

ポスト「京」(スーパーコンピュータ「富岳」) 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

Vol. 18

NEWS LETTER

Contents

• Research Report

何してるの?なぜ?どうやって?ちょっと解りやすく
教えて!に研究者が応える

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

• Information

お知らせやイベント情報

INTEGRATED
COMPUTATIONAL
LIFE
SCIENCE
TO SUPPORT
PERSONALIZED AND
PREVENTIVE MEDICINE



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



■ Research Report

Subtheme **C**

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協力研究者

国立循環器病研究センター 杉町 勝
国立循環器病研究センター 植田 初江
国立循環器病研究センター 福田 哲也



サブ課題A

東京大学医科学研究所 片山 琴絵
東京大学医科学研究所 井元 清哉
愛知県がんセンター 山口 類
東京大学医科学研究所 宮野 悟



サブ課題C

株式会社 UT-Heart 研究所 杉浦 清了
株式会社 UT-Heart 研究所 久田 俊明

前回のニュースレター Vol.9「UT-Heart活動だより 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」では、私たちが進めている分子シミュレーションと連続体力学に基づく有限要素シミュレーションの連成によるマルチスケール心臓シミュレーションが、心臓の収縮を担うタンパクの異常と肥大型心筋症の多様な症状の間の物理的因果関係の解明に有用なツールとなり得ること、そしてその一方で参照構造に基づく粗視化分子モデルを用いて機能分子の突然変異（アミノ酸の置換）を反映したシミュレーションを実行することの難しさについて紹介しました。

その後私たちは粗視化分子シミュレータの改良を進め、分子モデルの感度を大幅に向上させると共に、より長時間のシミュレーションを実行することに成功しました。具体的にはCafeMolのGoポテンシャルの関数形や取り扱い方、また時間積分法などに関して新たな方法を導入しました。その技術的説明については別の機会に譲り、本報ではこのようなシミュレーションの意義を実データに基づき例示する世界初の試みとして、図1に示されるように国立循環器病研究センター並びにサブ課題Aとサブ課題Cの研究者が協力して進めているプロジェクトについて簡単にご紹介したいと思います。

*サブ課題Cは、「UT-Heart活動だより」と題してResearch Reportに活動を掲載しています。今号は第5回目になります。第4回目はVol.12「創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発」、第3回目はVol.9「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」、第2回目はVol.5「創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発」、初回はVol.1「基礎医学と臨床医学の架橋」です。

■ Research Report

Subtheme **C**

肥大型心筋症の病態の再現へ向けて

肥大型心筋症は決してまれな疾患ではなく、軽症で健康問題なく天寿を全うされる方も含めれば 500 人に 1 人というデータ [1] もあります。今回、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の

患者さんの 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いました。もちろん本プロジェクトは両機関の倫理委員会の承認のもとに行われています。またこれらの遺伝子シーケンスデータの解析にもスパコンが活用されています。

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 1 に

示した 18 遺伝子領域について変異の探索を行いました。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ますが、その原因は未だ明らかではありません。そこで図 2 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、

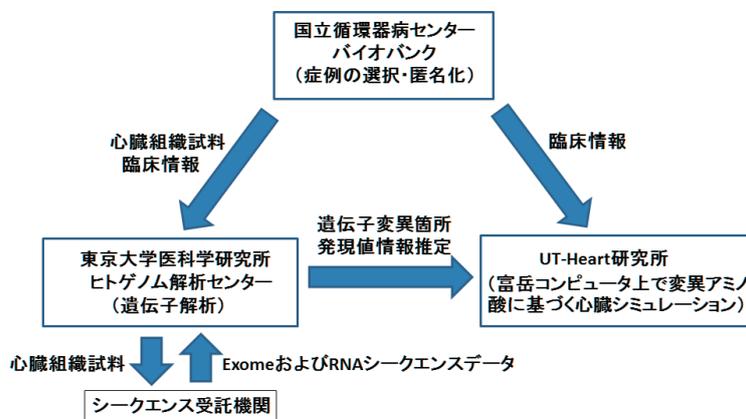


図1: プロジェクトを推進する三機関の協同関係

| 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 | TNNT2 |
| 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>中間径フィラメント</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 | MYOZ2 |
| 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>カルシウム調整系</u> | |
| 17. カルセケストリン | CASQ2 |
| 18. ジャンクトフィリン2 | JPH2 |

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

■ Research Report

Subtheme **C**

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うこととしました。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ます。

これまでの解析結果から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ています。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ました。図3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す。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

ことはできませんでしたが、遺伝子変異に基づきスーパーコンピュータ「富岳」で臓器レベルの異常を再現するシミュレーションに向けて現在技術的準備を進めています。文献 [2] 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ます。実際今回の例も80代まで長生きされていますので、これらの病態をシミュレーションでどこまで説明できるか期待されるところです。

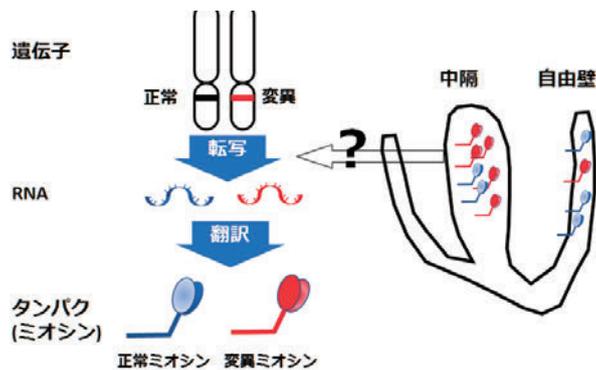


図2: 肥大型心筋症の病態発現に関する仮説

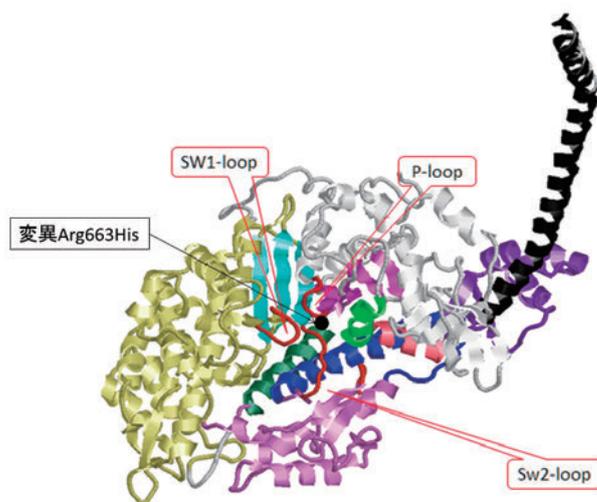


図3: CafeMolミオシン分子モデル上での変異

<参考文献>

[1] 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
 [2] 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 Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation *Am J Cardiol* 1999;83:13H-18H

Information

News & Events

第33回 数値流体力学シンポジウム

- 開催日: 11月27日(水)～29日(金)
- 会場: 北海道大学フロンティア応用科学研究棟、北海道大学工学部A棟(北海道札幌市)
- 主催: 日本流体力学会
- 共催: 北海道大学大学院工学研究院
- WEB: <http://www2.nagare.or.jp/cfd/cfd33/>

○講演

- 日程: 11月29日(水)
- 場所: E会場 工学部A棟A101

OS3-2(E10-1): 種々の連成問題(音響、流体-構造、生体流れなど)
オーガナイザー: 飯田明由(豊橋技術科学大学)、野崎一徳(大阪大学歯学部附属病院)

- タイトル: 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
- 発表者: 吉永 司(豊橋技科大)、野崎 一徳(阪大歯病)、横山博史(豊橋技科大)、飯田 明由(豊橋技科大)

178th Meeting of Acoustical Society of America

- Date: December 2 (Mon)～6 (Fri), 2019
- Venue: The Hotel del Coronado, San Diego, California, USA
- WEB: <https://acousticalsociety.org/asa-meetings/>

○Poster

- Date: December 6 (Fri), 2019
- Time: 8:00am～12:00pm
- Session: 5aSC; Speech Articulation
- Title: Effects of vocal tract geometrical differences on flow and sound of sibilant fricatives

●Author:

Tsukasa Yoshinaga¹, Kazunori Nozaki², Shigeo Wada², Akiyoshi Iida¹

¹Toyohashi University of Technology, Toyohashi, Japan; ²Osaka University, Osaka, Japan

【出展報告】2019年度 理化学研究所計算科学研究センター 一般公開

- 日程: 11月9(土) 10:00～16:30(入場は16:00まで)
- 場所: 理研計算科学研究センター(兵庫県神戸市)
- 入場: 無料
- WEB: <https://www.r-ccs.riken.jp/jp/outreach/library/event/openhouse2019.html>

○ポスター展示

- 場所: 理研計算科学研究センター 1F
- 時間: 10:00～16:30
- 展示ブース名: スパコン「富岳」でできること、わかること

今年のテーマは「私だけの医療で健やかに生きる社会を」と題して、ポスト「京」重点課題2の研究概要のほかサブ課題Aの研究内容を中心に紹介するブースを出展しました。およそ300名の方がブースに立ち寄られました。重点課題のプロジェクトが最終年度を迎えた今回の一般公開では、研究成果やその利活用を紹介するポスターを主に展示をしたこともあり、成果に関する質問が多く寄せられました。ポスターのほかにも、あそび方によって全ての世代が楽しむことができる「臓器の絵合わせカードあそび」は、今年も好評でした。特にご高齢の方から「認知症予防になるのでありがたい。」と大人気でした。



(右) ブースに展示した資料を閲覧している様子
(左) 絵合わせカード遊び(お持ち帰り用)とあそび方ナビ



文部科学省 ポスト「京」(スーパーコンピュータ「富岳」)開発事業

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

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

Integrated Computational Life Science to Support Personalized and Preventive Medicine

■問い合わせ先

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 DNA情報解析分野
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 事務局

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442

E-mail: icls-office@hgc.jp URL: <http://postk.hgc.jp/>



ポスト「京」重点課題は、国家基盤技術としてスーパーコンピュータ「京」の後継機となる「富岳」を活用し、国家的に解決を目指す社会的・科学的課題に戦略的に取り組み、世界を先導する成果の創出を目指す文部科学省の事業です。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」は、東京大学医科学研究所を代表機関として、スーパーコンピュータ「富岳」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、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しています。