

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

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

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

- 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

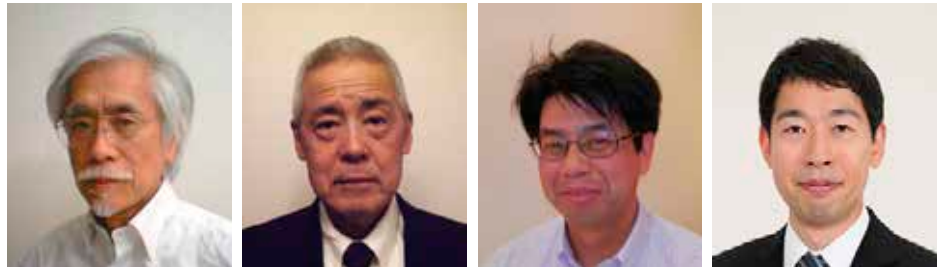
■ Research Report

Subtheme **C**

UT-Heart 活動だより 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

サブ課題 C

(課題代表者)
株式会社 UT-Heart 研究所 久田 俊明
株式会社 UT-Heart 研究所 杉浦 清了
株式会社 UT-Heart 研究所 鷺尾 巧
理化学研究所 金田 亮
(左から)



心臓病は現在日本人の死亡の原因としてはがんについて2番目に多い病気で、さらに増加する傾向にあります。中でもさまざまな原因の最終結果として心臓の働きが弱った状態を心不全と呼びますが、人口の高齢化とともに心不全の患者さんが先進国を中心に世界中で増加しており、それぞれの患者さんの苦しみとともに治療に必要な医療費の急増が大きな問題となっています。心臓病は高齢者だけの問題ではありません。心臓の構造に問題をもって生まれてくる先天性心臓病の赤ちゃんは現在も決して少なくありませんし、肥大型心筋症という病気は若年者の突然死の大きな原因となっています。

サブ課題Cが取り組む研究課題の一つは、心不全の根本的解明と最適な治療を可能にするマルチスケール心臓シミュレータ「UT-Heart」の開発です。第3回となるUT-Heart活動だよりでは、「京」やポスト「京」を最大限に活用することにより世界初となる成果の創出を目指す心臓シミュレータ開発の取り組みをご報告します。

*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。第2回目はVol.5、初回はVol.1になります。

心臓病、現状と特殊性

心臓病の検査というと何を思い浮かべるでしょうか。レントゲン、CT検査などによる心臓の形の検査、心電図による心臓から発生する電気現象の検査、心臓超音波による心臓の動きの検査、血圧や血液の流れの検査、それに加えて血液検査で心臓から出てくる物質の量を測定することもあります。これだけ多様な検査が日常的に行われるのは心臓病だけで、心臓の働きが複雑なメカニズムから成り立っていることを示していますが、一方で病気の原因とメカニズムの解明を難しくもしています。

良く知られているように分子・細胞生物学の進歩が病気の原因解明に果たした

役割は大きく、心臓病についても例外ではありません。しかし心臓の働きの複雑なメカニズムは、多くの場合病気の原因を単一の分子として同定することを阻み、原因遺伝子が同定された病気の場合にも、それが患者さんの症状にどのように結びついているかを説明することを困難にしています。心臓病を理解するにはある分子が細胞の中で他の分子とどのように関わりあっているか、細胞同士がどのように配置され、心臓の形を作っているか、細胞の中でイオンがどのように動いているか、そのためのエネルギーはどこから供給されるかなど多様な現象を同時に考えていかなければなりません。これを助けてくれるのがコンピュータシミュレーションです。

肥大型心筋症とは

肥大型心筋症について述べる前に心臓の肥大について説明します。心臓の壁を作っているのは手足と同様に筋肉の細胞です。心筋細胞と呼ばれ手足にある骨格筋細胞とは少し性質が異なりますが、力を出して縮む(収縮する)メカニズムは共通しています。心臓は収縮することで血液を絞り出し全身の血管に向けて供給するのですが、血管や出口にある弁が細くなり血液を送り出しにくくなると大きな力を出す必要が出てきます。負荷をかけてトレーニングをすると手足の筋肉が太くなりますが、心臓の筋肉細胞もこのような状態では太くなり、その結果心臓を形作る壁が厚くなります。これを心肥大と

■ Research Report

Subtheme C

呼び心臓弁膜症や高血圧の場合に見られます。ところがこのような心肥大の原因がないのにも関わらず心臓の壁が極端に厚くなる病気があり、心臓の筋肉の病気であることから肥大型心筋症と名づけられました。その他にも、肥大が心臓の中隔や先端の部分で高度であること、組織を見てみると細胞の配列が乱れていること（錯綜配列）、不整脈によって若年に突然死することがあること、突然死を免れても心不全が進行する場合があることなどが分かっています。さらに家族性に発症することが多く常染色体性優性遺伝の形式で遺伝することも明らかにされました。しかしこのように症状、心臓の形、組織の異常、遺伝性は分かっても原因がはっきりしないために、有効な治療法が見つからない状態が長らく続いていました。

これまでの研究・未解決の問題

ところが1990年ハーバード大学のグループが筋肉の収縮力発生の基本単位である収縮タンパク、ミオシンの点突然変異（アミノ酸一個が他のものと置換した状態）が病気の原因であることを発見し

ました。この研究は病気の発症とミオシンの遺伝子の変異との関係が統計的に有意であることを証明しただけで、分子の異常から症状に至る道筋を明らかにしたものではありません。そこで変異ミオシン1分子の発生する力を測定し正常分子と比較する研究、マウスに変異ミオシンを発現し心肥大が発生するかを確認する研究などが引き続き行われてきましたが、主にミオシンの異常が原因であることを確認したにとどまり、ヒトの病気で見られる多彩な症状を説明するには至っていません。従って現在においても有効な治療法は見つかっていません。その後ミオシンだけでなく、心筋のサルコメア（収縮単位）を構成する多様な分子が原因となることが報告されていますが、ミオシンと同様に病気のメカニズムについての示唆はありません。

ミオシンは体内のエネルギー源であるアデノシン3リン酸（ATP）を分解しながらもう一つの重要な収縮タンパクであるアクチン分子と結合解離を繰り返す過程で、首振りとも呼ばれる分子変形を起こしながらアクチン分子を引っ張り、力を出すことが知られています。初期の研究ではミオシン分子の中でATPと結合する部位、アクチン分子と結合する部位など

に変異があると、ミオシン分子の機能が低下し病気の重症化につながると考えられました。一個一個のミオシンの力が弱ければ数を増すことで代償する、つまり肥大するという説明はある程度納得できるものと思われます。しかしその後の研究はミオシンの変異は分子の機能とは直接関係がなさそうな部位にも認められること、さらには変異ミオシンには機能が亢進しているものも多いことなどを報告しており、メカニズムの解明は逆に遠のいたと言えるかもしれません。分子の異常から心臓（臓器）レベルの異常までのメカニズムを辿り明らかにするには、まず分子の機能を測定する必要がありますが多数の変異全てについて行うのは困難です。さらに生物の体には代償機構が存在するため分子の異常が細胞や組織の中でマスクされたり修飾されたりすることも考えられますし、繰り返しになりますが、心臓の機能は図1に示すようにミクロからマクロまでの各階層をまたぐ多様な現象の相互作用から成り立っているため、ヒトでの観察はもちろん動物実験によっても問題解決は困難を伴うと思われます。例えば力を出し収縮を担うミオシン分子の異常が、電気現象である不整脈を引き起こす道筋を簡単に想像でき

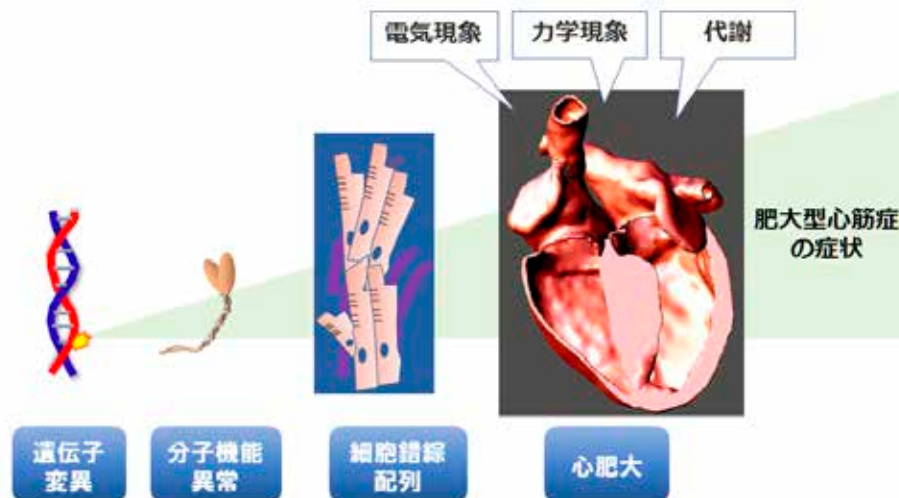


図1: 肥大型心筋症に見られる各階層での異常

■ Research Report

Subtheme C

るでしょうか。このような複雑な問題に対しては従来の実験手法に加え、シミュレーションが力を発揮することが期待されます。

私たちの目指すマルチスケールシミュレーション

サブ課題Cでは、収縮タンパクを構成するアミノ酸一つの変異が分子の運動を変え、最終的に心臓の拍動にどのような違いをもたらすかを示すことのできるマルチスケール心臓シミュレータを開発することを目標の一つとしています。これにより肥大型心筋症の真の原因究明に切り込むことができ、ひいては治療法の開

発にも結び付けられると考えられます。なお物理的シミュレーションでは、原因と結果を結ぶ全過程を自由に遡って定量的に分析することが容易ですので、もちろんシミュレーションが立脚する前提条件の下ではありますが、特にミクロからマクロに至る階層間の因果関係を明確に出来るという特徴があります。

粗視化分子動力学モデルによるミオシン分子首振り運動の再現

では具体的にどのような方法をとるかですが、分子シミュレーションと有限要素シミュレーションを組み合わせたシミュレータを開発します。分子シミュレ

ーションには量子化学的シミュレーションから粗視化シミュレーションまで様々ありますが、ここでは粗視化分子動力学シミュレータとして実績のある京都大学・高田彰二教授グループ開発のCafeMolを基盤として用います。CafeMolで用いる分子モデルは図2にその概念を示すように、原子間相互作用のエネルギーに基づきアミノ酸粒子レベルでのポテンシャルエネルギーVが定められますのでAtomic Interaction-based Course Grain (AICG) modelと呼ばれています。ただし構造ベースのシミュレーションであるため、参照構造となるヒトのアクチン、ミオシンの立体構造情報が実験的に得られている必要がありますが、現時点における

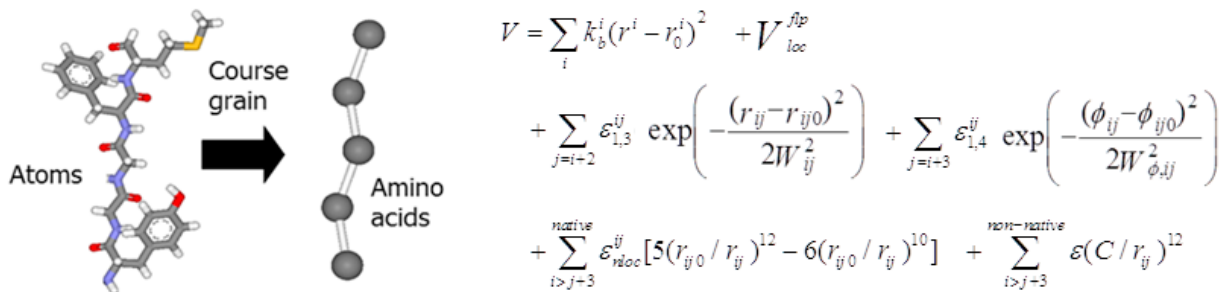


図2: Atomic Interaction-based Course Grain (AICG) modelの概念とCafeMolで用いるポテンシャルエネルギー

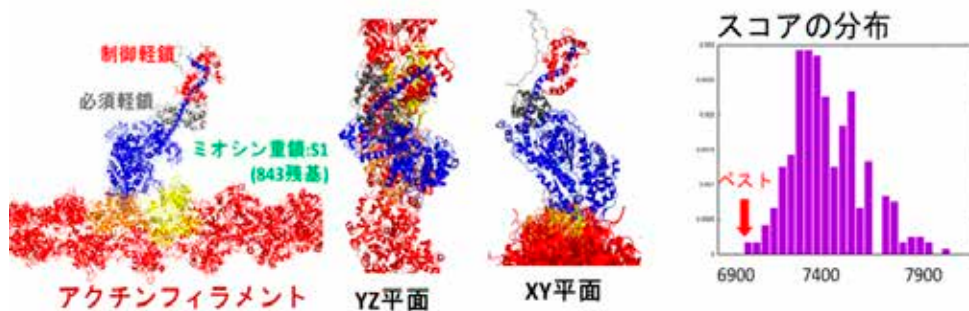


図3: Modellerから得られた300サンプル中ベストのミオシン構造 (Rigor状態)

■ Research Report

Subtheme C

PDB(Protein Data Bank)等のデータベースにおいては、特にヒト・ミオシタンパクの各ヌクレオチド状態(後の図4に示すATP、ADP-Pi、Pi-release、Rigor状態)における立体構造データが不足しています。そこで、ここではヒトと配列相同性の高い生物種のミオシン構造を鋳型にしたホモロジーモデリングによりヒトのアクチンミオシンモデルを構築しています。一例として図3に rigor 状態(ポストパワーstroke状態)における配列相同性の高いモデルを示します。

以上のように構築したヌクレオチド4状態モデル構造を用い、ATP加水分解反応サイクルを模擬したミオシンの首振り運動がCafeMolによるポテンシャルの切り替えで実現可能かフィジビリティスタディを行いました。その結果、図4に示すように粗視化MDでも首振り運動の再現は可能であることを確認できました。更に図5に示すように、首振りの際にミオシンが発生する力のオーダーもin-vitroの1分子計測で測定される力の大きさ[1]と整合性がある事が分かりました。

スケール(階層)の異なるモデルを繋ぐ連成法の検討

現在、私たちは以上のようなCafeMol分子モデルに対し、全原子シミュレーションなどから部分的に解明されて来たミオシン構造変化のエッセンスを取り込むことにより、より軽量かつ合理的なものにすべく改良を試みっていますが、並行してマクロ有限要素との連成法についても検討を進めています。図6に示すように、計算負荷を減らすため暫定的に本来アクチン分子からなる細いフィラメント(中央

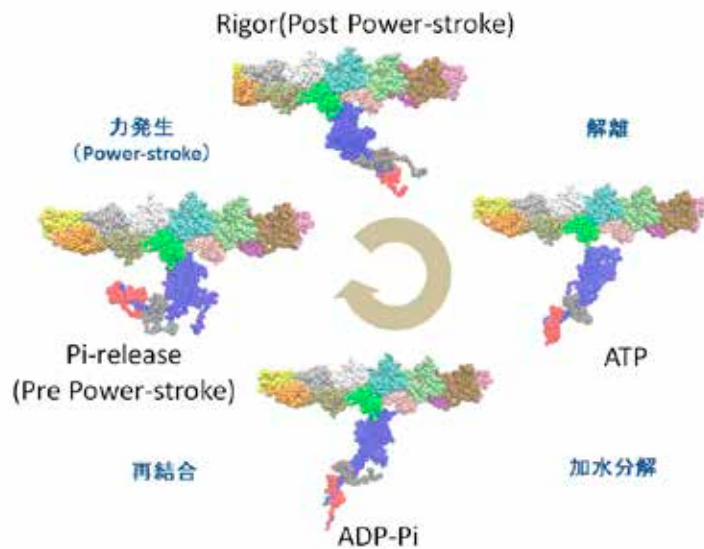


図4: ヌクレオチド状態の変化に伴うミオシン・パワーstrokeのシミュレーション

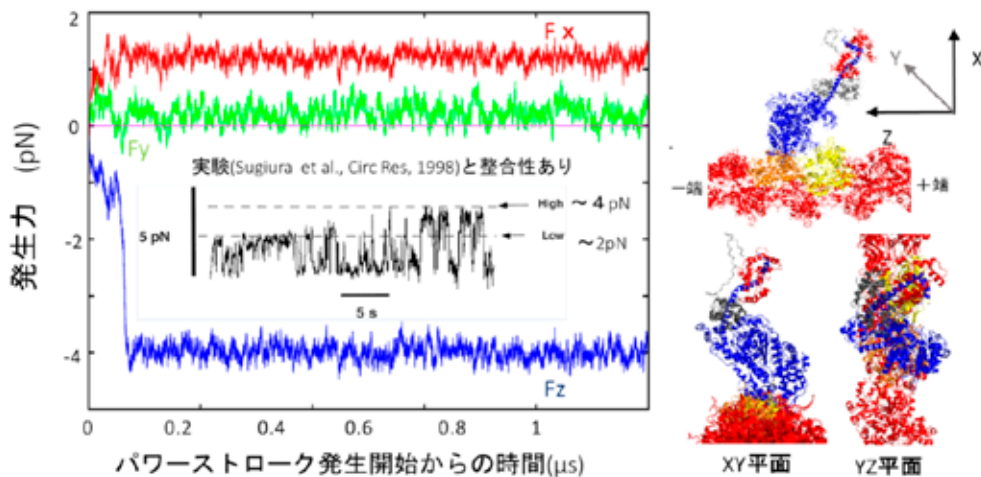


図5: 分子シミュレーションから計測された各方向の発生力と実験結果[1]

■ Research Report

Subtheme C

の図赤色の線)を数理的な「カーテンレール」(右側の図黄色の線)で置き換えた簡略化分子モデルを、8要素からなる有限要素リングモデル(左側の図)に埋め込んだ連成解析を試験的に行ってみました。有限要素リングモデルは心筋の固さを模擬した連続体としての物質で出来ています。今ミオシン分子が首を振ることによりレバーアーム先端に取り付けられたばね(水色)が伸びると、その歪みによって生じる力が太いフィラメント(緑色)に伝わり有限要素に加えられる収縮力となります。すると各有限要素が接続されたリング状の構造体は全体としての釣り合いを満足するように変形しますので、その結果として各有限要素にはそれぞれの

歪みを生じ、今度はこの歪みが太いフィラメントの変位となって分子モデルに取り付けられたばねの歪みを変化させます。するとミオシン分子の首振り運動は、このばねの歪みの変化の影響を受けて変わってきますので、それは再びばねの歪みの変化、ひいては有限要素に加えられる収縮力の変化としてフィードバックされます。このようなマイクロとマクロが相互に影響を及ぼしながら運動する連成システムをどのような時間間隔でどのようにフィードバック計算して行くかを現在検討しています。

ミオシン分子に取り付けられたばねは、実際はミオシン分子レバーアームの一部とその先にあるライトメロミオシンを近似

したものに相当しています。このばねに対して線形ばね、非線形ばね、そして非線形ばねに加えてばねの歪が負になるとミオシンがカーテンレールから外れるモデル(非線形ばね+歪依存解離モデル)の3通りを仮定しシミュレーションを行ってみました。図7はシミュレーションの結果からt=0、150ms、300msにおける変形のスナップショットを抽出し3通りのケースについて比較したものです。着色は周方向(線維方向)歪を表しますが、線形ばねモデル、非線形ばねモデル、非線形ばね+歪依存解離モデルの順に収縮変形と圧縮ひずみが増大していることが分かります。非線形ばね+歪依存解離モデルにおけるリング内側(心内膜側に

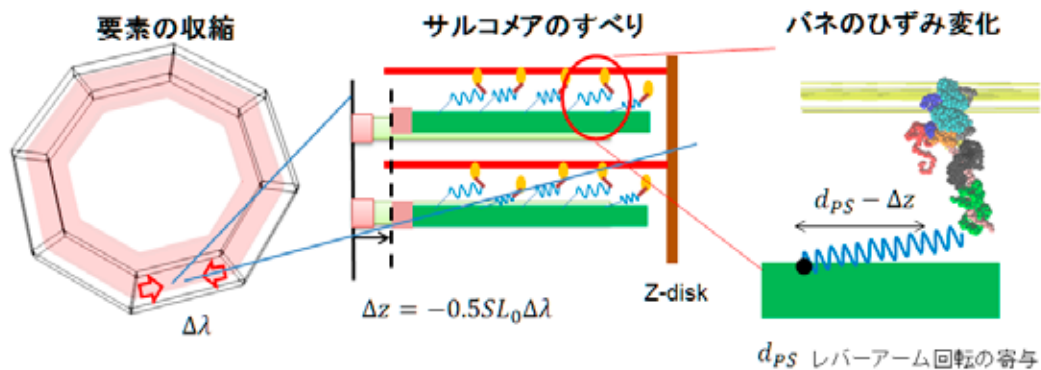


図6: リングモデルによる試験的連成解析の説明図

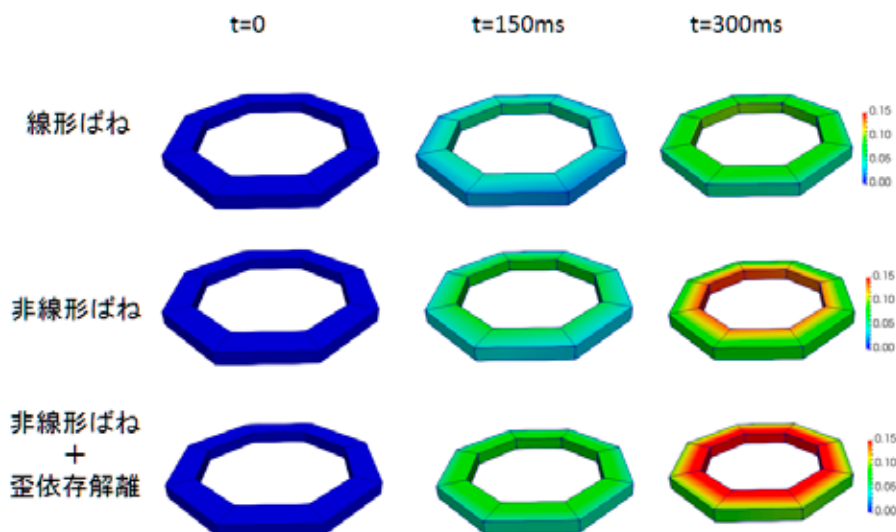


図7: リングモデル連成解析結果の比較。着色は周方向歪を表す。

■ Research Report

Subtheme C

対応) での圧縮歪は 15% 程度となっています。図 8 に各ばねモデルの発生力の比較を示します。非線形ばね+歪依存解離モデルでは収縮が早く起こるため他の 2 ケースと比べ発生力が小さくなっているものの負の力は殆ど生じていないためリングの収縮量が最も大きくなったと考えられます。

挑戦的課題への取り組みと私たちの使命

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を連成させることは極めて挑戦的課題であり容易なことではありません。またその第一

歩として分子シミュレーションには粗視化分子モデルを用いざるをえず、その観点からの限界があるのも事実です。ミオシン分子の首振りサイクルは ATP が結合して化学状態が変化し力学的エネルギーに変換される過程が根本にあります。これを正面から粗視化分子モデルで表すことは出来ません。また先に述べたように参照構造ありきのポテンシャルエネルギーから成り立っていますので、単に長時間シミュレーションを行えば意義ある結果が得られるという訳でもありません。この粗視化分子モデルを如何にうまく使ってアミノ酸変異を反映したシミュレーションを行えるかが本研究の鍵になると考えられます。

計算機と計算科学の進歩の歴史を振り返れば、分子シミュレーションと有限要素法による臓器レベルのシミュレーションの連成は、いずれは達成されるべき大きなマイルストーンであると言っても過言ではありません。私達はポスト「京」によって世界で初めてこのような挑戦を行い、計算科学の歴史に新たな 1 ページを開きたいと考えています。またそれにより基礎医学と臨床医学の新たな架け橋を築き、医療にブレークスルーをもたらしたいと考えています。

ご指導を頂いている京都大学・高田彰二先生、京都大学 / 理化学研究所・奥野恭史先生に感謝の意を表します。

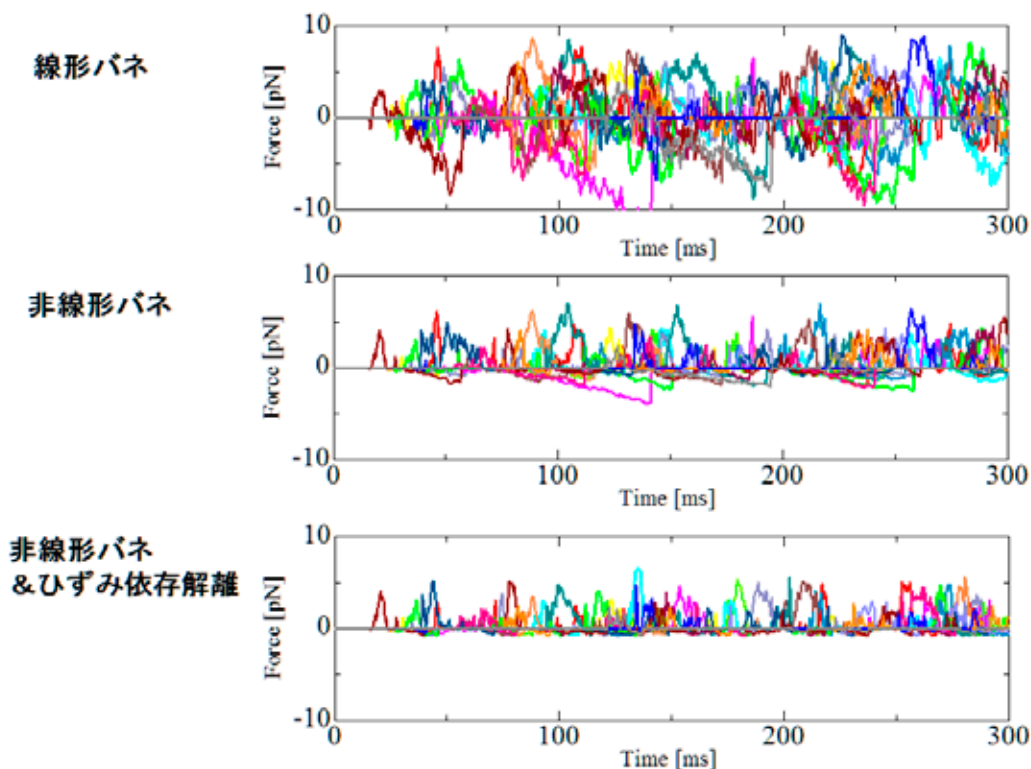


図8: 有限要素に埋め込まれたミオシン分子の発生力の比較

<参考文献>

[1] Sugiura S, Kobayakawa N, Fujita H, Yamashita H, Momomura S, Chaen S, Omata M, Sugi H, Comparison of unitary displacements and forces between two cardiac myosin isoforms by the optical trap technique: Molecular basis for cardiac adaptation, *Circ Res*;82:1029-1034(1998)

Information

News & Events

サブ課題A 小川誠司教授が、2018年紫綬褒章を受章

小川誠司教授が、腫瘍学分野における研究業績が認められ「平成30年春の褒章」において紫綬褒章を受章しました。

紫綬褒章は、科学技術分野における発明・発見や、学術およびスポーツ・芸術文化分野における優れた業績を挙げた個人に授与されます。

関連サイト(京都大学HP):

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/about/events_news/department/igaku/news/2018/180429_1.html

「心臓シミュレータによる臨床研究」(サブ課題C 研究グループ)が、平成30年度科学技術分野の文部科学大臣表彰において科学技術賞(研究部門)を受賞

文部科学省は、科学技術に関する研究開発、理解増進等において顕著な成果を収めた者を「科学技術分野の文部科学大臣表彰」として顕彰しています。科学技術賞(研究部門)は、科学技術の発展等に寄与する可能性の高い独創的な研究や開発を行った者を対象としています。

関連サイト(富士通HP): <http://pr.fujitsu.com/jp/news/2018/04/10-1.html>

2018 Symposia on VLSI Technology and Circuits

Date: 18-22 June, 2018

Venue: Hilton Hawaiian Village, Honolulu, HI

○ Joint Plenary Session

Speaker: Satoru Miyano

Title: Revolutionizing Cancer Genomic Medicine by AI and Supercomputer with Big Data

Bio Tech 2018 第17回バイオ・サイエンス研究展

日程: 2018年6月27日(水)~29日(金)

場所: 東京ビッグサイト(東京都江東区)

○講演

日時: 6月28日(木) 15:30~17:00

日本オミックス医療学会大会~AI創薬フォーラム~

演者: 宮野 悟(東京大学医科学研究所)

タイトル: Watsonを用いたがんゲノム医療支援最前線



文部科学省 ポスト「京」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@hgsc.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」の後継機となるポスト「京」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、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、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。