

## 「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」研究領域 領域活動・評価報告書

—平成19年度終了研究課題—

研究総括 土居 範久

## 1. 研究領域の概要

本研究領域は、計算機科学と計算科学が連携することにより、シミュレーション技術を革新し、信頼性や使い易さも視野に入れて、実用化の基盤を築く研究を対象とするものです。

具体的には、物質、材料、生体などのミクロからマクロに至るさまざまな現象をシームレスに扱える新たなシミュレーション技術、分散したデータベースやソフトウェアをシステム化する技術、また、計算手法の飛躍的な発展の源となる革新的なアルゴリズムの研究や、基本ソフト、情報資源を取り扱いやすくするためのプラットフォームあるいは分野を越えて共通に利用できる標準パッケージの開発などが含まれます。

## 2. 研究課題・研究者名

別紙一覧表参照

## 3. 選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

- 1) 選考は「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」領域に設けた領域アドバイザー8名と研究総括で行う。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
  - ・書類選考においては1提案につき3名の領域アドバイザーが査読し評価する。
  - ・面接選考においては可能な限り多くの提案者から直接説明を受け、質疑応答を行う。
- 3) 10年程度後に医療分野における高度治療や情報産業における精密製品設計等の「ものづくり」に役立つ次世代統合シミュレーション技術を確立するという戦略目標の達成に向けて貢献できる基盤整備として必要となる、基礎的・共通的な実用化の基盤を構築する研究を対象とする。

## 4. 選考の経緯

一応募課題につき領域アドバイザー3名が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補者を選定した。

| 選考   | 書類選考 | 面接選考 | 採用者 |
|------|------|------|-----|
| 対象者数 | 47名  | 10名  | 5名  |

## 5. 研究実施期間

平成16年10月～平成20年3月

## 6. 領域の活動状況

領域会議:3回、シンポジウム:4回

研究実施場所訪問:研究開始時に研究総括、技術参事が研究者を訪問。その後、研究計画策定時に適宜、研究者を訪問。

## 7. 評価の手続き

研究総括が各研究者から報告および自己評価を基に、アドバイザーの協力を得て行った。また、研究終了時に当領域が開催するシンポジウム(一般公開)等の参加者の意見を参考とした。

## (評価の流れ)

|           |                          |
|-----------|--------------------------|
| 平成19年 11月 | 当領域のCRESTチームと合同シンポジウムを開催 |
| 平成20年 3月  | 研究期間終了                   |
| 平成20年 3月  | 研究報告書及び研究課題別評価提出         |

## 8. 評価項目

- (1) 外部発表(論文、口頭発表等)、研究を通して得られた新しい知見などの研究成果
- (2) 得られた研究成果の科学技術への貢献

## 9. 研究結果

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」領域では H16 年度採択研究として「分子スケール差を統合する代謝シミュレーション」東大有田研究者、「神経系の双方向マルチスケールシミュレータの開発」東大武研究者、「骨リモデリングシミュレーションで挑むテーラーメイド再生医療」岐阜大手塚研究者、「計算機による特異的抗体設計法の確立」千葉大星野研究者、「遷移金属イオンを含む生化学分子の電子論的精密計算」北陸先端科学技術大学院大前園研究者を採択した。

本領域は、個人型研究タイプとポスドク参加型研究タイプのさきがけ研究と、さらに CREST 研究が加わった混合領域である。毎年開催される領域会議、シンポジウムでは各種分野の研究者から様々な議論が交わされた。さきがけ研究者と CREST 研究者がその後共同研究に発展するなど非常に好ましい研究成果が出ている。研究者の研究結果は以下である。

有田研究者は、低分子化合物から脂質、糖鎖、二次代謝物といった中—高分子化合物まで、シームレスに物質変換経路を追跡できる機能を備えた電子代謝マップの開発を目指した。本研究の結果、脂質やフラボノイド等の二次代謝物の検索が代謝マップを介して簡単にかつ使いやすく行うことが可能となり、ユーザの代謝の仕組みの理解等に大いに役立てることができた。

大武研究者は、脳神経科学を中心とする諸分野で得られた知見を統合して、分子・細胞・組織・個体の階層を含む詳細な神経系モデルを構築し、ヒトの運動など外界からの計測情報を用いて駆動することができる実世界に開かれた脳神経系シミュレータを開発した。本研究により、外部入力が神経系の内部状態に与える影響の予測が可能となり、神経疾患の診断や治療への展開に必要な技術基盤が得られた。

手塚研究者は、骨の疾患によって変形した骨内部の力学状態と、それに適応しようとする細胞の働きをコンピュータで再現し、患部を適切に治療する戦略を計算によって求める方法を探った。さらに、次世代の医療として注目されている幹細胞治療についても、細胞生物学的手法を用いて研究し、シミュレーションと細胞工学を融合させた新たな治療戦略の構築を行った。

星野研究者は、免疫療法において抗体として適合する分子を人為的に設計作成するシミュレーションシステムを構築した。具体的には計算技術と薬効評価理論の構築、実際の抗体設計、実験検証を行い、抗体設計ソフトウェアとして完成させた。本研究により、特定の疾患を抗体作用により治療する場合に、マウスなどの生物体に頼らずに適切な抗体を確実に設計し産生できるようになった。

前園研究者は、未整備基盤となっていた遷移金属列元素芯の模型ポテンシャルを用いることによって、ヘモグロビン、クロロフィル、ビタミンBなど遷移金属イオンを含む興味深い生化学活性物質群の高精度シミュレーションを可能とする基盤の構築を行った。本研究の結果、Zn ポリフィリン、Ni 錯体、Cu 錯体に適用を進め拡散モンテカルロ計算を成功させ、さらにコアサイズや元素種の異なる系への運用を進めた。

## 10. 評価者

研究総括 土居 範久 中央大学理工学部情報工学科 教授

### 領域アドバイザー氏名(五十音順)

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| 大蒔 和仁 | 産業技術総合研究所 研究コーディネーター             |
| 小柳 義夫 | 工学院大学情報学部 学部長/教授                 |
| 武市 正人 | 東京大学大学院 情報理工学系研究科 教授             |
| 寺倉 清之 | 北陸先端科学技術大学院大先端融合領域研究院<br>特別招聘教授  |
| 東倉 洋一 | 情報・システム研究機構国立情報学研究所 副所長/教授       |
| 三浦 謙一 | 情報・システム研究機構国立情報学研究所 センター長<br>/教授 |
| 矢川 元基 | 東洋大学計算力学研究センター センター長/教授          |

(参考)

(1) 外部発表件数

|     | 国内  | 国際 | 計   |
|-----|-----|----|-----|
| 論文  | 1   | 43 | 44  |
| 口頭  | 115 | 23 | 138 |
| その他 | 58  | 6  | 64  |
| 合計  | 174 | 72 | 246 |

※平成 20 年 3 月現在

(2) 特許出願件数

| 国内 | 国際 | 計 |
|----|----|---|
| 1  | 0  | 1 |

(3) 受賞等

・星野 忠次

千葉大学 オープン・リサーチ 2006 学長賞(H18.11)

千葉大学ベンチャービジネスラボラトリ なのはなコンペ(H19.4)

(4) 招待講演

国際 12 件

国内 34 件

別紙

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」領域 研究課題名および研究者氏名

| 研究者氏名<br>(参加形態) | 研究課題名<br>(研究実施場所)                          | 現職<br>(応募時所属)                                       | 研究費<br>(百万円) |
|-----------------|--|---|--------------|
| 有田 正規<br>(兼任)   | 分子スケール差を統合する代謝シミュレーション<br>(東京大学)           | 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 准教授<br>(同上 助教授)                  | 33           |
| 大武 美保子<br>(兼任)  | 神経系の双方向マルチスケールシミュレータの開発<br>(東京大学)          | 東京大学 人工物工学研究センター 准教授<br>(東京大学大学院情報理工学系研究科 特任助手)     | 40           |
| 手塚 建一<br>(兼任)   | 骨リモデリングシミュレーションで挑むテーラーメイド再生医療<br>(岐阜大学)    | 岐阜大学大学院 医学系研究科 准教授<br>(同上 助教授)                      | 47           |
| 星野 忠次<br>(兼任)   | 計算機による特異的抗体設計法の確立<br>(千葉大学)                | 千葉大学大学院 薬学研究院 准教授<br>(同上 助教授)                       | 42           |
| 前園 涼<br>(兼任)    | 遷移金属イオンを含む生化学分子の電子論的精密計算<br>(北陸先端科学技術大学院大) | 北陸先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 講師<br>(物質・材料研究機構計算科学センター 研究員) | 35           |

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

分子スケール差を統合する代謝シミュレーション

### 2. 氏名

有田 正規

### 3. 研究のねらい

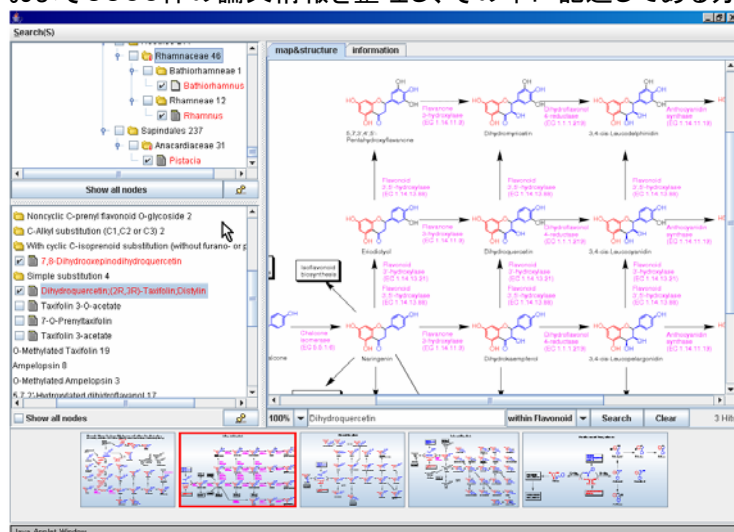
低分子化合物から脂質、糖鎖、二次代謝物といった中—高分子化合物まで、シームレスに物質変換経路を追跡できる機能を備えた電子代謝マップを提供する。

### 4. 研究成果①

#### ◇ フラボノイドデータベースの作成

フラボノイドとは植物に特有の二次代謝物のグループである。蕎麦に多いルチン(rutin)、お茶のカテキン類(catechins)、ブルーベリーやシソの色素であるアントシアニン類(anthocyanins)、大豆のイソフラボン類(isoflavones)、機能性飲料に入っているフラバン類(flavans)はいずれもフラボノイドに属する。フラボノイドの総数は1万種近くあるが、それぞれはどの植物に含まれ、どんな効能があるのだろうか。また効能を持つフラボノイドは互いに関連しているのだろうか。こうした科学的事実を分子構造に基づいて把握するためのデータベースを設計、作成した。現在収録する分子数は約 7000 種であり、その規模と精度は他に類を見ない。ただし、フラボノイドの重合体およびネオフラボノイドと呼ばれる分子種は登録していないため、世の中に知られているフラボノイドを網羅しているわけではない。以下にデータベースの内容を具体的に記す。

データベースは、化学構造とそれに付随する情報、植物種とそれに付随する情報、そしてどの分子がどの植物において同定されたかという文献情報の3カテゴリーから構成される。構造情報については、全構造に階層的分類を施し、大きく分けて母核となる構造、水酸基の位置、水酸基以外の修飾という3階層で表現した。この分類はすべて人手による検証を必要とするが、分類自体をすべて手作業で行うことは非常に煩雑で精度の低下を招く恐れがある。そこで分類作業を円滑にするためのソフトウェアツール作りから作業を開始した。作成したツールは化学分子それぞれをファイルとして扱い、ファイル集合をディレクトリ構造間で移動させることにより階層分類に仕上げていく仕組みになっている。このツールのおかげで、プログラミングやコンピュータになじみがない人でも数千規模のファイル集合を、分子構造を参照しながら分類、ラベリングすることが可能となった。植物種の情報については、およそ1600の植物種とそれらの系統分類をウェブ上の複数リソースを整理統合し、各生物種の上位概念を和英の両表記でまとめあげた。文献情報として、およそ5500件の論文情報を整理し、その中に記述してある分子と生物種の対応を整理した。



上記の結果は代謝マップをリンクさせた可視化ソフトウェア、フラボノイドビューワを用いて公開している。

(<http://metabolome.jp/software/>)ただしおよそ 7000 分子全てを網羅する代謝マップを描くことは不可能なため、代表的なマップをいくつか用意しておき、マップに無い分子は適当なマップに自動的にリンクする機能を用意する。

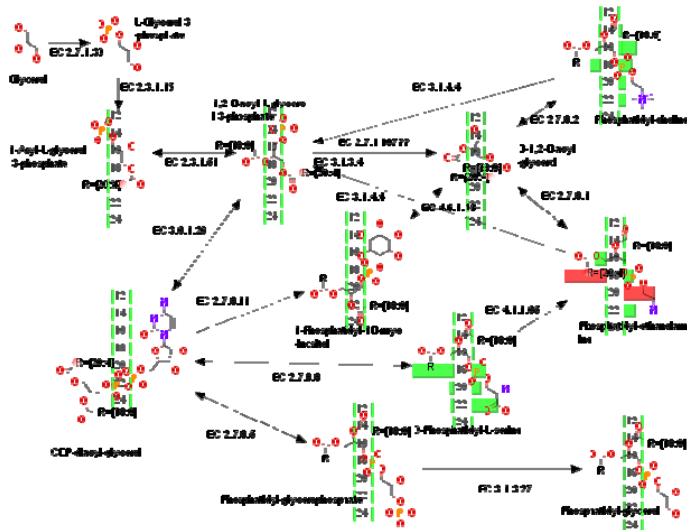
#### ◇ 脂質、糖質データベースの作成

フラボノイドは既存の良いデータベースが存在しなかったために独自に作成をおこなったが、脂肪酸や糖鎖は状況が異なる。例えば、日本脂質生化学会のメンバーが構築、維持してきたLipidBankは10年の歳月をかけて7000近くの脂質分子構造を網羅した価値ある研究資源である。しかし本研究の観点から見直すと、まだ改良すべき点が多く残されていた。例えば当初は全カテゴリーの分子に対して検索をする機能がなかった。これはデータベースの構造が28カテゴリーそれぞれで異なっており、相互に関係がないことが原因であった。また、分子量やLipidBank-IDによる検索も実現できていなかった。ウェブデータベースが全盛の時代にこのままでは、有用なデータを研究に活かすことができないのが現状である。そのため、日本脂質生化学会に参入して脂質データベース構築委員会を結成、さきがけ研究のテーマとしてLipidBankの全データを再整理、データベースの構造自体を一新する作業を進めた。具体的には、文献情報の検証、構造情報、名前情報の検証、データベースシステムそのものの改良を行ったため、データベースを新規に作成することに相当する労力が必要だった。以下にデータベースの内容を具体的に記す。

データベースは構造情報と文献情報の2カテゴリーから構成され、構造情報に付随して増すスペクトルや生理活性等の情報が付加されている。構造情報はすべて画像として格納されていたため、今回この情報をすべてMOLフォーマット形式で描きなおし、同時に複数の辞書やCASデータベースを利用して、構造と名前の再確認をおこなった。既に糖脂質や巨大な分子構造を除くおよそ4000近い分子構造の描き直しを終了したが、構造が一意に決まらない場合、検証する文献やデータが入手できない場合は修正が不可能であった。またおよそ3000件登録されていた文献は大幅に重複があり、入力者によって異なる様々な書式で記述されていた。これをすべて統一し、PubMed番号をつけられるものにはすべてウェブリンクを付加することでおよそ3000件の文献を整理した。以上の改良を施したLipidBankのアップデート版は、2007年度より日本脂質生化学会の公式データベースとして採用され、<http://lipidbank.jp/>において公開している。また学会内にデータベース構築委員会というグループを作り、その中心メンバーとしてアップデートに取り組んでいる。

#### ◇ 描画エディタと脂質分子発現量の視覚化ツール

多くのユーザはデータベースを眺めた後で、興味ある部分の経路検索や自分のデータの重ね合わせをおこないたい。またその結果を代謝マップ上で表示したい。そうしたニーズを満たすために、代謝物の量や分子種を表現できるブラウザを開発した。例えば、リン脂質クラス特異的な同定法により検出されたマウス網膜の質量分析スペクトラムを、作成した代謝マップのブラウザで表示させた様子は以下ようになる。この代謝マップではフォスファチジル基につく2種の長鎖脂肪酸のパターンがヒストグラムで示されており、それらの組み合わせに対応する分子種の発現量が色で示されている。2種の脂肪酸分子種が構造によって変化していることが一目でわかる。こうした表示はユーザが



選択した脂肪酸のパターン毎にオンデマンドで表示できる。現在は個々の分子からLipidBankのデータにリンクを張る作業をおこなっていないが、データベース側は既に稼働しているため、それほど労力をかけずにリンクを張ることは可能である。現在はグリセロ脂質の代謝マップについて作成してあるが、フラボノイドを含む他の代謝マップにも拡張可能である。

## 5. 自己評価

今回、データベースの作成作業に思った以上の時間や労力を割いてしまい、マップに描いたパスウェイの代謝量を推論する機能を汎用的な形で実装することができなかった。代謝マップエディタ開発の難しさを改めて実感した。エディタとして高機能を目指すのと同時に、どうすればユーザ自身が代謝マップを描く気になってくれるのか試行錯誤を重ねたが、個人研究で達成できる領域を少々超えていた感も否めない。しかし、少なくとも以下の項目については近いうちに実現する。

### ◇ フラボノイドと脂質データベースの統合

現在、別の研究予算で MassBank (<http://massbank.jp/>)という質量スペクトルデータベースを構築しており、これと今回のデータベースを相互にリンクさせた統合データベースを完成させる。単一のデータベースで、物理化学的性質、文献情報、生合成経路、質量スペクトルをアクセスできるようになれば当初の計画内容である分子スケール差の克服につながる。

### ◇ シミュレーション

現在、脂質全体や糖鎖全体の代謝マップを用意できていないため、個々の原子をシームレスにトレースする機能が実現されていない。現在、ユーザが描いたポストスクリプトファイルから座標を取得する機能を開発しているため、近いうちに通常のお絵かきエディタで描いた代謝マップに代謝物情報等を重ね合わせる機能が実現できるはずである。

## 6. 研究総括の見解

有田研究者は、低分子化合物から脂質、糖鎖、二次代謝物といった中—高分子化合物まで、シームレスに物質変換経路を追跡できる機能を備えた電子代謝マップの構築を行った。これまでユーザがウェブ等で物質の代謝の仕組みを検索する場合、非常に専門的な結果や健康食品等の結果が検索され適当な結果が見つからないことが多かったが、本研究により脂質やフラボノイド等の二次代謝物の検索が代謝マップを介して簡単にかつ使いやすいデータベースシミュレーションシステムを構築した。また日本脂質生化学会の脂質データベース構築委員会を結成し、脂質データである LipidBank の全データを再整理、データベースの再構築を行ったことを高く評価する。

以上のようにメタボロームという分野を広め、国内の研究組織をまとめるデータベースの構築を行ったが、今度はこれら研究成果の広報にも注力し多くのユーザ利用が実現するよう研究を進めてほしい。

## 7. 主な論文等

### A さきがけの個人研究者が主導で得られた成果

#### (1) 論文(原著論文)発表

1. Arita, M. and Tokimatsu, T. "Detection of monosaccharide types from coordinates" Proceedings of the 18th International Conference on Genome Informatics, 3-14, 2007.

#### (2) 特許出願

なし

#### (3) 受賞

なし

#### (4) 解説論文、書籍

1. Arita, M., Fujiwara, Y. and Nakanishi, Y. "Map Editor for the Atomic Reconstruction of Metabolism (ARM)" Chapter II.3 In Plant Metabolomics (Eds. K Saito, RA Dixon, L Willmitzer) Biotechnology in Agriculture and Forestry Vol.57, Springer Verlag, 129-140, 2006.
2. Arita, M., Robert, M. and Tomita, M. "All systems go: launching cell simulation fueled by integrated experimental biology data." Current Opinion in Biotechnology, 16(3), 344-349, Elsevier, 2005.
3. Arita, M. "Scale-freeness and biological networks." Journal of Biochemistry, 138, 1-4, Oxford Univ Press, 2005

(5)招待講演 (国際のみ)

1. Arita, M. "Software Tools to Study Flavonoids", Systems Biology and Bioinformatics Symposium (SBBS07), March 27-29 Taipei Taiwan, 2007.
2. Arita, M. "Databases for Flavonoids and Measurement in Arabidopsis", 2nd International Symposium on Environmental Metabolomics, March 24-25, University of Louisville(KY), USA, 2007.
3. Arita, M. "Map Editor for the Atomic Reconstruction of Metabolism", 1st Louisville Symposium on Environmental Metabolomics, November 5-6, Louisville (KY) USA, 2005.

B その他の主な成果

(1)論文(原著論文)発表

1. Horai, H., Arita, M., Nishioka, T. "Comparison of ESI-MS Spectra in MassBank Database" Proceedings of the International Conference on BioMedical Engineering and Informatics (BMEI2008), Hainan China, 2008 accepted
2. Okada, K., Asai, K., Arita, M. "Flow Model of the Protein-protein Interaction Network for Finding Credible Interactions." Proceedings of 5th Asia Pacific Bioinformatics Conference (APBC2007), Hong Kong, 2007
3. Kusano, M., Fukushima, A., Arita, M., Jonsson, P., Moritz, T., Kobayashi, M., Hayashi, N., Tohge, T., Saito, K. "Unbiased characterization of genotype-dependent metabolic regulations by metabolomic approach in Arabidopsis thaliana" BMC Systems Biology, 1 :53, 2007
4. Tuji, H., Altaf-Ul-Amin, Md., Arita, M., Nishio, H., Shinbo, Y., Kurokawa, K., Kanaya, S. "Comparison of Protein Complexes Predicted from PPI Networks by DPCLus and Newman Clustering Algorithms" IPSJ Transactions on Bioinformatics, 47 (SIG17), 31-41, 2006 (B)

(2)特許出願

なし

(3)受賞

なし

(4)解説論文、書籍

1. Shinbo, Y., Nakamura, Y., Altaf-Ul-Amin, M., Asahi, H., Kurokawa, K., Arita, M., Saito, K., Ohta, D., Shibata, D., Kanaya, S. "KNApSACk: A Comprehensive Species-Metabolite Relationship Database." Chapter II.6 In Plant Metabolomics (Eds. K Saito, RA Dixon, L Willmitzer) Biotechnology in Agriculture and Forestry Vol.57, Springer Verlag, 165-184, 2006

(5)招待講演 (国際のみ)

1. Arita, M. "Metabolic Pathway Chart for Flavonoid", 2nd Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Bioinformatics, Nov 7-9, Tainan Taiwan, 2006

(6)国内発表

14件



## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

神経系の双方向マルチスケールシミュレータの開発

### 2. 氏名

大武美保子

### 3. 研究のねらい

急速に高齢化が進むわが国において、運動障害や認知障害等をもたらす神経疾患の診断、治療、および予防に役立つ技術の開発が急務となっている。生体、特にヒトの脳神経系をモデル化しシミュレーションすることができれば、ヒトが外界から受ける影響をあらかじめ予測したり、ヒトの内部状態を外界からの観測により推定したりして、その状態に応じた適切な働きかけをする工学システムを設計することができる。筋骨格系については、長年研究され市販のシミュレータが存在する。脳神経系については、細胞や一部の神経回路を記述したモデルが存在する。しかし、脳神経系全体をミクロからマクロまで扱い、なおかつ筋骨格系、運動計測装置など他のシステムと接続可能なシミュレータは構築されてきていなかった。

本研究の目的は、脳神経科学、バイオ情報学、生体医工学、データ科学、計算機科学、人工知能学、認知科学の分野で得られた知見を統合して、分子・細胞・組織・個体の階層を含む詳細な神経系モデルを構築し、ヒトの運動など外界からの計測情報を用いて駆動することができる実世界に開かれた脳神経系シミュレータを開発することである。ヒトの動きを外部から観測して脳神経系の内部状態を推定する技術、具体的には、モーションキャプチャデータから筋長や筋伸長速度を計算し、運動情報を処理する神経系への入力情報を計算で求め、神経系モデルを駆動することのできる神経系の双方向マルチスケールシミュレータを開発する。全身のマクロな運動出力と神経系のミクロな内部状態を双方向に計算することにより、薬物や運動など、様々な入力による神経系の内部状態変化、および運動出力の予測が可能になる。運動計測データを筋骨格系モデルおよびマクロスケールの脳神経系モデルへ写像し、データ変換を行うトップダウンアプローチと、ミクロスケールの神経細胞モデルをマクロスケールの神経系モデルに接続するボトムアップアプローチを組み合わせて、マルチスケールシミュレーションを実現する。本研究では、医療への応用を念頭に開発を行う。その結果得られる技術は、神経疾患の診断、薬物や運動による治療などの医療への応用に加え、ヒューマンインターフェイスやトレーニングシステム等への応用が期待される。

### 4. 研究成果①

#### 4. 1 運動計測に基づくマクロスケール神経系シミュレーション : トップダウンアプローチ

脳が体を動かしているとき、体から脳へ体がどのように動いたかの情報が伝えられる。筋肉の中に筋肉の長さを測るセンサである筋紡錘が埋め込まれているからである。この場合モーションキャプチャにより体の姿勢が分かると、筋肉モデルを使って筋肉の長さを求めることができる。筋肉の長さが分かると、筋紡錘からのセンサ信号を推定することができる。しかしながら、モーションキャプチャデータから神経情報まで一連を計算するシステムは開発されてこなかった。そこで本研究では神経系の解剖学モデルを構築し、筋紡錘からのセンサ信号から神経系に入力される信号パターンを求める技術を開発した。そして、体の動きから筋紡錘が発生する信号を計算する一連のデータ処理システムを開発した。運動計測から脳神経系モデルまでは、以下の三つのステップで構成される。

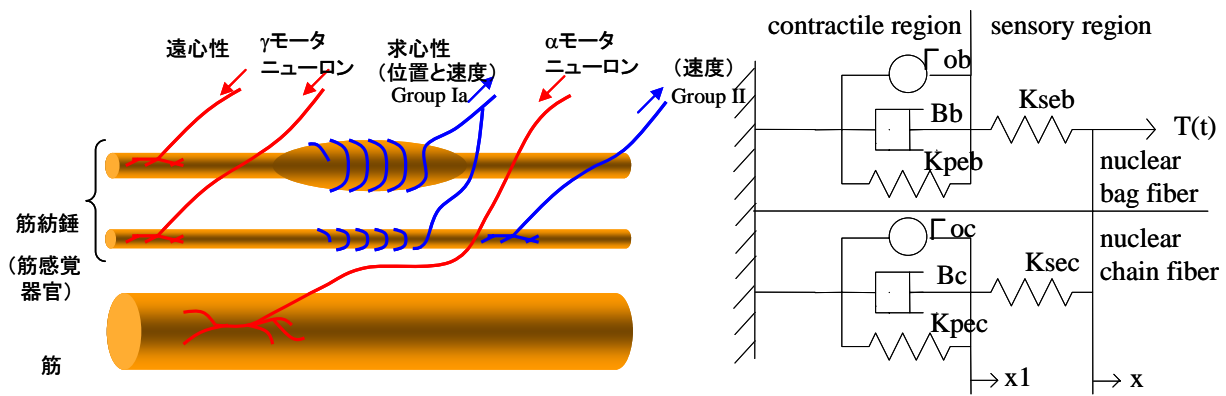


図 1 筋紡錘の構造とそのモデル

(1) 神経系のマクロモデルと神経-筋インタフェースの構築

筋運動情報から神経信号を計算することを目的とし、これまでに作成されている筋紡錘のモデルを参考に筋紡錘モデルを実装した。筋紡錘は筋の長さや伸長速度を感知して脊髄への入力信号に変換するセンサの役割を果たし、変換した信号を脊髄へと伝える。図 1 にそれぞれ筋紡錘とそのモデルを示す。各繊維は収縮性の部分と非収縮性の部分で構成され、収縮性の部分は弾性要素、粘性要素、力発生要素からなり、非収縮性の部分は弾性要素のみからなる。非収縮性の部分が感覚部に対応し、感覚部の伸展量に比例した頻度で発火が起こるとする。収縮性の部分は、遠心性神経からの信号により伸縮し、筋紡錘の感度を能動的に調節する役割を持っている。能動的な調節があった場合からなかった場合までの幅を持つ解が、筋紡錘モデルにより得られる。作成した筋紡錘のモデルを用いて、運動の計測データから得られた筋長の時系列データを、筋紡錘から脊髄に入力される信号に変換できるようになった。

(2) 脊髄神経系の並列計算手法の提案

脊髄は灰白質と白質に分かれており、灰白質において感覚ニューロンと運動ニューロンの結合が行われる。脊髄は各層ごとに支配する筋が決まっており、各層のニューロンが構造的あるいは機能的に関連のある筋と結合して運動制御を行っていると考えられている。図 2 に示すように、自己筋が伸長すると筋紡錘はそれを感じて、それに反して自己筋を興奮させ収縮させようとする。筋紡錘モデルにより、運動計測から計算される筋長から感覚ニューロンのスパイク密度を求めることができるので、スパイク密度をスパイク列に変換し、これを運動ニューロンへの入力とし、H-H 方程式を解くと、脳など他の部位からの入力の影響を除いた、感覚入力に対する応答が得られる。すなわち、その時の運動ニューロンの膜電位、ナトリウム活性化変数、ナトリウム不活性化変数、カリウム活性化変数など、身体運動が、神経細胞の電気化学的状態変化を起こす過程をシミュレーションすることができるようになった。

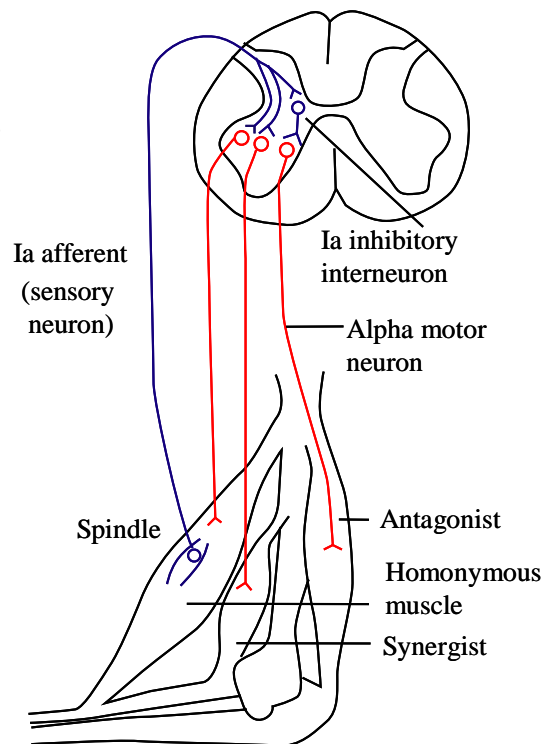


図 2 脊髄反射系

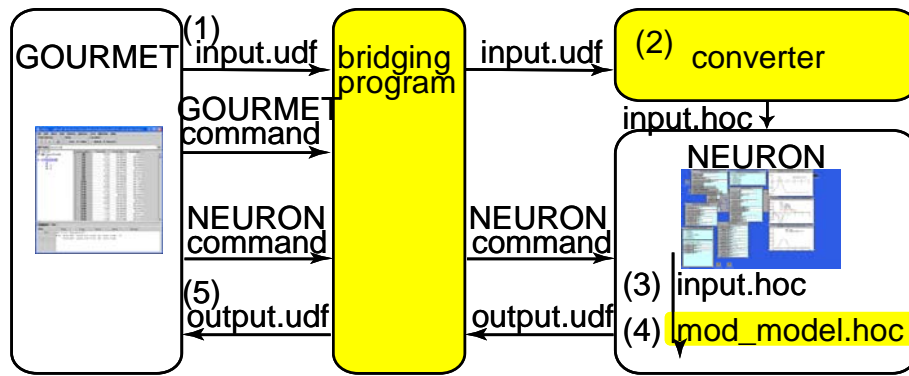


図 3 神経系モデルのインタフェース

### (3) マクロスケールの脳神経系モデルの構築

筋と結合する神経には体の部位に応じた配置、即ち体性局在が見られる。脊髓節と支配筋との対応関係と体性局在、および筋骨格モデルを構成する筋の筋紡錘から出た神経が各脊髓層に至るまでの経路をモデル化した。さらに、各脊髓層から大脳皮質や小脳へ至る経路、大脳皮質体性感覚野における体性局在をモデル化した。以上のように、神経解剖学モデルを構成することにより、身体運動が神経系内部からどのように観測されるかを読み取ることができるようになった。そしてこれらの情報をもとに、トレーニングやリハビリテーション支援に役立てる手法を提案した。目的とする状態と計測される状態を神経情報レベルで比較、解析し、目的とする状態に近づくよう支援する。この手法については、さきがけ研究期間開始直前に出願し、開始後も実用化に向けて研究を行い、さきがけ研究期間中に特許登録された。

### 4. 2 マクロスケールの脳神経系モデルからミクロスケールの神経細胞モデルまで :ボトムアップアプローチ

脳は約 1000 億個の神経細胞のほか、神経細胞に栄養を与える約 1 兆個のグリア細胞、さらにグリア細胞に栄養を送る脳血管などで構成されている。体を動かすとき、多数の神経細胞が活性化して筋肉を動かし、筋紡錘からの神経信号が脳に伝達して、多数の神経細胞を活性化させる。神経科学の分野では、神経系全体の機能を解明するために、研究成果を共有し、統合する必要性が強く認識され世界的な潮流となっていることから、神経科学データベースが 100 個以上あり、年々増加している。その一つである神経細胞モデルデータベース ModelDB には、100 以上の神経細胞モデルが登録されている。これは、神経科学者によって作成され維持されているものである。しかしながら、これらのモデルをマクロスケールの神経系モデルと統合されてこなかった。そこで本研究では、神経細胞モデルデータベースを活用する手法を提案し、その結果、脳の異なる部位の神経細胞がそれぞれ活性化する様子を計算できるようになった。

データベースに登録された神経モデルは、本来単体で動かすように作成されたものであるため、そのままでは複数モデルを同時に計算し外部プログラムと入出力を授受するといったことはできない。入力はスクリプトファイルの内部に変数と共に埋め込まれ、出力はグラフプロットの形で表示される。そこで、入出力をモデルの中で整理し切り分けることにした。入出力ファイルの形式として、土井らの開発した UDF フォーマットを採用した。データフォーマットが規格化されていないモデルに対して、物理量を自由に定義することができるからである。プロットコマンドの中に入出力変数が埋め込まれているという性質に着目し、入出力を効率よく同定する手法を開発した。これにより、100 個以上あるモデルの同定を高速に行うことができるようになった。異なるシミュレーション環境の上で開発されたモデルを同時に動かすことを目的として、図 3 に示すように、シミュレーション統合化プラットフォーム Gourmet とのインタフェースを開発した。

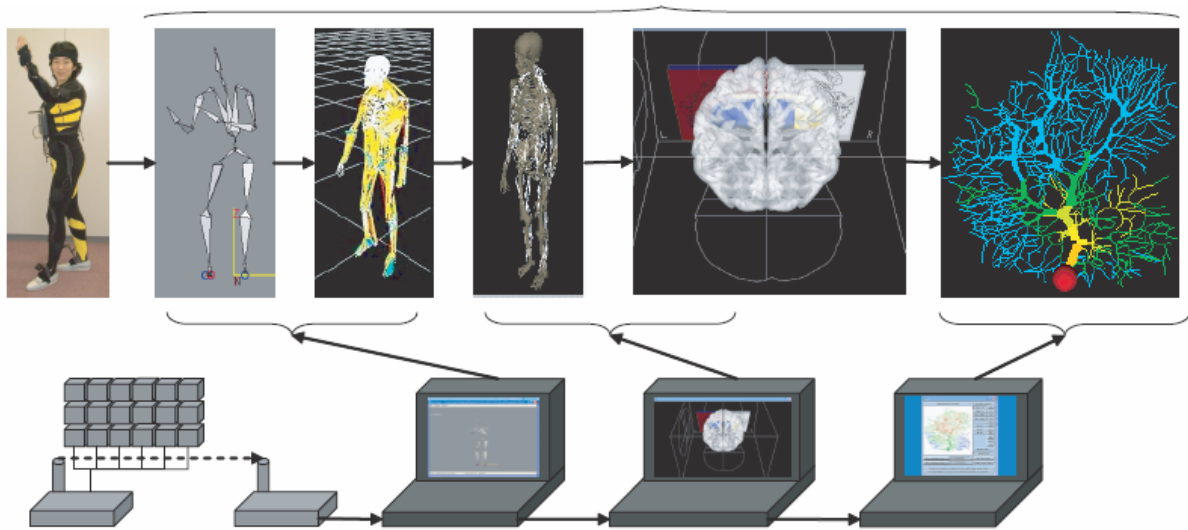


図 4 オープンブレインシミュレータのシステム構成

#### 4. 3 オープンブレインシミュレータの構築

オープンブレインシミュレータの計算システムは、体の各部位の姿勢を取り込んで送信する無線送信機つきセンサと、センサの情報を受信して全身の姿勢を再構成する計算を行う無線受信機つき計算機、体全体の姿勢から体性感覚野における脳活動を計算する計算機、さらに小脳のプルキンエ細胞における神経活動を計算する計算機で構成される。被験者は磁気ジャイロ式姿勢センサを全身に分布させたモーションキャプチャスーツを装着する。センサと全身の姿勢を計算する計算機の間は無線でつながっている。センサ情報から全身の姿勢を計算するモジュールと、全身の姿勢から筋長、筋伸長速度に基づく脳神経活動を計算するモジュール、神経細胞の反応を計算するモジュールは負荷が大きいので、計算機を分散しネットワークでつないだ(図 4)。以上により、マクロスケールとミクロスケールの神経モデルを統合し、運動計測データによりシミュレータを駆動することができるようになった。実世界に開かれた脳神経系シミュレータは世界初である。さきがけ研究期間中のさきがけライブ 2006 において、自らモーションキャプチャスーツを着用して、デモンストレーション発表を行い、科学技術系の新聞や雑誌、テレビ番組を通じて報道されるなど注目を集めた。

#### 4. 4 マルチスケールシミュレーションのための並列計算基盤の開発

マクロスケールの運動計測結果から、ミクロスケールの個々の神経細胞活動を予測するためには、複数の神経細胞の活動を並列で予測できるようにする必要がある。そこで、並列計算の専門家との共同研究を通じ、並列計算ツールである GXP、MPICH、SCALAPACK を用い、a) リング状にネットワークしたクラスタでパイプライン処理するシステムや、b) 大規模な行列計算を高速に行うシステムを構築した。そして多変量時系列データを対象に CHLAC 特徴抽出を行うシステムを開発した。

a) リング状にネットワークしたクラスタでパイプライン処理するシステムでは、一台の計算機からクラスタにデータを送信した。またクラスタ内での通信をリング上のネットワーク接続を通して行わせた。このネットワークでは、まず1台に画像を送り、クラスタ内で通信を行うことで、そのデータを必要とする他の計算機にデータを送る。このためネットワークへの負荷は小さくなる。また、このようにすることで処理の終わった計算機を効率よく再利用できるようになった。

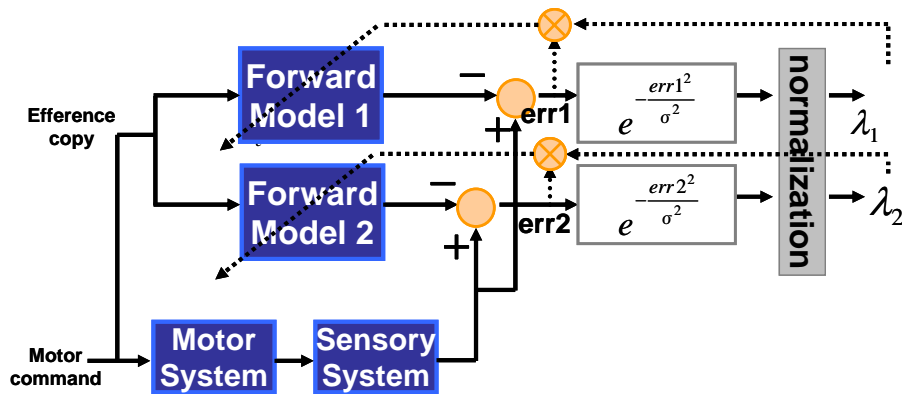


図 5 行為の自他帰属性モデル

b) 大規模な行列計算を高速に行うシステムでは、GXP を用いて時系列データ毎に各プロセッサを割り当てることによって並列実行した。GXP とは田浦らが開発した大量のプロセッサに対して同時にコマンドを投入することができるツールである。また、特徴抽出の際に行う共分散行列の計算には通信ライブラリ MPICH を用いた。固有値問題における固有値、固有ベクトルの計算では、各プロセッサに連続した領域を割り当てつつも負荷を均等に保つため、並列数値計算ライブラリである scaLAPACK を利用し、行列をブロック・サイクル分割して並列実行した。以上を通じ、これまで別々に研究されてきた、実世界情報処理技術と並列計算技術を融合することに成功した。

#### 4. 5 行為の自他帰属性のモデル構築とシミュレーション

脳は、筋肉に送った脳からの司令が作り出す体の動きと、その結果、筋紡錘から脳に返ってくるセンサ信号を予測していると考えられている。体の動きをシミュレーションする脳の部位は大脳の頭頂葉や小脳にあると考えられている。代表的な脳の疾患である統合失調症患者の中で、自分の体が他人の意志で制御されていると感じる症状を持つ人は、体の動きのシミュレーションに関連する部位に障害が生じていると考えられている。自分の体の動きを予想することができないため、思った通りに体が動かないと感じるのである。

行為の自他帰属性とは、人間がある行為をした際にその行為を自己に帰属するか他者に帰属するかの判断の傾向のことである。行為の自他帰属性の脳内メカニズムを説明するモデルとして、これまでに例えば Forward model、Who system といった仮説が提案されている。しかし、そのメカニズムは明らかにされなかった。外部からの運動計測と主観的な心理状態を対応付けることを目的として、行為の自他帰属性のモデルに Forward model を仮定し、心理実験と比較可能なシミュレーションを行い、より詳細な行為の自他帰属性を説明する認知神経モデルを構築した。

心理実験結果から得られた、行為の自他帰属の判別基準のタスク中での変化、ならびにタスクの進行に伴う明確化を実現するモデルを提案し、シミュレーションを行うことでその妥当性を検証した。上記の二つの特性を満たす、つまり、各時間遅れにおける自己帰属率曲線が左右に推移しながら、その勾配がタスク進行に伴い急になるという特性を Forward model が満たすためには、2つの予測値(最も自分だと思える時間遅れ、最も自分だと思えない時間遅れ)を用意し、それらが変化することで曲線の形状が変化するという方法をとることが有効であると考えられる。そこで、motor control の分野で提案されている Wolpert らの Multiple forward models を本実験で用いたタスクに適用した(図 5)。並列に存在する二つの Forward model は各々その時点で最も自分だと思える、または思えない時間遅れを予測し、それらの予測値が各 stage での判断結果によって変化するとした。

以上を通じ、外部入力とそれに基づく判断が、神経系の内部状態、さらに意識に与える影響を予測し、精神疾患の診断等につながる、未来の医療技術の基盤を構築した。本研究項目は、精神神経科学の専門家との共同研究により実施した。

#### 4. 6 認知症予防回復支援サービスの開発

神経系の双方向マルチスケールシミュレータの研究を通じ、ヒトの認知メカニズムに基づいて、認知症の予防回復効果が期待できる「共想法」を考案した。そこで、勤務するキャンパスがある柏市の介護予防施設において実施した。共想法は、参加者が持ち寄った画像を提示しながら対話し、認知症の予防回復に効果があるとされる、エピソード記憶、注意分割力、計画力を意識的に活性化させるものである。記憶テストや対話のプロトコル解析の結果から、その有効性が示唆されている。本研究項目は、記憶機能を司る神経系モデルの構築、加齢が認知機能に与える影響の検討、脳機能イメージングによる内部状態推定技術の開発など、多彩な研究テーマを含み、医療分野における高度治療へつながる応用の基盤となる。報道発表を行ったところ、全国紙、地方紙、テレビ 3 件を含む、20 件以上の報道があり、本研究項目の社会的重要性が広く認識された。

#### 5. 自己評価

本研究は、脳神経科学、バイオ情報学、生体医工学、データ科学、計算機科学、人工知能学、認知科学の分野で得られた知見を統合して、分子・細胞・組織・個体の階層を含む詳細な神経系モデルを構築し、ヒトの運動など外界からの計測情報を用いて駆動することができる実世界に開かれた脳神経系シミュレータの開発を目指した。さきがけ研究応募時には、マクロスケール(末梢・中枢神経系で構成される個体レベル)の神経系シミュレーションの研究に着手していたが、採択をきっかけに、ミクロスケール(分子・細胞レベル)、メゾスケール(領野・領野間結合レベル)のシミュレーションの研究を実施し、これらを統合したマルチスケールシミュレーションの研究を行うことができた。当初の研究計画では、第一年次にマクロスケール、第二年次にミクロスケール、第三年次にメゾスケール、第四年次に統合化と応用を行うこととしたが、ほぼ計画通りに研究を推進することができた。

マクロスケールのシミュレーション研究は、情報科学技術の諸分野を融合した未来の情報環境の構築を目指す、21 世紀 COE プログラム「情報科学技術戦略コア」に参加し、運動計測からヒトの内部状態を推定する技術の開発を目指す中で着想した。従来は、モーションキャプチャデータをヒトの筋骨格モデルに写像し、筋長・筋張力を計算する研究が行われてきた。しかし、これらのデータが得られても、そこからヒトの内部状態までには距離があった。この間をつなぐのは神経系であることから、神経系のシミュレーション技術の開発に着手し、身体運動がヒトの神経系からどのように観測されるかを計算で求められるようになった。さきがけ申請中に出願した特許は、さきがけ研究期間中に研究を進める中で登録され、実用化に向けて開発を進めている。

ミクロスケールのシミュレーション研究に当たっては、さきがけ研究がきっかけで、細分化された学術知識の統合化を目指す総長直轄プロジェクト「学術統合化プロジェクト(ヒト)」に参加する機会を得て、プロジェクトリーダーであるバイオ情報学の研究者との共同研究により、効果的に研究を推進することができた。具体的には、世界中のバイオ情報学の研究者が構築したデータベースを一通り調査し、データベースに登録されたデータを活用する方針を立て、そのために必要なモデル利用技術を開発した。神経科学知識を統合化するニューロインフォマティクスという新しい学問分野を創造する機運が世界的に高まっており、そのような中で本研究を実施することは、きわめて時機を得たものであった。

メゾスケールのシミュレーション研究は、学術統合化の観点から様々な分野の研究者と交流する中で、精神神経科学の研究者と共同研究する機会を得て進展した。当初、本研究では運動を司る神経系を扱っても、精神を扱うことはできないと考えていた。運動と精神とは密接な関係があり、精神疾患において領野と領野間結合の変化が見られ、精神を神経系、すなわち肉体の状態として議論できる可能性があるを知った。そこで、心理実験、脳機能イメージング、解剖学、生理学、数理モデルの研究の知見を統合し、意志作用感と統合失調症における症状を表現可能なモデルを構築し、シミュレーションすることができた。領野と領野間結合を扱うことは当初計画した通りであったが、認知機能と精神疾患のモデリングとシミュレーションについては、当初の計画を超えて研究を実施することができた。10 年程度後に医療分野における高度治療に役立つ技術を確認す

るという、戦略目標の達成に近づく成果を挙げることができたと考えている。

シミュレーションを効率的に行うための並列計算技術については、計算機科学の専門家との共同研究により、運動計測に基づく神経系シミュレーションのみならず、広く実世界情報を並列計算する技術基盤を構築することができた。

さきがけ研究として、研究を自在に舵取りする機会を得て、上記に挙げたように、多岐に渡る研究分野の優れた共同研究者に出会い、たくさんのことを学びながら研究を推進できたことに、深く感謝する。脳神経系に関する知識は膨大であるが、それでも分かっていることは全体の機能、構造の一部であり、シミュレーション研究に当たって、既存の知見を統合するだけでなく、モデルを新規に構築する必要に迫られた。今後は、シミュレーションを通じ、構成的に理解するというアプローチで脳神経科学に貢献していくとともに、認知障害や記憶障害の支援、神経疾患や精神疾患の診断、治療、早期発見、進行抑制や回復などの応用に必要な技術基盤へと展開していきたい。

## 6. 研究総括の見解

大武研究者は、脳神経科学を中心とする諸分野で得られた知見を統合して、分子・細胞・組織・個体の階層を含む詳細な神経系モデルを構築し、ヒトの運動など外界からの計測情報を用いて駆動することができる実世界に開かれた脳神経系シミュレータ「神経系の双方向マルチスケールシミュレータ」を開発した。本研究により、外部入力から神経系の内部状態に与える影響の予測が可能となり、神経疾患の診断や治療への展開に必要な技術基盤が得られた。

ここでは体(神経)から脳へのトップダウンアプローチ、脳から体(神経)へのボトムアップアプローチの構想により、マクロスケールからミクロスケールのシミュレーションの検討を行っているが、今後はそれぞれのスケールのシミュレーション間の相互の連携についてさらに研究を進めてほしい。さらに、将来的に得られるであろう脳神経系に関する知見を取り入れながら、医療分野における高度治療に役立つ技術の実用化を念頭に、今回のさきがけ研究を独自の視点で発展させていくことを期待している。

## 7. 主な論文等

### A さきがけの個人研究者が主導で得られた成果

#### (1) 論文(原著論文)発表

- 1 Mihoko Otake, Toshihisa Takagi, and Hajime Asama. Open Brain Simulator Estimating Internal State of Human through External Observation towards Human Biomechatronics. In Proceedings of the 2008 IEEE International Conference on Robotics and Automation, pp. In Press, 2008.
- 2 大武美保子, 高木利久, 浅間 一, “バイオメカトロニクス技術基盤となるオープンブレインシミュレータの開発”, 電気学会論文誌 C, Vol. 127, No. 10, pp. 1705 – 1711, 2007.
- 3 Mihoko Otake, Kohei Arai, Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Yusuke Ikemoto, Kuniaki Kawabata, Toshihisa Takagi, and Hajime Asama “Experimental Analysis of the Attribution of Own Actions to the Intention of Self or Others by the Multiple Forward Models”, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 19, No. 4, pp. 482–488, 2007.
- 4 Mihoko Otake and Toshihisa Takagi. Reassembly and Interfacing Neural Models Registered on Biological Model Databases, Genome Informatics, vol. 16, no. 2, pp.76–85, 2005.
- 5 Mihoko Otake and Yoshihiko Nakamura. Spinal Information Processing and its Application to Motor Learning Support, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 17, No. 6, pp. 617–627, 2005.

#### (2) 特許出願

なし

#### (3) 招待講演

1. Neural-simulator and trans-disciplinary cooperation, ICSU Global Scientific Challenge: Perspectives from Young Scientists, Lindau, Germany. (2007.4.5)
2. 体の動きから見る脳, さきがけライブ 2006, 東京 (2006.12.15-16)
3. Human Neural Simulation towards Human-oriented Innovation, JSPS Japanese-German Colloquium Robotics 2006, Ismaning, Germany (2006.11.19)
4. Bidirectional Multiscale Neural Simulation, 2006 Japan-America Frontiers of Engineering Symposium (JAFOE), つくば(2006.11.10)
- 5 From Muscle to Brain: Development of Electroactive Polymer Gel Robots and Human Neural Simulator, 理化学研究所脳科学研究センター(2006.7.12)

#### (4) 解説論文

1. 大武美保子, 佐藤知正, 武市正人. 神経系の双方向マルチスケールシミュレーションと100時間ワークショップ - 東京大学 21 世紀 COE プログラム「情報科学技術戦略コア」, 日本ロボット学会誌, vol. 25, no. 3, pp.330-333, 2007.
2. 大武美保子, 何を創るか? 創ると何がおこるか? - 日米先端工学シンポジウムより-. 科学, 岩波書店, Vol.77, No.2, pp.123-124, 2007.
3. 大武美保子, 本間敬子, 横井浩史, 浅間一, 新井民夫. Women in Robotics towards Human Science, Technology and Society at IAS-9. 日本ロボット学会誌, vol. 24, no. 5, pp. 564-569, 2006.
4. 大武美保子. 神経系の双方向シミュレーション—人の動きを体の内側から読む—. 電子情報通信学会誌, vol. 88, no. 11, pp.909-913, 2005.

#### (5) 報道発表

1. ヒトと社会をもっと面白く幸せにする ヒト学・サービス学の研究, Message from Scientists, サイエンスチャンネル, 2007.12.15.
2. 「"会話"で認知症予防」, NHK おはよう日本『首都圏』, NHK 首都圏放送センター, 2007.7.31.
3. 神経系の双方向シミュレータを開発 柏市ほのぼの研究所で認知症予防, 連載「さきがけ CloseUp」第 6 回 大武美保子・東大准教授, BTJ ジャーナル, 2007 年 7 月号 No.019, pp.10-11, 2007.7.
4. 脳の刺激を疑似再現 東大、リハビリなど実用へ, FujiSankei Business i., フジサンケイ ビジネスアイ(日本工業新聞社), 2007.1.3.
5. 森山和道, JST、未来の可能性を垣間見る「さきがけライブ 2006」開催, Robot Watch, インプレス, 2006.12.18.

#### (6) 学会発表

1. 大武美保子, 田浦 健次郎. 実世界情報並列計算基盤の開発, 第 70 回情報処理学会全国大会講演論文集(5), pp.117 - 118, 2008.
2. 大武美保子, 豊嶋伸基, 三島健稔, 浅間 一. エピソード記憶に基づくコミュニケーションのための共想法支援システムの開発と認知症予防への応用, 日本認知科学会第 24 回大会発表論文集, pp. 526 - 529, 2007.
3. 大武美保子, 新井航平, 前田貴記, 加藤元一郎, 高木利久, 浅間 一: “統合失調症における意志作用感のモデリングとシミュレーション”, 電子情報通信学会技術報告, Vol.106, No.590, pp.41 - 44, 2007.
4. 大武 美保子, 高木利久. データベースに登録された神経細胞モデルの網羅的解析—神経科学知識の統合化と応用に向けて, 電気学会医用・生体工学研究会資料, MBE-06-1-22, pp.109-114, 2006.
5. 大武 美保子, 中村仁彦. 運動学習支援のための脊髄神経情報処理手法, 第 11 回日本 IFToMM 会議シンポジウム前刷集, pp.15 - 22, 2005.



## B その他の主な成果

(1) 論文(原著論文)発表 11件

(2) 招待講演 13件

(3) 解説論文

1. 加藤元一郎, 大武美保子, 新井航平, 前田貴記, 池本有助, 川端邦明, 高木利久, 淺間一. 他者の視線・意図理解および行為における意志作用感の神経機構に関する検討—社会的認知が可能なロボットの設計をめざして, 計測と制御, Vol.46, No.12, pp. 940 - 944, 2007.

他 3件

(4) 報道発表 30件

(5) 学会発表 28件

(6) その他講演 11件

## 研究課題別評価書

1. 研究課題名: 骨リモデリングシミュレーションで挑むテーラーメイド再生医療

2. 氏名: 手塚 建一

3. 研究のねらい

骨は、造血、免疫、血中カルシウム濃度を維持しながら、力学的負荷に耐えるという重要な機能を持つ支持器官である。本研究は、骨の疾患によって変形した骨内部の力学状態と、それに適応しようとする細胞の働きをコンピュータで再現し、患部を適切に治療する戦略を計算によって求める方法を探る。さらに、次世代の医療として注目されている幹細胞治療についても、細胞生物学的手法を用いて研究し、シミュレーションと細胞工学を融合させた新たな治療戦略の構築を目標とする。

4. 研究成果

### 【研究の概要】

近年、体内撮影技術の進歩によって、骨の形態を3次元的に正確に取り出す事ができるようになった。医師は、その情報をもとに診断・治療をおこなうのが普通である。たとえば、下顎骨の矯正治療を外科的におこなう場合、下顎骨の形状が変化し、それにもなつて力学環境も大きく変わる。骨は、力学環境に適応する性質を持っている(Wolffの法則)ために、その変化した力学環境が、骨のリモデリングを誘発し、骨は新しい力学環境に適応した形状へと移行する。その過程予測は、現在では医師の経験にたよるところがほとんどであるが、ときには医師の予想をはずれ、もとの形状に戻る後戻り現象が起こる。そこで、われわれはまず、治療前の下顎骨形態をもとに、骨が適応していると思われる力学環境を、シミュレーションによってもとめ、成長や手術によって引き起される力学環境の変化に対して、骨がどのような適応変化を起こすかを予測する事を目標に研究をおこなった。また、ヒト親知らず歯胚から得られる医療廃棄物である歯髄組織から、幹細胞を単離し、その性状解析もおこなった。

### 【研究方法と結果】

(1) PC クラスタシステムを用いた下顎骨のシミュレーション解析

計算には HPC システムズ社製 PC クラスタシステム (Box Type PentiumD 8node 16core) を使用した。デンタル CT から作製した70万要素程度のモデルならば、1週間に30通りの力学条件で解

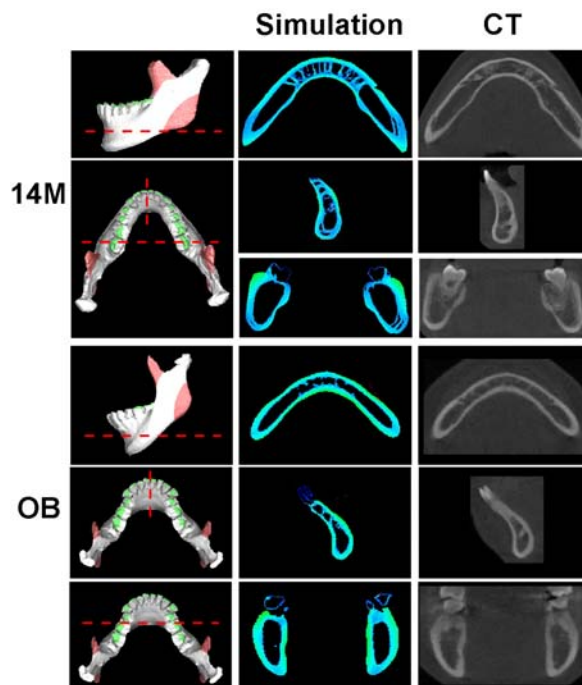


図1 正常例(14M)と咬合異常例(OB)の下顎骨にさまざまな力学条件を与え、その中で最も CT データに近い形状を与えるものを抽出した。赤点線で示した断面形状と応力分布を示す。正常例、異常例どちらにおいても、正確に皮質骨の形状が再現できている。

析が行えるため、病院でのデスクサイドシミュレーションに充分に対応できる。

正常例1例(14M)と矯正患者(開咬)1例(OB)の下顎骨 CT 画像データをもとに、シミュレーション解析をおこなった。両者とも、3次元形状再現性に優れたデンタル CT を用いて得られたデータを、ラトックシステムエンジニアリング社の TRI3D ソフトウェアで読み込み、3次元モデルを構築した。われわれが開発した反応拡散系骨リモデリングシミュレータ「iBone」(文献 3、5)を用いて、それぞれのモデルについて、約100通りの力学条件で解析をおこない、オリジナルモデルと最も近い形状を与える力学条件を探索した。その結果、図1に示す様に下顎骨のほぼ全体に渡って、力学的強度に重要な影響を与える皮質骨構造をほぼ完全に再現する条件を見つける事ができた。その過程で、正常例、患者例ともに、臼歯咬合の重要性が示唆されるとともに、歯の咬頭同士が噛み合う事によって、歯に「前後斜め方向のすべり」が生じる力学条件への適応が示された。興味深い事に、咬合異常患者では、咬頭が摩擦する事によって、平坦化しているが、それによる適応構造への影響も示す事ができた。また、ラトックシステムエンジニアリング社との共同研究により、解析結果のうち、力学的ストレス分布と、オリジナル形状との一致度を、商用ソフトウェアである、TRI を用いて3次元的に表示することが可能になった。3次元の外形状やオリジナル形状との一致度、ストレス分布などを直感的に捉え、しかも任意の断面を観察する事ができるようになった。

## (2) マウス脛骨成長モデル(発展研究)

矯正歯科の専門家とのディスカッションの中で、新たに浮かび上がったのが、骨の外形状を変化させられないかという問題である。当初、骨の外形状変化については、取扱いが非常に困難であろうと予測していた。しかし、骨は成長にともなって外形状が変化する上、矯正治療の際の外科的手術による変形も考慮し、より実用的なシミュレーションを作製するためには、骨の外形状の変化を許す必要がある。そこで、取扱いが簡単で、詳細な解析が可能なマウスのモデルを使って、成長にともなう外形状変化をシミュレーションするための実験系を構築した。野生型および大理石病マウスの腹腔に、骨に取り込まれて蛍光を発する性質のあるテトラサイクリンを、1週間おきに2回投与し、その後脛骨を取り出して、非脱灰切片を作製した。切片をそのまま蛍光観察する事によって骨の形成部を蛍光標識する事に成功した(図2)。大理石病マウスの骨は、破骨細胞によってテトラサイクリン標識が除かれる事がないため、骨の成長過程が鮮明に記録される。そこで、この大理石病マウス頸骨をもとに、成長シミュレーションモデルを構築中である。

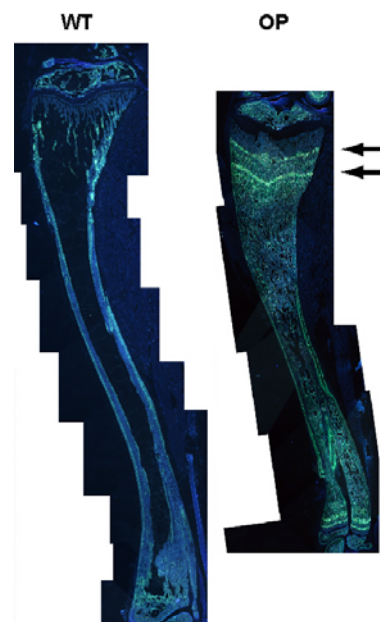


図2 野生型(WT)と大理石病(OP)マウスに、テトラサイクリンを投与後、脛骨の非脱灰切片を作製した。蛍光観察する事により、OP で骨の成長部が特異的に標識されている事がわかる(矢印)。

## (3) ヒト親知らず細胞バンクの構築と細胞性状の解析

顎変形症治療にともない廃棄される親知らず歯胚からの歯髓細胞採取を進め、約100例の患者から細胞を生きたまま取り出し、保存する事に成功した。これらの細胞は、リン酸カルシウムの足場とともに、マウス皮下に移植すると象牙質によく似た組織を形成するが、その性質は10回継代すると失われてしまう。そこで、4継代後と10継代後の細胞で、発現している遺伝子を比較したところ、*Wnt16*という遺伝子が継代にともなって発現してくることがわかった(文献1)。骨などの大きな組織の再生医療には、大量かつ高品質な細胞を得る事が重要であ

り、いかにして細胞の性質を変えずに継代をおこない、細胞数を増やすかという問題に、今後取り組んでいきたいと考えている。

## 5. 自己評価

当初、過去の文献などを調査しても、生体骨に与える力学条件を定める事ができず、実用的なシミュレーション構築の大きな障害となっていた。そのため、問題を生理的力学条件の探索に絞り、網羅的な条件解析によって、本物の骨の形状に最も近いシミュレーション結果を与える条件の探索をおこない、下顎骨は臼歯咬合の、しかも複数の咬み合わせ条件に適応した構造である事を示す事ができた(論文準備中)。そして、外科的手術の予後予測シミュレーションを目標にさらに研究を進め、これまでほとんど前例のない術後予想という大きなハードルを超えようとしている。本成果は、岐阜大学マッチングファンドプロジェクトにも採用され、ラトックシステムエンジニアリング社との共同研究という形で、社会に還元されつつある。今後、より多くの臨床例を解析することによって、実用性を高めて行く事ができると考えている。また、iBoneの生体シミュレーションとしての側面からは、成長とリモデリングという2つのシステムの融合を目指した研究をスタートした。骨を含め、生体組織は成長(モデリング)と適応(リモデリング)の2つの働きが相互作用して形作られるが、その部分に挑戦可能なレベルまでシミュレーションの基礎技術を発展させる事ができた。

幹細胞については、骨髄から採取される細胞の活性が低く再生医療への応用を困難にしている点に注目した。歯(親知らず)から、再生医療に利用可能な細胞が大量に得られる事が分かり、まずその性状解析を細かにおこなった。その結果、この細胞は非常に増殖能が高いが、組織再生の能力が早期に失われる事を発見した。遺伝子解析によって、その原因を究明中であり、成果を歯科関連のトップジャーナルである、Journal of Dental Researchに投稿しアクセプトされた(文献1)。医療廃棄物であり、多くの人がその存在に悩まされている親知らずから簡単に組織幹細胞を得られる事は、朝日新聞にも写真入りで取り上げられ、大きな反響を呼び、日本人由来幹細胞バンクとして他に例を見ないものへと発展している。

## 6. 研究総括の見解

手塚研究者は、骨構造再現と臨床応用を目的としたヒト変形性骨疾患治療シミュレータを構築した。その結果、健常者と矯正患者のヒト下顎骨の内部構造の再現に成功し、骨の形態情報から力学条件の導出が可能となり、仮想手術シミュレーションが行えるようになった。今後は成長や手術後の骨の外形変形に対する検討を行うことにより、さらに実用性の高い治療シミュレータへと発展させてほしい。

また、幹細胞による硬組織再生研究ではヒトの歯から再生医療に利用可能な細胞の取り出し、保存を可能とした。実際の再生医療には大量かつ安定的に細胞を得ることが重要であり、今後の研究の進展に期待したい。

## 7. 主な論文等

### A さきがけの個人研究者が主導で得られた成果

#### (1) 論文(原著論文)発表

1. Tomoko Takeda, Yoko Tezuka, Machiko Horiuchi, Kazuhiro Hosono, Kazuki Iida, Daijiro Hayakeyama, Shigeru Miyaki, Takahiro Kunisada, Toshiyuki Shibata, and Ken-ichi Tezuka: Characterization of dental pulp stem cells of human tooth germs. J. Dent. Res., in press.
2. Ken-ichi Tezuka, Tomoko Takeda, Yoshitaka Wada, Akiyuki Takahashi, and Masanori Kikuchi: Computer simulation of human mandible bone structure by iBone, a novel reaction-diffusion bone remodeling model. Key Engineering Materials, vols. 306-308, pp. 1277-1282, 2006.
3. Ryoji Fujimaki, Yoshiaki Toyama, Nobumichi Hozumi, Ken-ichi Tezuka: Involvement of

Notch signaling in initiation of prechondrogenic condensation and formation of nodules in limb bud micromass cultures. J. Bone Miner. Metabol. 24, 191–198, 2006.

4. Ken-ichi Tezuka, Yoshitaka Wada, Akiyuki Takahashi, and Masanori Kikuchi: Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system. J. Bone Miner. Metabol. 23, 1–7, 2005.

(2) 特許出願

なし。

(3) 著書

1. ティッシュエンジニアリング 2006 (日本医学館) 日本組織工学会監修、田畑泰彦、岡野光夫 編: 手塚建一, 開祐司: 骨・軟骨形成で働く誘導因子, p.18–23, 2006

(4) 雑誌解説

1. 手塚建一, 上岡寛: メカニカルストレスと骨へ骨細胞の生物学から骨リモデリングシミュレーションへー医学のあゆみ(医歯薬出版) Vol. 221, p76–80, 2007 (A, B)

(5) 新聞、雑誌記事、マスコミ発表

1. 「骨の形探求、医療応用目指す」(2008/1/15) 岐阜新聞朝刊
2. 「多田しげおの気分爽快! 情報サプリメント」歯髄細胞に関するインタビュー(2005/11/9) CBCラジオ
3. 「親知らずから間葉系幹細胞」(2005/10/25) 朝日新聞夕刊
4. 「骨折治療、きめ細かく」(2005/7/8) 朝日新聞夕刊
5. Bionics(オーム社) 2005年2月号 p62–63

(6) 招待講演

1. 第 111 回日本解剖学会(2006/3/31, 北里大学) 手塚建一: 骨リモデリングシミュレーション「iBone」へ細胞による最適構造設計へ(シンポジウム招待)
2. 「研究会: 生きている現象はみえるか?」(2005/11/28, 京大会館) 手塚建一: 骨リモデリングシミュレーションで挑むテーラーメイド再生医療
3. 骨強度に関する国際シンポジウム(第25回日本骨形態計測学会)(2005/6/17–19, 東京砂防会館) K. Tezuka: Computer simulation of bone structure by iBone, a novel reaction-diffusion bone remodeling model. (招待講演)
4. 東京骨軟骨フォーラム(2005/4/16, 東京コンファレンスセンター) 手塚建一: iBoneで挑むシミュレーション骨再生医療(招待講演)

(7) 学会発表

1. 第7回日本再生医療学会総会(3/14, 名古屋国際会議場) 武田知子、手塚洋子、飯田一規、國貞隆弘、柴田敏之、手塚建一: ヒト歯髄幹細胞の長期培養における分化能低下と遺伝子発現の変化
2. 第25回日本骨代謝学会学術集会(7/19–21, 大阪国際会議場) 手塚建一、山口徹太郎: コンピュータシミュレーションによるヒト下顎骨内部構造の再現
3. 日本分子生物学会2006フォーラム(12/6–8, 名古屋国際会議場) 手塚建一、川口敦司、武田知子、高橋昭如、和田義孝、菊池正紀: 骨リモデリングシミュレーション「iBone」によるヒト下顎骨構造評価
4. 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research(9/15–19, フィラデルフィア) K. Tezuka, T. Takeda, K. Hosono, D. Hatakeyama, Y. Tezuka, T. Kunisada and T. Shibata: Isolation and characterization of human dental pulp stem cells from tooth germs of young adults.

5. 27th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (9/23-27, ナッシュビル) K. Tezuka, A. Kawaguchi, A. Takahashi, T. Takeda, Y. Wada, and M. Kikuchi: Mechanical significance of human mandibular bone structure assessed by a remodeling simulation.

B その他の主な成果

- (1) 論文(原著論文)発表 1件
- (2) 新聞、雑誌記事、マスコミ発表 1件
- (3) 招待講演 4件
- (4) 学会発表 16件

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

計算機による特異的抗体設計法の確立

### 2. 氏名

星野 忠次

### 3. 研究のねらい

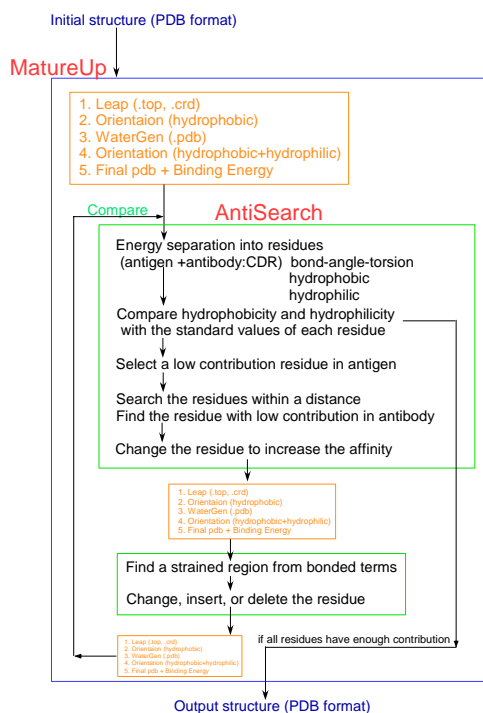
免疫は、生体が自身の恒常性を維持するため、自己と非自己を識別し、非自己を排除する機構として定義される。免疫機構の根幹である「自己と非自己を識別する」という過程は、生体内では抗原抗体認識により実現され、免疫グロブリンというタンパク質が深く関与している。グロブリン分子のみで、1000 万種以上の抗原を認識識別することができる。免疫機能は、本来、ヒトに備わっている働きであり、免疫を応用した治療法には、大きな期待が寄せられている。例えば、多くの抗がん剤は、重篤な副作用を持つ場合が多い。ところが免疫グロブリン(抗体分子)をがん治療へ応用すれば、がん細胞の抗原に結合する抗体を作成して、がん細胞を攻撃したり、その抗体に抗がん剤をつけて、がん細胞だけを集中的に攻撃することが可能である。抗体医薬では、特異的にがん細胞のみを見分けることのできる抗体が作成できるか否かが、成功の鍵を握っている。通常、医療用の抗体は、ヒト以外の生物の体内で、抗原抗体反応を利用して作成されている。しかし、用いた生物が、有効な抗体を産生できる保証は無い。そこで抗体として適合する分子を、コンピューターを駆使して人為的に設計作成することができれば、免疫療法の飛躍的な発展につながる。本研究では、生体分子の分子間相互作用を算出できるプログラムを構築し、これに立脚して抗体設計ができるソフトウェアを開発する。

### 4. 研究成果①

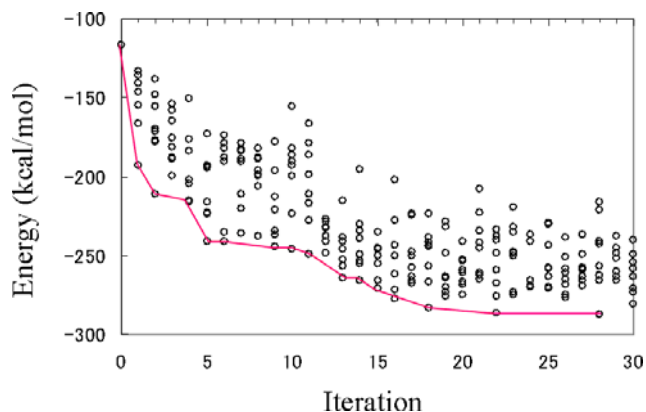
生体内では、非自己タンパク質(抗原)の部分構造に対し、これに適合し結合する抗体分子が選択され、増幅・産生されて免疫機能が発揮される。従って、多量の抗体候補と抗原とのマッチングを試みて、適合する抗体分子を選び出す仕組みが、生体には存在している。本研究の目的は、抗体機能の本質を理解し、適合分子の決定を、マウスなどの生物体に頼らず、コンピューターを駆使して人為的に行うことである。本研究では、ある抗原に関して遺伝子配列などの情報が提示されたならば、この抗原を認識するための最適な抗体の形状とそれを構築するアミノ酸配列情報を与える計算技術の開発を行った。この技術により、特定の疾患を抗体作用により治療する場合に、適切な抗体が確実に設計できる。本研究においては3つの研究項目を設定し、研究を遂行した。

#### A. 計算技術と薬効評価理論の構築

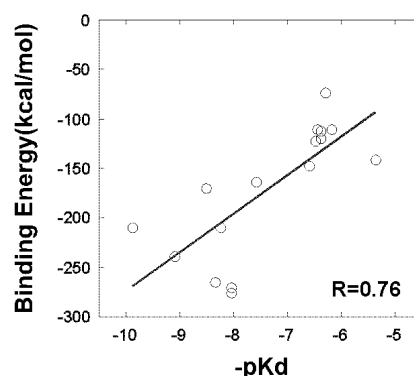
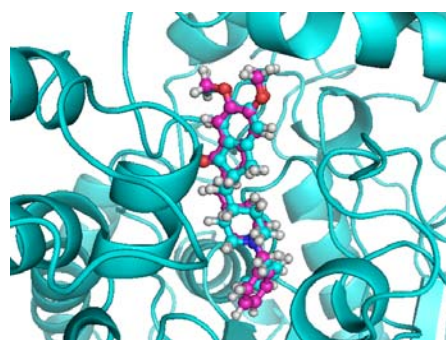
本項目では、コンピューターを活用して、高親和性抗体を信頼性高く設計できる技術を開発した。具体的には、抗原分子の標的部位が与えられた時に、試行的な抗体分子から出発して、順次アミノ酸変異を加えて行き、各段階での抗体作用の優劣を数値として評価する。右図に高親和性抗体設計ソフトウェアのアルゴリズムを示す。MatureUp というPythonプログラムにより、全体の動作を管理する。初めに標的抗原と適当な初期配列を持つ抗体の構造を PDB データ形式で与える。AMBER のユーティリティプログラムである Leap プログラムで、



力場パラメーターファイルを発生する。汎用性を保つため、力場パラメーターファイルは分子動力学計算プログラム AMBER で使用されるものと同じとする。Leap プログラム以外は全て、本研究で開発されたものである。本研究開発の中心となる Orientation プログラムで、抗原と抗体間の疎水性相互作用による構造最適化を行う。これで得た構造に対して、WaterGen プログラムで抗原と抗体の界面やそれらの周辺に水分子を発生させる。再度、Orientation プログラムで親水性相互作用も含めて構造最適化を行い、最終的なエネルギー安定構造と結合エネルギーを得る。次に AntiSearch プログラムで抗原と抗体間の各アミノ酸残基について、疎水性相互作用や親水性相互作用の強さを調べる。この AntiSearch は、C 言語でプログラミングされている。AntiSearch プログラムでは抗原の中のアミノ酸残基から、エネルギー的に抗原-抗体結合に貢献の低い残基を見つけ出す。貢献の低いと判断された抗原側のアミノ酸残基の結合エネルギーを上げるように抗体側のアミノ酸に置換や挿入、削除の操作を行う。アミノ酸に置換を行った抗体候補を、複数(計算機の並列プロセス数だけ)用意する。再度、Leap, Orientation, WaterGen, Orientation の各プログラムを実行し、抗原と抗体間の結合エネルギーを算出する。抗体候補の中で、最もエネルギーの低いものを選び出す。アミノ酸置換に伴う歪みを算出して、基準より大きい場合にはこれを低減するように歪み部分のアミノ酸の、置換や挿入、削除を行う。上記の手続きで得られた抗体が、初期試行抗体よりも、抗原との結合エネルギーの観点から有望であれば、これを次のサイクルの初期試行抗体とする。一連のループを繰り返して、抗体の成熟を行う。得られた抗体は、少なくとも計算上、初期の抗体よりも、抗原と強い結合親和性を持つ。右図は、癌細胞の表面に多く露出している Mucin-1 とその抗体の1つである SM3 を初期構造にして、MatureUp プログラムにより抗体の成熟を行った例である。各ステップで8個のプロセスを発生させて、その中で最も低いエネルギーを示す抗体を次の入力とする。最初の数ステップではアミノ酸変異により、著しくエネルギーが下がるが、20 ステップを過ぎると、エネルギーの低い構造は、容易には出現し難くなる。



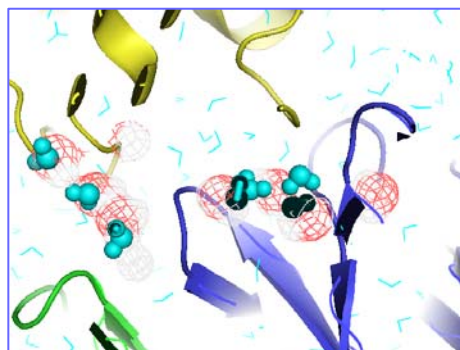
構造最適化を行い、抗原と抗体の結合エネルギーを算出するプログラムである Orientation は、本ソフトウェア開発の中核技術である。計算速度が要求されるため、Fortran で記述されている。医薬品設計や抗体設計において、薬物あるいは抗体の薬効を精度良く評価することは、最も重要な要素技術である。右図上は、アセチルコリンエステラーゼ(AchE)という酵素に、抗アルツハイマー薬の塩化ドネペジルという薬物が結合した場合の構造最適化を実行した例を示す。青色の部分が X 線結晶解析からの構造を、赤色が Orientation プログラムによる最適化構造を示している。計算での予測構造は、実験での結晶構造にかなり類似している。AchE に作用する低分子化合物は幾つか知られており、AchE とそれら化合物の複合体構造も X 線結晶解析から得られている。右下図は、横軸に実験で測定された AchE と化合物の結合定数の対数値を、縦軸に計算より算出されたエネルギー値をプロットし、両者を比較したものである。計算値と実測値の間には正の相関が確認され、相関値は 0.76 となった。同様の計算を、市





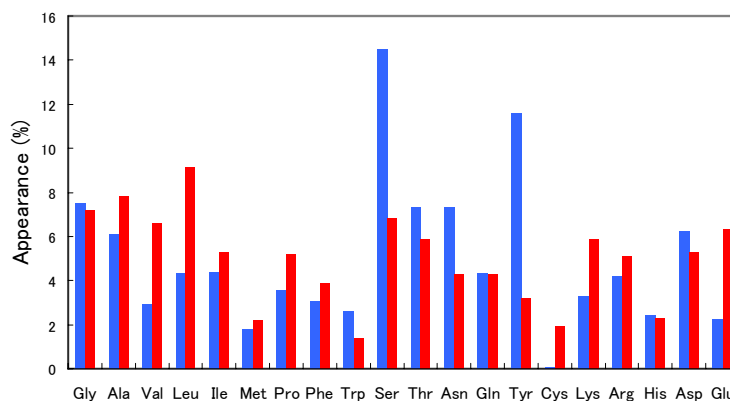
販のドッキングソフトウェアである Gold(ケンブリッジ結晶学データセンター)で行うと 0.74 であり、Glide(シュレディンガー社)で行うと 0.54 であった。従って、計算精度としては、欧米の市販のソフトウェアと勝るとも劣らないレベルにある。

抗体と抗原の結合では、両者の間に水分子が挟まり、結合を強固にする例がしばしば見られる。現在の多くのドッキングシミュレーターでは、この水分子を予測することは行っていない。抗体と抗原の結合を仲立ちする水分子は、抗体の抗原認識の要となっている。本研究では、自動的に結合領域に水分子を発生させるプログラム(WaterGen)を作成した。発生した水分子は、先に述べた構造予測プログラム(Orientation)を実行することで、疎水領域に発生されたものも親水性相互作用の強い領域へ移行する。これによって適切な水の配置を実現できることになった。右図は、Lysozyme という抗原に結合する HyHel-10 抗体について、抗原(黄色リボン表示)と抗体(緑と青のリボン表示)の間に介在する水分子を表している。網掛けは、結晶構造を初期構造にして分子動力学計算を実行した結果、水分子が存在しやすいと算出された場所を示している。一方で、水色の球は、WaterGen プログラムにより発生した水分子であり、抗原と抗体の結合を介在する水分子が適切に発生できていることを示している。



#### B. 抗体による抗原の形状認識の理解と抗体設計

抗原が特定の抗体に認識・識別されるための必要十分条件を明確にして、抗体設計を行う際に必要なデータを取得した。具体的には Protein Data Bank に登録されている全ての抗体分子(免疫グロブリン)のうち、抗原と抗体の構造がしっかりと捉えられており、かつ特定の種類の抗体に偏らないという観点より、21種類の構造を選び出した。これらについて分子動力学法によるシミュレーションを遂行した。データを精査し、抗体が抗原を認識する際の抗原認識部位の揺らぎや抗原抗体間の水素結合ならびに疎水結合の様式などを調査した。特に結合領域において抗体の抗原認識に与る各アミノ酸残基の平均的な疎水性相互作用の強さや親水性相互作用の強さを求めた。さらに結合認識に与る水分子の役割を詳しく調べた。右図は、抗体の抗原認識部位の各種アミノ酸の存在割合(青)を示している。約 30,000 種類のタンパク質について統計的に調べられたアミノ酸の出現割合を、比較のために赤で示す。抗原認識部位では、Ser や Tyr などの水酸基を持つアミノ



酸が有意に多いことが判る。これは水素結合が、抗原-抗体結合に大きく寄与していることを示している。その分、Val や Ile などの、側鎖がアルキル基で構成され疎水的な性質を持つ分子量の小さなアミノ酸の割合が減っている。同じ疎水性アミノ酸残基でも、Phe や Trp などの芳香族環を持つアミノ酸は減っていない。親水性相互作用の寄与が強くなっているにも関わらず、Lys や Glu などの正または負の電荷を帯びたアミノ酸の割合は増えず、むしろ減少している。これらの情報(各アミノ酸の存在割合や疎水性相互作用ならびに親水性相互作用のエネルギー評価値)は、抗体設計ソフトウェア(AntiSearch)の中で利用され、抗原-抗体結合に貢献の低い残基を見つけ出す際のエネルギー基準値や確率的に変異を起こさせる際の重み因子として用いられている。

### C. 実験的検証

設計した抗体が、本当に抗原に作用するかどうか、その実験的裏付けをとることが、本項目の目的である。設計した抗体を得るための実験的手法を確立するために、抗体をコードするDNAから抗体タンパクを発現させる実験を行った。具体的には抗体のFv領域を相補性決定領域(CDR)を含むように、抗体分子を5つの部分に分けて、それぞれのアミノ酸配列をコードするように核酸配列を設定する。この核酸配列を持つ核酸オリゴを合成し、これを制限酵素反応を利用してベクターDNAに組み込む。DNAを抗体発現ベクターに移し換えて、大腸菌により抗体分子を発現させ、カラムで生成する。この一連の実験プロトコルを確立し、抗体タンパク質分子を発現精製することができた。実際に発現された抗体が、抗原と親和性を持っていることを、等温滴定熱量計を用いて、抗原抗体結合自由エネルギーの測定を行うことで確認した。等温滴定熱量計は、抗体と抗原の結合親和性を実験的に測定する標準的な装置である。さらにゲルろ過液体クロマトグラフィーにおける分子量分布からも、抗体と抗原の結合を確認した。

### 5. 自己評価

本研究の目的は、抗体機能の本質を理解し、抗体の成熟や適合抗体の決定を、マウスなどの生物体に頼らず、コンピューターを駆使して人為的に行うことであった。これを実現するために、ソフトウェアの開発を中心に研究を進めた。その結果、ソフトウェア自体は、当初の目的に合うものを構築することができた。また抗体だけではなく、医薬品化合物設計にも有用なプログラムが作成できた。さらに論文等の業績も確保することができた。実験研究者も含めて、シミュレーション技術の有用性を納得してもらうためには、シミュレーションの結果に基づいて実験を遂行し、有効性を例を持って示すことが必要である。この目的のために本研究では、生化学実験を並行して遂行した。設計抗体作成の実験技術は習得できたが、抗体医薬品として成り立つ抗体は、未だ完成していない。今後、生化学実験を推進して、抗体医薬の創製を行う必要がある。

### 6. 研究総括の見解

星野研究者は、免疫療法において抗体として適合する分子を人為的に設計作成するシミュレーションシステムを構築した。研究開始時に計画していた計算技術と薬効評価理論の構築、実際の抗体設計、実験検証を計画通りに進め、抗体設計ソフトウェアとして完成させたことを高く評価する。本研究により、特定の疾患を抗体作用により治療する場合に、マウスなどの生物体に頼らずに適切な抗体を確実に設計し産生できるようになった。特に癌治療に有効な極めて特異性の高い抗体の創製に役立つ技術として期待できる。

今回設計のソフトウェアについては今後改良を続けていくことになるが、メンテナンスそして広報等着実にやってほしい。

### 7. 主な論文等

#### A さきがけの個人研究者が主導で得られた成果

##### (1) 論文(原著論文)発表

1. K. Mori, M. Hata, S. Neya, T. Hoshino "Common semi-open conformations of Mg<sup>2+</sup>-free Ras, Rho, Rab, Arf, and Ran proteins combined with GDP and their similarity with GEF-bound forms", *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15127-15137 (2005).
2. H. Ode, S. Neya, M. Hata, W. Sugiura, T. Hoshino "Computational simulations of HIV-1 proteases - Multi-drug resistance due to non-active site mutation L90M - ", *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 7887-7895 (2006).
3. H. Ode, S. Matsuyama, M. Hata, S. Neya, J. Kakizawa, W. Sugiura, T. Hoshino "Computational Characterization of Structural Role of the Non-active Site Mutation M36I of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease", *J. Mol. Biol.* **370**, 598-607 (2007).
4. T. Hoshino, K. Iwamoto, H. Ode, I. Ohdomari "Accurate evaluation method of molecular binding affinity from fluctuation frequency", *Jpn. J. Appl. Phys.* in press (2008)

(2)特許出願

なし。

(3)受賞

1. 星野忠次 “生体分子計算向けソフトウェア開発”、オープン・リサーチ2006学長賞(千葉大学)(2006/11/8)

(4)学会発表

1. Iwamoto, K., Neya, S., Hoshino, T. “Evaluation of the Binding Affinity of Antibodies from Antigen Binding Energy and  $V_H$ - $V_L$  Interaction Energy Calculated by the MM-GBSA Method.”,2006 Annual Meeting of CBI Society, Tokyo (2006/7/10)
2. 岩本光司, 根矢三郎, 星野忠次 “分子動力学計算による抗体親和性評価.”、日本薬学会第127年会, 富山(2007/3/29)

B その他の主な成果

(1)論文(原著論文)発表

1. H. Yuki, Y. Tanaka, M. Hata, H. Ishikawa, S. Neya, T. Hoshino “Implementation of  $\pi$ - $\pi$  Interactions in Molecular Dynamics Simulation”, J. Comput. Chem. **28**, 1091-1099 (2007).

(2)特許出願

研究期間累積件数: 1 件

発 明 者: 杉山 肇、安達統衛、塩原紀行、田村 裕、星野忠次、藤 秀義

発明の名称: 分子設計装置、分子設計方法及びプログラム

出 願 人: 富士通株式会社、国立大学法人千葉大学

出 願 日: 2007/3/8

(3)受賞

1. 星野忠次 “薬剤耐性変異株に有効な抗エイズ薬の創製”、なのはなコンペ2007(教員版: 自然科学先端研究部門)(千葉大学ベンチャービジネスラボラトリー)(2007/4/16)

(4)招待講演

1. 星野忠次, 森 健一 “糖鎖生体膜シミュレーションモデルによる膜タンパク質の挙動解析”、第 26 回表面科学講演大会, 大阪(2006/11/6)
2. T. Hoshino, K. Mori “Investigation on the binding of amyloid peptides to a GM1 cluster through the molecular dynamics simulations of GM1-containing membranes”, 1st International Symposium on Nanomedicine -from Basic to Applications- (ISNM2007) & 2nd Molecule-Based Information Transmission and Reception (MB-ITR2007), Okazaki, Japan (2007/4/20)
3. T. Hoshino “Computational design, organic chemical synthesis, and biological assay of an inhibitor against HIV-1 protease”, 2nd Workshop on Biological Applications of Plasma/Photon Processing, Osaka, Japan (2007/9/28)
4. 星野忠次, 杉浦互, 駒野淳 “エイズ治療に向けた計算機シミュレーションと医薬品開発”、2008 年春季第 55 回応用物理学関係連合講演会, 船橋(2008/3/29)

(5)学会発表

1. 藤 秀義, 星野忠次 “疎水性相互作用による結合様式の予測.”、日本薬学会第 127 年会, 富山(2007/3/29)
2. Hisatomi, H., Katagiri, D., Neya, S., Hoshino, T. “Novel ab initio Secondary Structure Prediction Method.”, 2007 Annual Meeting of CBI Society, Hiroshima (2007/12/20)

3. 藤 秀義, 星野忠次“疎水性相互作用と水素結合性相互作用を用いたリガンド結合親和性予測プログラムの開発.”日本薬学会第 128 年会, 横浜(2008/3/28)

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

遷移金属イオンを含む生化学分子の電子論的精密計算

### 2. 氏名

前園涼

### 3. 研究のねらい

並列高速計算を使用した量子モンテカルロ法電子状態計算は、極微のエネルギーで駆動する生化学反応を解明するための高精度な電子シミュレーションとして期待される手法である。本研究では、未整備基盤となっていた遷移金属列元素芯の模型ポテンシャルを用いることによって、ヘモグロビン、クロロフィル、ビタミンBなど遷移金属イオンを含む興味深い生化学活性物質群の高精度シミュレーションを可能とする基盤の構築を目指す。

### 4. 研究成果

#### 背景

遷移金属イオンを含む分子やクラスターは、生化学や溶液化学において重要な役割を果たす。その性質を量子力学に基づいて電子論的に解明する事は、ドラッグデザイン・バイオデザインという見地から極めて重要な課題である。近年、信頼性の高い電子論的精密計算手法として量子拡散モンテカルロ法が著しく実用性を高めてきており、世界中で研究が加速している。現状は、しかしながら、軽元素のみの炭化水素鎖程度しか扱っておらず、応用上興味深い問題には遠い。この主たる原因は、遷移金属以降の重元素を記述するための擬ポテンシャルの質が貧弱であるという技術的な障壁にある。

拡散モンテカルロ法(Diffusion Monte Carlo法; DMC法)の原理は至って明快で、節固定近似さえ設けてしまえば、適当に設定した試行関数から射影演算の繰り返しにより雑成分が除去され、より厳密な解に自動的に収束していく事が保証される。並列計算との相性もよく、近年、その高速化は著しい。したがって、しばしば、「あとは節固定近似だけ」という印象で語られることも多い。ところが拡散モンテカルロ計算の実際上の難しさは、計算不安定性の回避であり、その病理にまともに向き合うと、カスプ条件など電子相関に本質的な原理の数値的実現が本質的で、DMC業界における、ごく近年の進展はこの点に集中している。

本研究課題で扱っている擬ポテンシャルの問題も、その典型例といえる。擬ポテンシャル法は密度汎関数法や分子軌道法分野で醸成し整備しつつされた実装技術ともいえ、十分にオーソライズされた擬ポテンシャルライブラリも多く存在する。ところが、これらを量子モンテカルロ電子状態計算に用いても、なかなか満足いく結果を与えない。2004年の課題採択時点には、こうした事実や傾向のみは周知であったが、背後の病理について明確に答えることが出来なかった。これについても本研究課題の実施中に病理の粗筋を掴むことが出来た。

#### 量子モンテカルロ用擬ポテンシャル

量子モンテカルロ電子状態計算では、波動関数のコア近傍での「激しい」振る舞いをまともにサンプリングするために、擬ポテンシャルの原点における発散をカスプ条件で完全に相殺するか、あるいは、発散を持たないように擬ポテンシャルを作り直さない限り、数値的不安定性のために計算を遂行することは不可能となる。また内殻領域にもサンプリングが及ぶため波動関数の直交性を起源とするような交換の正確な扱いが肝要となる。こうした事情から量子モンテカルロ電子状態計算用途には原点に発散を持たないハートリー・フォック(あるいはディラック・フォック)擬ポテンシャルが必要であり、2000年以降、2,3のグループにより作成がなされてきた。実際、こうした擬ポテン

シャルを用いることで、軽元素の擬ポテンシャル計算の安定性は著しく向上する。ところが、本課題の対象である遷移金属元素に対しては、フォック項の非局所性に起因して内殻領域の偽電荷が遠方に影響するという病理が深刻になり、擬ポテンシャルの「品質」を一定に管理することは出来ない。現代のQMC計算が挑もうとしている精密計算においては、元素置換によるエネルギー差の評価が頻りに顔を出し、元素毎に異なる程度のバイアスが不可測的に含まれるのは大きな障碍である。

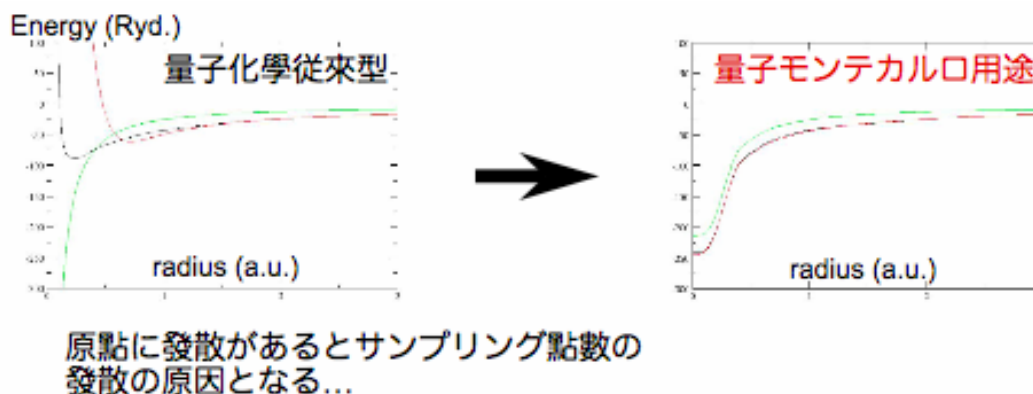


図:量子モンテカルロ用に生成したZn原子の擬ポテンシャル(右)と従来の量子化学計算用のLANL2DZ擬ポテンシャル(左)。横軸は原子の中心からの距離を示し、縦軸はポテンシャルエネルギーである。量子モンテカルロ用の擬ポテンシャルでは原点での振る舞いに注意が払われており、原点での発散が除去されている。

こうした病理を解決すべく、フォック項起因の遠方での異常な振る舞いを正しい漸近形に滑らかに接続させる処方が実装され、この手法に基づいた擬ポテンシャルがライブラリとして極く近年、整備されつつある。この擬ポテンシャルを用いれば、遷移金属元素を含む生体分子を、量子モンテカルロ法で高精度に扱うことが可能となるが、まず解決すべき問題として試行関数生成に用いる基底関数系を如何に準備するか?という問題がある。基底関数系と擬ポテンシャルは互いに整合したものでなければならず、コンベンショナルな擬ポテンシャルに対しては通常、基底関数系がセットで提供されている。ところが本課題で扱うような新規の擬ポテンシャルに対しては、これに整合した基底関数系をオーダーメイドで準備しなければならず、この手順確立は計算基盤整備的側面の強い研究となる。

#### 実施内容

そこで本研究課題では、特に遷移金属列元素の擬ポテンシャル計算を実現する基盤(「1:擬ポテンシャルへの置換技法」、「2:変分最適化技法」、「3:基底関数最適化技法」)を固め、系統的実用評価を行う事を目的とした。具体的な研究対象としてはポルフィリン遷移金属錯体をとる。この系は代表的生体分子としてそれ自身興味深い系であると同時に、遷移金属サイトの元素種をニッケル、銅、亜鉛と変化させることで、本課題の興味を中心である遷移金属の擬ポテンシャルを系統的に評価する舞台を与えている。

#### 経過と成果

16年度下半期の課題採択後、要素技術の整備を終え、17年度前期においては、まずZnポルフィリンに適用を進め拡散モンテカルロ計算を成功させた。平成17年度後期には、更にNi錯体、Cu錯体にも適用を進め、いずれもDMC計算の開始までに漕ぎ着けた。平成18年度には全エネルギー評価ではなく結合エネルギー評価に必要とされる統計精度を達成すべく体制を整え、18年度中には安定化計算を達成させた。19年度にはコアサイズや元素種の異なる系など系統的計算を運用し、その研究成果を原著論文にまとめている過程にある。

| CoreSize | AE         | Large   | Large       | Large       |
|----------|------------|---------|-------------|-------------|
| Ring     | cc-pvTZ    | 6-31G** | 6-31G**     | Trail-Needs |
| TM       | cc-pvTZ-NR | LANL1DZ | Trail-Needs | Trail-Needs |
| HFSCF    | 0.272      | 0.272   | 0.237       | 0.237       |
| B3LYP    | 0.257      | 0.240   | 0.252       | 0.273       |
| DMC      | -          | -       | -           | 0.265(1)    |

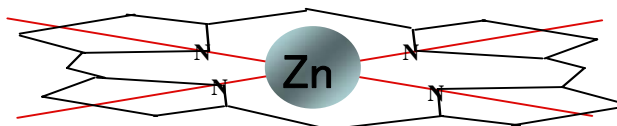


Table 1. ポルフィリン亜鉛金属錯体の亜鉛サイト結合エネルギーの評価(単位はハートリー)

## 5. 自己評価

3年間の研究実施による成果は大変大きなものである。量子モンテカルロ法電子状態計算は今後、益々普及するものと思われるが、擬ポテンシャル加工、基底関数系の調整といった基盤技術を押さえているのは、ノウハウ伝承の歴史が長い「老舗」の研究グループだけといってよい。量子モンテカルロ法電子状態計算の原理を理解し、計算コードの運用を習得しても、いざ研究策定を行おうとすると、途端に「基底関数系が自力で作れない」といった状況に陥り、既存ライブラリを用いても、計算は一向に安定せず、結局、そこで躓いてしまう。終了年度を迎えた現時点でも、諸外国新興グループの研究者と話をすると、この悩みを抱えているグループに出くわす事が多い。このような状況では自在な対象物質選定はとうてい望めず、当手法をナノテク物質設計のツールとするなどと標榜するには、まだまだ道が遠い。本手法を扱う研究者が我が国に少ない中、国際的に自立した研究拠点を為そうと考えたとき、擬ポテンシャル置換と基底関数系調整の要素技術を他力本願に放置する事に危機感を感じ、「実用化基盤の構築」という領域主旨に沿って研究の機会を頂いたが、今や計算対象に遷移金属が含まれていようが、フィジビリティについては全く躊躇することなく研究策定が出来るようになった。これは3年前の課題採択時点を思い起こすと大変感慨深い大きな進歩であるし、国際的にも大きなアドバンテージを確保したものと考えている。遷移金属元素を含んだ有機系は、生化学関連のみならず、物性物理やマテリアルサイエンスとしても近年、益々、注目の度合いを増しつつあり、計算対象として相談を受ける物質系には事欠かなくなってきた。表層には見えにくい真の基盤技術を確保した現在、いつも煩わされていた「大きなトゲ」が抜け、興味深い対象をターゲットとした応用計算でコンスタントな成果を確保する事が可能になったと言える。

## 6. 研究総括の見解

前園研究者は、並列高速計算機を使用し、これまで未整備基盤となっていた遷移金属元素芯の模型ポテンシャルを用いた量子モンテカルロ法電子状態計算技術を確立した。特に本手法のノウハウを持っている海外研究者との積極的な交流により本手法の国内でのシミュレーション技術の向上に大きく貢献したことを高く評価する。本研究により、遷移金属イオンを含む生化学物質群の高精度シミュレーションが可能となったが、すでに他のさきがけ研究者やCRESTの研究チームのシミュレーション手法の中にも取り入れられるなどその影響、効果は非常に大きい。今後は本研究成果の外部への発信を続け、さらにいろいろな分野への研究技術の展開を期待する。

## 7. 主な論文等

A さきがけの個人研究者が主導で得られた成果

(1) 論文(原著論文)発表

1. "A replacing procedure of QMC pseudo potentials for transition metal ions of porphyrin

complexes”, Jun Koseki, Ryo Maezono, Masanori Tachikawa, M.D. Towler, and R.J. Needs, in preparation.

2. “Fragmentation method combined with Quantum Monte Carlo calculations” Ryo Maezono, Hirofumi Watanabe, Shigenori Tanaka, M.D. Towler, and R.J. Needs, J. Phys. Soc. Jpn. 76, 064301 (2007).
3. “Equation of state and Raman frequency of diamond from quantum Monte Carlo simulations” Ryo Maezono, Andrea Ma, M.D. Towler, and R.J. Needs, Phys. Rev. Lett., 98, 025701 (2007).

(2) 特許出願  
なし

(3) 解説記事

1. 「ナノ・クラスタ科学における精密電子状態計算」前園 涼, ナノ学会会報第3巻2号87-95 (2005)、ナノ学会.

(4) 招待講演

1. “Biomolecular calculations using Ab Initio Quantum Monte Carlo technique combined with Fragment Molecular Orbital Method”, R. Maezono, H. Watanabe and S. Tanaka, 2005.12.19, PACIFICHEM 2005, PACIFICHEM, シェラトン・ワイキキ, ハワイ, 米国.
2. “第一原理量子拡散モンテカルロ法、分子科学計算を中心とした最近の進展”, 前園涼, 2006.3.6, スーパーコンピュータワークショップ2006「超高速シミュレーターが切り開く分子科学の諸相:若手研究者による理論・方法論展開とその展望」, 自然科学研究機構 計算科学研究センター, 愛知県岡崎市
3. “京速計算機と第一原理量子モンテカルロ法”, 前園涼, 2006.4.4, 第二回「計算科学による新たな知の発見・統合・創出」シンポジウム, 筑波大学 計算科学研究センター, つくば国際会議場(エポカルつくば)、茨城県つくば市
4. “Electronic structure calculations using Quantum Monte Carlo method”, Ryo MAEZONO, 2007.10.10, Cray Technical Workshop 2007, Cray Inc., 明治記念館 芙蓉の間、東京都港区
5. “拡散モンテカルロ法によるポルフィリンの第一原理計算”前園涼, 2008.3.8, 菅野シンポジウム(第2期第4回)「配位子場の科学が明かす先端物質の特性 一触媒・磁性・生理現象一」中央大学後楽園キャンパス(東京都文京区)

B その他の主な成果

- (2) 招待講演 4件