

「生きている」仕組みをひも解く。

い き も ん
IKIMON
T I M E S

vol. 12
2023 WINTER

理化学研究所
生命機能科学研究センター



BDRの研究

ネホリハホリ

分子のシミュレーションの専用コンピュータ

MDGRAPEのMDって、分子動力学(Molecular Dynamics)の略だから分子シミュレーションのコンピュータってことですよ。

簡単に言うと、原子を玉、原子と原子の間に働く力をバネに見立てて、分子がどういう形になるかとか、分子と分子がどのように相互作用するか、ということシミュレーションする専用コンピュータです。

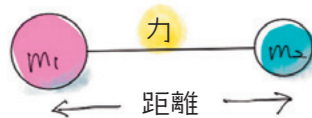
例えば新型コロナウイルスのタンパク質とそれに結合する薬剤の結合をシミュレーションをしたりしています。MDシミュレーションしてみるとよくわかるんですが、原子と原子がくっつくといっても、くっつく向きもいろいろあるんです。

計算の1ステップが1フェムト秒(fsec、10⁻¹⁵秒=1000兆分の1秒!)で、8分半くらいの動画でやっと1マイクロ秒(μsec、10⁻⁶秒=100万分の1秒)くらいの長さです。この長さでも10億回計算しています。アミノ酸の原子を全部一個一個ちゃんと計算しているんです。とはいえ、もっと長くやらないと、タンパク質の挙動をシミュレーションするには不十分なんです。

元は天体シミュレーション

MDGRAPEのGRAPEの方は、重力のGravityからですよ。話は1990年代までさかのぼるんですが、長野県の野辺山の電波天文台にいらっしゃる近田義広先生(現国

基本は、玉とバネ



その瞬間のm1とm2の距離と間にかかる力でm1とm2の動きを計算。これを繰り返す。ただ、これ(mx)が10万個とかあると、計算量が膨大になる…。100,000×100,000=10,000,000,000の組合せ。(=100億)

ヤクソジが、毎回研究者にネホリハホリ聞いて回る連載企画。

オリジナルマシンで『世界』と戦う

今回は、MDGRAPE(エムディーグレープ)という分子動力学シミュレーションを行う専用コンピュータの設計を担う大野さん。よく考えたらMDGRAPEの開発というのは1990年以前からやっているはずで、それってWINDOWS 3.1がようやく出てきたくらいの時代で、今から考えると非常に非力なコンピュータの時代に開発からやっているって、実はすごいのでは…?ということで、その歴史も含めてお話を聞いてきました。

立天文台名誉教授)から、専用コンピュータを作れば重力多体問題について計算できるのではないかと、という考えが出てきたんです。

多体問題は、いまのところ数値シミュレーションするしかないですからね。ニュートンの万有引力は無限遠まで影響があるので、例えば星が10億個あったら、10億個の全ペアの間に重力が働いているわけで、理論的には10億個×10億個の組み合わせの重力を一個一個計算しなきゃいけなくなってしまうんです。実際の実用的な計算プログラムでは近似アルゴリズムを使って組み合わせの数を減らしています。だからよく使われるアルゴリズムでは粒子の個数が10倍になっても計算量は二乗の100倍ではなく、30倍程度に収まるんですけどね。でも専用のハードウェアがあれば銀河とか球状星団という星の集団の計算がすごく加速するだろうと提案したんです。その提案を受けて杉本大一郎先生(東京大学教養学部教授、当時)が球状星団の進化の研究に使えとて開発に着手しました。重力(GRAVITY)の計算式を小分けにして多数の演算回路を並べて流れ作業で計算するパイプライン(Pipeline)方式ということでGRAPEと名付けられました。最初は重力のみを対象としていましたが、同じように粒子ペアに働く力を計算する分子動力学シミュレーションにカスタマイズしたバージョンとしてMDGRAPEも開発するようになりました。

そうか、基本的には重力問題も、玉とバネのモデルが適用できるんですね。MDGRAPEとGRAPEは、対象としている現象は違うんだけど、同じ問題を解くための専用コンピュータなんです。

専用コンピュータと汎用コンピュータ

専用コンピュータと汎用コンピュータって何が違うんですか? 簡単にいえば、専用コンピュータはある特定の計算に特化していて、他のことをやる能力は削ぎ落としているんです。筋肉質というか。例えば重力の計算だとF=G * (m1 * m2 / r^2)というニュートンの重力の式がありますよね。コンピュータはこの計算を一つずつやってくわけです。

m1とm2を掛け算して、その距離を2乗して…と言う感じですか?



大野 洋介 さん

(おおの・ようすけ) 理化学研究所 生命機能科学研究センター 計算分子設計研究チーム 上級技術

東京大学にて博士号を取得(天文学専攻)。学部生のころからGRAPEの設計・製作に関わり、観測天文学や他の専用計算機開発を経て、その後MDGRAPEに携わる。大阪勤務になってから映画の特別音響上映にハマった。



薬師寺 秀樹

(やくしじ・ひでき) 理研OBで、現在は神戸を中心に活動する事業開発人。分析化学、光学、バイオテクノロジー、ITなど幅広いバックグラウンドを持つ。理研をはじめとするアカデミアの技術・アイデアを事業にするため、アイデアを共有する場の開催から、資金調達、事業戦略立案など、さまざまな活動を行っている。

そうです。それを先程の銀河に10億個の星がある問題だったら、それを10億×10億回やるわけです。実際には、m1とm2の位置のxyz座標から距離rを割り出す、という計算も入ってきます。

でも、それって汎用コンピュータでもできますよね? 専用コンピュータの場合は、この計算のための回路が物理的にチップ上に作られていて、その計算しかできない。そのかわりに、メモリのやり取りを最小化することで計算速度を上げているんです。

とんがってますね。先ほどの新型コロナのタンパク質のシミュレーションは100万原子くらいなんですけど、こういう計算は「富岳」全体を使ってやっても性能が活かせないんですよ。

世界初のベタフロップスコンピュータ

天文も分子でも、それこそ「天文学的な数」を扱うわけですよ。組み合わせとかが問題なんです。玉の数を増やすと組み合わせは2乗で増えていきます。

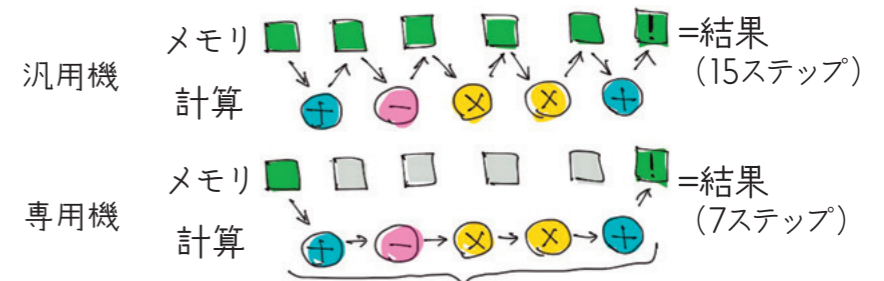
めっちゃめっちゃハイスペックが要求されますね。でも、全部が全部ハイスペックじゃなくてもいいんです。

どういことですか? 例えば粒子の数が10倍になると、計算はその組み合わせで計算量は100倍になります。だけど、メモリは粒子の数の情報を保持していればよいだけなので10倍あればいいんです。なので、計算だけ高速化していくという方針が取れるんです。そこを極めていって、3号機となるMDGRAPE-3ではコンピュータの計算能力を現す指標の一つであるフロップス(Floating point number Operations Per Second)で世界初のベタフロップスを実現したんです(ベタ=10¹⁵、毎秒1000兆回計算ができる)。ただ、専用コンピュータなので、有名なスーパーコンピュータのベンチマークには載せられなくて、TOP500とかのランキングには出てこないんですけどね。でも、理論上の計算能力はこの時点で世界一でした。

これは、もっと知ってほしい事実ですね。

Checkmark icon: オムレツを「たくさん」作る = フライパンがたくさんあればよい。 Week scaling diagram showing 12 frying pans.

専用機 = その計算しかできない。その分、速く計算できる。



計算手順も決まっているので計算回路を直結してメモリアクセスを減らせる

さらなる高速化を目指して

もっと長い時間のシミュレーションのためには、さらなる高速化が必要なんですよ。でも実は計算部分じゃないところが問題になってきたりするんです。一つは通信です。計算する部分とメモリの通信がボトルネックになります。計算量を上げると、通信が追いつかなくなる。一方で、通信が追いつくくらいに問題を小さくしてやると、通信ばかりで計算はほとんどしていない。というような意味のない状態になってしまうんです。

なるほど…。計算だけが速けりゃいいってもんでもないですね。一方で、たくさん台数つなげばいいってもんでもない、ということでもあります。この辺りはスケールの仕方の議論になります。

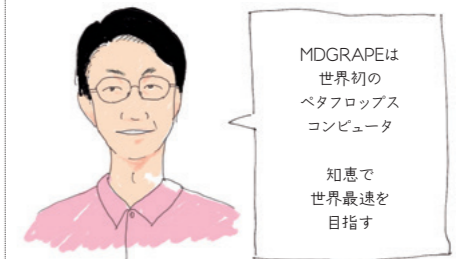
スケールの仕方? 大きく分けるとストロングスケールとウィークスケールという考え方があります。例えば、100人の職人と100個のフライパンがあれば、1個のオムレツを作るのと同じ時間で100個のオムレツができる。これはウィークスケールといいます。でも、これだと時間は100分の1にはなりません。だから1個のオムレツを100分の1の時間で作るには

Cross icon: ひとつのオムレツを「速く」作る。 = フライパンがたくさんあってもできない! Strong scaling diagram showing 100 frying pans.

どうしたらいいか、という問題に対しては違う考え方をしないといけないんです。これがストロングスケールです。あるいは100個のフライパンを持っていても100倍の大きさのオムレツにはならないんです。そのために100倍の大きさのフライパンを作ったときにきちんと動くかどうかというのが、「富岳」みたいなスーパーコンピュータが単純にたくさんのコンピュータをただつなげただけでは違うところなんです。

MDGRAPEの今後はどうなっていくんですか? 今は計算を少しモジュール的に分割してみたり、アルゴリズムの改良もしながら、次のコンピュータの設計をしているところです。

やー、勉強になりました! また世界一取ってほしいです!



編集後記

今回の面白いお話を聞いて、MDGRAPEみたいな専用計算機のことあまり知られていないのは、もったいないなと思いました。実際は専用のチップの製造なども必要で、その辺りの苦労話(小ロット生産がゆえ、とか)もお聞きしたんですが、話がてんこ盛りだったので今回は割愛。残念。

他の研究もネホリハホリ ▶

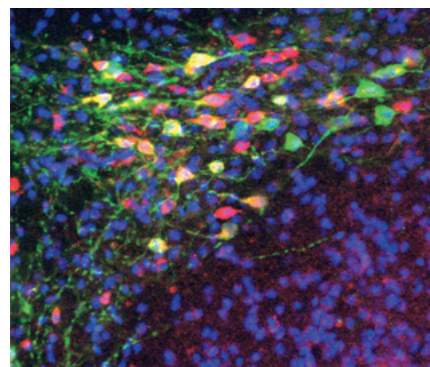


01

オキシトシン神経細胞の脈動を捉える

出産時の陣痛には波があります。ヒトの場合、最初は10分間隔ほどの陣痛が発来し、お産の進行とともにペースが速くなり、かつ一つ一つの波が高くなっていきます。この波を作り出している正体の一つが子宮収縮をつかさどるホルモン物質のオキシトシンです。オキシトシンを合成するオキシトシン神経細胞は、お産の進行に合わせて数分に一度激しく活動して大量のオキシトシンを血中に分泌します。また授乳の際に、オキシトシンは乳腺を収縮させて、貯蔵されていた母乳を乳管へと放出させます。幸長弘子 研究員、宮道和成チームリーダー（比較コネクティクス研究チーム）らは、オキシトシン神経細胞の脈動をリアルタイムに可視化する技術を開発しました。オキシトシン神経細胞の脈動を作り出す分子基盤や神経回路基盤の解明に貢献すると期待できます。また、オキシトシン系の活性化は神経疾患の治療戦略としても着目されていることから、本研究は母性機能の理解を超えた重要性を持つと考えられます。

Yukinaga H, Hagihara M, Tsujimoto K, et al. *Curr Biol* 32, 3821-3829 (2022)

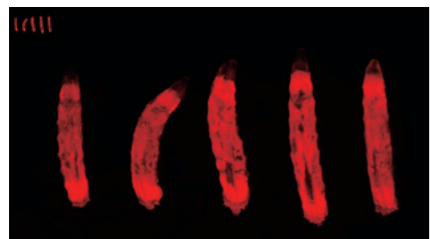


02

タンパク質欠乏をしのぐ 栄養適応の新機構

動物は、食事（餌）からの栄養吸収によって生きており、細胞レベルでも栄養不足を感知し対応することは生物が生き残るために重要です。実際、タンパク質摂取が制限されると、細胞はエネルギー消費を抑制する「飢餓応答」を引き起こし、栄養不良に適応しようとするのが知られています。小坂元陽奈 基礎科学特別研究員、小幡史明チームリーダー（栄養応答研究チーム）らは、ショウジョウバエを用いて、非必須アミノ酸の一つであるチロシンの量の低下がタンパク質欠乏を感知する機構であることを見いだしました。本研究結果は、栄養欠乏にตอบสนองする生命の基本的な仕組みを解明し、細胞の栄養感知異常や個体の摂食障害による疾患メカニズムの理解にも貢献すると期待できます。

Kosakamoto H, Okamoto N, Aikawa H, et al. *Nat Metab* 4, 944-959 (2022)



03

ES/iPS細胞からのヒト臓器の 間充織細胞作製法

近年、幹細胞からさまざまな臓器に類似した3次元構造（オルガノイド）を作製することが可能になってきました。臓器は、外環境と接する薄い上皮組織と、その裏打ち構造となる間充織によって構成されます。発生過程において臓器が機能的な構造へと成長するには、上皮組織と間充織が互いに作用し合うことが必要です。しかし、これまでの多くの研究は上皮組織にのみ焦点を当てており、間充織の発生はあまり注視されてきませんでした。このことが、オルガノイドを培養皿上で構築する上での大きな障害の一つでした。岸本圭史 研究員、森本充チームリーダー（呼吸器形成研究チーム）らは、これまで、正常発生において呼吸器や消化管の臓器間充織が分化する仕組みを明らかにし、種々の臓器間充織細胞を作製してきました。本研究ではさらに、胃と食道の間充織細胞を区別して作製する手法を確立するとともに、これらの手法の詳細をまとめ、ヒト幹細胞を扱う一定の経験があれば誰でも追試可能な手順書として発表しました。

Kishimoto K, Iwasawa K, Sorel A, et al. *Nat Protoc* 17, 2699-2719 (2022)



06

加硫天然ゴム中の未知構造が明らかに

パラゴノキから得られる天然ゴムはそのままで弾力性に乏しいですが、硫黄などと化学反応させると、伸び縮みするゴムの性質を現します。この工程を加硫と呼びます。加硫天然ゴムはタイヤなど私たちの日常で広く使われており、さらなる高性能化が求められています。また、リサイクルのために効率的な脱硫法（硫黄を除去する処理）の開発が求められています。しかし、加硫によってできた硫黄結合を含む構造は極めて複雑で、その詳細は未知のままでした。石井佳誉チームリーダー、大内宗城 客員研究員（先端NMR開発・応用研究チーム）らは、超高磁場核磁気共鳴（NMR）装置を使用し、加硫天然ゴムの特性を決めると考えられる構造の精密な解析に成功しました。本研究結果は、新しいゴムの合成法やゴムの再生に有効な脱硫法の開発にとって重要な知見であり、持続可能な社会の実現に貢献すると期待できます。

Kashihara K, Oouchi M, Kodama Y, et al. *Biomacromolecules* 23, 4481-4492 (2022)

07

食べ過ぎを防ぐ脳の仕組み

食欲は動物の根源的な欲求ですが、脳には過剰な摂食を防ぐための機能も備わっています。マウスは適切な量の餌を食べると、それ以上食べるのをやめますが、これは脳内で食欲を抑制する神経回路が活性化されるためだと考えられています。稲田健吾 基礎科学特別研究員、宮道和成チームリーダー（比較コネクティクス研究チーム）らは、マウスを用いて、食欲を抑制する脳の働きにホルモンの一種であるオキシトシンが必須であることを明らかにしました。本研究結果は、食欲と神経回路のつながりを解明する上で重要な知見であり、将来的にはヒトの肥満や摂食障害についての理解を深めるものと期待できます。

Inada K, Tsujimoto K, Yoshida M, et al. *eLife* 11, e75718 (2022)

05

世界一コンパクトな超1GHzの NMR装置の開発に成功

核磁気共鳴（NMR）装置は、磁場中に置かれた試料中の分子構造や物性を解析する装置で、医学、薬学、食品科学、材料科学といった幅広い分野で利用されています。NMR装置の性能は、磁場が高くなるほど大きく向上します。現在、世界各国で、超1ギガヘルツ（GHz、1GHzは10億ヘルツ）のNMR装置の開発が進められて

横浜キャンパス内託児施設

りけんキッズ横浜



▲理研の敷地内に設けられた職員専用の保育施設。研究職・事務職を問わず常時保育が利用できる。また、学会・シンポジウムなどが理研で開催される際は、一般参加者の一時保育にも対応。



◀保育室のようす。過去に利用した理研BDRのHYさんは「散歩しているのを見かけたり、同じ構内で保育していただけるのが安心でした。ハロウィンなど季節のイベントも親子で楽しめました。」と話す。



▲施設の全景。手前から、りけんキッズよこはま、中央NMR棟（ドーナツ型）、西NMR棟（タケノコ型）。奥に見えるのは鶴見川。

高校生のわたしたちが取材しました。



Vol.12

研究者にズームイン



心臓再生研究チーム
研修生
佐田 泰

(さだ・たい)山口県出身。中央大学法学部卒、しばらくフリーターの後、島根大学医学部に進んで医師として数年間勤務。現在は博士号取得を目指して大阪大学大学院在学中。バスケットボールで国体に選出されたり、映画出演もあるなど、やりたいことはなんでもやってみる、が信条。

私たちはヒトの体に起こる不思議なことに興味があり、将来の進路として理系・医療系を考えていたので、医師でありながら研究も行っている異色の研究者である佐田さんにインタビューすることにしました。理研という日本を代表する研究所でのインタビューをすることに少し緊張しましたが、学校では学べない発見や、そこで真摯に研究と向き合う方と話してみたいと思い、参加しました。

他の研究者にもズームイン



兵庫県立
宝塚高等学校
3年生
のみなさん

理系一筋ではないけれど、今は研究に夢中

Q 理研に入るまでの経歴を教えてください。

A 高校時代は部活以外にはこれといって何をしてたわけでもなく、テキストに過ごしていました。大学進学を考えた時に、その時選べる一番難しいところという理由で法学部を選びました。しかし卒業後は弁護士として働くわけではなく、段ボールをつぶすバイトなどをして数年間を過ごしました。そんな中で今までは全く違う方向へと進みたいと思いついた、医学の道を目指しました。医学部に進学すると今度は研究の面白さに惹かれ、医師免許取得後に大阪大学の大学院に進学して、所属する研究室を選ぶ時に理研の研究室で研究することにしました。

Q 理研の研究室を選んだ理由を教えてください。

A 理研には連携大学院という制度があって、協定がある大学の大学院生を理研の研究者が指導してくれます。研究室を選ぶ時にはもちろん大阪大学の教授の研究室も選べるのですが、理研は外国人研究員の割合が高く、セミナーも英語でやっていたりして、自分の研究をするのと同時に留学気分を味わったり異文化交流も行えるかなと思ったので、行ってみたいと思いました。

Q なぜ「心臓再生」をテーマとする研究室を選んだのですか？

理研といえば学生時代から理系一筋の方々ばかりだと思っていましたが、お話を聞く中で研究者にもさまざまな方がいて、文系出身でありながら進路変更をした結果、研究の道に進まれた方がいることに驚き、さまざまな考えを持った方々で研究を行っているということを感じました。立派な施設に緊張していましたが、研究されている方は日々試行錯誤しながら、苦戦しながらも進んでいるということに親近感が湧き、一つのことに邁進している姿勢にかっこよさを感じました。

取材・執筆者 兵庫県立宝塚高等学校3年生
江口 詩桜里、太田原 麻優、千葉 真依、天満 愛佳

A 研究室の名称が「心臓再生」というわかりやすいネーミングだったのが決め手でした。他の研究室より何をしているのかわかりやすい!と思って飛び込みました。最初の志望動機はそのようなものですが、研究を進めるなかで他の研究者の方々の熱意を強く感じ、今では「心筋梗塞後の後遺症をなくすこと」や「心臓の再生メカニズムを明らかにする」などといったことに興味があります。心筋梗塞自体を未然に防ぐというよりは、むしろ心筋を再生させることで心筋梗塞後の後遺症を改善させることが目標です。心筋が再生しないからこそ、心筋梗塞で心臓が傷ついてしまうと後遺症に苦しむのです。そのあたりをなんとかできないかなあといい好奇心が今の原動力です。

Q 心臓は再生するんですか？

A 哺乳類でも胎児期や生まれた直後には心臓の再生能力があります。しかし、両生類や魚類などは大人になっても再生能力は維持されるのですが、哺乳類の心臓は生まれてしばらくすると再生能力を失ってしまいます。その謎に迫りたくて研究をしているのですが、胎児期や生まれてすぐの数日間のみ心筋細胞の中で粒状に観察できるタンパク質があります。このタンパク質は、生後、心筋細胞が大きくなっていくと消失してしまいます。このタンパク質が消失する時期が心臓の再生能力が消失する時期と一致しているため、心臓が再生するために重要なタンパク質なのではないかと考えています。

（インタビューを終えて）



もっと知って!

BDR

セミナーやシンポジウム、イベントなどのアウトリーチ活動を通じて、研究内容やその成果を伝えています。

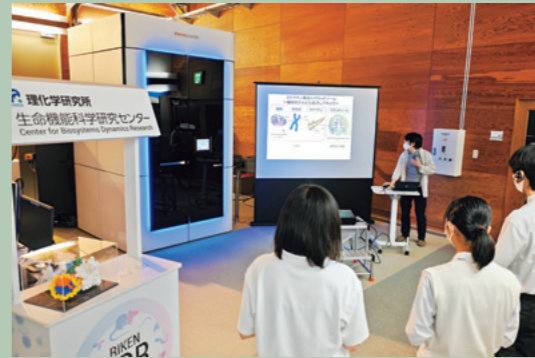
活動報告 2022年10月~12月

一般公開を開催しました

10月22日に横浜地区で、10月29日に神戸地区で、それぞれ一般公開を開催しました。

コロナ禍の影響で昨年と一昨年は現地開催を見合わせていましたが、今年は両地区とも人数制限はあるものの3年ぶりに市民の皆さまを研究所内にお迎えして開催しました。

横浜地区で行われた「理化学研究所・横浜市立大学一般公開~未来のたね~」ではBDRの横浜地区の研究者らが、子どもたちと一緒に蛍光タンパク質を使った実験や、糖質を燃料にしたバイオ燃料電池の実験を行いました。また、NMR(核磁気共鳴)やクライオ電子顕微鏡の見学ツアーでは、実際の装置の前に熱心に質問をする中高生や大学生の姿も見られました。



神戸地区で行われた「理化学研究所一般公開in神戸 生まれ!未来のサイエンティスト」では、BDRの大阪地区と神戸地区の研究者が集まり、研究室を案内したり、講演を行ったり、ポスターを展示したりしました。研究室の中や展示したポスターの前で研究者が解説を行い、来場者も熱心に質問していました。

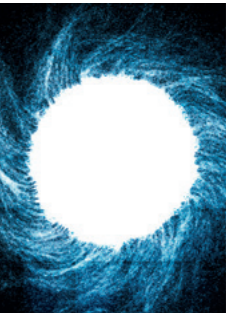


横浜キャンパスの見学を再開

感染症対策のため受け入れを見合わせていた横浜キャンパスの団体見学の受け入れを再開しました。8月25日に桜丘中学・高等学校(東京都北区)が、12月12日にJSTさくらサイエンスハイスクールプログラムで来日した高校生が、BDR横浜キャンパスのNMR装置やクライオ電子顕微鏡を見学しました。



表紙はこれ!



青い太陽? 実は...

これは細胞の塊とそこから流出する神経幹細胞の集団。この細胞はその細長い形状の向きを揃え合って塊から放射状に這い出てきますが、その際のわずかな右曲がりの細胞運動が集団になることで強調され、肉眼でも見えるほどの時計回りの渦になるようです。

◎画像提供: 生体非平衡物理学理研白眉研究チーム

いきもんタイムズ vol.12
2023 WINTER

発行日/2023年2月10日
発行者/理化学研究所
生命機能科学研究センター
(RIKEN BDR)
神戸市中央区港島南町2-2-3
E-mail: bdr-riken@ml.riken.jp
https://www.bdr.riken.jp/
記事中の表記は原則発表当時のものです



BDRについて、もっと詳しい情報は

