

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：34315

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22136004

研究課題名（和文）細胞モデルに基づく臓器モデル記述系と並列実行系に関する研究

研究課題名（英文）Parallel Simulation System for Description Language based Organ Model using Detailed Cell Model

研究代表者

天野 晃（Amano, Akira）

立命館大学・生命科学部・教授

研究者番号：60252491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 48,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、形式的に記述された細胞の機能モデルを元に、多数の細胞で構成される臓器モデルの記述を行い、さらに、複数の細胞で構成される臓器モデルについて、細胞ごとに時間スケールや空間スケールが異なる複雑な計算スキームを記述した計算方法記述ファイルを用いて大規模並列計算機でシミュレーションを行うシミュレーションプログラムを自動生成するシステムを実現した。

研究成果の概要（英文）：In this project, we have first proposed an organ level description language which can describe organ level model consists of multiple cell models. We also proposed a description language with which complex calculation schemes for PDE can be described. Finally, we have constructed a simulation program generation system which use organ model which is described by the proposed language and calculation scheme which is described by the proposed description language.

研究分野：生体機能シミュレーション

キーワード：生体生命情報学 細胞モデル モデル記述言語 心臓モデル 自動並列化

1. 研究開始当初の背景

ライフサイエンス分野の研究速度は速く、一つの現象に限っても、数千種類の物質や反応の経路が知られていて、さらに日々知見が増加する場面も多い。このようなモデルを迅速に構築・評価するために、モデルを数式として記述して、実験条件に応じたプログラムを自動的に生成する研究が進んでおり、記述形式として、細胞モデルや代謝経路の記述を目的とした CellML, SBML, in silico ML 等の研究が進んでいるが、現在は単一細胞や現象を対象とした集中定数系のモデルが多い。臓器としての計算を行う場合、反応の伝播や物質の拡散、位置によるモデルの違い等を再現するため、3次元空間に分布する多数のモデルを扱う、分布定数系のモデル記述が必要になる。このような研究としては FieldML や FML 等があるが、現状ではまだモデルを記述した後の計算エンジンが存在しない等の問題から、実利用を通じた現実的な記述系の構築は進んでいない状況である。

一方、ノートパソコンからスーパーコンピュータまで、計算機は並列化されているにもかかわらず、並列計算プログラミングの困難さから、シミュレーション研究の現状では、特別な専門家が大規模な問題を解く際に並列化を行う場面以外では、有効に活用されていない。臓器レベルのシミュレーションには、並列化効率を上げることよりも、自動並列化による簡単な並列化が急務である。

そこで、本研究では、心臓の電氣的興奮現象を例として、分布定数系によるモデルの形式的記述と、分布定数系モデルの自動並列計算を実現する。

2. 研究の目的

本研究では、次の項目を実現する。(1) 組織・臓器を記述する数式の分布定数系モデルの記述言語として、複数種類の細胞から構成される複雑な臓器モデルの形式的記述言語を確立する。特に、細胞パラメータが空間的に変化するモデルと、外部から与えられる刺激等の境界条件が必要十分に記述可能な記述系を目標とする。(2) 数式として表現された分布定数系モデルを計算機で扱える離散計算に変換する方式の研究として、従来あまり検討されて来なかった常微分方程式や偏微分方程式等の連続式を時間・空間方向に離散化する方法に関する記述言語を構築し、さらに、実際に記述された臓器モデルのシミュレータとして、モデルからプログラムコードを自動生成するシステムを実現する。(3) 大規模離散モデルの自動並列化として、複雑度が高い多種の細胞から構成される臓器モデルの自動並列化を目標とする。

3. 研究の方法

(1) 臓器モデルの記述系構築

組織や臓器などの複雑なモデルの記述には、モデルを構成する個々の細胞や代謝系な

どのモデルの記述に加えて、要素間に生じる反応や物質の拡散、多数の細胞等の構成要素の空間配置とそれらの関係を記述する必要がある。本研究では、細胞等の要素モデルの記述には in silico ML 及び SBML を用いることを検討し、これらを利用した臓器モデルの記述系として次の要素の記述形式およびその処理系を構築する。心臓における心房筋細胞、心室筋細胞、洞房結節細胞、プルキンエ細胞等、複数の細胞モデルが混在する組織・臓器モデルの記述、内膜から外膜に向かって変化する心室筋細胞のように、要素モデルのパラメータが空間的な分布を持つモデルの記述。空間の記述系としては、初年度は形状変形は扱わないこととし、代謝、電気、流体のみを対象とした記述を検討し、順次拡張していくことを検討する。

(2) 分布定数系離散化スキームの記述

臓器モデルの記述は、時間・空間方向に連続な微分方程式として表現される。このような数式は実際に計算機で計算する場合には、時間・空間方向に離散化し、4次元空間の格子にパラメータが分布するとして、多くの場合、パラメータの時間発展を計算することになる。このとき、微分方程式の離散化において、離散点からの微分値の計算、離散時間の微分方程式の数値解法には様々な計算方法があり、さらに複数種類の要素モデルから構成される複雑なモデルの連成計算を行う場合には、これらのモデル間の時間・空間の同期方法を記述する必要がある。このような連続式の離散化に関しては計算力学分野で精力的に研究が行われており、本研究では、これらの研究に基づいて、差分に関する離散化スキーム、微分方程式の時間発展計算法の記述、連成計算における時空間の扱いの記述に関して形式的記述言語を構築する。

(3) 大規模数式系の並列化

記述系によって記述された組織・臓器モデルは、時空間の離散格子点に関する数値計算式の集合として表現される。従来から提案されている様々な記述言語が広く普及しない原因の一つに、記述言語で記述されたモデルを実行するシミュレータが存在しないことが挙げられる。本研究では、初年度から、対象を限定して実際に実行可能なシミュレータを構築していく。具体的には、比較的簡易な単一要素モデルで構成される組織モデルを対象として、モデルの並列プログラムを自動生成する処理系を構築する。この場合、従来から行われている要素分割による並列化が有効であり、具体的な計算モデルとして、心臓における興奮伝播現象をとりあげ、中規模モデルを小規模な PC クラスタで計算するシステムを実現する。

(4) 複雑なネットワーク構造を持つ細胞モデル計算の並列化

ライフサイエンス分野の研究成果を考えると、今後はより複雑なモデルについて、中規模な組織モデルにおける要素間作用の解析が重要になってくると考えられる。集中定数系のモデルとして記述される細胞モデルにおいても、シグナル伝達系などの計算は複雑な変数間依存関係を持つネットワークになる。従来広く行われてきた要素分割的並列化は、多量の配列変数に関する一様な数式を扱う問題に有効であるが、複雑なネットワーク構造を持つモデルの並列化には向かない。ここでは、単一細胞内の代謝ネットワーク等の複雑なグラフ構造として表現されるモデルについて、グラフの分割アルゴリズムを用いた自動並列化方式を実現する。このような並列化は、個々の研究者がデスクトップPCでモデルを構築する際に極めて有効であると考えられる。

(5) 臓器モデル実験プロトコル記述言語

心臓の興奮伝播現象等を扱う場合、体外式除細動器等に代表される外部からの電圧刺激等、境界条件を手続き的に指定することが必要になる。形式的記述言語によるモデルの記述と、手続き的記述を合わせてシミュレーションを行う場合、記述可能なモデルにギャップがあり、そのギャップが生じないように記述言語を設計する必要がある。申請者らで提案している実験プロトコル記述言語は、このような問題を解決したものであり、この方式を元に、大規模モデルの実験プロトコル記述系を構築する。また、実験プロトコルとシミュレーションモデルを合わせてプログラムを自動生成するシステムを構築する。

4. 研究成果

(1) 集中定数系及び分布定数系モデル計算スキーム記述言語

本グループでは、phml で記述された集中定数系多階層生体機能モデルについて、複数の時間スケールや計算方法が混在する複雑な計算スキームを記述する記述言語 TecML (Time Evolution Calculation Markup Language) を提案した。さらに、この言語を発展させ、分布定数系モデルについても、基本的な計算スキームを記述可能な言語を設計した。TecML を用いることで、複雑な計算スキームを宣言的に記述することが可能になり、様々な計算方法をシミュレーションプログラムとは独立に整備することが可能になり、多階層生体機能モデルの計算方法の種類を大きく増やすことができた。

(2) 記述言語で記述された分布定数系モデルに対するプログラム自動生成システム

TecML を用いたシミュレーションを実現する汎用ツールとして、CellCompiler を構築した。このツールでは、phml あるいは CellML

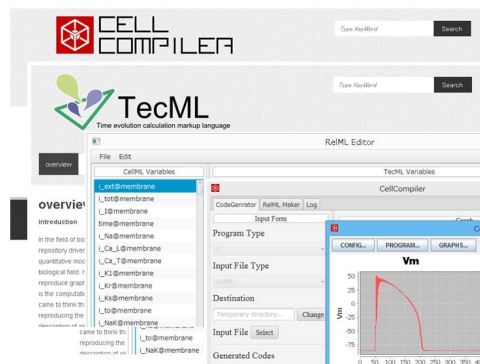
で記述された多階層生体機能モデルを入力とし、生体機能モデルに含まれる変数について、TecML で指定される計算手順のどの部分で計算されるかを指定する入力を与えることで、複雑な計算スキームでモデルを計算するプログラムを自動生成する。また、計算手順の指定を変更することにより、どの変数を微分計算で計算し、どの変数は定数として扱うかを柔軟に変更できるようになったため、実際の電気生理実験等で用いられる実験プロトコルの計算に柔軟に対応可能なシミュレーションプログラムを生成可能となった。



構築した CellCompiler の入出力

(3) 記述言語で記述された分布定数系モデルに対する大規模並列プログラム自動生成システム

細胞内や臓器全体の空間的な広がりを扱う分布定数系モデルについては、phml や CellML で記述された複数の生体機能モデルで構成される分布定数系モデル記述入力に対して、大規模な並列シミュレーションプログラムを生成可能な機能も CellCompiler の機能として実現した。分布定数系モデルの計算スキームは一段階法に限定されるが、大規模な心臓モデルにおける興奮伝播現象等が計算可能となった。特に、本システムはプログラムを生成するため、生成したプログラムに対する用手的な修正が容易であり、さらに、スーパーコンピュータ等の汎用性が低いハードウェアに対しても、機種固有の最適化ツールを利用した高速化などが実現しやすい。なお、実現したツールは、全てウェブページにて一般に公開している。



CellCompiler および TecML のウェブページとツールの実行画面

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

K. Asakura, C. Cha, H. Yamaoka, Y. Horikawa, H. Memida, T. Powell, A. Amano, A. Noma

EAD and DAD mechanisms analyzed by developing a new human ventricular cell model

Progress in Biophysics and Molecular Biology, 116(1):11-24, 2014.

DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2014.08.008

査読有

細木ゆかり, 小池千恵子, 竹田有加里, 天野晃

杆体・錐体視細胞光応答機構初期過程モデルによる視物質一トランスデューション間シグナル増幅現象の再現

生体医工学, Vol. 52, No. 3, pp.145-155, 2014. DOI:10.11239/jsmbe.52.145 査読有

長谷川雄基, 三島充晴, 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也

貫壁性不均一性が心エネルギー効率に与える影響に関する理論的解析

生体医工学, Vol. 52, No. 3, pp.129-135, 2014. DOI:10.11239/jsmbe.52.129 査読有

嶋吉隆夫, 久保田 悠太, 天野 晃, 松田 哲也

局所酸素消費量分布解析のための心筋組織微小循環シミュレーションモデル

生体医工学, Vol.51, No. 4, pp.248-253, 2013. 査読有

ブンザラン フロレンシオ ラスティ, 山下義陽, 川端真成, 嶋吉隆夫, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃

形式的に記述されたPDE 解法スキームに基づく分布定数系生体機能モデルシミュレーションコード生成システム

生体医工学, Vol. 50, No. 6, pp.666-674, 2012. 査読有

Eun Bo Shim, Thomas Heldt, Akira Amano, and Kyehan Rhee

Computational Analysis of Cardiovascular Hemodynamics

Computational and Mathematical Methods in Medicine, Vol. 2012 pp.1-2, 2012. DOI:10.1155/2012/260396 査読有

Florencio Rusty Punzalan, Yoshiharu Yamashita, Naoki Soejima, Masanari Kawabata, Takao Shimayoshi, Hiroaki Kuwabara, Yoshitoshi Kunieda, and Akira Amano

A CellML Simulation Compiler and Code Generator Using ODE Solving Schemes

Source Code for Biology and Medicine, 7:11, 2012. pp.1-11, DOI:10.1186/1751-0473-7-11 査読有

山下義陽, 副島直樹, 川端真成, ブンザ

ランフロレンシオラスティ, 嶋吉隆夫, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃

形式的に記述されたODE 解法スキームに基づく CellML シミュレーションコード生成システム

生体医工学, Vol.50, No.1, pp.68-77, 2013. 査読有

王裕ブン, 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也

心機能評価可能なヒト乳児循環動態シミュレーションモデル

電子情報通信学会論文誌 Vol. J95-D, No.2, pp.331-338, 2012. 査読有

Takeda Y, Amano A, Noma A, Nakamura Y, Fujimoto S, Inagaki N

Systems Analysis of GLP-1 Receptor Signaling in Pancreatic {beta}-cells.

Am J Physiol Cell Physiol., 301(4):C792-803, 2011. DOI:10.1152/ajpcell.00057.2011 査読有

Cha CY, Santos E, Amano A, Shimayoshi T, Noma A

Time-dependent changes in membrane excitability during glucose-induced bursting activity in pancreatic {beta} cells.

J Gen Physiol. 2011 138(1):39-47 DOI:10.1085/jgp.201110612 査読有

〔学会発表〕(計 43 件)

Yohei Suzuki, Takeru Arita, Shigeru Komiyama, Punzalan Florencio Rusty, Takao Shimayoshi, Yoshitoshi Kunieda, Akira Amano

CellCompiler: Multiscale biological function model simulator which can use complex calculation schemes

日本生理学会大会, 2015.3.21. 神戸国際会議場(兵庫県)

桑幸生, 前濱貴哉, ブンザラン フロレンシオ ラスティ, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃

分布定数系生体機能モデルの並列シミュレーションにおけるデータ分割改善手法

電子情報通信学会技術報告, MBE 研究会, 2015.3.17. 玉川大学(東京都)

小見山繁, 多々良泰基, ブンザラン フロレンシオラスティ, 嶋吉隆夫, 國枝義敏, 天野晃

複雑な数値計算スキームに対応する漸化式からの計算プログラム多重ループ構造抽出アルゴリズム

電子情報通信学会, MBE 研究会, 2015.3.17. 玉川大学(東京都)

天野晃

Program Code Generation System for Multi-scale Biological Function Models that require Complex Coupling Calculation Schemes

第 53 回生体医工学会大会, OS2-02-2, 2014.6.25. 仙台国際センター(宮城県)
天野晃
医療応用を目指した生体機能シミュレーション
第 58 回システム制御情報学会, 223-1, 2014.5.22. 京都テルサ(京都府)
野間 昭典, 天野 晃
心筋細胞モデルによるシミュレーションを基盤とした心臓生理学教育
第 91 回日本生理学会大会, 2SL09F, 2014.3.17. 鹿児島大学(鹿児島県)
川端真成, 鷲尾直大, 荒川真帆, プンザランフロレンシオラスティ, 嶋吉隆夫, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃
漸化式形式で記述された ODE 解法に基づく生体機能シミュレーションプログラム生成システム
生体医工学シンポジウム, 2013.9.21. 九州大学(福岡県)
Florencio Rusty Punzalan, Yoshiharu Yamashita, Masanari Kawabata, Takao Shimayoshi, Hiroaki Kuwabara, Yoshitoshi Kunieda, Akira Amano
Code Generator for Distributed Parameter Biological Model Simulation with PDE Numerical Schemes
IEEE EMB Conference 2013. 2013.7.4. 大阪国際会議場(大阪府)
天野晃
形式的記述された組織・臓器モデルのための汎用シミュレーションシステム
慶応大学 e-Cell ワークショップ, 2012.11.26. 慶応大学湘南藤沢キャンパス(神奈川県)
天野晃, 嶋吉隆夫, 國枝義敏
形式的記述された組織・臓器モデルのための汎用シミュレーションシステム
心電情報処理ワークショップ, 招待講演, 2012.10.28. 熱海後楽園ホテル(静岡県)
プンザランフロレンシオラスティ, 山下義陽, 川端真成, 嶋吉隆夫, 桑原寛明, 國枝義敏, 天野晃
形式的に記述された PDE 解法スキームに基づく臓器モデルシミュレーションコード生成システム
生体医工学シンポジウム, 2012.9.7. 大阪大学(大阪府)
Akira Amano, Masanari Kawabata, Yoshiharu Yamashita, Florencio Rusty Punzalan, Takao Shimayoshi, Hiroaki Kuwabara, Yoshitoshi Kunieda
A Program Code Generator for Multiphysics Biological Simulation using Markup Languages
IEEE EMBC 2012, 2012.9.1. San Diego(USA)
天野 晃
多階層モデルとしての心臓拍動シミュレーション

第 51 回 生体医工学会大会, オーガナイズドセッション「心臓の多階層生体機能学を目指した成果と進展」, OS2-05-2, 2012.5.11. 福岡国際会議場(福岡県)
Akira Amano
Description Language of Calculation Scheme for Automatic Simulation Code Generation
CellML Workshop, 2012.3.13. Auckland(New Zealand)
Masanari Kawabata, Yoshiharu Yamashita, Florencio Rusty Punzalan, Yoshitoshi Kunieda, Akira Amano
A Program Code Generator for Multiphysics Biological Simulation using Markup Languages
International Workshop on Innovative Architecture for Future Generation High-Performance Processors and Systems 2012, 2012.1.10. Hawaii (USA)
Yoshiharu Yamashita, Yuichiro Hayashi, Naoki Soejima, Masanari Kawabata, Punzalan Florencio Rusty, Takao Shimayoshi, Hiroaki Kuwabara, Yoshitoshi Kunieda, Akira Amano
A Parallel CellML Simulation Program Generator with a Nonlinear Simultaneous Equation Solver
International Workshop on Innovative Architecture for Future Generation High-Performance Processors and Systems 2012, 2012.1.11. Hawaii (USA)
Florencio Rusty Punzalan, Masanari Kawabata, Akira Amano
A System for Generating Program Code for Multiscale and Multiphysics Biological Simulation using Markup Languages
The 4th Osaka University Global COE International Symposium on Physiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine, 2011.11.23. 千里ライフサイエンスセンター(大阪府)
Yoshiharu Yamashita, Naoki Soejima, Masanari Kawabata, Punzalan Florencio Rusty, Takao Shimayoshi, Hiroaki Kuwabara, Yoshitoshi Kunieda, Akira Amano
A CellML Simulation Program Generator using ODE Solving Scheme Description
The 4th Osaka University Global COE International Symposium on Physiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine, 2011.11.23. 千里ライフサイエンスセンター(大阪府)

[その他]

ホームページ等

CellCompiler Webpage
<http://www.cellcompiler.org/>

TecML Webpage
<http://www.tecml.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

天野 晃 (Amano Akira)

立命館大学・生命科学部・教授

研究者番号：60252491

(2) 研究分担者

國枝 義敏 (Kunieda Yoshitoshi)

立命館大学・情報理工学部・教授

研究者番号：90153311

嶋吉 隆夫 (Shimayoshi Takao)

京都大学・情報学研究科・助教

研究者番号：60373510