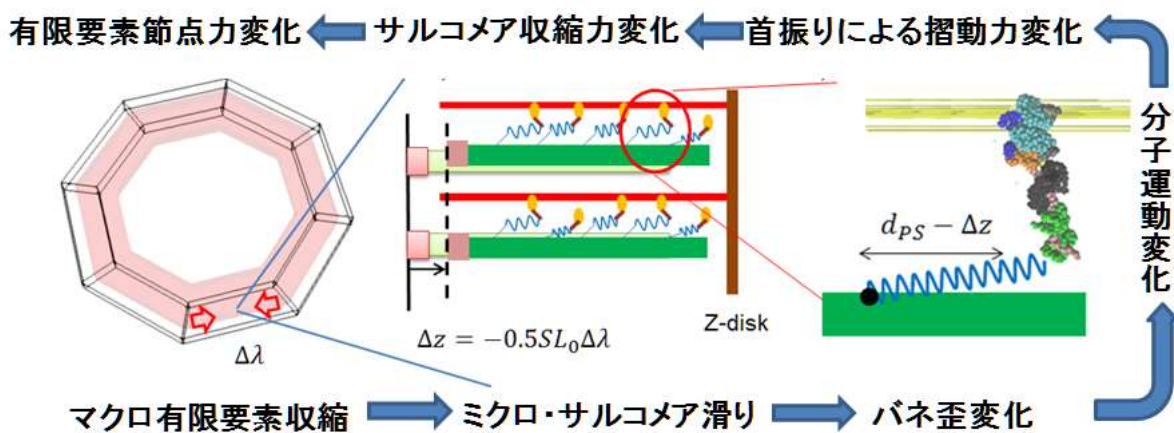


図 4.2.3-20 マクロ有限要素モデルとマイクロ分子モデルの連成解析の必要性

図4.2.3-21は正常分子モデルと仮想の変異体分子モデルを8要素からなる有限要素リングモデルと連成解析した結果を示す。各有限要素には160個の分子モデルを埋め込んでいる。また体循環回路を接続し、内側の容積の減少分だけ血液が回路に拍出され回路内の容量効果により血圧が上昇する連成解析モデルとなっている。分子は、その状態に応じて色付けされている。同図左上の圧・容積関係が示すように、血圧は大差ないが変異体モデルは1拍の拍出量が20cc程度減少していることは興味深い。また同図右上のグラフは変異体モデルではATP消費量が大幅に減少していることを示している。

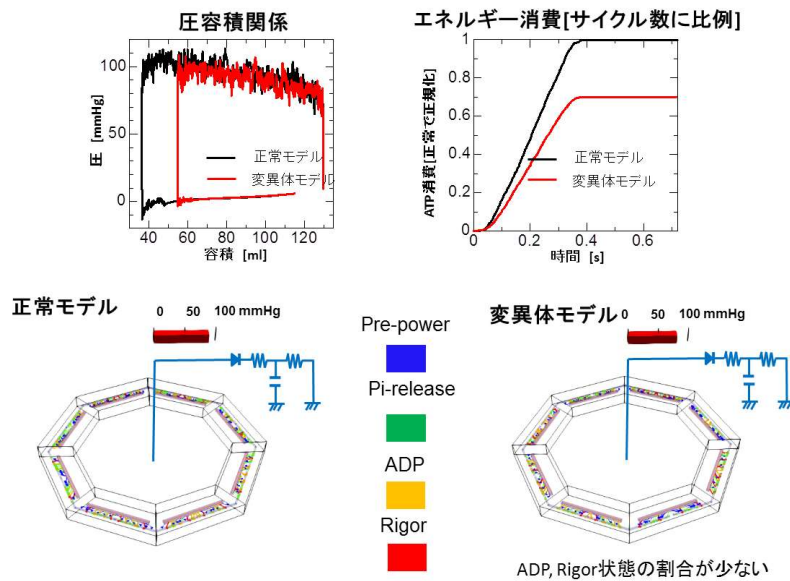


図 4.2.3-21 正常分子モデルと仮想の変異体分子モデルに基づく連成解析例

次に、遺伝子発現情報を含む個別疾患心臓モデル準備の一環として、図 4.2.3-22 に示されるように国立循環器病研究センター(杉町 勝・植田 初江・福田 哲也)並びにサブ課題 A(宮野 悟・片山 琴絵・山口 類・井元 清哉)とサブ課題 C の研究者が共同で行った、肥大型心筋症例の変異体解析の結果を説明する。

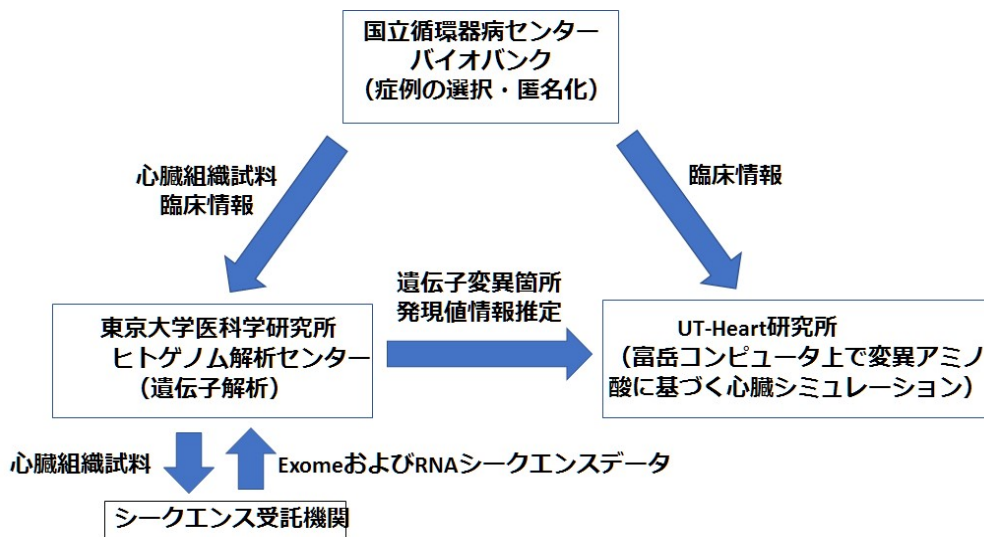


図 4.2.3-22 共同研究推進体制

国立循環器病研究センターバイオバンクに保管されている心臓病患者の15検体を東京大学医科学研究所に送付し遺伝子解析を行った(両機関の倫理委員会の承認済)。まず遺伝子エクソン領域のDNAシーケンスデータを解析し、表 4.2.3-1 に示した18遺伝子領域について変異の探索を行った。

表 4.2.3-1 肥大型心筋症の原因として報告されたタンパク（文献[15]より引用改変）

タンパク	遺伝子
発症原因として十分な証拠があるもの	
<u>サルコメアの太いフィラメント構成</u>	
1. β ミオシン重鎖	MYH7
2. 調節軽鎖	MYL2
3. 必須軽鎖	MYL3
<u>サルコメアの細いフィラメント構成</u>	
4. 心筋トロポニン T	TNNI2
5. 心筋トロポニン I	TNNI3
6. 心筋トロポニン C	TNNC1
7. α トロポミオシン	TPM1
8. α アクチン	ACTC
<u>中間体フィラメント</u>	
9. 心筋ミオシン結合タンパク C	MYBPC3
<u>Z-帯</u>	
10. α アクチニン 2	ACTN2
11. マイオゼニン 2	MYO22
発症との関連が示唆されているもの	
<u>サルコメアの太いフィラメント構成</u>	
12. α ミオシン重鎖	MYH6
13. タイチン	TTN
<u>Z-帯</u>	
14. LIM タンパク	CSRP3
15. テレソニン	TCAP
16. ビンキュリン/メタビンキュリン	VCL
<u>カルシウム調節系</u>	
17. カルセケストリン	CASQ2
18. ジャンクトフィリン 2	JPH2

肥大型心筋症ではしばしば肥大が心室中隔を中心に非対称に起きることが知られているが、その原因は未だ明らかではない。そこで図 4.2.3-23 に示すように、心臓の部位によって変異タンパクの発現量が異なることが肥大の差を生んでいるのではないかと仮説のもとに、変異が確認された例については 2 か所のサンプルについて RNA シーケンス解析を行った。もし部位により変異タンパクの発現量に差があり、それが力学的要因によるものであれば心臓シミュレーションは病態の解明に大きな貢献ができるものと考えられる。

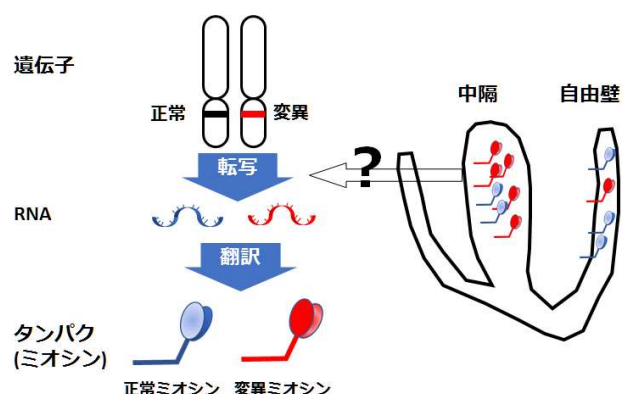


図 4.2.3-23 心臓における変異ミオシン発現の非対称性

解析結果から 2 例において肥大型心筋症の病因と考えられる変異が見つかった。1 例からはミオシン結合タンパク C の 258 番目のアミノ酸がグルタミン酸からリシンに置換(E258K)された変異、もう一例からは心筋 β ミオシン重鎖の 663 番目のアミノ酸がアルギニンからヒスチジンに置換(R663H)した変異が検出された。図 4.2.3-24 は後者の変異の箇所を CafeMol ミオシン分子モデル上に黒丸印で示したものである。残念ながらミオシンの変異が検出された例では RNA シーケンスのデータが得られたのが一か所の

みであったため遺伝子発現量の空間分布を解析することはできなかったが、本遺伝子変異に基づき「富岳」での心臓シミュレーションを行う予定である。文献[16]によれば R663H による肥大型心筋症の症例は心室中隔の肥大は認めるものの予後は良好であるとされている。実際今回の症例の患者も長寿を全うしており、心臓シミュレーション結果がどのようなものになるか興味深いところである。

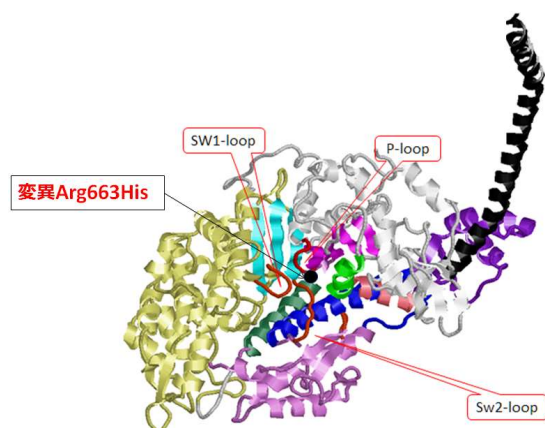


図 4.2.3-24 同定されたミオシン分子内のアミノ酸変異

なお、刺激伝導系障害を伴う心不全及び先天性心疾患についての個別疾患心臓モデル、臨床データの準備については、目標 2 と合わせて行ったので後述する。

参考文献

- [15] Maron, B.J. Maron, M.S. Semsarian, C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years Clinical Perspectives J Am Coll Cardiol 2012;60:705–15
- [16] Gruver, E.J. Fatkin, D. Dodds, G.A. Kisslo, J. Maron, B.J. Seidman, J.G. Seidman, C.E. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663H is beta-cardiac myosin heavy chain mutation Am J Cardiol 1999;83:13H-18H

(2) 目標 2（創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発）

心臓シミュレーター UT-Heart と心筋細胞イオンチャネルの分子シミュレーションを融合し、創薬における候補物質の分子構造とイオンチャネルを構成するタンパクに関する遺伝子情報のみから不整脈のリスク評価を可能とするシステムを開発することを目的とする。具体的には、既開発済の図 4.2.3-25 に示される UT-Heart と細胞パッチクランプ実験と組み合わせた「ハイブリッド心毒性スクリーニングシステム」の細胞薬理実験（赤破線内）の部分分子シミュレーションに置き換える。分子シミュレーション部の開発は重点課題 1（奥野恭史・重点課題責任者）の寺田 透博士との連携により行う。

ハイブリッド心毒性スクリーニングシステムは、図 4.2.3-26 に示すように、既に 12 種類の薬剤に対し検証を終え、従来のガイドラインにおける指標（例えば QT 延長）に比べ偽陽性も出ないなど優れた判定が出来ることが示されている[17]。

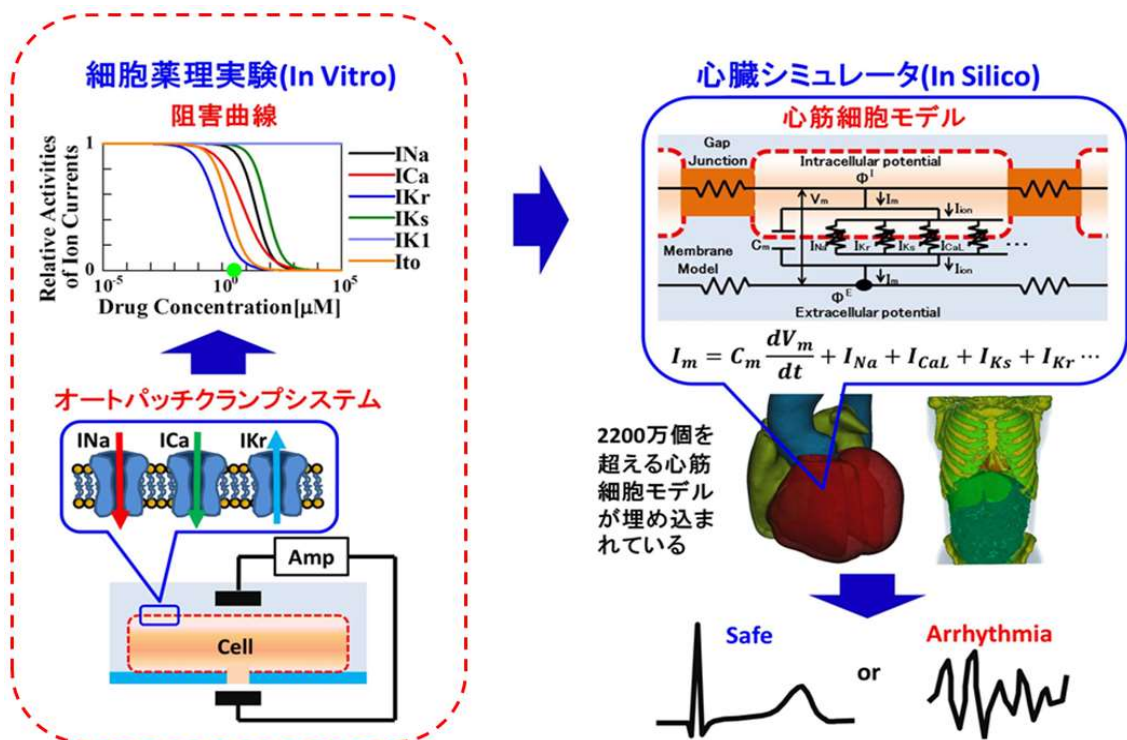


図 4.2.3-25 UT-Heart と細胞パッチクランプ実験と組み合わせた「ハイブリッド心毒性スクリーニングシステム」

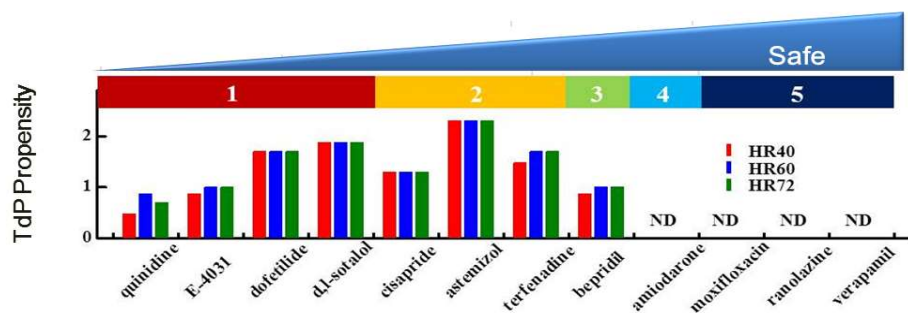


図 4.2.3-26 ハイブリッド心毒性スクリーニングシステムによる 12 薬剤の解析結果 (Okada et al, Science Advances, 2015 [17])

更に、ハイスループット心毒性評価システム実現へ向けての戦略として、各チャネルの阻害率が得られた後に毎回大規模心臓シミュレーションを実施するコストを省くことを目的とし、図 4.2.3-27 に示すような割合で I_{Na} 、 I_{Ks} 、 I_{Kr} 、 I_{Ca} 、 I_{NaL} の各電流が抑制された場合の 5 次元心電図データベースを作成済である[18]。

候補薬とチャネル分子モデルのドッキングシミュレーションから得られる各チャネル阻害率に基づき
毎回心臓シミュレーションを実施するとコストと時間がかかり実用化の妨げになる



イオンチャネルの阻害に関する網羅的なデータベースの作成

In Silico 5次元心電図データベース

INa : 0[%],10[%],20[%],30[%],40[%] (5 patterns)
IKs : 0[%],10[%],20[%],30[%],40[%],50[%],
60[%],70[%],80[%],90[%],100[%] (11 patterns)
IKr : 0[%],10[%],20[%],30[%],40[%],50[%],
60[%],70[%],80[%],90[%],100[%] (11 patterns)
ICa : 0[%],10[%],20[%],30[%],40[%] (5 patterns)
INaL : 0[%],25[%],50[%] (3 patterns)

薬剤効果モデルの一例

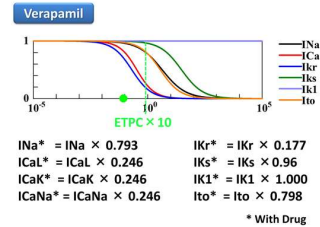


図 4.2.3-27 5次元心電図データベース[18]

図 4.2.3-28 はカリウムイオンチャネルの立体構造を横（細胞膜切断面）および上（細胞外）から見たものである。4つの青色領域は電位センサードメイン（VSD）の立体構造、それによって囲まれる薄茶色部はポアドメインの立体構造である。電位センサードメインを構成する4本のヘリックスのうちの1つS4の正に荷電した残基が電位センサーの役割を果たし、脱分極状態ではS4が細胞外側に移動する（Up状態となる）ことによりチャネルが開く。また分極状態ではS4が細胞質側に移動する（Down状態となる）ことによりチャネル閉まる。

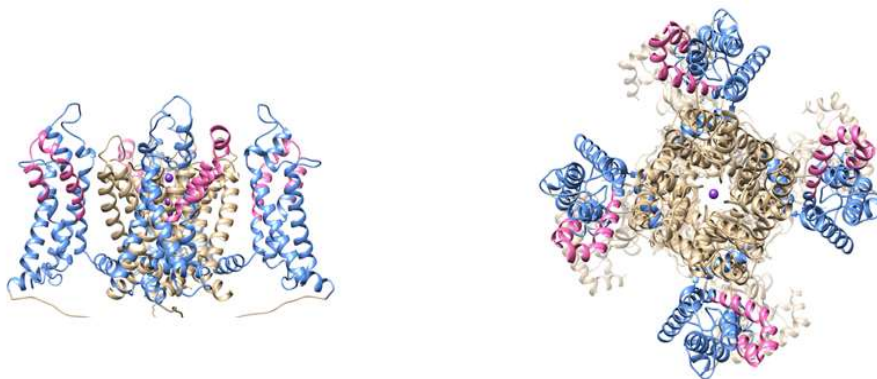


図 4.2.3-28 カリウムイオンチャネルの立体構造。左図は横（細胞膜切断面）からの概観、右図は上（細胞外）からの概観（重点課題1 寺田博士作成）

分子シミュレーション開発は二つのパートに大別される。第1は電位センサードメインの立体構造変化に関するシミュレーション手法の開発、第2は不整脈を誘発する薬剤と心筋イオンチャネルとの間の相互作用を予測するためのポアドメインでのドッキングシミュレーション手法の開発である。

第1のパートについては平成29年度に以下のように開発を完了した。

本研究開始時点ではヒト心筋の電位依存性イオンチャネルについては立体構造が決定されていなかったため、ラットのカリウムチャネルKv1.2のS3のC末端側半分とS4のN末端側半部分をラットのKv2.1に置換した（図4.2.3-28にピンク色で表示）キメラの立体構造（PDB ID: 2R9R）を用いた。そして図4.2.3-29に示すようにVSDの立体構造をMDシミュレーションにより水和した脂質二重層中で平衡化した後、Jensenら[19]の長時間シミュレーションのトラジェクトリをガイドとして、targeted MDを実施し、Up状態からDown状態に至るトラジェクトリから128の構造を選択した。

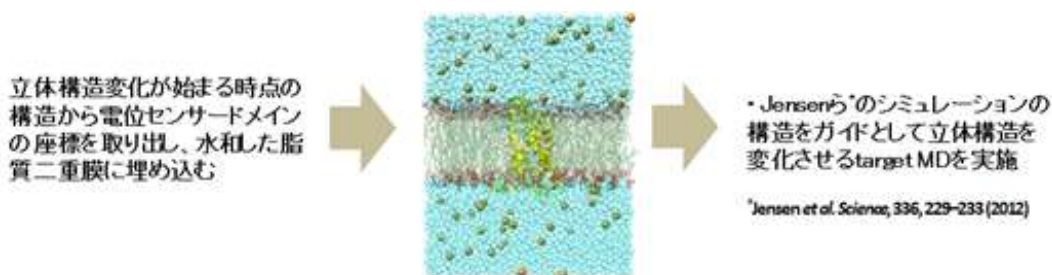


図 4.2.3-29 VSD の分子シミュレーションに於ける初期構造の作成（重点課題 1 寺田博士作成）

次にこれら 128 の構造それぞれに対して分極状態の膜電位 $V_m = -0.1$ V もしくは脱分極状態の $V_m = 0.0$ V の電場を与えて $0.1 \mu s$ の MD を実施した後、クラスタ解析により立体構造を microstate に分類し、一定時間後に microstate i から microstate j に遷移する数をカウントした。ここで立体構造空間は多数の状態 (microstate) から成り、microstate 内の構造変化は、microstate 間の状態遷移に比べて速く起こるとし、また microstate i から j への遷移確率 T_{ij} は、それ以前にどの microstate にいたかに依存しないマルコフ状態モデルを仮定する。このような T_{ij} からなる遷移行列を用いたモンテカルロシミュレーションを 1 秒間実施した。そして S4 ヘリックスの R296 残基の Z 座標から、F233 残基の Z 座標を引いた値が正であれば Up 状態、負であれば Down 状態であるとみなした。モンテカルロシミュレーションの結果、Up 状態から Down 状態あるいは Down 状態から Up 状態に至る立体構造遷移の時間スケールは $10 \sim 100 \mu s$ であることが分かった。これはチャネル全体の動作の時間スケール (10 ms 程度) に比べて十分に速いので、今後は瞬時に平衡に達するとみなすことにする。

以上のシミュレーションに基づき VSD4 量体のすべてが Up になった場合チャネルは開口状態に遷移するとみなして図 4.2.3-30 のようなチャネル開閉動作の確率モデルを考案した。ここで $K(0)$ および q は MD から求めたマルコフ状態モデルの遷移行列に基づくモンテカルロシミュレーションにより評価する。なお図中に本モデルから計算される矩形電位波に対する開口率の時間変化特性を併記するが、これは実験結果に基づく Zagotta ら [20] の動作モデルの結果と類似している。

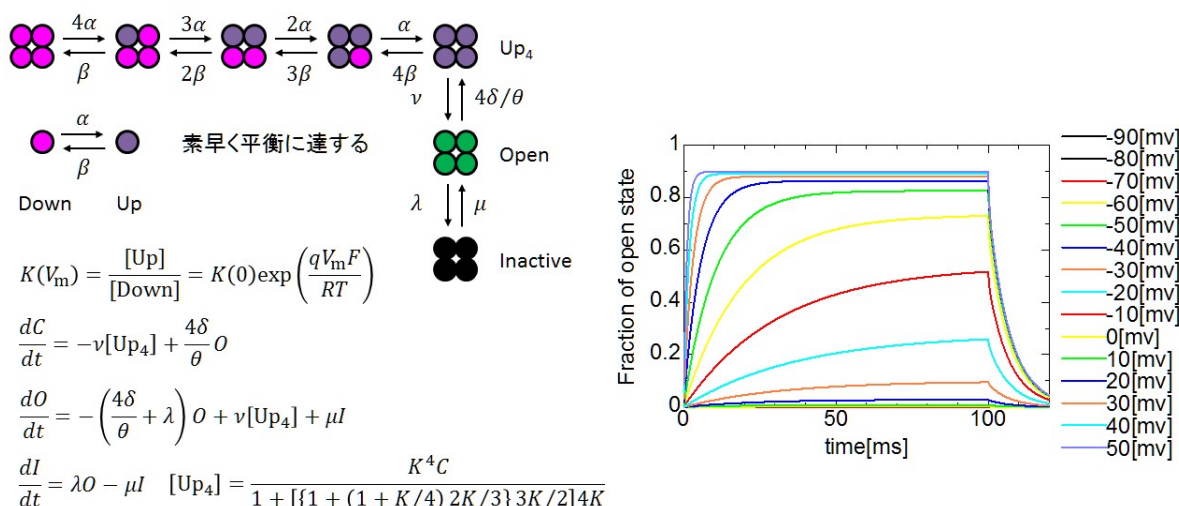


図 4.2.3-30 VSD の分子シミュレーションに於ける初期構造の作成（重点課題 1 寺田博士作成）

図 4.2.3-25 に示したハイブリッド心毒性スクリーニングシステムの破線部を MD シミュレーションに基づく方法に置き換えた新たな連成手法の概念を図 4.2.3-31 に示す。このシステムによれば、新たな薬

剤に対してチャネル阻害率を評価するドッキングシミュレーションは毎回行う必要があるものの、膜電位に依存するチャネルの構造変化は確率モデルに置き換えているため、分子シミュレーションを再度行う必要はない。多数の候補薬に対する心毒性評価を効率的に行うことを目指した現実的連成法であると言える。

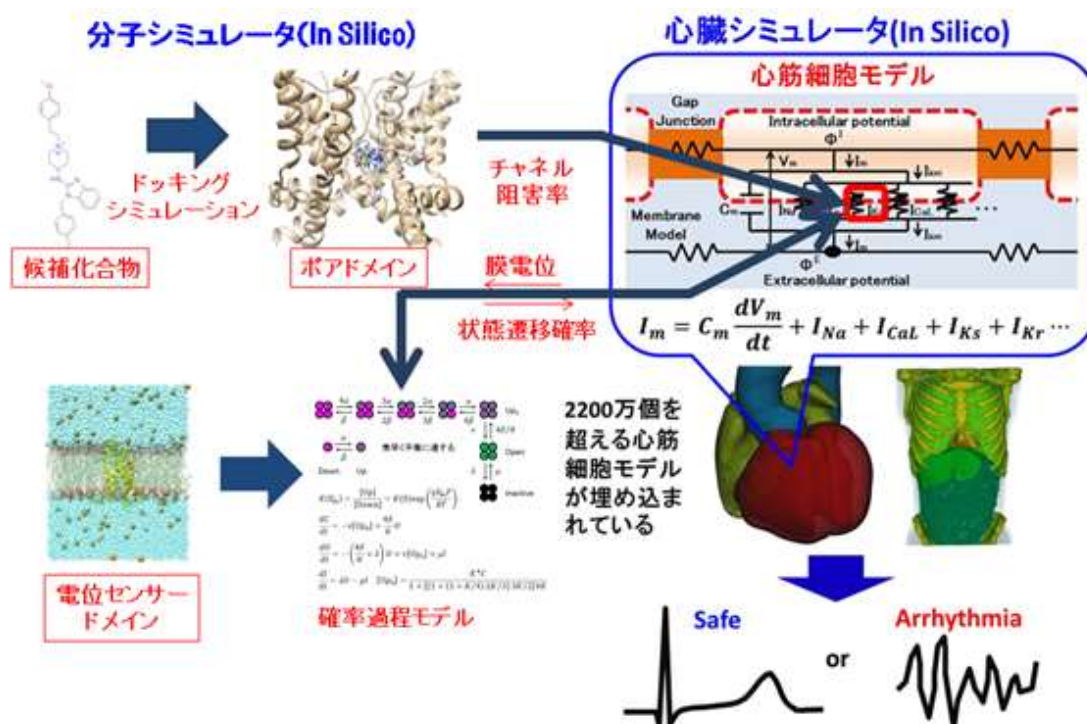


図 4.2.3-31 イオンチャネル分子シミュレーションと UT-Heart の新しい連成方法

次に、第 2 のパートについては平成 30 年度に以下のように開発を完了した。

図 4.2.3-31 におけるチャネル阻害率を α と表記すると以下の式が成立する。

$$E + I \rightleftharpoons EI \quad K_d = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

$$[I]_0 = [I] + [EI]$$

$$[E]_0 = [E] + [EI] = [EI] \left(1 + \frac{K_d}{[I]} \right) = ([I]_0 - [I]) \left(1 + \frac{K_d}{[I]} \right)$$

$$\alpha = \frac{[EI]}{[E]_0} = \frac{[I]}{[I] + K_d}$$

ここで $[I]_0$ は薬剤濃度、 $[E]_0$ はチャネル濃度、 K_d は解離定数である。第 3 行目の式は $[I]$ に関する 2 次方程式になるので、これを解いて最後の式に代入すれば阻害率 α が得られる。従って、基本的には解離定数 K_d を分子シミュレーションから求めれば良いことになるが、具体的手順としては $\alpha=0.5$ となる薬剤濃度 IC_{50} を以下のように評価する。

・ hERG チャネルの場合：

1. ドッキングシミュレーションと MD シミュレーションにより、ある薬剤 A について結合自由エネルギー値 dG_{calc} を求める
2. 同じ薬剤 A について阻害定数の実験値 $K_{d,exp}$ から結合自由エネルギーの実験値を理論式 $dG_{exp} = RT \log K_{d,exp}$ にて求める
3. 以上により薬剤 A について dG_{exp} と dG_{calc} の値の組が求められた。これを 12 化合物について

プロットして回帰直線を決定

- ある薬剤 B について dG_{calc} をドッキングシミュレーションと MD シミュレーションで求め、上記の回帰直線に当てはめて結合自由エネルギーの（実験値に基づき補正された）予測値 dG_{pred} を求める
- dG_{pred} から K_d の予測値を $K_{d\text{pred}} = \exp(dG_{\text{pred}}/RT)$ にて求める
- $IC_{50} = K_d + 0.5 \cdot E_0$ を用いて IC_{50} を求める（チャンネル濃度 $[E]_0$ は仮に 10 nM としているが、 K_d の値が $[E]_0$ に比べ大きいので $[E]_0$ に対する感度は低い）。

・ Nav1.5 の場合：

- ドッキングシミュレーションと MD シミュレーションにより、ある薬剤 A について結合自由エネルギー値 dG_{calc} を求める
- 同じ薬剤 A について阻害定数の実験値 $K_{d\text{exp}}$ から結合自由エネルギーの実験値を理論式 $dG_{\text{exp}} = RT \log K_{d\text{exp}}$ にて求める
- 以上により薬剤 A について dG_{exp} と dG_{calc} の値の組が求められた。これを 12 化合物についてプロットして回帰直線を決定
- ある薬剤 B について dG_{calc} をドッキングシミュレーションと MD シミュレーションで求め、上記の回帰直線に当てはめて結合自由エネルギーの（実験値に基づき補正された）予測値 dG_{pred} を求める
- dG_{pred} から K_d の予測値を $K_{d\text{pred}} = \exp(dG_{\text{pred}}/RT)$ にて求める
- $IC_{50} \div K_{d\text{pred}}$ にて IC_{50} を近似する（ K_d の値がチャンネル濃度 $[E]_0$ に比べ大きいので、 $IC_{50} = K_d + 0.5 \cdot [E]_0$ における $[E]_0$ の項は無視できる）

但し、上記 1 における結合自由エネルギー計算には藤谷らによる MP-CAFEE 法[21]を使用した。

なお、以上の IC_{50} に加え、不整脈リスク予測には IC_{50} おける阻害率の薬剤濃度に対する勾配である Hill 係数が必要となる。これは Hill の式へのフィッティングから求められるが、以下に示すように事実上きわめて -1 に近い値となる。

以上の方法に基づき、hERG チャンネルに対しては、Amiodarone、Astemizole、Chlorpromazine、Cisapride、Dofetilide、Sotalol、Verapamil の 7 薬剤について、Nav1.5 チャンネルに対しては、Amiodarone、Astemizole、Dofetilide、E-4031、Verapamil の 5 薬剤について IC_{50} と Hill 係数を求め、従来の実験値と比較した結果を表 4.2.3-2 に示す。

表 4.2.3-2 分子シミュレーションおよびパッチクランプ実験から得られた IC_{50} と Hill 係数の比較

IKr チャンネル						
	今回の値(MD)			従来の値(実験)		
	$IC_{50}(\text{pred}) \mu\text{M}$	$\log(IC_{50})$	Hill	IC_{50}	$\log(IC_{50})$	Hill
Amiodarone	0.126	-0.900	-1.000	0.756	-0.122	-0.820
Astemizole	0.001	-2.835	-1.019	0.028	-1.551	-1.750
Chlorpromazine	13.730	1.138	-1.000	1.118	0.048	-0.900
Cisapride	0.022	-1.661	-1.001	0.015	-1.832	-1.330
Dofetilide	0.032	-1.492	-1.001	0.010	-2.009	-0.890
Sotalol	3.356	0.526	-1.000	356.400	2.552	-1.020
Verapamil	0.514	-0.289	-1.000	0.201	-0.696	-1.040
INa チャンネル						
	今回の値(MD)			従来の値(実験)		
	$IC_{50} \mu\text{M}$	$\log(IC_{50})$	Hill	IC_{50}	$\log(IC_{50})$	Hill
Amiodarone	1.890	0.277	-1.018	0.975	-0.011	-0.750
Astemizol	7.090	0.851	-1.004	1.862	0.270	-1.530
Dofetilide	73.020	1.863	-1.000	124.500	2.095	-0.330
E-4031	1521.640	3.182	-1.000	737.300	2.868	-0.330
Verapamil	0.710	-0.149	-1.050	4.272	0.631	-0.850

また、図 4.2.3-32 は 7 種の薬剤に対する hERG チャンネル電流（青線）と Nav1.5 チャンネル電流（黒線）

の阻害率曲線を比較したものである。参考のため実験値としての I_{Ca} 、 I_{Ks} 、 I_{NaL} 電流の阻害率曲線も併記した。緑色丸印は各薬剤の常用量に相当する濃度である。

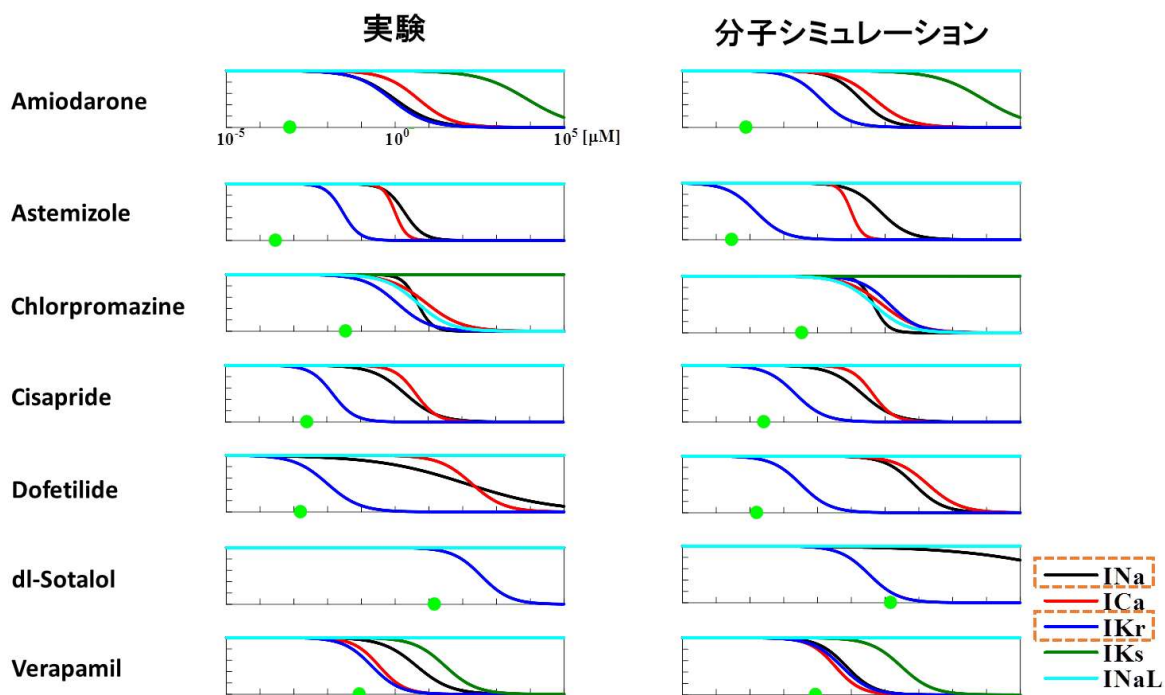


図 4.2.3-32 7 種の薬剤に対する hERG チャンネル電流（青色線）と Nav1.5 チャンネル電流（黒色線）の阻害率曲線の比較。参考のため実験値としての I_{Ca} 、 I_{Ks} 、 I_{NaL} 電流の阻害率曲線（赤色、緑色、空色線）も併記した。緑色丸印は各薬剤の常用量に相当する濃度。

本年度は、以上の平成 29 年度、30 年度の成果を統合し、薬剤による不整脈発生を UT-Heart で実現した。統合プログラムに対する試験薬剤としては、Cisapride を用いた。

図 4.2.3-33 は UT-Heart における I_{Ks} チャンネルを、前述の分子シミュレーションに基づく確率過程モデルで置き換えた心電図シミュレーションの結果である。ここでは Cisapride は投与しておらず、正常心臓の心電図に近いものになっている。但し純粋な Ord チャンネルモデルに基づく心電図に較べやや QT 間隔が短い。その理由は、本来の I_{Ks} チャンネルが $KCNQ1$ 遺伝子と $KCNE1(mink)$ 遺伝子によりコードされているのに対し、分子モデルは $Shaker$ 遺伝子によりコードされたものを用いているからである。

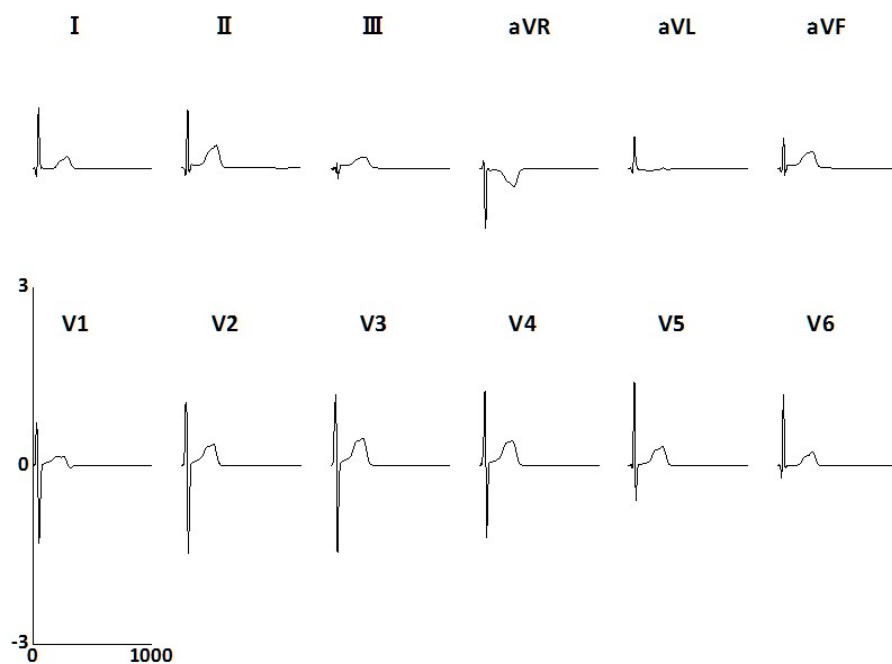


図 4.2.3-33 IKs チャンネルを分子シミュレーションに基づく確率モデルで置き換えた統合化 UT-Heart による心電図

次に統合化プログラムに基づく UT-Heart に、常用量の 40 倍の Cisapride を投与した。その際の各チャンネル阻害については前述の表 4.2.3-2 ならびに図 4.2.3-32 に基づく結果 (MD) を用いた。図 4.2.3-34 に得られた心電図を示す。

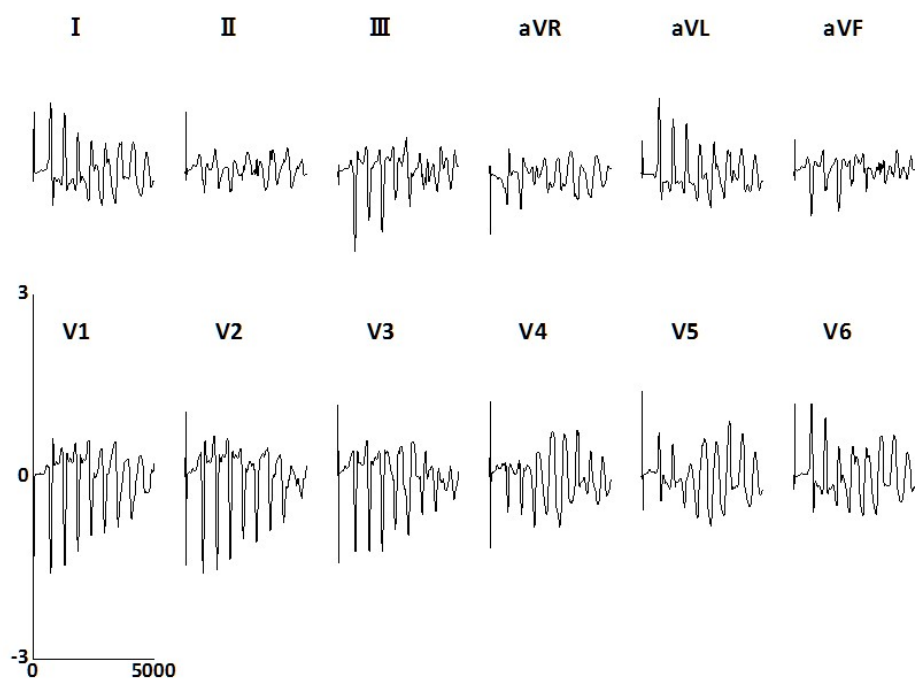


図 4.2.3-34 統合化 UT-Heart に常用量の 40 倍の濃度の Cisapride を投与した結果

図 4.2.3-34 は典型的な TdP (Torsades de Pointes) と呼ばれる不整脈波形であり、統合化プログラムの妥当性を示すものである。更に、図 4.2.3-35 に心臓の興奮伝播ならびに体表面電位分布を示す。

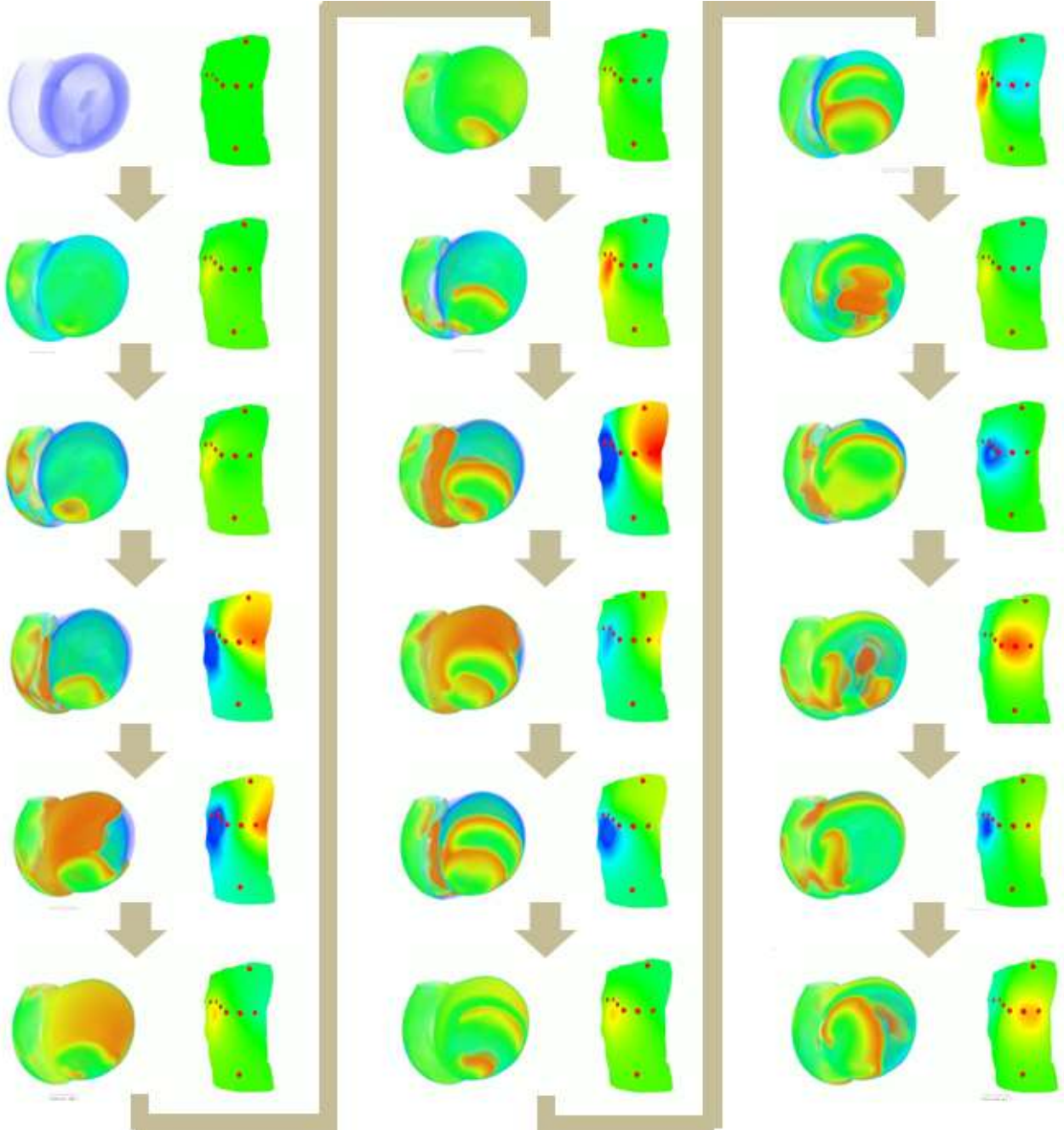


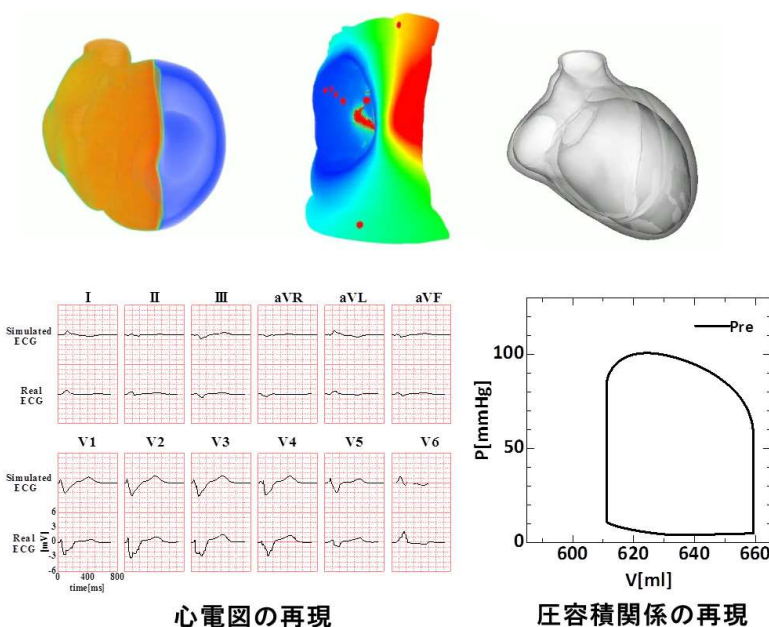
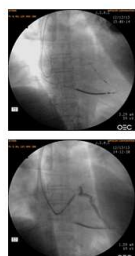
図 4.2.3-35 統合化 UT-Heart に常用量の 40 倍の濃度の Cisapride を投与した結果

最後に、仮想臨床試験の為の心臓モデル群の準備を、目標 1 における刺激伝導系障害を伴う心不全及び先天性心疾患についての個別疾患心臓モデル、臨床データの準備と併せて以下のように行った。

具体的には二通りの方法を検討した。第 1 の方法は、患者の臨床データフルセットを倫理委員会承認の下に匿名化して取り寄せ再現するものである。即ち、CT/MRI の医療画像から形状を、また心電図から心臓の電氣的興奮伝播を、そして血圧と心エコーデータから収縮力と体循環パラメータを定める。この技術は UT-Heart 研究所において既に確立されており、例えば拡張型心筋症・完全左脚ブロックの個別症例において図 4.2.3-36 に示されるように再現される。

年齢	65
性別	女性
身長(cm)	160
体重(kg)	56
一回拍出量 [ml]	46
最高血圧(mmHg)	100
最低血圧 (mmHg)	55
EF[%]	7
左室拡張末期容積[ml]	658
右室拡張末期容積[ml]	181
診断	LV dilatation, Severe hypokinesis, dyssynchrony

x線画像



心電図の再現

圧容積関係の再現

図 4.2.3-36 拡張型心筋症・完全左脚ブロック症例の再現

このような臨床データに基づく個別疾患モデルを、自治医大等の病院の協力を得て、過去 5 年間に刺激伝導系障害を伴う心不全及び先天性心疾患に関し当初の目標を遥かに超えて合計 50 例以上作成してきた（例えば図 4.2.3-37）。以上により、今後、ポスト「京」で行う心臓シミュレーションにおいて、目的 1、目的 2 共に、これらの疾患心臓群を用いることが可能となった。

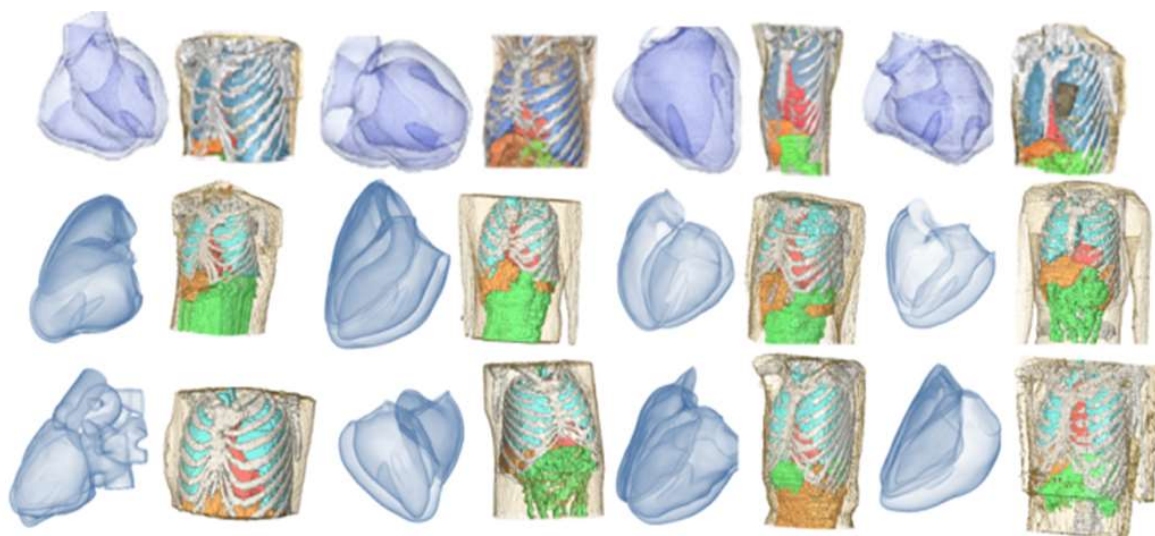


図 4.2.3-37 患者個別データに基づきコンピュータ上に再現された心臓群の例

第 2 の方法は、患者の CT/MRI を用いることなく性別、身長、体重のデータから経験則に基づき心臓サイズ、トルソサイズの推定を行い、それらのサイズを満足するように標準的心臓・トルソの FEM モデルを形状修正する方法である。図 4.2.3-38 にその方法を示す。緑色文字は実際の数値例である。

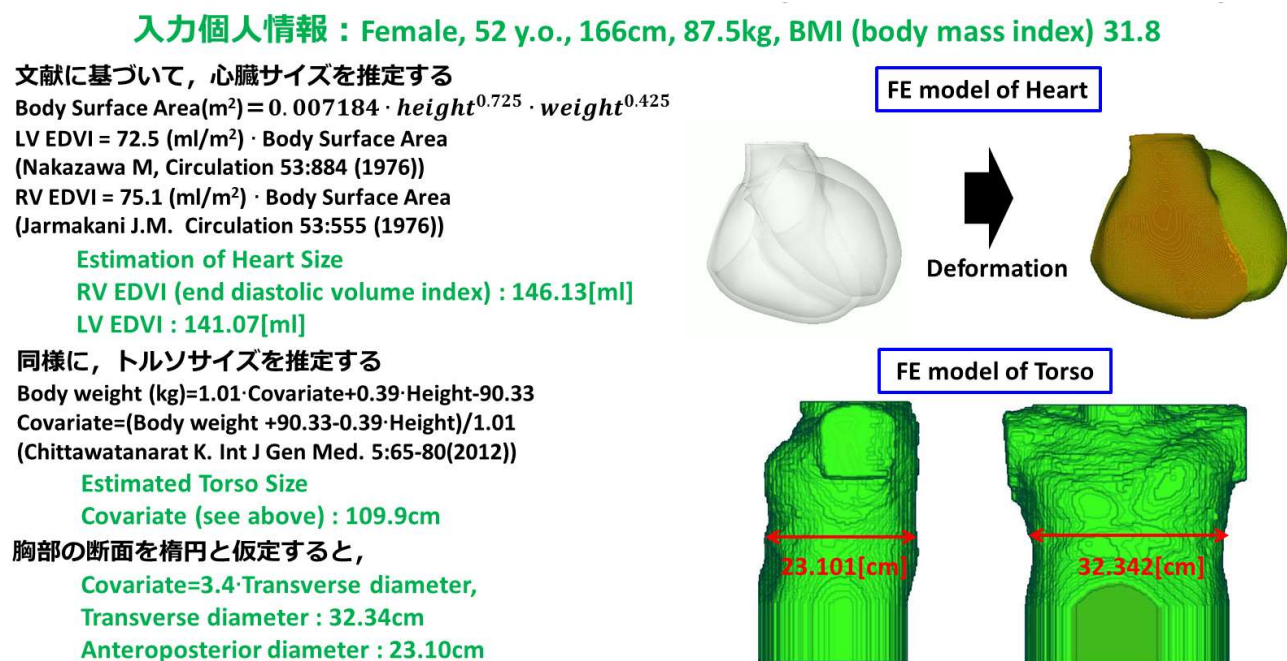


図 4.2.3-38 性別・身長・体重から心臓サイズ、トルソサイズを推定する方法

そして、心電図が一致するようにトルソ内での心臓の角度調整等を行う。図 4.2.3-39 は本方法により再現された個別心臓の一例である。本手法は CT/MRI の医療画像から心臓およびトルソのセグメンテーションを行う必要がなく、大幅に作業効率を上げることが出来る。従って桁違いに多数の心臓群を準備するには第 1 の方法より優れる。しかし、既に正攻法である第 1 の方法で臨床データに基づき 50 以上の個別心臓モデルを作成し本重点課題での目標を達成したので、第 2 の方法は別のプロジェクトに譲ることとし、本課題としては 2 症例のみの再現を行うにとどめた。

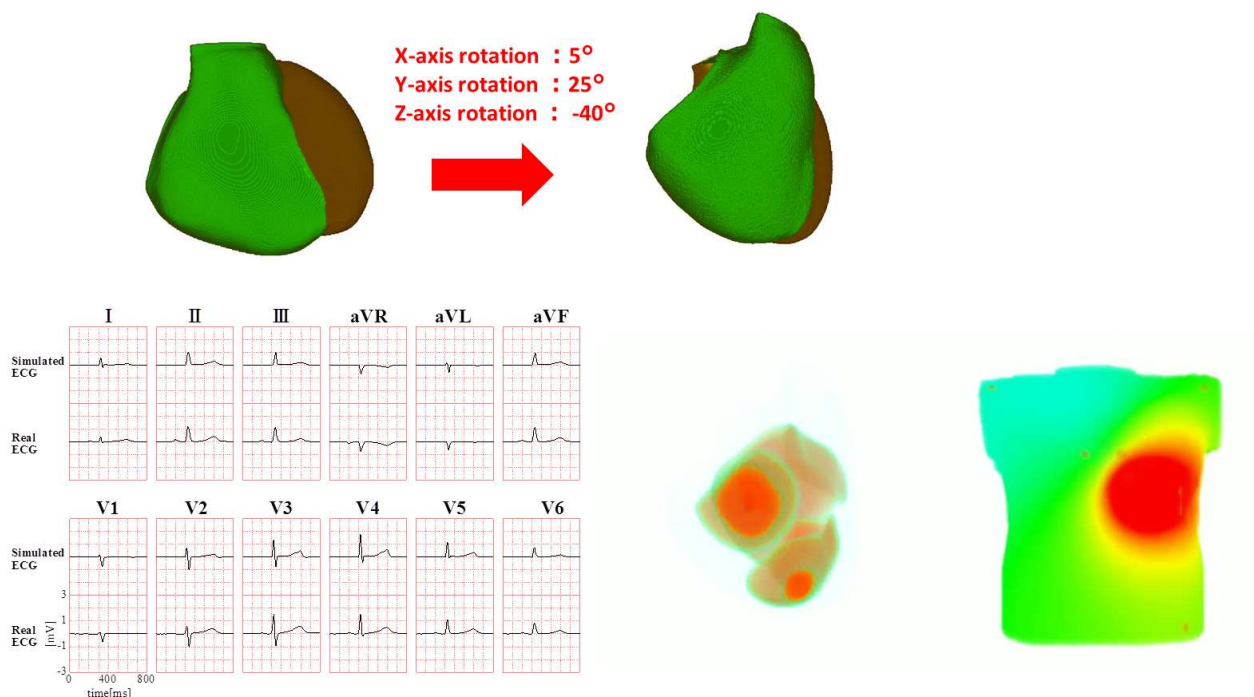


図 4.2.3-39 第 2 の方法により再現された個別心臓（女性、身長 166cm、体重 87.5Kg）

なお、製薬企業（エーザイ株式会社）と協議し、今後検証に用いる候補化合物の選定を以下のように行った。

- (1) quinidine、(2) E-4031、(3) d,l-sotalol、(4) cosapride、(5) astemizol、(6) tefenadine、(7) bepridilz、(8) amiodarone、(9) moxifloxacin、(10) verapamil、(11) chloroquine、(12) hydroxychloroquine、(13) azithromycin

以上の 13 化合物は、エーザイが自ら行った精密な細胞実験（オートパッチクランプ）データを有しており、分子シミュレーションとの照合が行い易いこと、また多角的な心毒性評価実績があることから選定された。

参考文献

- [17] Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T, Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator, Science Advances, 1 (4), e1400142(2015)
- [18] Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T, Arrhythmic hazard map for a 3D whole-ventricles model under multiple ion channel block British Journal of Pharmacology (2018) DOI: 10.1111/bph.14357
- [19] Jensen MØ, Jogini V, Borhani DW, Leffler AE, Dror RO, Shaw DE. Mechanism of voltage gating in potassium channels. Science, 336, 229–233, 2012
- [20] Zagotta WN, Hoshi T, Aldrich RW. Shaker potassium channel gating. III: Evaluation of kinetic models for activation. J. Gen. Physiol. 103, 321-362 1994
- [21] Fujitani H, Tanida Y, Ito M, Jayachandran G, Snow CD, Shirts MR, Sorin EJ, Pande VS. Direct calculation of the binding free energies of FKBP ligands. J. Chem. Phys. 2005; 123 084108.

4.2.4 プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体で密な連携を取りながら運営が円滑に進むよう、業務計画を策定・審議し、運営委員会や研究会を主催し、また成果を積極的に公開した。

(1) 運営委員会

プロジェクト運営を円滑かつ効率的に行うために、重点課題 2 責任者、サブ課題責任者などで構成した運営委員会を実施している。研究開発およびプロジェクトの総合的推進における活動進捗の確認や計算資源の配分、課題についての調整等を、サブ課題参画各機関と協調して行った。

令和元年度は以下の日程で開催した。

第 1 回	4 月 19 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 2 回	5 月 17 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 3 回	6 月 21 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 4 回	7 月 26 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 5 回	8 月 30 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 6 回	9 月 20 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 7 回	11 月 15 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 8 回	1 月 17 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催
第 9 回	2 月 10 日(金)	東京大学医科学研究所にて開催

(2) 諮問委員会

プロジェクトの推進に資するため外部有識者からなる諮問委員会を開催した。研究開発の成果やプロジェクト体制、今後の方向性などについて、諮問委員から幅広く意見を伺い令和元年度の研究開発活動に反映させた。

A) 諮問委員 (◎委員長)

礪田 治夫	(名古屋大学脳とこころの研究センター 教授)
梶谷 文彦	(川崎医療福祉大学 名誉教授)
高井 義美	(神戸大学大学院医学研究科 教授)
◎樋口 知之	(情報・システム研究機構 統計数理研究所 所長)

B) 開催状況

2019 年 12 月 26 日(木)	中間評価後の活動進捗および実施計画の確認 今後の方向性およびサブ課題の進捗と成果に関する議論・審議
---------------------	--

(3) シンポジウムおよびワークショップの開催

他機関と連携したシンポジウムやワークショップ等を開催し、研究成果の普及を積極的に推進した。令和元年度に行った活動概要は以下の通りである (共催、協力、協賛、後援を含む)。

A) シンポジウム

- (a) 名称: 令和元年度ポスト「京」重点課題 1×ポスト「京」重点課題 2 シンポジウム
個別化医療・創薬基盤に衝撃—スパコン「富岳」が起こす地殻変動—
開催日: 2019 年 8 月 8 日(木)
場所: 秋葉原 UDX ギャラリーネクスト NEXT-1 (4F)
参加者数: 131 名
共催: ポスト「京」重点課題 1 およびポスト「京」重点課題 2
協賛: 「システム癌新次元」文部科学省科学研究費補助



図 4.2.4-1 シンポジウムの様子

金 新学術領域研究(複合領域 4701) がんシステムの新たな俯瞰と攻略

後援：理化学研究所科技ハブ産連本部医科学イノベーション推進プログラム、理化学研究所健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム

内容：健康長寿社会の実現をターゲットとした研究開発を担い、ポスト「京」重点課題プロジェクトにおける生命科学分野を牽引しているポスト「京」重点課題1「生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築」とポスト「京」重点課題2「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」が共催でシンポジウムを開催することにより、ポスト「京」重点課題のコンセプト「コデザイン」における最新の成果を報告し研究開発の重要性についてさらなる理解促進を図った。講演では、「京」の成果をふまえ2021年の本格稼働に向けて「富岳」がもたらす個別化医療、創薬基盤の構築など生命科学研究の最前線とその展望について、重点課題1から3名の課題責任者、重点課題2から3名の課題責任者および研究者4名の計10名が登壇した。また課題研究者によるポスターセッションを設け、生命科学に取り組む異分野間の研究技術および人材交流を推進した。

講演者：

奥野 恭史（理化学研究所生命機能科学研究センター・京都大学大学院医学研究科）

杉田 有治（理化学研究所生命機能科学研究センター）

池口 満徳（横浜市立大学生命医科学研究科）

宮野 悟（東京大学医科学研究所）

和田 成生（大阪大学大学院基礎工学研究科）

久田 俊明（株式会社 UT-Heart 研究所）

鷲尾 巧（株式会社 UT-Heart 研究所）

岡田 純一（株式会社 UT-Heart 研究所）

金田 亮（理化学研究所科学技術ハブ推進本部）

寺田 透（東京大学大学院情報学環）

- (b) 名称：第6回 大型実験施設とスーパーコンピューターとの連携利用シンポジウム

開催日：2019年9月17日(火)

場所：東京・秋葉原 UDX 4階 NEXT-1

主催：高輝度光科学研究センター、総合科学研究機構、高度情報科学技術研究機構

協力：ポスト「京」重点課題7

協賛：理化学研究所、ポスト「京」重点課題1～6、8、9、他10機関

後援：文部科学省、兵庫県、茨城県

- (c) 名称：4th International Symposium on Research and Education of Computational Science

開催日：2019年10月2日(水)

場所：Koshiba Hall, School of Science, The University of Tokyo

主催：The Computational Science Alliance of the University of Tokyo

協賛：HPCI Consortium, Joint Usage/Research Center for Interdisciplinary Large-scale Information Infrastructures, Post-K Computer Priority Issue 1-2, 4-9, RIKEN Center for Computational Science

- (d) 名称：第6回「京」を中核とする HPCI システム利用研究課題 成果報告会

開催日：2019年11月1日(金)

場所：THE GRAND HALL（東京）

主催：高度情報科学技術研究機構

共催：HPCI コンソーシアム、理化学研究所計算科学研究センター

協賛：スーパーコンピューティング技術産業応用協議会

協力：国立情報学研究所、他12機関

後援：計算科学振興財団、ポスト「京」重点課題実施機関

内容：基調講演および優秀成果賞受賞課題による成果発表、一般課題やポスト「京」重点課題

実施機関等によるポスター展示が行われた。ポスト「京」重点課題 2 は、課題の概要およびサブ課題の研究成果についてポスター展示を行い、成果の普及および異分野間の連携を推進した。

(e) 名称：The 2nd R-CCS International Symposium

K to Fugaku: Simulation, BigData and AI supporting Society 5.0

開催日：2020 年 2 月 17 日(月)～18 日(火)

場所：Nichii Gakkan Kobe Port Island Center & R-CCS, Kobe, Japan

主催：RIKEN Center for Computational Science

後援：Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project, RIKEN Center for Brain Science, Social and scientific priority issues to be tackled by using the Supercomputer Fugaku (9 issues), High Performance Computing Infrastructure Consortium, Research Organization for Information Science and Technology, Artificial Intelligence Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Foundation for Computational Science

B) ワークショップ

(a) 名称：ポスト「京」重点課題 2 ワークショップ

開催日：2019 年 12 月 26 日(木)

場所：東京大学医科学研究所

参加者数：30 名

主催：ポスト「京」重点課題 2

研究開発の進捗確認および報告の場、またプロジェクト参加機関内での実質的な相互連携の推進を目的として、プロジェクト参加研究者を対象にワークショップを開催した。最終年度となる各サブ課題の参加研究者によるプロジェクト 5 年間での研究開発成果の発表において、参加研究者をはじめ諮問委員からの質疑応答では活発な議論が交わされた。



図 4.2.4-2 ワークショップの様子

(b) 名称：International HPC Summer School FY2019

開催日：2019 年 7 月 7 日(日)～12 日(金)

場所：理化学研究所計算科学研究センター、神戸大学統合研究拠点

主催：理化学研究所計算科学研究センター

後援：神戸大学計算科学教育センター、兵庫県立大学大学院シミュレーション学研究科

協力：ポスト「京」重点課題実施機関

(c) 名称：2019 年度 理化学研究所神戸キャンパス一般公開

開催日：2019 年 11 月 9 日(土)

場所：理化学研究所計算科学研究センター 6 階講堂

一般来場者数：1,143 名

内容：理研計算科学研究センター6F 講堂に設けられたポスト「京」重点課題の研究紹介や工作体験などを行う「神戸スパコンシミュレーション王国」にて、ポスト「京」重点課題 2 の研究内容を紹介したポスター展示を行った。ポスト「京」重点課題 2 ブースへの来場者数は、昨年に引き続き約 300 名程度であった。

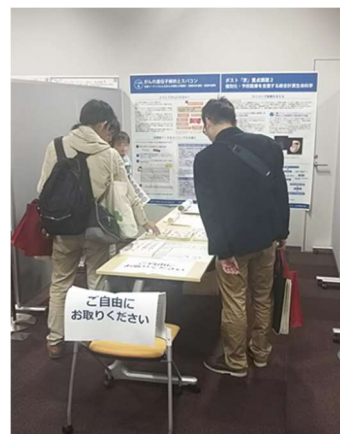


図 4.2.4-3 ブースの様子

(d) 名称：The 4th RIKEN R-CCS Youth Workshop

開催日：2019 年 2 月 18 日(火)～2 月 20 日(木)

場所：理化学研究所計算科学研究センター 6 階講堂

主催：理化学研究所計算科学研究センター

後援：ポスト「京」重点課題 9 課題実施機関、計算科学振興財団、HPCI コンソーシアム、高度情報科学技術研究機構

(4) ホームページ（日本語・英語）

昨年度に引き続きサイトコンテンツの充実および拡充を行い、成果を積極的に公開した。新しく開設したギャラリーページでは、サブ課題 B 研究グループが第 24 回計算工学講演会で「第 24 回計算工学講演会グラフィクスアワード優秀賞および Meshman 賞」を受賞した「医用画像と数理モデルを組み合わせた脳血管網モデリングと全脳循環血流場の数値計算」の映像を公開した。



図 4.2.4-4 新設ギャラリーページ



図 4.2.4-5 一般向け研究紹介ページ

(5) ニュースレター、パンフレット発行（電子版）

一般および企業等を対象として、研究開発の進捗や成果などを分かりやすく説明することで研究活動の理解を深めるとともに、社会における重要性や価値の理解促進を図るため、昨年度に引き続きニュースレターを発行しホームページ上で公開した。またシンポジウムやイベント等にて参加者に配布して、大学機関、産業界、一般等のさまざまな層に研究内容の理解を促進した。



表 4.2.4-1 研究報告「Research Report」について

Vol	タイトル	執筆者
15	全脳循環シミュレーターの開発～大規模計算～ (サブ課題 B)	石田駿一、今井陽介、和田成生
16	発音の不思議に流体力学と「京」で切りこむ (サブ課題 B)	吉永司、野崎一徳、和田成生
17	重点課題 2 サブ課題 A の軌跡、5 年間を振り返る (サブ課題 A)	小川誠司、宮野悟
18	Ut-Heart 活動だより 夢ものがたりを現実にする学術 のコラボと「富岳」のパワー (サブ課題 C)	杉町勝、植田初江、福田哲也、片 山琴絵、井元清哉、山口類、宮野 悟、杉浦清了、久田俊明
19	脳微小循環のダイナミクスと脳機能 (サブ課題 B)	武石直樹、正本和人、伊井仁志、 和田成生
20	重点課題 2 の 5 年間を振り返る (サブ課題 A、B、C)	宮野悟、和田成生、久田俊明

(6) セミナー、講習会等の開催

A) 講習会

「配列解析から学ぶバイオインフォマティクス入門」では、バイオインフォマティクスやスパコンの初心者を対象に、タンパク質を題材とした分子進化、相同、種分化、オーソログス、データベース解析などの配列解析の基礎から相同タンパク質やマルチドメインタンパク質の解析まで、スクリプトに記述したその実行コマンドや処理をスパコンでバッチジョブ実行する方法について講演を行った。「遺伝子ネットワーク解析実習」では、理論的な仕組みや遺伝子ネットワークのサイズに応じた三つのネットワーク構造推定アルゴリズムについて講義および実習を行った。「R の基礎、R による統計解析（遺伝子発現解析など）」では、参加者が講習会で習得した知識を研究課題においてすぐに実践できることを目指し、統計解析言語 R の入門から遺伝子・タンパク質発現データ等の実データを用いた統計解析、バイオインフォマティクスに関する説明および実習までを行った。12 月 23 日～24 日に行った「R の基礎、R による統計解析（遺伝子発現解析など）」に続いて、応用編にあたる講習会として 2020 年 1 月 9 日～10 日に「R によるバイオインフォマティクス（遺伝子セット解析、シングルセル解析等）」を開催した。

開催場所：東京大学医科学研究所

表 4.2.4-2 令和元年度講習会の詳細

5 月 23 日 10:00-15:00	配列解析から学ぶバイオインフォマティクス入門	1. 配列解析の基礎 2. 相同タンパク質の解析 -blastp, mafft, PyMol の 利用法- 3. マルチドメインタンパク質の解析 -rpsblast の利 用法- 4. blast のバッチジョブ実行演習
9 月 3 日 14:00-17:00	遺伝子ネットワーク解析実習	遺伝子ネットワーク推定ソフトウェア SiGN-BN の 講義と実習
12 月 23 日-24 日 10:00-17:00	R の基礎、R による統計解析（遺伝子発現解析など）	HGC のスパコンで利用可能な統計解析言語 R に ついての講義と実習
1 月 9-10 日	R によるバイオインフォマ	HGC のスパコンで利用可能な統計解析言語 R に

10:00-5:00	ティクス（遺伝子セット解析、シングルセル解析等）	ついでの講義と実習（応用編）
------------	--------------------------	----------------

4.3 活動（研究会・受賞・書籍等）

1. 研究会

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名（所属機関）	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
がんゲノム医療を取り巻く最新動向と病院のAI化による医療改革	宮野悟	セミナーインフォ（東京都千代田区）	2020年3月	国内
ヒトゲノム計画の先の先—数学、スパコン、人工知能—	宮野悟	慶応義塾大学JKiCセミナー（東京都新宿区）	2020年3月	国内
大規模データ解析と人工知能技術によるがんの起源と多様性の解明	宮野悟	HPCIフォーラム「京」時代の成果から、「富岳」への期待（東京都千代田区）	2020年3月	国内
招待講演，データ同化：心臓のマルチスケールシミュレーション	鷺尾 巧	仙台（『iPS細胞×情報計測』の勉強会（クラスタ1会議））	2020年3月	国内
がんの個別化ゲノム医療にAIとスーパーコンピューターが必要な訳（基調講演）	宮野悟	メディカルジャパン大阪（大阪府大阪市）	2020年2月	国内
がん医療に人工知能のパワースーツを着た医師達がやって来た！	宮野悟	産学公技術交流会 目からうろこ第16弾！（東京都江東区）	2020年2月	国内
4D医用画像から左房内の血流動態を計算する(招待講演)	大谷智仁	アテローマ診療の最前線2020、京都	2020年2月	
スーパーコンピューターと人工知能で実現したがんゲノム医療	宮野悟	第3回 神戸健康・医療戦略会議（神戸市中央区）	2020年1月	国内
どこへ向かっているの日本のがんゲノム医療	宮野悟	未病社会の診断技術研究会第35回講演会（東京都港区）	2020年1月	国内
A heart simulator coupling the molecular dynamics with the finite element model – Cross-scale integration of our knowledge of heart (招待講演)	Sugiura S, Kanada R, Washio T, Cui X, Okada J, Okuno Y, Hisada T	The 50 th NIPS International Symposium 'MIRACLES' in cardiovascular physiology Okazaki Conference Center	2019年12月	国外
人工知能に支援されたSociety 5.0時代のがんゲノム医療と病院システム	宮野悟	化学コミュニケーションのフロンティア 第6回公開シンポジウム（神奈川県横浜市）	2019年12月	国内
人工知能支援がんゲノム医療の現状と課題	宮野悟	第115回九州大学病院第一内科開講記念会(福岡県福岡市)	2019年11月	国内
全脳血液循環の大規模数値解析と個別血流場の再現に向けたデータ同化アプローチ (招待講演)	伊井仁志	TSFD（乱流シミュレーションと流れの設計）定例会，東京大学生産技術研究所(東京)	2019年11月	国内
大たわみを許容する三次元弾性梁の力学モデル化と医工学応用への展開(招待講演)	大谷智仁	大阪大学数理データ科学教育研究センター，工学と数学の接点を求めて（大阪）	2019年11月	国内
コンピュータシミュレーションで考える心臓病（招待講演）	杉浦清了	第16回慶應不整脈研究会（東京）	2019年10月	国内
Society 5.0時代のがんゲノム医療と病院の展望	宮野悟	産総研IMPULSEコンソ2019 第5回セミナー（東京都千代田区）	2019年10月	国内
がん研究に必要な数学、スパコン、そしてAI	宮野悟	天城ライフサイエンスフォーラム（静岡県伊豆市）	2019年10月	国内
人工知能とスーパーコンピューター	宮野悟	第12回 熊本血液コロキウム	2019年	国内

ーによるがんの臨床のシーケンスの現場		(熊本県熊本市)	9月	
4D医用画像から心臓内部の流れを計算する(招待講演)	大谷智仁	Materialise C&Vミーティング	2019年9月	国内
ゲノム医療におけるAI技術活用の現状と課題	宮野悟	The Japan Liver Forum (東京都千代田区)	2019年8月	国内
世界トップの癌ゲノム研究をたたき出し続ける研究者とスーパーコンピューター	宮野悟	九州大学情報基盤研究開発センター「附属汎オミクス計測・計算科学センター」開所式典 (福岡県福岡市)	2019年8月	国内
人工知能とスパコンが起こすがんゲノム医療の地殻変動	宮野悟	AI時代を生きる 私たちの命 (東京都文京区)	2019年7月	国内
脳血管障害の診断・治療支援にむけた計算バイオメカニクス現状と展望(招待講演)	大谷智仁	伏見AFネットワークミーティング	2019年7月	国内
Uncertainty in the prediction of drug-induced arrhythmogenic risk assessed by a multi-dimensional hazard map	Sugiura S	Uncertainty quantification for cardiac models: Isaac Newton Instidute, Cambridge UK	2019年6月	国外
リウマチ医療と人工知能ーがんゲノム医療研究での経験から	宮野悟	2019年度リウマチ月間リウマチ講演会 (東京都千代田区)	2019年6月	国内
人工知能とスーパーコンピューターによるがんの臨床シーケンスの現場	宮野悟	The 8th Mie Hematology Summit (三重県津市)	2019年6月	国内
クラウドと人工知能で加速するがんの臨床シーケンス	宮野悟	埼玉AIキャンパス (埼玉県北足立郡)	2019年6月	国内
がん研究に、数学、スパコン、そしてAI	宮野悟	渋谷教育学園渋谷高等学校 (東京都渋谷区)	2019年6月	国内
AIを活用した医療システムと診断のパラダイムシフトーゲノム医療の現状と将来展望ー	宮野悟	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団エキスパート研修会 (東京都渋谷区)	2019年5月	国内
がん研究に、数学、スパコン、そしてAI	宮野悟	大阪教育大学附属高等学校天王寺校舎 (大阪府大阪市)	2019年5月	国内
左心房機能評価にむけた4D-CTに基づく計算力学解析(招待講演)	大谷智仁	Materialise Medical Congress Japan 2019, (横浜)	2019年4月	国内

2. 受賞等

名称	受賞者氏名 (所属機関)	授賞機関(学会名等)	受賞した時期	国内・国際の別
第16回 ヘルシー・ソサエティ賞	宮野悟 (東大)	日本看護協会／ジョンソン・エンド・ジョンソン日本法人グループ	2020年3月31日	国内
2019 APACM Senior Scientist Award	久田俊明 (株式会社 UT-Heart 研究所)	THE ASIAN PACIFIC ASSOCIATION FOR COMPUTATIONAL MECHANICS	2019年12月	国際
第24回計算工学講演会グラフィックスアワード「優秀賞」	石田駿一、北出宏紀、伊井仁志、今井陽介、	日本計算工学会	2019年5月30日	国内

同上、「特別賞」(Meshman 賞)	和田成生(大阪大学)			
---------------------	------------	--	--	--

3. メディアへの情報発信、ウェブサイト等での情報公開

メディア名称	日付	見出し	備考	著者名と所属※
文藝春秋	10月号	文藝春秋 特集がん医療の新常識 「全ゲノム解析」でここまで治せる		宮野悟、東大医科研 (取材)
読売新聞 くらしサイエンス	9月15日	サイエンスReport スパコンの道 広げた「京」		宮野悟、東大医科研 (取材)
読売新聞 特別面12版	7月29日	読売新聞教育ネットワーク 高校生 AIと命を学ぶ		宮野悟、東大医科研 (取材)
ラジオNIKKEI 医学講座	6月18日	ゲノム医療とAIの今後		宮野悟、東大医科研 (出演)
SCSコミュニケーション THE WAY FORWARD 未来への第一歩	6月1日	AIとがんゲノム医療の行方 宮野悟・仲野徹	札幌がんセミナー SCSコミュニケーション No.15	宮野悟、東大医科研 (対談)
FRYDAY	5月24日発行 (5月10日発売)	密着インタビュー スパコンと AI を駆使して日本の医療を変える男 宮野 悟、 数学を武器にしてがんを撲滅する		宮野悟、東大医科研 (取材)
博物館展示 企画展「医療の今を知る」企画展D 東京大学医学部・医学部附属病院健康と医学の博物館	2019/4/18～	心臓や血管(循環器)とその病気を紹介します	https://mhm.m.u-tokyo.ac.jp/exhibition.html	株式会社 UT-Heart 研究所
産経新聞(WEB)	2019/8/11, 21:49配信	スパコン京 医療、防災で利用拡大	https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190811-00000529-san-soci	株式会社 UT-Heart 研究所
毎日新聞(WEB)	2019/8/16, 11:48配信	スパコン「京」16日運用終了 後継「富岳」21年稼働目指す	https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190816-00000035-ma-i-sctch	株式会社 UT-Heart 研究所
神戸新聞(WEB)	2019/9/4	連載・特集 京から富岳へ～スパコンのいま 【2-2】心臓の動き、精密に再現	https://www.kobe-np.co.jp/rentoku/keikarafugakuhe/201909/0012668342.shtml	株式会社 UT-Heart 研究所
ラジオ放送ニッポン放送 (ブログ欄)	2019/07/15	#67 兵庫県 「8月30日で停止してしまう！スーパーコンピューター『京』が、あなたの自宅に！？」の巻	http://www.1242.com/harenosuke/harenosuke_blog/20190715-187496/	株式会社 UT-Heart 研究所
雑誌Newton	2019/10/17発売	バーチャル心臓で薬の副作用を予測, Newton別冊『くすりの科学知識 増補 第2版』 column6,	https://www.newtonpress.co.jp/separate/back_medical-pharmacy/mook_191105-2.html	株式会社 UT-Heart 研究所

		pp. 88-89		
--	--	-----------	--	--

※著者名と所属には、執筆者（著者）以外の場合も含まれ、（）内にて内容を記載

4. 書籍

タイトル	執筆者（所属機関）	書籍名	発行年月
がんのシステム異常解析と人工知能 Systems Disorder Analysis of Cancer and Artificial Intelligence	宮野悟（東大医科研）	THE LUNG perspectives 特集：コンピュータサイエンスの応用	メディカルレビュー社
ゲノム医療の未来を拓くにはデータ活用の専門家が不可欠	宮野悟（東大医科研）	MediCon4月号 集中病院経営者の羅針盤 創刊12周年記念号第1弾「AIと医療」	集中出版株式会社
トピックス7. マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーター UT-Heart	杉浦清了、岡田純一、鷺尾巧、久田俊明（株式会社UT-Heart研究所）	先端医療シリーズ50 循環器疾患の最新医療 pp. 25-28	2019年9月28日発行
■夢ものがたりを現実にする 学術のコラボと「富岳」のパワー	杉町勝、植田初江、福田哲也（サブ課題C協力者）、片山琴絵、井元清哉、山口類、宮野悟（サブ課題A）、杉浦清了、久田俊明（サブ課題C）	杉町勝、植田初江、福田哲也（サブ課題C協力者）、片山琴絵、井元清哉、山口類、宮野悟（サブ課題A）、杉浦清了、久田俊明（サブ課題C）	2019年11月
心血管シミュレーション	杉浦 清了、岡田 純一、鷺尾 巧、久田 俊明	日本臨床 増刊 心不全（第2版）下 XXIII 特論 10.: 573-578	2019年5月31日

4.4 実施体制

1. 業務主任者

(受託者 (委託先))

役職・氏名 国立大学法人東京大学 医科学研究所 教授 宮野 悟

E-メールアドレス : miyano@ims.u-tokyo.ac.jp

TEL : 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442

(再委託先)

役職・氏名 国立大学法人大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授 和田 成生

E-メールアドレス : shigeo@me.es.osaka-u.ac.jp

TEL&FAX : 06-6850-6170

(再委託先)

役職・氏名 株式会社 UT-Heart 研究所 代表取締役会長 久田 俊明

E-メールアドレス : hisada@ut-heart.com

TEL : 03-3410-0216 FAX : 03-3410-0216

(再委託先)

役職・氏名 国立大学法人京都大学 医学研究科 教授 小川 誠司

E-メールアドレス : sogawa-ty@umin.ac.jp

TEL : 075-753-9283 FAX : 075-753-9282

(再委託先)

役職・氏名 学校法人自治医科大学 学長 永井 良三

E-メールアドレス : rnagai@jichi.ac.jp

TEL : 0285-58-7006 FAX : 0285-44-5019

2. 業務項目別実施区分

業務項目	担当機関	担当責任者
(1) 大量シーケンスによるがんの 個性と時間的・空間的多様性・ 起源の解明 (サブ課題 A)	東京都港区白金台4-6-1 国立大学法人東京大学 医科学研究所ヒトゲノム解析セ ンター	ヒトゲノム解析センター長 宮野 悟
	京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科	大学院医学研究科 教授 小川 誠司
(2) データ同化生体シミュレーシ ョンによる個別化医療支援 (サ ブ課題B)	大阪府豊中市待兼山町1-3 国立大学法人大阪大学 大学院基礎工学研究科	大学院基礎工学研究科 教授 和田 成生
	東京都文京区本郷 7-3-1 国立大学法人東京大学 大学院工学系研究科	大学院工学系研究科 教授 高木 周
	大阪府吹田市山田丘1-1 国立大学法人大阪大学 大学院情報科学研究科	大学院情報科学研究科 教授 松田 秀雄
	大阪府豊中市待兼山町1-3 国立大学法人大阪大学 大学院基礎工学研究科	大学院基礎工学研究科 教授 野村 泰伸

	大阪府吹田市山田丘1-8 国立大学法人大阪大学 歯学部附属病院	歯学部附属病院 准教授 玉川 裕夫
(3) 心臓シミュレーションと分子 シミュレーションの融合によ る基礎医学と臨床医学の架橋 (サブ課題C)	東京都世田谷区野沢3-25-8 株式会社UT-Heart研究所 栃木県下野市薬師寺3311-1 学校法人自治医科大学	代表取締役会長 久田俊明 学長 永井 良三
(4) プロジェクトの総合的推進	東京都港区白金台4-6-1 国立大学法人東京大学 医科学研究所ヒトゲノム解析セ ンター	ヒトゲノム解析センター長 宮野 悟

様式第 2 1

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 」

サブ課題名：A、機関名：東京大学、京都大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Real Scene of Cancer Genomic Medicine Accelerated by AI and Supercomputer (AIとスパコンを活用したがんゲノム医療の現場)	宮野悟	3rd Big Data Machine Learning in Healthcare in Japan (東京都文京区)	2020年3月	国内
人工知能とスーパーコンピュータで加速するがんゲノム研究と医療(特別講演)	宮野悟	第12回福岡県医学会総会 (福岡県福岡市)	2020年2月	国内
Cancer Big Data Challenges by Supercomputers and Artificial Intelligence	宮野悟	International Conference on Cancer Systems Biology Beyond (東京都港区)	2020年1月	国内
Clonal evolution of proliferative lesions into breast cancers (Poster)	Tomomi Nishimura, Kenichi Yoshida, Nobuyuki Kakiuchi, Yasuhide Takeuchi, Yukiko Kawata, Hirona Maeda, Yusuke Shiozawa, Kosuke Aoki, Masahiro Hirata, Tatsuki R. Kataoka, Takaki Sakurai, Satoko Baba, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Satoru Miyano, Masakazu Toi, and Seishi Ogawa	San Antonio Breast Cancer Symposium 2019 (San Antonio, USA)	2019年12月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Analysis of mechanisms underlying clonal evolution of AML by a new single-cell sequencing platform	Ryosaku Inagaki, Masahiro M Nakagawa, Yasuhito Nannya, Xingxing Qi, Lanying Zhao, June Takeda, Akinori Yoda, Ayana Kon, Hisashi Tsurumi, Hideki Makishima, Seishi Ogawa	62nd American Society of Hematology Annual Meeting	2019年12月	国外
Integrated Analysis of Copy-Number Alterations and Gene Mutations in 2,000 Patients with Myeloid Neoplasms	Ryunosuke Saiki, Yusuke Shiozawa, Tetsuichi Yoshizato, Yasuhito Nannya, June Takeda, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Hiroko Tanaka, Kenichi Chiba, Yoshiko Atsuta, Makoto Onizuka, Hidehiro Itonaga, Masashi Sanada, Yoshinobu Kanda, Bartlomiej Przychodzen, Mikkael A. Sekeres, Kathryn Guinta, Yogenthiran Saunthararajah, Lee-Yung Shih, Shuichi Miyawaki, Tsuyoshi Nakamaki, Masataka Taguchi, Shigeo, Nana Sasaki, Nobuhiko Uoshima, Yasunori Ueda, Yasushi Miyazaki, Kensuke Usuki, Kazunori Imada, Akifumi Takaori-Kondo, Shigeru Chiba, Senji Kasahara, Toru Kiguchi, Hisashi Tsurumi, Luca Malcovati, Mario Cazzola, Takayuki Ishikawa, Satoru Miyano, Jaroslaw P. Maciejewski, Hideki Makishima, Seishi Ogawa	The 61st Annual Meeting and Exposition of American Society of Hematology, Orlando, USA	2019年12月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Novel molecular pathogenesis and therapeutic targets in acute erythroid leukemia (Oral)	June Takeda , Kenichi Yoshida , Akinori Yoda , Lee-Yung Shih, Kenichi Chiba , Yuichi Shiraishi , Yusuke Shiozawa , Tetsuichi Yoshizato , Yasunobu Nagata , Akira Hangaishi , Ken Ishiyama , Hisashi Tsurumi , Toshiyuki Kitano , Yasushi Miyazaki , Nobuhiro Hiramoto , Takayuki Ishikawa , Akifumi Takaori-Kondo , Keisuke Kataoka , Masashi Sanada , Hiroko Tanaka , Kensuke Usuki , Shuichi Miyawaki , Satoru Miyano , Arnold Ganser, Michael Heuser, Felicitas Thol , Ayana Kon , Yasuhito Nannya , Hideki Makishima and Seishi Ogawa	The 61st Annual Meeting and Exposition of American Society of Hematology, Orlando, USA	2019年12月	国外
Molecular characteristics that predict response to azacitidine therapy (Poster)	Yasuhito Nannya, Magnus Tobiasson, Elsa Bernard, Shinya Sato, Maria Creignou, June Takeda, Zhao Lanying, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Hisashi Tsurumi, Senji Kasahara, Masataka Taguchi, Akifumi-Kondo-Takaori, Kazuma Ohyashiki, Hideki Makishima, Kenichi Yoshida, Tomoki Naoe, Satoru Miyano, Yasushi Miyazaki, Elli Papaemmanuil, Eva Hellström Lindberg, and Seishi Ogawa	61st ASH Annual Meeting & Exposition, Orland, FL	2019年12月	国外
潰瘍性大腸炎における上皮細胞の陽性選択	垣内 伸之, 内野 基, 木原 多佳子, 赤木 宏太郎, 井上 善景, 長山 聡, 横山 顕礼, 平野 智紀, 竹内 康英, 越智 陽太郎, 塩澤 裕介, 片岡 圭亮, 中川 正宏, 依田 成玄, 南谷 泰仁, 牧島 秀樹, 白石 友一, 千葉 健一, 真田 昌, 三好 弘之, 坂井 義治, 桜井 孝規, 羽賀 博典, 廣田 誠一, 池内 浩基, 竹内 理, 宮野 悟, 妹尾 浩, 小川 誠司	第42回日本分子生物学会年会 (日本分子生物学会)	2019年12月	国内

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
A Unique Mechanism of Cancer Immune Evasion via the Disruption of PD-L1 3'-UTR (口頭)	小川 誠司	第50回記念高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム(東京都千代田区)	2019年11月	国内
Clonal Origin of Cancer (口頭)	Seishi Ogawa	XXIX IACRLRD SYMPOSIUM IACRLRD2019 (Korea)	2019年11月	国外
人工知能とスーパーコンピュータが支えるがんゲノム研究と医療(特別講演)	宮野悟	第73回国立病院総合医学会(愛知県名古屋市)	2019年11月	国内
On the Origin of Cancer (口頭)	Seishi Ogawa	The 7th McGill-Kyoto Training course & Symposium (Canada)	2019年10月	国外
Clinical significance of TP53 mutations in pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia	Hiroo Ueno, Kenichi Yoshida, Yusuke Shiozawa, Yasuhito Nannya, Yuka Iijima-Yamashita, Nobutaka Kiyokawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Tomoya Isobe, Masafumi Seki, Shunsuke Kimura, Hideki Makishima, Masahiro M Nakagawa, Nobuyuki Kakiuchi, Keisuke Kataoka, Tetsuichi Yoshizato, Dai Nishijima, Takao Deguchi, Kentaro Ohki, Atsushi Sato, Hiroyuki Takahashi, Yoshiko Hashii, Sadao Tokimasa, Junichi Hara, Yoshiyuki Kosaka, Koji Kato, Takeshi Inukai, Junko Takita, Toshihiko Imamura, Satoru Miyano, Atsushi Manabe, Keizo Horibe, Seishi Ogawa, and Masashi Sanada	第81回日本血液学会学術集会	2019年10月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
がんの起源について(特別講演)	小川誠司	第57回日本癌治療学会学術集会（福岡県福岡市）	2019年10月	国内
がんゲノム医療における人工知能—もうスパコンはいらない	宮野悟	第57回日本癌治療学会学術集会（福岡県福岡市）	2019年10月	国内
Analysis of mechanisms underlying clonal evolution of AML by a new single-cell sequencing platform	Ryosaku Inagaki, Masahiro M Nakagawa, Yasuhito Nannya, Xingxing Qi, Zhao Lanying, June Takeda, Akinori Yoda, Ayana Kon, Hisashi Tsurumi, Hideki Makishima, Seishi Ogawa	The 81st JCA conference 2019, Tokyo, Japan	2019年10月	国内
NOVEL MOLECULAR PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC TARGET IN ACUTE ERYTHROID LEUKEMIA (Oral)	June Takeda , Kenichi Yoshida , Akinori Yoda , Lee-Yung Shih, Kenichi Chiba , Yuichi Shiraishi , Yusuke Shiozawa , Tetsuichi Yoshizato , Yasunobu Nagata , Akira Hangaishi , Ken Ishiyama , Hisashi Tsurumi , Toshiyuki Kitano , Yasushi Miyazaki , Nobuhiro Hiramoto , Takayuki Ishikawa , Akifumi Takaori-Kondo , Keisuke Kataoka , Masashi Sanada, , Hiroko Tanaka , Kensuke Usuki , Shuichi Miyawaki , Satoru Miyano , Arnold Ganser, Michael Heuser, Felicitas Thol , Ayana Kon , Yasuhito Nannya , Hideki Makishima and Seishi Ogawa	The 81th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo, Japan	2019年10月	国内
孤発例の皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫でも高頻度でTIM3の胚細胞変異を認める	竹内 康英, Chantana Polprasert, 垣内伸之, 吉田 健一, 真田 昌, 秋田 直洋, 竹田 淳恵, 藤井 陽一, 鈴木 啓道, 南谷 泰仁, 白石 友一, 千葉 健一, 田中洋子, 宮野 悟, Ponlapat Rojnuckarin, 小川 誠司, 牧島 秀樹	第81回日本血液学会学術集会	2019年10月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes.(Plenary Session)	Rurika Okuda, Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Yasuhito Nannya, Yasunobu Nagata, Yotaro Ochi, June Takeda, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Wolfgang Kern, Constance Regina Baer, ¥Niroshan Nadarajah, Tamara Alpermann, Claudia Haferlach, Yoshiko Atsuta, Senji Kasahara, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Torsten Haferlach, Seishi Ogawa	81st Japanese Society of Haematology	2019年10月	国内
骨髓系腫瘍におけるコピー数異常と遺伝子変異の統合解析	佐伯 龍之介, 塩澤 裕介, 吉里 哲一, 南谷 泰仁, 竹田 淳恵, 吉田 健一, 白石 友一, 田中 洋子, 千葉 健一, 熱田 由子, 鬼塚 真仁, 糸永 英弘, 真田 昌, 神田 善伸, Przychodzen Bartlomiej, Sekeres Mikkae, Guinta Kathryn, Sauntharajah Yogen, 宮崎 泰司, 千葉 滋, 笠原 千嗣, 木口 亨, 鶴見 寿, Malcovati Luca, Cazzola Mario, 石川 隆之, 宮野 悟, Maciejewski Jaroslaw, 牧島 秀樹, 小川 誠司	第81回日本血液学会学術集会、東京、日本	2019年10月	国内
Novel combinations of genetic events and subtypes in myeloid tumors revealed by Integrated analysis	Yasuhito Nannya, June Takeda, Hiroko Tanaka, Kenichi Chiba, Yuichi Shiraishi, Masahiro Nakagawa, Hideki Makishima, Kenichi Yoshida, Shigeru Chiba, Yasushi Miyazaki, Kazuma Ohyashiki, Satoru Miyano, and Seishi Ogawa	The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto	2019年10月	国内
Cancer Big Data Analysis with Supercomputers	Satoru Miyano	II WORKSHOP PRACTICES IN BIOINFORMATICS AND SYSTEMS BIOLOGY (Mexico)	2019年10月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes.(Poster)	Rurika Okuda, Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Yasuhito Nannya, Yasunobu Nagata, Yotaro Ochi, June Takeda, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Wolfgang Kern, Constance Regina Baer, ¥Niroshan Nadarajah, Tamara Alpermann, Claudia Haferlach, Yoshiko Atsuta, Senji Kasahara, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Torsten Haferlach, Seishi Ogawa	78th Japanese Cancer Association	2019年10月	国内
人工知能で支援するがん臨床シーケンス研究―「造血幹細胞移植しますか？私にはわかりません」と担当医に言われたらどうしますか(基調講演)	宮野 悟	第55回日本移植学会総会（広島市中区）	2019年10月	国内
Accelerating Cancer Big Data Analysis by Artificial Intelligence and Supercomputer	宮野 悟	THE 16TH NIKKO INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2019 Recent Advances in Biomedical Research (栃木県下野市)	2019年10月	国外
骨髄系腫瘍におけるコピー数異常と遺伝子変異の統合解析	佐伯 龍之介、塩澤 裕介、吉里 哲一、南谷 泰仁、竹田 淳恵、吉田 健一、白石 友一、千葉 滋、石川 隆之、宮野 悟、牧島 秀樹、小川 誠司	第78回日本癌学会学術総会，京都，日本	2019年9月	国内
Analysis of mechanisms underlying clonal evolution in MDS to sAML transformation by single-cell sequencing	Ryosaku Inagaki, Masahiro M Nakagawa, Yasuhito Nannya, Xingxing Qi, June Takeda, Akinori Yoda, Ayana Kon, Hideki Makishima, Seishi Ogawa	The 78th JCA conference 2019, Kyoto, Japan	2019年9月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Clonal evolution of proliferative lesions into breast cancers（口頭）	Tomomi Nishimura, Kenichi Yoshida, Yasuhide Takeuchi, Nobuyuki Kakiuchi, Yusuke Shiozawa, Tatsuki R. Kataoka, Takaki Sakurai, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Satoru Miyano, Masakazu Toi, Seishi Ogawa	第78回日本癌学会学術総会（京都）	2019年9月	国内
急性赤白血病のゲノム解析と治療標的（oral）	June Takeda, Kenichi Yoshida, Akinori Yoda, Lee-Yung Shih, Kenichi Chiba, Yuichi Shiraishi, Yusuke Shiozawa, Tetsuichi Yoshizato, Yasunobu Nagata, Akira Hangaishi, Ken Ishiyama, Hisashi Tsurumi, Toshiyuki Kitano, Yasushi Miyazaki, Nobuhiro Hiramoto, Takayuki Ishikawa, Akifumi Takaori-Kondo, Keisuke Kataoka, Masashi Sanada, Hiroko Tanaka, Kensuke Usuki, Shuichi Miyawaki, Satoru Miyano, Arnold Ganser, Michael Heuser, Felicitas Thol, Ayana Kon, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima and Seishi Ogawa	第78回日本癌学会学術総会, 京都, 日本	2019年9月	国内
粘液線維肉腫にみられるTP53の異常と著明な遺伝的不安定性	竹内 康英, 鈴木 啓道, 吉田 健一, 白石 友一, 垣内 伸之, 塩澤 裕介, 井上 善景, 千葉 健一, 牧島 秀樹, 宮野 悟, 羽賀 博典, Damm Frederik, 小川 誠司	第78回日本癌学会学術総会	2019年9月	国内
Clinical and Genetic Characteristics of Colorectal Cancer with POLE Gene Mutation・口頭	Yoshikage Inoue, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Tetsuichi Yoshizato, Hiroko Tanaka, Ai Okada, Satoshi Nagayama, Satoru Miyano, Yoshiharu Sakai and Seishi Ogawa	The 78th Annual Meeting of the Japan Cancer Association, Kyoto	2019年9月	国内
Molecular profiles in Myelodysplastic Syndromes（口頭）	Seishi Ogawa	QOL-ONE IV Annual Conference, Milano	2019年9月	国外
Clonal expansion in non-cancer tissues（口頭）	Seishi Ogawa	The XVIIIth KICancer-StratCan Retreat	2019年9月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Clonal evolution of non-malignant proliferative lesions into breast cancers（口頭）	Tomomi Nishimura, Kenichi Yoshida, Yukiko Kawata, Yasuhide Takeuchi, Nobuyuki Kakiuchi, Yusuke Shiozawa, Kosuke Aoki, Masahiro Hirata, Tatsuki R. Kataoka, Takaki Sakurai, Satoko Baba, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Satoru Miyano, Masakazu Toi, Seishi Ogawa	第27回日本乳癌学会 学術総会（東京）	2019年 7月	国内
（特別講演）	小川誠司	第27回日本乳癌学会 学術総会	2019年 7月	国内
シンポジウム Augmented Intelligence（拡張知能）	宮野悟	第27回日本乳癌学会 学術総会	2019年 7月	国内
人工知能で支援されたがんの臨床シークエンス研究	宮野悟	第62回日本腎臓学会 学術総会	2019年 6月	国内
NOVEL MOLECULAR PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC TARGET IN ACUTE ERYTHROID LEUKEMIA(Poster)	June Takeda , Kenichi Yoshida , Akinori Yoda , Lee-Yung Shih, Kenichi Chiba , Yuichi Shiraishi , Yusuke Shiozawa , Tetsuichi Yoshizato , Yasunobu Nagata , Akira Hangaishi , Ken Ishiyama , Hisashi Tsurumi , Toshiyuki Kitano , Yasushi Miyazaki , Nobuhiro Hiramoto , Takayuki Ishikawa , Akifumi Takaori-Kondo , Keisuke Kataoka , Masashi Sanada , Hiroko Tanaka , Kensuke Usuki , Shuichi Miyawaki , Satoru Miyano , Arnold Ganser, Michael Heuser, Felicitas Thol , Ayana Kon , Yasuhito Nannya , Hideki Makishima and Seishi Ogawa	24th EHA Congress, Amsterdam, Netherlands	2019年 6月	国外

別添 1-9

別添 1-9

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Biological characterization of the U2af1 S34F mutation in the pathogenesis of myelodysplasia	Ayana Kon Yasuhito Nannya, Keisuke Kataoka, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Masashi Sanada, Hideki Makishima, Marshall Masahiro Nakagawa, Seishi Ogawa	24th Congress of European Hematology Association	2019年6月	国外
Clonal hematopoiesis in Aplastic anemia	Seishi Ogawa	24th Congress of European Hematology Association	2019年6月	国外
NGS-based Copy Number Analysis in 1,966 Patients with Myeloid Neoplasms	Ryunosuke Saiki, Yusuke Shiozawa, Tetsuichi Yoshizato, Yasuhito Nanya, June Takeda, Yoichi Hujii, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Hiroko Tanaka, Kenichi Chiba, Yoshiko Atsuta, Makoto Onizuka, Hidehiro Itonaga, Masashi Sanada, Yoshinobu Kanda, Bartlomiej Przychodzen, Mikkael A. Sekeres, Kathryn M. Guinta, Yogen Sauntharajah, Lee-Yung Shih, Shuichi Miyawaki, Tsuyoshi Nakamaki, Masataka Taguchi, Shigeo Fuji, Nana Sasaki, Nobuhiko Uoshima, Yasunori Ueda, Yasushi Miyazaki, Kensuke Usuki, Kazunori Imada ²¹ , Akihumi Takaori-Kondo, Shigeru Chiba, Senji Kasahara, Toru Kiguchi, Hisashi Tsurumi, Luca Malcovati, Mario Cazzola, Takayuki Ishikawa, Satoru Miyano, Jaroslaw P. Maciejewski, Hideki Makishima, Seishi Ogawa	24th EHA Anniversary Congress, Amsterdam, Netherlands	2019年6月	国外
AIを活用した医療システムと診断のパラダイムシフトーゲノム医療の現状と将来展望ー	宮野悟	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研修会	2019年5月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Germline DDX41 mutations in the Japanese populations（口頭）	Seishi Ogawa	The 10th JSH International Symposium 2019 in Ise-Shima	2019年5月	国内
サイバーフィジカル空間で進化する人工知能支援がんゲノム医療	宮野 悟	第92回日本整形外科学会学術総会	2019年5月	国内
孤発例の皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫でも高頻度でTIM3の胚細胞変異を認める	竹内 康英, Chantana Polprasert, 垣内 伸之, 吉田 健一, 真田 昌, 秋田 直洋, 竹田 淳恵, 藤井 陽一, 鈴木 啓道, 南谷 泰仁, 白石 友一, 千葉 健一, 田中 洋子, 宮野 悟, Ponlapat Rojnuckarin, 小川 誠司, 牧島 秀樹	第108回病理学会総会	2019年5月	国内
Molecular characteristics that predict response to azacitidine therapy (Poster)	Yasuhito Nannya, Magnus Tobiasson, Elsa Bernard, Shinya Sato, Maria Creignou, June Takeda, Zhao Lanying, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Hisashi Tsurumi, Senji Kasahara, Masataka Taguchi, Akifumi-Kondo-Takaori, Kazuma Ohyashiki, Yasushi Miyazaki, Tomoki Naoe, Hideki Makishima, Kenichi Yoshida, Satoru Miyano, Elli Papaemanuil, Eva Hellström Lindberg, and Seishi Ogawa	Th 15th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Copenhagen, Denmark	2019年5月	国外
Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes.(Poster)	Rurika Okuda, Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Yasuhito Nannya, Yasunobu Nagata, Yotaro Ochi, June Takeda, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Wolfgang Kern, Constance Regina Baer, ¥Niroshan Nadarajah, Tamara Alpermann, Claudia Haferlach, Yoshiko Atsuta, Senji Kasahara, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Torsten Haferlach, Seishi Ogawa	15th MDS Symposium	2019年5月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
がんの起源について（口頭）	小川 誠司	第30回日本医学学会総会 2019 中部	2019年 4月	国内
人工知能パワースーツを装着した医師によるがんゲノム医療	宮野悟	第30回 日本医学学会総会 2019中部学術集会	2019年 4月	国内
特別講演「がんの起源について」(口頭)	小川 誠司	第56回日本臨床分子医学会学術集会	2019年 4月	国内
SIP「A I（（人工知能））ホスピタルによる高度診断・治療システム」その現状・課題・今後の取組み・将来展望について(特別招聘)	宮野悟	内閣府セミナー No.14482 J P I（日本計画研究所）主催	2019年 4月	国内
Genetic analysis of pancreatic neuroendocrine neoplasms grade 3	Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yusuke Shiozawa, Akira Yokoyama, Keisuke Kataoka, Yoshikage Inoue, Yasuhide Takeuchi, Tomonori Hirano, Yoichi Fujii, Hiroo Ueno, Susumu Hijioka, Nobumasa Mizuno, Waki Hosoda, Yasushi Yatabe, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Toshihiko Masui, Shinji Uemoto, Akihiko Yoshizawa, Hironori Haga, Norimitsu Uza, Hiroshi Seno, Yuzo Kodama, Seishi Ogawa	AACR Annual Metting 2019 (American Association for Cancer Research)	2019年 4月	国外
Genetic analysis of pheochromocytoma	Tatsuki Ogasawara, Yoichi Fujii, Masanori Fujimoto, Yusuke Shiozawa, Hiromichi Suzuki, Tetsuichi Yoshizato, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Hideki Makishima, Satoru Miyano, Tomoaki Tanaka, Seishi Ogawa	American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019, Atlanta, USA	2019年 4月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Persistent clonal cytogenetic abnormality with del(20q) from an initial diagnosis of acute promyelocytic leukemia.	Fujioka M, Itonaga H, Kato T, Nannya Y, Hashimoto M, Kasai S, Toriyama E, Kamijo R, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Atogami S, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Ogawa S, Miyazaki Y.	Int J Hematol, 111(2):311-316. DOI: 10.1007/s12185-019-02731-w.	2020年2月	国外
Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis	Kakiuchi N, Yoshida K, Uchino M, Kihara T, Akaki K, Inoue Y, Kawada K, Nagayama S, Yokoyama A, Yamamoto S, Matsuura M, Horimatsu T, Hirano T, Goto N, Takeuchi Y, Ochi Y, Shiozawa Y, Kogure Y, Watatani Y, Fujii Y, Kim SK, Kon A, Kataoka K, Yoshizato T, Nakagawa MM, Yoda A, Nanya Y, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Sugihara E, Sato TA, Maruyama T, Miyoshi H, Taketo MM, Oishi J, Inagaki R, Ueda Y, Okamoto S, Okajima H, Sakai Y, Sakurai T, Haga H, Hirota S, Ikeuchi H, Nakase H, Marusawa H, Chiba T, Takeuchi O, Miyano S, Seno H, Ogawa S	Nature, 577, pages260–265(2020)	2020年1月	国外
Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling.	Watatani Y, Sato Y, Miyoshi H, Sakamoto K, Nishida K, Gion Y, Nagata Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Zhao L, Ochi Y, Takeuchi Y, Takeda J, Ueno H, Kogure Y, Shiozawa Y, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nakagawa MM, Nanya Y, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Matsuoka R, Noguchi M, Hiramoto N, Ishikawa T, Kitagawa J, Nakamura N, Tsurumi H, Miyazaki T, Kito Y, Miyano S, Shimoda K, Takeuchi K, Ohshima K, Yoshino T, Ogawa S, Kataoka K.	Leukemia, 33, pages2867–2883(2019)	2019年12月	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Acute myeloid leukemia with a cryptic NUP98/PRRX2 rearrangement developing after low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis.	Chonabayashi K, Yoshida Y, Kitawaki T, Nannya Y, Nakamura M, Oshima S, Hishizawa M, Yamashita K, Ogawa S, Takaori-Kondo A.	Ann Hematol, 98, pages2841–2843(2019)	2019年12月	国外
Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment With Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome.	Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, Miyazaki Y.	Intern Med. 59(8):1081-1086.	2019年12月	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Virtual Grid Engine: a simulated grid engine environment for large-scale supercomputers	Satoshi Ito(The Institute of Medical Science, The University of TokyoTokyoJapan), Masaaki Yadome(The Institute of Medical Science, The University of TokyoTokyoJapan), Tatsuo Nishiki(Frontier Computing Center, Fujitsu LimitedTokyoJapan), Shigeru Ishiduki(Frontier Computing Center, Fujitsu LimitedTokyoJapan), Hikaru Inoue(Frontier Computing Center, Fujitsu LimitedTokyoJapan), Rui Yamaguchi(The Institute of Medical Science, The University of TokyoTokyoJapan), Satoru Miyano(The Institute of Medical Science, The University of TokyoTokyoJapan)	BMC Bioinformatics, 20, Article number: 591 (2019)	2019年12月	国外
Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis	Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Motoi Uchino, Takako Kihara, Kotaro Akaki, Yoshikage Inoue, Kenji Kawada, Satoshi Nagayama, Akira Yokoyama, Shuji Yamamoto, Minoru Matsuura, Takahiro Horimatsu, Tomonori Hirano, Norihiro Goto, Yasuhide Takeuchi, Yotaro Ochi, Yusuke Shiozawa, Yasunori Kogure, Yosaku Watatani, Yoichi Fujii, Soo Ki Kim, Ayana Kon, Keisuke Kataoka, Tetsuichi Yoshizato, Masahiro M. Nakagawa, Akinori Yoda, Yasuhito Nanya, Hideki Makishima, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Masashi Sanada, Eiji Sugihara, Taka-aki Sato, Takashi Maruyama, Hiroyuki Miyoshi, Makoto Mark Taketo, Jun Oishi, Ryosaku Inagaki, Yutaka Ueda, Shinya Okamoto, Hideaki Okajima, Yoshiharu Sakai, Takaki Sakurai, Hironori Haga, Seiichi Hirota, Hiroki Ikeuchi, Hiroshi Nakase, Hiroyuki Marusawa, Tsutomu Chiba, Osamu Takeuchi, Satoru Miyano, Hiroshi Seno, Seishi Ogawa	Nature, Vol.577, pp.260-265 (2019)	2019年12月	国外

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・ 外の別
RNAmut: robust identification of somatic mutations in acute myeloid leukemia using RNA-seq.	Gu M, Zwiebel M, Ong SH, Boughton N, Nomdedeu J, Basheer F, Nannya Y, Quiros PM, Ogawa S, Cazzola M, Rad R, Butler AP, Vijayabaskar MS, Vassiliou G.	Haematologica, Vol. 105 No. 6 (2020)	2019年 10月	国外
Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki.	Taguchi M, Mishima H, Shiozawa Y, Hayashida C, Kinoshita A, Nannya Y, Makishima H, Horai M, Matsuo M, Sato S, Itonaga H, Kato T, Taniguchi H, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Takenaka M, Moriuchi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Yoshiura KI, Miyazaki Y.	Haematologica, Vol. 105 No. 2 (2020)	2019年 5月	国外
Usage Patterns of GlucoNote, a Self-Management Smartphone App, Based on ResearchKit for Patients With Type 2 Diabetes and Prediabetes.	Yamaguchi S, Waki K, Nannya Y, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K.	JMIR Mhealth Uhealth, 7(4):e13204	2019年 4月	国外

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 」

サブ課題名：B、機関名：大阪大学、東京大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Aeroacoustic simulation on a simplified vocal tract model with tongue movement for the articulation of [s]	Yoshinaga T., Nozaki K., Yokoyama, H. and Iida A	<i>Proceedings of 12th International Conference on Voice Physiology and Biomechanics (ICVPB2020) (France)</i>	2020年3月	国外
ヒト運動機能の神経筋骨格系シミュレータの開発	山村直人	ポスト「京」重点課題2ワークショップ(東京)	2019年12月	国内
Braided stentのFlattening現象に関する構造力学的検討	塩崎峻也、大谷智仁、和田成生	日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会(金沢)	2019年12月	国内
A Cartesian grid method for solving blood flow in left atrium with considering prescribed moving wall boundary condition (Best oral award受賞)	T .Otani and S. Wada,	<i>10th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2019) (Taipei)</i>	2019年11月	国外
Development of a Whole Brain Blood Circulation Simulator toward Personalized Medicine Based on the Computational Analysis (INVITED)	Shigeo Wada	The 10 th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (Taipei)	2019年11月	国外
チンパンジーの摩擦音構音の可能性:流体力学的観点からの考察	吉永司, 野崎一徳, 近藤修	日本機化学会流体力学部門講演会講演論文集, OS5-14 (豊橋)	2019年11月	国内
口腔単純モデルの舌運動を考慮した歯茎摩擦音/s/の空力音響シミュレーション	吉永司, 野崎一徳, 横山博史, 飯田明由	第33回数値流体力学シンポジウム講演論文集, E10-1 (札幌)	2019年11月	国内
Computational Modeling of Thrombus Formation in Patient-Specific Cerebral Aneurysms after Endovascular Coiling (INVITED)	S. Wada and T. Otani	<i>10th International Conference on. Materials for Advanced Technologies (ICMAT) 2019 (Taipei)</i>	2019年11月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Effects of vocal tract geometrical differences on flow and sound of sibilant fricatives	Yoshinaga T., Nozaki K., Wada S., and Iida A	<i>Proceedings of 178th meeting of Acoustical Society of America</i> , p. 3086 (USA)	2019年9月	国外
Individual Differences of Airflow and Sound Generation in the Vocal Tract of Sibilant /s/	Yoshinaga T., Nozaki K., and Wada S	<i>Proceedings of INTERSPEECH 2019</i> , pp. 131-135 (Austria)	2019年9月	国外
歯茎摩擦音に対する高次モードを考慮した音響解析と数値流体解析の関係性	吉永司, Van Hirturm Annemie, 野崎一徳, 和田成生	日本音響学会2019年秋季研究発表会講演論文集, pp. 755-756 (草津)	2019年9月	国内
MODELING CEREBRAL VASCULATURES FOR ANALYSIS OF THE WHOLE CEREBRAL CIRCULATION	Kitade H, Ii S, Imai Y, Ishida S, Wada S	Proc International Conference on Biomechanics and Medical Engineering (ICBME2019), 2, 859-862 (USA)	2019年9月	国外
ヒト運動機能の神経筋骨格系シミュレータの開発	山村直人	ポスト「京」重点課題1×ポスト「京」重点課題2シンポジウム(東京)	2019年8月	国内
Development of a numerical model of whole-scale cerebral circulation (Poster)	Ishida S, Kitade H, Ii S, Takeishi N, Watanabe Y, Imai Y, Wada S	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i> , 39 , Issue 1_suppl, 615 (横浜)	2019年7月	国内
Development of a computational model of braided stent for cerebral aneurysm treatment,	S. Shiozaki, T. Otani, S. Wada	<i>Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference (SB3C)</i> , USA	2019年6月	国外
Computational modeling of braided stent based on corotational beam element formulation (INVITED)	T. Otani, S. Shiozaki, S. Wada	<i>6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering, CMBE2019</i> , (仙台)	2019年6月	国内
摩擦音/s/及び/sh/発音の被験者の違いを表す口腔単純形状モデルの構築	吉永司, 野崎一徳, 和田成生	第63回システム制御情報学会 研究発表講演会 講演論文集 (大阪)	2019年5月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Computational modeling of braided stent deployment for interpreting the mechanism of stent flattening	S. Shiozaki, T. Otani, S. Fujimura, H. Takao, S. Wada	<i>International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering</i> , 2020. DOI:10.1002/cnm.3335	2020年3月	国外
Modeling of endovascular coiling for cerebral aneurysms: effects of friction on coil mechanical behaviors	T. Otani, S. Wada, M. Tanaka	<i>International Journal of Mechanical Sciences</i> , 166(105206), 2020. DOI:10.1016/j.ijmecsci.2019.105206	2020年1月	国外
Performance assessment of displacement-field estimation of the human left atrium from 4D-CT images using coherent point drift algorithm	T. Otani, M. Shiga, S. Endo, S. Wada	<i>Computers in Biology and Medicine</i> , 114;103454, 2019. DOI: 10.1016/j.compbimed.2019.103454	2019年11月	国外
Analyzing Leukocyte Migration Trajectories by Deformable Image Matching	Hironori Shigeta, Shigeto Seno, Shino Nishizawa, Yutaka Uchida, Junichi Kikuta, Masaru Ishii, Hideo Matsuda	IEEE 19th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), pp.94-98, 2019 (Athens)	2019年10月	国外
A simplified vocal tract model for articulation of [s]: The effect of tongue tip elevation on [s]	Yoshinaga, T., Nozaki, K., and Wada, S	PLoS One 14, e0223382, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0223382	2019年10月	国外
Aeroacoustic analysis on individual characteristics in sibilant fricative production	Yoshinaga, T., Nozaki, K., and Wada, S	<i>Journal of the Acoustical Society of America</i> , 146(2), pp. 1239–1251, 2019. DOI:10.1121/1.5122793	2019年7月	国外

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 」

サブ課題名：C、機関名：株式会社UT-HeartH研究所、自治医科大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
招待講演，マルチスケール心臓シミュレータを用いたスケールを横断する心拍動の研究Cross-scale study of beating heart by using a multi-scale heart simulator	Washio T, Cui X, Okada J, Sugiura S, Hisada T	別府，第97回日本生理学会大会	2020年3月	国内
招待講演，行列理論からみた最小作用の原理について	鷺尾 巧	東京（日本応用数理学会2020年研究部会連合発表会「行列・固有値問題の解法とその応用」研究部会）	2020年3月	国内
招待講演，心臓シミュレータを用いたマルチイオンチャンネル阻害に対する不整脈ハザードマップの開発と応用	岡田純一	つくば，日本薬物動態学会第34回年会	2019年12月	国内
一般講演，Study of His-bundle pacing using patient-specific multi-physics heart simulator	Okada J, Fujiu K, Washio T, Sugiura S, Hisada T, Hasumi E, Komuro I	Maastricht, The Netherlands, Cardiac Physiome 2019	2019年12月	国外
非公開，サブ課題C「心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋」セッションI 全体報告	久田俊明	東京（ポスト「京」重点課題2ワークショップ2019）	2019年12月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
成人先天性心疾患手術：成人期の心内修復術・再手術の現況と成績 口演	河田政明	第22回成人先天性心疾患学会学術集会	2020年1月	国内
成人先天性心疾患に合併する不整脈のマネジメント 口演	今井靖	第22回成人先天性心疾患学会学術集会	2020年1月	国内
非公開，＜セッションIV サブ課題C＞ 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋	鷺尾巧， 金田亮	東京（ポスト「京」重点課題2 ワークショップ 2019）	2019年12月	国内
非公開，＜セッションIV サブ課題C＞ 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋	岡田純一， 寺田透	東京（ポスト「京」重点課題2 ワークショップ 2019）	2019年12月	国内
A multi-scale, multi-physics heart simulator 'UT-Heart' for heart research（招待講演）	Sugiura S, Okada J, Washio T, Hisada T	福岡国際会議場,Work shop-07 System biology in heart: Comprehensive understanding of heart development, regeneration and diseases 第42回日本分子生物学会	2019年12月	国内
一般講演, Analysis of eigenvalues of overdamped Langevin Dynamics equation	Cui X, Washio T	東京, 第28回単独研究会 日本応用数理学会「行列・固有値問題の解法とその応用」研究部会 第28回研究会	2019年12月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
poster, Investigation of the generation mechanism of line block in the non - contact mapping system using patient - specific heart simulator	Okada J, Washio T, Nakagawa M, Watanabe M, Kadooka Y, Kariya Taro, Yamashita H, Yamada Y, Momomura S, Nagai R, Hisada T, Sugiura S	Maastricht, The Netherlands, Cardiac Physiome 2019	2019年12月	国外
特別講演 情報時代の医学研究：要素研究とシステム研究	永井良三	日本循環器学会東北地方会学術集会	2019年12月	国内
招待講演，ミリ秒オーダーのモータータンパク質分子動力学シミュレーションを実現するモデル化と計算手法についてNumerical modeling and computational method to realize motor protein molecular dynamics simulations of the order of miliseconds	鷲尾巧，金田亮，崔小可，久田俊明	京都，RIMS共同研究（公開型）諸科学分野を結ぶ基礎学問としての数値解析学	2019年11月	国内
シンポジウム 心不全領域におけるビッグデータとAI 基調講演（口演）	永井良三	日本心不全学会学術集会	2019年10月	国内
診療・生体情報の統合的集積・データベース構築とそれを利用したゲノム・バイオマーカー研究 口演	今井靖	第67回日本心臓病学会学術集会	2019年9月	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
JCCケースカンファレンス 成人先天性心疾患 運動時VTを 起こした一例 ミニレクチャー	今井靖	日本心臓病学会	2019 年9月	国内
一般講演，心臓シミュレーショ ンと分子シミュレーションの融 合ー新たな時代の幕開けー	久田俊明、 鷺尾巧、岡 田純一、金 田亮、寺田 透	東京，令和元年 ポスト「京」 重点課題1×ポスト「京」重 点課題2 シンポジウム 個別 化医療・創薬基盤に衝撃ース パコン「富岳」が起こす地殻 変動ー Personalized and Preventive Medicine, and Drug Discovery Infrastructure	2019 年 8月	国内
チーム医療としての成人先天性 心疾患診療 口演	河田政明	日本心臓血管麻酔学会	2019 年8月	国内
Invited Speakers , Analysis of cooperative behavior of molecular motors in three dimensional biological structures using continuum mechanical molecular models with fluctuations	Washio T	Kanazawa, 19th MACM International Conference CoMFoS19:Mathematial Aspects of Continuum Mechanics	2019 年7月	国外
招待講演, Effect prediction of cardiac resynchronization therapy using a patient-specific heart simulator	Okada J	Sendai, CMBE2019	2019 年6月	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
これからのバイオメディカル研究：IoBMT時代におけるビッグデータとAIの活用 口演	永井良三	第1回日本メディカルAI学会総会	2019年6月	国内
一般講演，心臓患者個別シミュレータを用いた心臓再同期療法(CRT)の効果予測	岡田 純一，鷺尾 巧，中川真智子，渡邊 正宏，門岡良昌，假屋 太郎，山下 尋史，山田 容子，百村 伸一，永井 良三，久田 俊明，杉浦 清了	大宮，第24回日本計算工学会	2019年5月	国内
一般講演，心臓シミュレータを用いたノンコンタクトマッピングシステムにおけるラインブロック発生メカニズムの解明	岡田 純一，鷺尾 巧，中川真智子，渡邊 正宏，門岡良昌，假屋 太郎，山下 尋史，山田 容子，百村 伸一，永井 良三，久田 俊明，杉浦 清了	大宮，第24回日本計算工学会	2019年5月	国内
一般講演，心臓シミュレータを用いたマルチイオンチャネル阻害に対する不整脈ハザードマップの開発と応用	岡田 純一，吉永 貴志，黒川 洵子，鷺尾 巧，古川 哲史，澤田 光平，杉浦 清了，久田 俊明	大宮，第24回日本計算工学会	2019年5月	国内
AIによる診断支援システムの開発 口演	永井良三	第116回日本内科学会学術集会	2019年4月	国内
基調講演 情報化時代の医学研究：要素研究とシステム研究 口演	永井良三	日本呼吸器学会	2019年4月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Clinical and pharmacological application of multiscale multiphysics heart simulator, UT-Heart	Okada J, Washio T, Sugiura S, Hisada T	Korean J Physiol Pharmacol , 23(5)	2019年9月	国外
Longitudinal dissociation and transition in thickness of the His-Purkinje system cause various QRS waveforms of surface ECG under His bundle pacing: A simulation study based on clinical observations	Okada J, Fujiu K, Washio T, Sugiura S, Hisada T, Hasumi E, Komuro I	Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 30 (11) , pp.2582-2590	2019年9月	国外
Effect of myofibril passive elastic properties on the mechanical communication between motor proteins on adjacent sarcomeres	Washio T, Shintani S A, Higuchi H, Sugiura S, Hisada T	Scientific Reports, 9 (9355) , DOI:10.1038/s41598-019-45772-1	2019年6月	国外
Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M	Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka MS, Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, Wake M, Katoh M, Asagiri M, Neugent ML, Kim JW, Stockmann C, Yonezawa T, Inuzuka R, Hirota Y, Maemura K, Yamashita T, Otsu K, Manabe I, Nagai R, Komuro I.	Nat Commun 2019 ;10:2824	2019年6月	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Clinical Characteristics of Heart Failure from Case Reports Presented at the Regional Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine	Kabutoya T, Sato H, Aramaki E, Kario K, Nagai R.	Intern Med. 2019 : 58(15):2145-2150	2019 年6月	国外
Utility of low-dose adenosine triphosphate sensitivity in slow-fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia	Watanabe T, Hachiya H, Kusa S, Kajiyama T, Yamao K, Miyazaki S, Igarashi M, Nakamura H, Imai Y, Kario K, Iesaka Y Utility of low-dose adenosine triphosphate sensitivity in slow-fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia.	Pacing Clin Electrophysiol, 42(2):267-274	2019 年2月	国外

「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」
実施計画

令和元年 5 月 15 日
国立大学法人東京大学
宮野 悟

【改訂履歴】

版	項目	ページ	主な改訂内容（概要）
1.0 (2017.6.5)			額の確認後、制定。
2.0 (2017.12.22)	—	—	中間評価指摘事項を受け、版数変更して対応。
	改訂履歴	—	新規追加。
	目次	—	「中間評価における指摘事項への対応状況」目次項目追加。
	1.（2） 2）	3	サブ課題B研究開発目標の更新。
	1.（3）	3～4	サブ課題間連携についての項（3）を新規に起こし、重点課題内サブ課題間テーマ関連性を説明する図1－1を追加。以降の項番号は順次変更。
	1.（5）	5	新規に項（5）「これまでの成果の世界における位置づけ」を起こし、指摘事項に対応した内容を記述。以降の項番号は順次変更。
	1.（7）	9～10	サブ課題Bの年次計画更新。
	1.（8）	11	研究実施体制図の変更。
	1.（9）	12	「京」の必要計算資源量を修正。 H28 まで実績、H29 以降は予定。
	2－2.（2） 1.	25	超音波治療に関わる段落を削除
	2－2.（2） 3.	27	新たにサブ課題B 実施内容改善点を◎項で示し、サブ課題内テーマ関連性を示す図2－2を追加。
	2－2.（5）	30	サブ課題Bの新実施体制図2－3追加。
	2－3.（2）	32～33	研究者所属を修正。
	2－3.（5）	35	研究者所属を修正。
	3.	37	採択時の留意事項への対応状況の（3）についてサブ課題C部分を追記。
	4.	38～39	中間評価における指摘事項への対応状況を追記。
2.1 (2018.2.1)	1.（9）	12	H30 年度「京」必要計算資源量を修正。
2.2 (2018.3.23)		12, 11, 24	H30 年度計算資源最新化、研究実施体制図番号追加、図2－1 誤字訂正。
2.3 (2018.4.13)	2－2.（4）	29	ライブイメージング解析につきポスト「京」でなければできないことの説明追加。
2.4(2018.5.29)	別添2 実施計画	別紙3	H29「京」計算資源を変更後の実績値に修正
2.5(2019.5.15)	1.（9）	13	H31「京」計算資源配分量を確定値に修正

目次

1. 実施概要	1
(1) 目的・意義	1
(2) 研究開発内容	1
(3) サブ課題間の連携について	3
(4) 目標・期待される成果	4
(5) これまでの成果の世界における位置づけ	5
(6) 周辺領域への波及効果、課題全体における計算科学やシミュレーションの位置づけ	7
(7) 年次計画	8
(8) 実施体制	12
(9) 必要計算資源	13
2. 研究開発内容詳細	14
2-1. サブ課題A. 大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明	14
(1) 目的・意義	14
(2) 実施内容	19
(3) 目標・期待される成果	21
(4) 「京」でできていること、ポスト「京」でなければならないこと	23
(5) 実施体制	24
2-2. サブ課題B. データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援	25
(1) 目的・意義	25
(2) 実施内容	26
(3) 目標・期待される成果	28
(4) 「京」でできていること、ポスト「京」でなければならないこと	30
(5) 実施体制	31
2-3. サブ課題C. 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋	32
(1) 目的・意義	32
(2) 実施内容	33
(3) 目標・期待される成果	34
(4) 「京」でできていること、ポスト「京」でなければならないこと	35
(5) 実施体制	36
3. 採択時の留意事項への対応状況	38
4. 中間評価における指摘事項への対応状況	39

1. 実施概要

(1) 目的・意義

病気は、臓器群の変調という現象として現れるが、その背景には生命の設計図ともよばれるゲノムがあり、オミクスとよばれるエピゲノム、RNA、タンパク質など多彩な分子が細胞を制御・構成している。また、細胞には環境や加齢により長い時間をかけて変化していく個々人で異なる細胞コンテキストがあり、そのもとで機能している臓器の状態も多様である。さらに、一生変わらないとされていたゲノムも、加齢とともに造血幹細胞にはゲノム変異が着実に蓄積していつていくことが報告されている(Nature Medicine 2014)。また、様々な環境要因の影響を受けながら長い生体時空間的プロセスの中で生じるがんは、ヒトが生れたときからそのプロセスが始まっているといっても過言ではない。個々人の多様性だけでなく、個人の一生にも多様性がある。科学が明らかにした超高齢社会の現実である。

一方、ゲノムシーケンス技術の革新は、エピゲノム、RNA データを含め、既にペタバイト単位の量のデータを生み出している。画像や生理データなどを含む高精度臨床データも大規模に蓄積されている。2006 に始まったグランドチャレンジプログラム、続く HPCI 戦略プログラムでは、「京」をフルに動かせる心臓シミュレータ UT-Heart を初めとする世界最高レベルのシミュレーション技術を開発し、また全遺伝子やノンコーディング RNA を対象とした大規模生命データ解析技術開発により数十テラバイト規模のデータに対応できるまでになり、「京」を使って初めて可能になったがん生物学上の発見や予測法の開発などがあった。しかし、UT-Heart によるサルコメアから血液駆出まで 1.5 心拍のマルチスケールシミュレーションは極めて画期的成果であるが、ほぼ全「京」を用いて 17 時間の連続稼働が必要であった。がん研究では、国際連携により主な約 50 種のがん種等について 5% 程度の頻度の主要な変異が、世界の総計で「京」程度の計算能力を合わせることで同定されてきた。しかし、「個々人のがん」を捉えるには全ゲノム解析に基づき、1% 以下の頻度の変異を網羅的に見いだすことが必須であり、「京」では 5000 日を要する。上述のヒトの多様性が明らかになる中、大規模な画像や生理データ、さらには健康情報やゲノム情報と個々人の病態の分子メカニズムとの乖離を埋める技術が不可欠であることも自明である。このように、これら心臓シミュレーションとがんだけについても、我が国をとりまく人類が挑戦しなければならない極めて重要な科学的・医学的課題の前には、「京」のパワーを超えること、そしてそれを活用する技術を開発するという大きな壁が立ちはだかっている。そしてこれらの病態の統合的理解は人智・手技をはるかに超えた複雑さを有していることが次第に明らかになってきている。ポスト「京」が必要とされる所以である。

本重点課題は、ポスト「京」によって初めて実現できる「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、環境・生体時空間的にゲノムから全身を捉え、がん、循環器系、神経系など、全身の疾患に対して、その病態の理解と効果的な治療の探索法の研究を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す支援基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的とする。超高齢社会に直面している現在、加齢などとともに生じる様々な病気に対して、「統合計算生命科学」という新たな研究パラダイムの創成が国民の健康に資することは大きな社会的意義がある。

(2) 研究開発内容

統合計算生命科学を確立し、ポスト「京」を用いて個別化・予防医療へ返す支援基盤を構築するために、ライフサイエンスにおいてかつてない規模の大規模データ解析技術の開発と応用、高度の生体階層

統合シミュレーションに個体データを同化させる技術開発と応用、並びに、大規模データに基づくアプローチと並行して、分子細胞レベルの研究と臓器個体レベルの研究を融合させ、ミクロとマクロのメカニクスとを関連させて定量的にとらえたシミュレーションモデルの研究開発を行う。

このために、次の3つのサブ課題を設定し、研究開発を実施する。詳細は、各サブ課題の説明を参照されたい。

これらに加え、開発するソフトウェアアプリケーションの産業界や将来の医療実装に資するための活動として、以下の3項目を実施する。

1. **HPCI 戦略プログラム等で実施してきた講習会等の開催**：バイオ計算分野振興 WG：当該研究の成果普及とバイオ計算人材の人材育成を図る。具体的には、当該研究で開発する各種創薬計算技術やそれらを実装した創薬ビッグデータ統合システムの利用説明会・講習会やバイオ計算分野関連の各種勉強会・講演会の開催などが挙げられる。また、これらの実施に当たっては他の重点課題等と連携し、相乗効果を生み出していく。これまで産総研の協力のもとセミナーを開催してきたが、今後は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ講習会等を活用するとともに、ワークショップ及びシンポジウムを開催する。
2. 新学術領域研究「システムがん」で大きな成果をあげた方法である、アプリケーションの研究者・技術者を対応する現場に派遣させ、または、該当する企業・研究機関から当該研究室に客員研究員等の正式な立場で受け入れ、個別化教育と指導を行うことで、研究開発の方法論を自立した形で普及させることを考えている。これは前述の新学術領域では新規人材の育成に大きく貢献したと考えている。特に、医療の現場への対応はこうした活動のインセンティブを理解してもらうことから始まり、時間をかけた緻密な対応が不可欠である。
3. **UT-Heart は HPCI 戦略プログラムにおいて研究開発が進み小児先天性心疾患の外科手術などについて臨床研究のフェーズに入っているが、より多くの医師にその意義を正しく理解してもらうことが医療分野におけるシミュレーションの普及に不可欠であることは論を待たない。**しかし対象を心臓に限っても疾患には多様性があり、それぞれの医師が関心を持つ症例や治療法は異なる。また殆どの医師は日々の診療に追われ、目の前の課題をいかに解決出来るかが最大の関心事である。従って計算科学を活用できる医師を育成する最も有効な手段は、一般論から教育するのではなく、個々の医師が関心ある疾患や治療法に関する具体的症例解析を通じて計算機シミュレーションを体験し従来の診断や治療結果と対比することであると考えられる。一方、**UT-Heart チームはシミュレータの研究開発と薬事承認を得るための目的を絞った臨床研究に追われているため、心臓外科医、循環器内科医、更には産婦人科医から受ける様々な相談に対応が出来ない状況にある。**以上の理由から「計算科学を有効活用できる医師の人材育成」を目的とし「個々の医師の関心症例・治療法についてシミュレーションを体験する」ことを柔軟にサポートする実働チームの編成を目指す。

1) サブ課題A：大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明

がんはゲノムの変異によって生ずる疾患で、個体別、空間的（腫瘍の場所）、時間的多様性を持っている。がんの起源とその多様性の理解は、がん治療戦略、がんの予防法と超早期発見にイノベーションを起こし、副作用に優しく個人ごとに効き目のよい薬を創出するための戦略上大変重要である。そのため、

次の研究を実施する。

1. 世界の追従を許さない大規模がんオミクスデータ解析システムの開発
2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発
3. 疾患に関連する胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発

2) サブ課題B：データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援

ポスト「京」を活用した大規模生体物理シミュレーションと生体計測データとを様々なレベルで同化・融合させることにより、実測データを重視する医療に受け入れられる計算機シミュレータを開発し、シミュレーションで得られる物理情報を活用した個別化医療支援の実現を目指す。そのため、次の研究を実施する。

1. 全脳循環代謝シミュレータの開発と高度個別化医療支援への応用
2. 脳機能障害に関わる個別化医療支援のための大規模生体シミュレータの開発

3) サブ課題C：心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と 臨床医学の架橋

タンパク機能（遺伝子）の変化が最終的に臓器レベルにどのような変化を及ぼすかを物理的に解明・予測することができれば、その応用は無限に広がる。ポスト「京」のパワーを活かし、本サブ課題では、世界で初めて心臓シミュレーションと分子シミュレーションを融合させた真のマルチスケールシミュレーションを実現する。これにより計算科学の歴史に新たなマイルストーンを築くと共に、現実の医療・創薬にブレークスルーをもたらす。

1. 心臓病、特に「心不全」の根本的解明と最適治療を可能とするマルチスケール心臓シミュレータの開発を目的とする。モデル化は心不全研究において得られた遺伝子レベルの変化、発現調節、細胞内情報ネットワークに関する膨大な情報、臨床情報を効果的に取り入れて推進する。
2. 分子レベルの力学と心臓のポンプ機能の関係に焦点を当てたものであるが、同様の技術を致死性不整脈の病態解明と予防・治療に対して適用する。即ち、重点課題1において進められるイオンチャネルの分子シミュレーションと UT-Heart を融合することで、候補物質の分子構造と遺伝子情報のみから不整脈のリスク評価を可能とするシステムの完成を目標とする。

(3) サブ課題間の連携について

サブ課題Aは、がんを対象にして、大規模なゲノムシーケンスなどのオミクス解析から情報技術（主にデータ解析）によりがんの個別化医療・予防法を目指した研究を目的としており、ゲノムからトランスクリプトームのデータ解析まで、様々な技術を駆使する。一方、サブ課題Cではタンパク質の分子シミュレーションからマクロな臓器の機能までをマルチスケールシミュレーション技術により繋ぐ研究開発を行うものであり、遺伝子とその発現変化が最終的に病態に結びつく過程を物理的に解明することにより医学・医療に貢献することを目指している。即ち、遺伝子型と表現型を情報学および物理学に結ぶ両サブ課題は補完関係にあり、両者の協同は大きな成果を生むものである。ただサブ課題Aは対象疾患としてがんを、サブ課題Cは心臓病をターゲットとしているため旧研究実施計画書では連携について明示しなかった。しかしその学術的な相補関係を具体例において世界で初めて示すことは大きなイン

パクトがあるため、国立循環器病研究センターの協力を得て次の研究テーマを追加する。対象疾患は肥大型心筋症とし、国立循環器病研究センターで保存されている病理標本からサブ課題Aの宮野がトランスクリプトーム解析を行う。肥大型心筋症は常染色体優性遺伝の疾患でありサルコメア内のタンパク分子の変異による機能変化が原因として同定されているが、その特徴的な病態である心筋の肥大が時間および空間（心室壁の部位）に依存して変化するメカニズムは未だ解明されていない。このため病理標本心臓の各部位における変異遺伝子および心筋肥大シグナル関連遺伝子の発現パターンを測定比較する。次にサブ課題Cの久田がその変異アミノ酸を模擬した分子シミュレーションに基づく心臓シミュレーションを行うことでミクロの力学環境の分布を明らかにする。その結果と当該患者の臨床データを併せて解析することで、肥大型心筋症の病態形成のメカニズムを遺伝子発現とマクロおよびミクロの力学環境との相互作用としての見地から統合的に解明し治療法に繋げることを目指す。また、サブ課題BとCは、心房細動による血栓の形成や虚血性心疾患の冠動脈流れを患者個別の生体情報に基づいて再現し、循環器疾患の個別化医療の支援を目指すことで連携する。サブ課題間の最終的関連性を図1-1に示している。

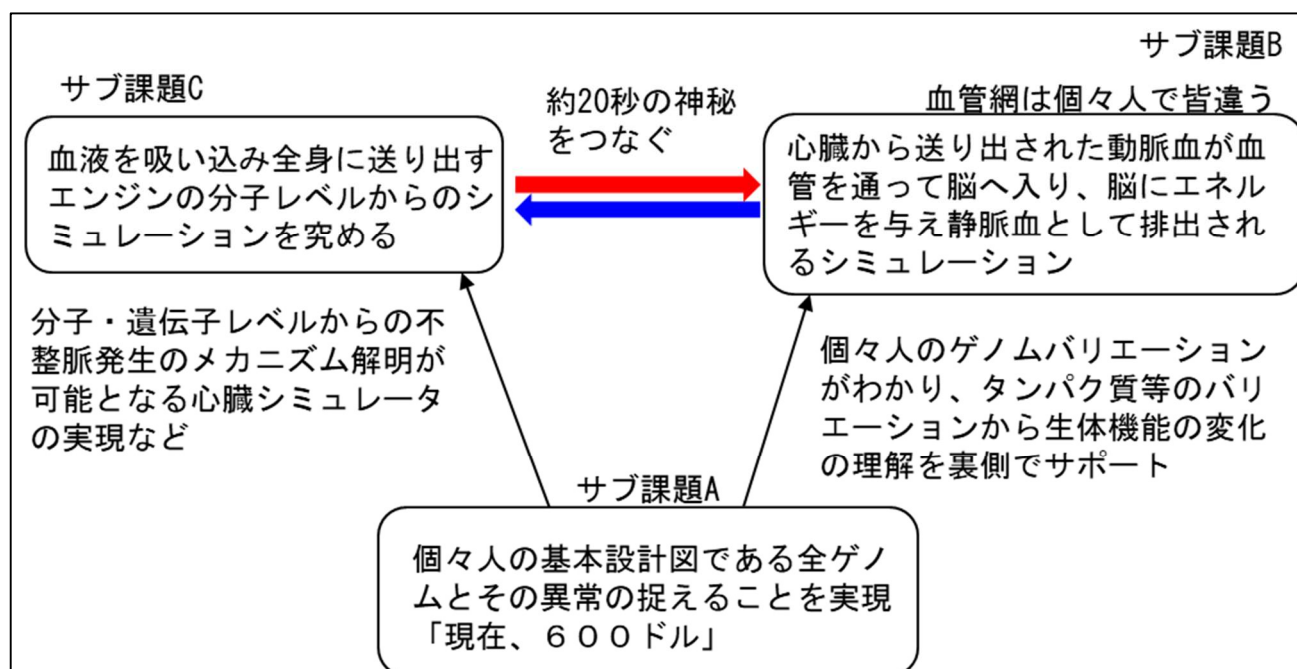


図1-1. 重点課題2における各サブ課題の最終的関連性

（4）目標・期待される成果

まずサブ課題Aでは、世界最大のスループットを有する大規模シーケンスデータ解析体制を開発し、大規模シーケンスに基づく世界に類を見ない革新的ながん研究を推進することを目指す。がんの新たな診断、治療法、予防法、薬剤耐性回避などが期待される。シーケンスコストの大幅な低下が見込まれるため700検体/日の解析パフォーマンスを達成する。サブ課題Bでは、高度化した生体階層統合シミュレーションに大規模医用計測データを同化させるアプリケーションの開発により個別化医療を支援することを目指す。これにより計算科学ドリブンの個別化医療支援の確立が期待される。開発したアプリケーションの個別化医療支援への有効性を検証・実証する。サブ課題Cでは、心臓シミュレータ

UT-Heart と分子シミュレータ CafeMol を融合させることにより、マイクロ・マクロ間の相互作用により病態が進行する心不全の解明と最適治療を可能とする世界初の大規模マルチスケール心臓シミュレーションを実現することを目標とする。医療への実用化を展開するための架橋となることが期待される。上述の目標が達成されることで、ポスト「京」ドリブンの個別化医療・予防医療の支援基盤ができ、高精度医療(Precision Medicine)へ飛躍させ、また科学として、生体マルチスケールシミュレーションは歴史的な飛躍を遂げることになる。

平成 29 年度には、ポスト「京」にむけた基本的部分の大部分が「京」上で出来上がり、その有効性の一部を実証とともに示す。本格実施フェーズ終了時には、健康・医療ビッグデータも形成され、ポスト「京」による「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、これらのサブ課題が、個別化・予防医療の支援という観点で相互に反応しあう状態ができ、統合計算生命科学が確立されることが期待できる。

ポスト「京」運用開始 5 年後には、がんにおいてはスーパーコンピュータとビッグデータが、がんの予防・治療戦略のインフラとなり、心臓疾患においては、創薬・治療の中心的戦略にポスト「京」が位置することになる。また、ビッグデータも含め医療における計測データは、医療の現場でデータ同化技術の具現化により、個別化医療の支援の重要な技術となることが見込まれる。

ポスト「京」運用開始 5 年後、10 年後のアウトカムとしては、統合計算科学に立脚した新しい治療戦略、創薬開発、予測医療が社会の標準として根付き、その結果健康寿命の延伸に貢献できる。また、それらに関連する事業は、我が国に膨大な量の経済活動を生み出し、国力を増大させる。

(5) これまでの成果の世界における位置づけ

サブ課題 A

サブ課題 A はがんゲノミクス研究の世界的中心課題に取り組み、その成果をトップジャーナルに発表し続けている。

- ①平成 27 年度に行った成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)の全ゲノムシーケンス解析 (49 検体) およびオミクス解析 (400 以上の検体で、ATL 研究としては世界最大) により ATL の遺伝子変異の全容が解明されたが(Kataoka K, et al. Nature Genetics. 47(11):1304-1315, 2015)、その中の一つに免疫チェックポイントパスウェイの変異があった (*PD-L1* 遺伝子の構造異常など)。それを手がかりに米国データベース TCGA の 10,210 検体のデータを解析し、またゲノム編集技術によるバリデーションを行い、がん細胞が免疫細胞を回避するメカニズムを解明した(Kataoka K, et al. Nature. 534(7607):402-406, 2016)。そこでは、これまでショートリードシーケンス解析の盲点であったミッドレンジ(20-500bp)の構造異常検出を、独自の方法で Genomon が高精度に行いブレイクスルーした。これにより免疫チェックポイント阻害剤の有効性をゲノム異常の検出でスクリーニングする可能性が示された。第二の成果は、時系列のゲノムシーケンス解析により、骨髄異形成症候群(MDS)におけるクローン進化を解明したことである(Makishima H, et al. Nature Genetics. 49(2):204-212, 2017)。急性白血病(AML)を起こす 2 ステップの遺伝子異常のパターンが明らかになった (2,250 検体データを解析)。即ち、MDS から AML へ進行する際に、2 つのタイプのゲノム異常が細胞に蓄積し異常クローンが増大すること、そして、低リスク MDS に「タイプ 2 ゲノム異常」が起これると白血病リスクの高い状態 (高リスク) に移行し、「タイプ 1 ゲノム異常」が起これると急性白血病が起これるこ

とが判明した。さらに一方で、*SF3B1* 変異陽性症例は、タイプ 1、タイプ 2 異常を持たない場合、ほとんど白血病を発症しないことも観察された。

このような世界最高レベルの成果が世界の強豪グループを一気に追い抜く形で得られたのは、普通には扱えない規模の大規模シーケンスデータを対象とし、スーパーコンピュータを駆使して大規模データ解析を行える世界の追随を許さないシステムが構築されつつあることによると考える。

- ②この Genomon は、これまで、小川・宮野の研究融合チームによってがん研究に応用されている世界的に著名なパイプラインで、その成果は New England J Medicine, Nature, Nature Genetics, Science などのトップジャーナルに数多く発表されている実績を有するものである。その根拠は、小川・宮野が、スーパーコンピュータを駆使したがん研究で、わずか 1 年ほどでブレイクスルーを起こし、骨髄異形成症候群(MDS)における RNA スプライシング変異が同定されたことが挙げられる (Yoshida et al. Nature, 2011)。これは世界で初めて MDS の原因遺伝子を発見したという意義だけでなく「RNA スプライシング」という DNA から mRNA が作られるプロセスの異常が、がんの発症に関わることを示した世界で初めてのもので、がん研究の歴史に刻まれる発見となった。その後、骨髄系腫瘍におけるコヒーシン変異(Kon et al. Nature Genetics, 2013)、SETBP1 変異の同定 (Makishima et al. Nature Genetics, 2013; Sakaguchi et al. Nature Genetics, 2013)、小児難治性造血器腫瘍のゲノム変異の網羅的説明(Yoshida et al. Nature Genetics, 2013)、腎臓明細胞がんの統合的分子解析(Sato et al. Nature Genetics, 2013)、副腎腺腫における PKA 遺伝子変異の説明(Sato et al. Science, 2014)、食道扁平上皮がんの網羅的ゲノム変異の説明(Lin et al. Nature Genetics, 2014)、上咽頭がんのゲノム変異の同定(Lin, et al. Nature Genetics, 2014)などがんの遺伝学的基盤の説明の研究で世界を圧倒した。
- ③SiGN は、Garnett et al. (Nature 2012)を超える薬剤耐性に関する予測精度を達成した。「京」でなければできなかった成果といえる。

サブ課題 B

脳に入った動脈血は脳を循環しエネルギーを与え約 20 秒後には静脈血として心臓に戻る。この 20 秒の科学的説明は脳血流研究の中心である。そこで、世界でまだ実現されていない全脳レベルの循環代謝シミュレータの開発に向けて、大規模計算およびデータ同化手法の開発を行った。

- ①流体と固体が混在する大規模流体構造連成解析が可能なボクセル型血流シミュレータを開発した。医用画像データと数理モデルを組み合わせて脳血管モデルを生成するアルゴリズムも開発し、領域分割法、OpenMP + MPI ハイブリッド並列を採用することにより、「京」で 2000x2000x2000 ボクセルでの脳血流計算を実行した。これは全脳血管の細動静脈レベルまでをカバーする解像度の計算で、世界最高レベルの大規模計算と言える。
- ②ボクセル型血流シミュレータと計測速度を融合したデータ同化シミュレーションにより、患者個別の血流場を高解像度に再現する血流データ同化シミュレータを開発した。低解像度の計測データを用い、物理シミュレーションで採用した高解像度場において速度場が推定され、これから壁面せん断応力を評価することが可能であることを示した。現在、医用データ解析においてデータ同化の重要性が認識され、世界的に多くの研究者が開発に取り組んでいるが、我々の提案する手法はそれを先行するものである。

- ③ボクセル型血流シミュレータと離散ばねモデルを連立させた脳動脈瘤コイル挿入シミュレータを開発し、患者個別の医用画像に基づく最適なコイルや手技の選択、塞栓効果の評価を行う医療支援技術を開発した。コイルの隙間の血流まで正確に評価した研究はこれまでにないとなっており、従来の多孔質体近似との相違を明らかにし、当該分野で代表的な国際雑誌で公表した。また、本計算技術に関して、国内の医療関係者や企業からの問い合わせを多く受け、新たな共同研究へと発展している。

サブ課題C

長い歴史のある心臓シミュレーションの研究において、世界に全く類を見ない規模のマルチスケールシミュレーションを実現し、世界トップジャーナルに発表し続けている。

- ①分子シミュレーションと心臓シミュレーションを連成し、分子レベルの動態がマクロの運動に反映され、更にマクロの運動から強制されるミクロの環境が分子シミュレーションの境界条件となる、という世界でも例を見ないシミュレーション技術の構築が要求される。このような研究を唯一可能とするのがマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ **UT-Heart** であり、その推進は今年度制定された健康・医療戦略推進法に基づく「医療分野研究開発推進計画の(4) ICT に関する取組」にも明記されている。
- ②イオンチャネルの機能変化と心臓の不整脈を結び付ける **UT-Heart** の技術は既に完成し、ちょうどパッチクランプ実験と組み合わせたハイブリッドシステムとして創薬における心毒性スクリーニングへの応用を報告した論文が国際的反響を呼んだところである（**UT-Heart チーム・ユーザイ・東京医科歯科大共著, Science Advances, 2015**）。

（6）周辺領域への波及効果、課題全体における計算科学やシミュレーションの位置づけ

がんのクリニカルシーケンスによる診断・治療やシミュレーションを基にした新しい予測医療・予防法の確立により、疾患の早期発見・早期治療が達成される。またがんに限らずゲノムに基づいた様々な疾患についても同様の波及効果が期待できる。シミュレーションによる創薬、治療法、並びに医療機器の開発コストと時間の大幅短縮やシミュレーションを援用した新しい先端医療社会の実現に寄与する。そしてスーパーコンピュータを活用した統合計算生命科学が健康寿命の社会の基礎として位置づけられる。

(7) 年次計画

【目標】

課題全体	中間目標（平成29年度）	「京」上で目標のソフトウェアの開発し、個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学の基盤を構築する。
	最終目標（平成31年度）	ポスト「京」上に目標のソフトウェアを移植し、個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学の実践をする。

サブ課題名 (分担機関・責任者)	調査研究・準備研究フェーズ		本格実施フェーズ			
	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度	平成31年度
サブ課題A 大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明 (国立大学法人東京大学・宮野 悟)	(目標) 大規模がんオミクスデータ解析システムの開発準備 (実施内容) 「京」で実行した場合の改良点の検討	(目標) 大規模がんオミクスデータ解析システムの調査と開発 (実施内容) 「京」で実行し、改良点の見出しと、改良、及び、必要とされるハードウェアのパフォーマンスの検討	(目標) 1. 大規模がんオミクスデータ解析システムを発展（多機能化）。「京」での構成を確認。 2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発のための基礎データの獲得と基礎となるモデルを構築。 3. 胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの設計 (実施内容) 1. がん500試料の全ゲノム	(目標) 1. 大規模がんオミクスデータ解析システムの継続発展（高速化・高感度化）と「京」で100検体/日を高感度解析実現。 2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発のためにがんになる以前の問題を解明。 3. 胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発 (実施内容)	(目標) 1. 大規模がんオミクスデータ解析システムのポスト「京」への実装。700検体/日を実現。 2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの設計・開発 3. 発がんに関わる胚細胞バリエーションの効率的な検出システムの構築 (実施内容) 1. 本実験とTCGA(ゲノム、RNAの数万検体データ)、ICGC(3000以	(目標) 大規模がんオミクスデータ解析システムのポスト「京」での応用。1000検体/日への効率化を目指す。 2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの検証と応用。 3. 発がんに関わる胚細胞バリエーションの効率的な検出システムの性能評価と大規模コホートを対象とした運用の開始。 (実施内容)

			シーケンス及び関連するオミクス解析を実施。 2.複数多部位エクソーム等の解析を実施し、数理モデルの検討。 3. 胚細胞試料のゲノムシーケンスデータに基づいた高感度な胚細胞バリエーションの検出システムの構築(H29年度まで)。	1.複雑な変異解析(SNV、中間的indel、ウイルス挿入など)の検出とバリデーション。 (HTLV-1, EBV, HPVなど)の影響を解析 2.クローン集団を一つのサンプルで捕まえる集団内亜集団の同定技術開発。 3. 前年度に引き続き高感度な胚細胞バリエーションの検出システムの構築と性能評価。 4. 1に基づいてH30年度以降のシステム構築に必要とされるリソース収集	上の検体のデータ、TARGETなどの公的データベースから最低で1万検体以上のデータを用いて検証を実施。 2.実験データとシミュレーションによる理論の検討と検証。 3. 発がんに関わる胚細胞バリエーションの同定手法の方法論の構築・改良・検証、およびインプリメンテーション。	1.日本人乳がん・造血器腫瘍・消化器腫瘍4千例の解析を開始。 2.公開データ、及び国際共同研究により理論の改定と応用を実施。 3.多数試料の統合的なデータに基づく発がんに関わる胚細胞バリエーションの同定システムの検証と運用の開始。
--	--	--	---	---	--	--

サブ課題B データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援 (国立大学法人大阪大学・和田成生)	(目標) 研究実施計画の概要を確定 (実施内容) 個別化医療支援の実現に向けて解決すべき問題および必要な工学技術の整理・開発対象を絞り込み	(目標) 研究開発計画の詳細を確定 (実施内容) ・「京」からポスト「京」に引き継ぐ生体シミュレーション技術の選定 ・開発する計算モデルの規模の確定 ・データ同化シミュレーションに関する調査研究 ・関連研究機関への協力要請	(目標) 個別化医療支援に供するシミュレータの計算モデルを構築し、ポスト「京」での実行に向けたプログラムを開発 (実施内容) ・循環系、筋骨格系、口腔系の計算モデルの構築 ・データ同化・計測融合手法の開発 ・「京」による大規模計算コードの移植と改良	(目標) 標準データに基づくシミュレーションを実行し、各種シミュレータの解析性能を評価 (実施内容) ・循環系、筋骨格系および口腔系シミュレータの開発 ・計算モデルの検証および改良 ・結果の可視化 ・高速化に向けたプログラムのチューニング	(目標) 全脳循環代謝シミュレータの開発 (実施内容) ・全脳循環代謝シミュレーションの実行と全脳循環モデルの検証 ・個別化医療支援のための要素技術の開発	(目標) 全脳循環代謝シミュレータの個別化医療支援への応用 (実施内容) ・全脳循環代謝シミュレーションによる患者個別の脳血流動態の再現と予測 ・脳機能障害に関わる大規模生体シミュレータの開発と個別化医療支援への応用
サブ課題C 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋 (株) UT-Heart 研究所・久田俊明)	(目標) (実施内容)	(目標) 1. 研究方針の確定と具体的方法・手順の検討 2. 不整脈とイオンチャネル阻害の関係の予備調査 (実施内容) 1. サルコメアモデルの対象	(目標) 1. サルコメア分子モデル開発と臓器モデル高度化 2. イオンチャネル分子モデル及び連成手法の開発 (実施内容) 1. 基礎医学研究に基づくサ	(目標) 1. UT-HeartとCafeMolの試験的連成計算を実現 2. 心臓の興奮伝播シミュレーションの実現 (実施内容) 1. 「京」で小型化モデルによ	(目標) 1. 慢性期予測を可能とするリモデリング理論完成 2. 薬剤の結合解離シミュレーション開発と検証 (実施内容) 1. サルコメアモデルとリモ	(目標) 1. ポスト「京」でのヒト疾患心臓モデル計算の準備 2. ヒト心臓モデルでの実証とポスト「京」への準備 (実施内容) 1. ポスト「京」でヒト心臓シ

		分子検討。 UT-HeartとCafeMolの連成理論の検討。医学グループとの連携手順の検討。 2. 各種イオン電流の重畳抑制と不整脈発生の全体的な傾向を把握する為の予備的計算を実施する。	ルコメアモデルの開発。連成法の「京」による検討。心不全治療と外科手術の急性効果検討。 2. 膜電位に依存し開閉するイオンチャネル分子モデル、並びにUT-Heartとの連成法の開発。	る連成計算を実行。リモデリングの導入開始。心不全治療と外科手術の慢性期予測着手。 2. 前年度の開発を継続し、最終的にUT-Heartによる興奮伝播シミュレーションを実現する。	デリングの高度化及び検証。連成手法最終化。心不全治療と外科手術の慢性期予測法完成。 2. イオンチャネルへ薬剤が結合解離する分子シミュレーションを実施し、細胞実験により検証する。	ミュレーションを行う統合プログラムの完成。個別疾患心臓モデル、臨床データの整備。 2. 成果を統合し、薬剤による不整脈発生をUT-Heartで実現。仮想臨床試験の為の心臓モデル群を準備。
--	--	--	---	---	---	--

（８）実施体制

プロジェクトの全体推進・運営体制は、課題責任者の宮野悟（東大医科研）が、リサーチアドミニストレータ（新規雇用）とともに行う。リサーチアドミニストレータはサブ課題分担機関、及び関連する外部機関との連携を課題責任者とともに はかり、相乗効果を創出する活動を行う。課題責任者は、理研計算科学研究機構と共同でコデザインにコミットする。また、広報担当者を雇用し、プロジェクトのアウトリーチを実施する。以下の重点課題２実施体制図に連携する機関、及び出口について説明している。

本重点課題は、我が国においては極めて新しい分野であり、大学等のアカデミアの正規ポジションは極めて少ない。そのため、本重点課題は、研究成果の広報活動や研究者の学術活動を積極的に行い、この日本の戦略的重点課題を将来にわたって継続・拡大して担っていけるよう最大限の努力をするものである。そのリーダーシップは、３名のサブ課題責任者が連携をとりながら、また、重点課題１と連携してとっていく。本プロジェクトでは、十数名の研究員を雇用する予定であるが、プロジェクトを遂行する中で、キャリアパスをつくっていくことも、課題責任者の大きな責任と考えている。グランドチャレンジ、次の HPCI 戦略プログラム 分野１で課題に参加してきた P I は、これまできちんとした人材の輩出を行った実績を有しており、その経験を活かして、本重点課題において人材育成を行う。

このための経費は、重点課題２の課題責任者がサブ課題Ａの課題責任者であるため、サブ課題Ａ（東京大学医科学研究所）につけている。

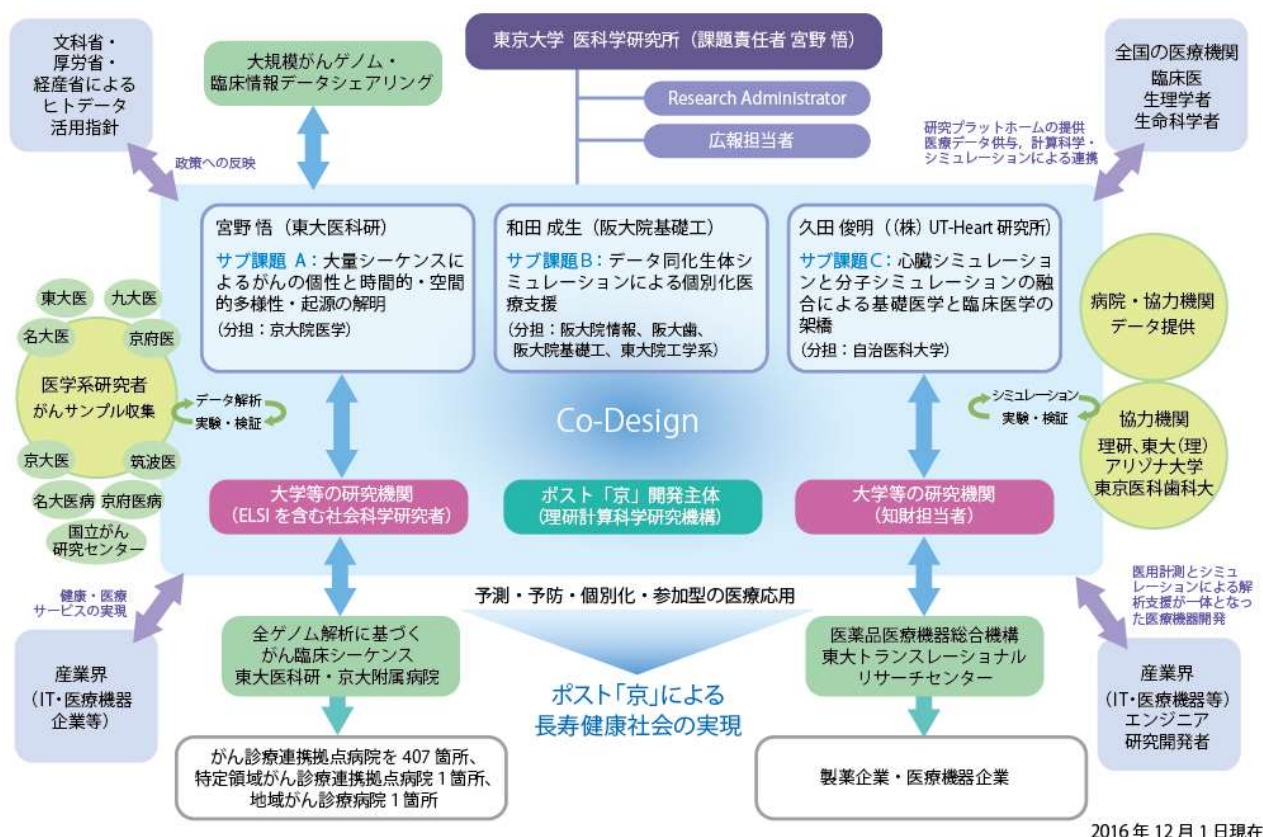


図 1-2. 重点課題２ 研究実施体制

(9) 必要計算資源

「京」の計算資源量

(単位：ノード時間/年)

	H27 年度	H28 年度	H29 年度	H30 年度	H31 年度
目標	1,838,291	13,400,086	16,729,309	18,402,240	6,059,511

「京」以外の計算資源量

(単位：ノード時間/年)

	H27 年度	H28 年度	H29 年度	H30 年度	H31 年度
目標	4,100,000	16,000,000	16,000,000	20,000,000	20,000,000

2. 研究開発内容詳細

2-1. サブ課題A. 大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明

(1) 目的・意義

サブ課題Aの目的は、がんを対象にして、個人ごとのオミクス（全ゲノムシーケンス、エピゲノムデータ、RNA シーケンス、タンパク質など）データから、個々人にフィットした薬の選択、病気の予測・予防・治療法を見出すための統合計算生命科学的手法を構築・実践することにより、将来の国民の健康に資することである。

その背景には、ゲノムシーケンス技術の革新により、がん研究は時代を画する大転換期を迎えようとしていることがある。これまで、従来近い将来には不可能と思われた生命科学の革新的な方法が実現することによって、まったく新しい方法論が導入され、特に医学の分野においては、疾病を個体ないし細胞の有する特有の性質によって理解し、診断や創薬の探索が大きく加速した。その結果、主要ながん腫に関する蛋白翻訳領域のドライバー変異の同定が終了しつつあるなかで、がんの時間的・空間的な多様性、また非翻訳領域における変異・エピジェネティックな変化の重要性、個々人における胚細胞変異の重要性の理解、また、その起源となる細胞から発がんに至る発がんの初期過程の理解が、がんの予防・早期診断・治療・治療耐性の革新を図る上で不可欠な課題であることが明らかとなりつつある。そして、世界レベルでは、百万人規模の検体を使った研究として実施される時代を迎えている。従来コーディング領域に限られていた解読方法も全ゲノム領域に拡張されている。さらに、がん研究の分野については、腫瘍集団が極めて大きな多様性を有すること、また、正常組織においてすでに発がんにつながるクロナリティーの存在すること、また、胚細胞のバリエーションが従来考えられていたよりはるかに強くがんの発症に影響を及ぼすことが認識されるようになった。そのため、疾患リスクとなる胚細胞変異の探索などが、今後数年で進めるべき極めて重要な課題になっている。サブ課題Aは正面からこの重要な課題にとりくむものであるり、科学として大きな意義を有している。

しかし、同時に、このように増大するデータは、従来の「京」を含め現在のスーパーコンピュータの処理能力、解析理論・計算方法の限界を容易に凌駕しつつある。その一例として、Google クラウドは 700 ペタバイトであるが、2014 年に米国 Broad Institute がシーケンスしたゲノムシーケンスの量は 300 ペタバイトにもなっている。2013 年には 1 ペタバイトであったことと比較すると、1 年で 2 桁の増大になっている。バイオメディカルデータの巨大化は今後どのようにデータを維持していくかという世界的課題となっている(Bourne PE et al. Perspective: Sustaining the big-data ecosystem. *Nature*. 2015 Nov 5;527(7576):S16-7.). 2020 年にはヒトゲノムのシーケンスのコストは 1 万円以下で、1 時間。この低価格・高速化傾向はさらに進むと予想され、データ解析（スパコン）のコストが、がんの個別化・予防医療のコストの隘路となることが予想される。ポスト「京」で年間 80 億円の運用コストを仮定すると、1000 人検体/日のパフォーマンスを達成できれば、一人のデータ解析に約 2 万円、2000 人検体/日だと 1 万円となり、だれもが、がんの個別化・予防医療を享受できる技術となる。これを民間クラウドや省電力化していない安いだけのコンピュータで解析することは、非効率で、電力の非効率的利用になる。

サブ課題Aは、「京」、及びポスト「京」を用いて、これらの切迫した課題を解決するためのソフトウェアの技術的な基盤の開発を、その有効性の科学的実証とともに行うものである。これにより、ポスト「京」が、がんの根本問題の解決に寄与することは、がん研究の歴史、さらには計算機技術のがん研究への貢献という、人類の歴史において大きな社会的意義があると考えている。ポスト「京」が、この重

要な社会的・科学的課題の解決へ貢献することが強く期待される。

目標の定量化と科学的根拠の説明

以下、目標について、平成 29 年時、本格フェーズ終了時、ポスト「京」運用開始後 5 年時、ポスト「京」運用開始後 10 年時における、アウトプット成果とアウトカム成果について、定量的かつそれに科学的な意味を説明する。特に、運用開始後 10 年後については社会的なインパクト及び変化について述べる。目標を定量的に説明するため、実施内容の説明と重複する部分があることを許されたい。

現時点における技術的限界と科学的に得られる知見のバランスから、がん検体（正常細胞及びがん組織）の全ゲノムシーケンス解析データは、リード長が 100 超であり、正常組織を 30 コピー（デプス、depth という）でシーケンス、がん組織は 40 デプスでシーケンスし、これに RNA シーケンスを加えると 350 ～450GB 程度である。十分な計算資源と優れた科学的フォーカスを有し、ある程度のシーケンスのコストを得ることができるところのみが世界をリードしているといっても過言ではない。小川のグループはその顕著な一つである。1 検体当たりのデータは、本重点課題の開始時点では、シーケンス技術が順調に発展したとして、今後リード長が倍（100bp→200bp）に延伸する効果およびデプス増加が 100 以上となることや、エピジェネティックな解析データを加味して現在の 10 倍（約 5TB）となることが想定された。線形的に当てはめれば、今後は、500GB（H27）→1.4TB（H28）→2.3TB（H29）→3.2TB（H30）→4.1TB（H31）→5TB（H32）となるが、実際には、数年は 1TB 程度で推移し、ナノポア・シーケンス技術などの新技術が市場に出た段階で一気に 5TB という流れになると想定している。このことを考慮すると、「京」でのデータ解析のパフォーマンス見積もり（つまり H28 および H29）に関しては 500GB/検体、ポスト「京」でのパフォーマンス見積もりは 5TB/検体での設定としていた。しかし、H29 年 12 月の時点で、想定したほどシーケンサの性能が上がっていないために、2020 年頃のシーケンサから読み取られる塩基配列としてリード長 150bp、リード数 14 億リード(1TB)を考えている。

科学的には、現在のシーケンスデプスでは、全ゲノムシーケンスを行った場合、5%の頻度の変異ぐらゐまでしか同定できない(40 デプス×0.05=2 リードの検出により変異を同定で、シーケンスエラーとの区別がぎりぎり)。デプス 100 になると 1%の頻度の変異をわずか 1 リードで検出することになり、シーケンサのノイズとの区別の問題がより顕著となる。また、コストも大きくかかる。そのため、これまでは、全ゲノムの 1.5%にしか相当しないエクソン（タンパク質コード領域）もしくは特定の遺伝子のエクソンのみを深くシーケンスすることが主流であった。しかし、ゲノムの 70%は RNA に転写されており、いわゆるノンコーディング RNA の異常が、がんに関わっていることがわかるにつれ、これまでのエクソンのみにフォーカスした「井の中の蛙」的ながん研究から脱する必要に迫られている。これまでの一般がん研究を超えて、個々人レベルでのがんの変異と肺細胞バリエーションを同定し、がんの個別化医療・予防医療を支援するには、Broad Institute から発表された論文“Zuk O, et al. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies. *PNAS*. 2014 Jan 28;111(4):E455-64”で議論されているように、1-2%の変異・バリエーションの同定だけでも 2000 検体近いゲノムの解析が数学的に必要となる。これは 1 スタディについてであり、数十のスタディが当然のことながら想定される。因みに、国際がんゲノムコンソーシアムでは 50 以上のがん種を扱っており、1 がん種だけで数スタディがあり、その研究成果から、さらにがんは細分化されようとしている。

「京」及びポスト「京」で達成できる技術的・パフォーマンス的レベルについて説明する。平成 27 年

度までに、ポスト「京」のコーデザインのプロセスにおいて、最も計算・ストレージアクセスが激しい RNA シーケンス解析による融合遺伝子探索のパイプラインを分析し改良してきた。この分析とボトルネックの同定・改良により、H29 年度では保守的に見積もって 100 検体(500GB)/日というデータ処理のパフォーマンスを達成できる見通しである。当初 H31 年度の目標データ処理量を 1000 検体/日としていたが、上述のデータ量増加 (→1TB) を考慮すると、ポスト「京」においては、H29 年度までのパイプラインの性能向上、残り 1 年でのチューニングでの性能向上を加味すると 700 検体/日の見積もりの達成が妥当と考えられる。

以上がシーケンス技術とがんに関しての大まかな科学的知見とのトレードオフである。そのため、H29 年度、及び最終年度で達成可能と見込まれることについて、以下のように目標を設定し、ますます高速化するシーケンスに対応し、これらをフルに活用したヒト疾患の理解と克服に飛躍的に貢献する。

【目標】

1. 世界の追随を許さない大規模がんオミクスデータ解析システムの開発
2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発
3. 発がんに関連する胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発

上述のデータの説明のように定量的な目標を設定し、大規模がんオミクスデータ解析システムの開発(1)、及びがんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発(2)を、コーデザインを実施して行うことを目標とする(具体的な研究開発アプリケーションについては「(2) 実施内容」の項で説明する)。

これらの開発は、宮野と小川がこれまで研究実績を上げる中で構築されている研究システム（研究者、技術者、シーケンサ、スパコン、実験設備、ソフトウェア、試料、成果発表）のもと、アプリケーションの開発（宮野）と実験による科学的検証を連動させて行う。目標 2 の開発は目標 1 の開発をベースにして行う。目標 1 の開発の科学的意義については上述したとおりである。目標 2 の科学的意義をについて説明する。がんは単一細胞に由来する疾患で、臨床的に診断される腫瘍では一般に数兆個の単一細胞に由来する細胞集団から構成される。これらは同一の細胞のコピーではなく、ちょうど人類集団のように、集団が拡大する過程で獲得した様々な遺伝子変異の観点から高度の集団内多様性が生じている。がんがその初期にどのようなドライバー変異を獲得して、多様性をもった集団を形成するかということは、がんの発症の解明と不可分の関係にある問題で、発がんリスクの解明、早期診断、治療抵抗性や再発を考える上で、大変重要な問題であることが明らかとなってきた。このがんの起源とその後に獲得される多様性を理解するためには、単一の腫瘍および(前がんないし正常組織)の異なる空間的な部位から採取された多数の試料について、そこに生じているゲノムの異常(遺伝子変異、構造異常、ゲノムコピー数の変化など)の全てを同定した上で、変異の共通性、個別性に基いて、上記の過程を再現する数理モデル・手法を開発することが求められる。このような解析を行うためには、一般的ながん腫で認められているドライバー変異の種類の総数(がんの種類によって異なるが概ね数十個程度)に勘案して、100 部位程度から採取を行い、そこに認められる異常を全ゲノムシーケンスによって網羅的な同定することが必要である。

発がんにおける胚細胞バリエーションについては、従来、高発がん家系の連鎖解析による強い効果を有するバリエーションやゲノムワイド関連解析による弱い効果を有する頻度の高いバリエーションの解析が行われてきたが、近年中等度の効果を有する希なバリエーション(missing heritability)や遅発性の発がんに関わる強い

効果を有する希なアレルの存在が示唆されており、これらが二次的に生ずる体細胞変異とともに発がんの重要な原因となっている可能性が示唆されている。一方、こうしたバリエーションの同定については、なお、大きな家系の存在に依存している。このようなバリエーションに起因するがんは、これまで孤発生と考えられてきたがんの集団に含まれていると考えられるが、サブ課題Aでは、大規模がん集団の全ゲノムシーケンスデータの解析に基づいた新規発がん関連アレルの同定を目標とする。そのために、1) 大規模試料を対象とした高感度な胚細胞変異・構造異常の同定システムの開発と、2) これに基づいたがん関連胚細胞バリエーションの同定システムの構築を具体的な目標とする。

アウトプット成果

(a) 平成 29 年度終了時

100 検体/日（1 検体データ 500GB）を実現する多機能化・高感度化・高速化大規模がんオミクスデータ解析システムの開発が第一のアウトプットである。これにより、シーケンスのための経費を前提として、本格実施フェーズの初期検討として、食道がん 50 検体からマルチサンプリングされた試料の全エクソンないし標的シーケンスを行い、このサンプリング密度で検出される変異数に基づいて本格フェーズでの検討数を決定する。さらに、大腸がん試料 10 検体について、一症例あたり 5～10 試料のマルチサンプリングを用いて同様の解析を行う。急性骨髄性白血病については、固形腫瘍と異なる多様性解析の良いモデルであるが、採取の倫理的問題が含まれるため、死後検体の採取となるため 5 検体程度を目安として、全エクソン解析を実施する（倫理的・経費的状況が許せば、研究を 100 人規模の全ゲノムシーケンスとして拡大することが可能であり、これが実現すれば大きなインパクトのある成果が期待できる）。また、不確定ではあるが、パブリックなデータや本重点課題の連携機関からの本重点課題の経費に依存しない 100 例以上のデータの提供が進めば、研究は一層加速されと考えている。シーケンスコストの観点から、その後の研究において連携機関からの積極的協力が得られるよう、説得力のある成果を出す。同時に、「京」やポスト「京」の計算パワーを現時点では必要とはしないが、シーケンス解析とスーパーコンピュータ活用の観点から本重点課題と連携する研究課題において、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターに用意している大規模ストレージを活用して、悪性リンパ腫（全ての組織型について 500 例程度・主として全エクソンシーケンス）、2000 例の大腸がんのターゲットシーケンス、100 遺伝子＋コピー数解析に関する新技術を用いた現在の未解決の大問題であるステージ II 予後不良例の抽出、骨髄異形成症候群の骨髄移植症例のターゲットシーケンスなど、様々にシーケンス解析とスーパーコンピュータ、及び高速ストレージの有効性・必要性を現場で検証する。高感度・多機能解析システムの実現により、体細胞バリエーション解析、ノンコーディング RNA 解析、制御領域解析、RNA シーケンス解析（融合遺伝子など）、エピゲノム解析、構造異常解析（ウイルス遺伝子挿入を含む）、ITD (internal tandem duplications) 探索、がんを横断的に見ることなどが可能になり、これらの異常のがんへの関連を解明する手がかりを得る。これが第二のアウトプットである。また、(1) 食道がんをもっている患者の腫瘍組織、健常粘膜、異形成粘膜、及び、(2) 大腸健常粘膜および腫瘍組織、ないし前がん病変である潰瘍性大腸炎、(3) 急性骨髄性白血病について、マルチサンプリングを行い、そのシーケンスデータに基づいて、発がんの初期過程と多様性を理解するための理論的基盤の構築を行う。大腸がんについては、大腸粘膜組織において腸管幹細胞の支配する基本クローン単位である「クリプト」に着目し、異なる年齢層の患者から多数の単一クリプトに由

来する DNA のシーケンスを併せて実施することにより、加齢にともなって変異が蓄積する過程を捉える。また、加齢による幹細胞の変化、加齢と発がんに関する重要な知見を得る。以上の研究とパブリックドメインのデータ(open 及び control データ)から得られる数万検体の末梢血液の全エクソン解析データを用いたデータ解析により、体細胞変異および胚細胞変異の同定による多様性の解析モデルを構築するための基盤情報を得る。こうして、がんになる以前の解析も含め、がんの起源と多様性の理解についての知見を深めることが第三のアウトプットである。このプロセスは「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」のためのポスト「京」の運用方針についてのメッセージ作りに貢献することができると考えている。以上が 100 検体/日のパフォーマンスで得られる期待されるアウトプットの一端である。

1 日あたり 200 検体の胚細胞データの変異・構造異常の同定を処理可能なシステムの構築を行うとともに、30 年度以降のがん関連バリエーションの同定システムの開発に必要なリソースとなる 10000 試料(がん患者および健常一般人を含む)におけるこれらのバリエーションの同定をアウトプットとする。

(b) 本格実施フェーズ終了時

700 検体/日 (1 検体 1TB) を実現することにより高感度な大規模がんオミクスデータ解析システムの開発が第一のアウトプットである。第二のアウトプットは、がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムである。これらにより、日本人乳がん・造血器腫瘍・消化器腫瘍、4000 例の解析を始める。同時に、1000 検体/日の解析を目指す。単一腫瘍あたり約 50~100 程度のマルチサンプリングに対して全ゲノムシーケンスを実現する。これについてもシーケンスのための費用が前提であるが、技術的には可能となる。700 検体/日という制約から、試料数が決まることになる。全ゲノムシーケンスのコストも現実のスループットに影響を与えるが、新シーケンス技術が解析規模の様相を大きく変える可能性があると考えている。大規模がん患者コホートの胚細胞試料からのがん関連胚細胞バリエーションの同定を可能とする、パフォーマンスが検証された実用的なシステムの構築をアウトプットとする。

(c) ポスト「京」運用開始 5 年後

プログラムのさらなる改良及び新規アルゴリズムの開発により 2000 検体/日を実現する大規模がんオミクスデータ解析システムがポスト「京」のみならず、他の施設においても移植・導入され、がんの個別化医療・予防医療の支援基盤が確立する。また、サブ課題 A の研究がプロトタイプとなり、全国・全世界の他施設において多数腫瘍へ応用され则认为。また、シーケンスエラーが上昇する微量 DNA 由来増幅試料やホルマリン固定パラフィン包埋試料における運用が盛んになり、ゲノムビッグデータの解析の問題が深刻化し、新たな情報技術の開発が必要となる。本事業で開発したがん関連胚細胞バリエーションのシステムを運用することにより、主要な 50 がん腫について、それらの発症リスクとなる主要な胚細胞バリエーションの同定を実現する。

アウトカム成果

(a) ポスト「京」運用開始 5 年後

- ・ 50 種以上の様々ながん腫への適用により、がんの個別化医療・予防医療への医療関係者に大き

な変化が起きる。

- ・ 構築したがん関連胚細胞変異同定システムを用いて、主要ながん腫 20 種類について実際のバリエーションの同定が進むと期待される。また、これらの知見に基づいたがんの発症リスクの診断システムの構築が開始され、臨床試験を用いたその有用性の評価が開始されると期待される。

(b) ポスト「京」運用開始 10 年後

- ・ ビッグデータの活用ががん医療に取り入れられる。
- ・ ゲノムの微小変異をとらえることによるがんの早期診断の実現。
- ・ 加齢、基礎疾患における大腸発がんのリスクの予知。
- ・ 多様性にもとづく薬剤選択への応用の実現。
- ・ 個別化された高精度がん医療をスーパーコンピュータとそのデータ解析技術が支える社会が実現する。
- ・ がんだけでなく健康医療のビッグデータ活用の基盤技術として、サブ課題 A の成果が医療機関に限定されず、様々な形で社会実装される。
- ・ 主要ながん腫について、がんのリスク診断が一般的に可能となり、実際の検診、疾患の発症予測の実用化が進むと考えられる。また、これに付随して、ゲノムデータに基づくがんリスクのカウンセリングに広く利用されるようになると期待される。

(2) 実施内容

平成 28 年度は、申請していた経費の 2 割減となった。また、研究開発においてシーケンスのコストは、イルミナ社が試薬を 20%引き上げたため、解析のための試料数を減じることなく目標を達成するために、研究許可制の公的データ（TCGA、ICGC、EGA など）を活用することと、研究協力者の支援により数を確保する。さらに、海外（中国、韓国）の商用ベースのシーケンスサービスの競争が激しくなっており、シーケンスを海外に外注することによりコスト削減に対応している。

【目標】

1. 世界の追従を許さない大規模がんオミクスデータ解析システムの開発

HPCI 戦略プログラム等で開発してきた「がんのヒト全ゲノム関連データ解析パイプライン」Genomon、及びオミクスデータに基づくネットワーク解析ソフトウェア SiGN を基にして、そのデータ解析ボトルネックとポスト「京」に向けた高並列化の課題の同定と解決を実施する。既に Genomon には、次世代シーケンサデータのマッピング、エクソーム及び全ゲノムの体細胞バリエーション解析、RNA シーケンス解析（融合遺伝子探索など）、構造異常解析、ITD (internal tandem duplications)探索などの機能が設計・導入されており、コデザインのプロセスの中で「京」への移植が進行中である。この Genomon は、これまで、小川・宮野の研究融合チームによってがん研究に応用されている世界的に著名なパイプラインで、その成果は New England J Medicine, Nature, Nature Genetics, Science などのトップジャーナルに数多く発表されている実績を有するものである。コデザインは、様々な観点から最も負荷の大きい RNA シーケンスからの融合遺伝子探索の部分を用いて実施しており、目標値を設定している。

しかし、この 1 年ほどの間に、開発・利用するソフトウェアの要素技術は、シーケンス技術が急

激に発展しているため、科学的成果の目標を達成するためのソフトウェア（ゲノム、RNA シーケンス、エピゲノムなどの解析を行うためのソフトウェアパイプライン）は、シーケンス技術の発展に応じてソフトウェアを構成する要素プログラムを本質的に改定することが世界最先端のがんゲノム研究では行われるようになってきた。ただし、コデザインでは、科学的成果の目標を達成するために本質的な部分を的確に同定できており、多少のアルゴリズムの改定はあっても、最終的な評価に影響を与えるものではない。このような科学領域の特性から、現時点で稼働しているものについては詳細に説明できるものの、これからのソフトウェアに用いる技術やその仕様について現時点で確定することは世界的に重要な科学的成果を得ることにおいてあまりにもリスクが大きい。そのため、今後、進捗報告、並びにアウトリーチの中で詳細を説明していく努力をする。

H28 年度は、体細胞バリエーション解析、ノンコーディング RNA 解析、制御領域解析、RNA シーケンス解析（融合遺伝子など）、エピゲノム解析、構造異常解析（ウイルス遺伝子挿入を含む）、ITD (internal tandem duplications) 探索、体細胞変異の同定の中でネオアンチジェン及び浸潤 T 細胞における TCR レパトアの検出などの多機能化と高感度化（微小な変異・異常をデータから高感度に検出すること）技術の開発を実施し、「京」への実装を始めた。がん 500 試料の全ゲノムシーケンス及び関連するオミクス解析を目指している。その中で I/O に関する詳細設計のコデザインに寄与した。平成 29 年度は、Genomon の実装評価・高感度化を進めるとともに、並列化に関する詳細設計のコデザインに寄与する。特に複雑な変異解析(SNV、中間的 indel、CNV、ウイルス挿入)検出と実験によるバリデーションを実施し精巧チューニングをおこなう。そして、100 検体/日を高感度解析できるように開発する。H30 年度は、サブ課題 A で解析した新たな試料の解析結果を、TCGA（ゲノム、RNA の数万検体データ）、ICGC（3000 以上の検体のデータ）、TARGET などの公的データベースから約 1 万検体のデータを用いて検証する。そして、700 検体/日のさらに高感度な解析を達成する。H31 年度は、1000 検体/日を目指して効率化し、日本人の乳がん・造血器腫瘍・消化器腫瘍、4000 例の解析を開始する。SiGN は、非線形回帰を導入したベイジアンネットワークモデル推定 (SiGN-BN)、時系列データを対象とした状態空間モデル推定 (SiGN-SSM)、L1 正則化法を用いて集団のデータから個々人の薬剤感受性・耐性などに関する遺伝子ネットワークを推定する方法 (SiGN-L1)、及びそのロバスト化手法などのプログラムから構成され、既にほぼ全「京」での実行実績を有している。がんの遺伝子ネットワーク解析に応用され、肺腺がんにおける MYC モジュレータの網羅的探索による MYC の転写活性を制御する新規ノンコーディング RNA (lincRNA) MYMLR の発見や、悪性度の高い肺腺がん特異的に発現している転写因子 TTF-1 の影響下にある新規メカニズムの発見など、「京」でなければ不可能な成果の創出の実績を有している。ディープラーニング技術などを応用して RNA シーケンスから遺伝子発現量を定量化する技術ができているため、Genomon による異常解析に合わせて、システム異常をネットワークとして解析できる。H28 年度はノンコーディング RNA の機能を調べることができるよう SiGN を改良した。H29 年度から最終年度に向けては、ポスト「京」への移植を進めつつ、Genomon によって明らかにされる多様な変異がどのようにシステム異常を誘引しているかの手がかりをネットワーク解析の観点から探索し、がんの個性と時間的・空間的多様性の理解にフィードバックする。

しかしながら、平成 26 年度～平成 27 年度の調査・準備研究の中で行ったコデザインと「京」への移植とテストと調査（ファイルシステムのバグ発見、C++コンパイラのバグ発見、ノードあたり

の必要メモリが30GB以上のアプリが世界トップレベルパイプラインで使われ始めたこと)により、想定外の困難の中に現在もある状態であり、また多くの計算が capacity ベースであるため、使用する計算資源を減じることとした。H28 年度前期においては、一部を除いて大規模データ解析を「京」で開始することが難しいと判断しているが、解析パイプラインは東大医科学研究所ヒトゲノム解析センター(HGC Shirokane)では問題なく動くものができており、「京」に乗らない部分は Shirokane を使うことで補足し、科学的な問題の解決の進捗には影響がないように計画を見直した。

がん腫や試料については、「(1) 目的・意義」の中で触れているため重複説明を省略する。

2. がんの起源と集団内多様性を理解するためのシステムの開発

目標 1 で開発するシステムを用い、同一検体におけるマルチサンプリングで得られた多数試料の全ゲノム(全エクソン)等の解析を行い、そのデータを用いた n 次元 Dirichlet Model による集団内亜集団の同定技術を開発する。そのために、H28 年度は複数多部位エクソーム等の解析を実施し、数理モデルを検討した。H29 年度は、前年度の解析に基づき、集団内亜集団の同定技術を開発する。H30 年度は、実験データとシミュレーションによる理論の検討と検証を実施する。H31 年度は公開データ、及び国際共同研究により理論の改定を行い、その応用としてがんの個別化医療・予防医療へ展開を目指す。

がん腫や試料については、「(1) 目的・意義」の中で触れているため重複説明を省略する。

3. 発がんに関連する胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発

- 1) H28 年度は、目標で構築した効率的な変異同定システムを胚細胞変異に応用することにより、胚細胞に由来する効率的な点変異、構造異常の同定技術を開発した。
- 2) H29 年度から最終年度にかけては、新たに得られる、また、今後構築が進むと考えられる公的データベースのがんのゲノムシーケンスデータ、および日本人を含む複数の民族の大規模シーケンスについて、胚細胞変異・構造異常の高感度な同定を行う。
- 3) また、H30 年度からは、以下の原理にもとづくがん関連胚細胞アレルの同定システムの構築を行う。
 - ・ 既知および目標で得られる数百の体細胞ドライバー変異の標的遺伝子について、上記で同定されたバリエーションの濃縮を評価することにより責任遺伝子を同定する。
 - ・ 若年発症のがん患者に由来する胚細胞試料の全ゲノム・エクソームシーケンスから得られる胚細胞変異・構造異常について、年齢補正された一般集団の大規模データおよび高齢発症のがん患者由来のデータとの比較、および当該アレルの構造変化・発現予測等と併せて、がん関連アレルを同定する。
- 4) H31 年度は、3)で構築したシステムを様々ながん腫に適用することにより、システムのパフォーマンスの検証を実施する。

(3) 目標・期待される成果

開始後 2-5 年後をめどに解析ソフトウェアのポスト「京」上での運用と公開を開始する。遺伝学研究、疾患解明研究、実用化への大きな貢献することが期待される。特に、パーソナルゲノムシーケンス時代を迎えるにあたり、これらに技術はその実現に必要な記述基盤を与えると期待される。定量的及

び定性的な目標については、上述の目標の中に記載している。

アウトプット成果

本格実施フェーズ終了時～ポスト「京」運用開始5年後

【目標】

1. 大量の全ゲノムデータの迅速かつ高精度な解析を可能とする計算技術の開発

本格実施フェーズ終了時には、700(1TB)検体/日、検体データの内容（データが少なめの場合）によっては 1000(700GB)～2000(350GB)検体/日の効率を達成した高精度の全ゲノム解析パイプラインの構築が完成し、ポスト「京」上での運用と公開を行う。ポスト「京」上に実装するソフトウェア群はすでに多くが「京」で実装されており、その規模の拡大に比例して十分な活用ができると考えている。その一つに、非線形回帰を使ったベイジアンネットワーク推定ソフトウェア SiGN などは十分にスケールすることが示されており、Genomon だけでなく、ポスト「京」の十分な活用が期待できる。大規模シーケンス解析は、データダウンロードポリシーなど、運用上の問題がなければ、素晴らしく活用できると考えている。また、データ転送についても、本重点課題とは別途に開発をはじめており、ポスト「京」運用開始5年後までには、このシステムにより、世界を先導する成果の創出が強く期待できる。その根拠は、小川・宮野が、スーパーコンピュータを駆使したがん研究で、わずか1年ほどでブレークスルーを起こし、骨髄異形成症候群(MDS)における RNA スプライシング変異が同定されたことが挙げられる(Yoshida et al. Nature, 2011)。これは世界で初めて MDS の原因遺伝子を発見したという意義だけでなく「RNA スプライシング」という DNA から mRNA が作られるプロセスの異常が、がんの発症に関わることを示した世界で初めてのもので、がん研究の歴史に刻まれる発見となった。その後、骨髄系腫瘍におけるコヒーシン変異(Kon et al. Nature Genetics, 2013)、SETBP1 変異の同定(Makishima et al. Nature Genetics, 2013; Sakaguchi et al. Nature Genetics, 2013)、小児難治性造血器腫瘍のゲノム変異の網羅的解明(Yoshida et al. Nature Genetics, 2013)、腎臓明細胞がんの統合的分子解析(Sato et al. Nature Genetics, 2013)、副腎腺腫における PKA 遺伝子変異の解明(Sato et al. Science, 2014)、食道扁平上皮がんの網羅的ゲノム変異の解明(Lin et al. Nature Genetics, 2014)、上咽頭がんのゲノム変異の同定(Lin, et al. Nature Genetics, 2014)などがんの遺伝学的基盤の解明の研究で世界を圧倒した。しかし、これまでのデータの規模は、5 年後の現在とくらべると、データサイズの桁が3～4桁異なっており、これまでがん研究の優位性はシーケンス能力ともいえた。しかし、将来、シーケンスコストが超低価格になると見込まれる中、この規模のデータサイズの巨大化は、データ解析能力をもっているかどうか最も重要な要素であり、ポスト「京」の戦略的活用といえる。そして、このサブ課題A融合研究チームにより、ポスト「京」が十分に機能すれば、がん研究において世界を先導する成果を十分に期待できる。英国のゲノム解析の拠点である Sanger Institute を例にとれば、その運用経費の半分か、計算リソース及びバイオインフォマティクスに当てられており、それにより世界をリードし、医療・創薬などの出口を作っている。それと同様の機能をポスト「京」がもつことができるならば、その投資効果は大きいといえる。また、その成果が、クリニカルシーケンス及びそれに関連する産業を動かすという経済効果も期待できる。だれもがゲノム情報を利用できる時代の到来により、死因の上位 10 位を占める主要ながん腫について全ゲノムシーケンス/RNA シーケンス/エピゲノム解析が臨床検査としての導入・運用され、臨床成績の改善が実現さ

れ、がんの予防についての国民的理解が格段に深化し広がり、健康長寿社会への大きな貢献となる。

2. がんの起源と集団内多様性を理解するための高度な理論の開発

本格実施フェーズ終了時には、集団内亜集団の同定技術の開発とポスト「京」上での運用開始を目標とする。ポスト「京」運用開始5年後までには、個々人の患者における腫瘍集団の多様性の理解が格段に進み、また、正常組織においてすでに発がんにつながるようなクロナリティー存在の理論的理解が進み、がんの予防についての戦略構築に貢献できる。

3. 疾患に関連する胚細胞バリエーションの効率的な解析システムの開発

本格実施フェーズ終了時には、個々人における胚細胞変異の重要性の理解が大きく進む。ポスト「京」運用開始5年後までには、これらの胚細胞バリエーションの理解に基づいたがんの予防・早期介入治療の革新を図る上で活用するための基礎となる知見が集積され、さらに運用開始10年後には、これらの成果に基づいたがんの発症リスクの予測、また早期介入治療が一般化されると期待される。このことは、がんの予防やクリニカルシーケンスという大きな出口とかかわっている。既に、東京大学医科学研究所では研究所附属病院と共同で、マルチサンプリングによるがんの全ゲノム解析に基づくクリニカルシーケンスの実績があるが、医科学研究所のチームは、生命倫理を専門とする医療社会学者、遺伝カウンセラー、スーパーコンピュータのエンジニア、データ解析専門家、バイオインフォマティクスの専門家、統計数学者、臨床医師などから構成されている。将来は、このプロトタイプ研究などを事例とおして、多分野の人材が連携・協調することで、成果の創出に十分な見通しが立っている。

(4) 「京」でできていること、ポスト「京」でなければならないこと

大規模ゲノムシーケンス解析の Genomon などのパイプラインは、着実に準備ができており、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムでは順調に稼働し、全国のユーザが利用している。「京」への移植では、様々な運用上の障害や I/O の問題には直面したが、問題点が明らかになり、平成 28 年度中には移植が完了する予定である。また、コデザイン的ななかで、ソフトウェアのボトルネックを見出し、また、ポスト「京」で必要とされるハードウェアのパフォーマンスを同定している。しかし、「京」の理論的パフォーマンスは現時点のがん研究に対応できると計算されるが、がん研究が要求する世界的スピードと現実の「京」の運用スピード（ジョブ投入待、ストレージ量、I/O、利用可能なプログラミング言語の制約など）との間に乖離があり、大規模がんプロジェクトを責任をもって実行するには躊躇せざるを得なかった。しかし、これらが解決されたとしても、重要な科学的課題として「個々人のがん」を捉えるには少なくとも全ゲノム解析に基づき、1%以下の頻度の変異を網羅的に見いだすことが必須であり、その変異の全体像の解析結果はがんの個別化・予防医療の基礎として不可欠である。国際連携により主な約 50 種のがん種等について 5%程度の頻度の主要な変異は同定され、がんの変異の大まかなランドスケープは見えてきた。しかし、50 種のがんについて 1%以下の頻度の変異を同定するには、(50 種) × (2000~3000 検体) + (多数の希少がん) × (数十検体) の全ゲノム・RNA のデータ解析が必要で、想定されるポスト「京」を占有しても 50 日~150 日を要し、「京」では 5000 日かかることになる。また、2020 年にはヒトゲノムのシーケンスのコストは 1 万円以下で、1 時間以下となると想定されている。この低価格・高速化傾向はさらに進むと予想され、データ解析（スパコン）のコストが、がんの個別化・予防医療のコストの隘路となる。ポスト「京」で、たとえば年間 80 億円の電

気コストを仮定すると、1000 人検体/日のパフォーマンスだと、一人のデータ解析に約 2 万円、2000 人検体/日だと 1 万円となり、がんの個別化・予防医療を享受できる時代の実現に貢献できる。しかし、現在の「京」のコストではその実用化は限定的にならざるをえない。

「京」での遺伝子ネットワーク解析ソフトウェア SiGN については完璧の状態であり、さらに画期的な改良がくわえられ、既に「京」に実装されている。ポスト「京」においても問題なく拡張できると考えている。SiGN を用いて世界最大規模の網羅的がんの薬剤感受性・耐性遺伝子ネットワーク解析を行い、薬剤耐性・感受性を予測する方法を構築し、薬剤に関して、がんの 個別化医療及び創薬基盤のひとつを構築した。この研究では約 700 の試料と約 100 の化合物（抗がん剤、及びその候補）に対する遺伝子発現データを解析し、約 100 万ノード時間かけて、個々人に対する感受性予測法を構築した（Park et al. PLoS ONE 2014）。これは、Garnett et al. (Nature 2012)を超える予測精度を達成した。「京」でなければできなかった成果といえる。しかし、がんの生体時空間的多様性と候補薬剤の数を考えれば、試料数を 1000~3000 に増やし、候補薬剤の数を一桁増やすだけで、2,000 万ノード時間が必要となる。これはもう「京」の世界ではないが、ポスト「京」の時代にはこうした挑戦が現実に現れてくる。

（５）実施体制

宮野悟（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター）が、大規模がんデータ解析環境の構築とデータ解析を行う。小川誠司（京都大学大学院医学研究科）は、サンプル収集と次世代シーケンサをフル稼働させ、がんの根本問題の解明に従事する。開発は両者が融合して行う。また、宮野も HiSeq2500, MiSeq, 業務委託でシーケンスを実施する。小川と宮野は、小川の研究業績からもわかるが、極めて緊密な共同研究台性を構築し、圧倒的成果をだしてきた実績がある（以下参照）。データ解析法及びシーケンス技術の開発は、宮野と小川の極めて密着した共同作業で実施されてきた。そのいくつかを挙げる。

Myelodysplastic syndromes (Nature, 2011), Other myeloid neoplasms (Nature Genet, 2013), Angioimmunoblastic T cell lymphoma (Nature Genet, 2014), Adult T cell lymphoma (Nature Genet, 2015), Down syndrome related myeloid neoplasms (Nature Genet, 2013), Clear cell renal carcinoma (Nature Genet, 2013), Squamous cell carcinoma of esophagus (Nature Genet, 2014), Pharyngeal cancer (Nature Genet, 2014), Adrenal adenoma (Science, 2014), Lower grade gliomas (Nature Genet, 2015), Rhabdomyosarcoma (Nat Commun. 2015), Evolution of Aplastic Anemia to MDS (N Engl J Med. 2015).

ELSI(Ethical, Legal, and Social Implications)は東京大学医科学研究所の武藤香織教授（ヒトゲノム解析センター公共政策分野）の協力を得て対応する。分担・協力機関から研究員等を受け入れスーパーコンピュータを使ったがんのシステム生物学的解析法やシーケンスデータ解析方のジョブトレーニングを実施し、多能な人材の育成も同時に行う。協力機関にはがんサンプルの収集を依頼し、小川・宮野と一体となって共同で解析を行う。ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムも活用する。クリニカルシーケンスの出口も既に東京大学医科学研究所に既に用意され稼働しており、IMB Watson Genomic Analytics（現在は Watson for Genomics に改称）も 2015 年 7 月に導入されている。京都大学も準備している。以下にサブ課題 A の実施体制図を付ける。

また、サブ課題Aで開発されるシステムは、サブ課題Cとの連携で利用することは前述のとおりであり、これは、重点課題推進WGからのコメント（平成 27 年 12 月拝受）において連携推進についてのコメントに対応したものである。

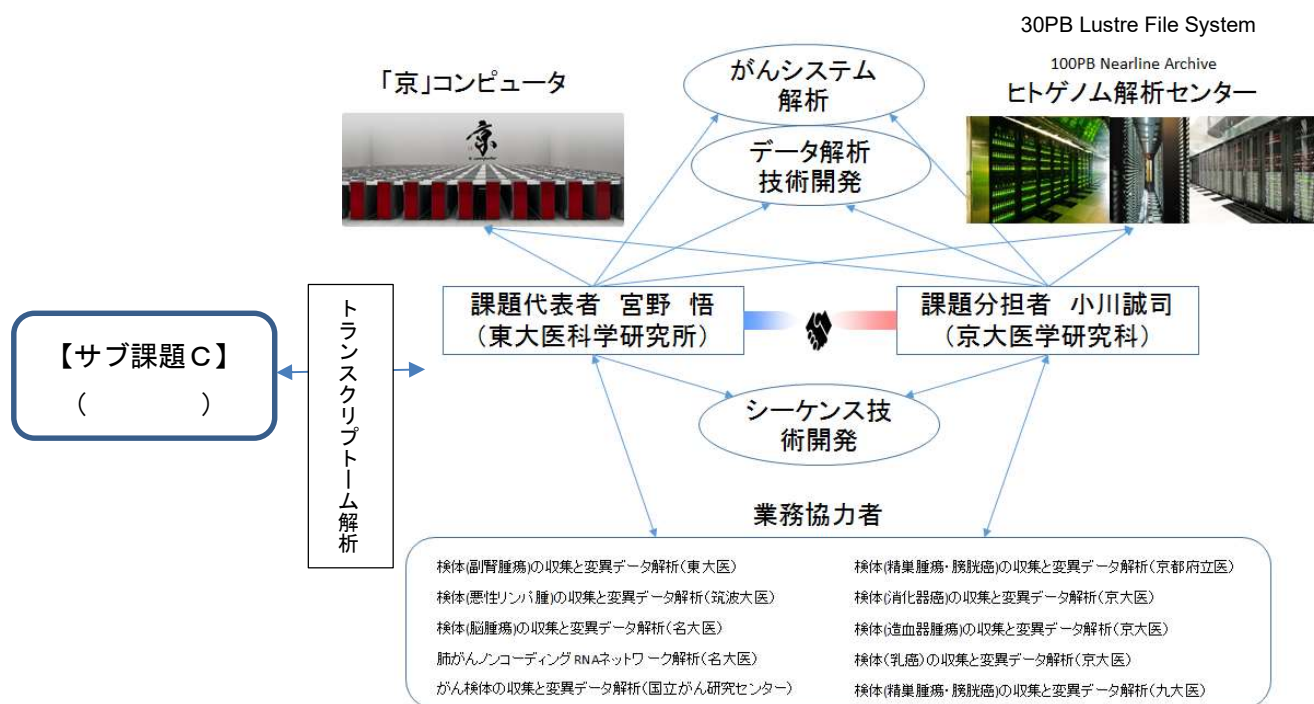


図 2-1. サブ課題A 実施体制

2-2. サブ課題B. データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援

(1) 目的・意義

MRI や X 線 CT、超音波エコーなど、非侵襲的に生体内の観察を可能にする計測技術の発展は、医療に大きな進歩をもたらしてきた。一方、計算科学の発展により、生体分子や細胞から組織、臓器、個体に至る様々な階層での力学現象の解析が可能となり、生物学や生命科学と物理学との距離が近づきつつある。こうした物理的側面からの生体現象の理解を医療に応用することがバイオメカニクスの役割であるが、エビデンスを重視する医療では計測に重点が置かれ、医療現場では物理モデルを使った工学的解析手法が十分に活用されていないのが現状である。計測機器が進歩して得られる情報量が増大するほど、また、対象となる現象が複雑になるほど、高度な診断や治療には、観察される生体現象そのものの理解と膨大な計測結果の分析が要求されるが、それを支援する医療工学技術はまだ確立していない。

本サブ課題では、ポスト「京」を活用した大規模物理シミュレーションと生体計測データとを様々なレベルで同化・融合させることにより、実測データを重視する医療に受け入れられる計算機シミュレータを開発し、患者個別の生体情報に基づいた個別化医療支援の基盤技術を確立することを目的とする。データ同化生体シミュレーションで得られる物理情報を医療に提供することにより、生体機能を定量的に評価し、健康長寿社会を支える高度な診断や治療、予防・予測を実現するための計算科学に立脚した新しい医療工学技術が創成されることが期待できる。

(2) 実施内容

重点課題推進WGからのコメント（平成 27 年 12 月拝受）、及び第 5 回重点課題推進WGからの追加コメント（平成 28 年 2 月 2 日拝受）、並びに経費と計算資源量の情報を受けて、3つの目標に絞り、サブ課題実施者の任務を明確にした。3番目の目標は、1及び2の達成後に実施する。

【目標】

生命維持機能の中核となる血液循環系と、高齢化社会における QOL の維持に欠かせない身体運動機能を担う神経-筋骨格系および構音機能を担う口腔系に対し、「京」で開発されてきたボクセルベースの大規模数値流体構造解析技術や大規模ネットワーク解析技術を基盤として、患者個別の生体情報と物理の原理に基づいた生体シミュレータを開発する。各シミュレータにおいて、実測される医用画像、血流速度、筋骨格運動、音響スペクトル、ライブセルイメージングなどの *in vivo* 生体計測データとシミュレーションを融合させるデータ同化手法を取り入れ、患者個別の生体情報に基づくシミュレーションを実行し、診断や治療に有効な物理情報を提供できるようにする。これにより計算科学に立脚した個別化医療支援の基盤技術を確立する。

1. 循環器系個別化医療支援に向けたデータ同化シミュレータの開発（大阪大学・和田グループ、松田グループ、東京大学・高木グループ）

循環器系疾患は、悪性腫瘍と並んで主たる死因の一つである。特に、脳梗塞や脳出血をはじめとした脳血管障害は死に至らない場合でも、運動機能障害や発話機能障害などの重篤な後遺症を残すことが多く、疾患の早期発見、早期治療さらには低侵襲で安全な治療に向けて、病態や機能障害の程度を正確に把握することができるシミュレーションツールの開発が期待されている。本研究では、「京」向けに開発されてきたソフトウェアをさらに拡充し、より多様な病態や生体機能評価に適用可能なエクサスケールのシミュレーションツールおよび計測データとの同化手法を開発する。

大阪大学・和田グループでは、脳血管障害や脳機能障害の解析プラットフォームとなる全脳循環代謝シミュレータを開発する。動物実験および医用画像で得られた解剖学的データに基づき、実形状と数理モデリング手法を組み合わせることで、1テラ規模のボクセルからなるマウス脳およびヒト脳の実形状全脳血管モデルを構築する。全脳血管を対象とする大規模血流・物質輸送解析には、高木グループが開発してきた流体構造連成手法（ZZ-EFSI）をポスト「京」用にチューニングして使用する。主要脳血管においては、変分法により位相コントラスト MRI により計測される血流速度データと同化させるイメージベーストデータ同化シミュレーション手法を開発する。統計的分析が可能な症例数の脳動脈瘤血管の患者個別の医用画像データに基づく血流解析を実施し、血行力学因子に基づく脳動脈瘤の診断や予後予測、治療効果の定量化に活用できる血流ダイナミクスに基づく物理情報を医療に提供し、その有効性を検証する。さらに、高木グループが開発する循環統合シミュレータと全脳循環代謝シミュレータとを連立させ、脳梗塞や脳出血が発生した場合の脳全体の血流動態に及ぼす影響を再現する。

大阪大学・松田グループでは、血管中の細胞の動態を非侵襲で長時間観察できる蛍光顕微鏡で得られる膨大な時系列画像データの処理を可能とする大規模データ解析技術を開発する。「京」で開発したゲノム情報に基づく大規模分子ネットワーク解析ソフトウェア BENIGN により細胞の状態変化過程を解明した成果をもとに、和田グループが開発するデータ同化手法や高木グループが開発するマルチ

フィジックスシミュレータを組み合わせることにより、血栓の形成や炎症に関連する動脈硬化等の循環器系疾患の機構解明で重要な微小循環における血球細胞の動態解析を行う。ここでの大規模画像解析技術は CT や MRI で計測される医用動画像解析にも応用することができ、上述の循環器系個別化医療支援のためのデータ同化血流シミュレーションに必要な情報を提供する。

2. 個別生体機能評価のためのデータ同化シミュレータの開発(大阪大学・野村グループ、玉川グループ、東京大学・高木グループ)

脳神経系は、身体機械力学系としての筋骨格系の動特性を巧みに利用することで、しなやかさ（柔軟性）を保ちながらも安定性の高い身体運動を達成している。したがって、脳神経と身体機械力学系、および外界が相互作用の結果として実現されるヒト運動制御において、上位運動脳の役割、あるいは脳疾患に起因する運動機能の障害の機序を明らかにするためには、脊髄神経と身体機械力学系の精緻な数値モデルの構築が不可欠である。大阪大学・野村グループでは、「京」で開発してきた神経系-筋骨格系統合シミュレータを発展させ、上位運動脳（大脳皮質・基底核・小脳・視床・脳幹）の制御対象としての超大規模脊髄神経・筋骨格系モデルを開発し、ヒト脳による運動制御（特に立位姿勢および二足歩行運動の安定化制御）メカニズムおよび神経疾患に起因する運動障害の発現メカニズムの解明に資する大規模計算ニューロメカニクス研究の基盤プラットフォームを開発する。具体的には、高木グループと連携し、HPCI 戦略プログラム 分野 1（課題 3）で開発された X 線 CT および MRI を用いた静的身体幾何学モデルに対して、3 次元身体運動計測データと筋活動計測データを付加し、データ同化技術を適用することで、運動に関わる多数の筋群に対する上位運動脳による神経制御信号の推定（逆動力学神経ネットワーク同定）を可能にする精緻な脊髄神経・筋骨格系モデルを構築する。さらに、パーキンソン病患者の立位姿勢および歩行に対して開発した数値モデルを当てはめ、運動計測に基づく神経制御信号の逆推定を行う。

口腔系において、構音障害が生じる原因には、高次脳機能と運動単位、器質的な構音関連筋群の障害とそれらの相互作用があると予想されるが、構音によって生じる発音に関しては、気流の乱れによって発生する物理現象として捉えることができる。気流の乱れは、口腔形状の微細な違いによっても大きく様相が変化する。どの程度乱れが変化すれば発生する音に影響するのか、またその変化は人が知覚できる程度であるのか等については、歯科治療において重要な情報となるが、それを評価する方法は確立されていない。大阪大学・玉川グループでは、重点課題 8（代表：加藤千幸教授）と連携し、口腔実形状に基づく流体音響シミュレータを開発し、歯科治療における構音機能評価を行う。これにより、構音時の気流の乱れの様式と、それにより発生する音源の特徴、および音源から発生する音波の伝播と口腔・気道形状によって変化する共鳴特性を明らかにする。また、大阪大学歯学部附属病院医療情報室の協力を得て、安静時の医用画像数十例と構音機能時の教師画像から標準的な構音時の声道形状を算出し、疾患特有の解剖学的形状が構音に及ぼす影響について体系化し、構音障害等の顎口腔機能疾患の治療において提案手法の有効性を検証する。

3. 全脳循環シミュレータの開発とその応用（大阪大学・和田グループ）

全脳循環代謝シミュレータを、脳循環系と脳神経系による血流調節機能を統合した全脳神経循環統合シミュレータへと拡張し、シミュレーションで得られた全脳血管の血流代謝動態から fMRI で得ら

れる脳機能画像を再現する。これにより、身体運動時や発話時に得られる脳機能画像とのデータ同化から脳神経活動を推定する。また、アルツハイマー病や精神疾患における脳神経活動と脳微小循環血流との関係や、虚血性脳血管障害時の微小循環の応答、血液脳関門へのドラッグデリバリーを調べ、これら脳疾患患者への個別化医療支援を図る。サブ課題Bの全員が共同して実施する。

【改善点】

- ◎ 平成 29 年 11 月に示された中間評価後の指摘に従い、平成 30 年度以降は、これまでに開発してきたデータ同化手法および大規模計算手法などの要素技術を活用し、全脳の血流及び代謝を再現する全脳循環代謝シミュレータの開発と個別化医療支援への応用に重点を置いてプロジェクトを推進する。

そのため、上記 3 つの実施内容を以下の 2 つの項目に集約し、大阪大学・和田グループが拠点となって実施する。個々の小項目の内容は上述した通りである。

1. 全脳循環代謝シミュレータの開発と高度個別化医療支援への応用

- ・全脳血管モデルの構築と大規模ボクセル型シミュレータの開発
- ・脳微小循環シミュレータおよびその関連計測技術の開発
- ・脳血流データ同化手法の開発
- ・脳循環系個別化医療支援技術の開発

2. 脳機能障害に関わる個別化医療支援のための大規模生体シミュレータ開発

- ・神経系-筋骨格系統合シミュレータの開発
- ・個別化口腔機能治療支援に向けた発話シミュレータの開発

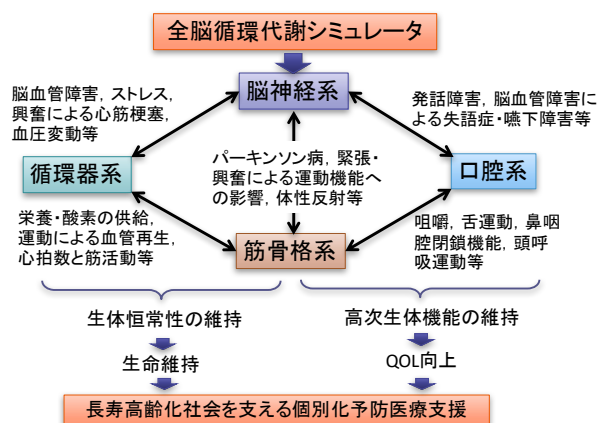


図 2-2. サブ課題B内のテーマの関連性

(3) 目標・期待される成果

【目標】

エクサスケールの大規模生体シミュレータを開発し、医用画像や生体計測データと融合・同化させることにより、患者個別の生体情報に基づいた医療支援技術を確立する。

循環器系個別化医療支援に向けたデータ同化シミュレータの開発では、人命に関わる虚血性心疾患や脳血管障害の診断や治療の支援を目指す。循環統合シミュレータでは、0D-1D に簡略化した血管モデルと患者個別の画像データを基にした 3 次元血管モデルを接続し、大域的に決定される生理的条件下で、

心臓や脳で局所的に発生する循環器障害を評価できるようにする。虚血性心疾患に関してはサブ課題Cとの連携を図る。脳血管障害の治療支援としては、脳動脈瘤のコイル塞栓術を取り上げ、コイル挿入による塞栓の形成過程を再現することで、患者個別の最適なコイル挿入条件を提示する。全脳循環代謝シミュレータでは、 10^{12} （マウス脳）～ 10^{15} （ヒト）ボクセル要素の計算モデルにより、直径 5 μ m 程度の毛細血管から数 mm の脳動脈までの血管網内の 3 次元血流動態を再現する。また、循環統合シミュレータと連立させ、脳梗塞や脳出血が発生した場合の脳全体の血流動態に及ぼす影響を再現することにより、脳機能障害を評価・予測するシステムの構築を目指す。

個別生体機能評価のためのデータ同化シミュレータの開発では、脳神経筋骨格系の運動機能障害と口腔系における構音機能障害を取り上げ、患者個別のデータに基づく診断や治療の支援を目指す。

脳神経系-筋骨格系統合シミュレータでは、歩行に必要な 20 個の筋と各筋あたり 3000 個の運動、感覚、介在ニューロンをモデルに取り込めるようにし、逆動力学解析により神経ネットワークを同定する。開発するシミュレータは、パーキンソン病等の中枢神経疾患に起因する運動障害の定量診断および定量的薬効評価を可能にし、先端医療の推進に貢献する。口腔流体音響シミュレータでは、 10^9 ～ 10^{12} 要素を用いた大規模流体音響シミュレーションにより歯茎摩擦音を再現する。これらのシミュレータを用いて、数十例の循環障害、運動機能障害、口腔発話機能障害等の患者個別のデータに基づいたシミュレーションを行い、機能障害を発現するメカニズムの解明にせまるとともに、診断や治療、予防・予測に有効な物理情報の医療への提供を目指す。

また、全脳循環代謝シミュレータを拡張し、脳神経科学と脳循環ダイナミクスを結びつける研究プラットフォームを提供し、個別化医療への適用を図る。

以上により、従来の医療情報に加え、生体シミュレータが提供する物理原理に基づいた情報を医療に提供し、患者の生命維持から QOL の維持に関わる生体機能を定量的に正しく評価し、高度な診断や治療、予防・予測を実現するための計算科学に立脚した個別化医療支援技術を確立する。

アウトプット成果

(a) 平成 29 年度終了時まで

ポスト「京」でのより大規模な計算に向けて、複雑な形状、現象の階層性などで重要となる時間方向の多重スケール性について適切なモデル化を行なうことで、「京」レベルでの並列計算において十分なスケーラビリティが保証できる計算手法が構築される。これにより、各種シミュレータ（全脳循環代謝シミュレータ、循環統合シミュレータ、脳神経系-筋骨格系統合シミュレータ、口腔流体音響シミュレータ）の計算モデルおよびプログラムが完成し、標準データに基づく正常な生理機能を再現するシミュレーションが可能となる。また、全脳循環代謝シミュレータを開発した後の平成 30 年度より開始する。

(b) 本格実施フェーズ終了時まで

(a)で開発したシミュレータにデータ同化手法を導入することにより、脳動脈瘤や動脈硬化による循環障害、パーキンソン病などの運動機能障害、顎口腔機能疾患による構音障害の患者個別の医用画像および生体計測データに基づくシミュレーションが可能となる。各病態と正常な状態を比較することで、機能障害を引き起こすメカニズムの解明が進み、個別化医療支援に有効な物理情報が提供できる

ようになる。さらに、大学病院や関連学会の協力を得て、開発した各種シミュレータや医用データとの同化技術に関連研究者に研究用プラットフォームとして公開することで、シミュレータの妥当性や有効性を幅広く検証できるようになる。

(c) ポスト「京」運用開始5年後まで

本研究で開発されたソフトウェアにより設計された医療機器および提案された新たな診断法・治療法が実際の医療現場で利用されるようになる。また、データ同化シミュレータを用いた各症例の解析結果が蓄積され、従来の医療における計測によるエビデンスデータに加え、シミュレーションで得られる物理的情報を含めた医療統合データベースが整備され、個別化医療支援に活用できるようになる。全脳神経循環統合シミュレータを開発することにより、脳微小循環の血流動態や血液脳関門における薬剤輸送動態が明らかとなる。全脳神経循環統合シミュレータを活用した脳疾患患者への個別化医療支援が進む。

アウトカム成果

(a) 運用開始5年後まで

開発したシミュレータで解析した結果を収集・分析し、データ同化シミュレーションで得られる物理的情報や観察される現象の物理的理解が、患者個別の病態や機能の診断、治療支援に貢献できることが実証できれば、計測によるエビデンスを重視してきたこれまでの医療に変革をもたらし、物理原理に基づくシミュレーション解析が臨床現場にも普及することが期待される。これにより、画像計測などにより得られる大規模な医用データを有効に活用する個別化医療支援が実現できる。脳神経科学と脳循環ダイナミクスを結びつける研究プラットフォームが提供され、脳科学研究との連携が進む。

(b) 運用開始10年後まで

計算科学に立脚した医療支援アプローチが普及し、統計学的分析が可能なレベルの症例数の患者データを収集することができるようになれば、生体が有する確率論的要素と物理現象としての決定論的要素を考慮した高度な個別化医療支援技術が確立する。また、サブ課題Aの研究成果を受けて、計測と物理に基づいた統合医療データベースに患者の遺伝情報を組み合わせることにより、さらに個別化医療支援の精度を高め、病態の進行予測や治療後の予後予測を可能にする予測医学創成につながる。現在、国内外で進められている革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明の成果を活用することにより、全脳神経循環シミュレータを用いた脳科学研究が飛躍的に発展することが期待される。

(4) 「京」でできていること、ポスト「京」でなければできないこと

本サブ課題で開発するシミュレータは、1億自由度以上の時間発展を扱う物理現象を扱う大規模計算であり、「京」およびポスト「京」クラスの計算機が必要となる。また、「京」では順問題シミュレーションを扱ってきたが、データ同化のためには逆問題のアプローチとなるので、ポスト「京」の計算性能が必要となる。具体的には、全脳循環代謝シミュレータでは、ポスト「京」を使用することにより毛細血管レベルの空間分解能まで表現できると見積られる。ライブイメージング解析では、829万画像計算のために「京」ユーザが利用できるフルノード（82,944 ノード x8 コア）を使って約41分（0.683時間）

を要した。今回の 512x512 画素の場合、本来 3 次元である血管を 2 次元平面に投影したとき、対象とする生物学的現象（炎症）の進行を観察するために少なくとも 1 週間程度必要であるため画像数は約 2.2 倍となる。つまり、約 1,814 万画像の解析が必要であるため、「京」フルノードを使うならば、約 1.5 時間（0.683x1814 万/829 万）かかることになる。しかし未だ、血管壁までの奥行き方向も十分に考慮した 3 次元処理に必要な拡張処理と、内径の異なるすべての血管をカバーするための解像度向上が不十分である。そこで新たに見積もった脳内血管平均長に基づいて、3 次元拡張に必要なマッチング数（約 2300）を見積もり、画素数最小値も見積もった。これらの 3 次元拡張と解像度向上を実現しようとする、「京」フルノードを使っても約 8,000 時間（1.5x2.3x2300）となり非現実的であるが、ポスト「京」でやると約 80 時間に短縮される。脳梗塞や心筋梗塞の原因となる血小板粘着から血栓生成、血管閉塞に至る血栓症に関しては、「京」を用いることにより、個々の血小板や赤血球の変形流動を扱い、血小板内外および膜表面の生化学反応を取り入れて血小板の損傷血管壁への粘着現象の再現が可能となった。ポスト「京」では、実際の患者ごとの医用画像データに基づいたシミュレーションが可能となる。また、すでに「京」向けに開発を終えている超音波治療シミュレータを、ポスト「京」向けに開発される血流シミュレータと連成させ、血流に伴う冷却効果なども取り入れた治療予測シミュレーションが可能となり、腫瘍焼灼までの時間予測が精度良く行われるようになる。神経系-筋骨格系統合シミュレータは HPCI 戦略プログラム 分野 1 で「京」向けに開発されたものであるが、3 次元身体運動計測データと筋活動計測データ、および超音波画像を用いた運動中の筋・腱ボリュームおよび筋線維・腱の変形動態計測データを付加して、データ同化を行うためにはポスト「京」が必要となる。口腔流体音響シミュレーションでは、音源となる口腔内の乱流を高精度に再現するためには 10 億メッシュ以上の流体計算が必要となり、「京」で実績のある FFB を利用する予定であるが、さらに患者個別の口腔形状に基づいた解析を複数例行うためにはポスト「京」が必要となる。

（５）実施体制

サブ課題B「データ同化生体シミュレーションによる個別化医療支援」実施体制

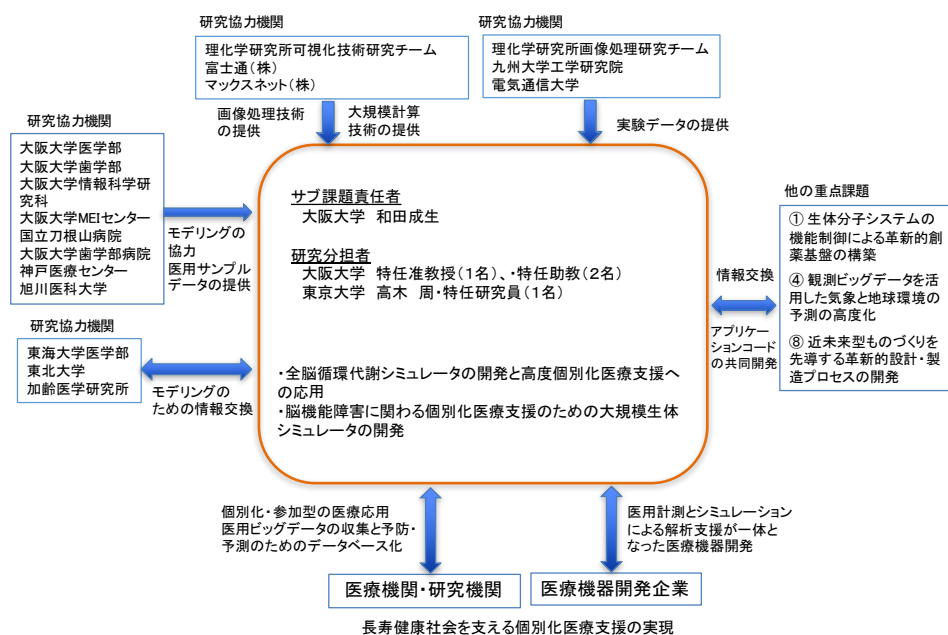


図 2－3．サブ課題Bの新実施体制

サブ課題Bは、医歯学、工学、情報学の研究者が連携して研究に取り組む。分担研究者はいずれも GCOE プログラムや HPCI 戦略プログラムにおいて、計算機シミュレーションをベースとした医工連携研究に実績があり、本大型プロジェクト推進のノウハウを有している。本事業が目指す個別化医療支援の基盤となるモデルや手法、アプリケーションの開発は大学の分担研究機関で行い、その医療への応用を医療機関（分担機関・協力機関）で検証できる体制が整っている。また、全国の医療機関や医療機器企業とも連携し、新しい医療機器の開発や医療支援の展開を図る。サブ課題責任者は計算バイオメカニクスを専門とし、本プロジェクトに協力する多くの医歯学者と共同研究を推進してきた実績があり、医工にまたがる本課題全体を総括できる立場にある。

2-3. サブ課題C. 心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合による基礎医学と臨床医学の架橋

(1) 目的・意義

タンパク機能（遺伝子）の変化が最終的に臓器レベルにどのような変化を及ぼすかを物理的に解明・予測することができれば、その応用は無限に広がる。ポスト「京」のパワーを活かし、本研究では、世界で初めて心臓シミュレーションと分子シミュレーションを融合させた真のマルチスケールシミュレーションを実現する。これにより計算科学の歴史に新たなマイルストーンを築くと共に、現実の医療・創薬にブレークスルーをもたらす。

具体的には次の2つの目標を設定する。

【目標】

1. 心臓病、特に「心不全」の根本的解明と最適治療を可能とするマルチスケール心臓シミュレータの開発を目的とする。心不全は先天性および高血圧、虚血性心疾患、心筋疾患などの後天性の異常からもたらされる心臓への過剰な機械的負荷が各細胞内の分子ネットワークの変化をもたらす結果、細胞および心臓の機能・形態変化を更に悪化させるという「ミクロとマクロの相互作用による負のスパイラル」をその本態とする。このため細胞内の収縮タンパクの研究と臓器個体レベルの研究を融合させ、ミクロのメカニクスをマクロのメカニクスと関連させて定量的に扱うことが病態を理解し効果的な治療法を開発するために必須となる。具体的には分子シミュレーションと心臓シミュレーションを連成し、分子レベルの動態がマクロの運動に反映され、更にマクロの運動から強制されるミクロの環境が分子シミュレーションの境界条件となる、という世界でも例を見ないシミュレーション技術の構築が要求される。このような研究を唯一可能とするのがマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ **UT-Heart** であり、その推進は今年度制定された健康・医療戦略推進法に基づく「医療分野研究開発推進計画の(4) ICTに関する取組」にも明記されている。モデル化は心不全研究において得られた遺伝子レベルの変化、発現調節、細胞内情報ネットワークに関する膨大な情報、臨床情報を効果的に取り入れて推進する。
2. 目標1は分子レベルの力学と心臓のポンプ機能の関係に焦点を当てたものであるが、同様の技術を致死性不整脈の病態解明と予防・治療に対して適用する。イオンチャネルの機能変化と心臓の不整脈を結び付ける **UT-Heart** の技術は既に完成し、ちょうどパッチクランプ実験と組み合わせたハイブリッドシステムとして創薬における心毒性スクリーニングへの応用を報告した論文が国際的反響を呼んだところである（**UT-Heart チーム・エーザイ・東京医科歯科大共著, Science Advances, 2015**）。この

目標では重点課題1において進められるイオンチャネルの分子シミュレーションと UT-Heart を融合することで、実験を全く必要とせず候補物質の分子構造と遺伝子情報のみから不整脈のリスク評価を可能とするシステムの開発を目指す。ただし開発段階においては、検証実験と並行し従来の薬理実験と補完関係を築くことで、創薬過程の効率化・高度化に資する成果も挙げて行く。

本研究開発は創薬過程における副作用スクリーニングに革新をもたらす日本の創薬産業の国際競争力強化に寄与するだけでなく、不整脈の病態解明を通じて効果的な予防・治療法の開発にも貢献できる。

(2) 実施内容

1. 本事業では特に重要な心筋細胞内のサルコメア構造に焦点を絞り研究を進める。サルコメアは収縮の単位構造であるが、近年心臓に加えられた機械的な刺激のセンサーとして働くことが分子レベルで次々と明らかになってきた。「京」を用いた UT-Heart プロジェクトでは、サルコメアを構成するミクロな収縮タンパクのレベルからマクロな心臓の拍動までを繋ぐマルチスケールシミュレーション技術を既に完成している。このマイクロモデルにおいては、アーム部がばねで表されたミオシンヘッドの一つひとつに ATP が結合し加水分解することによりアクチンフィラメントとの間に確率的な結合と解離そして首振り運動を行う力学系が統計力学の法則に基づき定義され、モンテカルロ法により各クロスブリッジの発生力ひいてはサルコメアの収縮力が計算されている。ポスト「京」においてはこれを更に発展させ、粗視化した分子モデルから構成される3次元サルコメアモデルを開発し、マクロ（臨床）で観察・測定される負荷がどのように分子レベルに伝達され細胞内信号伝達系を活性化するか、その結果マクロレベルではどのような病態が引き起こされるかに関するメカニズムを解明する（*in silico*でのみ可能なヒト遺伝子改変実験と言える）。心臓シミュレータの開発・統合は UT-Heart 研究所が責任を持って行うが、粗視化（アミノ酸分解能）分子モデルの開発については CafeMol で実績のある京都大学高田研究室の協力を得て行う。さらにサルコメアの生物学的医学的詳細については、当分野の第一人者、理化学研究所生命システム研究センター長柳田、東京大学理学部茅グループ並びにアリゾナ大学の Prof. H. Granzier がデータ提供と実験的検証の面で協力する。また、国立循環器病研究センター研究所・杉町 勝部長と同病院・植田初江部長がトランスクリプトーム解析の為に心臓病理標本提供で協力する。トランスクリプトーム解析はサブ課題間の連携により宮野教授（サブ課題A）が実施する。一方、マクロの患者情報に基づく個別心臓モデル作成は既に合計 20 以上の症例について共同研究の実績がある永井学長をヘッドとする自治医科大学循環器内科および小児心臓外科の第一人者・佐野教授（岡山大学心臓外科より自治医科大学へ異動）より臨床情報提供を得て行うと共にその妥当性につき共同で検証を行う。これにより厚生労働省の認可を見据えた臨床応用を進める。
2. 心筋の電位依存性イオンチャネルの分子モデルを用いて、膜電位変化による電位センサードメインの構造変化を分子シミュレーションに基づいて予測し、さらに構造変化の最小自由エネルギー経路に沿った遷移速度を求めることで、UT-Heart におけるイオンチャネル開閉のマルコフ状態モデルを、分子シミュレーションに基づいたモデルに更新する。並行して候補化合物とイオンチャネル粗視化モデルとの結合シミュレーション結果から、結合・解離速度定数を計算することで UT-Heart による催不整脈性の予測を行う。以上により創薬過程における心毒性スクリーニングが細胞薬理実験を全く行

わずに可能となるため大幅なコスト、時間の削減をもたらす。なお開発段階では、検証実験と並行し従来の薬理実験と補完関係を築くことで、現在の創薬過程の効率化・高度化を図る。分子シミュレーションで実績のある東京大学寺田研究室が重点課題1においてイオンチャネルの分子シミュレーションを担当し、UT-Heart 研究チームが心臓シミュレータの連成部の開発を担当することで、両重点課題のシナジーが発揮され実用システムが完成する。さらに本事業の成果は、遺伝子変異に基づく個人差をモデル上で再現することによるテーラーメイド不整脈リスク評価システムに発展させることが可能であり、ひいてはポスト「京」のパワーを活かしたバーチャル臨床試験（個体差を再現した仮想集団に対する投薬試験）にも結びつくものである。遺伝子情報と不整脈発生の関係については東京医科歯科大学の古川教授、安全性薬理については東大特任教授澤田博士（元エーザイ(株)）、関野博士（元国立食品医薬品研究所）の協力を得て実用化を加速する。

(3) 目標・期待される成果

世界初の分子シミュレーションと臓器シミュレーションを連成させたマルチスケール心臓シミュレータを完成し、重症例では5年生存率50%以下とされる心不全患者の予後改善を目標とする。そして、創薬の効率化、成功率向上によって費用・時間を削減し日本の新薬開発を強化する。

アウトプット成果

(a) 平成29年度終了時

臨床で診断・評価される心臓の過負荷状態においてサルコメア内の分子にどのような変形が生じるか、さらに負荷の軽減がどのような効果をもたらすかを解析する為の試験的な小型化モデル（小規模な分子・心筋構造体連成モデル）を作成する。また具体的疾患・治療としては、(1)伝導障害を伴う心不全とそれに対する心臓再同期療法の効果、(2)先天性心疾患の代表的症例についての術前・術後の状態、等を対象として調査し、基礎医学研究に基づくリモデリング理論の導入のための資料を準備する。膜電位に依存し開閉するイオンチャネル分子シミュレーションモデルを完成し、これに基づくチャネル開閉の確率過程を用いた UT-Heart による心臓興奮伝播シミュレーションを実現する。

(b) 本格実施フェーズ終了時

ヒトの個別心臓モデルにおいて、上記の対象疾患(1)、(2)等について治療による慢性期の変化を予測できるシミュレーションシステムを完成する。更にポスト「京」始動後の本格的検証に備え、臨床データを整備すると共に(1)、(2)各10症例程度の個別心臓モデルを準備する。イオンチャネルへ薬剤が結合解離する分子シミュレーションモデルを完成し、薬の副作用による不整脈発生を再現できるヒト心臓シミュレーションシステムを完成する。その時点までに利用可能な計算機の能力の範囲でシミュレーションを実施し、報告されている薬理効果と比較する。ポスト「京」始動に備え、仮想臨床試験の為の心臓モデル群を準備すると共に製薬企業（エーザイ）と協同して候補化合物の選定を終える。

(c) ポスト「京」運用開始5年後

さらに多数の症例について検証を進めることで、少なくとも(1)、(2)の疾患については、最適な

治療法を見出すことが可能な多階層間における因果関係、予後の関係につき医学的・生理学的な結論を得る。検証は終了し、候補化合物の粗視化モデル作成・イオンチャネルに対する親和性評価等の解析自動化が進められる。またクラウド的システムによる製薬企業の試験的利用サービスが開始される。

アウトカム成果

(a) ポスト「京」運用開始 5 年後

複数の選択肢の中から長期予後予測に基づく個別最適治療法の提案が行われるとともに、新たな治療デバイス、手術手技の開発用ツールとしても活用される。年間 50 件程度（日本の治験届出数は年間 500 件前後）の新薬開発に活用される。

(b) ポスト「京」運用開始 10 年後

個別医療のツール、および新しい治療法開発のツールとしてクラウド的に活用されることで 5 年生存率の改善を実現する。さらに生体シミュレーションにおける世界のピークソフトとして日本の国際競争力の強化に資する。解析システムの自動化が完了し、副作用スクリーニングおよび抗不整脈作用評価の標準ツールとして海外の製薬企業からの利用も行われる。本システムの活用が心毒性に関する ICH（日米 EU）国際ガイドラインにも記載される。

（4）「京」でできていること、ポスト「京」でなければならないこと

「京」においてはフルノードに近い構成で 17 時間の連続稼働によりサルコメア→心筋細胞→心臓→血液駆出までの 1.5 心拍のマルチスケールシミュレーションにも成功している（実行効率は 30%弱）。本心臓モデル心筋部には毛細血管まで含む全 23 階層からなる冠動脈・冠静脈が埋め込まれており冠血流もシミュレートされている。2014 年度の UT-Heart の「京」の利用実績は 650 万ノード時間積、CafeMol は 280 万ノード時間積である。しかしサルコメアモデルを 3 次元化し、さらに分子モータであるアクチン・ミオシンフィラメント間の摺動運動やタイチンなどの機能タンパクを分子シミュレーションから再現するにはポスト「京」が必須となる。

また、仮に細胞パッチクランプ実験によりある一つの化合物によるイオンチャネル（最少 3 種類、出来れば 5 種類のチャネル）への抑制効果が分かっているとすると、Intel Xeon 4736 コア, 98.5 Tera Flops のシステムを用いた場合 1 心臓のリスクを調べるのに約 12 時間、従って「京」フルノードでは約 0.12 時間で可能となる。よって仮に 100 の心臓を対象とすれば、半日で 1 化合物のバーチャル臨床試験ができる。しかしパッチクランプ実験に置き換わる分子シミュレーションについては、化合物とイオンチャネルのペア当たり、結合・解離速度を見積もる粗視化分子動力学シミュレーション (0.1 ms×1000 runs) に「京」フルノード換算で 30 時間、異なる膜電位におけるイオンチャネルの構造変化パスウェイと自由エネルギー地形計算のための全原子分子動力学シミュレーション (1 μ s×64 copies×6 voltages) に 240 時間かかる。少なくとも 3 種類のイオンチャネルについてこれを行う為、分子シミュレーションとの融合で任意の候補化合物に対し総て *in silico* で不整脈心臓シミュレーションが実行出来るのはポスト「京」のみである。

(5) 実施体制

- ・ UT-Heart 研究チームはマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの開発において世界をリードしてきており、「京」の優先課題として成果を積み上げてきた。
- ・ 京都大学高田研究室は生体分子シミュレーションにおいて「京」を含め多くの実績がある。
- ・ 理化学研究所生命システム研究センター（柳田）、東京大学理学系研究科物理学専攻（茅）のチームはサルコメアの活動の中心を担うアクチンミオシンの構造、動力学の研究において世界をリードしており理論実験の両面から協力する。一方アリゾナ大学生理学教室（Granzier）はサルコメアタンパクの構造・機能および信号伝達の研究において有数の実績があり、心不全の病態との関係についても多数のデータを有する。
- ・ 国立循環器病研究センター（研究所・杉町 勝部長、同病院・植田初江部長）は全国でも圧倒的に多数の心臓病理標本を所有している。なお、心臓の部位ごとのトランスクリプトーム解析はサブ課題Aとの連携により宮野が実施する。これは、重点課題推進WGからのコメント（平成 27 年 12 月拝受）において連携推進についてのコメントに対応したものである。
- ・ 自治医科大学と岡山大学は心不全および先天性心疾患の治療について豊富な症例に基づく経験を持ち、また疾患メカニズムの基礎研究においても十分な実績がある。両施設ともに個別心臓シミュレーションにおいて UT-Heart 研究チームと緊密に共同研究を進めてきた。富士通㈱は医療画像からの個別心臓シミュレータの作成の実務について長年の協力関係にあり、5 名の研究者が専任でモデル作成の高速化の開発を進めている。
- ・ 完成した技術を広く社会に還元するためには厚生労働省の薬事承認が必要であり、実務経験豊富な東京大学トランスレーショナルリサーチセンターが医薬品医療機器総合機構（PMDA）との調整を行う。
長年マルチスケール心臓シミュレータの研究開発を行ってきた UT-Heart 研究所チームがシミュレータの拡張を行うと共に研究の統括を行う。今回これに分子シミュレーションで実績のある前出寺田研究室が重点課題 1 での成果を活用して協力する。東京医科歯科大学古川研究室は電気生理学の専門家として生理学的な観点からの助言を行う。エーザイは長年の創薬における安全性薬理の経験とデータを基に実用化へ向けての協力をを行う。元担当澤田部長（現東京大学特任教授）は日本安全性薬理研究会の会長を務める。元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部関野部長（現東京大学特任教授）は実用化に向けての試験的利用に際して助言指導を行う。東京医科歯科大、エーザイ、国立医薬品食品衛生研究所と UT-Heart 研究所チームは共同研究の実績がある。また創薬ガイドライン改訂へ向けて医薬品医療機器総合機構との調整に東京大学トランスレーショナルリサーチセンターの協力を得る。以上のように中心となる UT-Heart 研究チームと各機関の協力体制は整備されている。

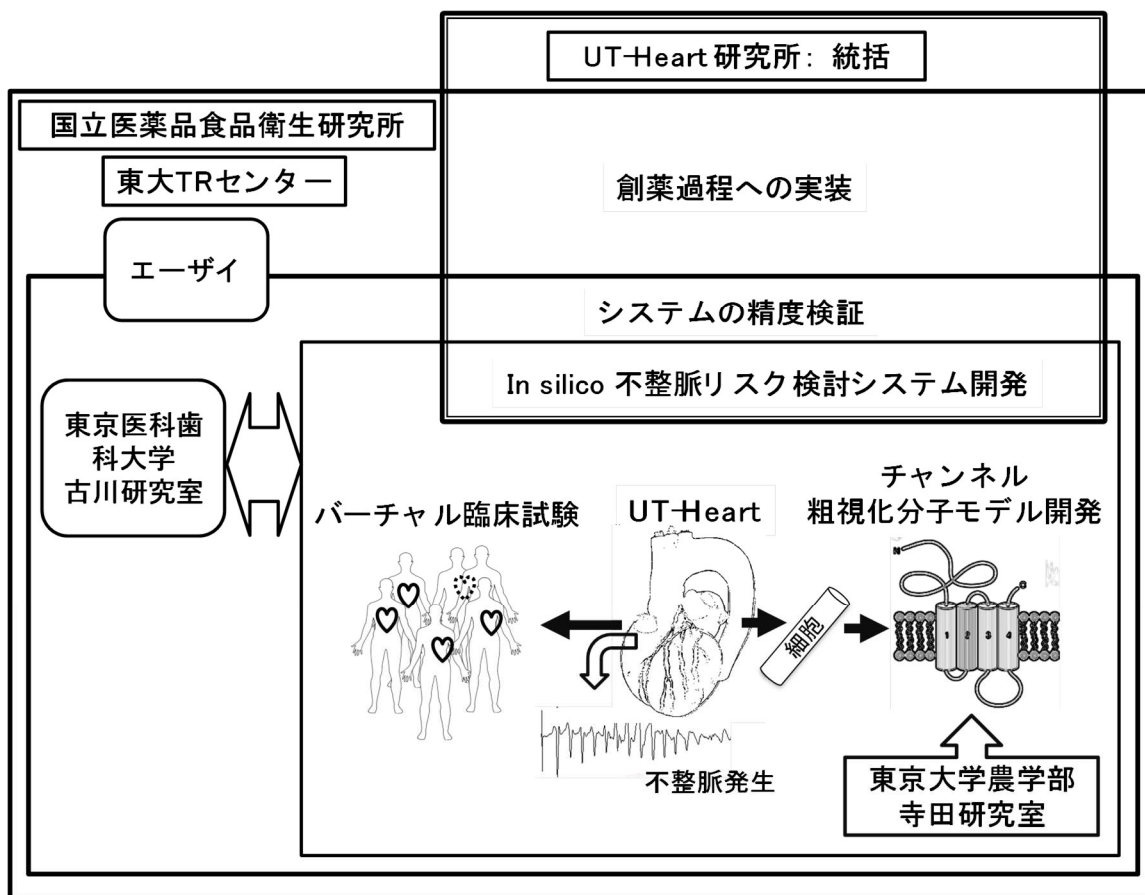


図 2-4. マルチスケール心臓シミュレータの開発体制図

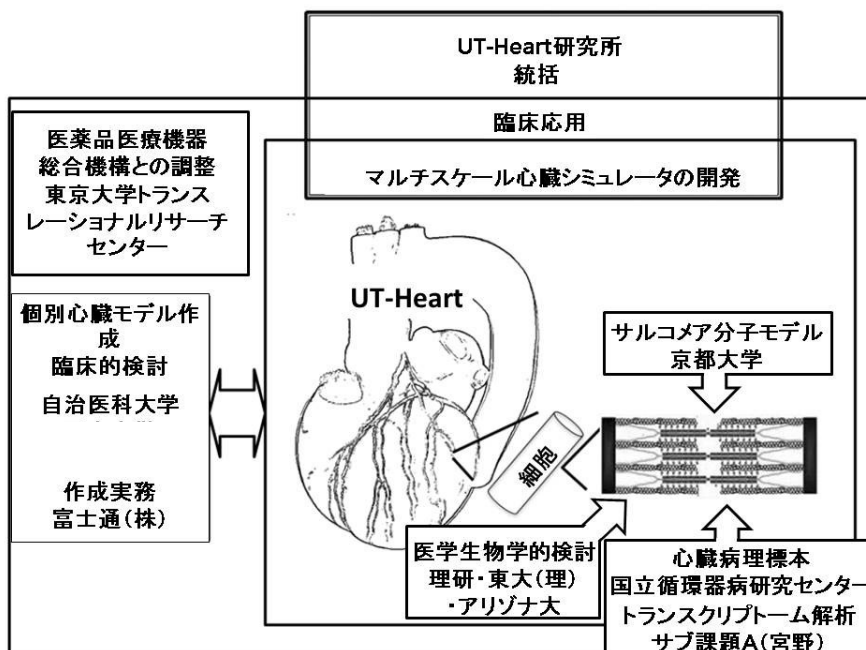


図 2-5. イオンチャンネルの分子シミュレーションと UT-Heart を融合体制図

3. 採択時の留意事項への対応状況

指摘・留意事項

- (1) 課題全体として達成すべき成果を明確にするとともに、その成果実現に向けた定量的・定性的な目標（年間目標及び最終目標）を明確にすること。
- (2) 海外での大規模シーケンシングの動向分析や、生体シミュレーションでは5年後・10年後の将来の技術革新（医用画像データ等）の分析を行い、その分析を踏まえた国際的に優位性のある目標設定及び将来の技術の変化も見通した研究計画の立案を行うこと。
- (3) 相乗効果が期待される他プロジェクト等と効果的に連携して取り組むとともに、役割分担を明確にすること。
- (4) 人件費の占める割合が大きいですが、本プロジェクトで雇用する研究者（ポスドク等）の人員計画を明確にするとともに、将来のステップアップまで見据えた登用、人材育成の取組の計画を明確にすること。
- (5) 当該全体提案は、当該部分提案を取り込むように調整すること。その際、生体シミュレーション部分については、当該部分提案の研究テーマを重点的な位置付けとするとともに、他の研究テーマについては、上記（2）の指摘も踏まえ絞り込んで設定すること。

対応状況

- (1) 記載済み
- (2) 医用画像データ等の将来動向

X線CTやMRIの高速化、高分解能化が進み、医用画像は高解像度の3次元動画像として提供されるようになってきている。これにともない画像情報はますます大容量化している。また、これらの計測装置は全国に普及し、医用画像をビッグデータとして利用できる環境が整いつつある。これらの医用画像には個別化医療に活用できる様々な情報が含まれているが、可視化ツールで形態学的特徴量を取得する以外に、それらの情報を抽出し、有効に活用する手段が整備されておらず、個別化医療へむけた医用画像のビッグデータ化は進んでいない。こうした医用画像からどういう情報が抽出でき、それがどのように医療に活用できるのかを具体的に示していくことが必要となる。サブ課題Bでは、ポスト「京」を用いた大規模生体物理シミュレーションとデータ同化技術を駆使して医用画像データの分析支援ツールを開発し、世界に先駆けて医用画像ビッグデータを収集して個別化医療に活用できる環境を整備しようとするものである。

- (3) 他のプロジェクトとの連携

- ・流体音響解析コードの開発：近未来型ものづくりを先導する革新的設計・製造プロセスの開発（重点課題8との連携を図る。（サブ課題B）
- ・データ同化技術：観測ビッグデータを活用した気象と地球環境の予測の高度化（重点課題4）の先行研究を参考にし、連携を図る。（サブ課題B）
- ・筋骨格モデルにおける脳神経モデルや脳循環モデルと脳神経モデルの連成：脳科学関連の研究課題（萌芽的課題13）との連携を図る。（サブ課題B）
- ・重点課題1（奥野恭史・重点課題責任者）の寺田 透（東大准教授）との連携により、心臓シミュレータUT-Heartとイオンチャネルの分子シミュレーションを融合した心毒性スクリーニングシス

テムの開発を行う。(サブ課題C)

- (4) 「1. 実施計画 (6)」に述べたように、人件費の占める割合が大きい、本プロジェクトで雇用する研究者(ポスドク等)の人員計画は明確であり、将来のステップアップまで見据えた登用、人材育成に具体的にに取り組むこととした。
- (5) 対応済み

4. 中間評価における指摘事項への対応状況

指摘事項

- (1) 課題全体として達成すべき成果を明確にするとともに、その成果実現に向けた定量的・定性的な目標(年間目標及び最終目標)を明確にすること。
- (2) 情報科学技術分野における研究開発の論文数、学会発表数は、事業の成果を議論する上で1つの指標となりうるため、分野の特性を考慮の上、論文数、学会発表数の達成目標値を設定すること。
- (3) 予備計算などを通じて、サイエンス的な目標を明確にすること。その目標に対して、ポスト「京」でいつまでに何をどこまで明らかにすることを目指すのかを明確にすること。その時点でポスト「京」で初めてできる画期的な利活用について具体的に説明すること。
- (4) ポスト「京」の特徴をより活かした議論を進めること。ポスト「京」でなければならない部分をもう少し尖らせるような工夫を要する。また、研究例としてポスト「京」の利用は十分果たしているが、より多くの人にポスト「京」を使ってもらう体制づくりを検討すること。
- (5) 3つのサブ課題が最終目標で互いにどう連携するのかを明確にすること。
- (6) 成果について、世界における位置づけをより明確にすること。
- (7) サブ課題Bは複数のテーマを追求しているが、成果が明確でない。集中すべきテーマを絞り込み、目標を改めて明確にすること。

対応状況

- (1) サブ課題Bの研究体制の改善(27ページ参照)に伴い、成果実現に向けた定量的・定性的な目標(年間目標及び最終目標)を明確にした。
- (2) 重点課題2では、これまで年間で、「京」を活用したものやそのための要素技術開発に関する論文を40報程度、学会発表を100件程度行ってきた実績を有しているが、これを継続的に発展させ、論文および学会発表、それぞれ年間数十件程度を目標とする。
- (3) 予備的な計算(「京」以外を含む)を通じたサイエンス的な目標は、サブ課題Aについては18~23ページ、サブ課題Bについては25~29ページ、サブ課題Cについては31~34ページに極めて具体的に説明している。これらの目標に対して、これまでの世界的実績を「これまでの成果の世界における位置づけ」(5~7ページ)に述べているが、ポスト「京」の運用が始まって5年までに、サブ課題Aはがんゲノミクス研究の世界的中心となり、サブ課題Bは世界でまだ実現されていない全脳レベルの循環代謝シミュレータを実現し、そしてサブ課題Cは世界に全く類を見ない規模のマルチスケールシミュレーションを実現する。同時にポスト「京」で初めてできる画期的な利活用の成果(現時点までに「京」等で得られている世界的実績を飛躍的に発展させた成果)を世界トップジ

ジャーナルに発表する。その後のアウトカム成果（5年後、10年後）については、17～18 ページ、29 ページ、33～34 ページに具体化している。

- (4) サブ課題Aとサブ課題Cについては、既にポスト「京」の特徴をより活かした議論を進めることで、十分に尖った研究となっており、その成果の一端が示すとおりである。サブ課題Bについては、中間評価の指摘のとおりであり、研究体制の改善（27 ページ参照）を行い尖った研究となるようにデザインをした。より多くの人にポスト「京」を使ってもらう体制づくりのためには、第一としてアプリ等を公開・社会実装することを目指し、その有効性・有用性を明らかにすることを検討する。その際、ある程度シミュレータ知識と技術を持つ専門家をポスト「京」利用者と想定することが自然であると考える。国によるそのための人材育成の強化が不可欠であろう。
- (5) 重点課題2の「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」というテーマに象徴されるが、最終的に遺伝子情報と血流循環が個別医療・予防のキーワードになることでサブ課題のテーマが統一されている。即ち4ページの図1-1に示すように、心臓とその血流循環先である様々な臓器は医療の面からは切り離せない関係にあるため、精密な心臓モデル UT-Heart と、心臓につながる臓器に対する画像データ同化手法によるシミュレーションの連携は必須である。さらに、がん治療も人体を流れる血液のゲノム解析で進んでいるので3つのサブ課題は血流循環でまとめられる。シミュレーションを高精度化することで、膨大なデータに溢れた医療現場での確実な治療を支援することが最終目的である。
- (6) 5～7ページに「(5) これまでの成果の世界における位置づけ」を新たに設け、明確にした。
- (7) サブ課題Bが目標とするデータ同化手法は、高いオリジナリティを有しており、例えば発話機能のシミュレーションでは連続体ベースで全形状を使用する前例のないデータ同化手法であるなど、他にも先端的な学術成果が続出している。そこで「サブ課題Bの研究体制の改善(27 ページ参照)」に新たに記載したように、ポスト「京」に向けて集中すべきテーマとして、①全脳循環シミュレーションの開発と高度個別化医療支援への応用と、②脳機能障害に関わる個別化医療支援のための大規模生体シミュレータ開発に絞り込み、目標を明確にし、期待される成果が明瞭となった。

(別紙1) 実施機関一覧

	実施機関	備考
サブ課題A	国立大学法人東京大学	代表機関(課題責任者)
	国立大学法人東京大学	分担機関(サブ課題責任者)
	国立大学法人京都大学	分担機関
	国立大学法人筑波大学	協力機関
	国立大学法人名古屋大学	協力機関
	国立大学法人九州大学	協力機関
	国立大学法人山口大学	協力機関
	大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所	協力機関
	日本医療研究開発機構	協力機関
	国立大学法人神戸大学	協力機関
	大学法人東海大学	協力機関
	京都府立医科大学	協力機関
	独立行政法人国立がん研究センター	協力機関
サブ課題B	国立大学法人大阪大学	分担機関(サブ課題責任者)
	国立大学法人東京大学	分担機関
	国立大学法人東北大学	協力機関
	独立行政法人理化学研究所	協力機関
	国立大学法人電気通信大学	協力機関
	ジョンズホプキンス大学	協力機関
	国立病院機構刀根山病院	協力機関
	神戸医療センター	協力機関
	CNRS グルノーブル大学連合	協力機関
	国立大学法人旭川医科大学	協力機関
	国立大学法人九州大学	協力機関
	富士通株式会社	協力機関
	株式会社マックスネット	協力機関
サブ課題C	株式会社UT-Heart研究所	分担機関(サブ課題責任者)
	学校法人自治医科大学	分担機関
	国立大学法人京都大学	協力機関
	独立行政法人理化学研究所	協力機関
	国立大学法人東京大学	協力機関
	アリゾナ大学	協力機関
	国立循環器病研究センター	協力機関
	公立大学法人静岡県立大学	協力機関
	富士通株式会社	協力機関
	国立大学法人東京医科歯科大学	協力機関
	国立医薬品食品衛生研究所	協力機関
	エーザイ株式会社	協力機関